



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة الشهيد حمه لخضر الوادي

Université Echahid Hamma Lakhdar – El Oued

كلية العلوم الطبيعية والحياة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

قسم البيولوجيا

Département de Biologie



MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention de diplôme de Master Académique en Sciences Biologiques
Spécialité : biodiversité et physiologie végétale

THEME

**Docking moléculaire et prédiction ADMET des composés
de l'huile essentielle de *Marrubium deserti***

Présenté par:

- Guemmoula Fouzia
- Mefti Sarah

Devant les jury composé de :

- | | | |
|-----------------------------|-----------|---------------------|
| ➤ Pr. ALIA Fatma | Président | université, El Oued |
| ➤ Pr. CHEMSA Ahmed Elkhalfa | Encadrant | université, El Oued |
| ➤ Pr. CHENNA Adala | Examineur | université, El Oued |

Année universitaire 2023/2024



Remerciements


Nous remercions tout d'abord Dieu tout-puissant, car c'est grâce à Sa grande grâce que nous avons pu atteindre ce jour.

Nous exprimons notre gratitude envers Monsieur Chemsah Ahmed Elkhelifa pour ses conseils, sa patience, sa compréhension, ses conseils et ses orientations tout au long de la préparation de ce travail.

Nous tenons également à remercier sincèrement Dr Aliya Fatima et Dr Chenna Adala pour avoir accepté de discuter de notre mémoire.

Nous remercions tous les enseignants de l'Université Echahid Hamma Lakhdar El Oued pour les efforts considérables qu'ils ont déployés et continuent de déployer pour transmettre les connaissances aux étudiants.

Nous exprimons notre sincère gratitude à tous ceux qui ont contribué à la préparation de ce travail.



Dédicace

*Je dédie cet ouvrage à l'homme qui a cru en moi et m'a soutenu
dans mes moments*

*les plus difficiles, et qui a sacrifié tout ce qu'il avait pour moi :
mon cher père.*

*À la lumière de ma vie, la grande femme qui m'a appris la
patience et la persévérance, dont les prières m'entouraient
partout et qui était toujours à mes côtés : ma chère mère.*

*Tous les mots de remerciement ne vous rendront pas justice.
J'espère devant Dieu que je serai à la hauteur de vos attentes et
que Dieu vous protège.*

*À mes chers frères Malika, Soumia, Iman, Abdul Jalil, Walid et
Hani, vous êtes la source de ma joie et de mon soutien. Que
Dieu vous protège, illumine votre chemin et vous aide à réaliser
vos souhaits les plus chers.*

*À tous les membres de la famille Guemmoula, jeunes et vieux,
ainsi qu'à mes amis, vous avez tout mon amour et mon respect.*

*Tout mon amour, respect et appréciation à notre collègue Sarah,
je suis très fier de travailler avec vous.*

...Fouzia



Dédicace

C'est avec profonde gratitude et sincères mots, que je dédie ce modeste mémoire à mes chers parents mon père et ma mère; qui ont sacrifié leurs vies pour ma réussite et m'ont éclairé le chemin par leurs prières et conseils judicieux.

J'espère qu'un jour, je pourrai leur rendre un peu de ce qu'ils ont fait pour moi, que dieu leur prête bonheur et longue vie.

Je dédie aussi ce travail à l'homme de ma vie sans lui je ne serai pas a cette place. Je le remercie pour tout ce qu'il a fait pour moi sa patience et son encouragement constant je le souhaite une longue vie pleine de joie santé et bien-etre

A mes cher frère Hichem et Amir et sa femme M la source de ma joie et de mon soutien. Que Dieu vous protège, illumine votre chemin et vous aide à réaliser vos souhaits les plus chers.

Ma chère binôme fouzia, je te souhaite le succès dans ta vie académique et professionnelle

A tous les Professeurs qui m'ont enseigné tout au long de mon parcours universitaire

A tous ceux qui m'aiment

....Sarah



Résumé

La nouvelle technique de criblage virtuel par docking moléculaire représente une innovation prometteuse dans les domaines de la chimie biologique et de la pharmacie. L'objectif de cette étude est d'utiliser cette méthode pour découvrir les composés présents dans l'huile essentielle de la plante désertique *Marrubium deserti* et prédire leur activité thérapeutique contre les micro-organismes, le cancer et Alzheimer. En tant qu'antioxydants.

La modélisation et la simulation moléculaires ont été réalisées à l'aide du programme AutoDock sur 37 composés. Les résultats ont montré que 21 composés étaient capables d'interagir avec les protéines cibles 2HYY, 1JJ, 3EUB, 4EY7 et 3GD4 de manière stable et efficace, notamment le t-cadinol, le 7-épi- α -Eudesmol et l' α -muurolol.

Sur la base de ces résultats prometteurs, l'activité thérapeutique de ces composés a été prédite en ce qui concerne leur activité antioxydante, antimicrobienne et anticancéreuse. De plus, la pharmacocinétique a été analysée à l'aide de sites spécialisés tels que SwissADME, Protox et pkCSM. Les résultats ont montré une bonne concordance avec les règles ADME, indiquant la possibilité de disponibilité de ces composés en tant que traitements efficaces par voie orale.

Cependant, des études expérimentales sont nécessaires pour valider les résultats théoriques, et la poursuite de la recherche dans ce domaine est recommandée afin d'explorer davantage les applications thérapeutiques des composés dérivés des huiles essentielles de plantes.

Mots-clés : Docking moléculaire, *Marrubium deserti*, Activité thérapeutique, AutoDock, ADME.

Abstract

The novel technique of virtual screening by molecular docking represents a promising innovation in the fields of biological chemistry and pharmacy. The aim of this study is to use this method to discover the compounds present in the essential oil of the desert plant *Marrubium deserti* and predict their therapeutic activity against microorganisms, Alzheimer and cancer, and as antioxidants.

Molecular modeling and simulation were performed using the AutoDock program on 37 compounds. The results showed that 21 compounds were able to interact with the target proteins 2HYY, 1JIJ, 3EUB, 4EY7, and 3GD4 stably and efficiently, notably t-cadinol, 7-epi- α -Eudesmol, and α -muurolol.

Based on these promising results, the therapeutic activity of these compounds was predicted regarding their antioxidant, antimicrobial, and anticancer activity. Additionally, pharmacokinetics was analyzed using specialized sites such as SwissADME, Protox and pkCSM. The results showed good agreement with ADME rules, indicating the possibility of availability of these compounds as effective oral treatments.

However, experimental studies are needed to validate the theoretical results, and further research in this field is recommended to explore more therapeutic applications of compounds derived from plant essential oils.

Keywords: Molecular docking, *Marrubium deserti*, Therapeutic activity, AutoDock, ADME.

المخلص

تمثل التقنية الجديدة للفحص الافتراضي عن طريق الالتحام الجزيئي إضافة واعدة لمجال الكيمياء الحيوية والصيدلة. الهدف من هذه الدراسة هو استخدام هذه التقنية لاكتشاف المركبات الموجودة في الزيت الأساسي لنبات الجعادة الصحراوي *Marrubium deserti* والتنبأ بنشاطها العلاجي ضد الميكروبات، ضد مرض السرطان والزهيمر و كمضادات للأوكسدة.

تم تطبيق النمذجة والمحاكاة الجزيئية باستخدام برنامج AutoDock على 37 مركبًا، حيث أظهرت النتائج قدرة 21 مركب على التفاعل مع البروتينات المستهدفة 2HYY، 1JIJ، 3EUB، 4EY7 و 3GD4 بنبات وكفاءة وأفضل هذه المركبات t-cadinol، 7-epi- α -Eudesmol و α -muurolol. وفي ضوء هذه النتائج الواعدة، فقد تم توقع النشاط العلاجي لهذه المركبات فيما يتعلق بالنشاط المضاد للأوكسدة والمضاد للميكروبات والمضاد لمرض السرطان. بالإضافة إلى ذلك، تم تحليل حركية الدواء عبر الجسم باستخدام مواقع متخصصة مثل SwissADME، Protox و pkCSM. وقد أظهرت النتائج توافقًا جيدًا مع قواعد ADME وتشير إلى إمكانية توافر هذه المركبات كعلاجات فعالة عن طريق الفم.

وللتحقق من صحة النتائج النظرية يجب إجراء دراسات تجريبية، ويقترح استمرار البحث في هذا المجال لاكتشاف المزيد من الاستخدامات العلاجية للمركبات الناتجة عن الزيوت الأساسية للنباتات.

الكلمات المفتاحية: الإلتحام الجزيئي، *Marrubium deserti*، النشاط العلاجي، AutoDock، ADME.

Table des matières

Table des matières

Résumé

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste abréviation

Introduction générale 1

Partie Théorique

Chapitre01:*Marrubium deserti* 5

1. Généralité sur *Marrubium deserti*..... 5

1.1 Nomenclature et systématique de *M.deserti*..... 5

1.2 Synonymes..... 5

1.3 Systématique de la plante..... 6

2. Localisation géographique..... 7

3. Description morphologique de *Marrubium deserti*..... 7

4. La composition biochimique de la plante *Marrubium deserti*..... 8

5. Analyse phytochimique *Marrubium deserti*..... 11

6. L'utilisation traditionnelle de *Marrubium deserti*..... 12

7. les propriétés thérapeutiques de *Marrubium deserti* 12

Chapitre02:Docking moléculaire 14

1. Docking moléculaire..... 14

1.1 Définition de docking moléculaire..... 14

1.2. Principe de Docking moléculaire..... 15

1.3 Les étapes de Docking moléculaire..... 15

1.3.1 Docking proprement dit..... 15

1.3.2. Scoring..... 15

1.4.Types de Docking..... 16

1.4.1 Le Docking rigide..... 16

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| 1.4.2. Docking flexible..... | 16 |
| 1.4.3 Le docking semi-flexible..... | 17 |
| 1.5. Les outils de docking..... | 17 |
| 1.5.1. Le récepteur | 17 |
| 1.5.2. Ligand | 18 |
| 1.6. Les interactions Protéine- ligand (complexe protéine-ligand)..... | 18 |
| 6.1.1 Les liaisons hydrogènes | 19 |
| 1.6.2. Les interactions de Van Der Walls | 19 |
| 1.6.3. Les interactions hydrophobes..... | 20 |
| 1.6.4. Interaction ionique..... | 21 |
| 1.7. Le but du docking moléculaire..... | 21 |
| 1.8. Programmes de docking moléculaire..... | 21 |
| 2. Prédiction ADMETox <i>in silico</i>..... | 23 |
| 2.1. Absorption..... | 23 |
| 2.2. Distribution..... | 24 |
| 2.3. Métabolisme..... | 25 |
| 2.4. Excrétion..... | 25 |
| 2.5. Toxicité..... | 25 |
| Partie Pratique | |
| Chapitre03: Matériel et méthode..... | 29 |
| 1. Matériel..... | 30 |
| 1.1. Microordinateur..... | 30 |
| 1.2. Programmes | 30 |
| 1.2.1. AutoDock | 30 |
| 1.2.2. Discovery studio | 31 |
| 1.2.3. GaussView 5.0..... | 32 |
| 1.3 Banques de données et sites internet..... | 33 |
| 1.3.1 PDB (Protein Data Bank) | 33 |
| 1.3.2. PubChem..... | 34 |
| 1.3.3 SwissADME | 34 |
| 1.3.4 .ProTox 3.0 - Prediction Of Toxicity Of Chemicals..... | 35 |
| 1.3.5.pkCSM..... | 36 |
| 2. Méthode..... | 37 |
| 2.1. Préparation de la protéine (récepteur)..... | 37 |

| | |
|---|-----------|
| 2.2 Préparation des ligands..... | 40 |
| 2.3.Calcul des grilles de potentiel..... | 43 |
| Chapitre04 :Résultats et discussion..... | 46 |
| 1.Les résultats..... | 46 |
| 1.1. Résultats du Docking moléculaire..... | 46 |
| 1.1.1 Le docking des diverses molécules sur le récepteur tyrosyl-tRNA synthetase (1JIJ)..... | 46 |
| 1.1.2. Le docking des diverses molécules sur le récepteur Apoptosis-inducing factor 1, mitochondrial (3GD4)..... | 51 |
| 1.1.3. Le docking des diverses molécules sur le récepteur Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ABL1 (2HYY)..... | 56 |
| 1.1.4. Le docking des diverses molécules sur le récepteur Xanthine dehydrogenase/oxidase (3EUB)..... | 61 |
| 1.1.5. Le docking des diverses molécules sur le récepteur Acetylcholinesterase (4EY7)..... | 68 |
| 1.2. Étude <i>in silico</i> ADMET..... | 73 |
| 1.2.1. Propriétés physicochimiques des composés..... | 73 |
| 1.2.2. Propriétés pharmacocinétiques..... | 75 |
| 1.2.3. Toxicité..... | 77 |
| 2.Discussion..... | 83 |
| 2.1. La discussion des résultats du docking moléculaire de la protéine Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ABL1(2HYY)..... | 83 |
| 2.2.La discussion des résultats du docking moléculaire de la protéine Apoptosis-inducing factor1, mitochondrial (3GD4)..... | 84 |
| 2.3.La discussion des résultats du docking moléculaire de la protéine tyrosyl-ARNt synthétase (1JIJ)..... | 86 |
| 2.4.La discussion des résultats du docking moléculaire de la protéine Acetylcholinesterase (4EY7)..... | 87 |
| 2.5.La discussion des résultats du docking moléculaire de la protéine Xanthine dehydrogenase/oxidase (3EUB) | 89 |
| Conclusion..... | 91 |
| Liste des références..... | 94 |

Liste des tableaux

Liste des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau01. Classification de l'espèce <i>Marrubium deserti</i> | 6 |
| Tableau02. Des compositions chimiques de l'huile essentiel de <i>M.deserti</i> | 9 |
| Tableau03. Principaux programmes de docking moléculaire | 22 |
| Tableau04. Spécifications des appareils utilisés dans l'étude | 30 |
| Tableau05. Caractéristiques des proteines | 37 |
| Tableau06. La structure des ligands | 40 |
| Tableau07. La boîte GRID BOX des enzymes | 44 |
| Tableau08. Les meilleurs résultats obtenus pour le docking des ligands avec la protéine 1JJJ..... | 46 |
| Tableau09. Les meilleurs résultats obtenus pour le docking des ligands avec la protéine 3GD4. | 51 |
| Tableau10. Les meilleurs résultats obtenus pour le docking des ligands avec la protéine 2HYY | 57 |
| Tableau11. Les meilleurs résultats obtenus pour le docking des ligands avec la protéine 3EUB. | 63 |
| Tableau12. Les meilleurs résultats obtenus pour le docking des ligands avec la protéine 4EY7..... | 68 |
| Tableau13. Propriétés physico-chimiques des composés. | 74 |
| Tableau14. Propriétés pharmacocinétiques et Prédications de toxicité des composés. | 79 |

Liste des figures

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure01. Carte montrant la répartition géographique de <i>M. deserti</i> : en rouge pour l'Algérie, et en jaune pour la Tunisie et le Maroc | 6 |
| Figure02. Image réelle de La plante <i>Marrubium deserti</i> | 8 |
| Figure03. Principe général d'un programme de docking | 16 |
| Figure04. La liaison hydrogène | 19 |
| Figure05. Interactions de London..... | 20 |
| Figure06. Schéma représentatif de l'effet hydrophobe. | 20 |
| Figure07. La liaison ionique | 21 |
| Figure08. L'interface graphique de l'AutoDock | 31 |
| Figure09. L'interface graphique du discovery studio..... | 32 |
| Figure10. L'interface graphique de Gaussview..... | 33 |
| Figure11. L'interface graphique du site web de la base de donnée PDB..... | 33 |
| Figure 12. L'interface graphique de site web PubChem | 34 |
| Figure13. L'interface graphique du serveur SwissADME | 35 |
| Figure14. L'interface graphique du serveur proTox 3.0 | 35 |
| Figure15. L'interface graphique du serveur pkCSM..... | 36 |
| Figure16. Structure tridimensionnelle du complexe 1JJJ | 38 |
| Figure17. Le modèle 3D de l'utilisateur de 1JJJ(chaine A)..... | 38 |
| Figure18. Structure tridimensionnelle du complexe 3EUB | 38 |
| Figure19. Le modèle 3D de l'utilisateur de 3EUB (chaine K) | 38 |
| Figure20. Structure tridimensionnelle du complexe 2HYY | 39 |
| Figure21. Le modèle 3D de l'utilisateur de 2HYY (chaine A)..... | 39 |
| Figure22. Structure tridimensionnelle du complexe 3GD4..... | 39 |
| Figure23. Le modèle 3D de l'utilisateur de 3GD4 (chaine A)..... | 39 |

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure24. Structure tridimensionnelle du complexe 4EY7 | 39 |
| Figure25. Le modèle 3D de l'utilisateur de 4EY7(chaine A) | 39 |
| Figure26. Présentation 2D des interactions1JII- 7-epi- α -Eudesmol | 49 |
| Figure27. Complexe 1JII- 7-epi- α -Eudesmol..... | 49 |
| Figure28. Présentation 2D des interactions 1JII- spathulenol..... | 49 |
| Figure29. Complexe 1JII- spathulenol | 49 |
| Figure30. Présentation 2D des interactions 1JII- t-cadinol..... | 50 |
| Figure31. Complexe 1JII- t-cadinol | 50 |
| Figure32. Présentation 2D des interactions 1JII- α -cadinol | 50 |
| Figure33. Complexe 1JII- α -cadinol | 50 |
| Figure34. Présentation 2D des interactions 1JII- α -muurolol | 50 |
| Figure35. Complexe 1JII- α -muurolol | 50 |
| Figure36. Présentation 2D des interactions 3GD4- γ -gurjunene..... | 55 |
| Figure37. Complexe 3GD4- γ -gurjunene e | 55 |
| Figure38. Présentation 2D des interactions 3GD4- γ -Cadinene..... | 55 |
| Figure39. Complexe3GD4- γ -Cadinene..... | 55 |
| Figure40. Présentation 2D des interactions 3GD4- Δ -cadinene..... | 55 |
| Figure41. Complexe 3GD4- Δ -cadinene | 55 |
| Figure42. Présentation 2D des interactions 3GD4- germacrene D | 56 |
| Figure43. Complexe 3GD4- germacrene D..... | 56 |
| Figure44. Présentation 2D des interactions 3GD4- t-cadinol..... | 56 |
| Figure45. Complexe 3GD4- t-cadinol | 56 |
| Figure46. Présentation 2D des interactions 3GD4- 7-epi- α -Eudesmol..... | 56 |
| Figure47. Complexe 3GD4- 7-epi- α -Eudesmol | 56 |

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure48. Présentation 2D des interactions 2HYY- 7-epi- α -Eudesmol..... | 61 |
| Figure49. Complexe 2HYY- 7-epi- α -Eudesmol. | 61 |
| Figure50. Présentation 2D des interactions 2HYY- γ -cadinene..... | 61 |
| Figure51. Complexe 2HYY- γ -cadinene | 61 |
| Figure52. Présentation 2D des interactions 2HYY- α -muurolene | 61 |
| Figure53. Complexe 2HYY- α -muurolene..... | 61 |
| Figure54. Présentation 2D des interactions 2HYY- alloaromadendrene | 62 |
| Figure55. Complexe 2HYY- alloaromadendrene..... | 62 |
| Figure56. Présentation 2D des interactions 2HYY- γ -gurjunene..... | 62 |
| Figure57. Complexe 2HYY- γ -gurjunene | 62 |
| Figure58. Présentation 2D des interactions 3EUB-allo-himachalol..... | 66 |
| Figure59. Complexe 3EUB-allo-himachalol..... | 66 |
| Figure60. Présentation 2D des interactions 3EUB- β -bourbonene. | 66 |
| Figure61. Complexe 3EUB- β -bourbonene..... | 66 |
| Figure62. Présentation 2D des interactions 3EUB- α -muurolol..... | 67 |
| Figure63. Complexe-3EUB- α -muurolol..... | 67 |
| Figure64. Présentation 2D des interactions 3EUB- 7-epi- α -Eudesmol..... | 67 |
| Figure65. Complexe 3EUB-7-epi- α -Eudesmol | 67 |
| Figure66. Présentation 2D des interactions 3EUB- spathulenol | 67 |
| Figure67. Complexe 3EUB-spathulenol..... | 67 |
| Figure68. Présentation 2D des interactions 4EY7-t-cadinol | 71 |
| Figure69. Complexe 4EY7- t-cadinol..... | 71 |
| Figure70. Présentation 2D des interactions 4EY7- β -elemene..... | 72 |
| Figure71. Complexe 4EY7- β -elemene | 72 |
| Figure72. Présentation 2D des interactions 4EY7- 7-epi- α -Eudesmol | 72 |

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure73. Complexe 4EY7- 7-epi- α -Eudesmol..... | 72 |
| Figure74. Présentation 2D des interactions 4EY7- α -cadinol | 72 |
| Figure75. Complexe 4EY7- α -cadinol | 72 |
| Figure76. Présentation 2D des interactions 4EY7- α -calacorane..... | 73 |
| Figure77. Complexe 4EY7- α -calacorane | 73 |
| Figure78. Diagramme Egg-BOILED pour l'évaluation de l'absorption intestinale humaine (HIA) et la perméabilité à la barrière hémato-encéphalique (BBB)..... | 82 |

Liste abréviation

A°: Angstrom

AA: Acide Aminé

ADT: AutoDock Tools

ADMET: Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination, Toxicité

ALa: Alanine

Arg: Arginine

Asn: Asparagine

Asp: Acide aspartique

BBB: Blood brain barrier

Cys: Cystéine

DOCK: Docking moléculaire

ΔG : Énergie d'activation

Gln: Glutamine

Gly: Glycine

Glu: Acide glutamique

His: Histidine

Iso: Isoleucine

Leu: Leucine

Lys: Lysine

Met: Méthionine

RMN: Résonance magnétique nucléaire

PDB: Banque de Donnée Protéique Protein Data Bank

Phe : Phénylalanine

Pro: Proline

Sér: Sérine

The: Thréonine

3D : Trois dimensions

Trp: Tryptophane

Tyr: Tyrosine

Val : Valine

Introduction

Introduction

Introduction générale

La recherche de principes actifs extraits des plantes revêt une importance capitale, ayant conduit à la création de nombreux médicaments essentiels. Les huiles essentielles suscitent ainsi un intérêt croissant en tant que source potentielle de molécules naturelles bioactives. Elles font l'objet d'études visant à explorer leur utilisation comme alternatives pour le traitement des maladies (Chebrouk et Hadj, 2009).

Les plantes médicinales et aromatiques (PMA), véhicules de ces substances, sont largement répandues dans la nature. L'Algérie, avec ses divers étages bioclimatiques et la nature de ses sols, abrite une biodiversité végétale remarquable. La flore algérienne, particulièrement riche en Lamiacées, une famille reconnue pour ses propriétés antibactériennes et antioxydants, compte près de 40 genres parmi lesquels le genre *Marrubium* se distingue (Benalia, 2018).

Le *Marrubium deserti*, est une plante médicinale utilisée par les populations de plusieurs régions Sahariennes (Ouargla, Ghardaïa, EL-Goléa, etc.) pour traiter diverses maladies (Chebrouk et Hadj, 2009). Ses feuilles et rameaux sont utilisés de diverses manières, notamment en infusion, en macération et sous forme de poudre, pour traiter un éventail de maux tels que la toux, les dysménorrhées, les troubles digestifs, les parasitoses intestinales, la fièvre et les affections respiratoires. En usage externe, cette plante est employée pour atténuer les réactions allergiques et pour traiter les piqûres de scorpion. Sur le plan chimique, plusieurs études ont mis en lumière sa richesse en terpènes, en particulier en diterpènes, ainsi qu'en flavonoïdes et en phénylpropanes (Zaabat et *al.*, 2010).

Les méthodes de Docking moléculaire revêtent une importance primordiale et ont été largement utilisées dans la conception et la découverte de nouveaux médicaments. Elles offrent une alternative relativement rapide et économique aux techniques expérimentales classiques. L'objectif est de prédire les modèles de liaison

Introduction

expérimentaux et les affinités des petites molécules au sein du site de liaison pour des cibles de récepteurs spécifiques. Deux objectifs majeurs de l'amarrage moléculaire sont de trouver les poses de liaison correctes et de prédire avec précision l'affinité de liaison. Des prédictions plus précises des modes de liaison et des affinités de liaison peuvent indiquer des candidats pour des composés actifs avec des taux de vrais positifs plus élevés, ce qui peut considérablement réduire les efforts expérimentaux coûteux.

L'étude des interactions protéine-ligand revêt une importance capitale dans la compréhension des processus cellulaires et physiologiques. Elle permet d'explorer les mécanismes d'activation et de régulation des voies métaboliques, la transduction des signaux cellulaires, la reconnaissance des antigènes par les anticorps. De plus, elle contribue à la compréhension des paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des médicaments (Fu et *al.*, 2018).

Quels composés présents dans l'huile de la plante *Marrubium deserti* démontrent des propriétés thérapeutiques contre les bactéries, le cancer, la maladie d'Alzheimer et agissent comme antioxydants, évalués par la méthode du docking moléculaire.

Notre travail est divisé en quatre parties :

L'étude se divise en quatre parties distinctes. La première partie examine en détail la plante *Marrubium deserti*, en fournissant des descriptions détaillées de sa structure, de sa composition chimique et de ses utilisations médicinales traditionnelles. Ensuite, la deuxième partie se concentre sur l'application du docking moléculaire pour explorer les interactions moléculaires de la plante avec d'autres composés. La troisième partie se penche sur les matériaux et les méthodes employés dans l'étude. Enfin, la dernière partie aborde l'analyse et la discussion des résultats obtenus.



Partie
Théorique

Chapitre 01

Marrubium deserti

Le genre *Marrubium* appartient à la famille des Lamiacées et comprend environ 75 espèces réparties à travers le monde, en particulier en Europe et en Asie (Greuter et *al.*, 1986).

En Algérie, sept espèces ont été répertoriées (Quezel et Santana, 1962).

Selon la littérature, plusieurs espèces du genre *Marrubium* sont largement utilisées en médecine traditionnelle. (Lewis, 1977), Par exemple, *Marrubium vulgare* est employée dans plusieurs pays pour traiter les inflammations, la gastroentérite et les troubles respiratoires tels que l'asthme (Balmé, 1982). Cette espèce possède également des propriétés hypotensives, antioxydantes et insecticides (El-Bardai et *al.*, 2001).

M.deserti de Noé, une espèce endémique de l'Algérie, est également largement utilisée en médecine traditionnelle. Les feuilles et les rameaux de cette plante, lorsqu'ils sont utilisés sous forme d'infusion, de macération ou de poudre, permettent de traiter la toux, les dysménorrhées, les troubles digestifs, les parasitoses intestinales, la fièvre et les maladies respiratoires. En usage externe, cette plante est utilisée pour traiter les réactions allergiques ainsi que pour soigner les piqûres de scorpion (Maiza et *al.*, 1993).

1. Généralité sur *M. deserti*

1.1 Nomenclature et systématique de *M.deserti*

- Nomenclature
- En arabe : Djaida, Djaada
- En français : Marrube du désert
- En chleuh : Marriouet sahraoui (Boudjelal et *al.*, 2013) (Saad et *al.*, 2016)

1.2 Synonymes

- *Marrubium deserti* de Noe (Clarendoniano)
- *Ballota deserti* (de Noe)
- *Maropsis deserti* (de Noe) Pomel

- *Sideritis deserti* de Noe
- *Maropsis deserti* Pomel
- Elle pousse sur les pâturages désertiques et fleurit au printemps (Mars-Avril), (Saad *et al.*, 2016).

1.3 Systématique de la plante

Le tableau suivant représente la systématique de *M. deserti*.

Tableau01. Classification de l'espèce *Marrubium deserti* (Zaabat, 2011).

| Ancienne classification | | Classification selon APG II | |
|-------------------------|---|-------------------------------|---|
| Embranchement | Spermaphyte (plantes a graines) | Règne | Plantae |
| Sous Embranchement | Angiosperme (plantes a ovaire) | Angiospermes ou Magnoliophyta | Eu-angiosperme |
| Classe | Dicotylédone | Supérieures gamopétales | Asteridees |
| Sous classe | Gamopétales | | |
| Ordre | Lamiales | Ordre | Lamiales |
| Famille | Lamiacées (Lamiaceae) | Familles | Lamiaceae |
| | Stachrydees (selon dyessam) | Sous familles | Lamoideae Harley |
| Genre | <i>Marrubium</i> | Genre | <i>Marrubium L</i> |
| Espèce | <i>Marrubium deserti</i> de Noe ex coss | Espèce | <i>Marrubium deserti</i> de Noe ex coss |

2. localisation géographique

M. deserti est une espèce endémique des milieux désertiques, se trouvant , principalement dans l'ensemble du Sahara central. Elle est particulièrement répandue dans les wilayas de Ghardaïa : Sebseb, Ouargla, El-Goléa, et Bechar : Daya-Mogheul (Chebrouk et Hadj, 2009) (Dendougui et *al.*, 2011). On la retrouve également dans le Sahara marocain (Bellakhdar, 1997) et dans les régions arides de Tunisie (Edziri et *al.*, 2012). En langue Tamahaq (targuie), *M. deserti* est appelée Telhert (Hammiche et Maiza, 2006).

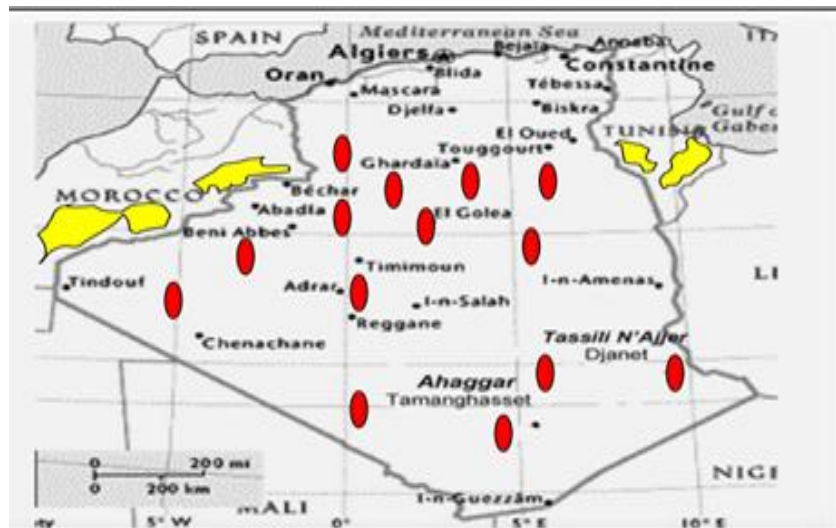


Figure 01. Carte montrant la répartition géographique de *M. deserti*: en rouge pour l'Algérie, et en jaune pour la Tunisie et le Maroc (Hammiche et Maiza, 2006)

3. description morphologique de *M. deserti*

La plante *M. deserti* est une petite plante atteignant une hauteur de 20 à 30 centimètres. Ses nombreuses tiges droites sont recouvertes de poils blancs, lui donnant un aspect laineux. Ses feuilles sont petites, opposées, avec des nervures bien visibles. Les fleurs roses, dégageant une forte odeur, sont généralement regroupées en glomérules compacts espacés le long de la tige. Les pétales sont de petite taille et de couleur violette pâle. Le calice est vert clair et le fruit est un tétra-akène typique de la famille des Labiacées. Cette plante fleurit au printemps, généralement entre mars et

avril (Bellakhdar, 1997) (Hammiche et Maiza, 2006) (Chebrouk et Hadj, 2009) (Elkhalifa Chemsas *et al.*, 2016).



Figure 02. Image réelle de La plante *M. deserti* (Zaabat *et al.*, 2010)

4. la composition biochimique de la plante *M. deserti*

Selon une étude faite au laboratoire à l'université hamma lakhder El'oued le genre *Marrubium* est reconnu pour sa richesse en polyphénols, notamment les flavonoïdes et les phénylpropanoïdes. De plus, on trouve des acides phénoliques dérivés de l'acide cinnamique ainsi que certains polymères comme les lignanes. La présence de diterpénoïdes labdanes est également une caractéristique chimiotaxonomique notable. Cette famille de composés naturels a été largement étudiée dans le genre *Marrubium*. Certaines espèces de ce genre, telles que *M. globosum*, *M. vulgare*, *M. alternidens* Rech, *M. peregrinum*, *M. cuneatum* Russell, *M. parviflorum* et *M. velutinum*, sont connues pour la production d'huiles essentielles également notre plante *M. deserti*.

La composition chimique de l'huile essentielle, de couleur jaune, a été obtenue à partir des parties aériennes de la plante en utilisant la méthode d'hydrodistillation (0,15 %, p/v). Au total, 38 composants ont été identifiés, représentant 99,70 % de l'huile (Tableau 02). Le β -caryophyllène est omniprésent dans les huiles essentielles de la plupart des espèces de *Marrubium*, suivi par le germacrène D et le bicyclogermacrène (Laouer *et al.*, 2009) Cependant, les composés majeurs de l'huile essentielle de *M. deserti* étaient le tétracosane (31,11 %), le germacrène D (7,91 %),

le Δ -cadinène (6,51 %), l' α -cadinol (6,26 %) et le t-cadinol (5,81 %). Le bicyclogermacrène (2,84 %) et le β -caryophyllène (1,32 %) ont également été identifiés comme constituants de l'huile essentielle (Tableau 02). Les monoterpénoïdes représentaient 9,26 % tandis que les sesquiterpénoïdes représentaient 16,45 % de l'huile totale. Les monoterpènes et les sesquiterpènes étaient dans un rapport de 4,32 % et 33,85 %, respectivement.

Tableau02. Tableau des compositions chimiques de l'huile essentiel de *M.deserti* (chemsa et *al.*, 2016)

| N° | RI° | Composants | Composition (%) |
|----|------|----------------------------|--------------------|
| 1 | 890 | Cyclofenchene | 1.52 \pm 0.001 |
| 2 | 932 | α -thujene | 0.52 \pm 0.0001 |
| 3 | 936 | α -pinene | 2.15 \pm 0.0012 |
| 4 | 978 | β -pinene | 0.82 \pm 0.0001 |
| 5 | 1025 | D-limonene | 1.05 \pm 0.0011 |
| 6 | 1123 | Camphor | 1.94 \pm 0.0013 |
| 7 | 1131 | Citronellal | 0.88 \pm 0.0001 |
| 8 | 1149 | n-nonanol | 1.06 \pm 0.0014 |
| 9 | 1164 | terpinen-4-ol | 0.62 \pm 0.0001 |
| 10 | 1172 | mytrenal | 0.72 \pm 0.0001 |
| 11 | 1176 | α -terpineol | 0.66 \pm 0.0001 |
| 12 | 1178 | mytrenol | 0.28 \pm 0.00001 |
| 13 | 1241 | p-cumic aldehyde (cuminal) | 0.27 \pm 0.00001 |
| 14 | 1243 | Carvone | 1.54 \pm 0.0014 |

| | | | |
|----|------|------------------------|-------------------|
| 15 | 1271 | perillaldehyde | 1.70 ± 0.002 |
| 16 | 1290 | thymol | 1.15 ± 0.0013 |
| 17 | 1351 | α -cubebene | 0.74 ± 0.0001 |
| 18 | 1388 | β -bourbonene | 0.56 ± 0.0001 |
| 19 | 1390 | β -elemene | 3.84 ± 0.002 |
| 20 | 1408 | β -caryophyllene | 1.32 ± 0.0009 |
| 21 | 1460 | alloaromadendrene | 2.54 ± 0.0014 |
| 22 | 1477 | γ -gurjunene | 0.84 ± 0.0003 |
| 23 | 1488 | germacrene D | 7.91 ± 0.0023 |
| 24 | 1486 | eremophilene | 1.44 ± 0.0003 |
| 25 | 1494 | bicyclogermacrene | 2.84 ± 0.003 |
| 26 | 1500 | α -muurolene | 0.69 ± 0.0001 |
| 27 | 1513 | γ -cadinene | 1.95 ± 0.0003 |
| 28 | 1523 | Δ -cadinene | 6.51 ± 0.003 |
| 29 | 1545 | α -calacorene | 0.49 ± 0.0001 |
| 30 | 1553 | E-nerolidol | 0.86 ± 0.0001 |
| 31 | 1572 | spathulenol | 0.96 ± 0.0001 |
| 32 | 1578 | caryophyllene | 0.90 ± 0.0001 |
| 33 | 1633 | t-cadinol | 5.81 ± 0.003 |
| 34 | 1635 | α -murrolol | 1.07 ± 0.0001 |
| 35 | 1643 | α -cadinol | 6.26 ± 0.003 |
| 36 | 1648 | allo-himachalol | 2.43 ± 0.0003 |

| | | | |
|----|------|---------------------------|-------------------|
| 37 | 1653 | 7-epi- α -Eudesmol | 1.57 \pm 0.0001 |
| 38 | 2400 | Tetracosane | 31.11 \pm 0.001 |
| 39 | 2406 | non identifié | 0.11 \pm 0.0001 |
| 40 | 2418 | non identifié | 0.13 \pm 0.0001 |
| 41 | 2422 | non identifié | 0.05 \pm 0.0000 |
| | | Total | 99.70 |
| | | Monoterpene | 4,32 |
| | | Monterpenoids | 9,26 |
| | | Sesquiterpene | 33.85 |
| | | Sesquiterpenoids | 16.45 |
| | | Autres | 35.84 |

5. Analyse phytochimique *Marrubium deserti*

À partir de l'extrait dichlorométhanique des parties aériennes de *M. deserti*, Zaabat et ses collègues (2011) ont découvert deux nouveaux diterpènes labdaniques : la désertine (C₂₂H₃₆O₈) et la marrulibacetal A (C₂₁H₃₂O₇). En outre, plusieurs autres diterpènes avaient déjà été identifiés dans cette plante, notamment la cyllenine A et la 15-épi-cyllenine A (Karioti et al., 2005) la marrubiine (Knöss et al., 1997) et la marrulactone (Rigano et al., 2009)

M. deserti est reconnu pour sa richesse en flavonoïdes. Zaabat et ses collaborateurs en 2011 ont réussi à isoler quatre hétérosides de l'apigénine à partir des parties aériennes de la plante l'apigénine-7-O- β -neohesperidoside, l'apigénine-7-O-glucoside (connu sous le nom de cosmosiine), la terniflorine (apigénine-7-O-6''-E-p-coumaroyl-glucoside), et l'apigénine-7-O-glucuronide. Ces flavonoïdes ont été extraits de l'extrait d'acétate d'éthyle et de n-butanol de la plante. Deux

phénylpropanoïdes glycosylés, l'actéoside et le forsythoside B, ont également été identifiés dans le même extrait (Liet *al.*, 2009) cité par (Zaabat et *al.*, 2010).

6. L'utilisation traditionnelle de *M. deserti*

Cette plante est employée en médecine traditionnelle depuis des siècles. Les feuilles, les tiges et les fleurs sont utilisées pour traiter les troubles intestinaux, les maladies respiratoires, la fièvre, la toux, la dysménorrhée, les piqûres de scorpion et les allergies (Iqbal et *al.*, 2021) (Chemsa et *al.*, 2016).

M. deserti de Noé est particulièrement prisé par la population locale pour ses propriétés de cicatrisation et de désinfection des plaies. Il a été rapporté que les parties aériennes de cette plante ainsi que celles d'autres espèces réduisent la douleur et l'inflammation. De plus, les extraits et les composés isolés ont été étudiés pour leurs effets biologiques. antioxydants, antibactériens et antigénotoxiques (Zaabat et *al.*, 2010).

7. les propriétés thérapeutiques de *M. deserti*

Le *M. deserti* est couramment employé en médecine traditionnelle en Algérie. Les feuilles et les rameaux, utilisés en infusion, macération ou poudre, servent de remède contre la toux, les parasitoses intestinales et les troubles digestifs tels que les coliques et les vomissements. En application externe, cette plante est utilisée pour traiter les piqûres de scorpion et les allergies (Maiza et Hammiche, 1993). Elle est également recommandée pour soulager le rhume, les nausées et pour réduire la fièvre (Dendougui et *al.*, 2011).

Dans la médecine folklorique traditionnelle, le *M. deserti* est utilisé pour traiter les maladies respiratoires, le diabète et l'hypertension (Laouer et *al.*, 2009).

Cette espèce est également reconnue pour ses propriétés antioxydantes, antibactériennes et anti-inflammatoires, et est réputée pour le traitement des maladies cardiaques (Zaabat et *al.*, 2010).

Chapitre 02
Docking moléculaire

1. Docking moléculaire

L'importance des interactions moléculaires dans les mécanismes biologiques est cruciale, et leur étude au niveau moléculaire est fondamentale pour la recherche biomédicale. Des techniques comme la cristallographie aux rayons X et la RMN ont permis des avancées significatives dans la compréhension de ces interactions, mais leur utilisation est souvent limitée par leur coût et leur complexité.

C'est là qu'interviennent les méthodes du docking moléculaire *in silico*, initiées il y a plus de 30 ans. Ces méthodes simplifient le processus de conception de nouvelles molécules actives en étudiant les interactions entre les ligands et les cibles biologiques. Comparativement aux approches expérimentales, le docking moléculaire *in silico* est plus facile, moins coûteux et plus rapide, offrant ainsi une alternative précieuse pour prédire la capacité d'un ligand à se lier au site actif du récepteur et à comprendre les détails de cette interaction (Kitchen et *al.*, 2004).

1.1 Définition de docking moléculaire

Le docking moléculaire est une méthode computationnelle largement utilisée dans le développement de médicaments. Elle se concentre sur la prédiction de la manière dont une petite molécule, souvent un médicament potentiel, se lie et interagit avec une cible biologique spécifique, généralement une protéine. En se basant sur la structure tridimensionnelle de la cible biologique, appelée récepteur, le docking moléculaire permet de prédire comment le médicament potentiel s'agence spatialement avec cette cible, ce qui est crucial pour la conception de médicaments efficaces (Teniou et Bensegueni, 2012).

1.2. Principe de Docking moléculaire

La prédiction de l'affinité du complexe ligand-protéine est essentielle car elle permet de déterminer quelle molécule (parmi une collection) a le plus fort potentiel de liaison et donc devenir un médicament potentiel. Ensuite, la prédiction de la position correcte du ligand dans le site actif de la protéine est cruciale car cela détermine comment la molécule peut interagir de manière efficace avec la cible biologique, influençant ainsi son activité pharmacologique. En résumé, le docking moléculaire vise à prédire à la fois l'affinité et la conformation du complexe ligand-protéine, ce qui est essentiel dans la conception de médicaments et la recherche en chimie et en biologie structurale (Schulz et Stahl, 2004), (Wang et *al.*, 2004).

1.3 Les étapes de Docking moléculaire

Une simulation de docking comprend deux étapes principales : le docking proprement dit et l'étape de scoring.

1.3.1 Docking proprement dit

C'est l'étape de sélection, qui consiste à placer le ligand dans le site actif de la protéine à la recherche des conformations du ligand apte à établir des interactions idéales avec le récepteur.

1.3.2. Scoring

C'est l'étape de classement, elle permet d'évaluer les conformations obtenues lors de la première étape par le calcul de l'énergie libre qui résulte du passage du ligand et de la protéine de la forme libre vers la formation d'un complexe. Le score est une donnée numérique utile pour quantifier le degré avec lequel un ligand se complexe à un récepteur, c'est uniquement une estimation de l'affinité entre le ligand et la protéine et non pas de l'activité.

Une fonction de score doit être efficace et sélective, elle doit diriger la recherche en fournissant un gradient d'énergie, et identifier le mode d'interaction correct parmi un ensemble de leurs (Kadri et *al.*, 2021).

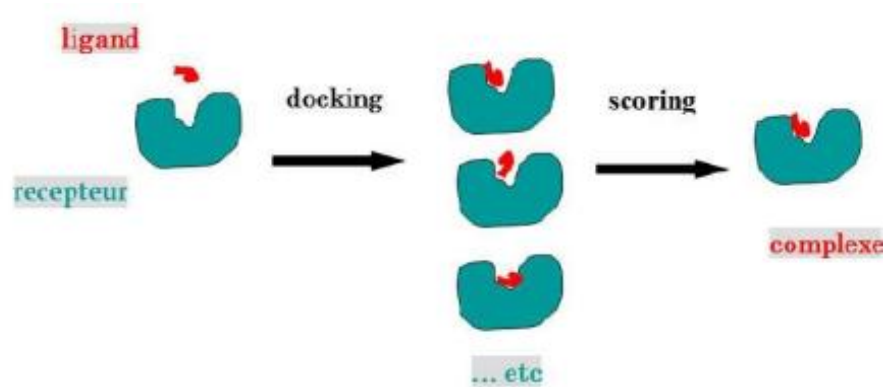


Figure03. Principe général d'un programme de docking (Kadri et *al.*, 2021).

1.4.Types de Docking

Il existe trois types de Docking moléculaire:

1.4.1 Le Docking rigide

Suppose que tant la protéine et le ligand conservent leur géométrie interne fixe pendant la formation du complexe. Cela simplifie le calcul mais ne tient pas compte des éventuelles modifications structurales qui pourraient optimiser l'interaction.

1.4.2.Docking flexible

En revanche, permet aux structures de la protéine et du ligand de se modifier pendant le processus de docking, afin d'optimiser l'interaction entre les deux molécules. Cela prend en compte la flexibilité des molécules et permet une meilleure prédiction des interactions (Thiriote, 2009).

1.4.3 Le docking semi-flexible

Ou 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 (Chevrollier, 2019).

1.5. Les outils de docking

Les logiciels de docking représentent des outils essentiels dans les domaines de la pharmacie et de la médecine. Cette importance découle du fait que la majorité des principes actifs sont constitués de petites molécules, également appelées ligands, conçues pour interagir de manière spécifique au niveau moléculaire avec les protéines cibles, ou récepteurs. Ces interactions visent à moduler les voies biologiques dans lesquelles ces protéines sont impliquées, ce qui en fait des éléments cruciaux dans la conception de médicaments et la recherche de thérapies efficaces (McGann, 2011).

1.5.1. Le récepteur

Un récepteur peut être défini comme un organe, une cellule ou une molécule qui joue un rôle crucial dans la réception et le traitement des informations.

Dans le contexte moléculaire, un récepteur se réfère à une protéine spécialisée capable de se lier de manière spécifique et réversible à une autre molécule, connue sous le nom de ligand. Ces protéines réceptrices adoptent des structures tridimensionnelles précises, dont les données sont souvent obtenues partir de la banque de données sur les protéines, connue sous le nom de PDB « Protein Data Bank » (Martin, 2006).

1.5.2. Ligand

Le ligand est une molécule qui se lie à un récepteur spécifique, souvent une protéine, et modifie sa fonction. Pour effectuer un docking, où l'on simule l'interaction entre le ligand et le récepteur, la structure du ligand doit être en 3D, il existe deux méthodes pour recevoir un ligand :

- ✓ Par les bases de données de structures chimiques appelées chimio-thèques tels que PubChem, ZINC ... qui comportent plusieurs informations sur les différents ligands (structure, activité, propriétés physicochimiques), la structure dans ces bases est enregistrer avec les formats : SMILES, SDF, MOL2 et PDB.
- ✓ A l'utilisation des ligands de la PDB ou de la littérature qu'on peut dessiner, optimiser et sauvegarder sous formats (pdb, mol, mol2...) avec des logiciels de modélisation moléculaire comme Gaussview, chemDraw, Arguslab, Titan etc (Monge, 2006).

1.6. Les interactions Protéine- ligand (complexe protéine-ligand)

La réussite du docking repose sur la capacité à prédire avec précision la conformation et l'orientation du ligand par rapport au site actif de la protéine cible lors de leur liaison. Ce processus revêt une importance capitale dans le développement de nouveaux médicaments, étant indispensable pour chaque protéine cible dont la structure est connue. Dans ces complexes protéine-ligand, divers types d'interactions non covalentes jouent un rôle crucial.

Parmi ces interactions, on retrouve les liaisons polaires telles que les liaisons hydrogène et ioniques, ainsi que les interactions hydrophobes résultant du contact entre des groupements hydrophobes. Dans ce contexte, le ligand, en tant que petite molécule organique, interagit de manière spécifique avec la protéine, permettant ainsi la formation et la stabilisation du complexe (Bouchagra, 2018).

6.1.1 Les liaisons hydrogènes

La liaison hydrogène, forme de liaison chimique non covalente, est connue pour son interaction dipôle-dipôle, se manifestant entre deux molécules ou deux groupes au sein d'une même molécule.

Cette interaction repose principalement sur la présence d'un atome donneur d'électrons (O, N, F) et d'un atome accepteur d'électrons (OH, NH₂). Elle résulte d'un transfert partiel d'un électron célibataire vers le groupement H. Les liaisons hydrogène peuvent être classées en liaisons intramoléculaires (à l'intérieur d'une molécule) et intermoléculaires (entre deux molécules distinctes) (Ourdjini, 2024).

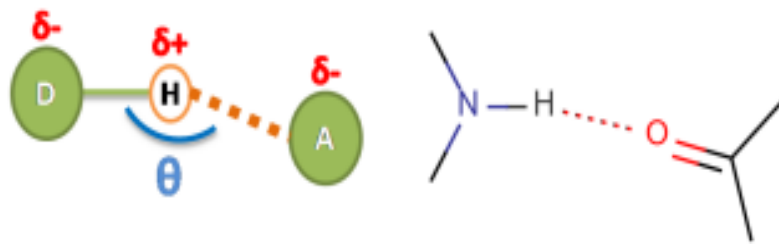


Figure04.La liaison hydrogène (Ourdjini, 2024).

1.6.2. Les interactions de Van Der Waals

Les interactions de Van der Waals (VdW), également appelées interactions de London ou forces de dispersion, sont des forces fondamentales qui se produisent entre des dipôles instantanés dans des molécules non polaires. Contrairement aux liaisons covalentes ou ioniques, les interactions de VdW sont de nature temporaire et de faible intensité, mais leur importance est considérable en raison de leur abondance dans les systèmes biologiques et chimiques. Malgré leur simplicité apparente, ces interactions jouent un rôle crucial dans des phénomènes tels que la complémentarité stérique lors de la liaison entre molécules. En effet, les interactions de VdW permettent aux molécules de

s'attirer mutuellement et de se maintenir à des distances optimales, contribuant ainsi à la stabilité des structures moléculaires et à la formation de complexes protéine-ligand (Hoffer, 2013).



Figure05. Interactions de London (Hoffer, 2013).

1.6.3. Les interactions hydrophobes

Les molécules non polaires et peu polarisables ont tendance à se regrouper, ce qui crée une force de liaison hydrophobe. Il s'agit d'interactions entre molécules ou groupements qui ont très peu d'affinité pour le solvant dans lequel elles sont dissoutes (eau). Les groupements vont se positionner de manière à présenter la plus faible surface de contact avec l'eau. Les groupements vont donc s'attirer mutuellement par des forces de type dispersion (London).

Plusieurs acides aminés hydrophobes se trouvent en contact à l'interface par complémentarité hydrophobe. Ces derniers entraînent une interaction stabilisante pour beaucoup de complexes. Les acides aminés non polaires tendent à créer entre elles des liaisons de type interactions "patch" hydrophobe (Bouchagra, 2018).

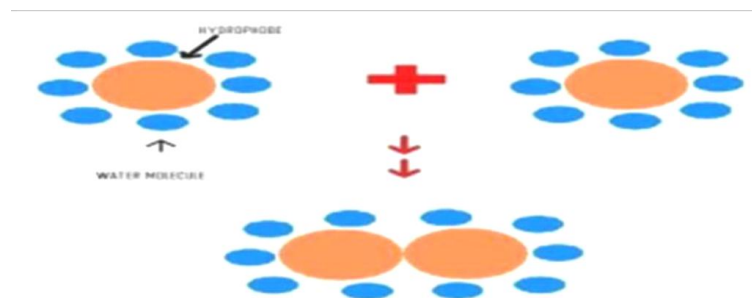


Figure06. Schéma représentatif de l'effet hydrophobe (Bouchagra, 2018).

1.6.4. Interaction ionique

Les liaisons ioniques ou ponts salins concernent les fortes interactions électrostatiques attractives entre charges de signe opposé ; les liaisons ioniques stabilisent fortement les structures tridimensionnelles des protéines (Bouchagra, 2018).

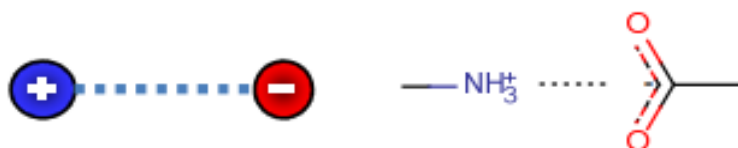


Figure07. La liaison ionique (Bouchagra, 2018)

1.7. Le but du docking moléculaire

Le docking est utilisé pour prédire la structure du complexe intermoléculaire résultant de l'association entre au moins deux molécules. Il permet également de connaître la façon dont un ligand (petite molécule) interagit avec un récepteur (macromolécule) ; autant de calculer l'énergie de liaison entre eux. Il permet de déterminer quel ligand candidat interagit le mieux avec un récepteur cible (Louacheni, 2013).

1.8. Programmes de docking moléculaire

A l'heure actuelle, plus de 30 programmes de docking moléculaires (commerciaux ou non) sont disponibles. Les plus fréquemment cités sont respectivement: AutoDock, GOLD, FlexX , DOCK et Molegro virtuel Docker (MVD). Les principaux programmes de docking moléculaire sont résumé ci-dessous (Verdonk et *al.*, 2003).

Tableau03. Principaux programmes de docking moléculaire (Verdonk et *al.*, 2003)

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

AutoDock, développé par Morris et ses collègues du Scripps Research Institute, est un programme polyvalent d'accueil protéine-ligand. Sa disponibilité gratuite pour les utilisateurs académiques, ainsi que sa précision et sa polyvalence démontrées, en ont fait un choix très populaire parmi les nouveaux utilisateurs. Son utilisation généralisée est soulignée par le nombre impressionnant de citations dans les dix dernières années, selon ISI Web.

AutoDock propose une variété d'algorithmes de recherche, notamment un algorithme de Monte Carlo, un algorithme de recuit simulé, un algorithme

génétique (GA), et un GA de recherche locale hybride, également connu sous le nom de Lamarckien Algorithme génétique (LGA). Le programme peut être utilisé avec une interface visuelle appelée AutoDock Tools (ADT), qui assure une analyse efficace des résultats d'amarrage (Sousa et *al.*, 2013).

2. Prédiction ADMETox *in silico*

ADME est l'acronyme de quatre lettres d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion, il décrit le mouvement des molécules dans l'organisme dans l'espace et le temps qui est appelé « pharmacocinétique ». C'est un concept important qui décrit l'impact potentiel d'un produit chimique ou d'un médicament sur un système vivant dans le contexte de la biologie cellulaire et de la biochimie. En effet, le mouvement et le métabolisme des molécules sont déterminés par les propriétés physico-chimiques de la molécule ainsi que du système hôte.

Plusieurs sociétés ont développé des outils pour prédire la toxicité liée à l'ADME, ces outils permettent aux chercheurs (pharmaceutiques et non pharmaceutiques) de prédire la toxicité potentielle au regard de l'ADME et des propriétés physico-chimiques. L'évaluation des propriétés ADME des candidats-médicaments doit être faite à un stade précoce de la découverte d'un médicament permettant un gain de temps et d'argent.

2.1. Absorption

L'absorption est l'incorporation d'une substance par l'organisme. Pour être absorbée, une substance doit traverser l'une des couches de cellules qui nous maintient « à l'intérieur » et le reste du monde « à l'extérieur » : la peau (y compris les muqueuses), les poumons et le tractus gastro-intestinal. La plupart des substances sont absorbées par diffusion passive à travers les membranes ; un petit nombre d'atomes et de molécules biologiquement important est activement absorbé par les cellules. La solubilité dans les membranes étant le principal facteur affectant l'absorption.

La règle de Lipinski (règle des cinq) permet de prédire si un candidat médicament sera peu ou pas absorbé par voie orale à partir de sa structure bidimensionnelle (2D), et cela en fonction des 5 règles suivantes:

- La masse moléculaire $MW < 500$ Da .
- Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène $HBD < 5$.
- Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène $HBA < 10$.
- La valeur du Coefficient de partage eau/octanol $\log P$ (lié à la pénétration cellulaire) est < 5 : Il est mesuré par la distribution du composé neutre (non ionisé) entre la phase non aqueuse (octanol) et la phase aqueuse (eau). Il sert de descripteur quantitatif de la lipophilicité.

Des compléments ont été apportés, notamment par Veber:

- Le nombre de liaisons de rotation (FRB) est < 10 .
- La surface polaire de la molécule (PSA) est $< 140 \text{ \AA}$

La surface polaire est représentée par la somme des surfaces des atomes polaires de la molécule (calcul basé sur la topologie de la molécule ou TPSA) et permet de prédire l'absorption intestinale et le passage de la barrière hématoencéphalique (Kadri et *al.*, 2021).

2.2. Distribution

La distribution d'une substance dans l'organisme est un processus dynamique dépendant des vitesses de captation tissulaire et d'élimination, du flux sanguin vers les différents tissus et de l'affinité de ces derniers pour la substance. Le mouvement se fait par la circulation sanguine, mais d'autres composés peuvent également se déplacer d'une cellule à l'autre .

Les variations de distributions des molécules sont déterminées en grandes partie par leur capacité à traverser les membranes et leur solubilité dans les lipides/eau.

Trois mesures permettent de prédire le volume de distribution d'une nouvelle molécule :

- Liaison aux protéines plasmatiques humaines.
- Log D expérimentale : le coefficient de distribution.
- Pka : constante d'équilibre.

2.3. Métabolisme

Appelé aussi biotransformation, il s'agit d'un processus qui mène à la transformation métabolique de composés étrangers (xénobiotiques) dans l'organisme. En règle générale, le métabolisme convertit les xénobiotiques liposolubles en métabolites hydrosolubles, de poids moléculaire plus élevé et faciles à éliminer. En effet une famille d'enzymes hépatiques appelés le système des cytochromes P450 peuvent convertir les produits chimiques en espèces réactives de l'oxygène (ROE), intermédiaires réactifs, radicaux libres et autres.

L'inhibition des enzymes du cytochrome P450 est indésirable en raison du risque d'effets secondaires graves liés aux interactions médicamenteuses.

Un médicament rapidement métabolisé nécessitera plusieurs doses quotidiennes ou une perfusion continue pour maintenir un taux plasmatique thérapeutique adéquat. De même, un médicament très stable, difficilement métabolisé, pourrait avoir une demi-vie prolongée, ce qui pourrait influencer sur sa sécurité (Kadri et *al.*, 2021).

2.4. Excrétion

L'excrétion ou l'élimination est le terme collectif utilisé pour éliminer de manière irréversible un médicament du corps. Ce processus réduit la concentration d'un médicament à son site d'action. Un processus d'élimination lent aide à accumuler la concentration de médicament requise pour maintenir les effets thérapeutiques. Les médicaments sont éliminés du corps soit sous forme inchangée, soit sous forme de métabolites structurellement différents. Le rein est

l'organe le plus important pour l'excrétion des médicaments et de leurs métabolites par l'urine. Cependant, certains médicaments sont excrétés par les intestins dans les selles ou dans l'excrétion biliaire (Zhong, 2017).

2.5. Toxicité

Un candidat médicament doit présenter un profil de sécurité acceptable dans toutes les études toxicologiques requises. Plusieurs tests permettent d'étudier le profil de sécurité et les degrés des effets toxiques potentiels d'un composé qui sont :

Mutagenicité par test d'Ames

L'effet mutagène est étroitement lié à la cancérogénicité. De nos jours, le test le plus largement utilisé pour tester la mutagenicité des composés est l'expérience d'Ames, inventée par un professeur nommé Ames.

Le test d'Ames est une méthode simple pour tester la mutagenicité d'un composé. Il utilise plusieurs souches de la bactérie *Salmonella typhimurium* portant des mutations dans des gènes impliqués dans la synthèse de l'histidine, de sorte qu'elles ont besoin d'histidine pour leur croissance. Ce test consiste à évaluer la capacité d'un composé à provoquer une mutation permettant un retour à la croissance sur un milieu sans histidine.

Cancérogénicité

La cancérogénicité est l'un des paramètres toxicologiques les plus préoccupants pour la santé humaine. Selon les autorités réglementaires européennes et américaines, des études de cancérogénicité doivent être effectuées avant la demande d'autorisation de mise sur le marché de produits pharmaceutiques et chimiques.

Inhibition de HERG

L'activité coordonnée des canaux ioniques contrôle le rythme cardiaque, et le dysfonctionnement des canaux ioniques provoque des arythmies cardiaques et

une mort subite. Le gène humain lié à l'éther-a-go-go « HERG » joue un rôle important dans le potentiel d'action cardiaque. Il code pour une protéine de canal potassique appelée Kv11.1, qui est liée au syndrome du QT long et peut provoquer une mort cardiaque subite évitable. Par conséquent, il est important d'évaluer le blocage des canaux HERG des composés principaux dans un processus précoce de découverte de médicaments (Kadri et *al.*, 2021).



**Partie
Pratique**



Chapitre03
Matériel et Méthodes

1. Matériel

1.1. Microordinateur

Dans notre étude, nous avons employé deux micro-ordinateurs pour exécuter et analyser les résultats obtenus. Les spécifications de ces machines sont répertoriées dans le tableau.

Tableau04. Spécifications des appareils utilisés dans l'étude

| | Micro- ordinateur 1 | Micro- ordinateur 2 |
|------------------------|--|--|
| Mémoire RAM | 4.00GO | 4.00GO |
| Type de système | Système d'exploitation 64 bits processeur ×64 | Système d'exploitation 32 bits processeur ×32 |
| Processeur | Inter R core TM i3 7020U CPU 2.30 GHz | Intel(R) Core,(TM) i3 3110M CPU 2.4GHz |
| Système d'exploitation | Microsoft Windows 10 professionnel | Microsoft Windows 7 professionnel |

1.2. Programmes

Les programmes utilisés pour réaliser la partie pratique sont:

1.2.1. AutoDock

Autodock Tools v.1.5.6 (available on the Scripps Research Institute website at <http://www.autodock.scripps.edu/>) est utilisé pour mener des simulations de docking moléculaire (Auerkari et al., 2023).

AutoDock 1.5.6 est l'un des logiciels de docking les plus cités dans la communauté de recherche. C'est un excellent outil pour reconnaître l'affinité de docking pour les molécules de ligands individuelles identifiées avec la protéine (Muddagoni et *al.*, 2021).

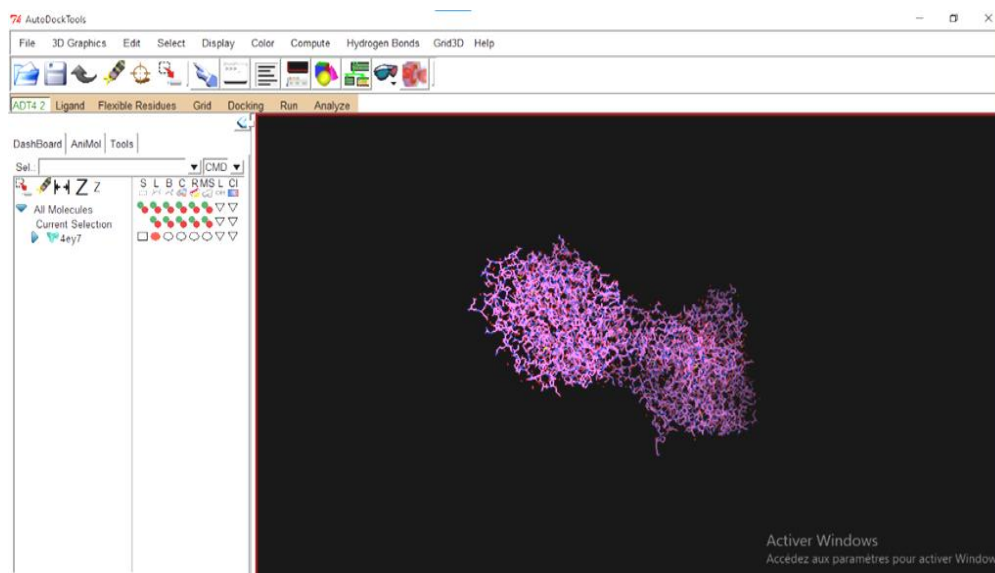


Figure08. L'interface graphique de l'AutoDock

1.2.2. Discovery Studio

Discovery Studio est une suite logicielle pour la simulation de systèmes de petites molécules et de macromolécules. Utilisé pour la purification des récepteurs et des ligands ainsi que pour visualiser les interactions entre le récepteur et les ligands associés (en 3D et en 2D) (Auerkari et *al.*, 2023). Elle est développée et distribuée par Accelrys. Elle aide à enquêter et à tester des hypothèses *in silico* avant leur coûteuse mise en œuvre expérimentale, réduisant ainsi le temps et les dépenses nécessaires pour mettre les produits sur le marché. Elle est développée et distribuée par Dassault Systèmes BIOVIA (anciennement Accelrys). Lors d'une enquête bibliographique, il a été constaté que le logiciel Discovery Studio guidait efficacement les auteurs concernant principalement les activités biologiques (Jejurikar et *al.*, 2021).

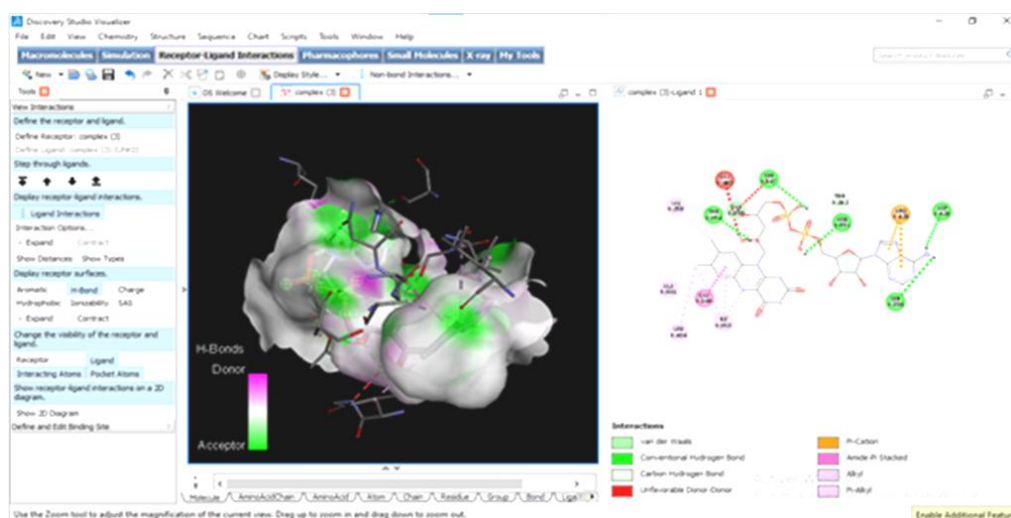


Figure09. L'interface graphique du discovery studio

1.2.3. GaussView 5.0

Est un logiciel qui sert d'interface utilisateur graphique visant à faciliter la préparation des fichiers d'entrée à soumettre à Gaussian et à examiner visuellement la sortie générée par Gaussian. Contrairement à l'intégration directe avec le module de calcul de Gaussian, GaussView fonctionne comme un processeur front-end/back-end pour améliorer l'utilisation de Gaussian. Principalement, GaussView dispose d'une capacité de visualisation avancée qui permet de dessiner rapidement des molécules même extrêmement grandes. Les utilisateurs peuvent ensuite manipuler ces molécules sans effort en les faisant pivoter, en les traduisant et en zoomant à l'aide des opérations de base de la souris. De plus, GaussView prend en charge l'importation de formats de fichiers de molécules standard, y compris les fichiers PDB (Dennington et *al.*, 2009).

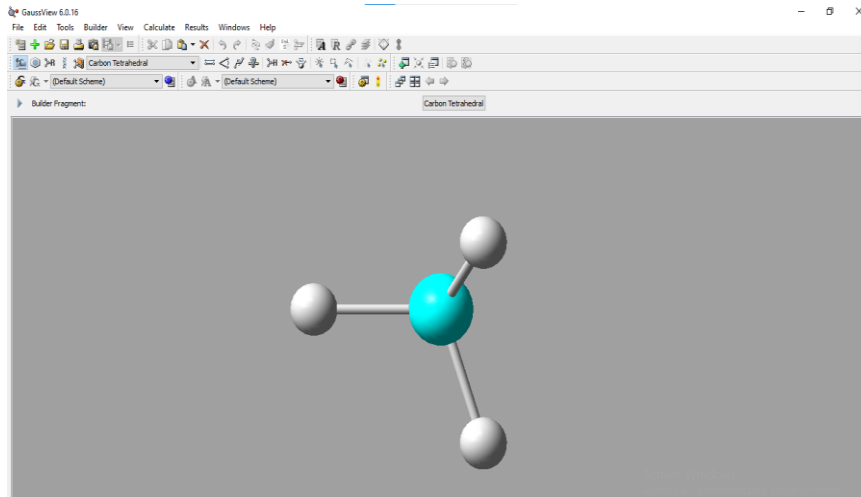


Figure10. L'interface graphique de Gaussview

1.3 Banques de données et sites internet

1.3.1 PDB (Protein Data Bank)

La Protein Data Bank (PDB) est un référentiel mondial pour les informations sur les structures tridimensionnelles des protéines et des acides nucléiques, provenant de tous les règnes biologiques. Accessible gratuitement en ligne <https://www.rcsb.org/>, la PDB renferme des milliers de structures protéiques déterminées par cristallographie aux rayons X ou par RMN (Fortuné, 2006). Si la structure d'une protéine cible n'est pas encore déposée dans la banque, mais qu'il existe une protéine avec des séquences similaires, la modélisation par homologie peut être utilisée pour construire la structure 3D de la protéine cible (Krid, 2008).

Figure11. L'interface graphique du site web de la base de donnée PDB.

1.3.2. PubChem

PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) est un référentiel public d'informations sur les substances chimiques et leurs activités biologiques, lancé en 2004 dans le cadre des initiatives de la Roadmap des bibliothèques moléculaires des National Institutes of Health (NIH) des États-Unis. Au cours des 11 dernières années, PubChem est devenu un système de taille respectable, servant de ressource d'informations chimiques pour la communauté de recherche scientifique (Kim et *al.*, 2016).

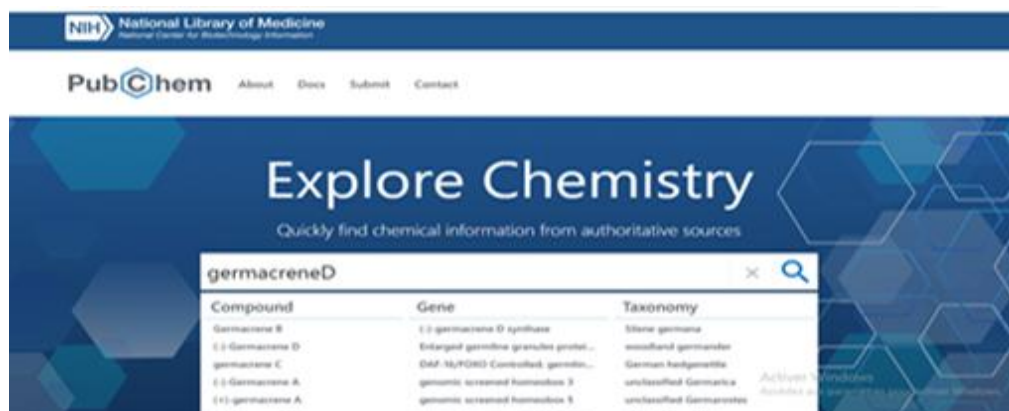


Figure12. L'interface graphique du site web PubChem

1.3.3 SwissADME

Ce serveur en ligne est administré par l'Institut suisse de bioinformatique (SIB), qui propose aux chercheurs des services et des ressources en bioinformatique. SwissADME offre une plateforme permettant d'évaluer la règle des cinq de Lipinski concernant la biodisponibilité orale des médicaments. Il est également capable de prédire les propriétés pharmacocinétiques et les caractéristiques drug-like des candidats médicaments et des petites molécules

<http://www.swissadme.ch/> (Grabb et *al.*, 1997).

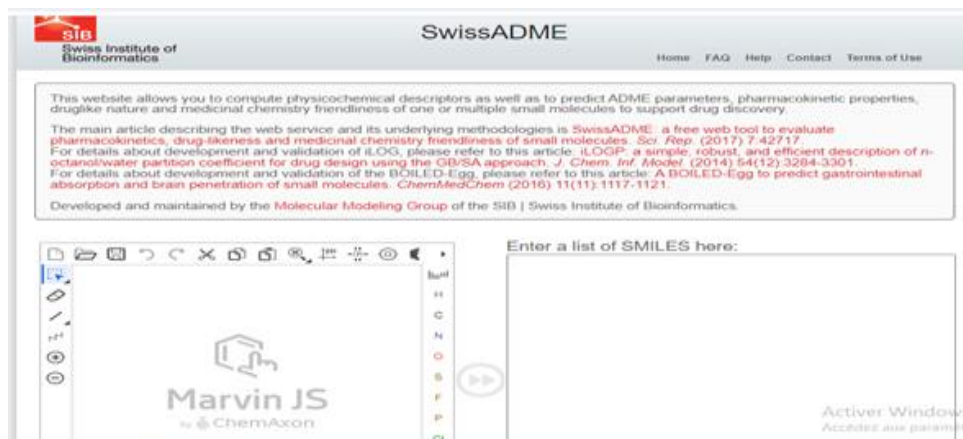


Figure13. L'interface graphique du serveur SwissADME

1.3.4 .ProTox 3.0 - Prediction Of Toxicity Of Chemicals

Le serveur Web ProTox 3.0 est gratuit et ouvert à tous les utilisateurs, et aucune connexion n'est requise. Il peut être accessible via <https://tox.charite.de>. Le serveur Web prend une structure chimique 2D en entrée et rapporte le profil toxicologique du composé pour chaque point final avec un score de confiance, ainsi qu'un graphique radar de toxicité global et un graphique de réseau Banerjee *et al.*, (2024).

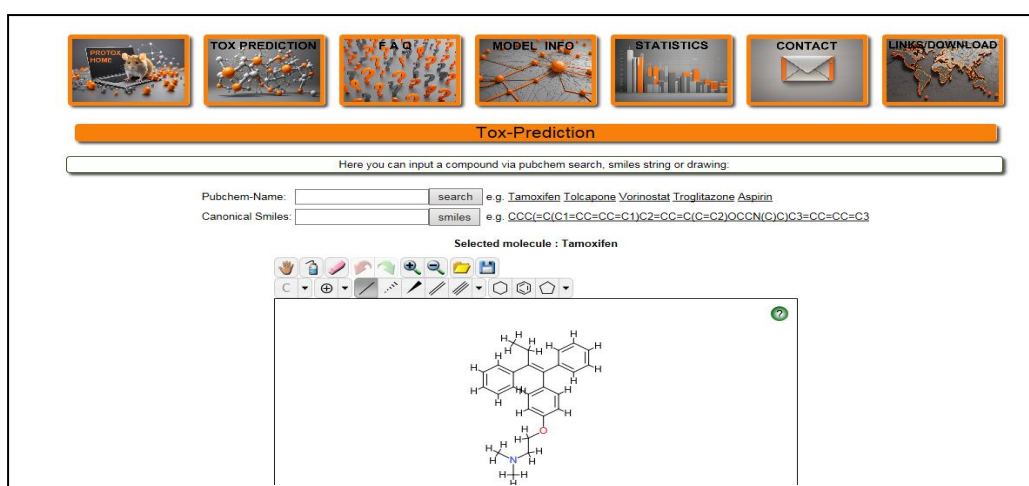


Figure14. L'interface graphique du serveur proTox 3.0

1.3.5.pkCSM

Ce serveur est précieux pour prédire la pharmacocinétique des petites molécules. Il fournit des prédictions sur les propriétés pharmacocinétiques ADMET (métabolisme, distribution, excrétion, absorption et toxicité) à l'adresse suivante <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/> (Ferrari, 2021)

The screenshot displays the 'Pharmacokinetic properties' section of the pkCSM web application. On the left, a diagram illustrates the workflow: 'Input Molecule' leads to 'Calculate All-Pair Similarity Pairs', which then leads to 'Calculate Properties' and finally 'ADMET Train, Test Predict'. A 'Run example' button is located below the diagram. A yellow 'Disclaimer' box states: 'No molecule information will be retained on the system after being uploaded by the user.' The main interface is divided into two steps. 'Step 1: Please provide a set of molecules (SMILES format)' offers two options: 'Upload your SMILES file:' with a text input field containing Arabic text 'ادخل اسم الجزيئات التي ستستخدمها' and a 'File limits' link, and 'Provide a SMILES string:' with a text input field containing the example string 'CC(=O)OC1=CC=CC=C1C(=O)O'. An 'OR' separator is placed between these two options. 'Step 2: Please choose the prediction mode' is partially visible at the bottom.

Figure15. L'interface graphique du serveur pkCSM

2. Méthode



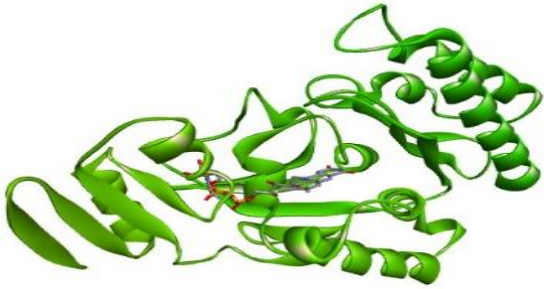

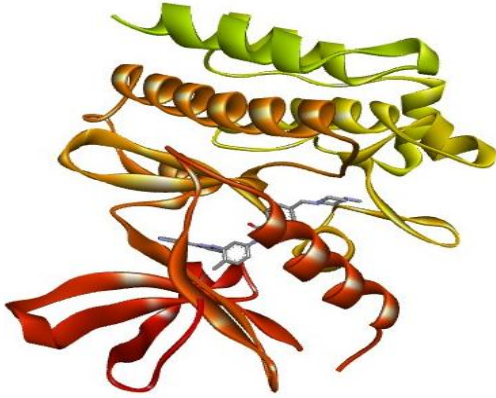

2.1. Préparation de la protéine (récepteur)

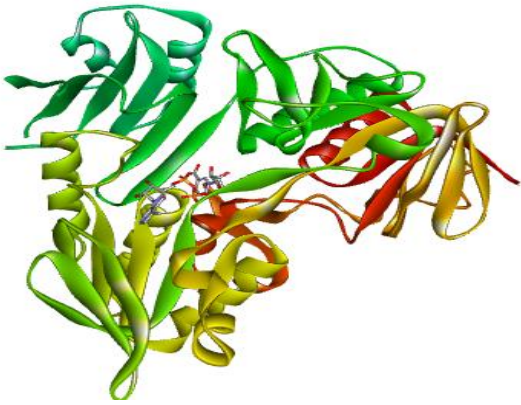
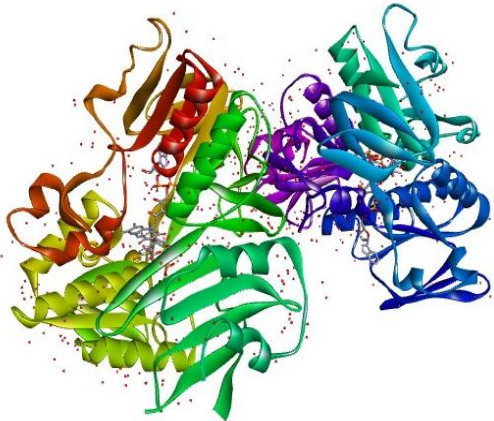
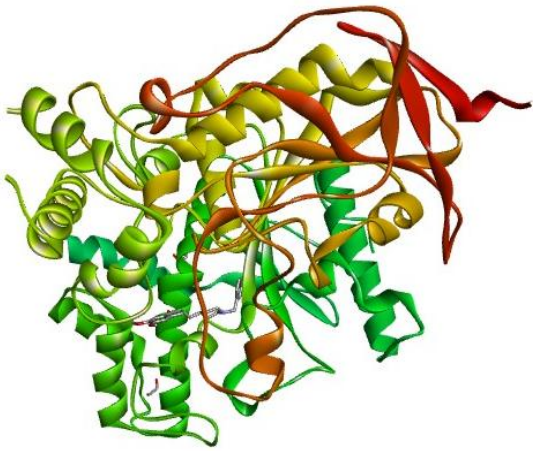
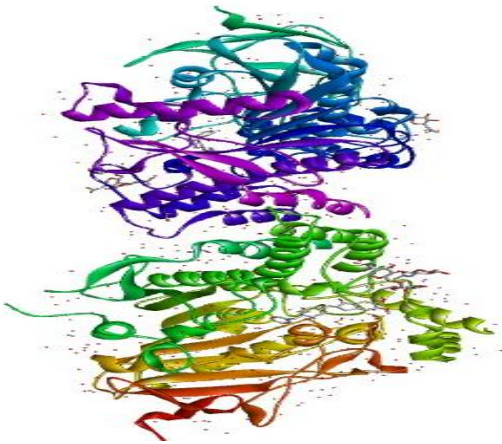
Tout d'abord, nous téléchargeons la protéine de la banque de protéines RCSB au format Pdb, puis nous ouvrons le fichier dans l'AutoDock, supprimons les molécules d'eau et les chaînes et les molécules non impliquées. Ensuite, sélectionnons le composé de référence, et nous faisons `msk - spilt`. ajoutons les charges de kollman, d'hydrogène polaire et d'hydrogène non polaire. Et nous l'enregistrons sous forme de `pdbqt`.

Tableau 05: Caractéristiques des protéines

| Protéine | Code PDB | Les chaînes | Ligand réf | Résolution | Classification |
|---|----------|-------------|---------------------|------------|---|
| tyrosyl-tRNA synthetase | 1JJJ | A | 629 | 3.20 Å | LIGASE |
| Apoptosis-inducing factor 1, mitochondrial | 3GD4 | A | NAD | 2.24 Å | OXIDO REDUC TASE |
| Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ABL1 | 2HYY | A | STI | 2.40 Å | TRANS FERASE |
| Xanthine dehydrogenase/oxidase | 3EUB | K | FAD | 2.60 Å | OXIDO REDUC TASE |
| Acetylcholinesterase | 4EY7 | A | E20 | 2.35Å | HYDR OLASE /HYDR OLASE INHIBI TOR |

Les structures tridimensionnelles des protéines cibles:

| | |
|---|--|
|  |  |
| <p>Figure17. Le modèle 3D de l'utilisateur de1JJJ(chaine A).</p> | <p>Figure16. Structure tridimensionnelle du complexe 1JJJ.</p> |
|  |  |
| <p>Figure19. Le modèle 3D de l'utilisateur de3EUB (chaîne K).</p> | <p>Figure18. Structure tridimensionnelle du complexe 3EUB.</p> |
|  |  |
| <p>Figure21. Le modèle 3D de l'utilisateur de 2HYY (chaîne A).</p> | <p>Figure20. Structure tridimensionnelle du complexe 2HYY.</p> |

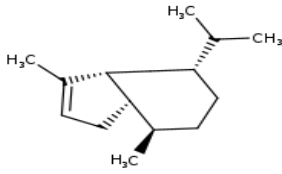
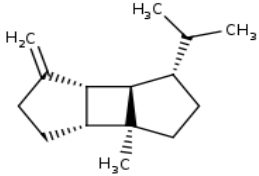
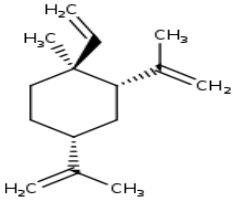
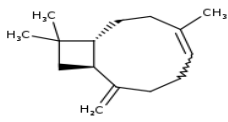
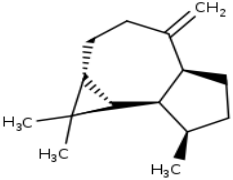
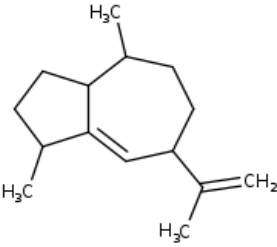
| | |
|--|---|
|  |  |
| Figure23. Le modèle 3D de l'utilisateur de 3GD4 (chaîne A). | Figure22. Structure tridimensionnelle du complexe 3GD4. |
|  |  |
| Figure25. Le modèle 3D de l'utilisateur de 4EY7(chaîne A). | Figure24. Structure tridimensionnelle du complexe 4EY7. |

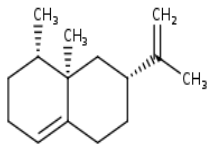
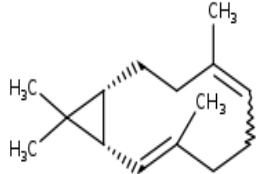
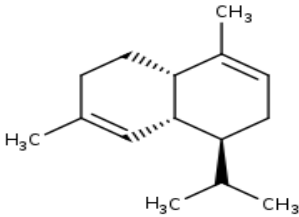
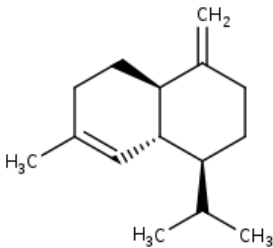
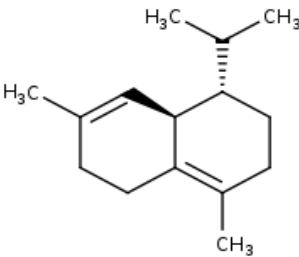
2.2 Préparation des ligands

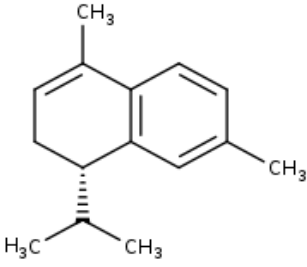
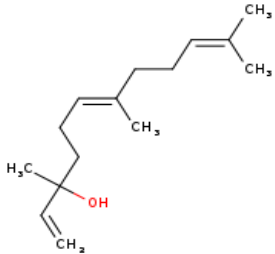
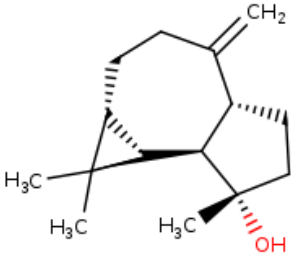
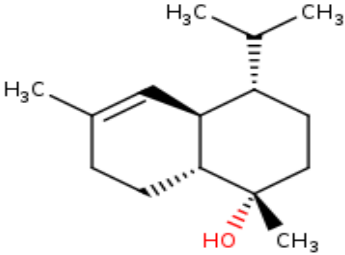
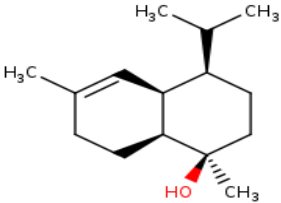
Les structures 3D des ligands ont été obtenues à partir de la base de données Pubchem, sous forme de fichiers sdf. Tous les ligands de cette étude ont été modélisés à l'aide de GaussView 5.0, puis optimisés en mécanique moléculaire et sauvegardés au format pdb. Ensuite, AutoDock Tools a été utilisé pour les sauvegarder au format pdbqt après l'ajout des charges de Gasteiger.

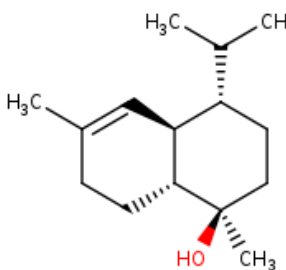
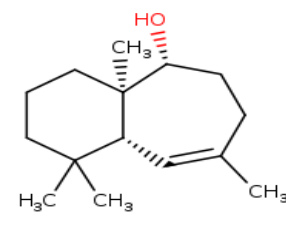
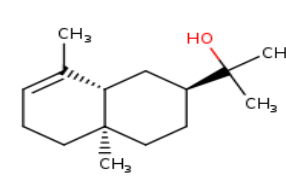
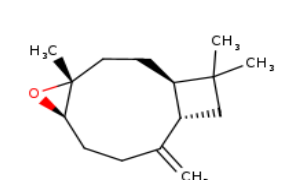
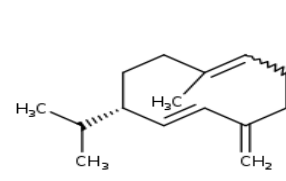
Dans ce travail, nous avons étudié 21 composés dans l'huile essentielle de *Marrubium deserti* comme suit :

Tableau 06.la structure des ligands

| N | Ligand | Structure 2D |
|---|------------------------|--|
| 1 | α -cubebene |  |
| 2 | β -bourbonene |  |
| 3 | β -elemene |  |
| 4 | β -caryophyllene |  |
| 5 | alloaromadendrene |  |
| 6 | γ -gurjunene |  |

| | | |
|----|--------------------------------------|--|
| 7 | eremophilene |  |
| 8 | Bicyclogermacrene |  |
| 9 | α-muurolene |  |
| 10 | γ-cadinene |  |
| 11 | Δ-cadinene |  |

| | | |
|----|---------------------------------------|--|
| 12 | α-calacorene |  |
| 13 | E-nerolidol |  |
| 14 | spathulenol |  |
| 15 | t-cadinol |  |
| 16 | α-muurolol |  |

| | | |
|----|---|--|
| 17 | α-cadinol |  |
| 18 | allo-himachalol |  |
| 19 | 7-epi-α-Eudesmol |  |
| 20 | caryophyllene oxide |  |
| 21 | germacrene D |  |

2.3. Calcul des grilles de potentiel

Pour augmenter la vitesse d'évaluation de l'énergie du système, le récepteur est plongé dans une grille tridimensionnelle englobant largement le site actif de la protéine étudiée et permettant la libre rotation du ligand dans ce

site. Le centre de cette boîte est déterminé par les coordonnées X et Y et Z avec les dimensions Å 3 . L'espace ou la maille de la grille est fixé 0.375 Å. La boîte est alors centrée sur le ligand et ses dimensions sont proportionnelles à la taille de tous les ligands étudiés.

Tableau07.La boîte GRID BOX des enzymes

| Récepteur | Code PDB | Dimensions (Å 3) | Centre(X; Y ;Z) (Å) |
|---|----------|-------------------|--|
| tyrosyl-tRNA synthetase | 1JIJ | 40×40×40 | X =-12.11, Y =13.238 et Z =84.932 |
| Apoptosis-inducing factor 1, mitochondrial | 3GD4 | 42×40×40 | X =-31.489, Y =32.208 et Z =-19.06 |
| Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ABL1 | 2HYY | 46×40×40 | X =14.706, Y =16.742 et Z =18.385 |
| Xanthine dehydrogenase/oxidase | 3EUB | 44×40×46 | X =10.188, Y =63.035 et Z =35.047 |
| Acetylcholinesterase | 4EY7 | 40×40×40 | X =- 13.968, Y =-43.092 et Z =26.885 |

Chapitre04

Résultats et discussion

1. Les résultats

1.1. Résultats du Docking moléculaire

Dans cette étude, l'amarrage moléculaire de 37 composés avec les enzymes cibles a été réalisé (1JJJ;3GD4;2HYY;3EUB et 4EY7), parmi lesquels 21 composés ont été sélectionnés comme les plus stables, correspondant à la plus faible énergie de liaison. Les résultats ont été présentés dans les tableaux suivants :

1.1.1. Le docking des diverses molécules sur le récepteur tyrosyl-tRNA synthetase (1JJJ)

Tableau08. Les meilleurs résultats obtenus pour le docking des ligands avec la protéine 1JJJ.

| | Binding Energy (Kcal/mo) | Hydrogen Interactions | Unfavorable donor- donor Interactions | Hydrophobic interaction |
|---|--------------------------|-----------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| α-cubebene | -8.69 | | | 2TYR36;CYS37;LEU70; TYR170;ILE200 |
| β-bourbonene | -8.6 | | | 2TYR36; LEU70 |
| β-elemene | -8.48 | | | TYR36;CYS37;LEU70; 2TYR170 |
| β-caryophyllene | -8.94 | | | TYR36;CYS37;LEU70; TYR170;ILE200 |
| Alloaromadendrene | -8.65 | | | TYR36;2LEU70;2ILE200 |
| γ-gurjunene | -8.91 | | | 2TYR36;2CYS37; 2LEU70;TYR170; ILE200 |
| Eremophilene | -8.86 | | | TYR36;2CYS37;2LEU70; TYR170;ILE200 |

| | | | | |
|---|-------|--|---------|--------------------------------------|
| bicyclogermacrene | -8.39 | | | CYS37;LEU70;TYR170; ILE200 |
| α-muurolene | -7.91 | | | TYR36;ALA39;2LEU70; TYR170 |
| γ-cadinene | -8.8 | | | TYR36;2CYS37;2LEU70; ILE200 |
| Δ-cadinene | -8.71 | | | TYR36;2CYS37;2LEU70; ILE200 |
| α-calacorene | -8.19 | | | 2TYR36;CYS37;2LEU70 |
| E-nerolidol | -7.25 | ASP40; TYR75 ;GLY72 | | TYR36;CYS37;TYR170 |
| Spathulenol | -8.97 | GLN174 | | 2TYR36;2LEU70; TYR170 |
| t-cadinol | -8.86 | TYR36; GLN190 | GLN170 | 2LEU70 |
| α-muurolol | -8.22 | TYR36; GLN190 | | LEU70;2TYR170; TYR36 |
| α-cadinol | -8.72 | 2ASP40; TYR170 | | 2TYR36;2CYS37; 2LEU70 |
| allo-himachalol | -8.37 | TYR170 | | 2TYR36;2LEU70;ILE200 |
| 7-epi-α-Eudesmol | -9.02 | ASP40; TYR75 | | 2TYR36;CYS37;LEU70 |
| caryophyllene oxide | -8.54 | TYR36 | | TYR170;3LEU70; TYR36 |
| germacrene D | -8.41 | | | 2CYS37;2LEU70;ILE200 TYR36; TYR36 |
| SB-239629 | -8.3 | TYR36;3ASP40; LYS84; ARG88;3ASP195; HIS50 | 2TYR170 | LEU70 |

La molécule SB-239629 ([2-Amino-3-(4-hydroxyphényl)-propionylamino] (1,3,4,5-tétrahydroxy-4-hydroxyméthyl-pipéridin-2-yl)-acide acétique), utilisée comme référence, présente une énergie de liaison de -8.3 kcal/mol.

Elle forme une liaison hydrogène avec les acides aminés TYR36, ASP40, LYS84, ARG88, ASP195 et HIS50. De plus, il y a une liaison pi-sigma avec LEU70. Cependant, deux liaisons de type "Unfavorable BUMP" sont observées avec TYR170.

En ce qui concerne l'affinité des ligands pour le site catalytique de l'enzyme 1JJJ, mesurée par leur énergie de liaison, le ligand 7-épi- α -eudesmol présente la plus grande affinité, avec une énergie de liaison de -9.02 kcal/mol. Ensuite, vient le spathulenol avec -8.97 kcal/mol, suivi par le β -caryophyllène avec -8.94 kcal/mol, puis le γ -gurjunène avec -8.91 kcal/mol, et le T-cadinol; eremophilène avec -8.86 kcal/mol. Les valeurs d'affinité décroissent jusqu'au E-nerolidol, qui présente la plus faible affinité parmi les 21 composés, avec une valeur de ΔG correspondant à -7.25 kcal/mol.

En examinant ces résultats d'adduits, on constate une diversité d'interactions entre les ligands et les résidus spécifiques de la protéine 1JJJ. Parmi ces 21 composés, huit molécules établissent des liaisons hydrogène avec les acides aminés suivants : En particulier, le E-nerolidol forme trois liaisons hydrogène avec le ASP40, TYR75 et GLY72, tandis que l' α -murolol et le t-cadinol présentent chacun deux liaisons hydrogène avec le TYR36, GLN190 ; le 7-épi- α -Eudesmol avec le ASP40, TYR75 et l' α -cadinol avec le ASP40, TYR170. Enfin, l'allo-himachalol établit une seule liaison hydrogène avec le TYR170 ; le spathulenol avec le GLN174 et le caryophyllène oxide avec TYR36. Parmi les 21 composés, il est remarquable que l' α -murolol a établi une liaison pi-sigma avec TYR36. Il semble que tous les composés aient formé des liaisons alkyle et pi-alkyle avec les acides aminés TYR36, CYS37, LEU70,

TYR170 et ILE200. Concernant les liaisons exceptionnelles, elles ont été observées uniquement avec le composé t-cadinol, qui a formé une liaison de

type "unfavorable" avec l'acideaminé GLN174

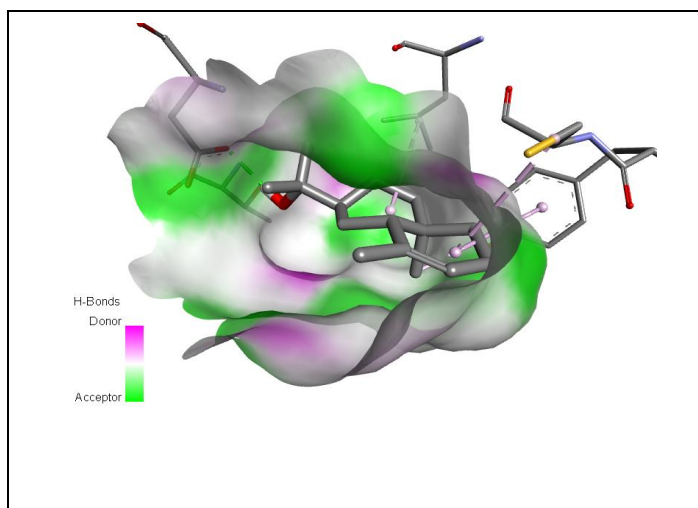


Figure27. Complexe 1JIJ- 7-epi- α -Eudesmol

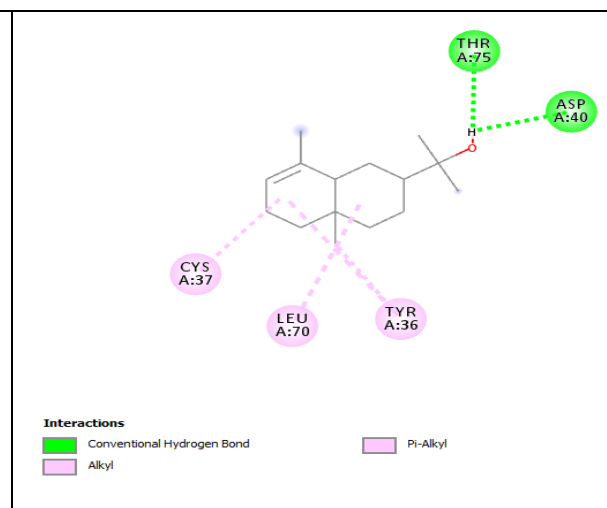


Figure26. Présentation 2D des interactions 1JIJ- 7-epi- α -Eudesmol

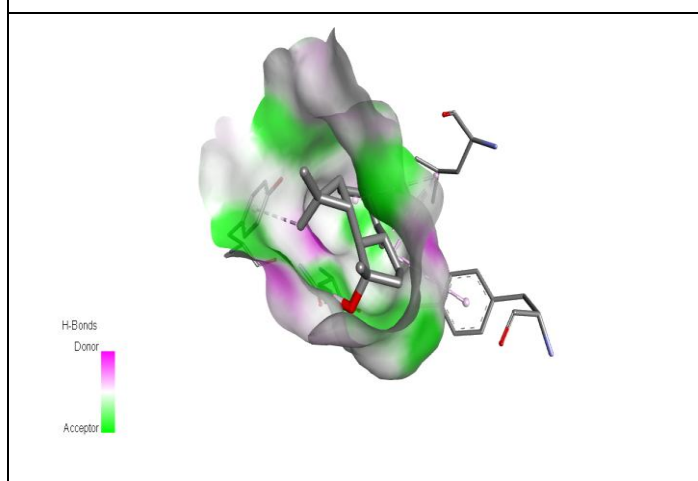


Figure29. Complexe 1JIJ- spathulenol

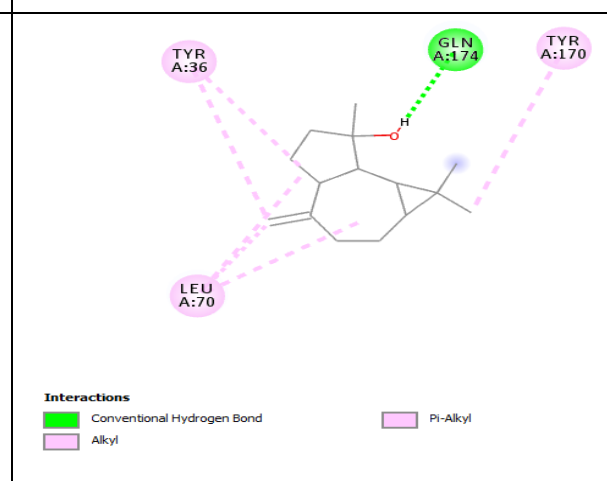


Figure28. Présentation 2D des interactions 1JIJ- spathulenol

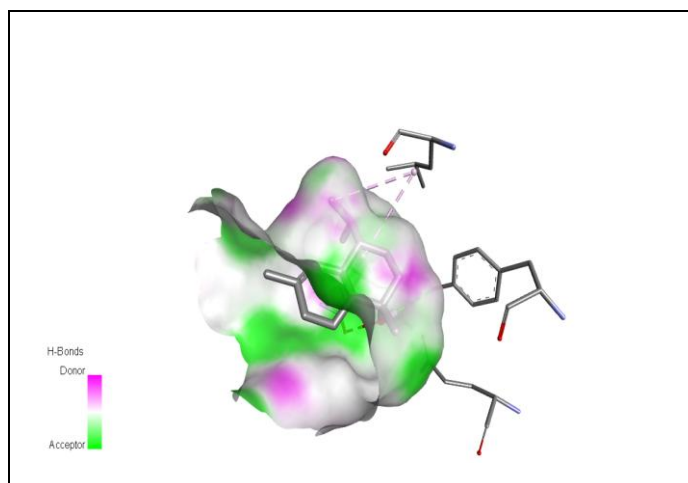


Figure31. Complexe 1JIJ- t-cadinol

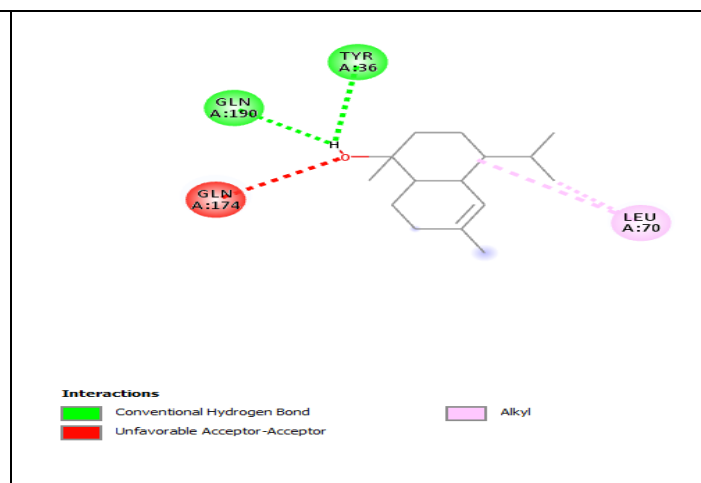


Figure30. Présentation 2D des interactions 1JIJ- t-cadinol

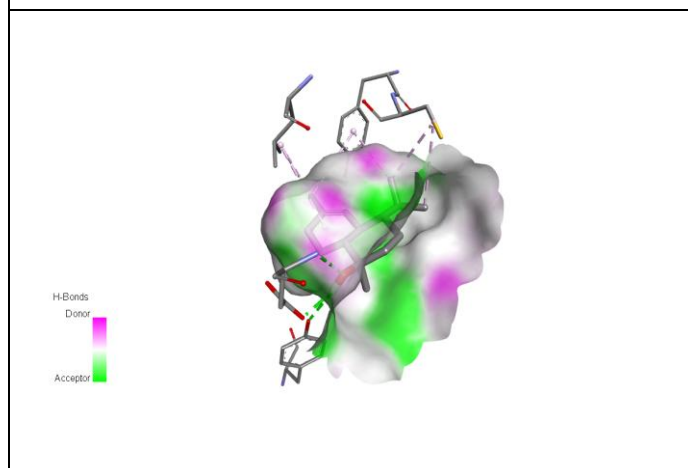


Figure33. Complexe 1JIJ- α-cadinol

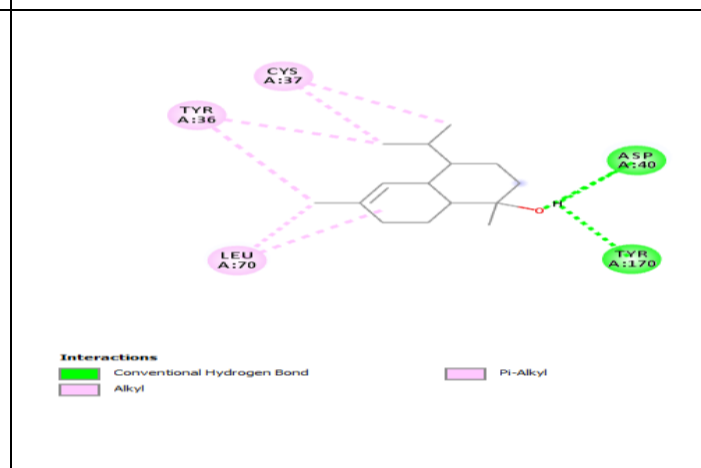


Figure32. Présentation 2D des interactions 1JIJ- α-cadinol

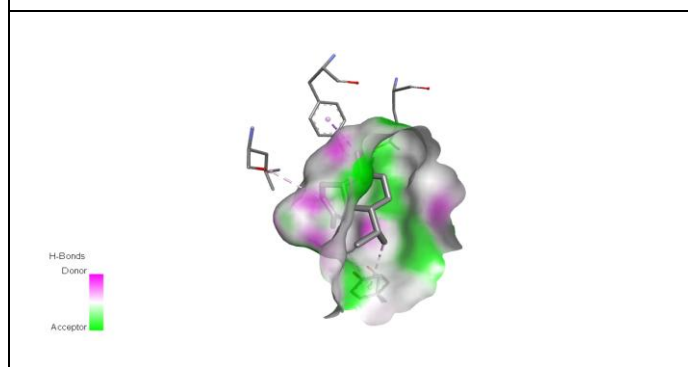


Figure35. Complexe 1JIJ- α-muurolol

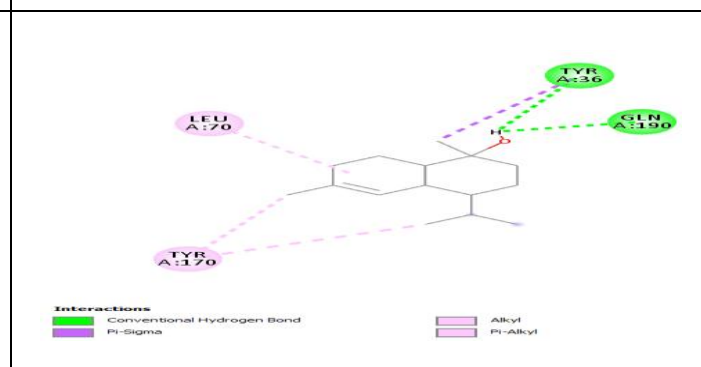


Figure34. Présentation 2D des interactions 1JIJ- α-muurolol

1.1.2. Le docking des diverses molécules sur le récepteur Apoptosis-inducing factor 1, mitochondrial (3GD4)

Tableau 09. Les meilleurs résultats obtenus pour le docking des ligands avec la protéine 3GD4.

| | Binding Energy (Kcal/mo) | Hydrogen Interactions | Unfavorable donor-donor Interactions | Hydrophobic interaction | Electrostatic interaction |
|---|--------------------------|-----------------------|--------------------------------------|--|---------------------------|
| α-cubebene | -7.52 | | | | |
| β-bourbonene | -7.88 | | | 2PRO263; ARG284; 6LEU310; 2ALA396;2LEU399 | |
| β-elemene | -7.44 | | | 2PRO263;5LEU30; ; 3ALA396; 2LEU399 | |
| β-caryophyllene | -7.45 | | | PHE309,5LEU310; 2ALA396;LEU399 | |
| Alloaromadendrene | -7.27 | | | 2PRO263;ARG284; ;4LEU310;ALA396; 2LEU399 | |
| γ-gurjunene | -8.54 | | | 3PRO263; 4LEU310; 4ALA396;VAL397; ; 2LEU399 | |
| eremophilene | -7.92 | | | 3PRO263;LEU282; ; 4LEU310;ALA396; ; VAL397; | |

| | | | | | |
|---------------------------------------|-------|-------------------|--|--|--|
| | | | | 2LEU399 | |
| Bicyclogermacrene | -7.07 | | | PHE309,5LEU310; 2ALA396;LEU399 | |
| α-muurolene | -7.21 | | | 2PRO263;ARG284 ,4LEU310; 2ALA396; 2LEU399 | |
| γ-cadinene | -8.51 | | | 3PRO263; 4LEU310; 2ALA396;VAL397 ;LEU399 | |
| Δ-cadinene | -8.41 | | | 3PRO263;LEU282; 4LEU310;4ALA396; VAL397;2LEU399 | |
| α-calacorene | -7.58 | | | 2PRO263;PHE309; 4LEU310;3ALA396; 3LEU399; LEU310 | |
| spathulenol | -7.38 | LEU399; GLU452 | | PHE309;3LEU310; 2ALA396;LEU399 | |
| t-cadinol | -8.22 | LEU399; GLU452 | | 2PRO263;ARG284; 5LEU310;3ALA396; 2LEU399 | |
| α-muurolol | -7.66 | GLU452 | | PRO263;4LEU310; ALA396;2LEU399 | |
| α-cadinol | -8.11 | GLU452 | | 2PRO263;4LEU310 ;3ALA396;LEU399 | |

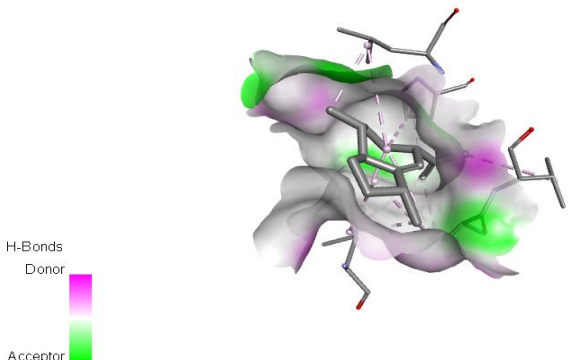
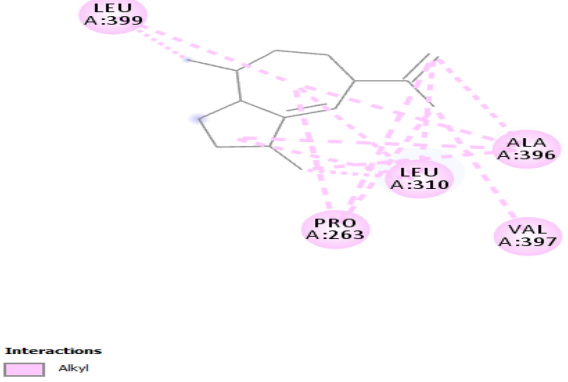
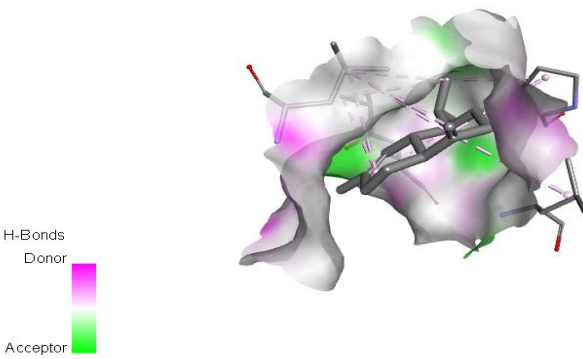
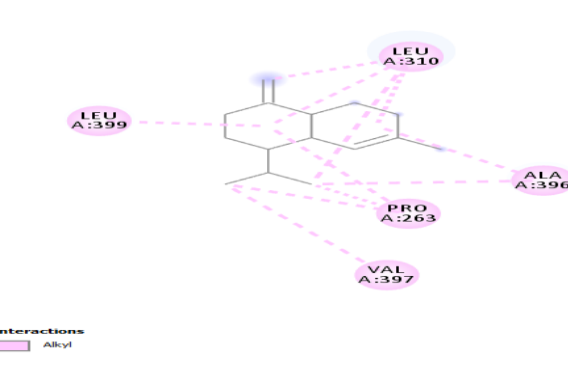
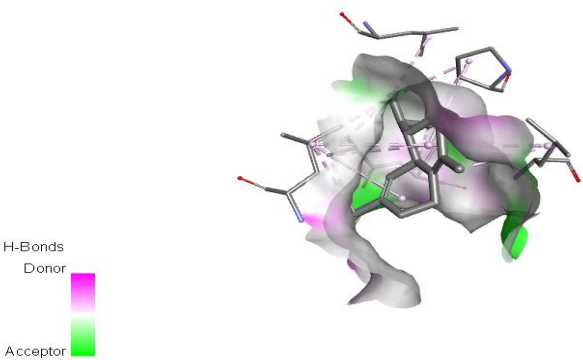
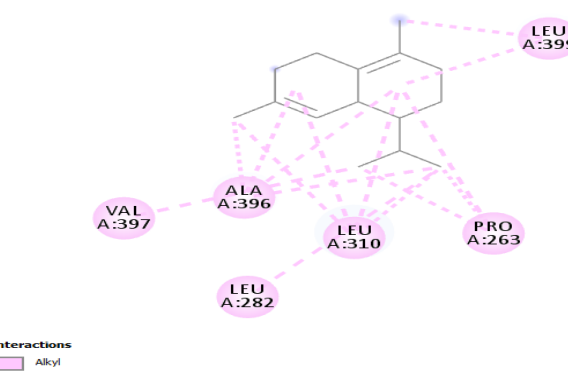
| | | | | | |
|---|-------|---|-------------------------------------|--|--------|
| allo-himachalol | -7.0 | | PHE309 | PRO263;3LEU310; 2ALA396;LEU399 | |
| 7-epi-α-Eudesmol | -8.15 | ALA396; GLY398 | | 2PRO263;ARG284; 4LEU310;3ALA396; 2LEU399 | |
| germacrene D | -8.28 | LEU310 | | LEU310;2PRO263; 3ALA396; VAL397; 3LEU310;2LEU399 | |
| caryophyllene oxide | -7.24 | 2ARG284 | | LEU399;LEU310; ALA396 | |
| NAD | -7.04 | 2GLU335; LYS341; 2THR395; VAL397; LEU399; GLU452 GLY398 | ARG26; LYS341; VAL397 | 2ALA396;VAL397 ;PRO263 ; LEU310 ; LEU399 ; 2GLY398 ; LEU310 | GLU452 |

La molécule NAD (Nicotinamide-Adénine-Dinucléotide), utilisée comme référence, présente une énergie de liaison de -7.04 kcal/mol. Elle forme une liaison hydrogène avec les acides aminés 2GLU335, LYS341, 2THR395, VAL397, LEU399, GLU452 et GLY398. Il existe également une liaison pi-sigma avec LEU310. Cependant, deux liaisons de type "défavorable" sont observées avec ARG264, LYS341 et VAL397. De plus, elle interagit en formant deux liaisons pi-pi stacked avec les acides aminés GLY398. Elle établit également deux liaisons de type alkyle et pi-alkyle avec 2ALA396, VAL397, PRO263, LEU310 et LEU399, ainsi qu'une liaison électrostatique avec GLU452.

Parmi les ligands testés pour leur affinité avec le site catalytique de l'enzyme 3GD4, le γ -gurjunène présente la plus grande affinité, avec une énergie de liaison de -8.54 kcal/mol. Ensuite, le γ -cadinène suit de près avec -8.51 kcal/mol, suivi par le Δ -cadinène avec -8.41 kcal/mol, puis le germacrène D avec -8.28 kcal/mol, et enfin le t-cadinol avec -8.22 kcal/mol. Ces valeurs d'affinité décroissent progressivement jusqu'au allo-himachalol, qui présente la plus faible affinité parmi les 21 composés testés, avec une énergie de liaison de -7.00 kcal/mol.

En examinant ces résultats d'adduits, on constate une diversité d'interactions entre les ligands et les résidus spécifiques de la protéine 3GD4. Parmi les 21 composés, sept d'entre eux établissent des liaisons hydrogène avec les acides aminés. Le spathulenol et le t-cadinol présentent chacun deux liaisons hydrogène avec GLU452 et LEU399. Le 7-*epi*- α -Eudesmol forme des liaisons hydrogène avec ALA396 et GLY398, tandis que le caryophyllène oxide établit une liaison hydrogène avec ARG284. Enfin, l' α -muurolol et l' α -cadinol forment chacun une seule liaison hydrogène avec GLU452, tandis que le germacrène D en forme une avec LEU310.

Parmi les 21 composés, il est remarquable que l' α -calacorene et le germacrène D établissent une liaison pi-sigma avec LEU310. Il semble que tous les composés forment des liaisons alkyle et pi-alkyle avec les acides aminés PRO263, LEU282, ARG284, PHE309, LEU310, VAL397, ALA396 et LEU399. Concernant les liaisons exceptionnelles, elles ont été observées uniquement avec le composé allo-himachalol, qui a formé une liaison de type "unfavorable" avec l'acide aminé PHE309.

| | |
|---|--|
|  <p>H-Bonds Donor Acceptor</p> |  <p>Interactions Alkyl</p> |
| <p>Figure37. Complexe 3GD4- γ-gurjunene</p> | <p>Figure36. Présentation 2D des interactions 3GD4- γ-gurjunene</p> |
|  <p>H-Bonds Donor Acceptor</p> |  <p>Interactions Alkyl</p> |
| <p>Figure39. Complexe3GD4- γ-Cadinene</p> | <p>Figure38. Présentation 2D des interactions 3GD4- γ-Cadinene</p> |
|  <p>H-Bonds Donor Acceptor</p> |  <p>Interactions Alkyl</p> |
| <p>Figure41. Complexe 3GD4- Δ-cadinene</p> | <p>Figure40. Présentation 2D des interactions 3GD4- Δ-cadinene</p> |

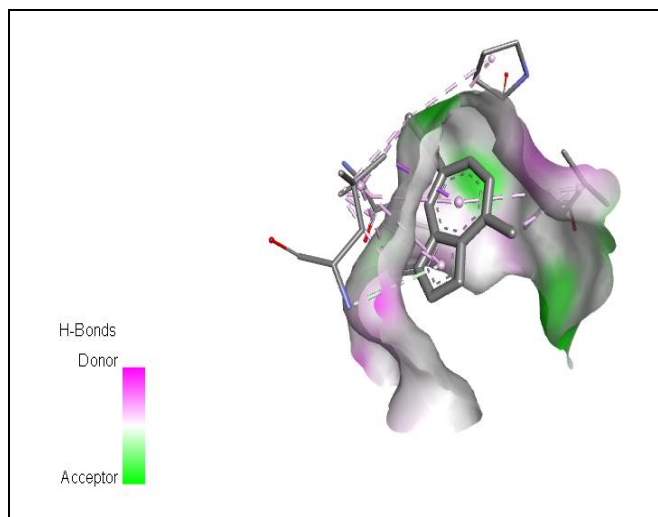


Figure43. Complexe 3GD4- germacrene D

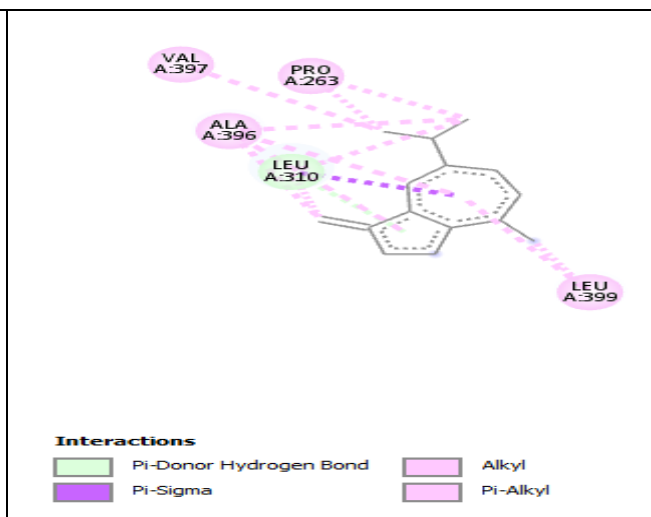


Figure42. Présentation 2D des interactions 3GD4- germacrene D

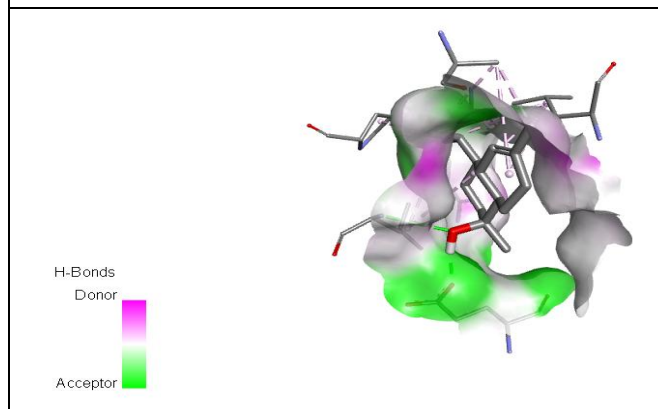


Figure45. Complexe 3GD4- t-cadinol

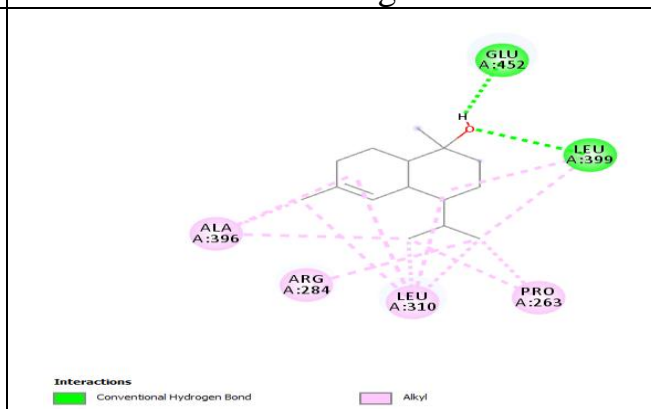


Figure44. Présentation 2D des interactions 3GD4- t-cadinol

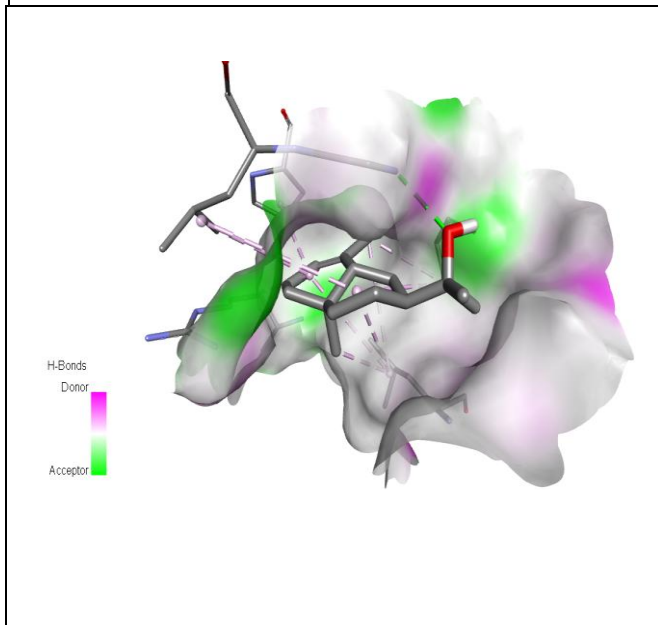


Figure47 . Complexe 3GD4- 7-epi-α-Eudesmol

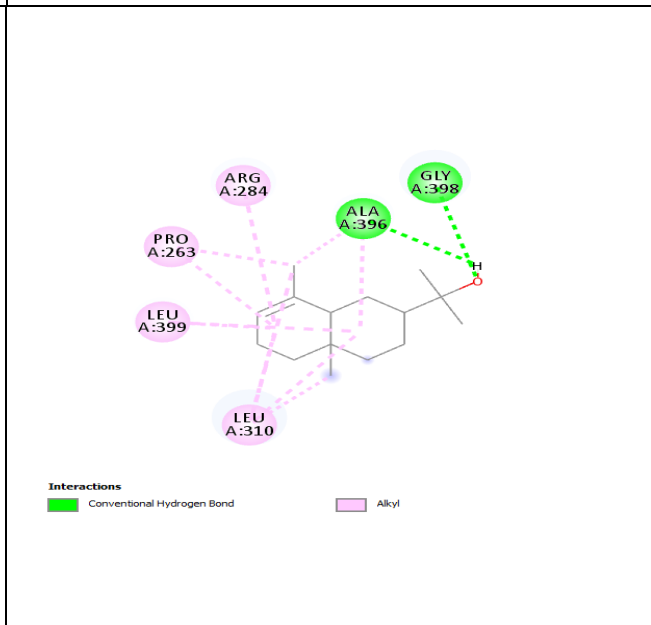


Figure46 . Présentation 2D des interactions 3GD4- 7-epi-α-Eudesmol

1.1.3. Le docking des diverses molécules sur le récepteur Proto-oncogène tyrosine-protein kinase ABL1 (2HYY)

Tableau10. Les meilleurs résultats obtenus pour le docking des ligands avec la protéine 2HYY.

| | Binding Energy (Kcal/mol) | Hydrogen Interactions | Hydrophobic interactions | PI- Sulfur |
|---|--------------------------------------|------------------------------|---|-------------------|
| α-cubebene | -7.96 | | 2LEU248;2TYR253; 2VAL256;3ALA269; 2VAL299;PHE317; MET318; 3LEU370;3PHE382 | |
| β-bourbonene | -8.02 | | LEU248;TYR253; 2VAL256;3ALA269; 3LYS271,VAL299; LEU370;3PHE382 | |
| β-elemene | -7.75 | | LEU248;TYR253; 3VAL256;2ALA269; 2LYS271,ILE313; 2LEU370;5PHE382 | |
| β-caryophyllene | -8.09 | | 2LEU248;2TYR253; PHE382;TYR253; 3VAL256;2ALA269; 2LYS271;VAL299; LEU370; 4PHE382 | |
| alloaromadendrene | -8.13 | | 2LEU248;TYR253;PHE38 2. 2VAL256;3ALA269; VAL299.PHE317; 2LEU370; 4PHE382 | |
| γ-gurjunene | -8.1 | | LEU248;2VAL256;4ALA 269;2LYS271;MET290; 3VAL299;ILE313; 2LEU370;2ALA380; 3PHE382 | |

| | | | | |
|---------------------------------------|-------|--------|--|--|
| eremophilene | -8.03 | | TYR253;3VAL256;2ALA269;4LYS271,MET290; VAL299; 2ILE313;2PHE382 | |
| bicyclogermacrene | -7.21 | | 2VAL256;4ALA269; 2LYS271;3VAL299; 3LEU370; ALA380; 3PHE382 | |
| α-muurolene | -8.27 | | LEU248;TYR253;TYR253;TYR253;3VAL256; 2ALA269;2LYS271, 2VAL299;ILE313; 2LEU370;2ALA380; 4PHE382 | |
| γ-cadinene | -8.35 | | LEU248;TYR253; 5VAL256; 3ALA269;4LYS271, ILE313; ; 3PHE382 | |
| Δ-cadinene | -7.89 | | TYR253;PHE382;TYR253;2ALA269;4LYS271, 4VAL256;ILE313; LEU370; 3PHE382 | |
| α-calacorene | -7.83 | | LEU248;2VAL256; 6VAL256;3ALA269; 4LYS271,VAL299; ILE313; LEU370;2PHE382 | |
| E-nerolidol | -7.06 | THR315 | 2LEU248;2TYR253; VAL256;2ALA269; LYS271;ILE313; PHE317;2LEU370; PHE382 | |
| spathulenol | -7.72 | ASP381 | VAL289;2MET290; ILE293;LEU298;LEU354; 2HIS361; VAL379 | |
| t-cadinol | -7.84 | THR315 | 2TYR253;2VAL256; 2LYS271;2MET290; VAL299; ILE313; 3PHE382 | |
| α-muurolol | -8.09 | THR315 | 2LEU248;TYR253; 2VAL256; 5ALA269;2LYS271; VAL299; ILE313; 3LEU370;2PHE382 | |
| α-cadinol | -7.8 | GLU286 | LEU248;TYR253; 4VAL256;2ALA269; LYS271,VAL299; LEU370;4PHE382 | |

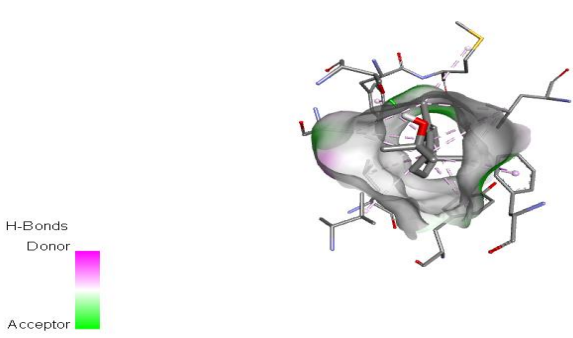
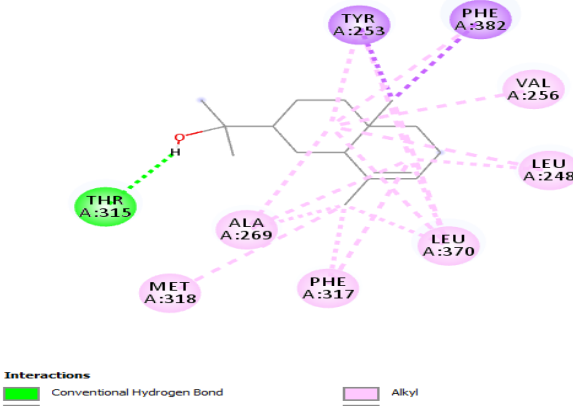
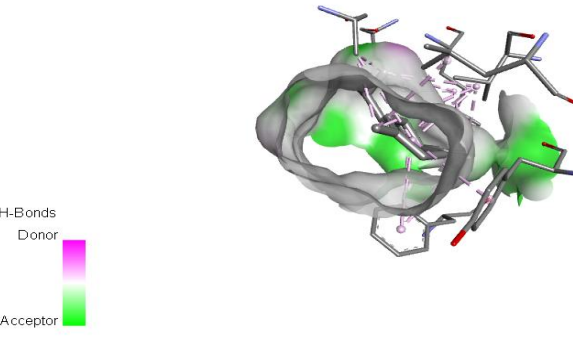
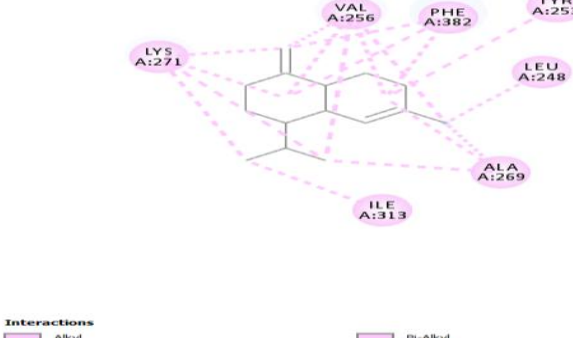
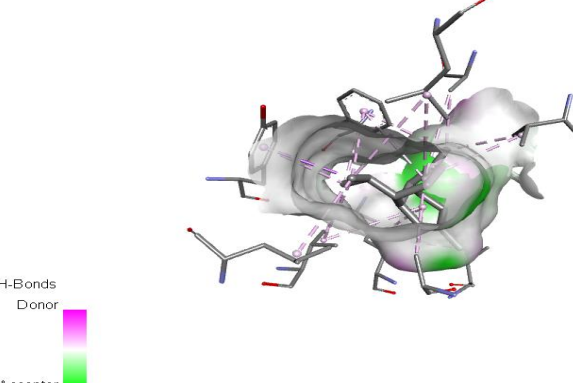
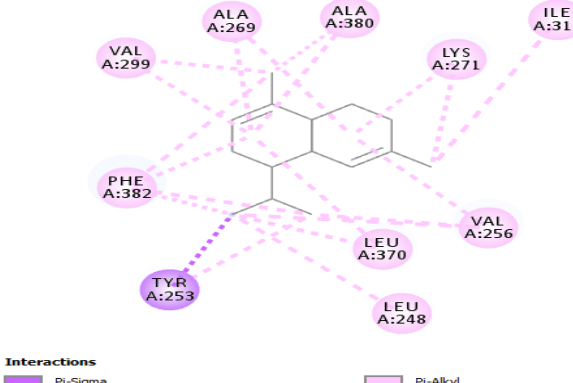
| | | | | |
|---|--------|--|--|--------|
| allo-himachalol | -7.56 | ASP381 | TYR253;PHE382; 3VAL256;ALA269; 3LYS271; ILE313; 3PHE382 | |
| 7-epi-α-Eudesmol | -8.4 | THR315 | 2LEU248;TYR253; PHE382.VAL256; 3ALA269;2PHE317; MET318;4LEU370; 2TYR253;PHE382 | |
| germacrene D | -7.69 | | TYR253;3ALA269; 2VAL256;LEU248; 2VAL299;3LEU310; 2PHE317;MET318; PHE382.LEU248;TYR253 ;LEU370 | |
| caryophyllene oxide | -7.41 | | 2TYR253;2ALA269; 3VAL256;LEU248; LYS271;2VAL299; LEU310;ALA380; 4PHE382;PHE382 | |
| imatinib | -15.55 | MET290; 2THR315 ;ILE360; 2HIS361; ASP381 | 2LEU248;3ALA269; 2LYS271.TYR253; VAL256;MET290; THR315;PHE317;LEU370 ;ALA380;PHE382 | MET290 |

La molécule imatinib, utilisée comme référence, présente une énergie de liaison de -15.55 kcal/mol. Elle forme des liaisons hydrogène avec les acides aminés MET290, 2THR315, ILE360, 2HIS361 et ASP381. De plus, elle établit des liaisons pi-sigma avec VAL256, THR315 et LEU370. Cependant, elle engage deux liaisons de type pi-pi stacked avec PHE317 et PHE382. En outre, elle interagit via une liaison pi-pi T-Shaped avec le TYR253. Elle forme également des liaisons de type alkyle et pi-alkyle avec 2LEU248, 3ALA269, 2LYS271, VAL256, MET290, THR315, LEU370 et ALA380. Enfin, une liaison pi-sulfur est établie avec MET290.

Parmi les ligands testés pour leur affinité avec le site catalytique de l'enzyme 2HYY, le 7-epi- α -Eudesmol affiche la plus grande affinité, avec une énergie de liaison de -8.4 kcal/mol. Ensuite, le γ -cadinene suit de près avec -8.35 kcal/mol, suivi par le α -muurolene avec -8.27 kcal/mol, puis l'alloaromadendrene avec -8.13 kcal/mol, et enfin le γ -gurjunene avec -8.1 kcal/mol. Ces valeurs d'affinité décroissent progressivement jusqu'à E-nerolidol, qui présente la plus faible affinité parmi les 21 composés testés, avec une énergie de liaison de -7.06 kcal/mol.

En examinant ces résultats d'adduits, on constate une diversité d'interactions entre les ligands et les résidus spécifiques de la protéine 2HYY. Parmi les 21 composés, 7 établissent des liaisons hydrogène avec les acides aminés. Le 7-epi- α -Eudesmol, l' α -muurolol, le t-cadinol et l'E-nerolidol forment chacun une seule liaison hydrogène avec THR315. Le spathulenol et l'allo-himachalol présentent chacun une seule liaison hydrogène avec ASP381. Enfin, l' α -cadinol forme une seule liaison hydrogène avec GLU452.

Parmi les 21 composés, il est remarquable que le 7-epi- α -Eudesmol, l'alloaromadendrene, l'allo-himachalol, le Δ -cadinene et le β -caryophyllene établissent deux liaisons pi-sigma avec TYR253 et PHE382. Le α -muurolene forme une liaison avec TYR253 et l' α -calacorene avec VAL256. Il semble que tous les composés forment des liaisons alkyle et pi – alkyle avec les acides aminés LEU248; TYR253; VAL256; ALA269; LYS271; VAL289; MET290; ILE293; LEU298; VAL299; LEU310; ILE313; PHE317; MET318; LEU354; HIS361; LEU370; VAL379; ALA380 et PHE382.

| | |
|---|---|
|  |  |
| <p>Figure49. Complexe 2HYY- 7-epi-α-Eudesmol.</p> | <p>Figure48. Présentation 2D des interactions 2HYY- 7-epi-α-Eudesmol</p> |
|  |  |
| <p>Figure51. Complexe 2HYY- γ-cadinene</p> | <p>Figure50. Présentation 2D des interactions 2HYY- γ-cadinene</p> |
|  |  |
| <p>Figure53. Complexe 2HYY- α-murolene</p> | <p>Figure52. Présentation 2D des interactions 2HYY- α-murolene</p> |

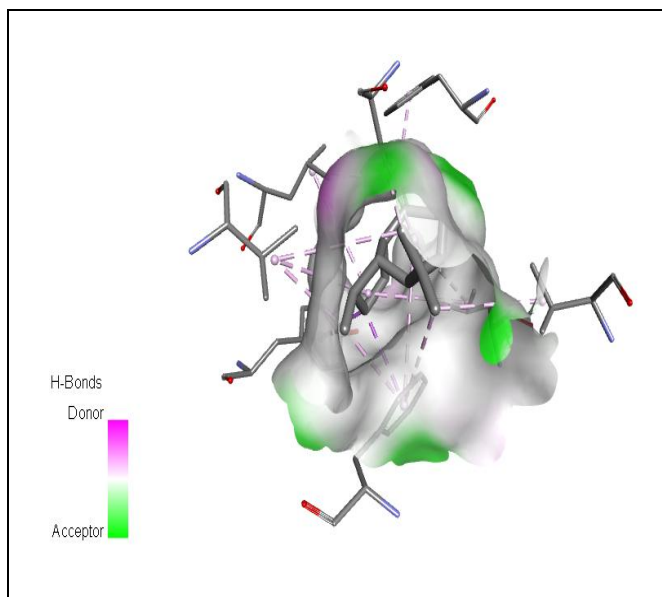


Figure55. Complexe 2HYY-alloaromadendrene

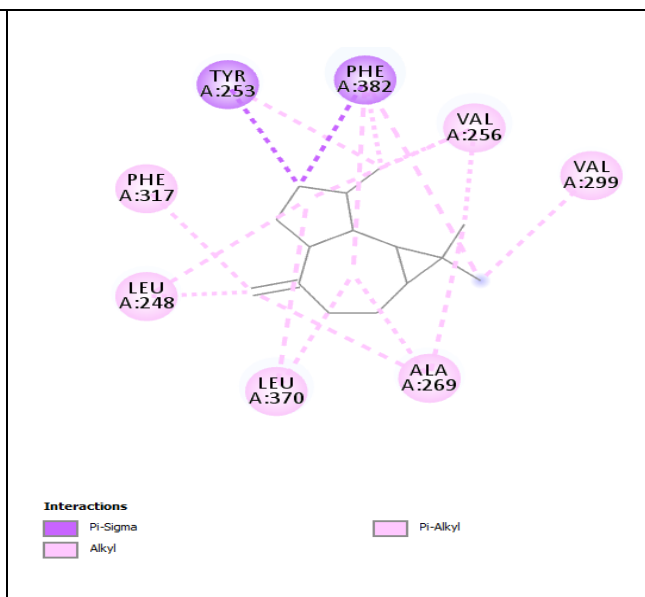


Figure54. Présentation 2D des interactions 2HYY- alloaromadendrene

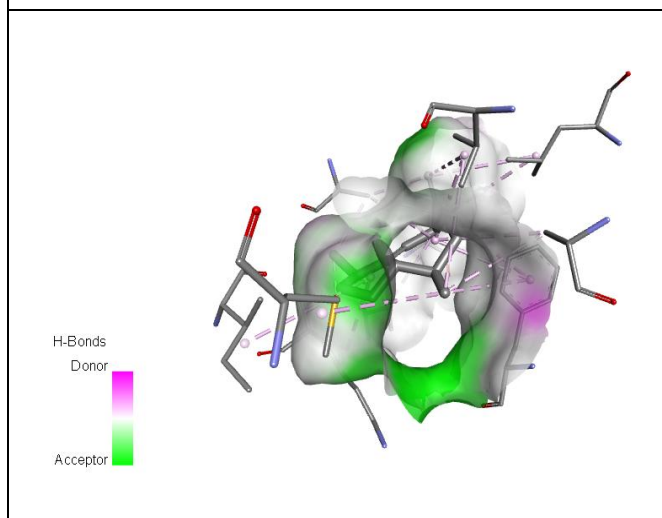


Figure57. Complexe 2HYY- γ -gurjunene

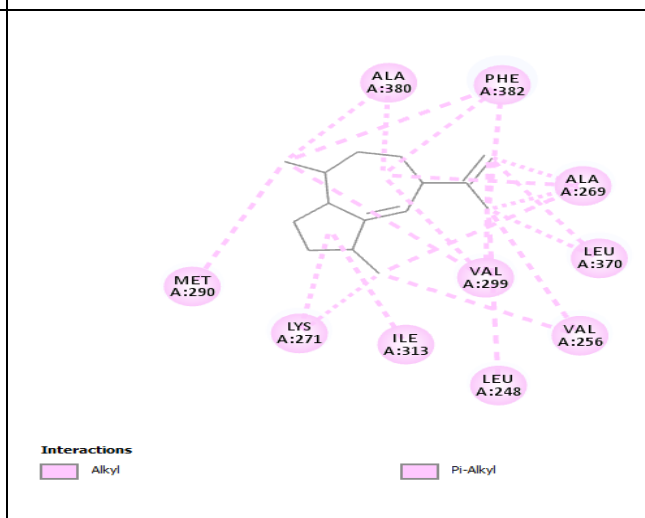


Figure56. Présentation 2D des interactions 2HYY- γ -gurjunene

1.1.4. Le docking des diverses molécules sur le récepteur Xanthine dehydrogenase/oxidase (3EUB)

Tableau11. Les meilleurs résultats obtenus pour le docking des ligands avec la protéine 3EUB.

| | Binding Energy (Kcal/mol) | Hydrogen Interactions | Hydrophobic interactions | Electrostatic interaction | VEN DER WAALS |
|---|----------------------------------|------------------------------|--|----------------------------------|----------------------|
| α-cubebene | -8.14 | | ALA246;VAL258; 2ILE264 | | |
| β-bourbonene | -8.9 | | VAL259; 3ILE264; 2ALA346; | | |
| β-elemene | -8.17 | | VAL258;VAL259; 2ILE264;ALA346 | | |
| β-caryophyllene | -8.3 | | 2LEU257; 3VAL259; ILE264 | | |
| alloaromadendrene | -8.26 | | LYS256;LEU257; 3VAL259; 3ILE264 | | |
| γ-gurjunene | -8.18 | | LYS256;LEU257; 3VAL259;2ILE264 | | |
| eremophilene | -8.42 | | VAL259;3ILE264; ALA346;ILE353 | | |
| bicyclogermacrene | -7.84 | | 2LEU257;VAL258; 4VAL259;2ILE264 ; PRO281 | | |
| α-muurolene | -8.17 | | 2VAL258; 2VAL259;2ILE264 ;ALA346 | | |
| γ-cadinene | -8.2 | | LEU257;2VAL259; 3ILE264 | | |
| Δ-cadinene | -8.14 | | LEU257;VAL258; | | |

| | | | | | |
|---|-------|--|---|---------|--------|
| | | | 2ILE264;ILE353 | | |
| α-calacorene | -8.01 | | ILE257;2ILE264 ;3VAL259. VAL259 | | |
| E-nerolidol | -7.24 | ASN261 | 2LEU257; 3VAL259; 2LEU287; 2ALA301; ALA302 | | |
| spathulenol | -8.09 | GLY350; TRH354 | ILE257;VAL259; ILE264; ILE353 | | |
| t-cadinol | -8.17 | LEU257 | LEU257;VAL258; 2VAL259;2ILE264 | | |
| α-muurolol | -8.54 | GLY350; THR354 | LEU257;VAL258, VAL259;2ILE264 | | |
| α-cadinol | -8.4 | ASN261 | 2ILE264;ALA346; ILE353 | | |
| allo-himachalol | -8.73 | VAL345; SER 347 | VAL259;ILE264 | | |
| 7-epi-α-Eudesmol | -8.54 | SER347; | LEU257;VAL258; VAL259;ILE264 | | |
| caryophyllene oxide | -8.22 | THR262 | LEU257;2VAL25 9; ILE264;ILE353 | | |
| germacrene D | -7.89 | | 2ILE264;VAL258 ; ALA346;ILE353 | | |
| FAD | -7.84 | LEU257; 2THR262; VAL345; SER356; SER347; ASP429 ASN351; 2THR354 | 3ILE353;LEU404; VAL259; ALA301; GLY349 | 2ARG426 | GLY350 |

La molécule FAD (Flavin adenine dinucleotide) , utilisée comme référence, possède une énergie de liaison de -7.84 kcal/mol. forme dix liaisons hydrogène une seule liaisons pour ses chaque acides aminés LEU257, VAL345, SER347, SER356, ASP429, ASN351, THR262 et THR354. et deux liaisons avec THR262 et THR354, en outre, elle interagit en formant une seule liaison de van der Wals avec l'acide aminé GLY350, ainsi que deux liaisons de type électrostatique avec l'acide aminé ARG426 ,de plus elle établit sept interactions hydrophobes, en formant trois liaisons avec ILE353 et une seule liaison ses acide aminé LEU404, VAL259, ALA301 et GLY349.

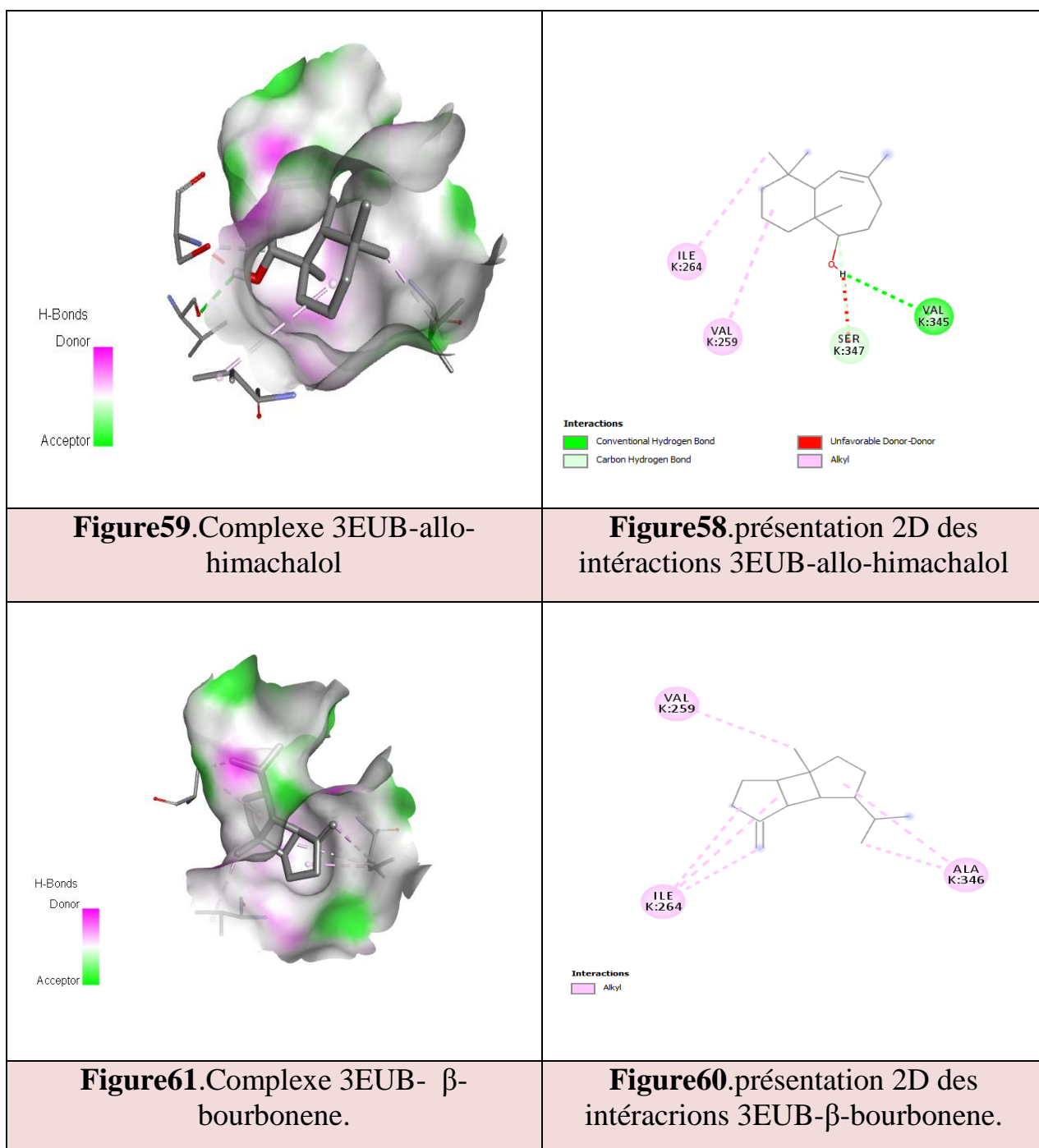
Les scores élevés attribués aux 21 composés du tableau indiquent clairement une très forte affinité avec le site catalytique de l'enzyme 3EUB. Le ligand β -bourbonene montre la plus grande affinité, avec une énergie de liaison de -8.9 kcal/mol, suivi de près par le allo-himachalol avec -8.73 kcal/mol, et le α -muurolol ainsi que le 7-epi- α -Eudesmol, chacun avec une énergie de -8.54 kcal/mol. Les scores diminuent ensuite progressivement, avec l' eremophilene affichant -8.42 kcal/mol, et ainsi de suite, jusqu'à l' E-nerolidol qui présente la plus faible affinité parmi les 21 composés, avec une énergie correspondante de -7.24 kcal/mol.

Une diversité d'interactions entre les ligands et les résidus spécifiques de la protéine 3EUB est observée lors de l'examen des résultats des adduits.

Parmi les 21 composés, huit établissent des liaisons hydrogène avec différents acides aminés tels que ASN261, GLY350, THR354, LEU257, VAL345, SER347 et THR262. Par exemple, le α -cadinol et l'Enerolidol se lient chacun à ASN261, tandis que le t-cadinol se rattache à LEU257. Le α -muurolol forme des liaisons avec GLY350 et THR354, tandis que l'allo himachalol interagit avec VAL345 et SER347, ce dernier ayant également une interaction avec la molécule 7-epi- α -Eudesmol. Enfin, le caryophyllene oxide qui montre une interaction avec TYR341.

Tous les composés ont formé des liaisons hydrophobes, notamment des interactions pi-sigma alkyle et pi-alkyle.

Les liaisons exceptionnelles n'ont été remarquées dans aucun des 21 composés du tableau, à l'exception du ligand de référence FAD. Ce dernier a démontré deux liaisons électrostatiques avec ARG462 et une liaison de van der Wals avec GLY350, comme précédemment mentionné.



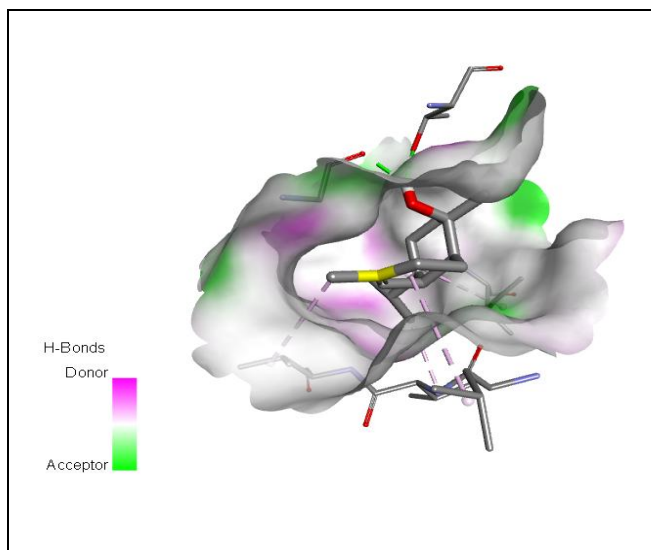


Figure63.Complexe-3EUB- α -muurolool

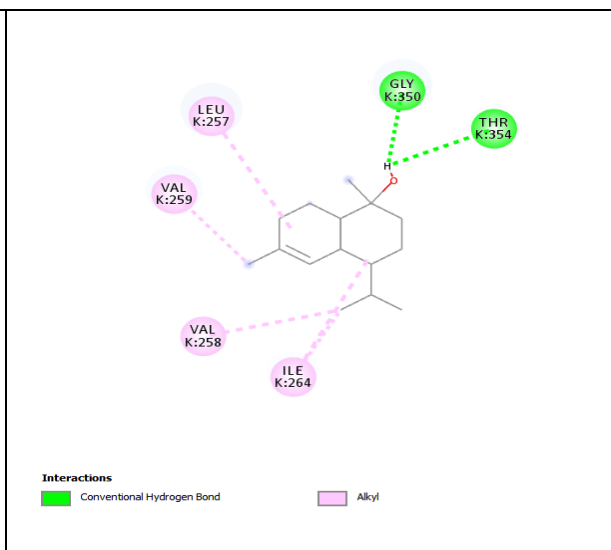


Figure62.présentation 2D des interactions 3EUB- α -muurolool

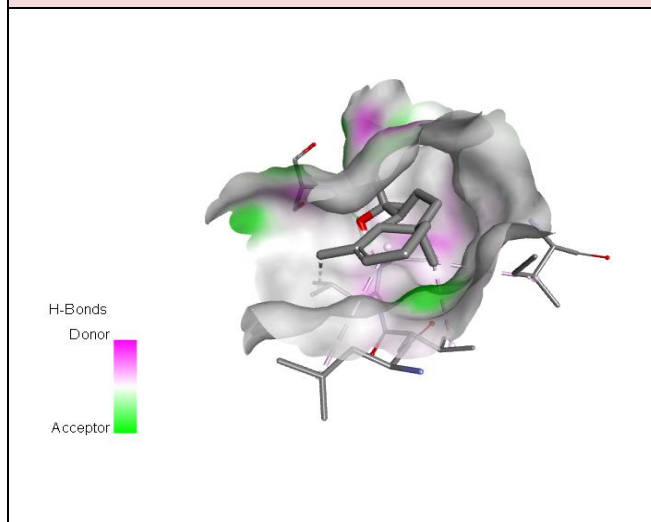


Figure65.Complexe 3EUB-7-epi- α -Eudesmol

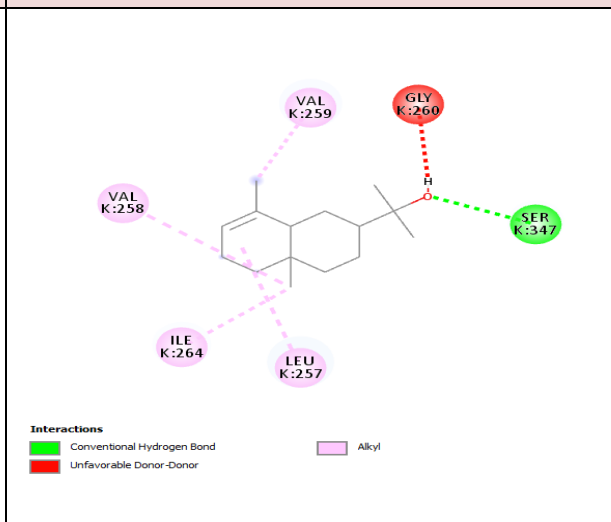


Figure64.présentation 2D des interactions 3EUB- 7-epi- α -Eudesmol

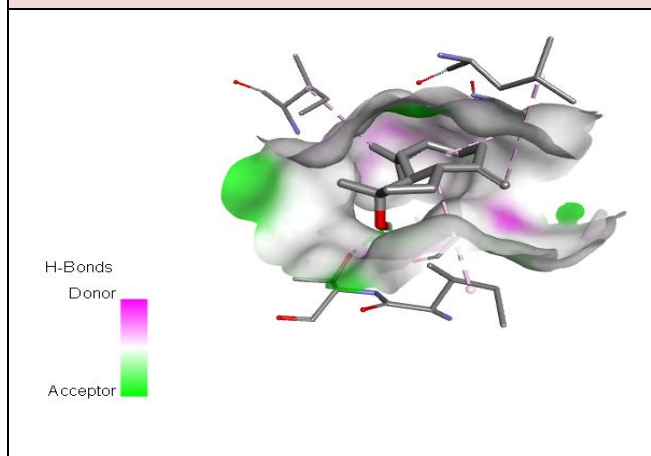


Figure67.Complexe 3EUB-spathulenol

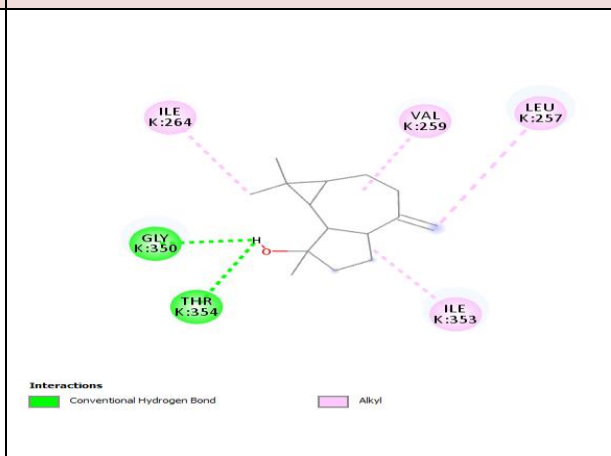


Figure66.présentation 2D des interactions 3EUB- spathulenol

1.1.5. Le docking des diverses molécules sur le récepteur Acetylcholinesterase (4EY7)

Tableau12. Les meilleurs résultats obtenus pour le docking des ligands avec la protéine 4EY7.

| | Binding energie (kcal/mol) | Hydrogen interaction | Hydrophobic interations |
|---|----------------------------|----------------------|--|
| α-cubebene | -8.18 | | VAL294.3TYR72,TRP286.3PHE338, 4TYR341. 2TRP286 |
| β-bourbonene | -8.55 | | 10TRP86,3TYR337.2HIS447 2TRP86 |
| β-elemene | -7.84 | | ILE451.5TRP86 ,TYR124,3PHE295, TYR337,PHE338,3HIS5447. TRP86 |
| β-caryophyllene | -8.31 | | TYR124,TRP286,TYR337,3PHE338. 3TYR341,HIS447.TYR337 |
| alloaromadendrene | -8.56 | | 3TRP86,TYR124,PHE297,2TYR337, PHE338,TYR341,2HIS447 TYR337,PHE338 |
| γ-gurjunene | -8.87 | | LEU289,VAL249,ARG296 TYR72,TYR124,4TRP286,PHE338, TYR341.2TRP286,TYR341 |
| eromphilene | -8.28 | | TYR124,2TRP286.PHE297,3TYR337. 3PHE338.4TYR341,HIS447 |
| Bicyclogermacrene | -8.15 | | 6TRP89,2TYR337. PHE338,HIS447 |

| | | | |
|---|-------|--------------------|---|
| α-muurolene | -8.36 | | LEU289,ARG296 TYR72,4TRP286,PHE338,3TYR341 TRP286,PHE338 ,TYR341 |
| γ-cadinene | -8.57 | | VAL294.TYR72,2TYR124,4TRP286 ,PHE297,2PHE338,3TYR341.TYR341 |
| Δ-cadinene | -8.51 | | LEU289,ARG296.TYR72,TYR124 , 4TRP286,PHE297,2PHE338. TRP286, 2TYR341. |
| α-calacorene | -8.29 | | VAL294.TYR72,TYR124,3TRP286, TYR337,2PHE338,5TYR341 TRP286 .TYR341 |
| E-nerolidol | -7.22 | GLY122 , SER203 | TYR124,3TRP286, ,PHE295,3PHE297,PHE338,HIS447 TYR337, 2PHE338 |
| Spathulenol | -8.66 | TYR124 | 3TRP86,2TYR337,2TYR341,2HIS447 TYR337,PHE338 |
| α-muurolol | -8.31 | TYR124 | 2TRP86,3TYR337,PHE338,TYR341, 2HIS447. |
| α-cadinol | -8.84 | TYR341 | TYR72,2TYR124,3TRP286,PHE297, 3PHE338,3TYE341.TYR341 |
| Allo-himachalol | -8.4 | SER125 | 4TRP86,TYR124,3TYR337,PHE338, HIS447 .2TRP86 |
| 7-epi-α-Eudesmol | -8.92 | TYR124 | VAL294,TYR72,3TRP286,PHE297, 2TYR341.TRP286 ,2TYR341. |
| t-cadinol | -8.7 | TYR341 | 2TYR72,2TYR124,TRP286,2PHE297, 2PHE338,4Tyr341. |
| germacreneD | -8.8 | | 3TRP86,TYR124,3PHE297,TYR337, PHE338,2HIS447.TRP86 |
| caryophyllene oxide | -8.91 | | TRP86;TYR124;PHE295;2PHE297; TYR337;2PHE338;3HIS447 |

| | | | |
|-----|--------|--------|--|
| E20 | -12.21 | PHE295 | TYR337,PHE338,TYR341.TYR341, TRP286.2TRP86,TRP286,TYR341, HIS447 |
|-----|--------|--------|--|

La molécule E20 1-BENZYL-4-[(5,6-DIMETHOXY-1-INDANON-2-YL)METHYL]PIPERIDINE, utilisée comme référence, présente une énergie de liaison de -12.21 kcal/mol et établit une liaison hydrogène avec l'acide aminé PHE295. En outre, elle interagit par la formation de cinq liaisons pi-pi stacked avec les acides aminés TRP86 (2liaisons) et une seule liaisons avec TRP286,TYR341 et HIS447, ainsi que deux liaisons pi-sigma avec TRP286 et TYR341. De plus, elle établit deux liaisons de type pi-alkyle avec TYR337 et PHE338.

En se basant sur les scores élevés attribués aux 21 composés du tableau, il est évident qu'ils ont tous une très forte affinité avec le site catalytique de l'enzyme 4EY7. Le ligand 7-épi- α -Eudesmol présente la plus grande affinité avec une énergie de liaison de -8.92 kcal/mol, suivi par caryophyllene oxide avec .8.91kcal/mol , α -gurjunene avec -8.87 kcal/mol, α -cadinol avec -8.84 kcal/mol, puis le germacrène D avec -8.8 kcal/mol et le t-cadinol avec -8.7 kcal/mol..... Jusqu'a, le E-nerolidol qui présente la plus faible affinité parmi les 21 composés, avec une valeur de ΔG correspondante a -7.22kcal/mol.

En examinant ces résultats d'adduits, on constate une diversité d'interactions entre les ligands et les résidus spécifiques de la protéine 4EY7.

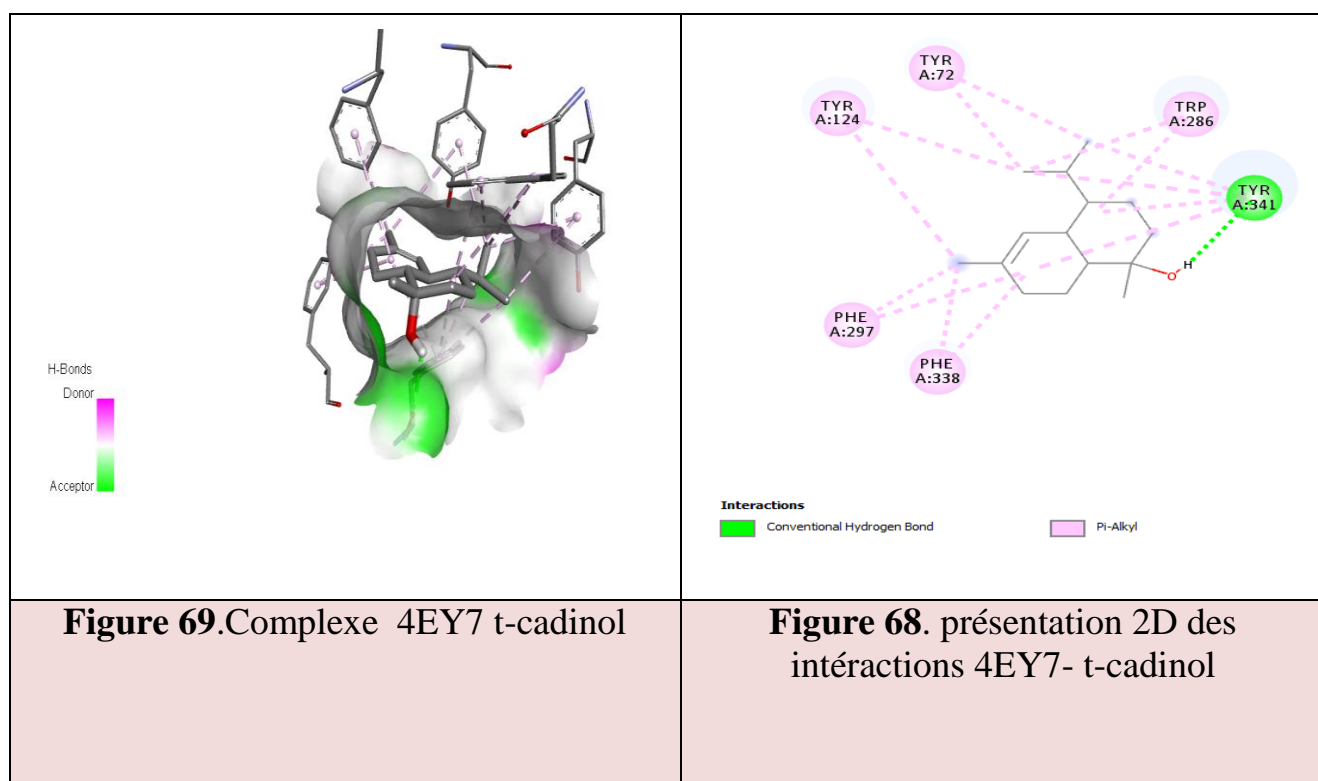
Parmi ces 21 composés, on trouve 7 molécules qui établissent des liaisons hydrogène avec les acides aminés suivants : En particulier, le E-nérolidol forme deux liaisons hydrogène avec le GLY122 et le SER203, tandis que le spathulenol et α -murolol et 7-epi- α -Eudesmol présentent chacun une liaison hydrogène avec le TYR124. De plus, α -cadinol et le t-cadinol montrent

également une interaction hydrogène avec l'acide aminé TYR341. Enfin, l'allo-himachalol établit une seule liaison hydrogène avec le SER125.

Parmi les 21 composés, il est remarquable que 17 d'entre eux ont établi une liaison pi-sigma avec 5 acides aminés du site catalytique, à savoir TRP86, TRP286, TYR337, PHE338 et TYR341. Les trois composés qui n'ont pas formé cette liaison sont l'eremophilène, le bicyclogermacrene et le t-cadinol.

Tous les composés ont formé des liaisons alkyle et pi-alkyle, avec huit d'entre eux formant ses deux liaisons a la foie. Ces huit composés sont (α -cubebene, β -élément, γ -gurjunène, α -muurolene, γ -cadinene, Δ -cadinene, α -calacorene et le 7-épi- α -Eudesmol). De plus, tous les composés ont également formé une liaisons pi-alkyle.

Concernant les liaisons exceptionnelles, elles étaient observées uniquement avec le composé α -calacorene, qui a formé une liaison de type pi-pi stacked avec l'acide aminé TYR341.



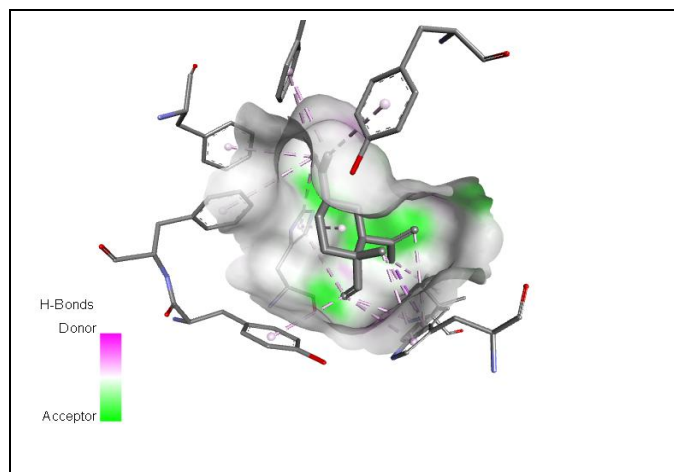


Figure71. Complexe 4EY7- β-elemene

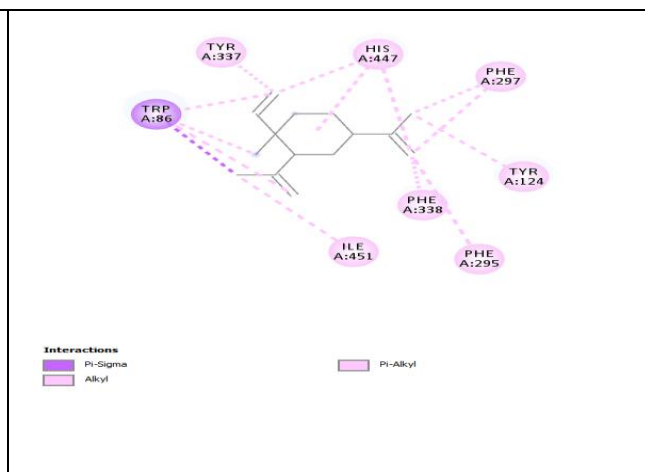


Figure70. présentation 2D des interactions 4EY7-β-elemene

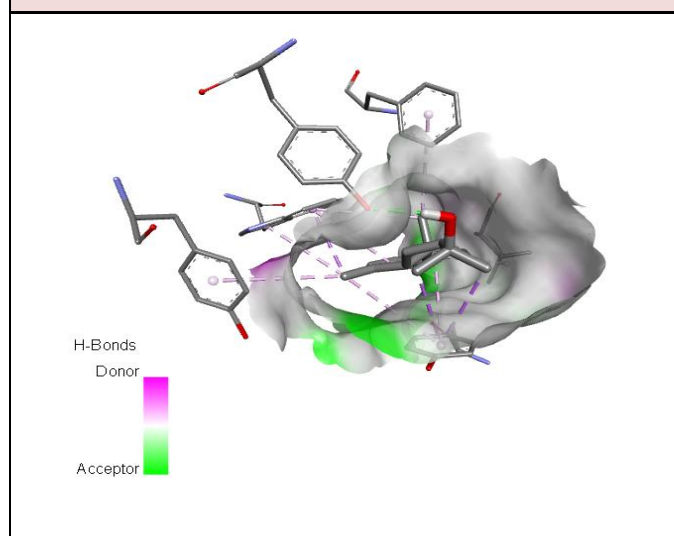


Figure73. Complexe 4EY7- 7-epi-α-Eudesmol

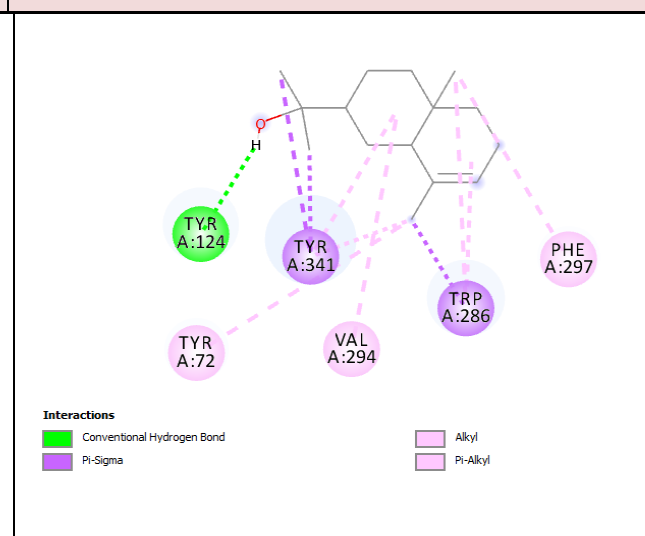


Figure72. présentation 2D des interactions 4EY7- 7-epi-α-Eudesmol

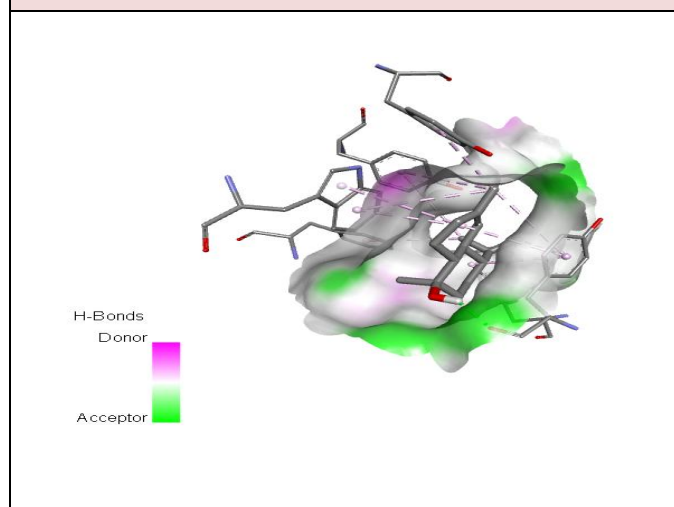


Figure75. Complexe 4EY7-α-cadinol

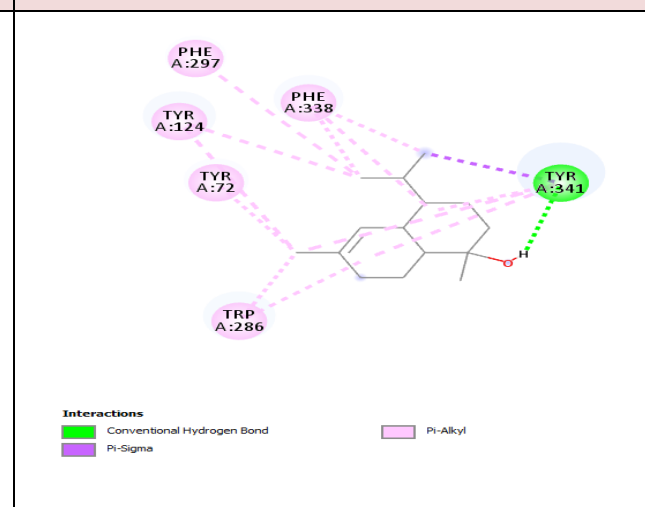
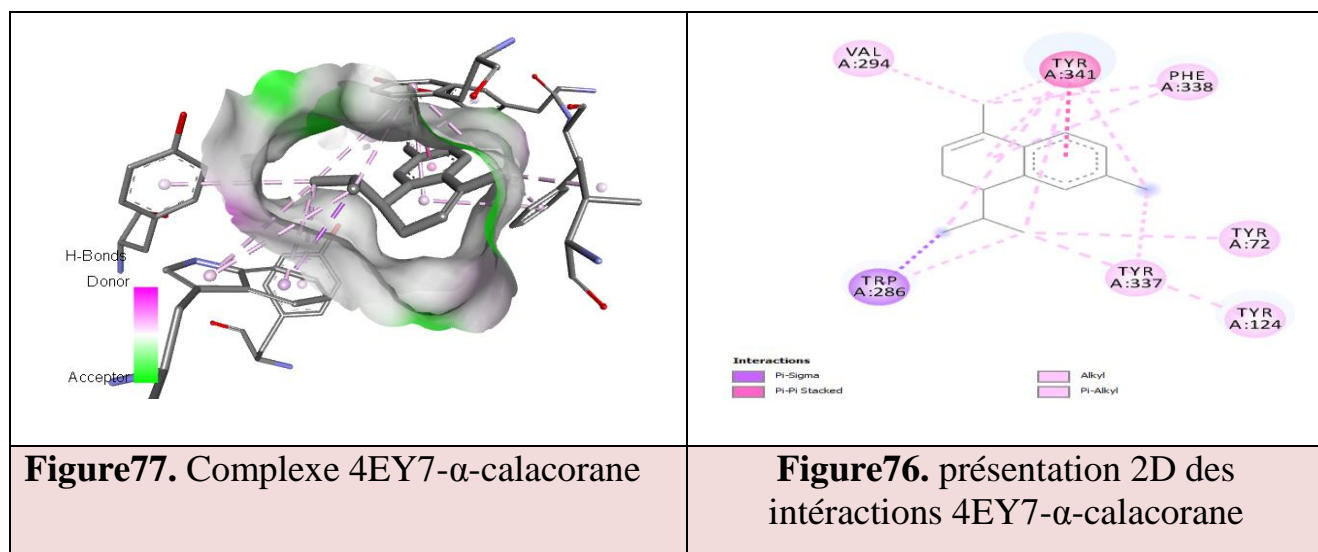


Figure74. présentation 2D des interactions 4EY7-α-cadinol



1.2. Étude *in silico* ADMET

Il est observé que plusieurs composés potentiellement thérapeutiques n'atteignent pas les essais cliniques en raison de leurs propriétés ADME inadéquates ainsi que de leur toxicité. Une étude comparative de l'ADME de tous les composés a été réalisée en utilisant les plateformes SwissADME, ProTox 3.0 et pkCSM. Les résultats obtenus sont les suivants:

1.2.1. Propriétés physicochimiques des composés

L'outil Web ADME est précieux pour comprendre la chimie physique, la pharmacocinétique et les propriétés pharmacocinétiques des composés. Des propriétés similaires de composés médicamenteux sélectionnés peuvent être évaluées par leur surface polaire topologique (TPSA), leurs nombreux ligands en rotation, leurs accepteurs et donneurs de liaisons hydrogène et leur indice de réfraction molaire. D'autres paramètres sont utilisés pour prédire les propriétés de similarité des médicaments.

Selon les données obtenues dans le tableau13 du serveur SwissADME, toutes les molécules obéissent aux règles de Lipinski et de Veber, traduisant l'attente d'une bonne absorption orale. En examinant les données, on constate que le poids moléculaire est inférieur au seuil (500 g/mol). De plus, la surface

polaire (TPSA) des composés est inférieure à 140 Å², ce qui est un indicateur important d'une bonne biodisponibilité orale. Le nombre de liaisons rotatives est inférieur à neuf, ce qui indique une bonne flexibilité des molécules. Le nombre de liaisons donneurs et accepteurs d'hydrogène est inférieur à 5. Ils sont tous solubles dans l'eau. Un Log P inférieur à 5 indique que ces molécules sont lipophiles, c'est-à-dire qu'elles sont susceptibles de traverser les membranes cellulaires.

Tableau.13: Propriétés physico-chimiques des composés.

| | g/mol | MW | LogP | LogS | HBA | HBD | TPSA (Å ²) | AMR | nRB | Lipinski | Veber |
|--------------------------|--------|------|-------|------|-----|------|------------------------|-----|-----|----------|-------|
| α-cubebene | 204.35 | 4.30 | -3.86 | 0 | 0 | 0.00 | 67.14 | 1 | Yes | Yes | |
| β-bourbonene | 204.35 | 4.40 | -4.01 | 0 | 0 | 0.00 | 67.14 | 1 | Yes | Yes | |
| β-elemene | 204.35 | 4.65 | -4.76 | 0 | 0 | 0.00 | 70.42 | 3 | Yes | Yes | |
| β-caryophyllene | 204.35 | 4.24 | -3.87 | 0 | 0 | 0.00 | 68.78 | 0 | Yes | Yes | |
| alloaromadendrene | 204.35 | 4.34 | -4.07 | 0 | 0 | 0.00 | 67.14 | 0 | Yes | Yes | |
| γ-gurjunene | 204.35 | 4.33 | -4.36 | 0 | 0 | 0.00 | 69.04 | 1 | Yes | Yes | |
| eremophilene | 204.35 | 4.39 | -4.34 | 0 | 0 | 0.00 | 68.78 | 1 | Yes | Yes | |
| bicyclogermacrene | 204.35 | 4.13 | -3.72 | 0 | 0 | 0.00 | 68.78 | 0 | Yes | Yes | |
| α-muurolene | 204.35 | 4.07 | -3.61 | 0 | 0 | 0.00 | 69.04 | 1 | Yes | Yes | |

| | | | | | | | | | | |
|---|--------|------|-------|---|---|-------|-------|---|-----|-----|
| γ-cadinene | 204.35 | 4.18 | -3.76 | 0 | 0 | 0.00 | 69.04 | 1 | Yes | Yes |
| Δ-cadinene | 204.35 | 4.14 | -3.43 | 0 | 0 | 0.00 | 69.04 | 1 | Yes | Yes |
| α-calacorene | 200.32 | 4.38 | -4.09 | 0 | 0 | 0.00 | 68.39 | 1 | Yes | Yes |
| E-nerolidol | 222.37 | 4.19 | -3.80 | 1 | 1 | 20.23 | 74.00 | 7 | Yes | Yes |
| spathulenol | 220.35 | 3.30 | -3.17 | 1 | 1 | 20.23 | 68.34 | 0 | Yes | Yes |
| t-cadinol | 222.37 | 3.44 | -3.26 | 1 | 1 | 20.23 | 70.72 | 1 | Yes | Yes |
| α-muurolol | 222.37 | 3.42 | -3.26 | 1 | 1 | 20.23 | 70.72 | 1 | Yes | Yes |
| α-cadinol | 222.37 | 3.43 | -3.26 | 1 | 1 | 20.23 | 70.72 | 1 | Yes | Yes |
| allo-himachalol | 222.37 | 3.58 | -3.66 | 1 | 1 | 20.23 | 70.16 | 0 | Yes | Yes |
| 7-epi-α-Eudesmol | 222.37 | 3.52 | -3.66 | 1 | 1 | 20.23 | 70.46 | 1 | Yes | Yes |
| caryophyllene oxide | 220.35 | 3.68 | -3.45 | 1 | 0 | 12.53 | 68.27 | 0 | Yes | Yes |
| germacrene D | 204.35 | 4.30 | -4.03 | 0 | 0 | 0.00 | 70.68 | 1 | Yes | Yes |

HBA, Num. H-bond acceptors; **HBD**, Num. H-bond donors;
nRB, Num.rotatable bonds; **AMR**, atom molar Refractivity

1.2.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques de chaque composé (tableau 14) ont été prédits en termes d'absorption gastro-intestinale (GI) et de perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BBB).

Les composés ont montré une concordance avec les résultats prédits pour les œufs bouillis, où les composés β -elemene , β -caryophyllene , γ -gurjunene , eremophilene, bicyclogermacree , α -muurolene , γ -cadinene , Δ -cadinene , α -calacorene et germacrene D D ont montré une faible pénétration de la barrière hémato-encéphalique et une faible absorption dans le tractus gastro-intestinal, tandis que les composés α -cubebene , β -bourbonene , alloaromadendre, E-nerolidol , spathulenol , t-cadinol , α -muurolol , α -cadinol , allo-himachalol , 7-epi- α -Eudesmol et caryophyllene oxide ont montré une pénétration élevée de la barrière hémato-encéphalique et une absorption élevée dans le tractus gastro-intestinal, à l'exception des composés α -cubebene, β -bourbonene et alloaromadendre qui avaient une faible absorption dans le tractus gastro-intestinal. Pour résoudre ce défi, Les scientifiques utilisent certaines stratégies, comme l'encapsulation de médicaments dans des structures lipidiques sous forme de capsule, afin d'améliorer l'efficacité thérapeutique des médicaments peu solubles, leur dissolution et leur biodisponibilité (Mohite et *al.*, 2023).

La ligne cellulaire Caco-2 est largement utilisée comme modèle *in vitro* de la muqueuse intestinale humaine pour prédire l'absorption des médicaments administrés par voie orale. Pour le modèle prédictif pkCSM, une haute perméabilité des Caco-2 se traduirait par des valeurs prédites > 0.90 (Firdausy et *al.*, 2020). Ainsi, il est possible que les composés aient une perméabilité élevée à travers la ligne cellulaire Caco-2, avec des valeurs comprises entre 1.389 et 1.509.

Un autre facteur essentiel à la pharmacocinétique est l'interaction entre la molécule et certaines protéines telles que les protéines du cytochrome P450 (CYP). Les CYP sont des protéines qui jouent un rôle dans la biotransformation des médicaments.

Concernant les interactions avec les protéines pharmacocinétiques, il a été révélé que presque tous les composés avaient deux ou trois interactions avec les

enzymes CYP, tandis que les composés sélectionnés avaient de faibles interactions, et que le composé 19 (7-épi- α -Eudesmol) n'a pas interagi avec eux, ce qui indique des interactions médicamenteuses minimales.

Les composés ont été prédits en fonction de leur profil d'excrétion en utilisant le paramètre de clairance totale du médicament (CL_{tot}). Cette clairance totale représente une combinaison de la clairance hépatique et rénale, mesurée en unités logarithmiques de ml/min/kg (Firdausy *et al.*, 2020).

Les résultats de cette prédiction révèlent que la clairance totale de l'E-nerolidol est la plus élevée, suivie de près par celle du germacrene D, γ -gurjunene, eremophilene, α -muurolene, γ -cadinene, Δ -cadinene, bicyclogermacrene, α -muurolol, α -cadinol, 7-épi- α -Eudesmol, allo-himachalol, α -cubebene, β -bourbonene, alloaromadendre, spathulenol, β -elemene et β -bourbonene. Cela suggère que l'Enerolidol et le germacrene D présentent la plus haute biodisponibilité.

1.2.3. Toxicité

Nous avons utilisé le serveur Protox pour prédire la toxicité pour :

SR-p53, NR-ER, NR-ER, NR-AR, H-HT, immunotoxicité, cytotoxicité et cancérogénicité. Serveur PKCSM pour la prédiction : bloqueurs HERG et toxicité AMES.

D'après le tableau 14, tous les ligands n'inhibent pas HERG1, c'est-à-dire qu'ils ne sont pas cancérogènes, mais le test AMES est négatif, c'est-à-dire qu'ils ne sont pas mutagènes, à l'exception du composé β -bourbonene.

Les composés β -caryophyllene, γ -cadinene, t-cadinol, α -muurolol, α -cadinol et allo-himachalol ont montré une immunotoxicité, tandis que les composés 7-épi- α -Eudesmol, caryophyllene oxide et germacrene D ont montré une cytotoxicité.

Avec une analyse complète, ces composés pourraient constituer de bons médicaments d'origine naturelle. Des études peuvent être menées sur la purification ou la synthèse de ces éléments pour révéler les mécanismes qui sous-tendent leurs activités antioxydantes, antibactériennes et anticancéreuses.

Tableau14. Propriétés pharmacocinétiques et Prédictions de toxicité des composés.

| N | Criteria | Absorption-Distribution | | | Metabolism | | | | | Excretion Cl | Toxicity | | | | | | | | |
|---|------------------------|-------------------------|-------|-----|------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|---------------|---------------|-----------------|--------------|----------------|------|-------|-------|--------|
| | | BBB penetration | Caco2 | HIA | CYP1A2 inhibitor | CYP2C19 inhibitor | CYP2C9 inhibitor | CYP2D6 inhibitor | CYP3A4 inhibitor | | hERG Blockers | AMES Toxicity | Carcinogenicity | Cytotoxicity | Immunotoxicity | H-HT | NR-AR | NR-ER | SR-p53 |
| 1 | α -cubebene | Yes | 1.389 | Low | Yes | Yes | Yes | No | No | 0.98 | No | No | No | No | No | No | No | No | No |
| 2 | β -bourbonene | Yes | 1.395 | Low | Yes | Yes | Yes | No | No | 0.967 | No | Yes | No | No | Yes | No | No | No | No |
| 3 | β -elemene | No | 1.41 | Low | No | Yes | Yes | No | No | 0.251 | No | No | No | No | No | No | No | No | No |
| 4 | β -caryophyllene | No | 1.423 | Low | No | Yes | Yes | No | No | 1.088 | No | No | No | No | Yes | No | No | No | No |
| 5 | alloaromadendre | Yes | 1.395 | Low | Yes | Yes | Yes | No | No | 0.926 | No | No | No | No | No | No | No | No | No |
| 6 | γ -gurjunene | No | 1.418 | Low | No | Yes | Yes | No | No | 1.216 | No | No | No | No | No | No | No | No | No |
| 7 | eremophilene | No | 1.401 | Low | No | Yes | Yes | No | No | 1.205 | No | No | No | No | No | No | No | No | No |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|---|-----|-------|------|-----|-----|-----|-----|----|-------|----|----|----|-----|-----|----|----|----|----|
| 8 | bicyclogermacree | No | 1.415 | Low | No | Yes | Yes | No | No | 1.09 | No | No | No | No | No | No | No | No | No |
| 9 | α-muurolene | No | 1.415 | Low | No | Yes | Yes | No | No | 1.18 | No | No | No | No | No | No | No | No | No |
| 10 | γ-cadinene | No | 1.427 | Low | No | Yes | Yes | No | No | 1.188 | No | No | No | No | Yes | No | No | No | No |
| 11 | Δ-cadinene | No | 1.422 | Low | No | Yes | Yes | No | No | 1.182 | No | No | No | No | No | No | No | No | No |
| 12 | α-calacorene | No | 1.55 | Low | No | No | No | Yes | No | 0.14 | No | No | No | No | No | No | No | No | No |
| 13 | E-nerolidol | Yes | 1.498 | High | Yes | No | Yes | No | No | 1.739 | No | No | No | No | No | No | No | No | No |
| 14 | spathulenol | Yes | 1.49 | High | No | Yes | No | No | No | 0.895 | No | No | No | No | No | No | No | No | No |
| 15 | t-cadinol | Yes | 1.479 | High | No | Yes | No | No | No | 1.085 | No | No | No | No | Yes | No | No | No | No |
| 16 | α-muurolol | Yes | 1.479 | High | No | Yes | No | No | No | 1.085 | No | No | No | No | Yes | No | No | No | No |
| 17 | α-cadinol | Yes | 1.479 | High | No | Yes | No | No | No | 1.085 | No | No | No | No | Yes | No | No | No | No |
| 18 | allo-himachalol | Yes | 1.508 | High | No | No | Yes | No | No | 1.01 | No | No | No | No | Yes | No | No | No | No |
| 19 | 7-epi-α-Eudesmol | Yes | 1.501 | High | No | No | No | No | No | 1.03 | No | No | No | Yes | No | No | No | No | No |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|---------------------|-----|-------|------|----|-----|-----|----|----|-------|----|----|----|-----|----|----|----|----|----|
| 20 | caryophyllene oxide | Yes | 1.509 | High | No | Yes | Yes | No | No | 0.905 | No | No | No | Yes | No | No | No | No | No |
| 21 | germacrene D | No | 1.436 | Low | No | No | Yes | No | No | 1.42 | No | No | No | Yes | No | No | No | No | No |

BBB, Blood brain barrier; **HIA**, human intestinal absorption; **Caco2**, permeability assay; **hERG**, human ether-a-gogo-related gene potassium channel; **H-HT**, human hepatotoxicity; **NR-AR**, androgen receptor disruptor; **NR-ER**, estrogen receptor disruptor; **SR-p53**, tumor suppressor protein p53 activator; **Cl**, clearance of the molecule; **No**, inactive; **Yes**, active.

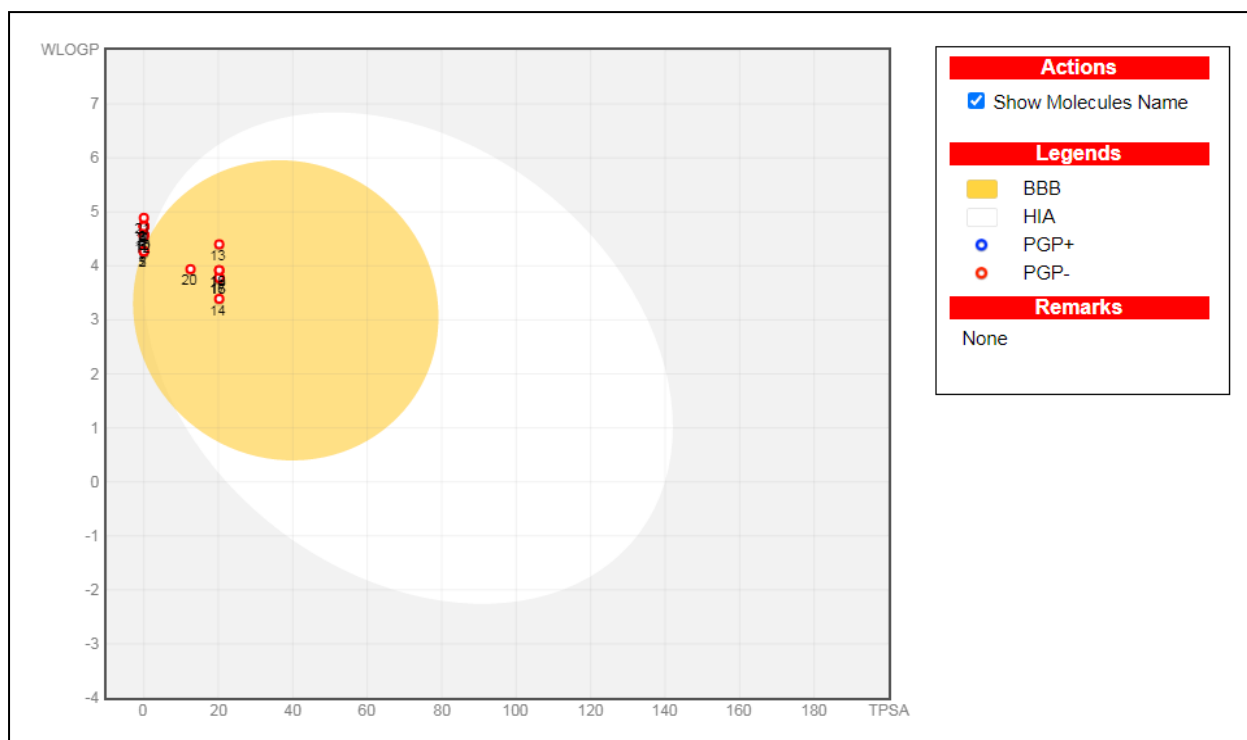


Figure 78. Diagramme Egg-BOILED pour l'évaluation de l'absorption intestinale humaine (HIA) et la perméabilité à la barrière hémato-encéphalique (BBB).

2.La discussion

2.1. La discussion des résultats du docking moléculaire de la protéine Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ABL1(2HYY).

Les protéines kinases constituent une vaste famille d'enzymes qui catalysent la phosphorylation des molécules de protéines. Alors que les kinases agissent comme des enzymes transférant un groupe phosphate vers une molécule cible. Ce processus enzymatique joue un rôle crucial dans la cellule en régulant de nombreuses voies de signalisation en réponse à un stimulus externe. La perturbation de l'activité des kinases entraîne un changement radical des différentes réponses cellulaires, telles que la régulation du cycle cellulaire, la croissance, la différenciation, la prolifération, la survie, l'apoptose, la migration et plusieurs autres processus. Comme la phosphorylation des protéines est l'une des modifications post-traductionnelles les plus courantes et importantes, les protéines kinases sont impliquées dans les principales voies de régulation cellulaire ; la perturbation ou la perte de leurs activités étant souvent associée au développement de différents types de cancers. Cela met en lumière davantage la recherche de nouvelles molécules naturelles ayant un potentiel thérapeutique en agissant comme des inhibiteurs de kinases protéiques et en ciblant leurs objectifs dans le traitement du cancer (Bhanumathy *et al.*, 2021).

Dans cette étude, nous avons examiné l'affinité de 21 composés avec la protéine Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ABL1 en se basant sur leurs énergies de liaison. Nos résultats de docking révèlent que deux composés en particulier, la 7-epi- α -Eudesmol et l' α -muurolol, adoptent des conformations qui imitent étroitement celle de l'imatinib, un médicament déjà utilisé dans le traitement du cancer.

Nous avons observé que l'imatinib forme sept liaisons hydrogène avec les résidus MET290, THR315, ILE360, HIS361 et ASP381 de la Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ABL1. En comparaison, la 7-epi- α -Eudesmol et

l' α -muurolol forment une liaison hydrogène avec le résidu THR315 de la Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ABL1.

De plus, nous avons noté que les résidus THR315 de la Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ABL1 établissent des liaisons hydrogène à la fois avec l'imatinib et avec la 7-epi- α -Eudesmol et l' α -muurolol. Ces liaisons hydrogène sont cruciales pour la stabilité de l'interaction entre la protéine et son ligand.

Les résultats indiquent que la 7-epi- α -Eudesmol et l' α -muurolol présentent des affinités élevées (-8.4 kcal/mol et -8.09 kcal/mol respectivement) avec la Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ABL1. Ces résultats suggèrent que ces composés pourraient être exploités en tant qu'inhibiteurs de l'enzyme kinase dans le traitement du cancer.

2.2.La discussion des résultats du docking moléculaire de la protéine Apoptosis-inducing factor1, mitochondrial (3GD4).

Apoptosis-inducing factor 1, mitochondrial; Le facteur inducteur d'apoptose (AIF) est une enzyme flavoïde qui joue un double rôle dans les cellules saines. D'une part, il participe à l'assemblage des complexes respiratoires mitochondriaux. D'autre part, il est capable de déclencher la division de l'ADN et le parthanatos. Lorsque des stimuli apoptotiques surviennent, l'AIF se redistribue des mitochondries vers le noyau. Dans le noyau, il coordonne la formation d'un complexe dégradant l'ADN en collaboration avec d'autres protéines telles que l'endonucléase CypA et l'histone H2AX. Cette activité permet à l'AIF, seul ou en collaboration avec CypA, de dégrader efficacement l'ADN génomique. L'identification de l'AIF en tant que nucléase capable de digérer l'ADN double brin nucléaire dans les cellules en cours de mort améliore notre compréhension de son rôle dans la promotion de l'apoptose et ouvre la voie au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques contre le cancer (Novo et *al.*, 2023).

Dans cette étude, nous avons évalué l'affinité de 21 composés avec l'Apoptosis-inducing factor 1 mitochondrial (AIF) en fonction de leurs énergies de liaison. Les résultats du docking ont montré que les conformations les plus optimales pour la germacrène D, le t-cadinol et le 7-épi- α -Eudesmol dans le site actif de l'AIF ressemblent étroitement à celles observées avec le NAD (NICOTINAMIDE-ADENINE-DINUCLEOTIDE).

Nous avons observé la formation de neuf liaisons hydrogène entre le NAD et les résidus 2GLU335, LYS341, 2THR395, VAL397, LEU399, GLU452 et GLY398 de l'AIF. En comparaison, nous avons remarqué la formation d'une liaison hydrogène entre la germacrène D et le résidu LEU310 de l'AIF, ainsi que deux liaisons hydrogène entre le t-cadinol et le 7-épi- α -Eudesmol avec les résidus LEU399, GLU452 et ALA396, GLY398 de l'AIF.

De plus, nous avons constaté que les résidus LEU399 et GLU452 de l'AIF forment des liaisons hydrogène aussi bien avec le NAD qu'avec la germacrène D, le t-cadinol et le 7-épi- α -Eudesmol. Cette interaction est cruciale pour la stabilité de l'interaction entre la protéine et son ligand.

Les résultats montrent que la germacrène D, le t-cadinol et le 7-épi- α -Eudesmol présentent les meilleures affinités (respectivement -8.28 kcal/mol, -8.22 kcal/mol et -8.15 kcal/mol) avec l'AIF. Ainsi, ces composés pourraient être utilisés pour renforcer l'activité de l'Apoptosis-Inducing Factor 1 (AIF) dans la dégradation de l'ADN nucléaire, ce qui aurait un impact direct sur les cellules cancéreuses et inhiberait la croissance des tumeurs.

Il convient de noter que la recherche dans ce domaine est confrontée à de grands défis, notamment l'amélioration de notre compréhension de la régulation et du transport de l'AIF vers le noyau, ainsi que le développement de composés qui augmentent son activité de manière sélective sans affecter de manière significative les cellules saines.

2.3.La discussion des résultats du docking moléculaire de la protéine tyrosyl-ARNt synthétase (1JIJ).

Les infections bactériennes ont été une menace constante et implacable pour la santé humaine en raison de l'émergence de la résistance aux antibiotiques existants. Par conséquent, une grande partie de la recherche s'est concentrée sur la conception de nouveaux agents antibactériens puissants. La tyrosyl-ARNt synthétase (TyrRS), en tant que membre de la famille des synthétases aminoacyl-ARNt, pourrait reconnaître les informations, y compris les molécules d'ARNt coïncidentes et les structures des acides aminés, qui sont essentielles pour traduire les informations codées en structures protéiques dans les acides nucléiques. Par conséquent, la découverte et l'application d'inhibiteurs de la tyrosyl-ARNt synthétase pourraient être une stratégie potentielle pour contrôler ces maladies chez les humains. La tyrosyl-tARN synthétase (TyrRS) est une aminoacyl-tARN synthétase (aaRS) qui lie un acide aminé spécifique à ses molécules de tARN correspondantes et joue un rôle important dans la synthèse des protéines bactériennes. Ces enzymes sont nécessaires à la synthèse des protéines, et l'inhibition de n'importe quelle enzyme dans la cellule entraînera l'arrêt de la synthèse des protéines et l'arrêt de la croissance cellulaire. Par conséquent, les inhibiteurs de TyrRS, en tant que nouveau type d'agents antibactériens, suscitent un intérêt significatif (Wei et *al.*, 2017).

Dans cette étude, nous avons évalué l'interaction de 21 composés avec la tyrosyl-ARNt synthétase, en fonction de leurs énergies de liaison. Les résultats du docking ont révélé que les trois structures les plus efficaces pour l' α -cadinol, l' α -muurolol et le 7-épi- α -Eudesmol au site actif de la tyrosyl-ARNt synthétase reproduisent parfaitement celles observées avec le SB-239629 [2-AMINO-3-(4-HYDROXY-PHENYL)-PROPIONYLAMINO]-(1,3,4,5-TETRAHYDROXY-4-HYDROXYMETHYL-PIPERIDIN-2-YL)-ACETIC ACID.

Nous avons observé la formation de dix liaisons hydrogène entre le SB-239629 et les résidus TYR36, 3ASP40, LYS84, ARG88, 3ASP195 et HIS50 de la tyrosyl-ARNt synthétase. En revanche, nous avons remarqué trois liaisons hydrogène entre l' α -cadinol et les résidus 2ASP40 et TYR170, ainsi que deux liaisons hydrogène entre le 7-épi- α -Eudesmol et l' α -muurolol et les résidus ASP40, TYR75 et TYR36, GLN190 dans la tyrosyl-ARNt synthétase.

Nous avons noté que les résidus ASP40 dans la tyrosyl-ARNt synthétase forment des liaisons hydrogène avec le SB-239629, l' α -cadinol et le 7-épi- α -Eudesmol, tandis que TYR36 forme une liaison hydrogène avec l' α -muurolol. Ces interactions sont cruciales pour la stabilité de l'interaction protéine-ligand.

Les résultats montrent que le 7-épi- α -Eudesmol, l' α -cadinol et l' α -muurolol présentent les meilleures affinités (-9.02 kcal/mol, -8.72 kcal/mol et -8.22 kcal/mol respectivement) avec la tyrosyl-ARNt synthétase. Ces composés montrent une forte activité antibactérienne et pourraient donc être utilisés comme inhibiteurs de l'enzyme tyrosyl-ARNt synthétase contre certaines souches de bactéries pathogènes humaines telles que les staphylocoques dorés.

2.4.La discussion des résultats du docking moléculaire de la protéine Acétylcholinestérase (4EY7)

La protéine acétylcholinestérase (Acetylcholinesterase) est une enzyme très importante dans le système nerveux, jouant un rôle essentiel dans la transmission des signaux nerveux. Elle décompose le neurotransmetteur acétylcholine en choline et acide acétique dans les synapses, ce qui arrête les signaux nerveux et permet la préparation pour le signal suivant. Elle aide également à prévenir la surexcitation des neurones, garantissant que les signaux nerveux se produisent de manière équilibrée et ordonnée. Elle joue un rôle dans diverses fonctions telles que le mouvement, la mémoire et l'attention. La technique de docking moléculaire vise à découvrir des inhibiteurs utilisés pour

augmenter les niveaux d'acétylcholine dans le cerveau, ce qui aide à améliorer les symptômes et à traiter la maladie d'Alzheimer (Sussman *et al.*, 1991).

Dans cette étude, nous avons évalué l'affinité de 21 composés pour l'acétylcholinestérase en nous basant sur leurs énergies de liaison et les différentes interactions formées. Les résultats obtenus à partir du docking indiquent que les configurations les plus favorables pour le 7-*epi*- α -Eudesmol, l' α -cadinol et t-cadinol dans le site actif de l'enzyme sont étroitement alignées avec celles observées chez le ligands de référence.

Une liaison hydrogène unique a été constatée entre le composé (benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-indanon-2-YL)méthyl]piperidine) E20 et l'acide aminé PHE295 de l'acétylcholinestérase. En revanche, le 7-*epi*- α -Eudesmol, t-cadinolet et l' α -cadinol ont également formé une seule liaisons hydrogène avec les résidus TYR341 et TYR124 de l'acétylcholinestérase.

Il a été remarqué que le résidu PHE295 interagit uniquement par liaison hydrogène avec le ligand de référence, tandis que le résidus TYR124 établit ce type de liaison avec le 7-*epi*- α -Eudesmol, et le t-cadinol. Ces interactions hydrogène sont essentielles pour la stabilité de l'interaction entre la protéine et son ligand, soulignant ainsi leur importance.

Les résultats montrent que le 7-*épi*- α -Eudesmol, l' α -cadinol et le t-cadinol présentent les meilleures affinités (-8.92kcal/mol, -8.84 kcal/mol et -8.7 kcal/mol respectivement) avec l'acétylcholinestérase.

Donc il est possible qu'un domaine d'étude soit consacré à remplacer le composé de référence benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-indanon-2-YL)méthyl]piperidine) E20 par le 7-*epi*- α -Eudesmol afin de réduire ses effets secondaires et d'obtenir des résultats plus favorables que ceux du protéine ciblée.

2.5. La discussion des résultats du docking moléculaire de la protéine

Xanthine dehydrogenase/oxidase (3EUB)

La xanthine oxydase et la xanthine déshydrogénase sont des métalloflavoprotéines complexes qui semblent représenter des formes alternatives du même produit génique. Les enzymes sont composées de deux sous-unités identiques et catalytiquement indépendantes ; chaque sous-unité contient un centre de molybdène, deux centres fer-soufre et du dinucléotide d'adénine flavinique. Par définition, l'oxydase et la déshydrogénase présentent des réactivités différentes vis-à-vis de l'oxygène moléculaire et du NAD⁺, l'oxydant formant préféré par l'oxydase et le dernier par la déshydrogénase (Hille et *al.*, 1995). La xanthine déshydrogénase (XDH) et la xanthine oxydase (XO) représentent deux formes interchangeables d'une enzyme unique. À l'origine, la XDH favorise principalement la conversion de l'hypoxanthine en xanthine, puis la xanthine est transformée en acide urique. Toutefois, dans certaines circonstances, principalement en réponse au stress oxydatif, la XDH peut se transformer en sa forme oxydasique, la XO.

La XO, en plus de catalyser les mêmes réactions, produit également des espèces réactives de l'oxygène (ROS) en tant que sous-produits. Parmi ces ROS, l'anion superoxyde est particulièrement important en raison de son implication dans diverses maladies associées au stress oxydatif. L'objectif de l'approche du docking moléculaire est de découvrir des inhibiteurs qui pourraient être utilisés pour protéger contre les dommages causés par le stress oxydatif (Nishino et *al.*, 2008).

Dans notre étude, nous avons évalué comment 21 composés interagissent avec l'enzyme xanthine déshydrogénase en regardant leurs énergies de liaison et les interactions qu'ils forment. Les résultats du docking montrent que le β -bourbonène, l'allo-himachalol et l' α -muurolol ont des configurations plus favorables dans le site actif de l'enzyme, avec des niveaux d'affinité supérieurs à ceux du ligand de référence flavin-adenine dinucléotide FAD (flavin-adenine dinucléotide).

Nous avons observé également dans les résultats que le composé de référence FAD . établit dix liaisons hydrogène avec les acides aminés LEU257,

THR262, VAL345, SER356, ASP429, ASN351, et THR354 de l'enzyme xanthine déshydrogénase. En comparaison, allo-himachalol et α -muurolol ne forment que deux liaisons hydrogène avec les résidus VAL354-SER347 et GLY350-THR354, tandis que le β -bourbonene, bien qu'il présente une énergie élevée, n'a pas formé de liaison hydrogène.

Les résultats révèlent que le β -bourbonène, l'allo-himachalol présentent les meilleures affinités (-8,9 kcal/mol, -8,73 kcal/mol, -8,54 kcal/mol) avec l'enzyme xanthine déhydrogénase, dépassant ainsi l'affinité du ligand de référence FAD.

En réalité, il est envisagé que la recherche se concentre sur le remplacement du composé de référence flavine adénine dinucléotide (FAD) par des composés tels que l'allo-himachalol, l' α -muurolol et le β -bourbonène, qui présentent une plus grande affinité pour l'enzyme. Cette modification peut viser à réduire les effets secondaires et à obtenir de meilleurs résultats dans l'inhibition de l'activité de cette protéine.

Conclusion

Conclusion

Conclusion et perspectives

Dans le cadre de notre étude, notre objectif était d'utiliser des outils de simulation informatique pour le docking moléculaire avec AutoDock afin de contribuer au développement de nouveaux inhibiteurs plus efficaces pour les enzymes et le traitement de maladies telles que le cancer, la maladie d'Alzheimer, les infections bactériennes et comme antioxydant.

Pour atteindre cet objectif, nous avons suivi plusieurs étapes. Tout d'abord, nous avons cherché à comprendre les mécanismes de réaction entre un composé donné et sa cible, en mettant l'accent sur l'enzyme ciblée et son composé de référence. En utilisant l'amarrage moléculaire avec AutoDock, nous avons identifié parmi 21 composés ceux présentant la meilleure énergie de liaison avec les enzymes ciblées. Notamment, les composés 7-épi- α -Eudesmol, α -muurolol, α -cadinol, t-cadinol, germacrène D et allo-himachalol ont émergé comme les meilleurs inhibiteurs des enzymes ciblées. Par exemple, le composé 7-épi- α -Eudesmol a démontré une forte capacité inhibitrice sur les enzymes 2HYY, 4EY7 et 1JIJ, avec des énergies respectives de -8.4 kcal/mol, -8.92 kcal/mol et -9.02 kcal/mol. De même, le germacrène D a présenté de solides performances vis-à-vis de l'enzyme 3GD4, avec une énergie de liaison de -8.28 kcal/mol, tandis que l'allo-himachalol a inhibé l'enzyme 3EUB, avec une énergie de liaison de -8.73 kcal/mol .en formant des liaisons hydrogène avec son site actif, assurant la stabilité du complexe enzyme-protéine.

À la lumière de ces résultats, nous pouvons conclure que les composés 7-épi- α -Eudesmol, germacrène D et allo-himachalol représentent des candidats prometteurs en tant que nouveaux inhibiteurs d'enzymes, avec des implications potentielles dans le traitement du cancer, de la maladie d'Alzheimer, des infections bactériennes et comme antioxydants. De plus, les bonnes propriétés pharmacocinétiques illustrées à travers l'évaluation de l'ADMET de tous les composés testés sont en harmonie avec la règle de cinq de Lipinski. Ils ont

Conclusion

également une faible toxicité et sont capables de traverser les membranes, ce qui signifie qu'ils ne devraient pas rencontrer de problèmes de biodisponibilité par voie orale, à l'exception du composé germacrene D. Il est possible d'améliorer la capacité des composés à traverser la barrière hémato-encéphalique en augmentant leur affinité pour les graisses.

Cependant, il est impératif de poursuivre cette recherche en étudiant plus en détail l'effet de ces composés sur l'inhibition des enzymes.

Des études expérimentales en laboratoire (in vitro et in vivo) sont nécessaires pour confirmer la validité de ces résultats théoriques et évaluer pleinement le potentiel thérapeutique de ces composés.

Liste des Références

Liste des références

1. Auerkari, E. I., Arifaputri, N. R., & Auerkari, P. (2023). Molecular Docking of Compounds from *Clitoria ternatea* as Candidate Anti-fungal Agents against *Candida albicans*.
2. Balmé F (1982) *Plantas Medicinai*s. Ed. Hemus Ltda, São Paulo, Brazil, p. 241
3. Banerjee, P., Kemmler, E., Dunkel, M., & Preissner, R. (2024). ProTox 3.0: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research*, gkae303.
4. Bardai, S. E., Lyoussi, B., Wibo, M., & Morel, N. (2001). Pharmacological evidence of hypotensive activity of *Marrubium vulgare* and *Foeniculum vulgare* in spontaneously hypertensive rat. *Clinical and experimental hypertension*, 23(4), 329-343.
5. Beatty, W. K., & Beatty, V. L. (1977). Medical botany: plants affecting man's health. *JAMA*, 238(7), 629-629.
6. Bellakhdar, J. (1997). *La pharmacopée marocaine traditionnelle. Médecine arabe ancienne et savoirs populaires*.
7. Bouchagra, S. (2018). *Modélisation des interactions protéine-petites molécules: étude de la relation structure. fonction dans le cas des lipases* (Doctoral dissertation, Thèse de doctorat]. Annaba: Université Badji Mokhtar).
8. Chebrouk, F., et Hadj-Mahammed, M. (2009). Composition des huiles essentielles de *Marrubium deserti* de Noé de la région de Ghardaia. *Ann Faculté Sci Sciences de l'Ingénieur*, 1, pp 75–81
9. Chemsal, A. E., Zellagui, A., Öztürk, M., Erol, E., Ceylan, O., Duru, M. E., & Gherraf, N. (2016). Antibiofilm formation, antioxidant and anticholinesterase activities of essential oil and methanol extract of *Marrubium deserti* de Noé. *J. Mater. Env. Sci*, 7, 993-1000.
10. Chevrollier, N. (2019). *Développement et application d'une approche de docking par fragments pour modéliser les interactions entre protéines et ARN simple-brin* (Doctoral dissertation, Université Paris-Saclay).

Liste des Références

11. Dendougui, H., Seghir, S., Belloum, Z., Benayache, F., Leon, F., Brouard, I., ... & Benayache, S. (2011). A new labdane diterpene and other constituents from *Marrubium deserti* Noe ex coss.
12. Dennington, R., Keith, T., & Millam, J. (2009). GaussView, version 5.
13. Edziri, H., Mastouri, M., Aouni, M., et Verschaeve, L. (2012). Polyphenols content, antioxidant and antiviral activities of leaf extracts of *Marrubium deserti* growing in Tunisia. *South Afr J Botany*, 80, pp 104–109
14. Elkhalifa Chemsal, A., Zellagui, A., Öztürk, M., Erol, E., Ozgür, C., Emin Duru, M., Gherraf, N. (2016). Antibiofilm formation, antioxidant and anticholinesterase activities of essential oil and methanol extract of *Marrubium deserti* de Noé. *J. Mater. Environ. Sci.*, 7(3), pp 993-1000.
15. F. Louacheni (2013), Institut de la Francophonie pour l'Informatique - Master 2 Informatique. [Developpement-d-un-portail-web-pour-le-criblage-virtuel-sur-la-grille-de-calcul7.html](#)
16. Ferrari, I. V. (2021). Open access in silico tools to predict the ADMET profiling and PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances of Bioactive compounds of Garlic (*Allium sativum* L.). *BioRxiv*, 2021-07.
17. Fortuné, A. (2006). *Techniques de Modélisation Moléculaire appliquées à l'Etude et à l'Optimisation de Molécules Immunogènes et de Modulateurs de la Chimiorésistance* (Doctoral dissertation, Université Joseph-Fourier-Grenoble I).
18. Friesner, R. A., Banks, J. L., Murphy, R. B., Halgren, T. A., Klicic, J. J., Mainz, D. T., ... & Shenkin, P. S. (2004). Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring. 1. Method and assessment of docking accuracy. *Journal of medicinal chemistry*, 47(7), 1739-1749.
19. Gabb, H. A., Jackson, R. M., & Sternberg, M. J. (1997). Modelling protein docking using shape complementarity, electrostatics and biochemical information. *Journal of molecular biology*, 272(1), 106-120.
20. Greuter, W., Burdet, H. M., & Long, G. (1986). *Med-Checklist 4 Conservatoire et Jardin botaniques de la Ville de Genève*. Genève, 3, 366-380.

Liste des Références

21. Hammiche, V., & Maiza, K. (2006). Traditional medicine in Central Sahara: pharmacopoeia of Tassili N'ajjer. *Journal of ethnopharmacology*, 105(3), 358-367.
22. Hille, R., & Nishino, T. (1995). Xanthine oxidase and xanthine dehydrogenase. *The FASEB journal*, 9(11), 995-1003.
23. Hoffer, L. (2013). Développement et validation du logiciel S4MPLE: application au docking moléculaire et à l'optimisation de fragments assistée par ordinateur dans le cadre du fragment-based drug design (Doctoral dissertation, Université de Strasbourg).
24. Iqbal H., Khattak M. U. R., Riaz Ullah, M. Zia, Khan N., Khan F. A., Zahoor Ullah, Haider S. 2011. Phytochemicals screening and antimicrobial activities of selected medicinal plants of Khyberpakhtunkhwa Pakistan. 746–750.
25. Jejurikar, B. L., & Rohane, S. H. (2021). Drug designing in discovery studio.
26. K. Bhanumathy, K., Balagopal, A., Vizeacoumar, F. S., Vizeacoumar, F. J., Freywald, A., & Giambra, V. (2021). Protein tyrosine kinases: their roles and their targeting in leukemia. *Cancers*, 13(2), 184.
27. Kadri, H., Kellai, S., Kebir, A., & Ladjimi, C. (2021). PLACE DE LA MODELISATION MOLECULAIRE DANS LE DOMAINE PHARMACEUTIQUE, ETUDE PAR DOCKING MOLECULAIRE DE DEUX NOUVELLES SERIES ANTIFONGIQUES
28. Karioti, A., Heilmann, J., et Skaltsa, H. (2005). Labdane diterpenes from *Marrubium velutinum* and *Marrubium cylleneum*. *Phytochemistry*, 66, pp 1060–1066.
29. Katoch, R., Verma, S. P., Agrawal, I., Vyas, M., & Sahu, S. K. (2024). Exploring the Potential of Chemical Constituents of *Datura metel* in Breast Cancer from Molecular Docking Studies. In *BIO Web of Conferences* (Vol. 86, p. 01042). EDP Sciences.
30. 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.

Liste des Références

31. Kim, S., Thiessen, P. A., Bolton, E. E., Chen, J., Fu, G., Gindulyte, A., ... & Bryant, S. H. (2016). PubChem substance and compound databases. *Nucleic acids research*, 44(D1), D1202-D1213.
32. Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature reviews Drug discovery*, 3(11), 935-949.
33. Knöss, W., Reuter, B. et Zapp, J. (1997). Biosynthesis of the labdane diterpene marrubiin in *Marrubium vulgare* via a non-mevalonate pathway. *Biochem. J.*, 326, pp 449- 454.
34. Krid, A., & Bencharif, M. (2008). Modélisation de nouvelles molécules biologiques actives liées au stress oxydant.
35. Laouer, H., Yabrir, B., Djeridane, A., Yousfi, M., Beldovini, N., & Lamamra, M. (2009). Composition, antioxidant and antimicrobial activities of the essential oil of *Marrubium deserti*. *Natural product communications*, 4(8), 1934578X0900400824.
36. Lee, H. S., Jo, S., Lim, H. S., & Im, W. (2012). Application of binding free energy calculations to prediction of binding modes and affinities of MDM2 and MDMX inhibitors. *Journal of chemical information and modeling*, 52(7), 1821-1832.
37. Li, H., Lu, X., Zhang, S., Lu, M., Liu, H. (2008). Anti-inflammatory activity of polysaccharide from *Pholiota nameko*. *Biochemistry (Moscow)*, 73(6), pp 669-675.
38. Li, H. Y., Hao, Z. B., Wang, X. L., Huang, L., et Li J. P. (2009). Antioxidant activities of extracts and fractions from *Lysimachia foenum-graecum* Hance. *Bio resource Technology*, 100, pp 970-974.
39. Maiza K, Brac de Laperrière RA, Hammiche V (1993) *Médicaments et aliments : l'approche ethnopharmacologique*, p. 169). .
40. Martin, L. (2006). Développement d'une plateforme bioinformatique d'outils pour la modélisation des structures et pour le criblage virtuel comparatif: une application sur la protéine kinase FAK (Doctoral dissertation, Montpellier 2).
41. McGann, M. (2011). FRED pose prediction and virtual screening accuracy. *Journal of chemical information and modeling*, 51(3), 578-596

Liste des Références

42. Mohite, P., Singh, S., Pawar, A., Sangale, A., & Prajapati, B. G. (2023). Lipid-based oral formulation in capsules to improve the delivery of poorly water-soluble drugs. *Frontiers in Drug Delivery*, 3, 1232012.
43. Monge, A. (2006). Création et utilisation de chimiothèques optimisées pour la recherche «in silico» de nouveaux composés bioactifs (Doctoral dissertation, Université d'Orléans).
44. Muddagoni, N., Bathula, R., Dasari, M., & Potlapally, S. R. (2021). Homology modeling, virtual screening, prime-MMGBSA, AutoDock-identification of inhibitors of FGR protein. *Biointerface Res. Appl. Chem*, 11(4), 11088-11103.
45. Nishino, T., Okamoto, K., Eger, B. T., Pai, E. F., & Nishino, T. (2008). Mammalian xanthine oxidoreductase—mechanism of transition from xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase. *The FEBS journal*, 275(13), 3278-3289
46. Novo, N., Romero-Tamayo, S., Marcuello, C., Boneta, S., Blasco-Machin, I., Velázquez-Campoy, A., ... & Ferreira, P. (2023). Beyond a platform protein for the degradosome assembly: The Apoptosis-Inducing Factor as an efficient nuclease involved in chromatinolysis. *PNAS nexus*, 2(2), pgac312.
47. OUARI, M. (2022). L'utilisation de docking moléculaire pour la recherche des chélateurs des métaux lourds inspirés des métallothionéines.
48. Ould El Hadj, M., Hadj-Mahammed, M., & Zabeirou, H. (2003). Place des plantes spontanées dans la médecine traditionnelle de la région de Ouargla (Sahara septentrional est).
49. OURDJINI, Z. (2024). Nouveaux complexes de rhénium (I) tricarbonyles contenant des ligands monovalents et bivalents de benzènesulfonamide et de coumarine comme inhibiteurs sélectifs de l'anhydrase carbonique humaine IX et XII: Structures, DFT et docking moléculaire (Doctoral dissertation).
50. Quézel, P., & Santa, S. (1962). Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales.
51. Rania, F. A. R. O. U. R. O. U. Etude par modélisation moléculaire de nouvelles molécules antidiabétiques.
52. Rigano, D., Aviello, G., et Bruno, M. (2009). Antispasmodic effects and structure activity relationships of labdane diterpenoids from *Marrubium*

Liste des Références

- globosum ssp. Libanoticum. *Journal of Naturel Product*, 72, pp 1477–1481.
53. Saad, S., Ouafi, S., & Chabane, D. (2016). Anti-inflammatory and acute toxicity evaluation of aqueous infusion extract obtained from aerial parts of *Marrubium deserti* de Noé growing in Algeria. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 13(1), 71-75.
54. Schulz-Gasch, T., & Stahl, M. (2004). Scoring functions for protein–ligand interactions: a critical perspective. *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(3), 231-239
55. Sousa, S. F., Ribeiro, A. J., Coimbra, J. T. S., Neves, R. P. P., Martins, S. A., Moorthy, N. S. H. N., ... & Ramos, M. J. (2013). Protein-ligand docking in the new millennium—a retrospective of 10 years in the field. *Current medicinal chemistry*, 20(18), 2296-2314.
56. Studio, D. (2008). *Discovery studio*. Accelrys [2.1], 420.
57. Sussman, J. L., Harel, M., Frolow, F., Oefner, C., Goldman, A., Toker, L., & Silman, I. (1991). Atomic structure of acetylcholinesterase from *Torpedo californica*: a prototypic acetylcholine-binding protein. *Science*, 253(5022), 872-879.
58. Teniou, S., & Bensegueni, A. (2012). Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de la topoisomérase I de cellules cancéreuses (Doctoral dissertation, Université Frères Mentouri-Constantine 1).
59. Thiriote, E. (2009). Modélisation de la reconnaissance et de la catalyse enzymatiques: Développements méthodologiques et détermination du mécanisme des Méthionine Sulfoxyde Réductases de classe A (Doctoral dissertation, Université Henri Poincaré-Nancy 1).
60. Ventrella, G. De l'Italie à la France en passant par l'Angleterre: itinéraire d'un ouvrage en italien du Centre d'Études Supérieures de la Renaissance.
61. Verdonk, M. L., Cole, J. C., Hartshorn, M. J., Murray, C. W., & Taylor, R. D. (2003). Improved protein–ligand docking using GOLD. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 52(4), 609-623.
62. Wang, R., Lu, Y., Fang, X., & Wang, S. (2004). An extensive test of 14 scoring functions using the PDBbind refined set of 800 protein–ligand complexes. *Journal of chemical information and computer sciences*, 44(6), 2114-2125.
63. Wei, W., Liu, Q., Li, Z. Z., Shi, W. K., Fu, X., Liu, J., ... & Zhu, H. L. (2017). Synthesis and evaluation of adenosine containing 3-arylfuran-2

Liste des Références

- (5H)-ones as tyrosyl-tRNA synthetase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 133, 62-68.
- 64.** Zaabat, N., Darbour, N., Bayet, C., Michalet, S., Doléans-Jordhem, A., Chelr-Ghedira, L., Akkal, S., et Dijoux-Franca, M. G. (2010). Étude préliminaire de *Marrubium deserti* de Noé, une Lamiaceae endémique algérienne. *Pharmacognosie*, 8, pp 353-358
- 65.** Zaabat, N., Hay, A. E., Michalet, S., Darbour, N., Bayet, C., Skandrani, I., ... & Dijoux-Franca, M. G. (2011). Antioxidant and antigenotoxic properties of compounds isolated from *Marrubium deserti* de Noé. *Food and Chemical Toxicology*, 49(12), 3328-3335.
- 66.** Zhong, H. A. (2017). ADMET properties: overview and current topics. *Drug design: principles and applications*, 113-133.
- 67.** http://AutoDock.scripps.edu/index_html/?searchterm=AutoDock
- 68.** <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsml/>
- 69.** https://tox-new.charite.de/protox_II/index.php?site=compound_input
- 70.** <https://www.google.com/search?q=AutoDock>

