



République Algérienne Démocratique et Populaire

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique**

Université Larbi Tbéssi –Tébessa

**Faculté des Sciences Exactes et des sciences de la
Nature et de la vie**

MEMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la nature et de la vie (SNV)

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Écophysiologie végétale

**Intitulé : Etude Bio-informatique de la Relation
Structure – Activité des Composants Actifs des
Plantes Médicinales et de leurs Actions Biologiques**

Préparé par :

Fares Hana

Jouini Kaouther

Devant le jury

Mme Hioun Soria

MAA Université de Tébessa

Président

Mme Ouarna Souad

MCB Université de Tébessa

Rapporteur

Mme Ghedabnia Karima

MAA Université de Tébessa

Examinatrice

Date de soutenance 15/06/2022

Note : /20

Remerciement

Remercions Dieu le Seigneur des deux mondes et la paix est sur notre prophète Muhammad et sur Dieu et ses compagnons tous.

Après :

Rendons grâce à Dieu pour nous et pour l'aide que nous apportons à la réalisation de ce message. Et puis je voudrais exprimer ma gratitude et mon appréciation à notre distingué superviseur avec sa forte personnalité et le renne de Saad et l'altesse de sa morale. A ceux qui vous ont donné gratuitement, en donnant à vos valeurs le titre de notre créativité, nous vous devons de nous guider comme spécialistes de demain.

Nous aimerions aussi remercier les membres du jury de leur intérêt pour notre recherche en acceptant l'examen de notre travail. Nous remercions M. Hioun Soria . et M. Ghedabnia Karima.

Je désire également exprimer ma gratitude et ma gratitude à nos généreux parents et à tous ceux qui ont contribué à l'accomplissement de cette œuvre, et à tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin, même en un mot favorable.

Tables des Matière

Tables des Matière

Titre	Page
Remerciement	
Sommaire	
Liste des Tableaux	
Liste des figures	
Liste des abréviations	
Résumé	
Abstract	
ملخص	
Introduction	02
Synthèse Bibliographique	
Partie 01	
I - les plantes médicinales	06
I-1-Généralité sur les plantes médicinales	06
I-2- Les principes actifs	06
I-2-1- Définition des principes actifs	06
I-2-2- Les principaux éléments actifs des plantes	07
II - La famille des <i>Cupressaceae</i>	10
1- Définition	10
2- Distribution géographique	10
3- Classification systématique de la famille de <i>Cupressaceae</i>	10
4- Description botanique des <i>Cupressaceae</i>	10
5- Propriétés chimiques	11
6- Propriétés thérapeutiques	11
7- <i>Cupressus sempervirens</i> L	11
7-1- Position systématique	11
7-2- Nomenclature	12
7-3- Pharmacologie	12
III – la famille des cactacées	13
1- Description	13
2- classification	14
3- Description de l'espèce	14

Tables des Matière

4- Structure de figuier de barbarie	15
Partie 02	
I-Coronavirus ou Covid-19	17
1-Maladie du coronavirus ou Covid-19	17
2- Définition : qu'est-ce qu'un coronavirus ?	17
3-Temps d'incubation	17
4-Les types de coronavirus : SRAS, MERS, Sars-CoV-2	18
5- Mutation du coronavirus	18
6- ACE2 et COVID-19	19
II- Les enzymatiques	20
1- Définition et généralités	20
III- Le Docking moléculaire	22
1- Les principales approches de la modélisation moléculaire(Docking)	22
2- Le Docking moléculaire	22
3- Les outils du Docking moléculaire	24
3-1- Les Ligands	24
3-2- Les Récepteurs	24
4- Les différents types de Docking moléculaire	25
5- Les programmes du docking	26
6- Les méthodes de Docking	26
Matériel et méthode	28
1. matériels biologiques	28
2. Micro-ordinateur	29
3. Les étapes de Docking moléculaire par Glide	29
3.1. Préparation de la protéine	29
3.2. Préparation des ligands	30
3.3. Docking moléculaire	30
3.3.1. Traitement des résultats	31
3.3.2 Analyse des résultats	31
4. Tests de fiabilité du programme « GLIDE »	31
4.1. L'analyse visuelle	31
5. Programmes utilisés	31
5.1. Chimera	31

Tables des Matière

5.2. Maestro	32
6- Propriétés ADME –TOX	32
Résultats et Discussion	35
Conclusion	50
Références bibliographie	52
Annexe ADME	57

Liste des Tableaux

Liste des Tableaux :

Num	Titre	Page
01	Les caractéristiques de la 7VVT	30
02	Résultats des énergies d'interactions des inhibiteurs de la ACE2 comparé avec ligand de référence :	36
03	résultat d'application de la règle de lipinski pour les meilleurs inhibiteurs	46

Liste des figures

Liste des figures :

Num	Titre	Page
01	Structure de base des flavonoïdes	9
02	Les différentes classes de flavonoïd	9
03	Photographie de la partie aérienne de <i>Cupressus sempervirens</i> L	12
04	présente Deux espèces du figuier de Barbarie appartenant au genre <i>Opuntia</i>	13
05	Schéma descriptif de détail d' <i>Opuntia Ficus-Indica</i>	15
06	Structure du coronavirus	17
07	Coronavirus MERS en 3D © 123RF-Kateryna Kon	18
08	ACE2, IEC/ARAI et infections à COVID-19 par la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique	19
09	Représentation schématique de la structure primaire d'une protéine	20
10	Représentation schématique de la structure secondaire d'une protéine. L'arrangement de ces structures secondaires les unes par rapport aux autres formes une structure tertiaire	20
11	Représentation schématique de la structure tertiaire d'une protéine (la glucose Oxydase)	21
12	Représentation schématique de la structure quaternaire d'une protéine (la glucose deshydrogénase)	21
13	Principe général d'un programme de Docking	23
14	Représentation schématique du Docking de deux molécules	25
15	Les structures chimiques des principaux flavonoïdes	28
16	Structures chimiques de certains polyphénols, flavonoïdes et glycosides de flavones de <i>Cupressus sempervirens</i>	28
17	Illustration du Docking moléculaire	29
18	Interface du logiciel Chimera (A)	32
19	Swiss ADME c'est outil Web SwissADME est librement accessible sur http://www.swissadme.ch	33
20	Interface Web du logiciel Swiss ADME	33
21	Interactions entre le Ligand de référence et les résidus de site actif de 7VVT	37
22	Interactions entre le ligand F5 et les résidus de site actif de 7VVT	38
23	Interactions entre le ligand F4 et les résidus de site actif de 7VVT	38
24	Interactions entre le ligand F3 et les résidus de site actif de 7VVT	39
25	Interactions entre le ligand F2 et les résidus de site actif de 7VVT	39

Liste des figures

26	Interactions entre le ligand F1 et les résidus de site actif de 7VVT	40
27	Interactions entre le ligand C9 et les résidus de site actif de 7VVT	40
28	Interactions entre le ligand C8 et les résidus de site actif de 7VVT	41
29	Interactions entre le ligand C7 et les résidus de site actif de 7VVT	41
30	Interactions entre le ligand C6 et les résidus de site actif de 7VVT	42
31	Interactions entre le ligand C4 et les résidus de site actif de 7VVT	42
32	Interactions entre le ligand C5 et les résidus de site actif de 7VVT	43
33	Interactions entre le ligand C3 et les résidus de site actif de 7VVT	43
34	Interactions entre le ligand C2 et les résidus de site actif de 7VVT	44
35	Interactions entre le ligand C1 et les résidus de site actif de 7VVT	44
36	Interactions entre le ligand F6 et les résidus de site actif de 7VVT	45

Liste des abréviations

Liste des abréviations :

OMS: organisation mondiale de la santé

HE: Huilles essentielle

L:linée

Mers-cov:middle east resprition syndrome corona virus

SrrAA:système réminangiotensime aldostérome et ses bloqueurs.

RF: facteur rhumatoïde.

Sars-cov-2:server Acute respiratory syndrome corona virus-2.

ARN:Acide ribonicière.

HIV: virus human immunodeficiency virus.

ACE2: angiotensim converting enzyme 2.

AND: Acide désoxy ribonucléique .

BDB: protein data pank.

RMN:résonance magnétique nucléaire.

ICM: institude de cardiologie de mottréal.

OFIE: opuntia ficusi ndica

SP: standard précision

ADME: absorption, destribution, métabolisme, excréation, et toxicité.

Résumé :

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à l'étude bioinformatique de la relation entre la composition et l'activité des composants actifs des plantes médicinales et leurs actions biologiques. Et cette étude, à son tour, est divisée en deux parties distinctes, dont la première comprend l'étude biographique, la détermination de l'impact et l'action biologique, l'initiative efficace des plantes médicinales. Et la deuxième partie est l'étude de la bioinformatique est un concepteur pharmaceutique assisté par ordinateur, qui est une analyse théorique sur un modèle biologique et une comparaison entre l'étude biométrique et l'étude bioinformatique, où les résultats montrent que les flavonoïdes de *Cupressus sempervirent L*, et *Opuntia Ficus-Indica* ont un effet remarquable sur l'enzyme 7VVT (SARS-CoV-2 3CL protease (3CLpro)) responsable du Covid 19. le Docking moléculaire a démontré des résultats encourageantes, et qui sont optimisé avec plusieurs paramètres tel que ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion, et toxicité.)

Mots clés : *Cupressus sempervirent L*, *Opuntia Ficus-Indica*, flavonoïdes, Docking, ADME, interaction, 7VVT.

Abstract :

In this study, we were interested in the bioinformatics study of the relationship between the composition and activity of the active components of medicinal plants and their biological actions. And this study, in turn, is divided into two distinct parts, the first of which includes the biographical study, the determination of the impact and the biological action, the effective initiative of medicinal plants. And the second part is the study of bioinformatics is a computer aided pharmaceutical designer, which is a theoretical analysis on a biological model and a comparison between the biometric study and the bioinformatics study, where the results show that the flavonoids of Evergreen *Cupressus L*, and *Opuntia Ficus-Indica* have a remarkable effect on the 7VVT enzyme (SARS-CoV-2 3CL protease (3CLpro)) responsible for Covid 19. Molecular Docking has demonstrated encouraging results, which are optimized with several parameters such as ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and toxicity.)

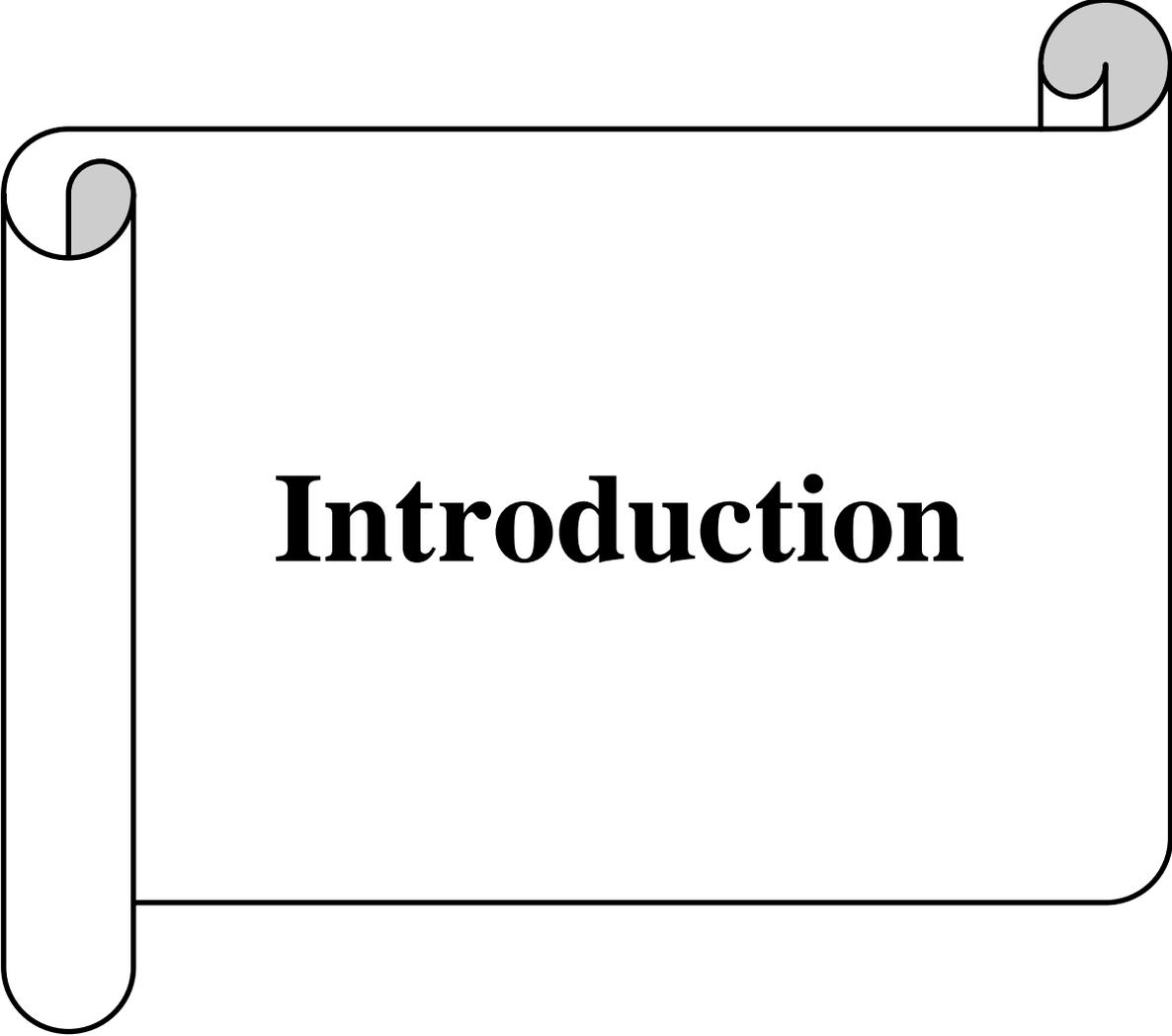
Keywords: Evergreen *Cupressus L*, *Opuntia Ficus-Indica*, flavonoids, Docking, ADME, interaction, 7VVT.

ملخص :

في هذه الدراسة كنا مهتمين بالدراسة المعلوماتية الحيوية للعلاقة بين التركيب والنشاط للمكونات النشطة للنباتات الطبية و أفعالها البيولوجية ، و تنقسم هذه الدراسة بدورها إلى جزأين متميزين ، يتكون الاول من الدراسة البيولوجية وتحديد التأثير و العمل البيولوجي المبادرة الفعالة للنباتات الطبية ، أما الجزء الثاني يتمثل في دراسة المعلوماتية الحيوية مصمم أدوية بمساعدة الكمبيوتر و تتمثل في إجراء تحليلات نظرية على نموذج بيولوجي و إجراء مقارنة بين الدراسة البيولوجية و دراسة المعلوماتية الحيوية ، حيث أظهرت النتائج أن مركبات الفلافونويد في *Cupressus evergreen L* و *Opuntia Ficus-Indica* لها تأثير ملحوظ على إنزيم 3CLpro7 (SARS-CoV-2 3CL protease) (VVT) المسؤول عن Covid 19. أظهر الالتحام الجزيئي نتائج مشجعة ، و التي تم تحسينها باستخدام العديد من المعلمات مثل ADME (الامتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي والإفراز والسمية).

الكلمات الرئيسية: *Opuntia Ficus-Indica* ، *Evergreen Cupressus L* ، الفلافونويد ، الإرساء ،

ADME ، التفاعل ، VVT.

A graphic of a scroll with a black outline and a light gray fill. The scroll is partially unrolled, with the top edge curled up on the right and the bottom edge curled down on the left. The word "Introduction" is written in a bold, black, serif font in the center of the unrolled portion.

Introduction

Introduction :

Introduction :

Depuis des milliers d'année, l'humanité a utilisée diverses ressources trouvées dans son environnement afin de traiter et soigner toute sorte de maladies. Actuellement l'organisation mondiale de la santé (OMS) estime qu'environ 60 % des habitats de la planète ont recours à la médecine traditionnelle à base des plantes en tant que soins de santé primaire, ce chiffre peut atteindre 80% dans les cas des pays en développement (**Muthu ; 2006**).

Plusieurs questions sont soulevées concernant la sécurité des produits chimiques synthétiques utilisés en médecine ou dans l'industrie alimentaire, la limite thérapeutique des médicaments chimiques, le développement de la résistance microbienne aux antibiotiques a conduit les chercheurs à trouver de nouvelles molécules aux propriétés biologiques (**Iserin ; 2001**).

Les plantes médicinales constituent une source naturelle des molécules bioactives qui sont impliquées dans la médecine traditionnelle et ont évoluées à travers les âges pour la recherche de nouveaux agents pharmacologiques actifs et la découverte d'un grand nombre de médicaments qui jouent un rôle majeur dans le traitement de nombreuses maladies humaines (**WHO Media Centre ; 2002**).

En effet, les métabolites secondaires font l'objet de nombreuses recherches. A titre indicatif, flavonoïdes , un groupe très diversifié de molécules, dont plusieurs sont largement utilisées en thérapeutique comme antioxydants pour lutter contre les effets néfastes de l'oxygène à l'origine d'un grand nombre de maladies (**Bruneton ; 2009**).

Les antibiotiques, qui ont sauvé des vies et soulagé des souffrances de millions des personnes durant des années et jusqu'à ce jour, sont menacés aussi par l'apparition et la propagation des germes multi résistants (**Berche ; 1988**).

Nous avons vécu ces deux dernières années une pandémie mondial mortel qui a touché chaque famille dans les quatre continents. Un Verus avec plusieurs variants qui diminue l'immunité à des pourcentage très faible, où la résistance des bactéries a connu un niveau très élevé avec les antibiotiques traditionnels.

Par conséquent, il est nécessaire de développer de nouveaux agents thérapeutiques avec peu d'effets secondaires pour prévenir l'apparition de maladies oxydatives, microbiennes et inflammatoires. Dans ce contexte, de nombreux chercheurs s'intéressent aux plantes médicinales comme source alternative et importante de composés naturels pour compléter le corps par des molécules bioactives exogènes à effet thérapeutique.

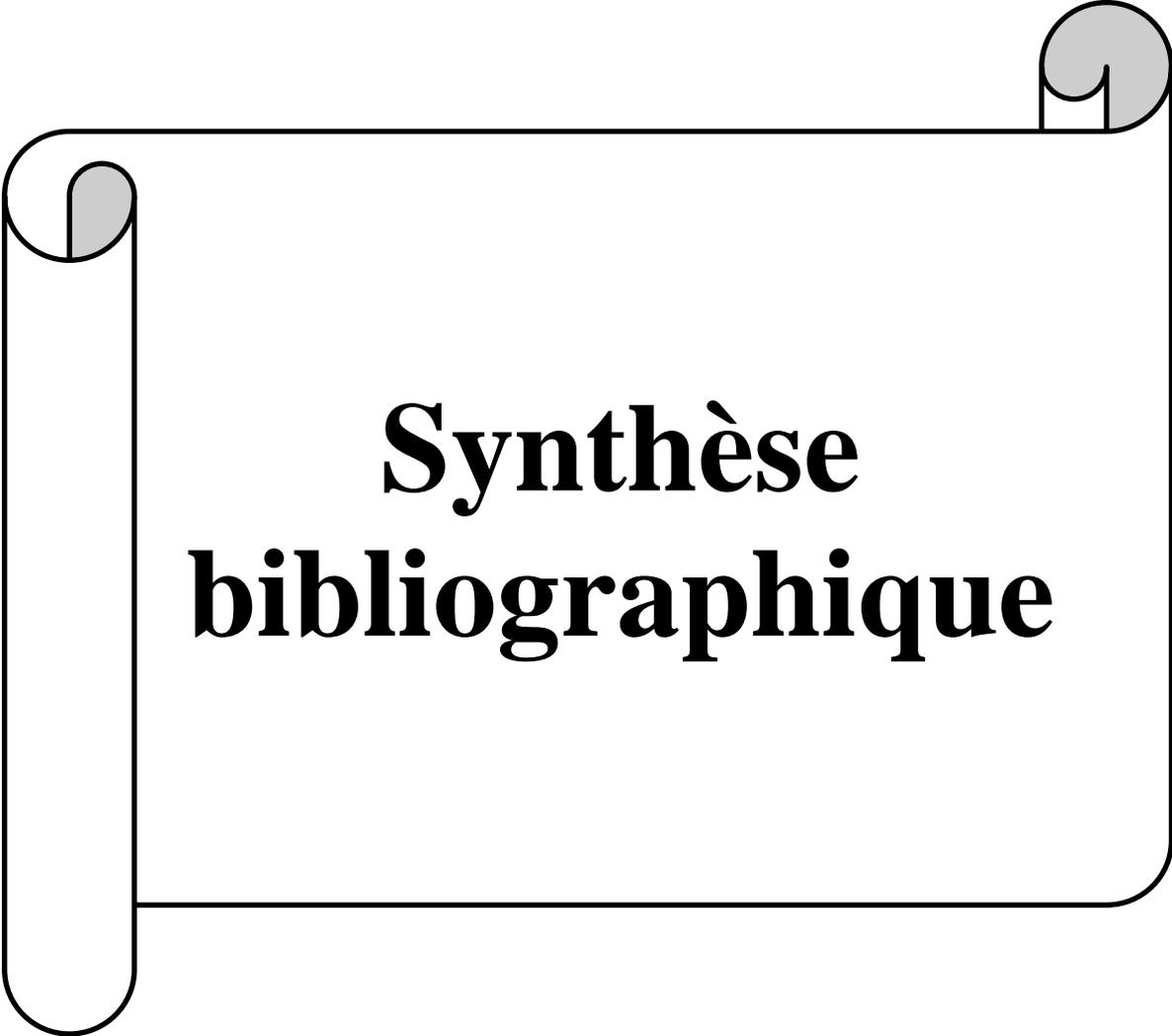
Introduction :

Plusieurs plantes médicinales constituent une source naturelle des molécules bioactives, nous avons ciblé deux espèces de deux familles différentes ; les cactacées avec le figuier de barbarie et les cupressacées avec cyprès.

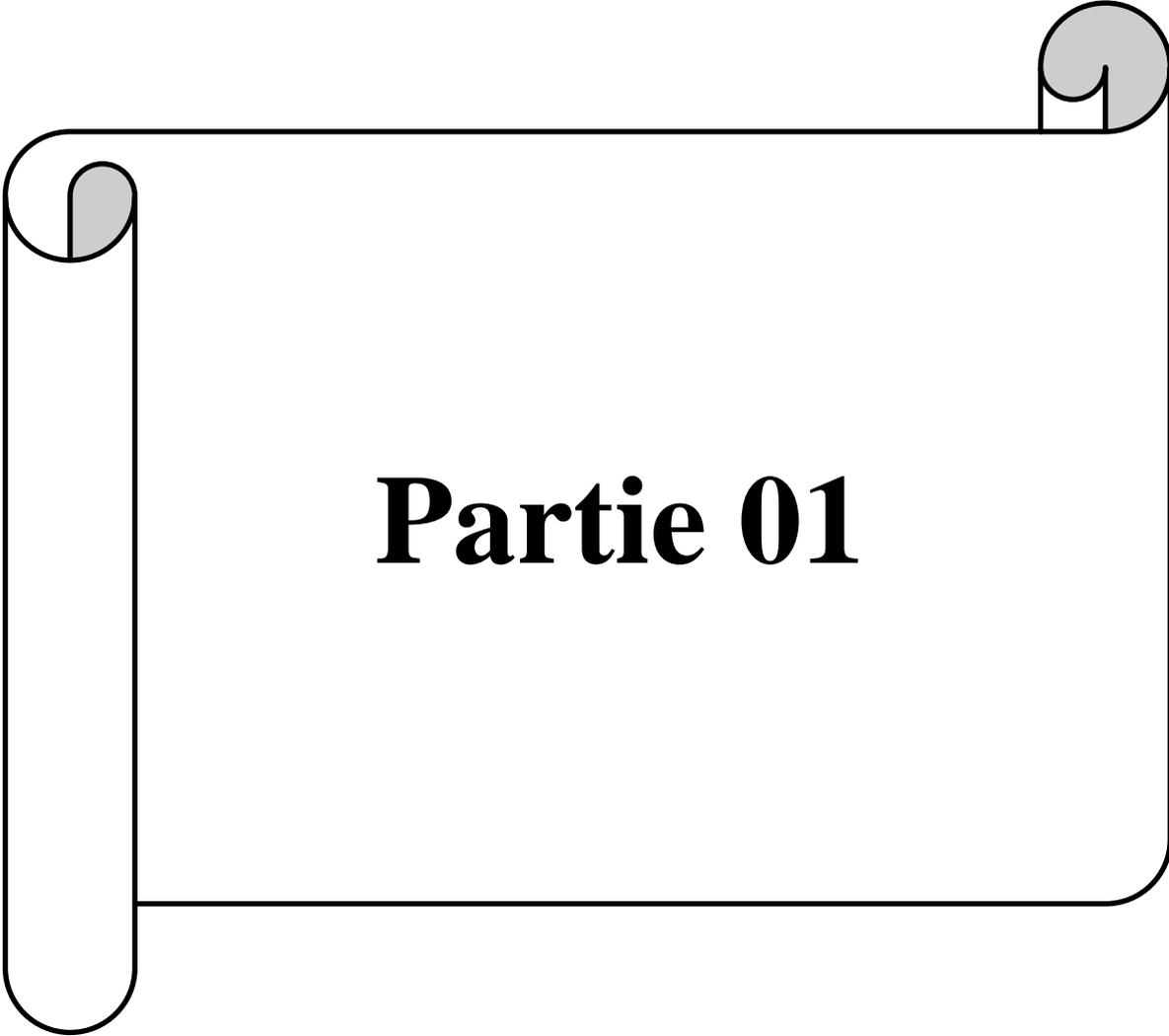
Notre travail consiste à réaliser une étude bio-informatique sur l'affinité des molécules flavonoïde des deux espèces avec les récepteurs enzymatiques du Verus Covid 19.

Notre manuscrit sera présenté comme suite ; en premier une partie bibliographique comporte sur l'importance des plantes médicinales ainsi la description des familles étudiier/

Ainsi que l'importance des méthodes bio-informatiques spécifiquement le Docking pour valoriser l'affinité des ligans ou molécules cible avec les récepteurs biologiques.



**Synthèse
bibliographique**



Partie 01

I - les plantes médicinales

I - les plantes médicinales

I-1-Généralité sur les plantes médicinales :

Une plante médicinale est une plante utilisée pour ses propriétés thérapeutiques. Cela signifie qu'au moins une de ses parties peut être employée dans le but de se soigner.

Leur efficacité relève de leurs composés, très nombreux et très variés en fonction des espèces, et qui présentent des effets thérapeutiques différents. Exemples : l'absinthe (troubles de la digestion); le lin (constipation). ([http// :www.futura-sciences.com](http://www.futura-sciences.com))

Selon l'OMS, plus de 20000 plantes utilisées dans le monde pour ses propriétés médicinales, seulement 2000 à 3000 plantes ont été étudiées au niveau scientifique. (www.doctissimo.fr › Santé ›Phytothérapie)(<https://www.topsante.com/medecines-douces/phytotherapie/la-phytotherapie-istoire-et-usage-246937>)

D'un point de vue étymologique, le terme "phyto" de phytothérapie provient du grec ancien avec le terme plus précis de "phyton" et signifie "végétal". La phytothérapie est donc la thérapie par le végétal ou par le monde végétal", aujourd'hui nous considérons davantage la phytothérapie comme la "thérapie par les plantes" ou plus exactement la méthode thérapeutique utilisant des plantes médicinales dans le traitement de maladies.

Selon l'OMS, la phytothérapie est le traitement médical le plus utilisé au monde (<https://www.creapharma.ch/phytotherapie.html>).

La conscience de l'utilisation des plantes médicinales est le résultat de nombreuses années de luttes contre des maladies grâce auxquelles l'homme a appris à consommer des drogues dans les écorces, les graines, les fruits et d'autres parties des plantes, science a inclus dans la pharmacothérapie moderne une gamme de médicaments d'origine végétale connus par les civilisations anciennes et utilisés tout au long des millénaires (**Scimeca et téttau ;2005**).

I-2- Les principes actifs :

I-2-1- Définition des principes actifs

Les principes actifs ce sont des molécules contenues dans une drogue végétale ou dans une préparation à base de drogue végétale, utilisé pour la fabrication des médicaments ; ils présentent une activité thérapeutique curative ou préventive pour l'Homme ou l'animale. Ces composés sont souvent en quantité extrêmement faible dans la plante, mais se sont eux qui en sont l'élément essentiel. Il est donc parfois important de réaliser une extraction qui va isoler la seule fraction intéressante de la plante ([http// :www.futura-sciences.com](http://www.futura-sciences.com)).

I - les plantes médicinales

([http// :www.vidal.fr](http://www.vidal.fr))

I-2-2- Les principaux éléments actifs des plantes

Les effets curatifs de certaines plantes sont bien connus. La camomille allemande, par exemple, est utilisée depuis des milliers d'années contre les troubles digestifs. Or, ce n'est que récemment que les éléments actifs à l'origine des actions thérapeutiques des plantes ont été isolés et étudiés (**Iserin; 2001**).

A- Alcaloïdes

Les alcaloïdes forment l'un des groupes de principes actifs les plus importants de la matière médicale. Ce sont des bases azotées généralement hétérocycliques, douées d'une activité pharmacodynamique marquée. Pour la plupart se sont des poisons végétaux dotés d'une action spécifique. Certains ont une action médicale sur l'appareil digestif tel que l'aescine d'*Aesculus hippocastanum* qui possède une action antihémorroïdaire (**Faugas ; 1965**) (**Max. Dominique et al ; 2007**).

B- Anthracénosides

Ce sont les dérivés phénoliques de l'anthracine à divers stades d'oxydation (anthrones, anthranols, anthraquinones). Selon la dose utilisée on observe un effet laxatif ou purgatif voir même drastique. Elles provoquent des contractions des parois intestinales et stimulent les évacuations, et rendent les selles plus liquides, facilitant ainsi le transit intestinal, ce sont les principaux constituants de séné (*Cassia senna*) par exemple (**Catier et al ;2007**)

C- Coumarines

Les coumarines sont des esters internes des acides composés. Ce sont des lactones phénoliques, qu'on trouve dans de nombreuses espèces végétales. Les coumarines du marronnier d'inde par exemple ont un effet antihémorroïdaire, les chromones d'*Angelica archangelica* ont une action apéritive (**Iserin; 2001**).

D- Huiles essentielles

Sont des substances végétales volatiles et odorantes extraites des plantes, comptent parmi les plus importants principes actifs, et elles sont souvent liées aux résines et aux gommés. Ces composés liquides très complexes comprennent plusieurs constituants, notamment des terpènes et des phénols. Les HE ont de multiples propriétés, en usage interne elles aident à traiter les refroidissements, beaucoup d'entre elles ont un effet antispasmodique comme pour le basilic. En usage externe elles sont utilisées dans les douleurs rhumatismales par exemple. Les huiles essentielles sont à différencier des huiles fixes ([http// :www.futura-sciences.com](http://www.futura-sciences.com)) (**Iserin ;**

I - les plantes médicinales

2001).

E- Mucilages végétaux

Ce sont des polysaccharides que l'on trouve dans toutes les plantes, gonflent au contact de l'eau et produisent une substance visqueuse semblable à la gélatine. Ils exercent une action favorable contre les inflammations des muqueuses. Ils ne sont pas rapidement éliminés par la digestion et forment une couche de protection sur la paroi gastrique enflammée, permettent de lutter contre l'action nocive des acides gastriques et de combattre la constipation, parmi les nombreuses plantes qui contiennent ce principe actif on peut citer le lin ([http:// :www.futura-sciences.com](http://www.futura-sciences.com)) (Iserin ; 2001).

F-Tanins

Les tanins sont des polyphénols polaires de haut poids moléculaire entre 500 et 3000 d'origine végétale existant dans presque toutes les parties de la plante: écorce, bois, feuilles, fruits et racines (Berthod et al; 1999).

Ils sont divisés en 2 groupes :

- Les **tanins hydrolysables** ont un poids moléculaire plus faible et précipitent les protéines beaucoup moins que les tanins condensés (Gross;1992).
- Les **oligomères hétérogènes** dont la structure est liée aux flavan-3-ols et flavan-3,4-diols, sont nommées les pro-anthocyanidines ou les tanins condensés (Diouf ; 2003) .

G- Saponines

Les saponines ou saponosides sont une classe spécifique de métabolites secondaires, produits naturels retrouvés abondamment dans le règne végétal (Sparg; 2004). Leur nom provient du latin «soap»signifiant "savon" en raison de leurs propriétés à former des solutions moussantes stables dans des solutions aqueuses. Au niveau structural, les saponines sont composés d'une chaîne mono ou polysaccharidique hydrophobe liée à une partie aglycone hydrophobe pouvant être de type stéroïdique ou triterpénique, appelée génine (William, Hopkins ;2003).

H- Flavonoïdes

Le terme « flavonoïde » est dû à leur couleur jaune (= flavus en latin) qu'ils engendrent. Désigne une très large gamme de composés naturels appartenant à la famille des polyphénols (Bouakaz, ; 2006) . Souvent responsables de la coloration des fleurs, des fruits et parfois des feuilles. Les flavonoïdes sont présents dans différentes parties des végétaux supérieurs selon le type de l'espèce: racines, tiges, feuilles, fleurs, pollen, fruits, graines, bois(Fritch et al; 1975) . Ils sont le groupe le plus représentatif des composés phénoliques. Il comprend à lui seul plus de 10000 molécules (Brunetti et al;2013).

I - les plantes médicinales

Tous les flavonoïdes possèdent le même squelette de base à quinze atomes de carbones, constitué de deux unités aromatiques A et B et d'un hétérocycle oxygéné central C (**Pietta ; 2000**) Qui constitue de 15 atomes de carbone qui fait de deux cycles phényles C₆, les cycles A et B, connectés par un pont à trois carbones (structure en C₆-C₃-C₆). Ce dernier est situé entre les cycles A et B est communément cyclisé pour former le cycle C (cycle centrale). Les atomes de carbone dans les cycles C et A sont numérotés de 2 à 8, et dans le cycle B de 2' à 6' (**Bruneton; 1999**).

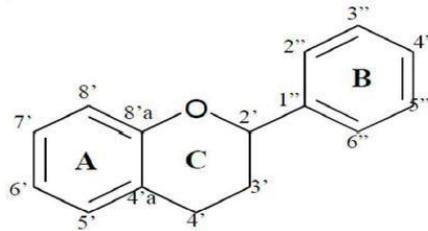


Figure 01 : Structure de base des flavonoïdes.

En basant sur leur squelette, les flavonoïdes peuvent être divisés en différentes classes (**Narayana et al ; 2001**).

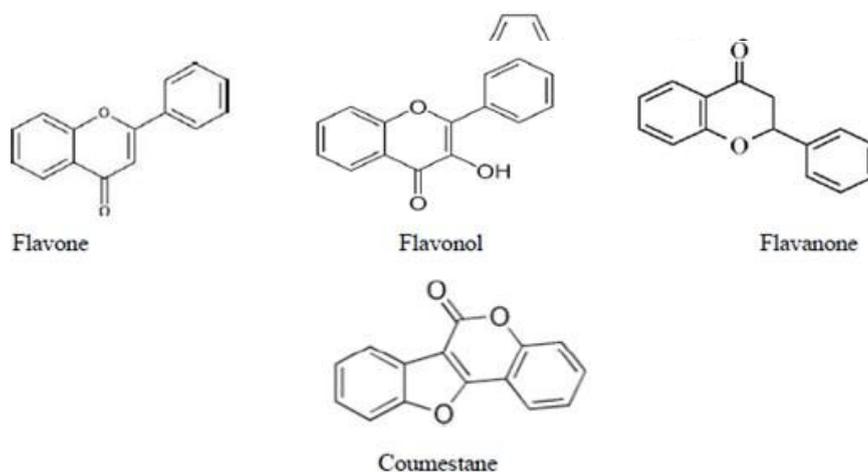


Figure 02 : Les différentes classes de flavonoïde

II - La famille des *Cupressaceae*

II - La famille des *Cupressaceae*

1- Définition

La famille des *Cupressaceae* est une famille de plantes Gymnospermes qui renferme les plantes ligneuses, tels que les arbres et les arbustes. Ce terme Gymnosperme provient du grec (gymnospermos) signifiant (semence nue) . Les Cupressacées remplissent plusieurs rôles dans la nature, entre autres : écologiques (essence de protection et ornementale), économiques (production de bois, résines et huiles essentielles) (**Bouyahyaoui ; 2016**).

2- Distribution géographique

Les cupressacées représentent la famille la plus cosmopolite avec dix genres dans chaque hémisphère, mais la plupart des espèces se trouvent dans l'hémisphère nord (**Enright et al ;1996**). Par ailleurs, la distribution de cette famille est sous l'influence de facteurs divers : climat, sol, perturbations (catastrophes naturelles, exploitation humaine) (**Banks ;2004**).

On trouve le genre cupressus dans l'hémisphère nord, principalement au niveau de la zone tempérée chaude son climat est plutôt continental type méditerranéen.

3- Classification systématique de la famille de *Cupressaceae*

- **Règne** : Plantae.
- **Embranchement** : Gymnosperme.
- **Classe** : Conféropsiidées.
- **Ordre** : Cupressales.
- **Famille** : Cupressacées.
- **Sous-Famille** : Cupressoidées
- **Tribu** : Cupressées.
- **Genre** : Cupressus (**Haluk et al ; 2000**).

4- Description botanique des *Cupressaceae*

C'est une famille très ancienne, arbre ou arbuste , Elle se caractérise par des rameaux longs et courts peu distincts et des feuilles en écusson ou aiguille, décussées ou verticillées, persistantes formant des surfaces écailleuses sur les rameaux ,semblables à des tuiles imbriquées et produisant des petits cônes ligneux (2,5 à 4cm de diamètre), globuleux ressemblant à une tête

II - La famille des *Cupressaceae*

de clou (à tête ronde). Les appareils reproducteurs de cuprécésés sont monoïques ou dioïques ou les deux. L'appareil reproducteur mâle est en petits cônes (fleurs) solitaires, le plus souvent terminaux, axillaires, entourés d'une enveloppe d'écailles communes. L'appareil reproducteur femelle est en cônes très réduits habituellement terminaux, ayant la structure fondamentale des autres conifères, mais très diverse dans les détails (**Zerrouki ;2009**).

5- Propriétés chimiques

Les espèces de la famille de cuprécésés renferment des : huiles essentielles (0,2-1% dans les cônes, 2% dans les feuilles), monoterpènes (40-50%), α -pinène, camphène, β - phellandrène, limonène, α -terpinène, 3-carène ; sesquiterpènes : cadinène, alcools (terpinéol, bornéol, linalool, sabinol, cédro), esters, acétate de terpenyl. – Acides diterpéniques, acide communiqué, acide sandracopimarique, acide imbricatolique, acide acétoxyimbricatolique (**Haluk et al ; 2000**).

6- Propriétés thérapeutiques

Les feuilles sont utilisées, en décoction, comme hypoglycémiant, ont été recueillies bouillies dans du saindoux afin d'obtenir une solution utilisée par les Amérindiens pour soulager les douleurs articulaires et musculaires, le paludisme, la toux, la goutte et les rhumatismes. Elles sont utilisées feuilles pour les perturbations majeures suivantes tant l'irritabilité psychologique et physique, l'impatience forte, le pessimisme et l'anxiété, l'insomnie, des maux de tête, des taches de la peau et les taupes, les ongles cassants, prédisposition à varicose veines, transpiration accompagnée d'une odeur très forte, la sensibilité aux polypes, les infections et l'inflammation des voies urinaires (cystite), des douleurs abdominales et la constipation menstruel, les soins des cheveux (associée au Henné) (**Lakhdar ; 2015**).

7- *Cupressus sempervirens L.*

7-1- Position systématique

- **Règne** : Plantae.
- **Embranchement** : Spermaphytes.
- **Sous Embranchement** : Gymnospermes.
- **Classe** : Pinopsida.
- **Ordre** : Pinales.
- **Famille** : *Cupressaceae*.
- **Sous-Famille** : Cupressoidées.
- **Tribu** : Cuprécésés.

II - La famille des *Cupressaceae*

- Genre : *Cupressus*.
- Espèce : *cupressus sempervirens* L (Nichane ; 2015).

7-2- Nomenclature

- Nom français : le cyprès de Provence, le cyprès vert
- Nom targui ou berbère : Tididi, Irz.
- Nom arabe : Ceroual, Carou , Bastana (Beloud ; 2005).



Figure 03 : Photographie de la partie aérienne de *Cupressus sempervirens* L source
:(www.tela-botanica.org).

7-3- Pharmacologie

- Activité angioprotectrice chez le rat grâce aux oligomères du procyanidol.
- Activité inhibitrice de l'élastase in vitro.
- Activité inhibitrice de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
- Activités virucides : dues au procyanidol trimère, mises en évidence in vitro et in vivo :
 - in vitro : sur les virus de la varicelle, du zona, de la grippe et sur le coronavirus ;
 - in vivo : sur la souris, le procyanidol polymère est très actif sur le virus de l'herpès avec une réduction complète des lésions au bout de 12 jours de traitement ;
- le procyanidol trimère exerce une action protectrice du collagène contre l'action de la collagénase.
- Protecteur vasculaire, veinotonique, vasoconstricteur veineux.
- Activité antiradicalaire. (Loizzo et al 2008).

III - la famille des cactacées

III – la famille des cactacées

1- Description :

Les cactées ont des formes diverses, allant de plantes miniatures jusqu'à de grands arbres atteignant près de 25 m de hauteur. Cependant à l'exception du genre *Preskia* et des genres proches qui ont des feuilles normales, des aiguillons et une structure un peu élémentaire pour les fleurs et les fruits, tous les autres genres sont très similaires. Ces autres genres sont pratiquement dépourvus de feuilles, les processus de photosynthèse se produisant en revanche dans des tiges vertes charnues (**Lamb ; 1991**). C'est au niveau des aréoles qu'apparaissent les aiguillons, les nouveaux rameaux et les fleurs. Il y'a des exceptions telles que les *Echinocereus* dont les boutons floraux percent la paroi de la tige près d'une aréole, les *Mammillaria* et les *Corphanta* chez qui les boutons sortent d'un emplacement axillaire entre les tubercules ou d'une gorge partant de l'aréole du tubercule. Les fleurs des cactus sont sessiles, la seule exception étant fournie par les *Pereskias* à fleurs pédonculées. Les fruits sont habituellement des baies juteuses, mais dans quelques genres, il s'agit de capsules sèches d'où les graines s'échappent soit par un pore basal ou par une fente irrégulière (**Lamb ; 1991**).

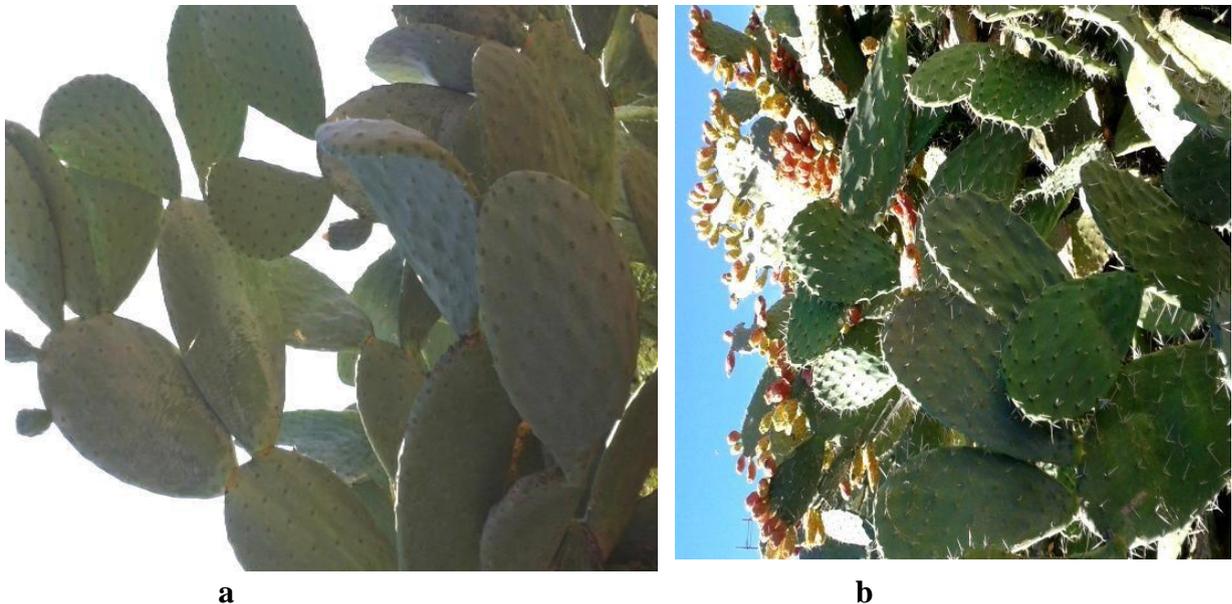


Figure04 : présente Deux espèces du figuier de Barbarie appartenant au genre *Opuntia*,

(a) :

***Opuntia ficusindica* (inermis), *Opuntia megacantha* (épineuse).**

III - la famille des cactacées

2- classification

Selon la classification de Carl von Linné la position systématique de figuier de barbarie est

Règne : Plantae

Sous règne : Tracheobionta

Embranchement : Phanérogames

Sous Embranchement : Magnoliophyta

Classe : Magnoliopsida **Sous**

classe Caryophyllidae

Ordre : Opuntiales

Famille : Cactaceae

Sous-famille : Opuntioideae

Tribu : Opuntieae

Genre : *Opuntia*

Sous-genre : *Platyopuntia*

Espèce : *Opuntia ficus indica* (L.) (Wallace et Gileson ; 2002).

3- Description de l'espèce

Cactus vivace dont les tiges forment des segments plats (raquettes) parsemés de touffes d'aiguillons, à fleurs jaune vif et à fruits violets de forme arrondie (3 m de haut).

- **Habitat et Culture :** Originaire du Mexique, le figuier de Barbarie s'est acclimaté dans toutes les régions semitropicales. On récolte les fruits à maturité et les tiges en fonction des besoins.
- **Parties Utilisé :** Fleurs, fruits, tiges.
- **Constituants :** Le fruit contient du mucilage, des sucres et de la vitamine C ; de Barbarie les fleurs, des flavonoïdes.
- **Histoire et Traditions Au Mexique,** le fruit du figuier de Barbarie entre dans la préparation d'une boisson alcoolisée.
- **Usage médical :** En Australie et en Afrique du Sud, l'effet hypoglycémique des "Nopalitos" est utilisé dans le traitement des diabètes non dépendants de l'insuline. Le mucilage isolé des raquettes permet de réduire le cholestérol total dans le sang. Les femelles des cochenilles *Dactylopius coccus* Costa ou *Dactylopius opuntiae* Cockerell, qui prolifèrent sur des raquettes de

III - la famille des cactacées

l'Opuntia ficus-

indica, sont utilisées pour la production d'un colorant de couleur rouge « le carmin » ou l'acide carminique. Ce colorant (E-120) est très utilisé par les industries alimentaires, cosmétiques et médicinales (**Habibi ; 2004**).

En Afrique du Nord comme au Mexique, on utilisait les raquettes hachées sous forme de cataplasmes dans le pansement des foulures, des entorses et dans la réduction des fractures. Les médecins coloniaux préconisaient l'Opuntia dans le traitement des abcès, des cors, des durillons, des furoncles et de toutes les inflammations digestives et cutanées.

La recherche moderne a non seulement confirmé les vertus du Nopal, que la médecine traditionnelle seule reconnaissait jusqu'à nos jours, mais découvre chaque année de nouvelles propriétés (**Schweizer ;1997**).

4- Structure de figuier de barbarie

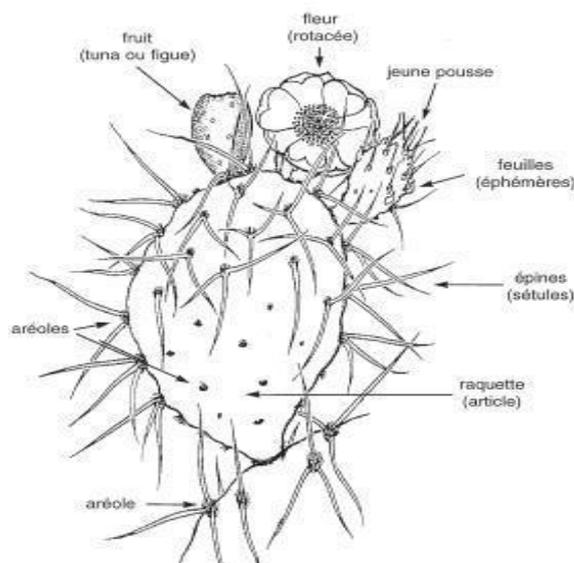
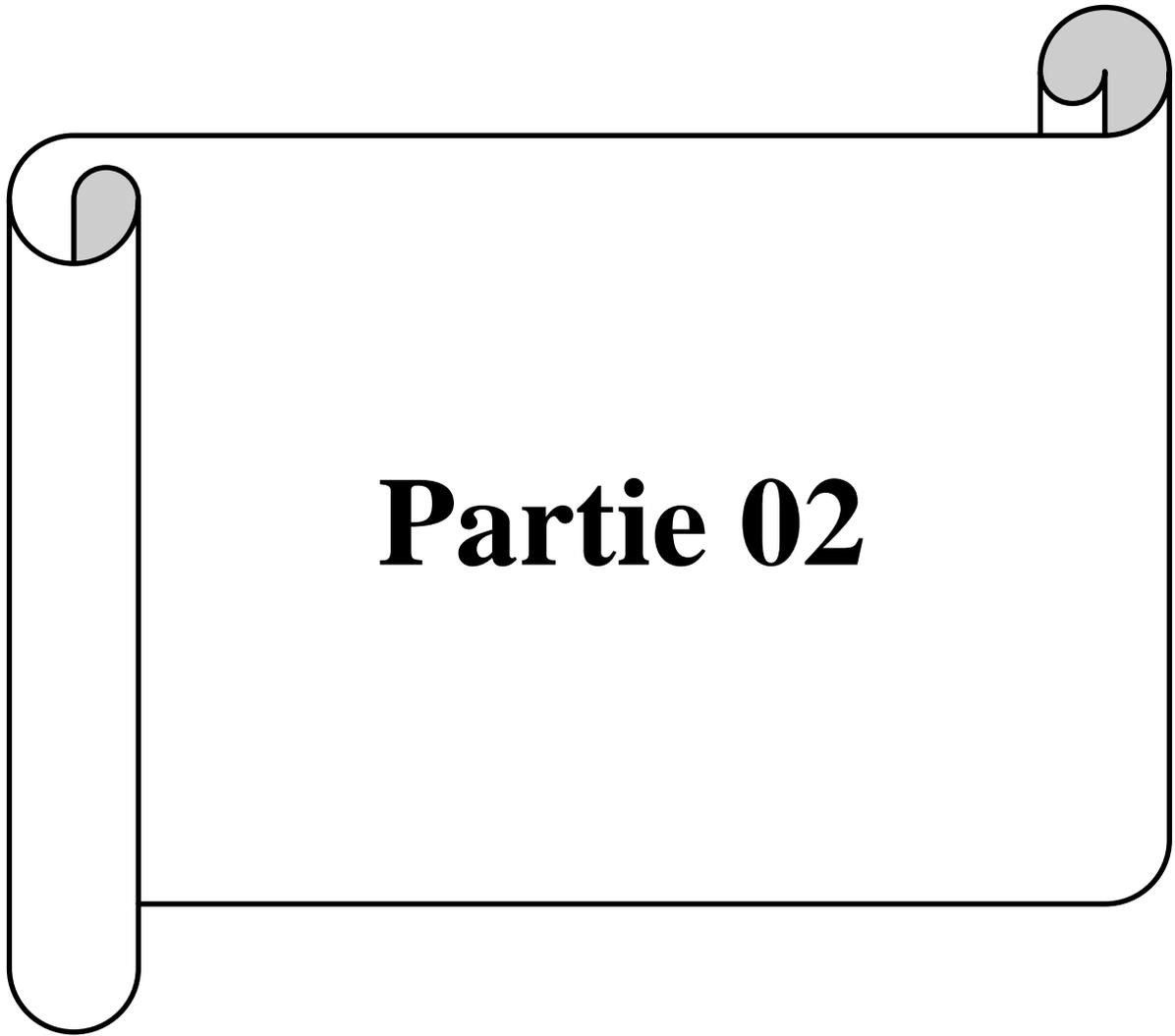


Figure 05 : Schéma descriptif de détail d'Opuntia Ficus-Indica (Schweizer ; 1997).



Partie 02

I- coronavirus ou Covid-19

I- Coronavirus ou Covid-19

1-Maladie du coronavirus ou Covid-19 :

C'est quoi un coronavirus : origine, nom, mutation, symptômes

Sras, Mers, Covid-19... Très contagieux, les coronavirus sont des virus qui se propagent rapidement avec des risques de mortalité élevés pour certaines personnes. Origine, mutation, symptômes, temps d'incubation, transmission, résistance aux vaccins... Que sait-on de cette famille de virus responsable d'épidémies contagieuses et mortelles ?

2- Définition : qu'est-ce qu'un coronavirus ?

Les coronavirus forment une famille de virus variés (Coronaviridae) qui peuvent infecter aussi bien l'homme que l'animal. Leur nom signifie "virus en couronne" et vient du fait qu'ils possèdent tous un aspect en forme de couronne lorsqu'ils sont observés au microscope. Les coronavirus ont été identifiés pour la première fois chez l'humain dans les années 1960. Il s'agit de virus causant des maladies émergentes, c'est-à-dire des infections nouvelles dues à des modifications ou à des mutations du virus. Les coronavirus humains causent principalement des infections respiratoires, allant du rhume sans gravité à des pneumopathies sévères parfois létales. Ils peuvent aussi s'accompagner de troubles digestifs tels que des gastro-entérites (Ciotti ;2020).

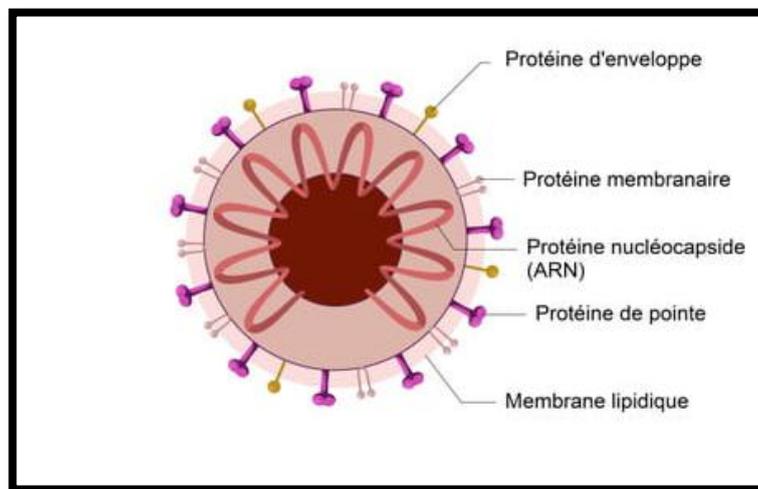


Figure 06 : Structure du coronavirus © Alexander Kovalenko - 123RF

3-Temps d'incubation

Le **temps d'incubation** correspond à la durée entre l'exposition au virus et à la manifestation des premiers symptômes. Pour les coronavirus, il est évalué **entre 3 et 5 jours** dans la majorité des cas, mais peut durer dans des cas extrêmes de 12 et 14 jours (Ciotti ;2020).

I- coronavirus ou Covid-19

4-Les types de coronavirus : SRAS, MERS, Sars-CoV-2

Il existe **quatre sous-groupes principaux de coronavirus**, appelés alpha, bêta, gamma et delta.

Et **sept formes** différentes dont quatre communes (moins graves que les autres) :

- A. **229E** (alpha coronavirus)
- B. **NL63** (alpha coronavirus)
- C. **OC43** (bêta-coronavirus)
- D. **HKU1** (bêta-coronavirus)

Et trois plus graves :

E. **SRAS-CoV** (le bêta-coronavirus qui cause le Syndrome respiratoire aigu sévère, ou SRAS, identifié en Chine en 2002).

F. **MERS-CoV** (le coronavirus bêta qui provoque le syndrome respiratoire du Moyen-Orient, ou MERS découvert en 2012 en Arabie Saoudite).

G. **Sars-CoV-2 ou Covid-19** est pour la première fois identifié en Chine (Wuhan) en décembre 2019. Ce coronavirus a beaucoup de similitudes avec celui du SRAS (origine animale, identique génétiquement à 80%, responsable d'infections pulmonaires) mais aussi des différences notables pour les scientifiques au niveau de sa contagion. Il est contagieux dès le début des symptômes voire parfois en l'absence de symptômes alors que le Sras l'était quelques jours après les premiers symptômes. Il existe aussi des formes bénignes et asymptomatiques du Covid-19 alors que le Sras n'entraînaient que des formes sévères (**Liyang ;2020**)



Figure 07 :Coronavirus MERS en 3D © 123RF-Kateryna Kon

5- Mutation du coronavirus

Le coronavirus est un **virus à ARN** possédant un **taux de mutation élevé** à l'instar de celui de la grippe ou du virus HIV. Les coronavirus sont présents dans de très nombreuses espèces animales et **circulent assez facilement** d'une espèce à l'autre ce qui peut entraîner la mort. Les coronavirus peuvent également infecter les hommes. (**La Fondation pour la Recherche Médicale Mis à jour le 11/02/2022**)

I- coronavirus ou Covid-19

6- ACE2 et COVID-19 :

ACE2 est une protéine clé dans la physiologie du Covid-19, nécessaire à l'entrée du virus SARS-CoV-2 dans les cellules de l'hôte. De cette première interaction découleraient plusieurs implications cliniques, avec notamment des conséquences sur le fonctionnement du système cardiovasculaire, mais pas que...

Pour infecter son hôte, le virus SARS-CoV-2 s'attache à une protéine présente à la surface des cellules, notamment pulmonaires : le récepteur ACE2. Or, ce dernier est impliqué dans la régulation de certaines fonctions cardiovasculaires, pulmonaires et rénales. Il est notamment situé au cœur d'un mécanisme de régulation de la pression artérielle, le système rénine/angiotensine/aldostérone (SRAA). Il conduit à la production de l'angiotensine 1-7, qui exerce des fonctions opposées à l'angiotensine II (produite quant à elle par une autre enzyme, l'ACE) : la première favorise notamment la dilatation des petits vaisseaux (vasodilatation) tandis que la seconde est plutôt vasoconstrictrice. Ces deux molécules interagissent au sein d'une « balance » physiologiquement équilibrée, mais qui peut pencher d'un côté ou de l'autre dans des conditions pathologiques.

Lorsque le virus interagit avec ce récepteur, la balance entre vasoconstriction et vasodilatation serait modifiée. De ce point de départ, découleraient différentes conséquences cliniques observées au cours de l'infection par le nouveau coronavirus(**Gheblaoui ;2020**)

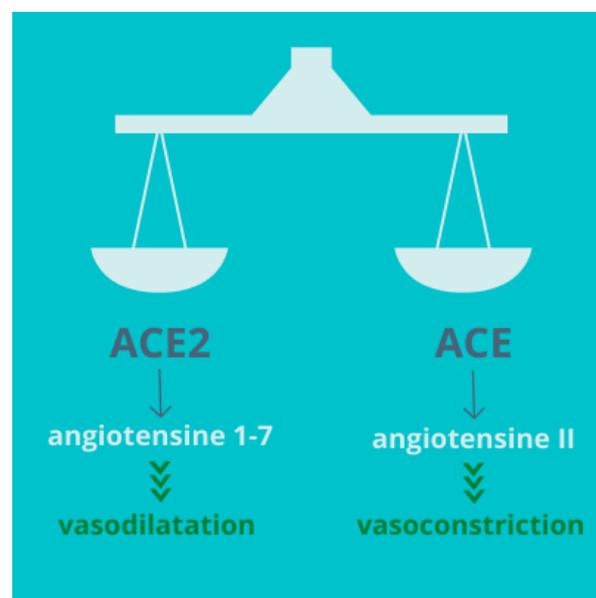


Figure 08 :ACE2, IEC/ARAII et infections à COVID-19 par la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique , Par Anne-Claire N 24 03 2020, (<http://sfpt-fr.org/covide19>).

II- Les enzymatique

II- Les enzymatique

1- Définition et généralités

Les enzymes, catalyseurs biologiques des organismes vivants, sont des macromolécules majoritairement de nature protéique et chirale. Elles sont constituées de plusieurs acides α -aminés de la série L unis entre eux par une liaison formée par condensation entre le groupement carboxyle d'un acide aminé et le groupement amine d'un autre acide aminé afin de former une liaison amide. Les enzymes sont donc des polypeptides de masses moléculaires élevées entre 10 à 1 000 kDa. L'ordre, dans lequel sont arrangés les acides aminés, constitue ce que l'on appelle la structure primaire des enzymes (figure 09) (Bergmeyer *et al*, 1979; Pelmont, 1995; Drouin, 2005)

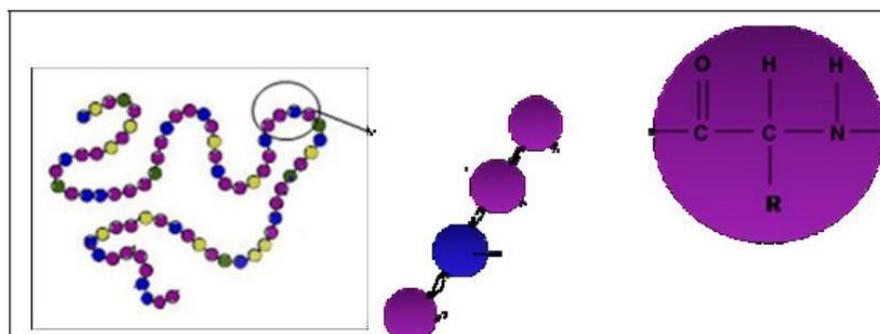


Figure 09 : Représentation schématique de la structure primaire d'une protéine.

Ces protéines vont avoir tendance à se replier sur elles-mêmes afin de former des arrangements secondaires principalement en hélices α et en feuillets β (figure 10); cette structure est stabilisée grâce à la génération de liaisons hydrogènes.

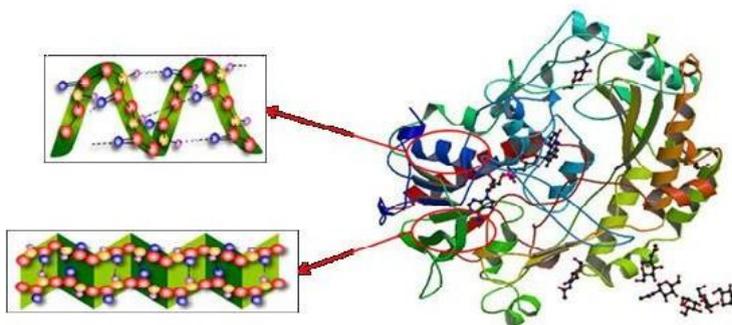


Figure 10 : Représentation schématique de la structure secondaire d'une protéine. L'arrangement de ces structures secondaires les unes par rapport aux autres forme une structure tertiaire .

II- Les enzymatique

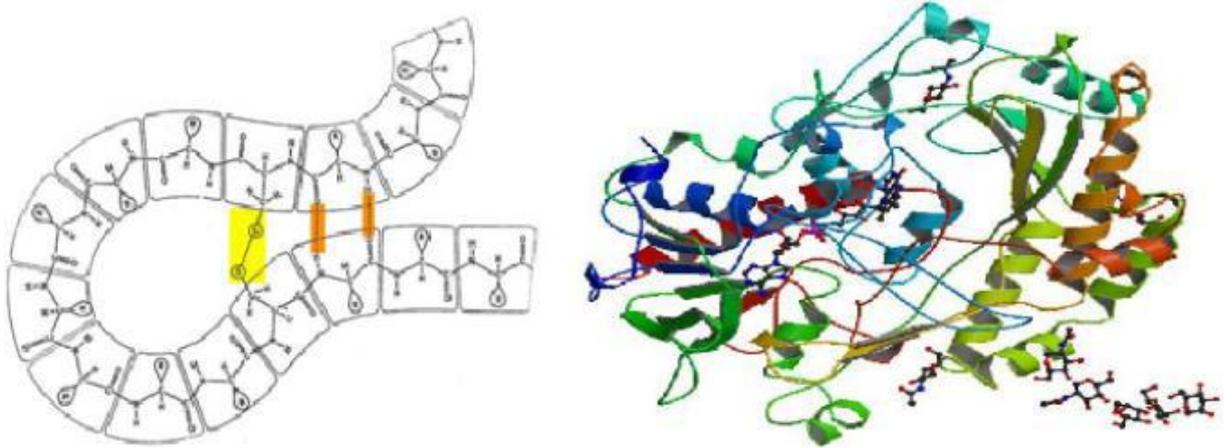


Figure 11 : Représentation schématique de la structure tertiaire d'une protéine (la glucoseOxydase).

Une structure quaternaire peut même être décrite pour les très grosses enzymes (figure 12). Cette structure tridimensionnelle de l'enzyme lui donnera sa spécificité permettant à celle-ci de reconnaître un substrat en particulier via une région distincte de l'enzyme, appelée le site actif.

deshydrogénase

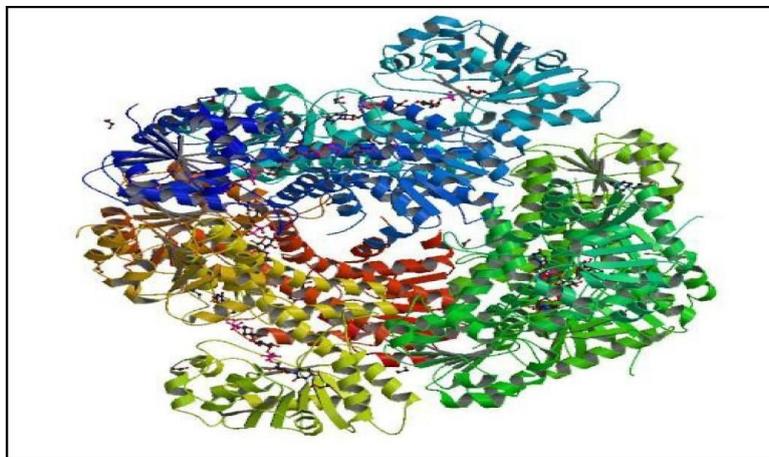


Figure 12 : Représentation schématique de la structure quaternaire d'une protéine (la glucose deshydrogénase)

III- Le Docking moléculaire

III- Le Docking moléculaire

1- Les principales approches de la modélisation moléculaire(Docking)

La modélisation moléculaire est un domaine scientifique multidisciplinaire : elle exploite des lois de la chimie, de la physique et de la biologie dans des programmes informatiques spécifiques afin de calculer structures et propriétés d'entités chimiques et biochimiques (Protéines, acides nucléiques, complexes moléculaires, solides, cristaux etc..). Le but est la compréhension ou la prédiction des phénomènes auxquels s'intéressent ces disciplines (**Frenkel et al ; 1996**).

Le développement de nouveaux médicaments : le mécanisme d'action de nombreux médicaments consiste à agir comme inhibiteur (ligand) d'une enzyme (récepteur) impliquée dans le développement de la maladie, que ce soit une protéine d'un microorganisme pathogène ou du propre organisme humain. L'élucidation de la structure tridimensionnelle de protéines impliquées dans plusieurs pathologies a permis, via des simulations informatiques, la découverte d'inhibiteurs puissants pour ces protéines, en réduisant considérablement le nombre d'essais de *screening* nécessaires pour aboutir à un nouveau médicament (**Zinelabidine,et al 1993**) (**Abdelli et al ; 2007**).

Le développement d'un nouveau médicament est un processus long et coûteux, allant de l'identification d'une cible biologique d'intérêt thérapeutique jusqu'au patient, dans lequel les essais cliniques succèdent au développement préclinique (**Frenkel et al ; 1996**). L'identification et la mise au point de nouveaux médicaments se fait par l'amarrage moléculaire ou Docking moléculaire sert souvent à déterminer l'orientation de petites molécules liées à leurs protéines ciblées afin de calculer leurs affinité et niveau d'activité. Ainsi, l'amarrage joue un rôle important dans la conception pensée de nouveaux médicaments.

2- Le Docking moléculaire :

Le Docking peut être défini comme étant l'ensemble des mécanismes et interactions intervenant lors de la formation de complexes moléculaires. Il a des applications pratiques dans l'ingénierie des protéines et la conception de nouveaux médicaments.

Il y a différents types de Docking dont ligand-protéine, protéine-protéine, glucide-protéine et ADN-protéine.

- Les algorithmes de calcul génèrent aléatoirement un grand nombre d'orientations possibles pour trouver « la meilleure façon d'insérer » la molécule dans une protéine (au niveau du récepteur ou du site actif).

III- Le Docking moléculaire

- Le programme prend en compte tous les degrés de liberté de la molécule (translation et rotation).
- Pour chaque possibilité l'énergie est calculée en Mécanique Moléculaire, prenant ainsi en compte toutes les interactions ligand-récepteur (liaisons de Van der Waals, liaisons H, hydrophobie...).
- On obtient ainsi un « score » pour estimer la meilleure interaction ligand/ récepteur.
Le score est l'enthalpie libre de liaison (il doit être minimisé) (**Trouillas et al ; 2009**)
- Une simulation de Docking comprend essentiellement deux étapes complémentaires : le Docking et le Scoring.
 - **Le Docking** : est l'étape de sélection, consistant à placer le ligand dans le site actif de la protéine et à échantillonner les conformations, positions et orientations (poses) possibles, en ne retenant que celles qui représentent les modes d'interactions les plus favorables.
 - **Le Scoring** : est l'étape de classement, qui consiste à évaluer l'affinité entre le Ligand et la protéine et de donner un score aux poses obtenues lors de la phase de Docking. Ce score permettra de retenir la meilleure pose parmi toutes celles proposées. Un grand nombre de programmes (commerciaux ou non) de Docking moléculaire sont disponibles. Parmi ceux-ci, nous citerons par exemple AUTODOCK, FLEXX, GOLD, DOCK, SURFLEX, MOLEGRO VIRTUAL DOCKER, UCSF CHIMERA et Schrödinger (Glide) etc. Ils diffèrent les uns des autres sur la manière de représenter le système moléculaire et la manière de déterminer le score de Docking (fonction de score).

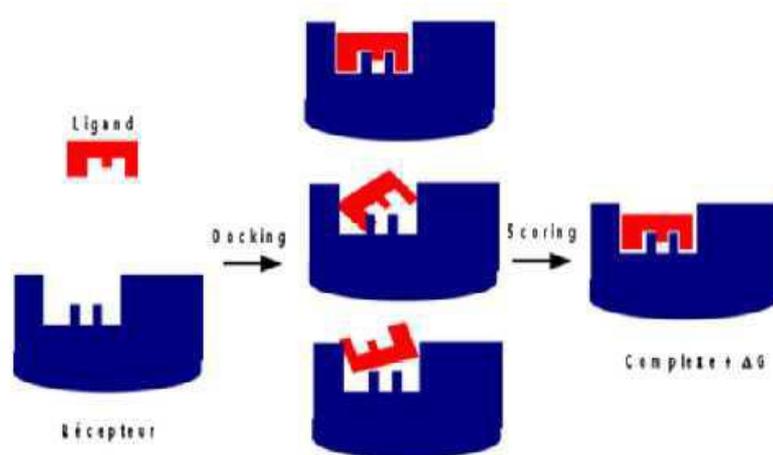


Figure 13 : Principe général d'un programme de Docking

III- Le Docking moléculaire

3- Les outils du Docking moléculaire :

Les logiciels de Docking sont donc des outils très utiles en biologie, pharmacie et médecine, car la plupart des principes actifs sont de petites molécules (ligand) qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique (protéine).

3-1- Les Ligands :

Un ligand est un atome, un ion ou une molécule portant des fonctions chimiques lui permettant de se lier à un ou plusieurs atomes ou ions centraux. Le terme de ligand est le plus souvent utilisé en chimie de coordination et en chimie organométallique (branches de la chimie inorganique).

En biologie, un ligand (du latin ligandum, liant) est une molécule qui se lie de manière réversible à une macromolécule ciblée, protéine ou acide nucléique, jouant en général un rôle fonctionnel : stabilisation structurale, catalyse, modulation d'une activité enzymatique, transmission d'un signal. Ce terme, très utilisé pour l'étude de protéines, désigne les molécules qui interagissent avec la protéine de manière non-covalente et spécifique et qui jouent un rôle dans ses fonctions.

La liaison d'un ligand à une protéine réceptrice modifie souvent la conformation de cette dernière, c'est-à-dire sa structure en trois dimensions (3D). L'énergie associée aux interactions intermoléculaires formées entre la protéine et son ligand permet de promouvoir ce changement de conformation, appelé ajustement induit. Cette modification structurale peut ainsi moduler éventuellement son état fonctionnel et son activité.

La structure des ligands est obtenue par deux moyens :

- ❖ **Le premier** : consiste à utiliser des ligands du pdb ou de la littérature qu'on peut dessiner, optimiser et enregistrer dans différents formats (pdb, mol, mol2...) grâce à des logiciels de construction moléculaires tels que Titan
- ❖ **Le deuxième** : consiste à utiliser des collections de molécules (chimiothèques) virtuelles aussi bien commerciales, est constituée de bases de données de structures chimiques appelées chimio thèques ou espaces chimique les plus utilisées, nous citons laPub Chem (**Leach;2001**).

3-2- Les Récepteurs :

Est macromoléculaire étant le plus souvent une protéine (**El Hadji; 2016**).

; pour l'obtention des récepteurs, on utilise les structures 3D des protéines qui sont accessibles gratuitement dans la banque de donnée PDB (<http://www.rcsb.org/pdb/>). Il s'agit d'une grande archive de données structurales de macromolécules biologiques : protéines et acides nucléiques

III- Le Docking moléculaire

(ADN, ARN).

Les données structurales sont obtenues par cristallographie aux rayons X, spectroscopie RMN et sont accessibles gratuitement sur internet via des sites Web définis de ses organisations membres dont : RCSB PDB, PDBj, PDBe...etc.

En mois de mai 2018, la PDB compte plus de 141616 structures de bio-macromolécules. Les différentes conformations tridimensionnelles sont téléchargeables sous extension pdb lisibles par les logiciels de docking et contenant diverses informations sur la protéine en question. Par exemple : le nom du récepteur, l'équipe qui a résolu la structure, la méthode expérimentale, ...etc. On y retrouve aussi des informations sur la structure primaire, les hétéroatomes, la structure secondaire et les coordonnées atomiques X, Y et Z qui déterminent la position exacte de chaque atome dans une conformation donnée. Si la cible n'est pas encore déposée au niveau de la banque, et cette dernière contient une protéine avec des séquences similaires, la modélisation par homologie intervient afin de construire la structure 3D de la cible souhaitée (**Mokrani ; 2012**).

4- Les différents types de Docking moléculaire :

Le Docking moléculaire est l'étude *in silico* des différents mécanismes et interactions qui interviennent lorsque plusieurs structures moléculaires s'assemblent, l'objectif étant de parvenir à déterminer comment ces molécules vont s'agencer les unes par rapport aux autres (Figure 14).

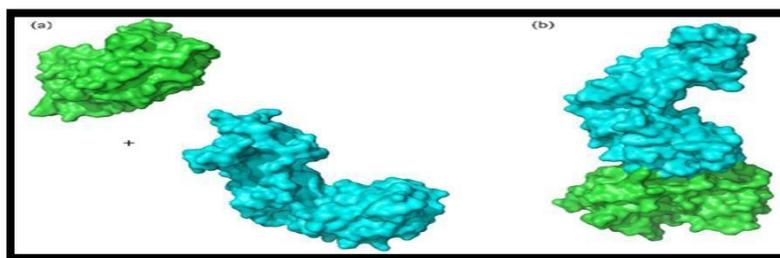


Figure 14 : Représentation schématique du Docking de deux molécules.

Il existe deux grands types de docking moléculaire. Le docking rigide consiste à obtenir la conformation préférentielle d'un système protéine-ligand en considérant que chacune des deux molécules conserve une géométrie interne fixe. Dans ce cas, la relaxation de la géométrie interne de chaque entité, en interaction dans le complexe, n'est pas prise en compte.

Cependant, il est tout à fait concevable que les structures de la protéine et du ligand soient modifiées durant le processus de docking moléculaire afin d'optimiser au mieux l'interaction entre les deux entités, on parle dans ce cas, de docking flexible (**Thiriote;2009**).

III- Le Docking moléculaire

5- Les programmes du docking :

A l'heure actuelle, plus de 30 programmes de Docking moléculaires (commerciaux ou non) sont disponibles. Les plus fréquemment cités sont respectivement : AutoDock, GOLD, Glide (Schrödinger) FlexX, DOCK et ICM .Ils permettent notamment un criblage rapide de vastes bibliothèques de composés. Ces programmes reposent le plus souvent sur des algorithmes spécifiques (Algorithme génétique, Recuit Simulé...), leur protocole est composé de 2 étapes essentielles Docking / Scoring (**Halperin;2002**).

6-Les méthodes de Docking :

D'après Halpern et autres, le Docking est un terme utilisé pour des schémas de calcul qui essaient de trouver le « meilleur » correspondance entre deux molécules : un récepteur et un ligand. Il existe trois composants du Docking : la représentation du système, la recherche dans l'espace des conformations, et le classement des solutions potentielles (**Halperin; 2002**).

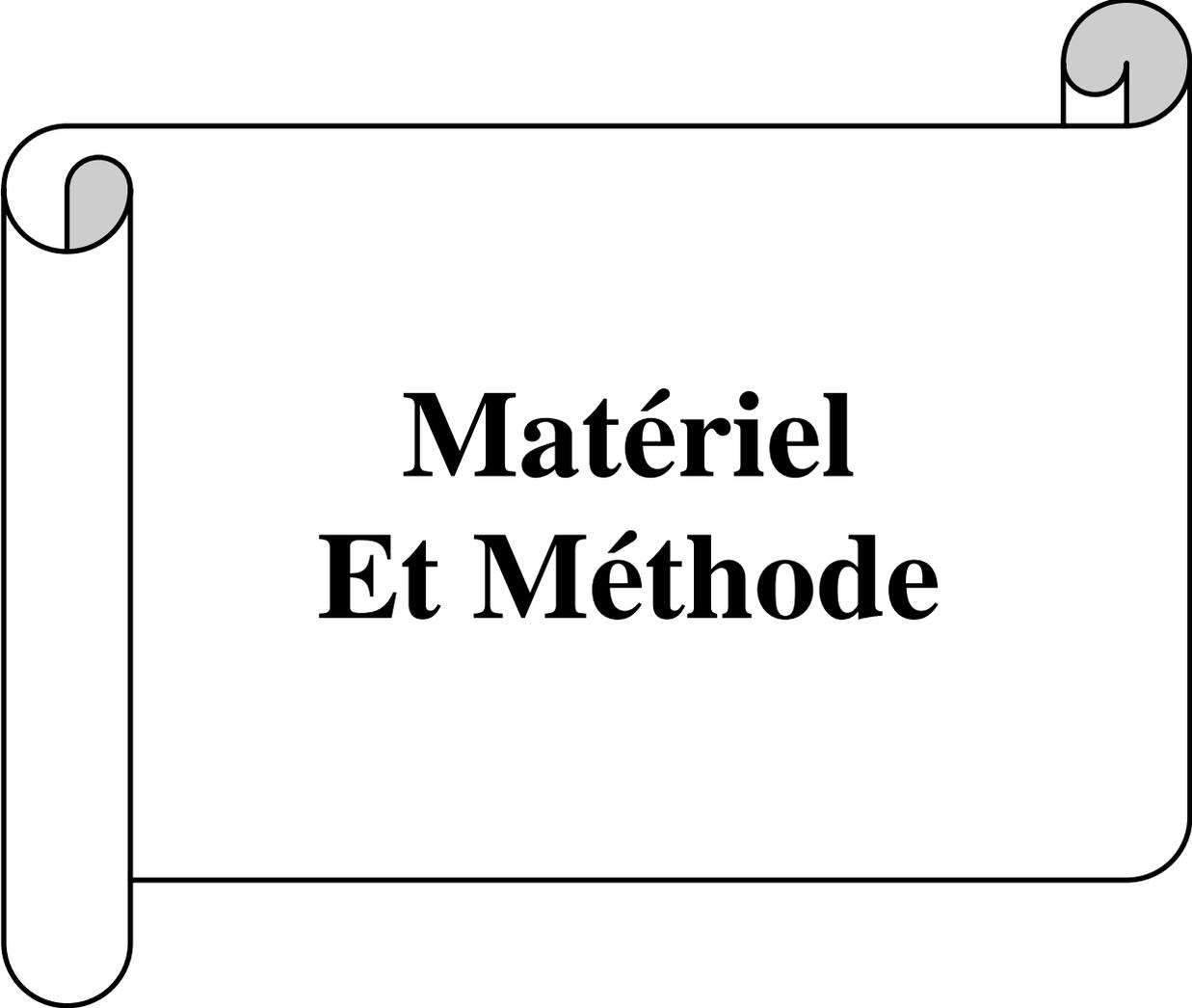
La résolution d'un problème de Docking implique une procédure de recherche efficace et une bonne fonction de score, autrement dit, la combinaison entre un meilleur algorithme de recherche qui devrait créer un nombre optimum de configurations et une fonction de score qui sert à évaluer et filtrer ces configurations (**Mokrani; 2012**).

Conclusion :

Un aperçu bibliographique a été apporté dans cette partie où nous avons mis la description de deux familles de plantes la Cactacées et Cupressacées ainsi que deux espèces choisies de ces familles ; *Cupressus sempervirens* L et *Opuntia ficus indica* (L.), nous avons abordé aussi l'importance des principes actifs et principalement les flavonoïdes.

Dans ce chapitre, nous avons décrit des méthodes utilisables pour analyser l'affinité d'une molécule organique ou synthétique pour une cible de nature protéique (Modélisation Moléculaire). Par ailleurs, les fonctions de Scoring ont été décrites ainsi que la manière dont l'information doit en être interprétée.

Le choix de la fonction de score a également son importance, mais s'avère très difficile. Des fonctions peuvent être efficaces pour certaines protéines et très mauvaises pour d'autres. Le positionnement, c'est-à-dire l'identification correcte du site de liaison sur la protéine.



**Matériel
Et Méthode**

Matériel et Méthode

Matériel et Méthode :

1. matériels biologiques :

a- flavonoïdes de *Opuntia ficus indica*

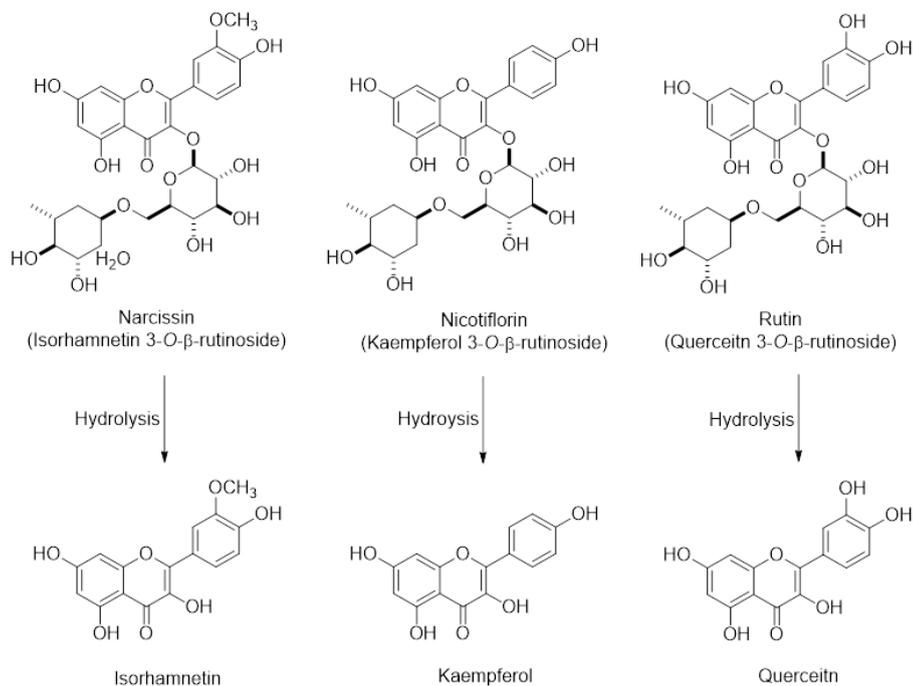


Figure15 : Les structures chimiques des principaux flavonoïdes sous forme de glycosides et de leurs aglycones respectifs présents dans l'extrait de fruit d'*Opuntia ficus indica* (OFIE); La narcissine, la nicotiflorine et la rutine sont les 3-O-rutinosides de l'isorhamnétine, du kaempférol et de la quercétine, respectivement.(Hyesoo et *al* ; 2018)

b- flavonoïdes de *Cupressus sempervirens* :

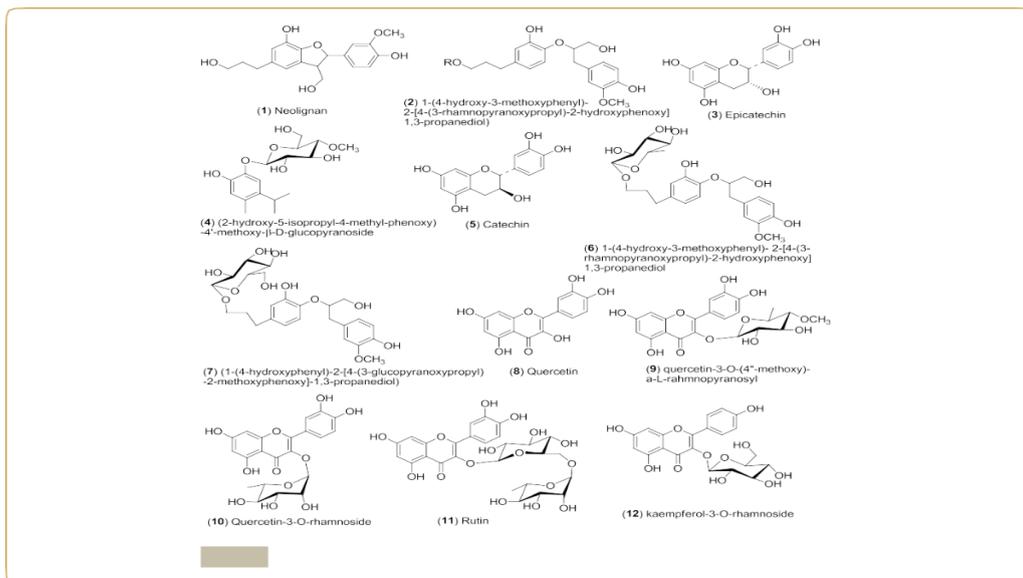


Figure16 Structures chimiques de certains polyphénols, flavonoïdes et glycosides de flavones de *Cupressus sempervirens* (Khan et *al* ; 2017)

Matériel et Méthode

2. Micro-ordinateur

Dans notre travail, nous avons utilisé le programme maestro dans sa version **12.5.139, 2020**, c'était la dernière version disponible au début de notre recherche. Ce programme de Docking a été installé dans notre Microordinateur Asus, ayant une mémoire vive de **8GO** et un processeur 2,40 GHz Intel Core i7, sous le système d'exploitation Windows **11** professionnel.

3. Les étapes de Docking moléculaire par Glide

Le Docking moléculaire par Glide a été réalisé en trois étapes complémentaires :

1. La sélection et la préparation de la protéine (cible).
2. La construction et la préparation des ligands.
3. Le Docking moléculaire.

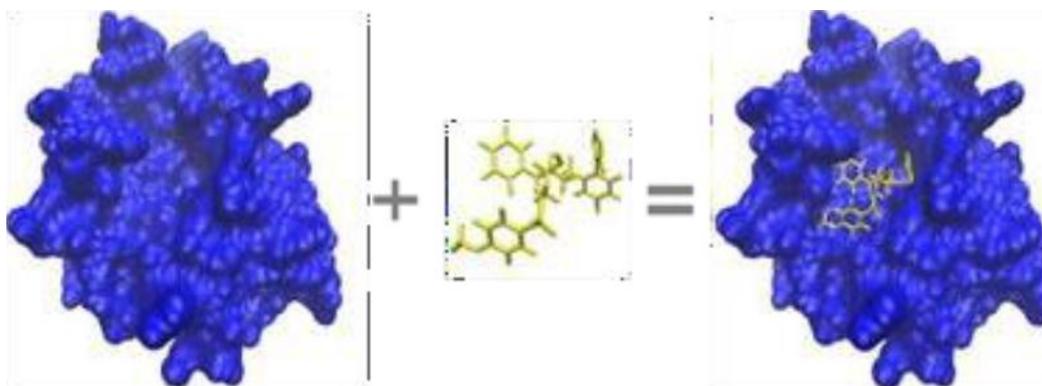


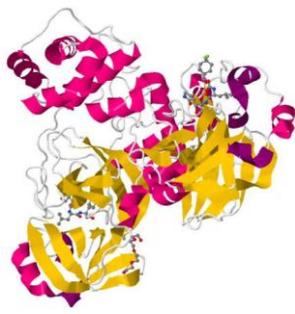
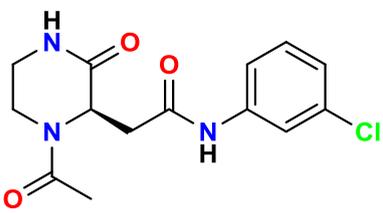
Figure 17 : Illustration du Docking moléculaire.

3.1. Préparation de la protéine :

Protéine Data Bank ou PDB est une collection mondiale de données sur la structure tridimensionnelle (structure 3D) de macromolécules biologiques : protéines essentiellement, et acides nucléiques. Ces structures sont essentiellement déterminées par cristallographie aux rayons X ou par spectroscopie RMN. Dans notre étude nous avons utilisé le complexe anhydrase carbonique disponible dans la PDB contenant un récepteur et un ligand, le complexe a été téléchargé au format pdb après l'introduction de son code. Les deux molécules du complexe ont été séparées dans des fichiers différents. Parmi plusieurs complexes proposés par la PDB, nous avons choisi les codes mentionnés dans le tableau suivant, car il s'agit des structures correctement définies avec une bonne résolution.

Matériel et Méthode

Tableau 01 : Les caractéristiques de la 7VVT

	7VVT	Structure 3D de 7VVT
Code	7VVT	
Méthodes	X-ray diffraction	
Résolution	2.51 Å	
R-value	0.253	
Numbers de Résidus	306	
Ligand Co-cristallisé		

3.2. Préparation des ligands :

Les structures des 34 molécules retenues pour le Docking « sulfanilamide" ont été créés à travers plusieurs outils incluse dans le Schrödinger suites selon les étapes suivantes :

- 1- Maestro pour dessiner les 34 molécules dérivées de sulfanilamide.
- 2- Ligprep, pour générer des structures tridimensionnelles (3D) optimisé. Ligprep applique également des règles sophistiquées pour générer des tautomères, corriger les structures de Lewis et éliminer les erreurs possibles.
- 3- A la fin enregistrer notre data set préparé (les 34 molécules) en extension mol2.

3.3. Docking moléculaire :

Les calculs de Docking sont réalisés par Glide 12.5 incorporé dans le package Schrödinger suites 2020.

Il y a trois étapes nécessaires :

- 1- Identification de site actif et la préparation de grid. (En utilisant le grid préparation wizard).
- 2- Utilisant Glide le logiciel de Docking à travers le mode de score SP (Standard précision)

Matériel et Méthode

3- Evaluation des résultats de Docking pour chaque complexe, ces résultats sont visualisés et étudiés à travers l'interface maestro (2D) et Chimera (3D).

3.3.1. Traitement des résultats :

Les résultats pour les toutes conformères sont fournis dans un même fichier. Chaque conformère possède trois critères : le premier correspond au Docking-score, le second au Glide-emodel et enfin le troisième correspond au Glide-Energy.

Le programme maestro n'est pas assez suffisant pour la visualisation, c'est pour cette raison nous avons utilisé le programme Chimera 1.11.2 afin de visualiser les différentes interactions formées entre les ligands étudiés et le site actif de ACE2

3.3.2 Analyse des résultats :

Les résultats de Docking effectués par le programme Glide sont enregistrés dans un fichier. mae (extension maestro) pour être introduits directement dans les prochaines étapes.

La lecture du fichier. mae par l'interface graphique a permis la visualisation du mode d'interaction entre les meilleures conformations du ligand et le site actif tout en affichant les différents types des liaisons formées.

4. Tests de fiabilité du programme « GLIDE » :

Avant d'aborder l'étude des interactions des différents flavonoïdes des deux espèces, il était indispensable de valider le protocole de Docking moléculaire décrit dans la section précédente. La performance du programme Glide a été jugée au moyen de 2 tests : le test par RMSD, l'analyse visuelle.

4.1. L'analyse visuelle :

permet de montrer si les conformations des ligands simulés par glide sont correctement orientées dans le site actif de la protéine cible. S'il n'y a pas une différence significative entre la pose du ligand générée par Docking et celle déterminée expérimentalement, on peut donc juger la prédiction en tant que fiable.

5. Programmes utilisés :

5.1. Chimera :

Est un logiciel récemment développé, la fonction de score de Chimera (figure 2.1.2) est une fonction empirique. Ce type de fonction nous permet de choisir les composés ayant la plus

Matériel et Méthode

grande probabilité d'interagir avec la cible, ne nécessite pas une grande puissance de calcul, ce qui permet de cribler la cible plus rapidement.

5.2. Maestro :

Maestro (figure 18) est l'interface graphique commune pour tous les programmes inclus dans le package de Schrödinger. Il permet :

Le dessin des structures, dans l'espace 2D (via Maestro élément) et 3D, De préparer les fichiers en vue de lancer les calculs et ensuite de les suivre. D'afficher les résultats, de manipuler les structures et les résultats, en vue de préparer des illustrations incontestables, sur le plan interprétation voire discussion des résultats obtenus. Ainsi que se démarque par sa capacité à mieux évaluer les ponts H ainsi que les interactions électrostatiques. La procédure d'accueil est composée de trois éléments : L'identification de site de liaison, La recherche de la meilleure pose parmi les poses possibles, La fonction de score.

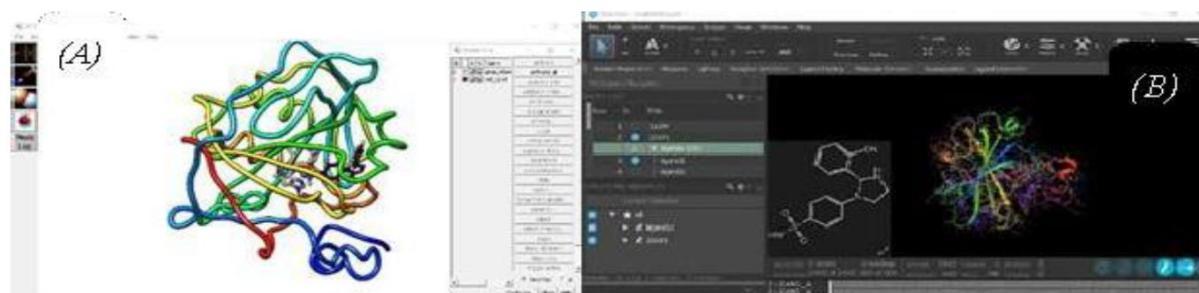


Figure 18 Interface du logiciel Chimera (A)

6- Propriétés ADME –TOX

La pharmacocinétique est traditionnellement définie comme l'étude du sort des médicaments dans l'organisme, depuis leur absorption jusqu'à leur élimination. Cette discipline permet ainsi de relier les doses de médicaments administrées aux concentrations sanguines observées, et de décrire leur évolution en fonction du temps. L'abréviation ADMET représente les concepts pharmacocinétiques suivants : l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'excrétion. Ce sont des critères qui décrivent la disposition d'une molécule bioactive dans un organisme Les filtres de type ADME-Tox (Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination et Toxicité) sont rapidement devenus populaires. Ils reposent sur plusieurs critères déterminant les propriétés pharmacocinétiques potentielles des molécules et sont désormais largement utilisés pour réduire le nombre de composés d'une chimiothèque en sélectionnant les plus adaptés à devenir des candidats médicaments, avant tout processus de criblage. L'utilisation de ces filtres a donné de très bons résultats (Charly ; 2017) .

Matériel et Méthode

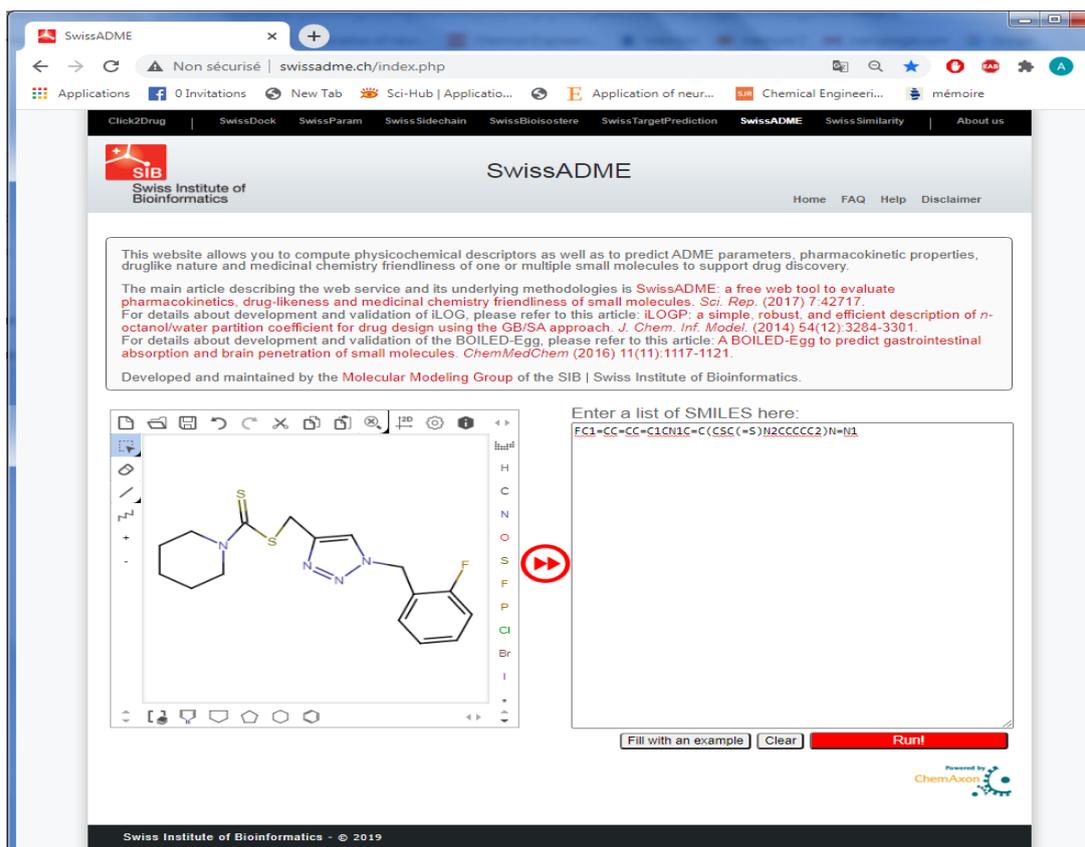


Figure 19 : Swiss ADME c'est outil Web SwissADME est librement accessible sur <http://www.swissadme.ch>

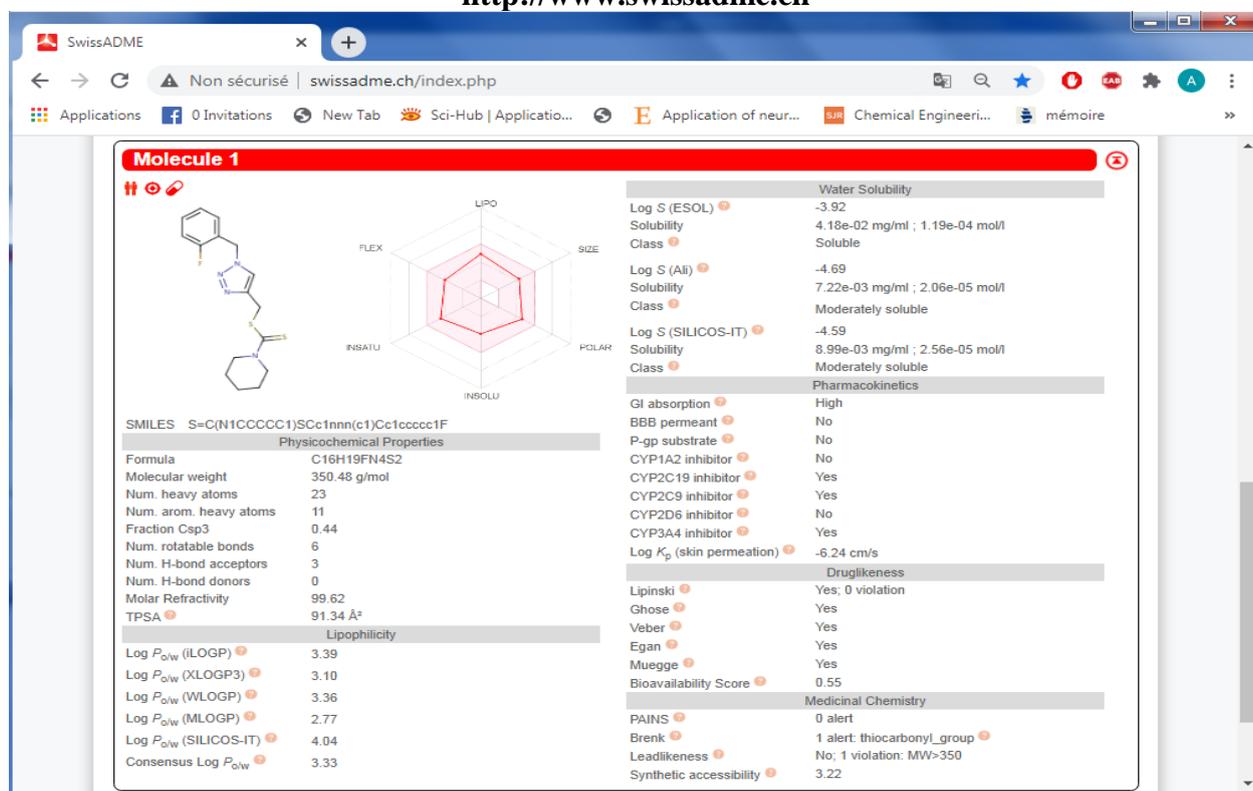
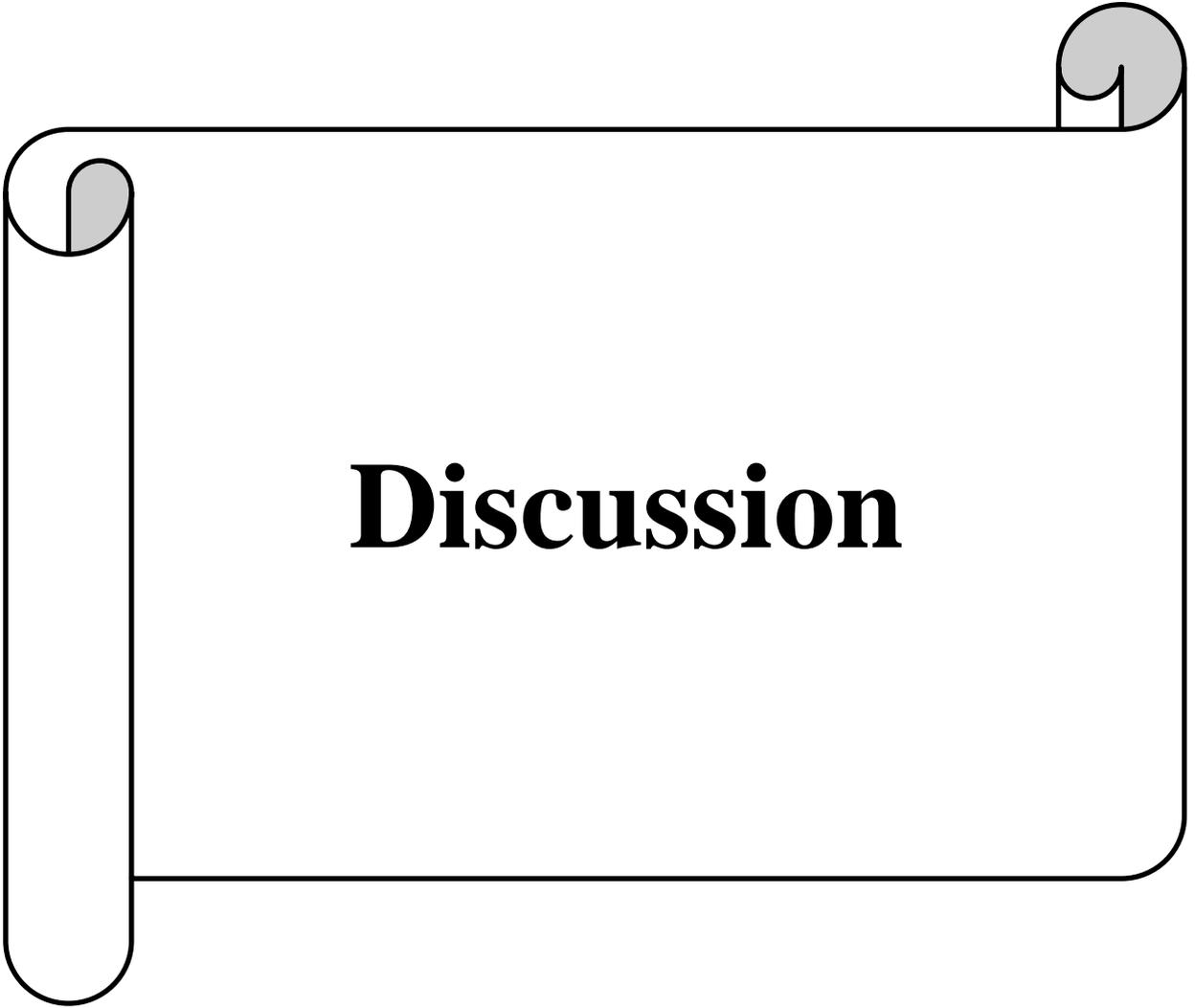


Figure 20 : Interface Web du logiciel Swiss ADME



Discussion

Résultat et discussion :

La discussion que nous allons engager portera sur la nature des distances entre les résidus du site actif du récepteur et le ligand, aussi l'interprétation s'appuiera sur le nombre d'interactions efficaces caractérisées.

L'interaction entre une protéine et son substrat est la première étape de la plupart des réactions biologiques. Il s'agit de comprendre son mode de fonctionnement et donc définir quels sont les résidus mis en jeu, à savoir :

- L'affinité entre deux molécules.
- Les distances entre les résidus du site actif du récepteur et des ligands.
- L'énergie d'interaction.

De même, la découverte de nouvelles drogues activant ou inhibant l'activité biologique d'une protéine ne peut se faire qu'en prédisant leur affinité respective. C'est dans ce but que des techniques de modélisation moléculaire comme la Mécanique, et le Docking moléculaire ont été développées.

Les logiciels de Docking sont donc des outils très utiles en biologie, chimie, pharmacie et médecine, car la plupart des principes actifs sont de petites molécules (substrat) qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique, généralement protéique (récepteur, cible), afin d'influencer le mécanisme dans lequel cette protéine est impliquée (**Sharma et al ; 2008**) Le Docking reste une étape importante dans la compréhension des réactions biologiques et par suite la conception de médicaments. Les approches dans le cadre du Docking sont basées sur le concept "clé-serrure" ou "gand-main".

Au niveau ce chapitre, nous présentons la discussion des résultats obtenus. Il s'agit de l'étude des interactions entre différents inhibiteurs et différentes enzymes par les méthodes de la modélisation moléculaire. Nous avons englobé tous les résultats de calcul effectués dans ces ensembles d'approches et la discussion que nous allons engager est basée sur les énergies d'interactions, fonction de score et les distances entre certains groupements de la chaîne latérale de l'enzyme et ceux de l'inhibiteurs.

Notre approche consiste à tester, dans un premier temps, la fiabilité du programme de Docking moléculaire (Glide) utilisé dans cette étude. Dans un deuxième temps, notre optique est attachée à mieux comprendre les mécanismes d'interaction mis en jeu entre **ACE2** et des inhibiteurs de référence **7VVT (N-(3-chlorophenyl)-2-[(2R)-1-ethanoyl-3-oxidanylidene-piperazin-2-yl]ethanamide)**

En premier et en s'appuyant sur les résultats précédents, nous avons tenté de modéliser de

Discussion

nouveaux inhibiteurs, les différents flavonoïdes des deux espèces (*Opuntia Ficus-Indica* et *Cupressus sempervirens* L) pouvant inhiber plus fortement cet enzyme. Les dérivés des flavonoïdes sont connus en tant que des inhibiteurs d'enzymes. Ainsi toutes molécules sélectionnées pour le Docking, ont été proposé pour le Docking moléculaire.

A la fin, nous avons étudié les interactions de ligand de référence et les ligands choisis seulement avec le site actif de 7VVT.

1- Test de fiabilité du programme de docking glide (Le Re-docking) :

Dans le but d'étudier l'interaction des ligands dans le site actif de la ACE2, nous avons choisi les inhibiteurs les plus important et qui ont démontrés effet remarquable (C3, C4, C5, F3, F1, F2, F3, F6) par rapport aux ligands de références, dont l'énergie d'interaction est calculée par le logiciel Maestro (kcal/mole), comme montre (le tableau2).

Tableau 2. : Résultats des énergies d'interactions des inhibiteurs de la ACE2 comparé avec ligand de référence :

7VVT	Docking-score	Glide-emodel	Glide-energy
Ligands de references	-5.944	-53.373	-40.674
C1	-6.422	-53.694	-40.304
C2	-5.533	-55.125	-43.587
C3	-7.108	-54.183	-41.188
C4	-6.701	-59.552	-42.681
C5	-6.701	-59.552	-42.681
C6	-5.007	-61.770	-50.571
C7	-5.742	-63.834	-53.869
C8	-5.825	-66.380	-50.162
C9	5.436	-64.983	-49.983
F1	-6.786	-79.244	-62.468
F2	-6.351	-83.153	-62.961
F3	-6.967	-78.230	-58.949
F4	-6.181	-52.762	-40.668
F5	-6.334	-51.067	-37.747
F6	-6.329	-57.024	-42.610

Nous avons obtenu plusieurs molécules supérieures à la référence C3, C4, C5, F3, F1, F2, F3, F6.

1-1 Enzyme-ligand de référence et interaction :

Dans l'objectif de proposer de nouveaux inhibiteurs de la 7VVT, il nous a semblé judicieux

Discussion

d'étudier, en premier lieu, le mécanisme d'inhibition mis en place par le meilleur composé réellement actif. Il s'agit du ligand de référence **N-(3-chlorophenyl)-2-[(2R)-1-ethanoyl-3-oxidanylidene-piperazin-2-yl]ethanamide**

($C_{14}H_{16}ClN_3O_3$) issue de la chimiothèque d'évaluation utilisée dont le score s'évalue à “-5.944 kcal/mol”.

La visualisation des interactions de ce composé au sein du site actif de la 7VVT a été réalisée à l'aide du logiciel Schrödinger. On observe que : Le ligand établit Trois liaisons avec l'enzyme 7VVT (**Figure 21**) : La première liaison d'interaction l'atome d'O du carbonyle est établie entre le ligand et le résidu d'acide aminé HIS 41 de L'enzyme, et la deuxième liaison entre proton de l'aromatique et le résidu HIS 41, la troisième liaison d'interaction est formée entre l'halogénure Cl de ligand et celui du résidu CYS 44 de l'enzyme.

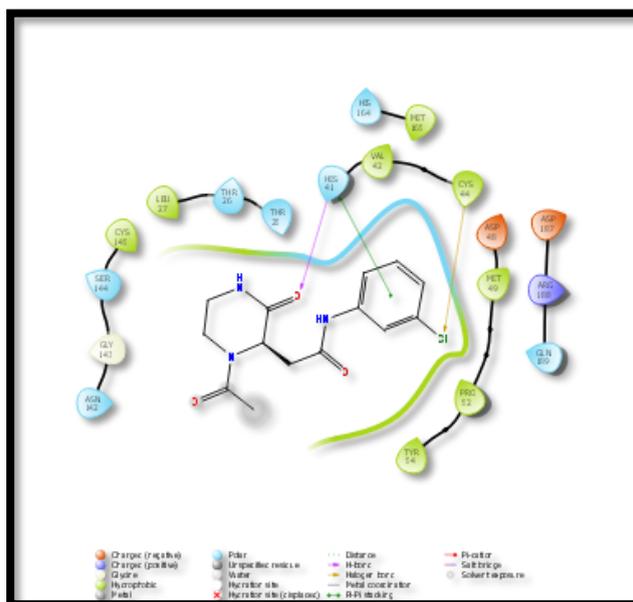


Figure 21 : Interactions entre le Ligand de référence et les résidus de site actif de 7VVT

1-2 Mode d'interaction de Ligand F5 et Enzyme :

L'analyse visuelle montre que le Ligand F5 inhibe 7VVT en formant trois liaisons. Une liaison entre le H de l'atome d'oxygène de l'aromatique du ligand et les résidus HIS 41, La deuxième liaison est entre le deuxième aromatique du ligand et les résidus HIS 41, la troisième liaison est observée entre l'hydroxyle du phényle du ligand et le résidu GLY143.

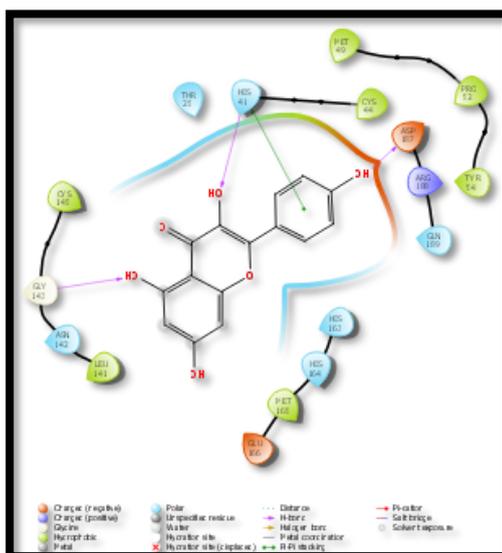


Figure 22: Interactions entre le ligand F5 et les résidus de site actif de 7VVT

2- Mode d'interaction des molécules :

2-1 Mode d'interaction de Ligand F4 et Enzyme :

Le ligand F4 forme quatre liaisons, dont l'une est entre le ligand et le résidu ASP 187 de l'enzyme. L'autre liaison est entre ligand et le résidu HIS 41 de l'enzyme. La troisième liaison est avec le résidu Thr 26 de l'enzyme et la quatrième liaison avec GLY 143.

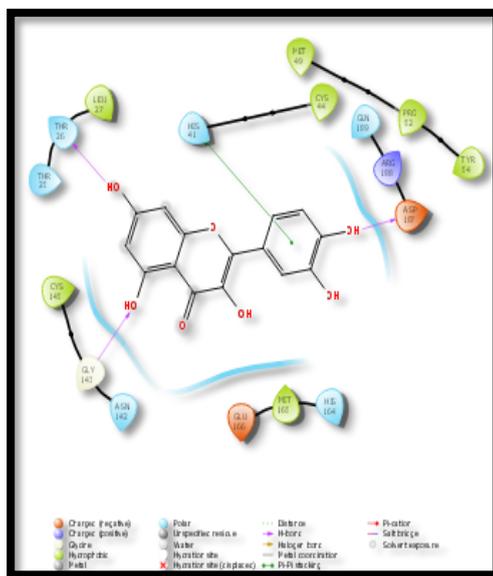


Figure 23 : Interactions entre le ligand F4 et les résidus de site actif de 7VVT

2-2 Mode d'interaction de Ligand F3 et Enzyme :

Le ligand F3 est avec un score supérieur à la référence. Ce score peut être expliqué par la présence de cinq interactions la première est entre deux hydroxyles du Ligand F3 et les résidus GLN199, la deuxième liaison entre deux hydroxyles de l'ose du Ligand et le résidu GLU166. La troisième liaison entre le carbonyle et le résidu GLY 141.

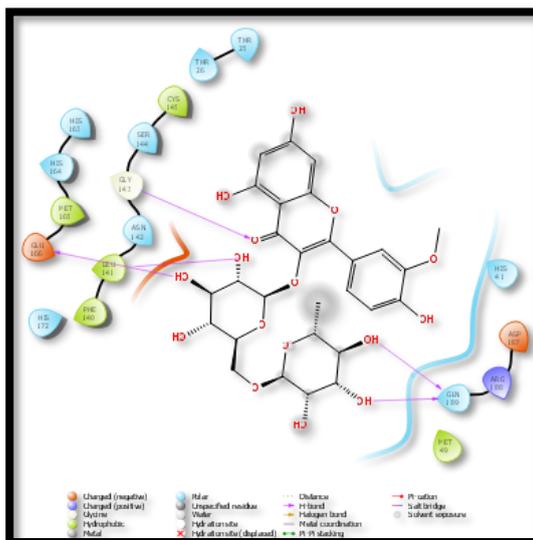


Figure 24 : Interactions entre le ligand F3 et les résidus de site actif de 7VVT

2-3 Mode d'interaction de Ligand F2 et Enzyme :

La visualisation des résultats du Docking moléculaire montre que le ligand F2 à établi cinq liaisons : la première est qui est formée entre le groupement phényle du Ligand et le résidus : HIS 41 . Les autres liaisons sont entre groupement carbonyle et l'enzyme : GLY143. Les autres liaisons sont respectivement entre le Ligand et le résidu ; GLU 166, MET169.

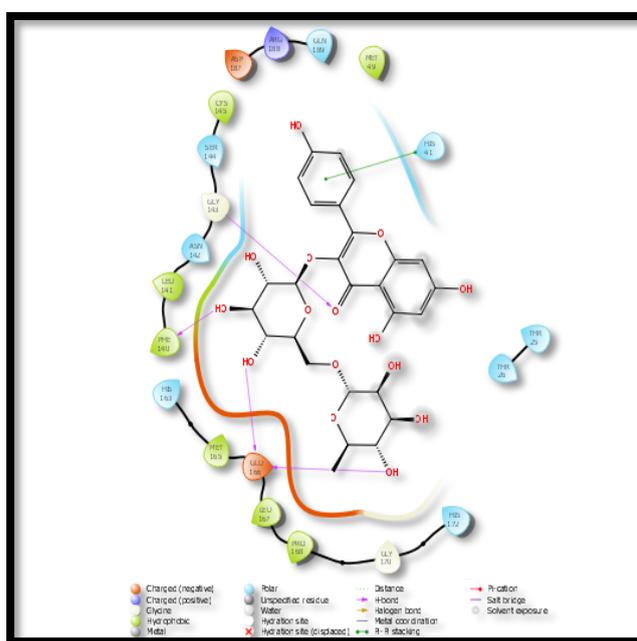


Figure 25 : Interactions entre le ligand F2 et les résidus de site actif de 7VVT

2-4 Mode d'interaction de Ligand F1 et Enzyme :

Le ligand F1 présence trois interactions la première est entre l'hydroxyle de l'ose du Ligand et les résidus GLU 166, la deuxième et troisième liaison le ligand et le résidus le OH du ligand et le résidu GLU 166 , LYS 44, la dernière THR 26.

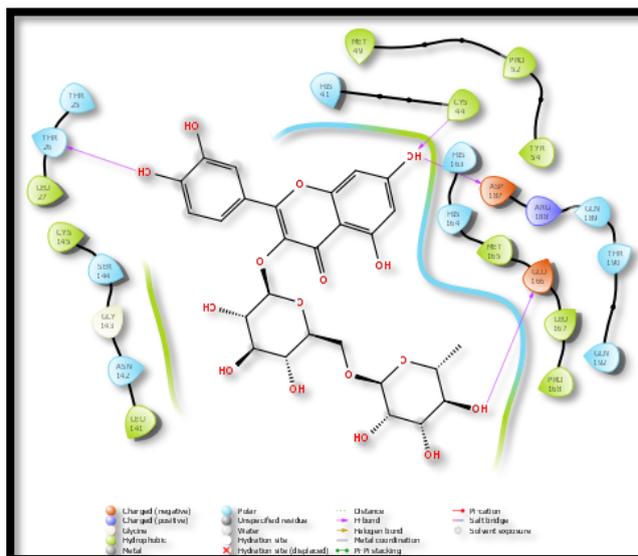


Figure 26 : Interactions entre le ligand F1 et les résidus de site actif de 7VVT

2-5 Mode d'interaction de Ligand C9 et Enzyme :

L'analyse visuelle du complexe (C9 – 7VVT) indique la présence de deux liaisons : la première GLU 166 , et la deuxième THR 199.

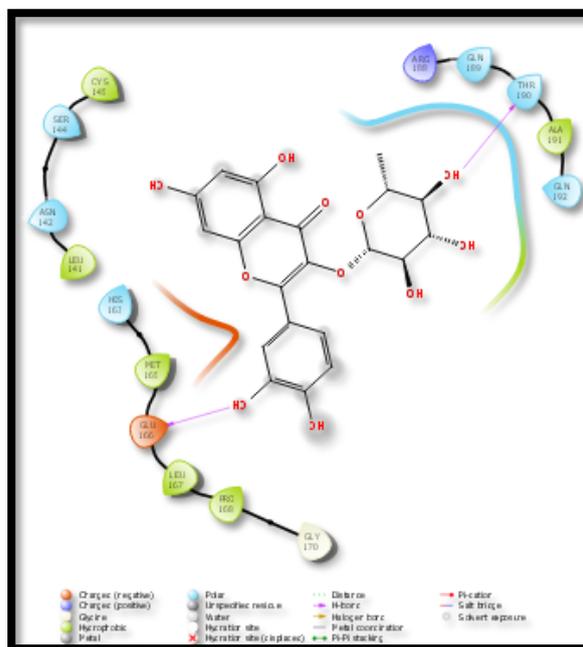


Figure 27 : Interactions entre le ligand C9 et les résidus de site actif de 7VVT

2-6 Mode d'interaction de Ligand C8 et Enzyme :

L'analyse visuelle montre que le ligand C8 a établie quatre liaisons respectives ; GLU 166 avec deux hydroxyles de l'ose du ligand, GLN199 et HIS 41de l'enzyme.

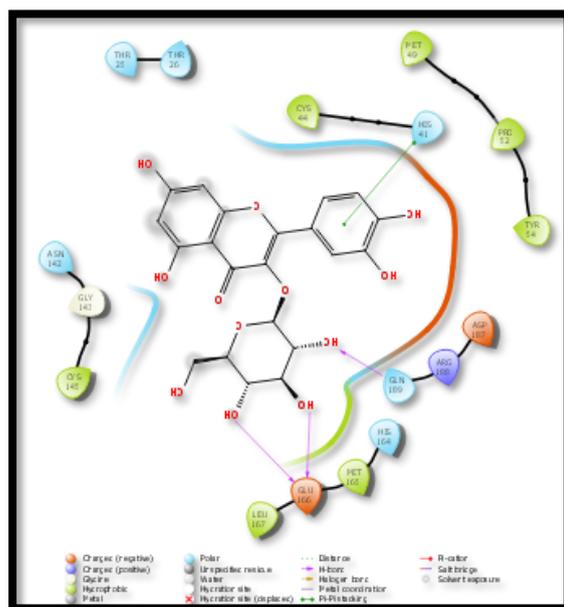


Figure 28 : Interactions entre le ligand C8 et les résidus de site actif de 7VVT

2-7 Mode d'interaction de Ligand C7 et Enzyme :

L'analyse visuelle du complexe Ligand C7 et 7VVT nous révèle Quatre liaisons, dont les deux premières sont formées entre le OH (hydroxyle) et le résidu GLU166 de l'enzyme, et deux oxygènes de l'ose du ligand, et un hydroxyle de l'ose avec ASN 142 du résidu, la dernière THR 26 du résidu.

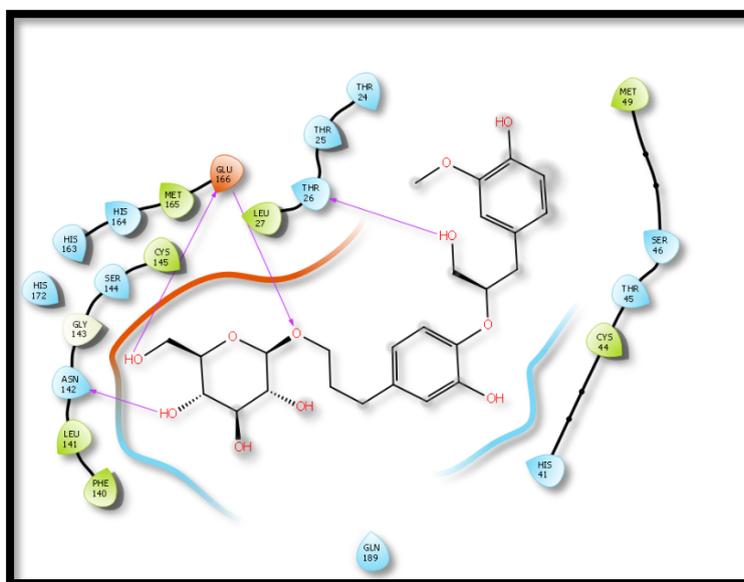


Figure 29 : Interactions entre le ligand C7et les résidus de site actif de 7VVT

2-8 Mode d'interaction de Ligand C6 et Enzyme :

L'analyse visuelle du complexe (7VVT– C6) montre la présence de Trois liaisons sachant que : La première liaison est entre l'atome le ligand et le résidu THR 25, THR 26 et ASN 142 de l'enzyme.

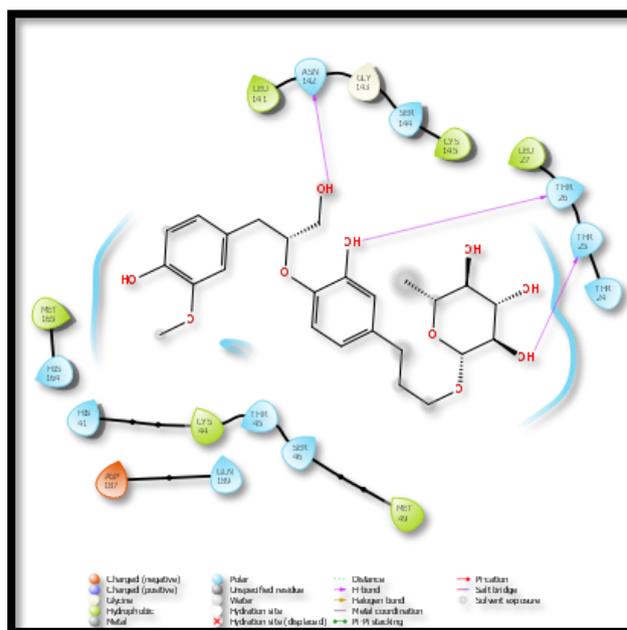


Figure 30 : Interactions entre le ligand C6 et les résidus de site actif de 7VVT

2-9 Mode d'interaction de Ligand C4 et Enzyme :

Le ligand C4 et l'analyse visuelle du complexe (7VVT – C4) montre la présence de six liaisons ; HIT 164, ASN 142, GKY143, HIT 41, CYS 44 et THR 26 de l'enzyme.

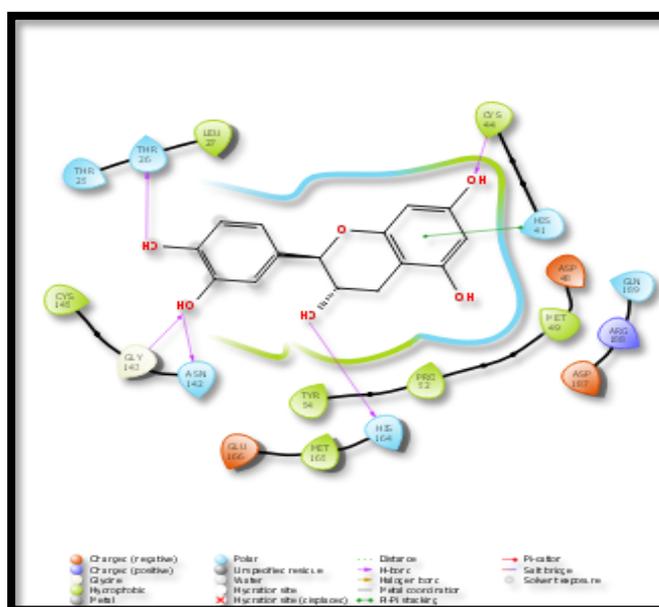


Figure 31 : Interactions entre le ligand C4 et les résidus de site actif de 7VVT

2-10 Mode d'interaction de Ligand C5 et Enzyme :

Le ligand C5 et l'analyse visuelle du complexe (7VVT – C5) montre la présence de six liaisons ; HIT 164, ASN 142, GKY143, HIT 41, CYS 44 et THR 26 de l'enzyme.

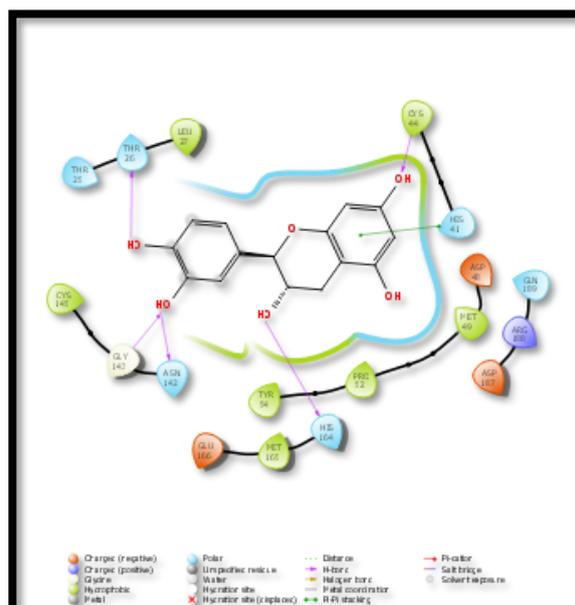


Figure 32 : Interactions entre le ligand C5 et les résidus de site actif de 7VVT

2-11 Mode d'interaction de Ligand C3 et Enzyme :

L'analyse visuelle montre que le ligand C3 a établie trois liaisons. Sachant que la première est observée entre ligand et le résidu ; Gly143, HIS 41et enfin THR 26.

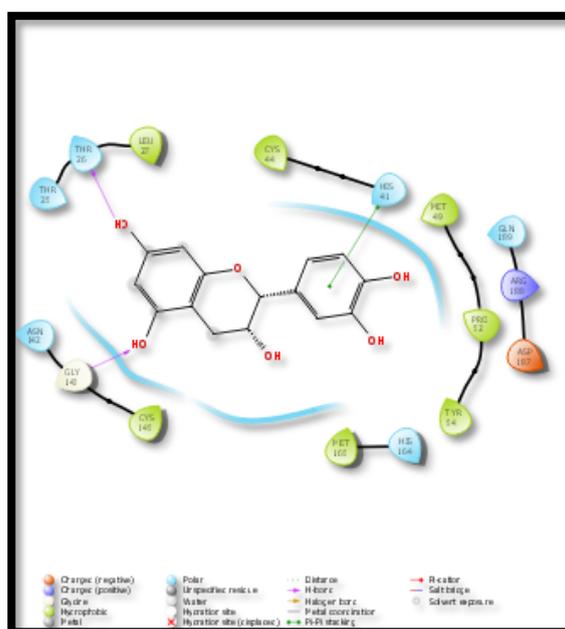


Figure 33 : Interactions entre le ligand C3 et les résidus de site actif de 7VVT

2-12 Mode d'interaction de Ligand C2 et Enzyme :

Les résultats montrent que le ligand C2 se caractérise par cinq liaisons : la première est ; GLU 166, HIS 41, Cys 44 et Met 49.

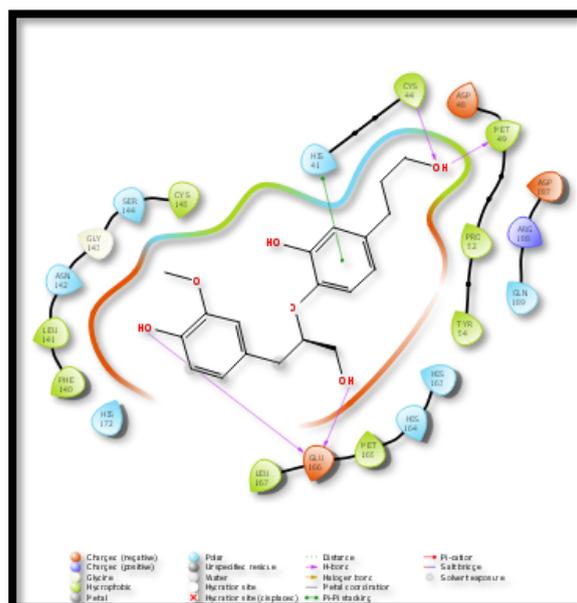


Figure 34 : Interactions entre le ligand C2 et les résidus de site actif de 7VVT

2-13 Mode d'interaction de Ligand C1 et Enzyme :

Le ligand C1 est combiné avec 7VVT par quatre liaisons ; HIS 164, HIS 42, THR 26.

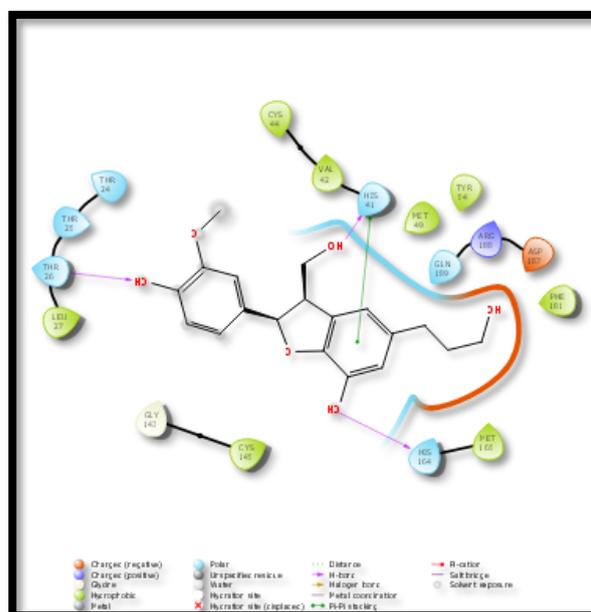


Figure 35: Interactions entre le ligand C1 et les résidus de site actif de 7VVT

2-14 Mode d'interaction de Ligand F6 et Enzyme :

L'analyse visuelle montre que le ligand FC inhibe 2V1D en formant deux liaisons. Une liaison THR24 et Gly143.

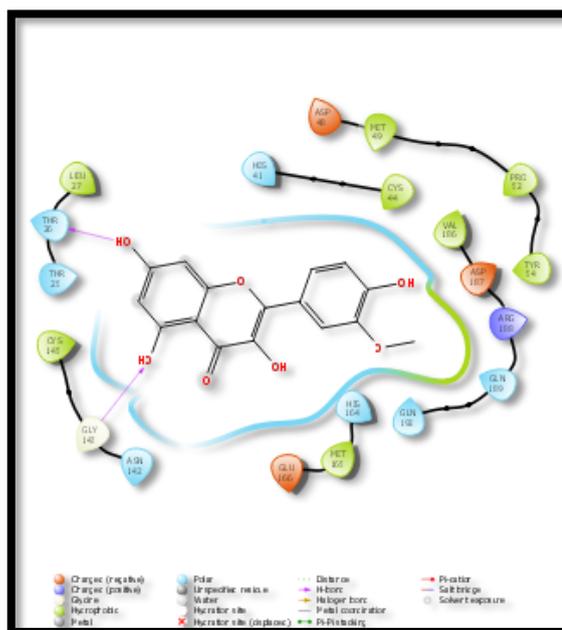


Figure 36 : Interactions entre le ligand F6 et les résidus de site actif de 7VVT

Tous les candidats proposés ont interagi avec l'un ou les deux résidus catalytiques (Cys145 et His41) dans le site de liaison du substrat de 7VVT (SARS-CoV-2 3CL protease (3CLpro)). Ce site est homologue dans toutes les protéases des coronavirus et ces composés peuvent donc avoir une activité inhibitrice potentielle sur d'autres coronavirus également, c'est donné conforme avec résultats d'autre étude qui tester 10 médicaments (paritraprevire, ciluprevire, faldaprevir...etc.) et les proposent comme candidat probablement efficace dans les traitements du SARS-COVID-19 (*Juki ; 2021*). Les résultats indiquent que les structures ayant la meilleure affinité dans le site de liaison de la protéase ont quatre ou plus de quatre Atomes de cycles et /ou des atomes électronégatifs dans la structure. Cela peut augmenter l'affinité de liaison de ces molécules en raison de la formation de liaisons, et/ou d'interactions par liaison hydrogène entre les molécules de cet l'enzyme ; les molécules **C3, C4, C5, F1, F2, F3, et F6** pourraient avoir une inhibition plus puissante de la protéase principale du SRAS-CoV-2 que les autres composés.

3- Résultats des propriétés ADME-tox

L'étude du profil ADME-tox (Absorption Distribution Métabolisme Elimination Toxicité) pour les trois composés est très importante afin de comprendre la capacité de ces composés à produire un effet thérapeutique comme souhaité et à éviter la survenue d'effets secondaires pouvant entraîner des résultats négatifs. D'un autre côté, l'objectif de prédire l'ADME-tox nous permet également de déterminer plus facilement le meilleur composé potentiel de tous les composés récupérés. (voir Annex

Discussion

3-1 Résultats des propriétés moléculaires (Drug likeness properties) :

Drug likeness properties	Co-crystalized ligand	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9
Molecular weight g/mol	309.75	346.37	348.39	290.27	290.27	290.27	494.53	510.53	464.38	448.38
Consensus Log P _{o/w}	0.84	2.04	2.33	0.85	0.85	0.85	1.27	0.52	-0.48	0.01
Log S	-1.84	-3.06	-3.29	-2.22	-2.22	-2.22	-3.27		-3.04	-3.33
NHBA	3	6	6	6	6	6	10	11	12	11
NHBD	2	4	4	5	5	5	6	7	8	7
Molar refractivity	86.42	92.52	94.48	74.33	74.33	74.33	125.70	126.86	110.16	109.00
Lipinski	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Ghose	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No
Veber	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No
Bioavailability Score	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.17	0.17	0.17
Synthetic accessibility (SA)	2.59	3.88	3.20	3.50	3.50	3.50	5.42	5.46	5.32	5.28
TPSA (Å) ²	78.51	99.38A	99.38	110.38	110.38	110.38	158.30	178.53	210.51	190.28
N° of rotatable bonds	5	6	9	1	1	1	11	12	4	3

Drug likeness properties	Co-crystalized ligand	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Molecular weight g/mol	309.75	610.52	594.52	624.54	302.24	286.24	316.26
Consensus Log P	0.84	-1.33	-0.77	-1.03	1.23	1.58	1.65
Log S	-1.84	-3.30	-3.42	-3.51	-3.16	-3.82	-3.36
NHBA	3	16	15	16	7	6	7
NHBD	2	10	9	9	5	4	4
Molar refractivity	86.42	141.38	139.36	145.85	78.04	76.01	82.50
Lipinski	Yes	NO	NO	NO	YES	YES	YES
Ghose	Yes	NO	NO	NO	YES	YES	YES
Veber	Yes	NO	NO	NO	YES	YES	YES
Bioavailability Score	0.55	0.17	0.17	0.17	0.55	0.55	0.55
Synthetic accessibility (SA)	2.59	6.62	6.48	6.64	3.23	3.14	3.26
TPSA (Å) ²	78.51	269.43	249.20	258.43	131.36	111.13	120.36
N° of rotatable bonds	5	6	6	7	1	1	2

Tableau 3: Résultats d'application de la Règle de Lipinski pour les meilleurs inhibiteurs

Discussion

3-2 Application de la (règle de Lipinski) :

- Les valeurs de $\log P$ de nos composés ainsi que le $Lref$ sont inférieures à 5. Sachant que, une valeur positive pour $\log P$ indique que les composés sont trop lipophiles, donc ils ont : une bonne perméabilité à travers la membrane biologique, une meilleure liaison aux protéines plasmatiques, une bonne élimination par le métabolisme. Lipinski, suggérant que ces ligands théoriquement n'auraient pas de problèmes avec la biodisponibilité orale.
- Les ligands C1, C2, C3, C4, C5, C6, F4, F5, F6, ont un **nombre accepteur d'hydrogène** inférieur et égal à 10 et un nombre donneur d'hydrogène inférieur à 5 ce qui conduit à une meilleure perméabilité. Alors que, C7, C8, C9, F1, F2, F3 possèdent un **nombre accepteur d'hydrogène** supérieure à 10 et un nombre donneur d'hydrogène supérieure à 5 ; un grand nombre d'accepteurs d'hydrogène conduit à une faible perméabilité à travers une membrane bicouche.
- Le nombre de violation, nous remarquons que nos composés ciblés ont une violation nulle ($Nv=1$, Cela est dû qu'ils ont une masse plus que le poids requis). De cela, nous pouvons conclure que : tous les composés répondent aux règles de Lipinski, suggérant que ces ligands théoriquement n'auraient pas de problèmes avec la biodisponibilité orale.

3-3 Application de la Règle de Ghose :

- Les valeurs de masse moléculaire de nos composés (sauf les composés C7, C8, C9, F1, F2, F3)) sont comprises dans l'intervalle $160 \leq \text{masse} \leq 500$.
- La réfractivité molaire les composés C1, C2, C3, C4, C5, C6, F4, F5, F6, ont des valeurs dans la plage des normes $40 \leq \text{réfractivité} \leq 100$ mais les composés C7, C8, C9, F1, F2, F3 ont une valeur de réfractivité plus de 100 (dehors de l'intervalle).
- Les valeurs de Score de nos ligands sont égales à 0.55, ce qui montre que ces ligands ayant une bonne biodisponibilité.

Donc, on peut constater que les composés C1, C2, C3, C4, C5, C6, F4, F5, F6, valident et répondent aux règles de Ghose mais les composés C7, C8, C9, F1, F2, F3 ne répondent pas à cette règle.

3-3-1 Résultats de solubilité dans l'eau :

D'après les résultats obtenus, nous constatons que : tous les composés sont des composés solubles, ils possèdent des valeurs du $\log S$: -3.85 et -3.06 successives qui sont des valeurs supérieures et proches à la valeur optimale -4.

D'après les résultats, nous pouvons dire que tous les composés possèdent une bonne absorption orale qui entraîne une bonne biodisponibilité.

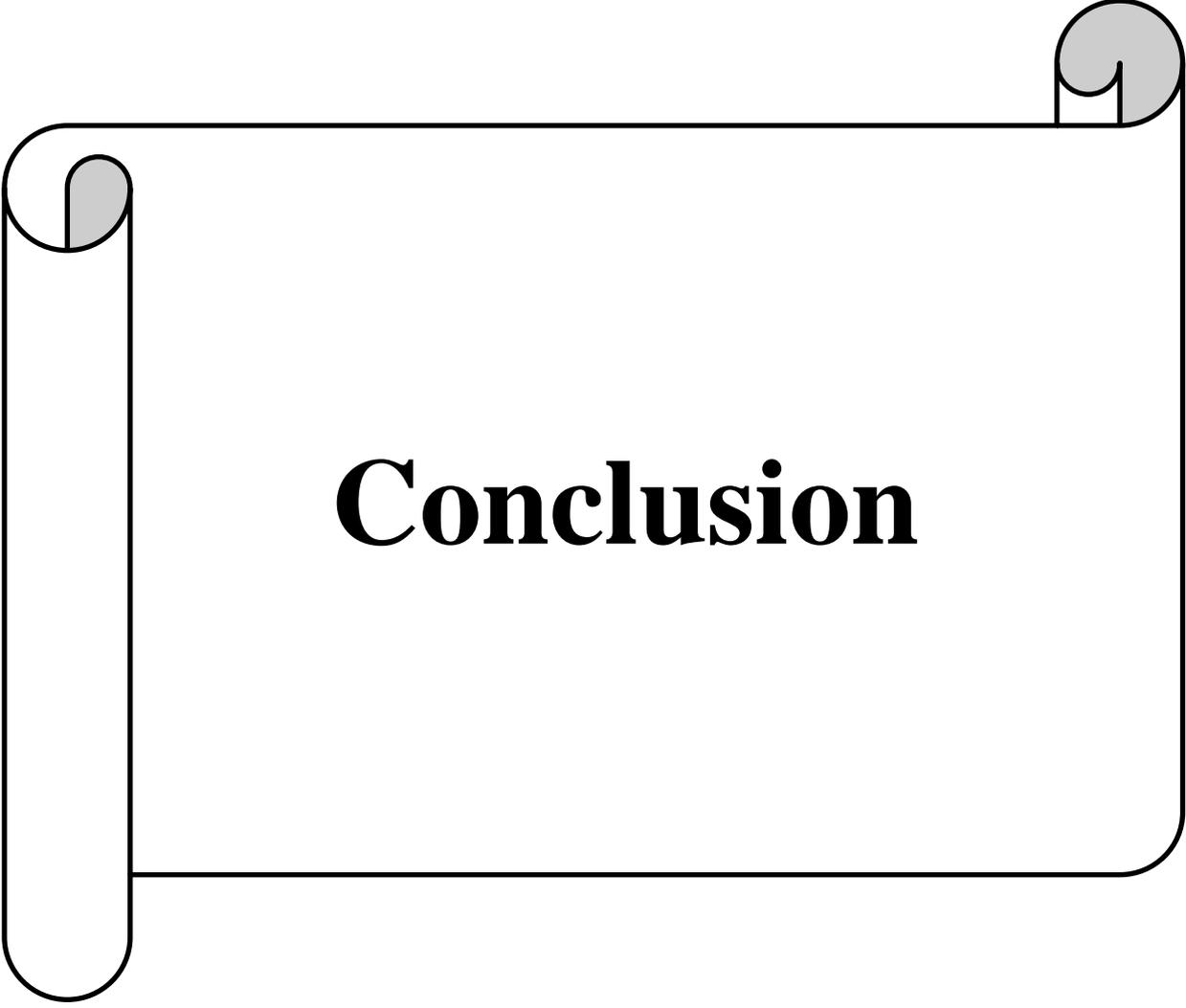
Discussion

3-3-2 Accessibilité synthétique :

L'accessibilité synthétique varie de 1 (très facile) à 10 (très difficile). A partir des résultats montrés, nous constatons que les composés étudiés ont des valeurs d'AS : proche de 3 successivement et selon les données citées précédemment, on peut dire que ces composés ont une voie de synthèse facile.

3-4 Application de la Règle de Veber :

Pour la surface (TPSA) : tous les composés étudiés ont des valeurs inférieures à 140 \AA^2 ce qui montre la bonne prédiction de la biodisponibilité orale et le transport à travers les membranes biologiques. De cela, nous pouvons conclure que tous les composés étudiés sont en accord avec la règle de Veber.

A graphic of a scroll with a black outline and a light gray fill. The scroll is unrolled, showing the word "Conclusion" in a bold, black, serif font. The scroll has a vertical strip on the left side and a horizontal strip on the top side, both ending in rounded, curled-up ends. The word "Conclusion" is centered on the main rectangular part of the scroll.

Conclusion

Conclusion

CONCLUSION :

Les variantes émergentes du COVID-19 représente le principal problème de santé publique de nos jours, il est urgent de comprendre la situation actuelle et de développer des stratégies pour contenir la propagation du virus.

Par conséquent, de nouveaux médicaments pourraient être d'une grande importance contre les nouvelles variantes du SRAS-CoV-19. Le repositionnement des médicaments est une stratégie efficace et rapide pour fournir des solutions thérapeutiques au COVID-19. Les approches *in silico* peuvent être très utiles pour identifier de nouvelles indications pour des médicaments approuvés dont les données pharmacocinétiques sont déjà connues, leur permettant de passer rapidement aux phases finales des essais cliniques.

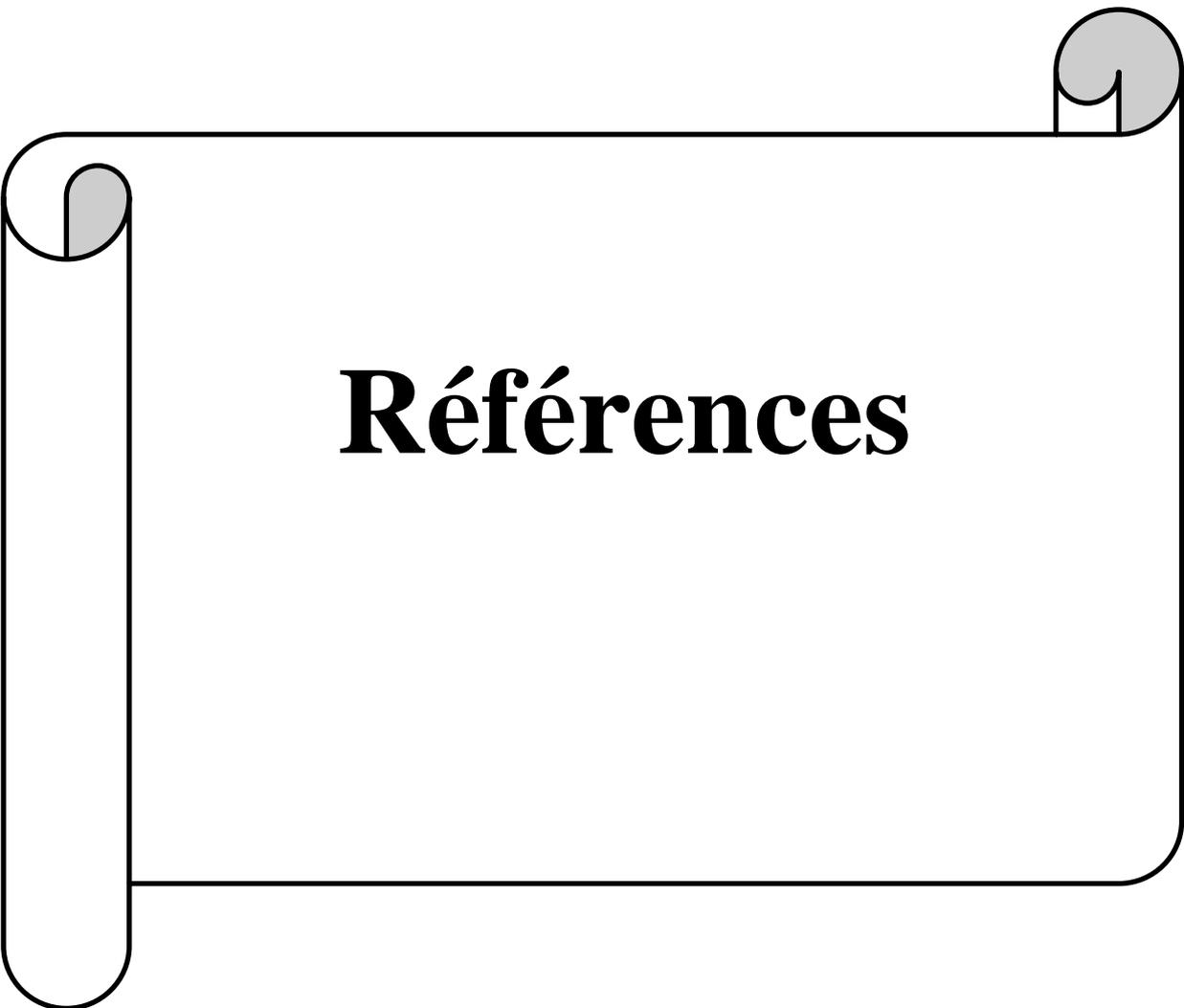
Les travaux présentés dans cette mémoire concernent principalement l'utilisation de la méthode Docking moléculaire dans le cadre de la découverte de nouveaux médicaments. L'objectif principal est d'élucider les interactions actuelles entre une nouvelle classe de molécules antivirales d'origine naturelle avec l'enzyme protéase (7VVT) impliquée dans de le traitement de SARS-CoV-2.

Notre objectif est de prendre les molécules des principes actifs végétales comme précurseurs de médicaments probable d'inhiber les enzymes responsables du Covid 19, nous avons choisi les flavonoïdes de deux espèces différentes de familles, *Cupressus sempervirens* L (Cuprèssacées), *Opuntia ficus indica* (Cactacées).

et nous avons utilisés le Docking moléculaire pour étudier l'affinité et les interactions ainsi que les réponses biologiques probables.

Les résultats obtenus démontrent que plusieurs molécules sélectionnés des ont un pouvoir inhibiteurs de l'enzyme 7VVT ((SARS-CoV-2 3CL protease (3CLpro)). Ceci prouvé par les différents paramètres étudier et les interactions obtenues, ces molécules ont répondu aux règles de ADME (Absorption Distribution Métabolisme Elimination Toxicité), les ligand C1, C2, C3, C4, C5, C6, F4, F5, F6 ont démontrés un très bon résultat par rapport à la référence. Par contre C7, C8, C9, F1, F2, F3 sont des molécules à éliminer de notre listing.

En dernier l'utilisation des études *in silico* est devenu primordiale vu le cout le temps et l'utilisation de plusieurs paramétré dans un temps réduit.



Références

Références bibliographiques

Références

1. Abdelli, S. Sari, C.Z. Cherif, S. Ghalem. Theoretical Study of the Inhibition of Beta-Secretase. *Asian journal of chemistry*. Vol.19, N°.7, P5407-5416, 2007.
2. Arrault A. Stratégies de docking-scoring assistées par analyse de données. Application au criblage virtuel des cibles thérapeutiques COX-2 et PPAR gamma. Thèse de doctorat d'université : Modélisation Moléculaire et Chemoinformatique. Orleans :Université d'Orleans. France. 2007. 176 p.
3. Banks M. (2004). "Amazon. Com: Opens the books." Online information review 28
4. Beloued, A. (2005). Plantes médicinales d'Algérie, Offices des publications universitaires .
5. Berche P., Gaillard J-L. et Simonet M. (1988). Bactériologie: Bactéries des Infections
6. Berthod A, Billardello B, Geoffray S. (1999). Polyphenols in countercurrent chromatography. An example of large scale separation1 analysis. *Analusis*, 27, 750-757.
7. Bergmeyer H.U., Gawekn K., et al., 1979. Principes de l'analyse enzymatique. Tech. et Doc. Lavoisier. Paris. pp. 17
8. Bouakaz, I., (2006). Etude phytochimique de la plante *Genista Microcephala*. Mémoire de magister, Batna.
9. Boucherit H. Etude théorique des interactions intervenant dans l'inhibition de la méthionine aminopeptidase de mycobacterium tuberculosis par diverses molécules. Thèse de magister en biochimie. Constantine : Université Mentouri Constantine. Algérie. 2012. 71 p.
10. Bouyahyaoui A ; 2016. Contribution à la valorisation des substances naturelles Étude des huiles essentielles des cupressacées de la région de l'Atlas algérien. Thèse de doctorat en science, Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie département de Biologie....,
11. Bruneton .Pharmacognosie, phytochimie-plantes médicinales .3émeédition. Paris 2009
12. Bruneton, J. (1999) Pharmacognosie: Phytochimie, Plantes médicinales. 4éme édition. Edition *Lavoisier Tec & Doc. Médicales Internationales, Paris*, p 261, 308, 571.
13. Brunetti C, Di ferdinanattini M (2013). Flavonoids as Antioxidants and Developmental egulators : Relative Significance in plante and Humans. *International Journal of Molecular Sciences*
14. Catier O. Roux D. Boutanique.pharmacognosie.phytothérapie. 3émeedition ; france : Wolterskluwer. 2007.
15. Ciotti .2020,critical reviews in clinical laboratory sciences. on line :135p, disponible sur :<https://www.tandfonline.com/loi/ilab20>.
16. D. Frenkel, B. Smit. Understanding molecular simulations: From algorithms

Références bibliographiques

toApplications, Academic press: San, Diego, 1996.

17. Diouf PN. (2003). Étude comparative de méthodes de mesure de l'activité antioxydante. Applications aux extractibles de bois. Liens avec la stabilité de la couleur du bois. Thèse doctorat. Université Henri Poincaré. France.

18. Drouin M., 2005. Etude de production de protéases alcalines par *Bacillus licheniformis* en utilisant des boues d'épuration municipales comme substrat. Mémoire de Maître ès sciences (M.Sc.). Canada.

19. Edition 9. Paris : Alpen éditions, France ; 2007

20. El Hadji Said K. Contribution à l'étude de l'inhibition d'enzyme par des Tripodes pyrazoliques par modélisation moléculaire. These de Master d'université de Tlemcen Faculté des Sciences Département de Chimie. Tlemcen. Algérie. 2016. 50P

21. Enright, W, Arrillaga J, Watson N, Zavahir, J. (1996). Modelling multi-limbtransformers with an electromagnetic transient program. IMACS. International conference.

22. Faugas G. Guide des travaux pratique en matière médicale pharmacognosie. France : JOUVE ; 1965

23. Fritch, H., Griesbach, H. (1975). Biosynthesis of cyaniding in cell cultures of *Haplopappus gracilis*. *Phytochem*,14: 2437-42.

24. Gheblawi .08 mai 2020,angiotensin- converting enzyme2 :SARS-cov-2 receptor and regulator of the renin- angiotensin system.online:1456p ,disponible sur :<http://ahajournals.org>.

25. Grosdidier A. Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives. Thèse de doctorat en pharmacie. Grenoble : Université Joseph Fourier. France. 2007. 90 p.

26. Gross GG. (1992). Enzymes in the biosynthesis of hydrolyzable tannins. In Plant Polyphenols, Edited by R.W.Hemingway and P.E. Laks, Plénum Press, New York, pp 95- 98.

27. Habibi Y. Contribution à l'étude morphologique, ultrastructurale et chimique de la figue de Barbarie, les polysaccharides pariétaux : caractérisation et modifications chimiques. Thèse de Doctorat. Université Joseph Fourier. Grenoble I, et Université Cadi Ayyad. Marrakech, 2004, 264 pp.

28. Halperin, I. ; Ma, B. ; Wolfson, H. ; Nussinov, R. *Proteins*. 2002, 47 : 409-443.

29. Haluk J., Roussel C (2000). "Caractérisation et origine des tropolones responsables de la durabilité naturelle des Cupressacées. Application potentielle en préservation du bois." *Annals of forest science* 57(8): 819-829.

30. Hyesoo Jeong , Soolin Kim, Mi-yeon Kim , Jimin Lee , Byoung Ha An , Hee-Doo Kim , *Inhibitory and Inductive Effects of Opuntia ficus indica Extract and Its Flavonoid Constituents*

Références bibliographiques

on *Cytochrome P450s and UDP-Glucuronosyltransferases*, *Int. J. Mol. Sci.* 2018, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19113400>

31. Iserin P. Encyclopédie des plantes médicinales. 2ème édition. Londres : Larousse ; 2001.
32. Juki g,M; SKrlg,E.;To msig,G.;plesko,D.; PodlipinK,C.;Bren,R.prio ritisation of Compounds for 3 clpro Inibitor Development on SARS-Cov-2variants.Molecules 2021,26,2003 <http://do;.org/10.3390/molecules 26103003>.(conculter le 13.08.2021).
33. Khan MF, Ahamad T and Rawat P2 *Biomedical and Chemical Profile of Cupressus sempervirens: A Mini Review*, Insights in Biomedicine ISSN 2572-5610 Vol. 2 No. 3: 16.2017
34. La Fondation pour la Recherche Médicale Mis à jour le 11/02/2022
35. Lakhdar, L. (2015). Évaluation de l'activité antibactérienne d'huiles essentielles marocanes sur aggregatibacteractinomycetemcomitans: Étude in vitro.
36. Leach A.R. Molecular modelling: Principles and application. Pearson Education Canada. 2001.582. 10-6p.
37. Liyang .2020,covid-19:immunopathogenesis and immunotherapeutics. Online: 8p, disponible sur :<https://doi.org/10.1038/s41392-020-00243-2>.
38. Loizzo MR, Saab AM, Tundis R *et al.* (2008) Phytochemical Analysis and in vitro Antiviral Activities of the Essential Oils of Seven Lebanon Species. *Chemistry & Biodiversity* 5(3): 461-70
39. Max R. Dominique R. Didierguedon. Christelle R-S.Elsa R.120 plantes médicinales,
40. Mokrani E. H. Contribution à l'amélioration de l'activité biologique des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 dans le diabète de type 2 par simulation informatique. Thèse de magister d'université : Technologie des explorations biochimiques. Constantine : Université Mentouri Constantine. Algérie. 2012. 75p.
41. Muthu C., Ayyanar M., Raja N., Ignacimuthu S., 2006. Medicinal plants used by traditional healers in Kancheepuram District of Tamil Nadu, India. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*. Pp1-10
42. Narayana K. R., Reddy M. S., Chaluvadi M. R. et Krishna D. R. 2001. Bioflavonoids classification, pharmacological, biochemical effects and therapeutic potential. *Indian journal of pharmacology.*, 33 : 2-16.
43. Nichane, M (2015). Contribution à l'étude du dépérissement du Cyprès vert (*Cupressus sempervirens* L.) dans les monts des Traras Occidentaux (Wilaya de Tlemcen).
44. Pietta, (2000). Flavonoids as Antioxidants. *Journal products*
45. Pelmont J., 1995. Enzymes : catalyseurs du monde vivant. Presse Universitaire de

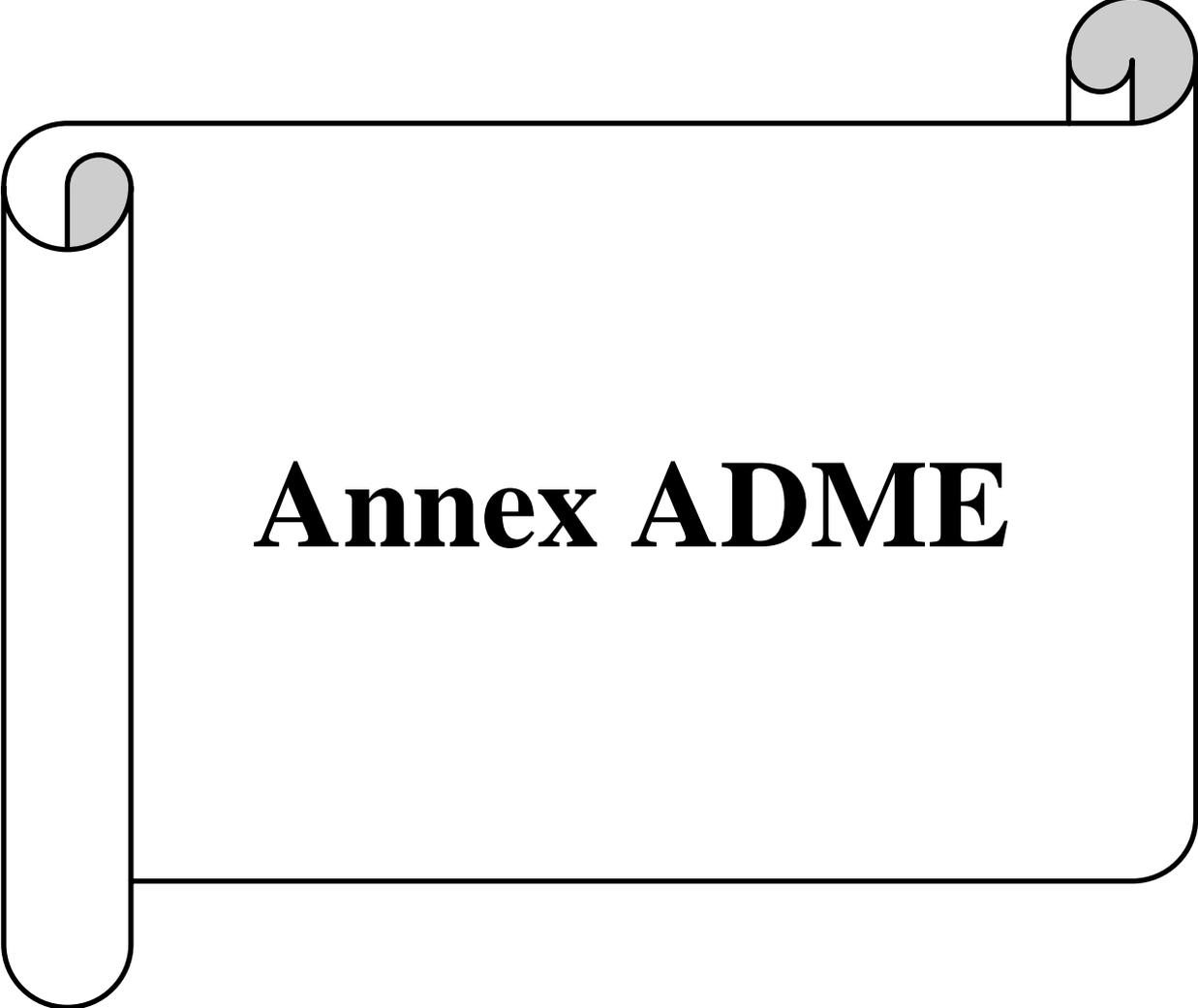
Références bibliographiques

Grenoble. 1. pp. 7.

46. Raynaud J (2005) Prescription et conseil en phytothérapie. Tec & Doc/Lavoisier, Paris, p. 72-4
47. Schweizer M. Docteur nopal le médecin du bon dieu. APB Edition, Paris, 1997, 81pp
48. Sparg G.S., Light M.E. Van staden J. (2004). Biological activities and distribution of plant saponine .Journal of Ethnopharmacology. 94(2-3):219-43.
49. Struct. (Theochem), P267-274. 1993.
50. Thiriot E. Modélisation de la reconnaissance et de la catalyse enzymatiques : développements méthodologiques et détermination du mécanisme des Méthionine Sulfoxyde
51. Sharma,B;Viswanath,G;G:SaLuke,R;R;Roy,p.2008Effectrs of flavonoid-rich extract from seeds of Engeniajambolana(L.) on carbo hydrate and lipid metabolism in diabetic unic. Foodchem.,110,697-705
52. Trouillas P. Chapitre 4 - Modélisation Moléculaire et Biologie. Thèse de doctorat en biophysique. Université de Lille. France. 2009. 17p.
53. WHO Media Centre (2002). Résistance aux Antimicrobiens. Aide-mémoire N°194. OMS/Genève.
54. William G, Hopkins M. (2003). Physiologie végétale. Traduction de la 2ème édition américaine par serge Rambour, Bibliothèque Nationale, (2003). (Paris): 268-273.
55. Zerrouki K. (2009). L'effet antioxydant de quelques plantes médicinales sur la neurotoxicité et les maladies neurodégénératives dues aux métaux lourds (aluminium et plomb.
56. Zinelabidine, A. Bouraoui, M. Fathallah, F. M'Henni, B. Blaive, R. Gallo, J. Mol.

Site web :

1. <http://www.vidal.fr>
2. www.creapharma.ch/phytotherapie.html
3. <http://www.futura-sciences.com>
4. www.doctissimo.fr
5. <http://www.cancer.lu>

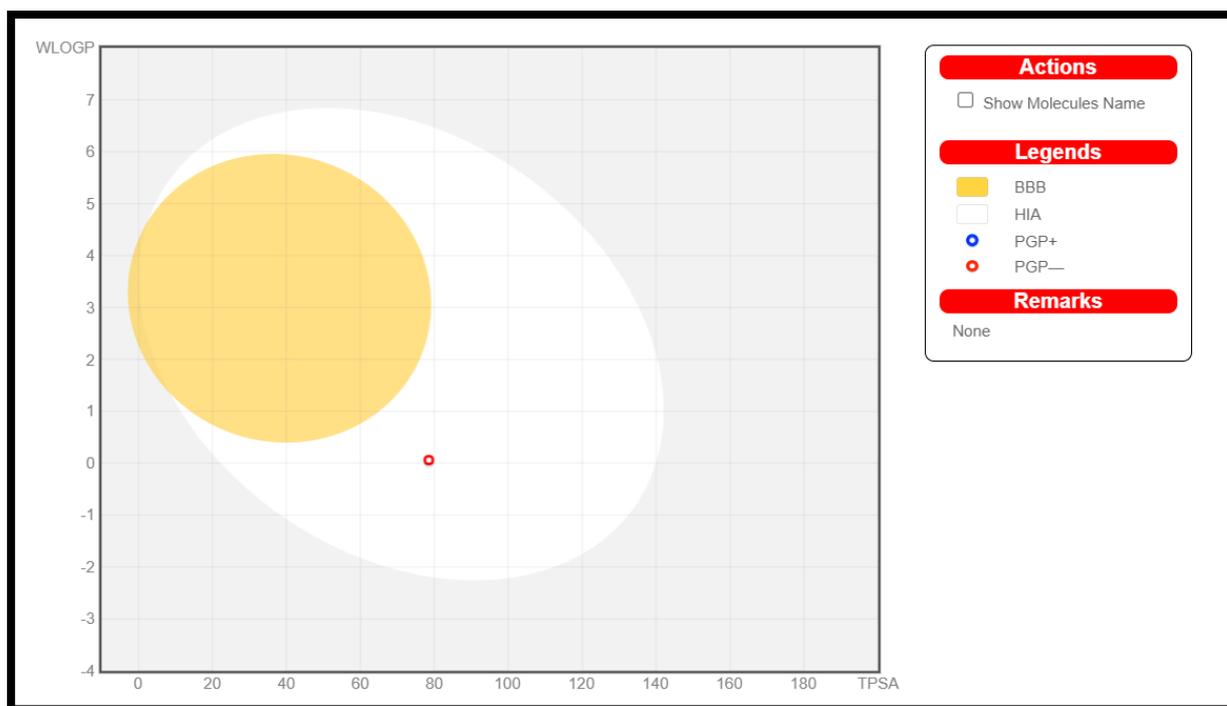
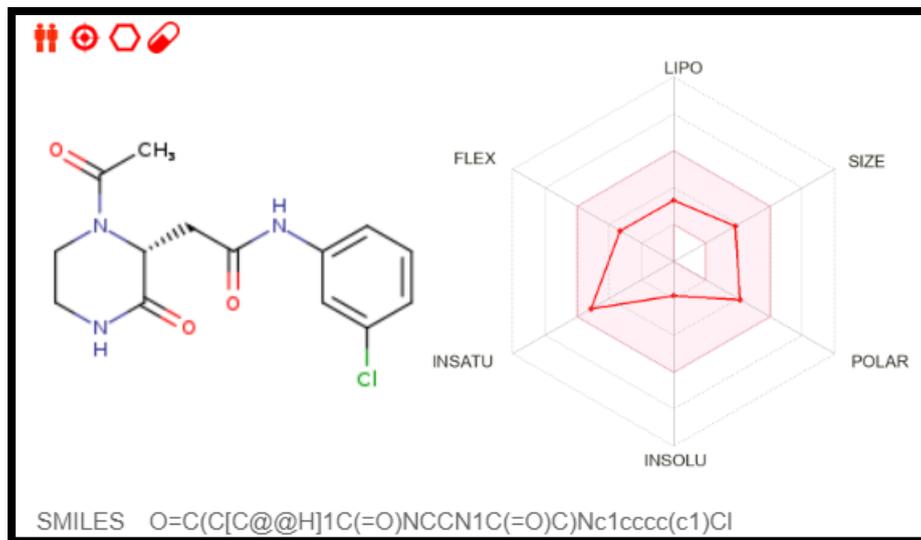


Annex ADMIE

Annex ADME

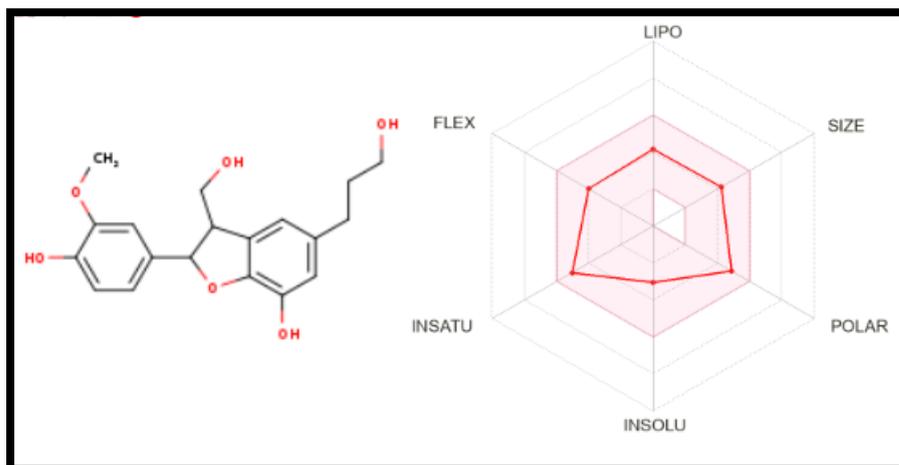
nnex ADME :

Co-ligands

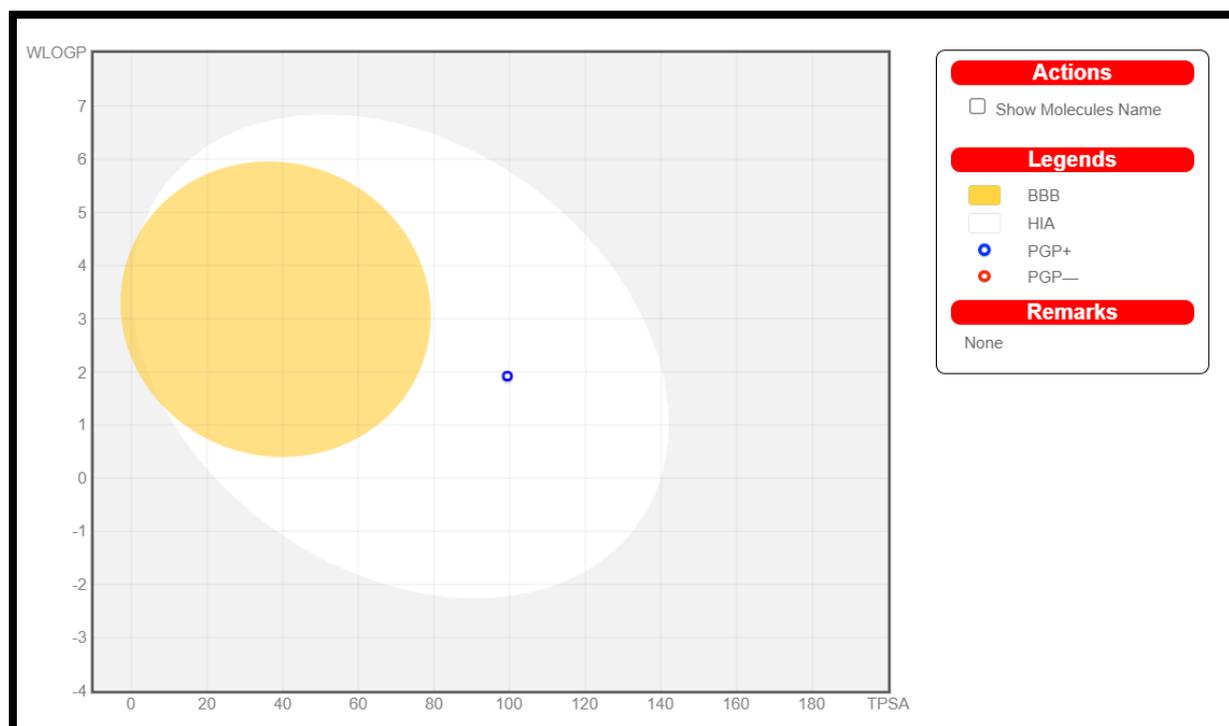


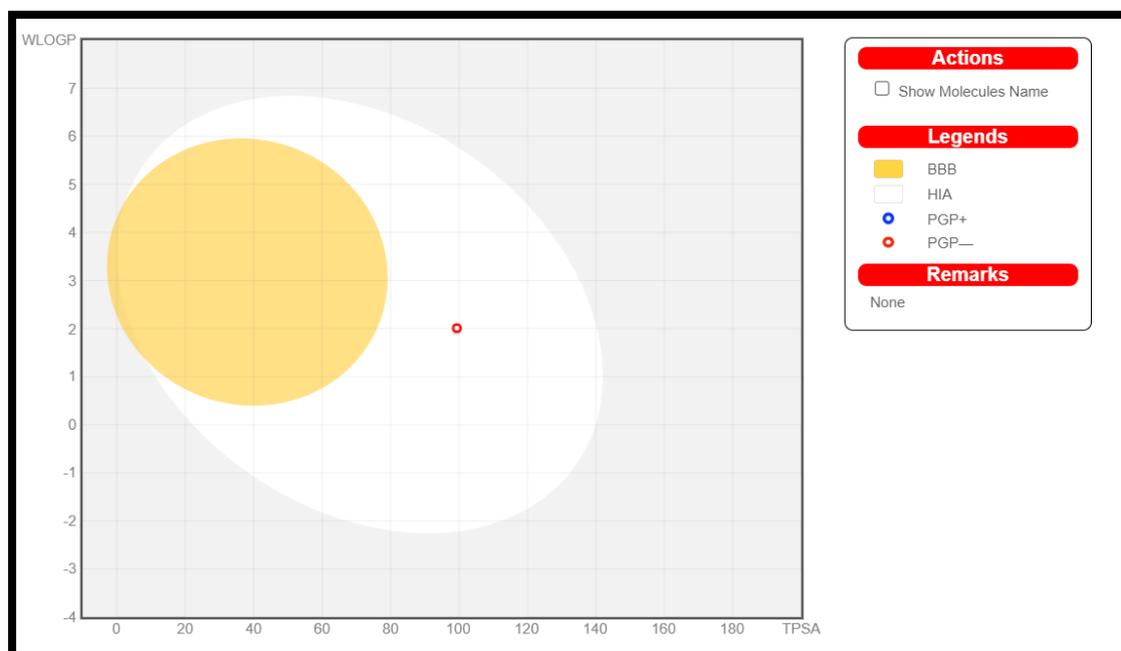
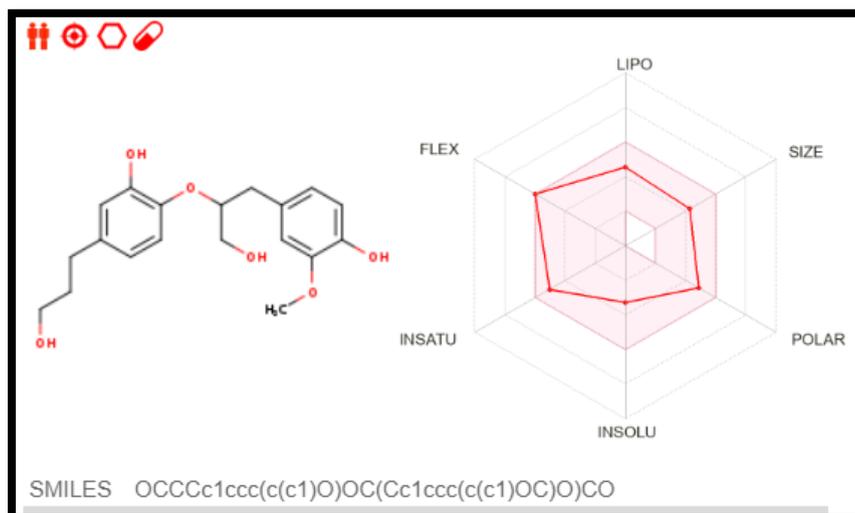
Annex ADME

C1

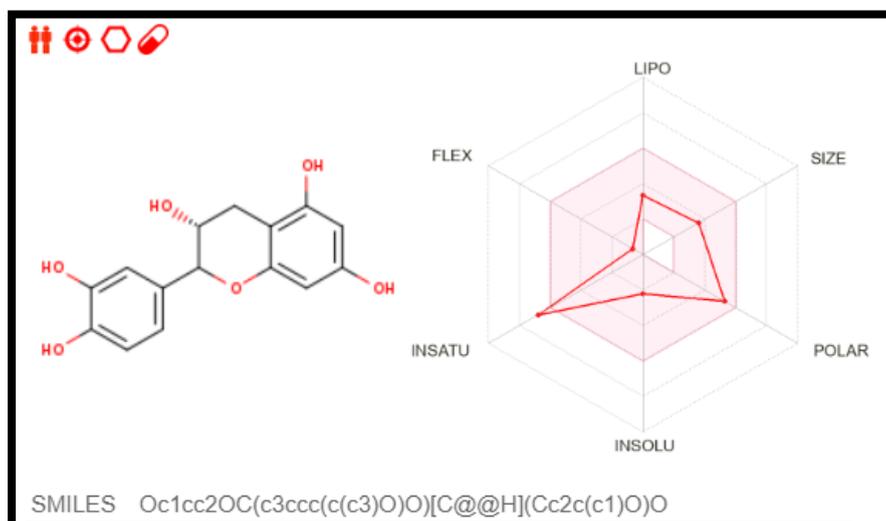


C2

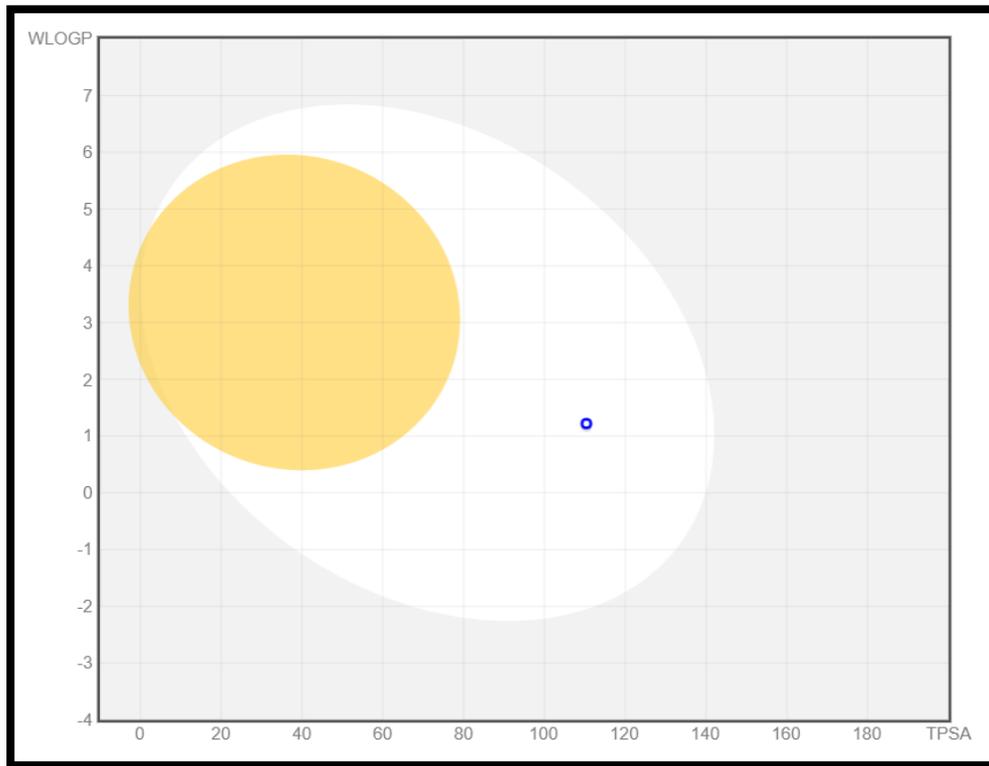




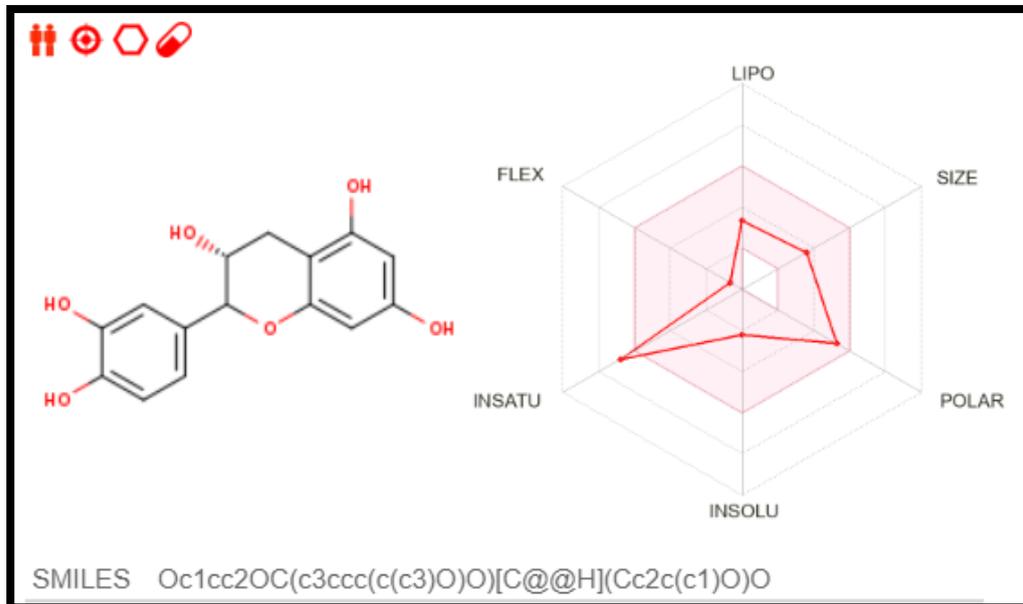
C3



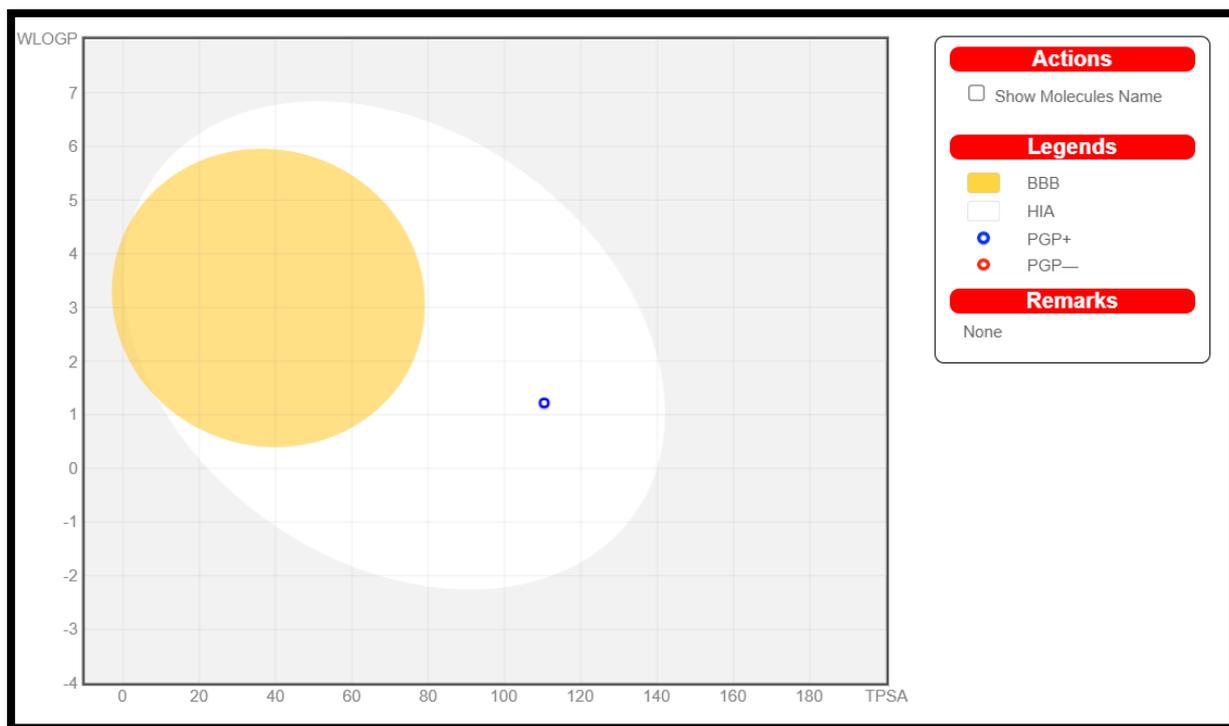
Annex ADME



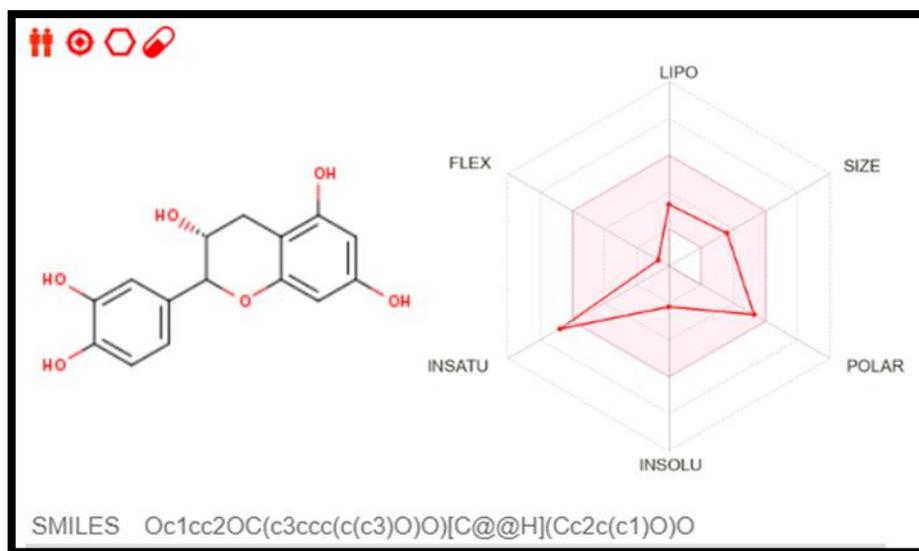
C4



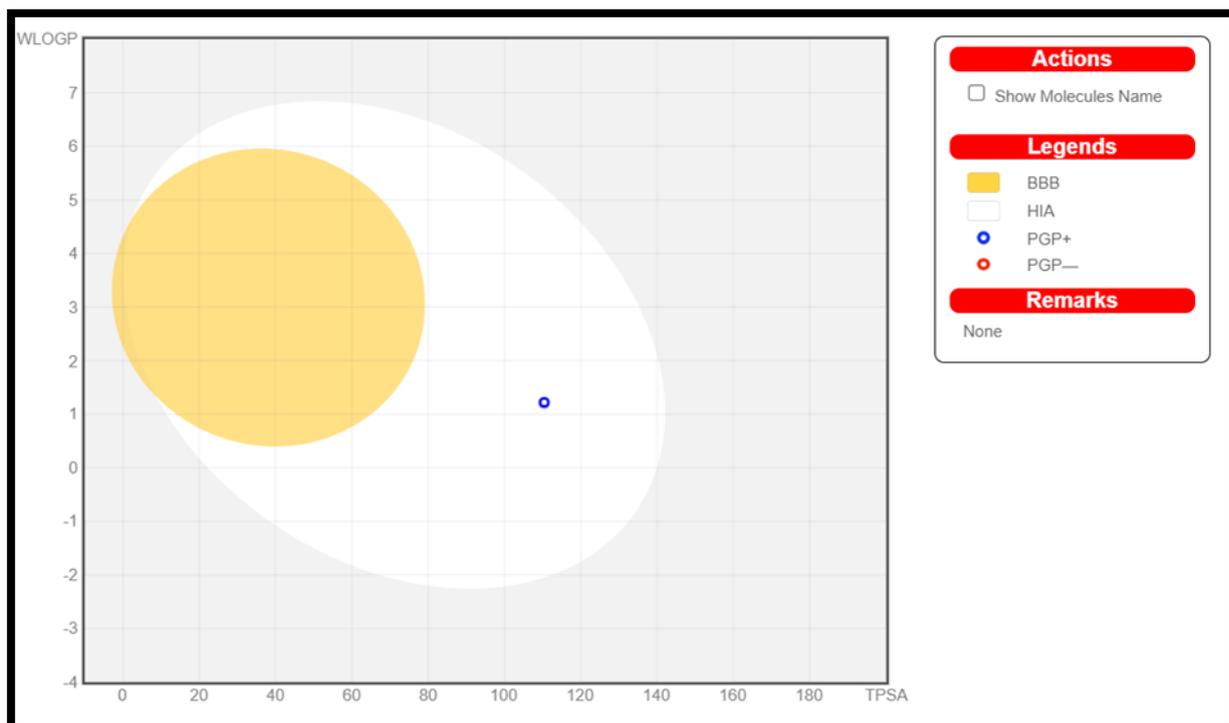
Annex ADME



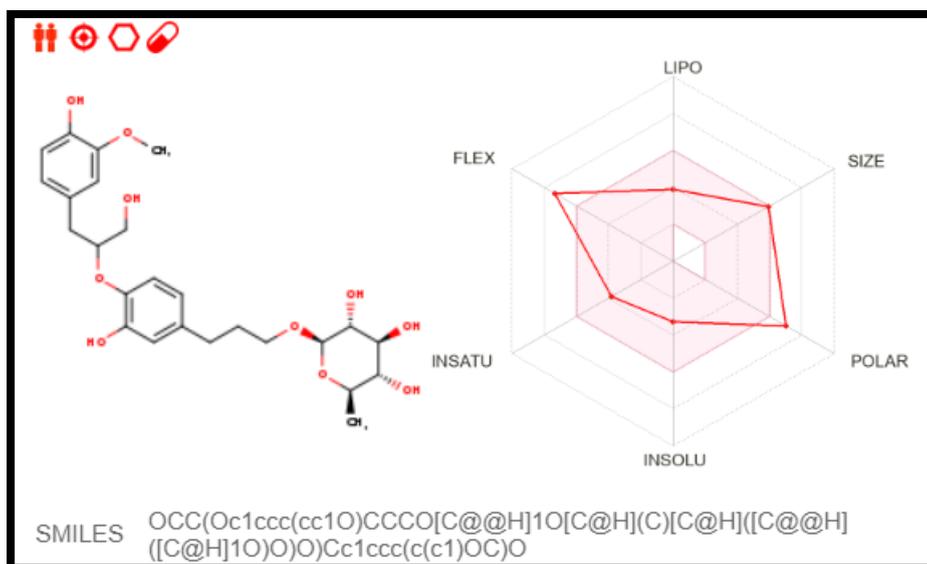
C5



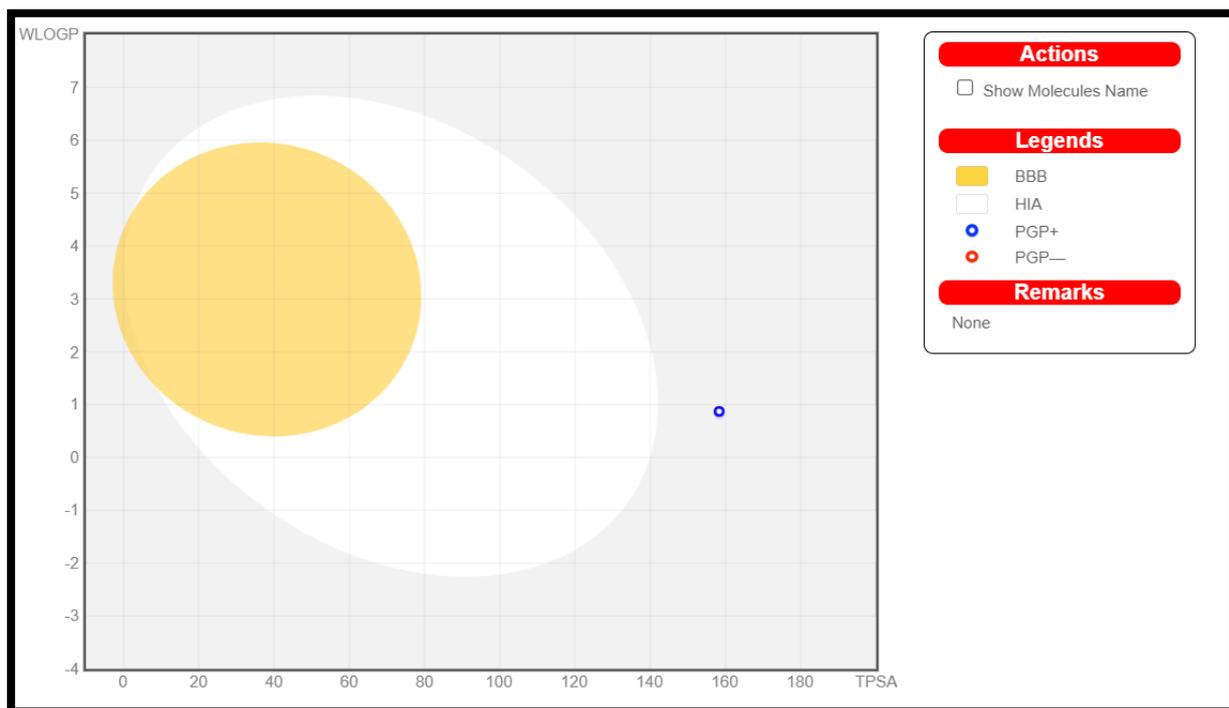
Annex ADME



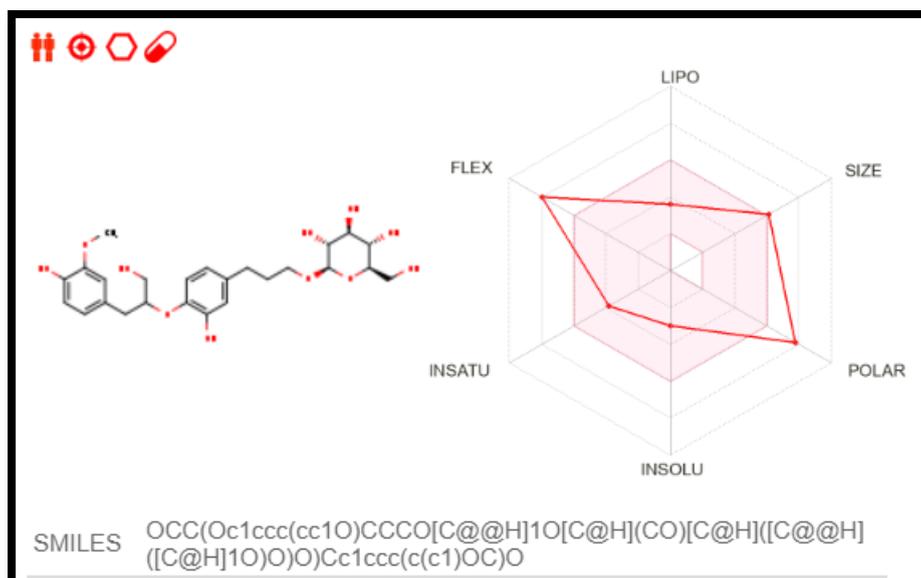
C6



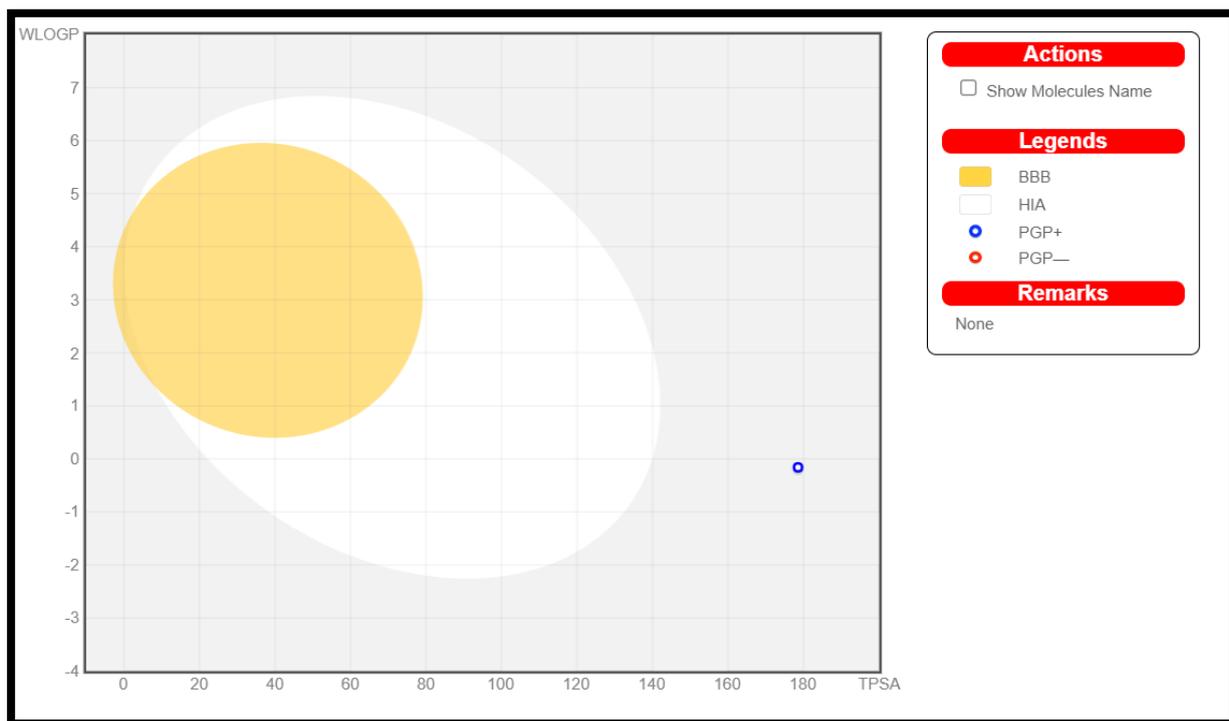
Annex ADME



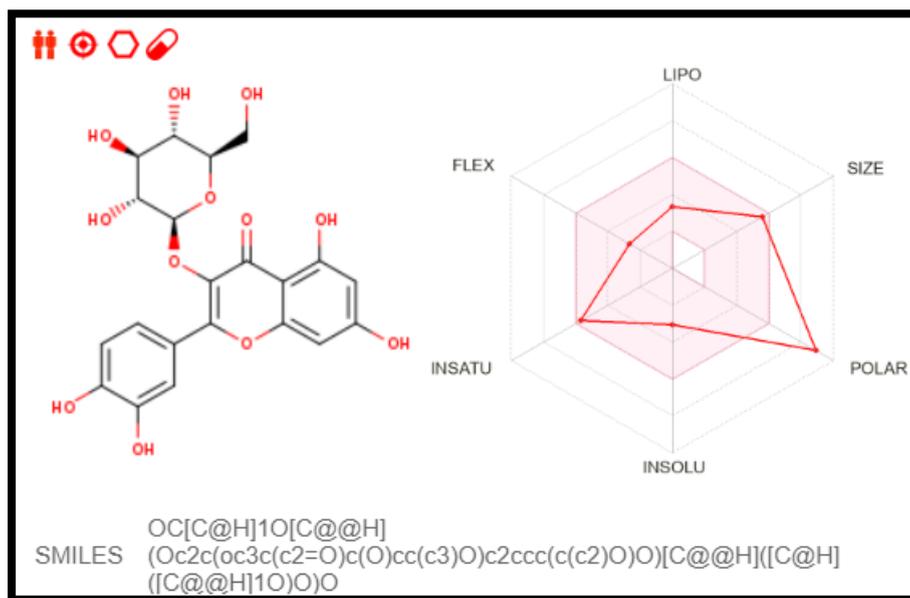
C7



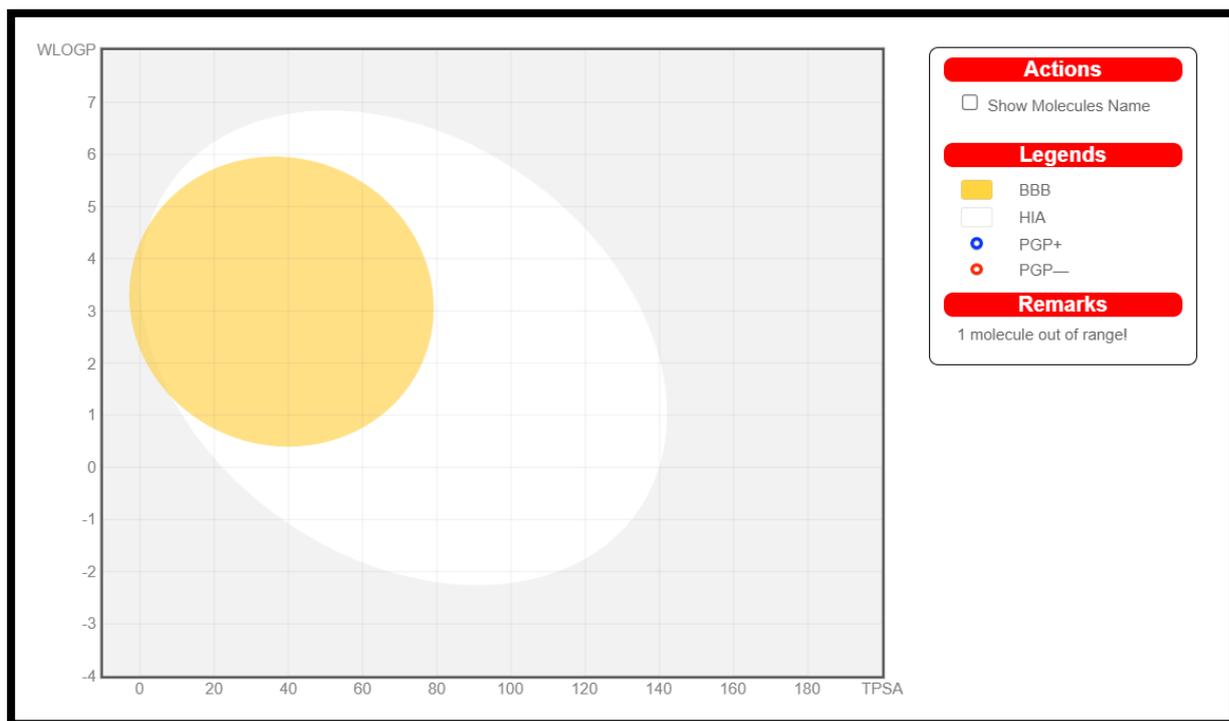
Annex ADME



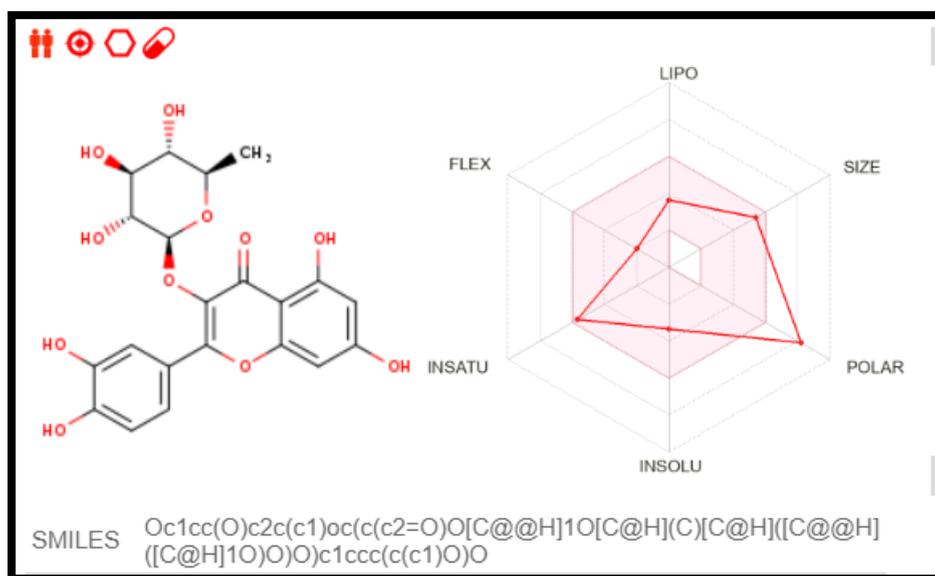
C8



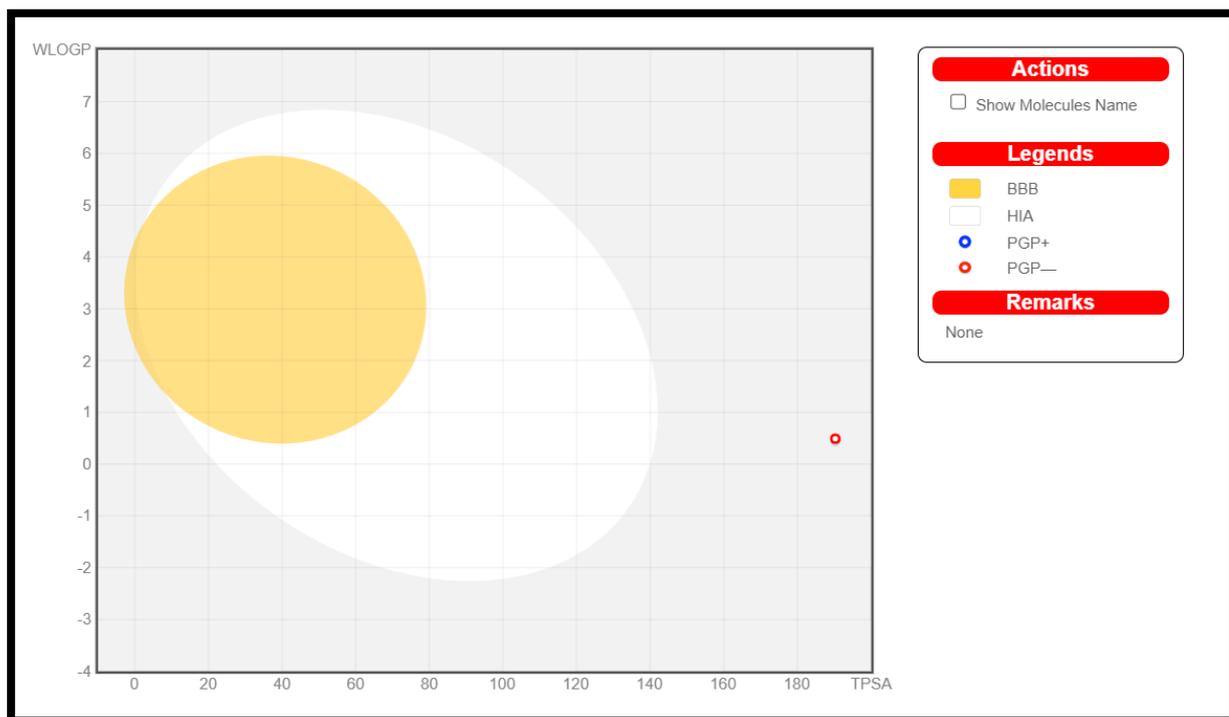
Annex ADME



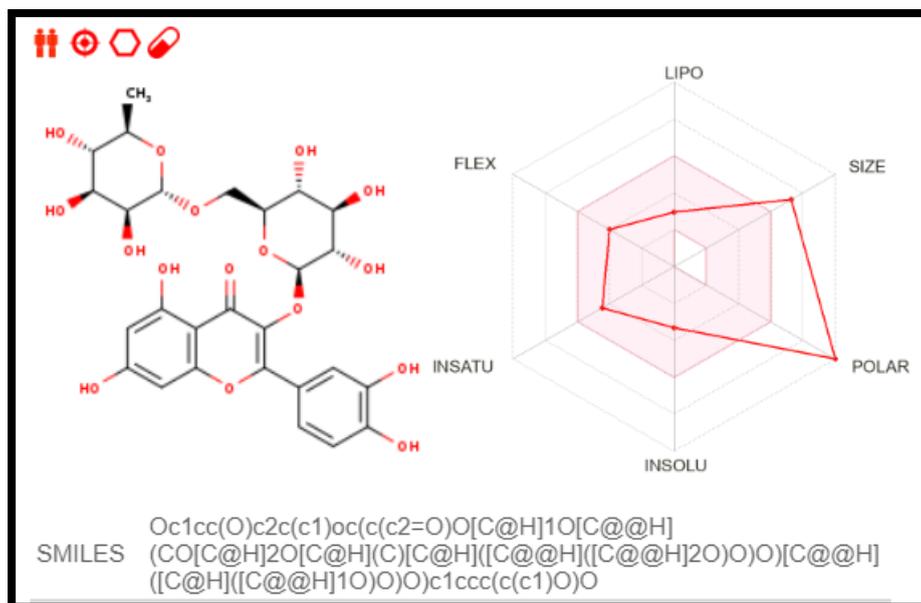
C9



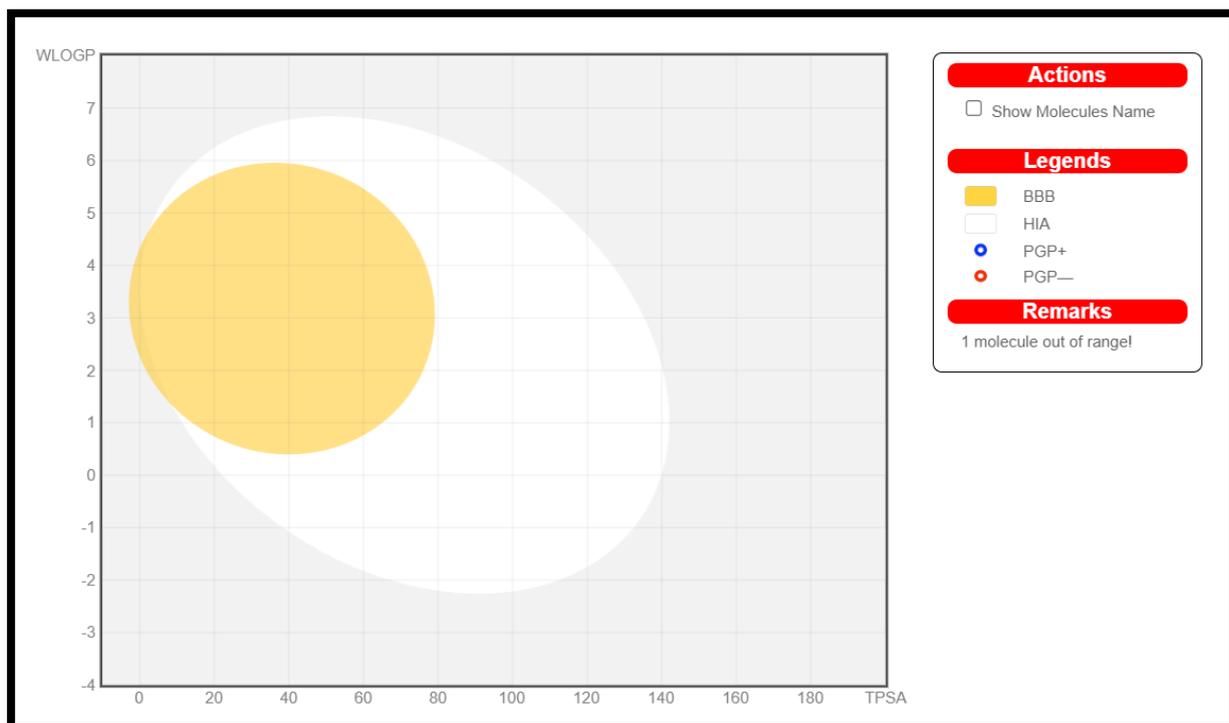
Annex ADME



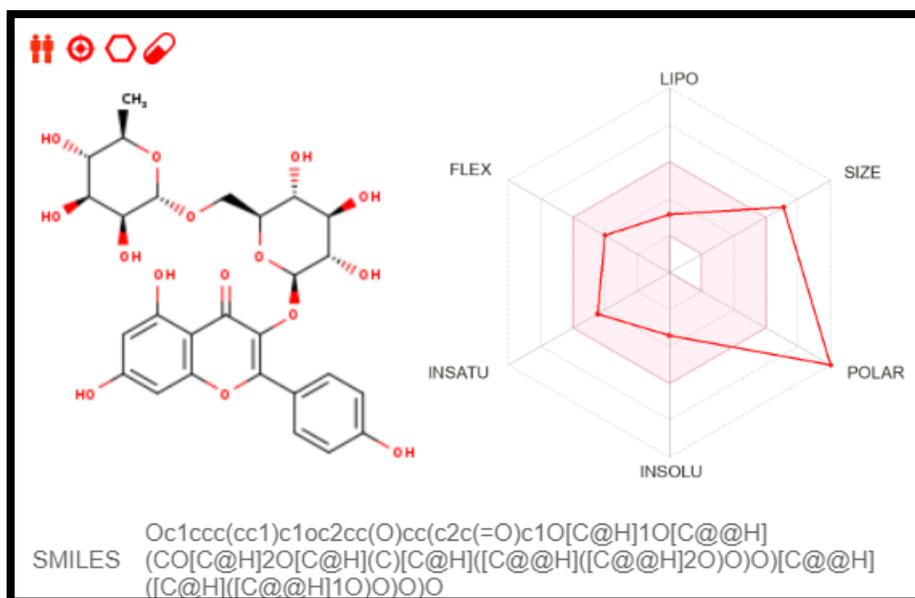
F1



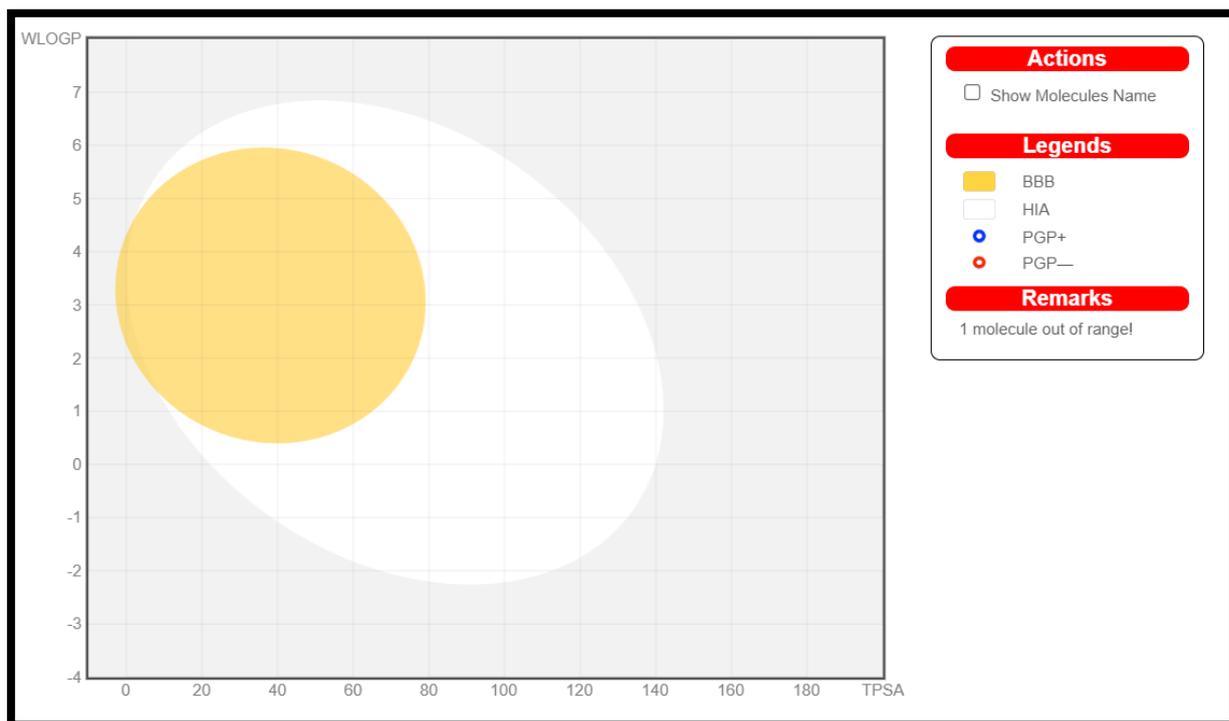
Annex ADME



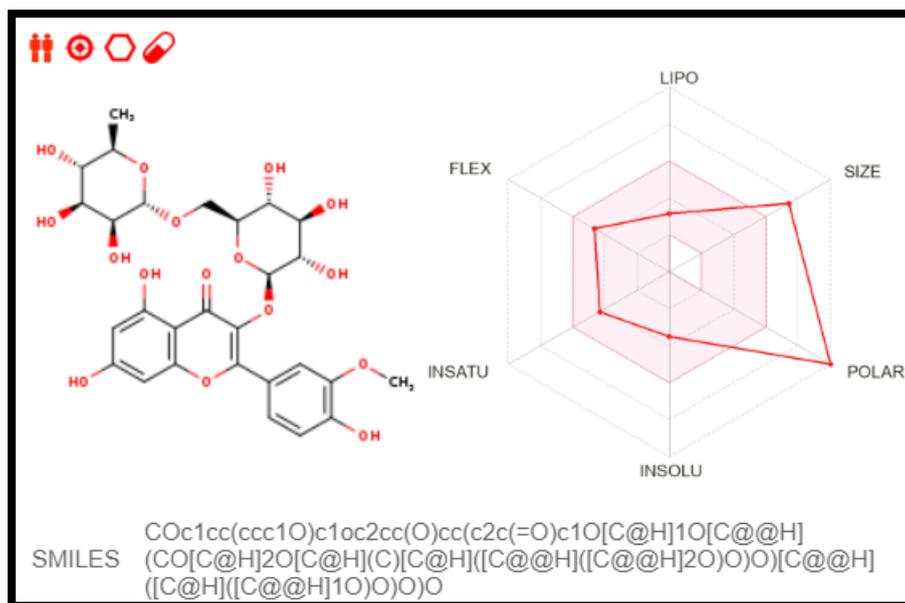
F2



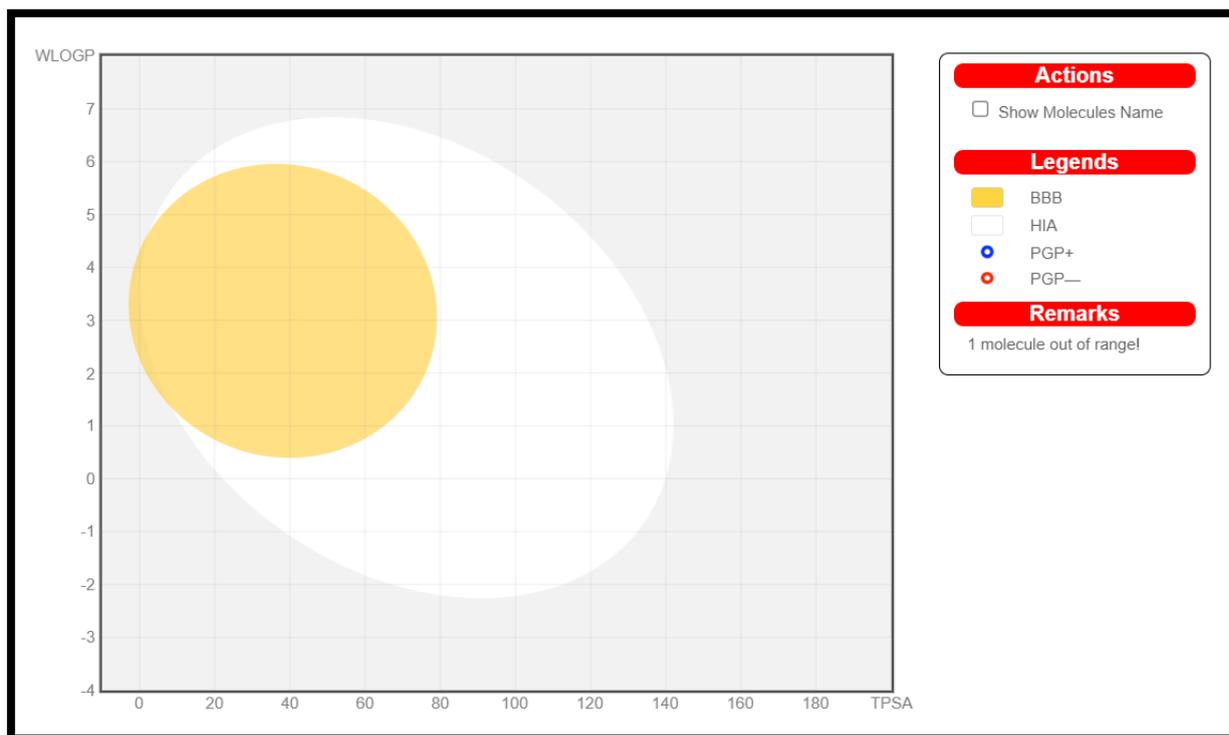
Annex ADME



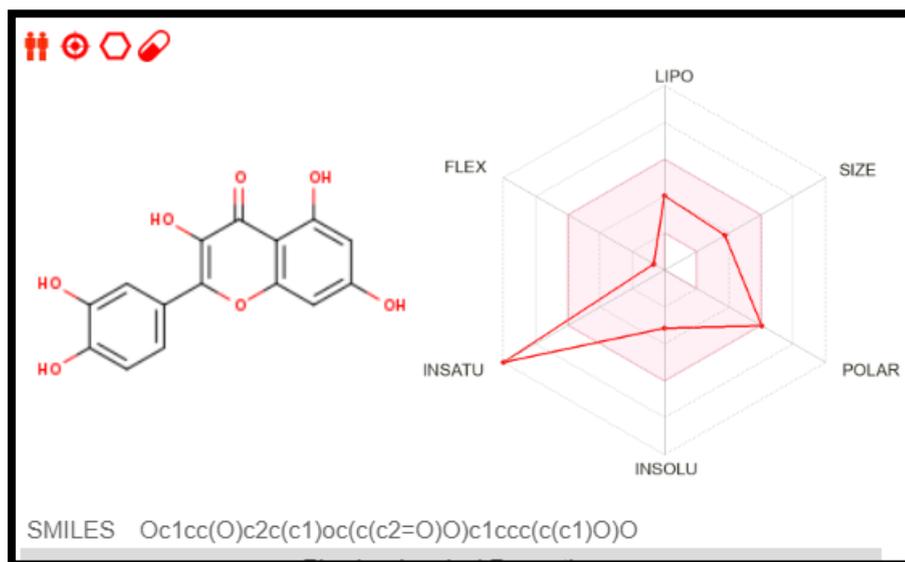
F3



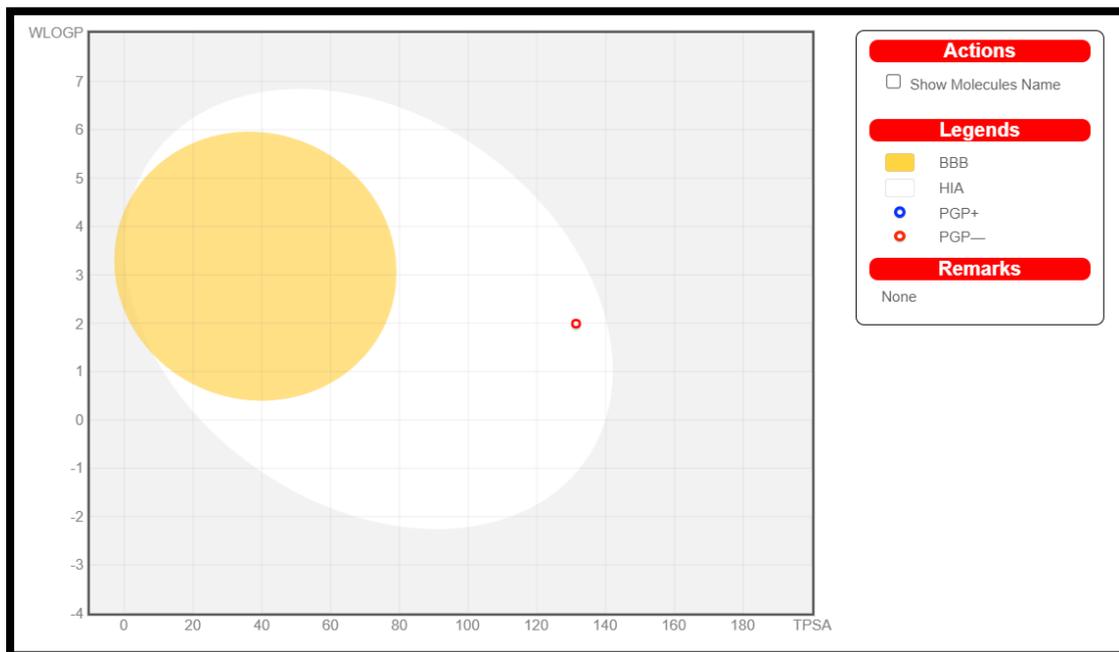
Annex ADME



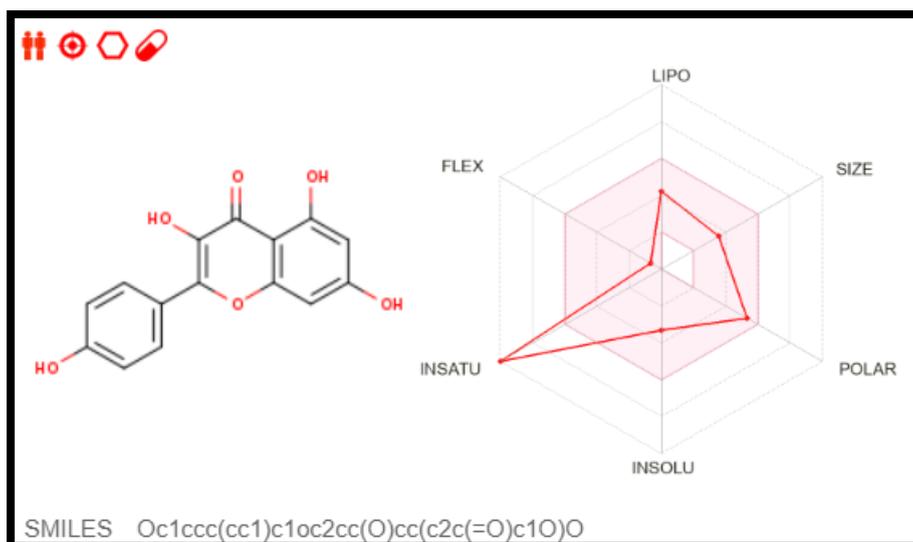
F4



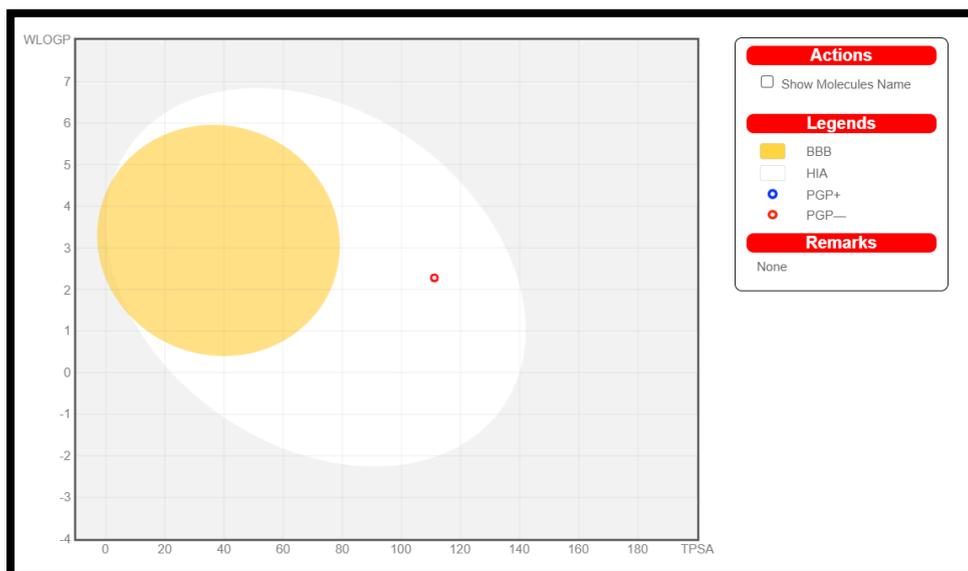
Annex ADME



F5



Annex ADME



F6

