

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
جامعة عمار ثليجي بالأغواط
UNIVERSITE AMAR TELIDJI LAGHOUAT
كلية العلوم
FACULTE DES SCIENCES
قسم البيولوجيا
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Projet de fin d'étude

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biochimie appliquée

Thème

Analyse par amarrage moléculaire pour la prédiction de l'effet anticancéreux des métabolites secondaires de la plante *Atractylis humilis* L sur les enzymes SRMS et PARP

Présenté par :

- *Melle. Labiod Safa*
- *Melle. Tounssi Imane*

Soutenue publiquement le 11/06/2024 devant les membres de jury :

Mme. KRAZA Lamia	MCB	Présidente
Mr. SIFI Ibrahim	MCA	Examineur
Mlle. ZAKHROUF Zohra	MAA	Promotrice
Mr. BOUKEROUIS Djoudi	MAA	Co-promoteur

Année universitaire 2023-2024

ملخص

يهدف هذا العمل إلى دراسة نشاط مثبطات ثانوية مستخرجة من نبات الدقة ضد إنزيمات SRMS وPARP، وذلك باستخدام تقنيات الالتحام الجزيئي. تلعب هذه الإنزيمات دوراً رئيسياً في تكاثر خلايا سرطان الثدي والمبيض على التوالي. تم تقييم قدرة هذه المثبطات على تثبيط هذه الإنزيمات ومقارنتها بمثبطات قياسية مثل PLX4720 لإنزيم SRMS وP78 لإنزيم PARP. استخدمت دراسات الالتحام الجزيئي برنامج Autodock Tools. أظهرت النتائج أن العديد من المركبات تتفاعل مع الإنزيمات المستهدفة. تميز حمض الفانيليك كأقوى مثبط لإنزيم PARP، بينما أظهرت السويرتيسين أعلى نشاط مثبط لإنزيم SRMS. ينتمي حمض الفانيليك والسويرتيسين إلى فئتي الأحماض الفينولية والفلافونويد على التوالي، ولهما خصائص مضادة للسرطان. لذلك، يمكن استخدام هذه المركبات كمضادات قوية لتطوير أدوية جديدة لعلاج السرطان.

كلمات مفتاحية: الدقة، المركبات الثانوية، الفلافونويد، الحمض الفينولي، انزيم SRMS ، انزيم PARP، الالتحام الجزيئي،

السرطان

Résumé

Ce travail vise à étudier *in silico* l'activité inhibitrice de douze métabolites secondaires, identifiées dans la plante *Atractylis humilis* L , sur les enzymes SRMS et PARP qui sont impliquées respectivement dans la prolifération des cellules cancéreuses du sein et de l'ovaire. Ces métabolites ont été soumis à des études d'amarrage moléculaire afin d'analyser leur potentiel inhibiteur par rapport aux protéines, comparativement à la PLX4720, un inhibiteur standard pour le SRMS, et au 78P, un inhibiteur standard pour l'enzyme PARP. Les études d'amarrage moléculaire ont été réalisées à l'aide du serveur Autodock Tools. Il a été démontré que plusieurs composés interagissent avec les protéines ; cependant, l'acide vanillique s'est révélé d'être le meilleur inhibiteur du PARP, tandis que la swertisine s'est avérée être le meilleur inhibiteur pour le SRMS. L'acide vanillique et la swertisine, appartenant respectivement à la classe de l'acide phénolique et des flavonoïdes, possèdent un effet anticancéreux, et peuvent donc être utilisés comme inhibiteurs puissants dans la formulation de médicaments contre les troubles du cancer.

Mots clés : *Atractylis humilis* L, métabolites secondaires, flavonoïdes, acide phénolique, enzyme SRMS, enzyme PARP, amarrage moléculaire, cancer.

Abstract

This work aims to study in *silico* the inhibitory activity of twelve secondary metabolites identified in the plant *Atractylis humilis* L on SRMS and PARP enzymes, which are involved respectively in the proliferation of breast and ovarian cancer cells. These metabolites were subjected to molecular docking studies to analyze their inhibitory potential compared to the proteins, compared to PLX4720, a standard SRMS inhibitor, and 78P, a standard PARP inhibitor. Molecular docking studies were performed using the Autodock Tools server. It was demonstrated that several compounds interact with the proteins; however, vanillic acid was found to be the best PARP inhibitor, while swertisin was found to be the best SRMS inhibitor. Vanillic acid and swertisin, belonging to the phenolic acid and flavonoid classes, respectively, have an anticancer effect, and can therefore be used as powerful inhibitors in the formulation of drugs against cancer disorders

Keywords: *Atractylis humilis* L, secondary metabolites, flavonoids, phenolic acid, SRMS enzyme, PARP enzyme, molecular docking, cancer

Remerciement

Comme un tel travail ne s'effectue jamais seul, nous aimerions au début remercier par ces quelques mots tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à le rendre possible et nous ont aidé à le réaliser

*On exprime tout d'abord nos profonds remerciements à notre encadreur, **Mme. Zakhrouf Zohra**, pour l'honneur qu'elle nous a fait en nous encadrant, pour son soutien, son attention, ses précieux conseils, ainsi que pour ses qualités humaines. Nous tenons à lui exprimer toute notre gratitude. Nous sommes également reconnaissants envers notre co-encadrant, **Mr. Boukarouis Djoudi**, pour sa précieuse contribution, son engagement et son soutien tout au long de ce travail*

*Nos sincères remerciements vont également à la présidente du jury, **Mme. Kraza Lamia**, ainsi qu'à l'examineur, **Mr. Sifi Ibrahim** pour avoir pris le temps d'évaluer notre travail avec attention et pour leurs conseils précieux. Nous sommes reconnaissants qu'ils aient accepté cette tâche et partagé leur expertise avec nous*

Nous n'oublions pas non plus de témoigner notre profonde gratitude à tous les enseignants qui nous ont accompagnés au cours de ces cinq années d'études à l'Université Amar Theligi pour leur générosité et la grande patience dont ils ont fait preuve malgré leurs charges académiques et professionnelles

Dédicace

*Avant tous, je commence par exprimer ma gratitude envers Dieu pour
m'avoir guidé à travers ce chemin*

Je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers

À mon cher père et ma chère mère

*Je remercie du fond du cœur pour leur amour inconditionnel et leur
soutien constant, leur présence et leurs encouragements ont été une
source de force pour moi*

À mes grands frères Aïssa et Moussa

*Leur soutien indéfectible et leur précieuse assistance tout au long de
mes études méritent une mention spéciale.*

À mes petits frères et sœurs, Anfel et Amine

Leur présence a illuminé ma vie de manière unique et précieuse

À mes amies Lila, Fatima, Dounia, Imane

Pour leur soutien sans faille et leurs mots d'encouragement

Safa

Dédicace

Je remercie d'abord Dieu, qui m'a donné force et soutien et qui m'a accordé ce succès

A ma chère mère et mon cher père

Je dédie cette mémoire à mes chers parents, source de fierté et de sacrifice pour ma réussite, qui m'ont toujours soutenu tout au long de ces longues années d'études. Nous demandons à Dieu Tout-Puissant de les protéger et de leur assurer santé et longue vie.

A mes très chers frères

Hossin, Sasi, Mokhtar, Fathi, pour leurs encouragements constants, j'exprime ma profonde gratitude et mon grand respect.

A mes amis

A tous mes amis : dans ma spécialité de la biochimie, notamment.

Safa, Chaima, Fadwa, Bouchra, Fatima et Nadia

Surtout à mes deux très chères sœurs et amies, Nafissa et Amani.

Imane

Liste des tableaux

<u>Tableau 1: Les références des structure PARP et SRMS sur la base des données PDB.</u>	22
<u>Tableau 2: Les caractéristiques des métabolites secondaires majoritaires de l'Atractylis humilis et les deux ligands de référence (à partir du pubchem /chemfaces/ chemdraw et (Sifouane, 2021).</u>	25
<u>Tableau 3: Les valeurs de Docking score des ligands avec l'enzyme SRMS.</u>	32
<u>Tableau 4: Résultats d'application de la Règle de Lipinski pour les ligands étudiés.</u>	35
<u>Tableau 5: Résultats de l'application de la Règle Veber pour les ligands étudiée.</u>	36
<u>Tableau 6: Les propriétés pharmacocinétiques et toxicité des ligands.</u>	38
<u>Tableau 7: Les valeurs de Docking score des ligands avec l'enzyme PARP.</u>	40
<u>Tableau 8: Résultats d'application de la Règle de Lipinski pour les ligands étudiée.</u>	48
<u>Tableau 9: Résultats de l'application de la Règle Veber pour les ligands étudiée.</u>	49
<u>Tableau 10: Les propriétés pharmacocinétiques et toxicité des ligands.</u>	51

Liste des figures

<u>Figure 1: Images de la plante <i>Atractylis humilis</i> (Sifouane, 2021).</u>	3
<u>Figure 2: Les métabolites secondaires de la plante <i>Atractylis humilis</i>, (Sifouane et al., 2020).</u>	5
<u>Figure 3: Les étapes de la cancérisation (Mongis, 2017).</u>	8
<u>Figure 4: Etapes typiques d'un Docking. (Grosdidier, 2007).</u>	11
<u>Figure 5: Les deux étapes de Docking moléculaire « Docking » et « Scoring ». (Tripathi & Misra, 2017).</u>	12
<u>Figure 6: Les types de Docking moléculaires (Taha&Benlounissi, 2020).</u>	13
<u>Figure 7: Interface de la plateforme de PDB.</u>	15
<u>Figure 8: Capture d'écran de base de données Pubchem.</u>	16
<u>Figure 9: Interface de la plateforme de Chem Faces.</u>	17
<u>Figure 10: L'interface de logiciel Chemdraw Professional 16.</u>	17
<u>Figure 11: Interface de logiciel open Babel.</u>	18
<u>Figure 12: Interface du logiciel ADT (version 1.5.7).</u>	19
<u>Figure 13: Interface du logiciel Biovia (version 2020).</u>	19
<u>Figure 14: Interface de la plateforme de ADMETLAB 2.0.</u>	20
<u>Figure 15: Interface de la plate plateforme de SwissADME.</u>	21
<u>Figure 16: Interface de la plate plateforme de Molinspiration.</u>	21
<u>Figure 17: Interface moléculaire de PARP et SRMS : capture d'écran depuis PDB</u>	22
<u>Figure 18: Préparation des protéines sur le logiciel BIOVIA.</u>	23
<u>Figure 19: Ligands dessinés avec chemdraw.</u>	24
<u>Figure 20: Conversion du format SDF au format PDB par Open Babel.</u>	26
<u>Figure 21: La préparations de ligand et l'enzyme par l'Autodock version 1.5.7.</u>	27
<u>Figure 22: La méthode aléatoire de l'amarrage moléculaire à l'aide de la boîte de grille.</u>	27
<u>Figure 23: Visualisations des interactions sous forme 2D par BIOVIA version 2020.</u>	28
<u>Figure 24: Evaluation des propriétés pharmacologiques des composés.</u>	29
<u>Figure 25: Les principes de la règle du Lipinski.</u>	30
<u>Figure 26: L'analyse visuelle du site de liaison de swertisine sur l'enzyme SRMS</u>	33
<u>Figure 27: L'analyse visuelle du site de liaison de PLX4720 sur l'enzyme SRMS.</u>	34
<u>Figure 28: L'analyse visuelle du site de liaison d'ethylcaffate sur l'enzyme SRMS.</u>	34
<u>Figure 29: L'analyse visuelle du site de liaison de 78P sur l'enzyme PARP.</u>	42

<u>Figure 30: L'analyse visuelle du site de liaison de lyoniside sur l'enzyme PARP.</u>	42
<u>Figure 31: L'analyse visuelle du site de liaison de lyoniresinol sur l'enzyme PARP.</u>	43
<u>Figure 32: L'analyse visuelle du site de liaison de swertisine sur l'enzyme PARP.</u>	43
<u>Figure 33: L'analyse visuelle du site de liaison de Fagarastérol sur l'enzyme PARP.</u>	44
<u>Figure 34: L'analyse visuelle du site de liaison de koaburaside sur l'enzyme PARP.</u>	44
<u>Figure 35: L'analyse visuelle du site de liaison de Tachi oside sur l'enzyme PARP.</u>	45
<u>Figure 36: L'analyse visuelle du site de liaison de l'acide vanillique sur l'enzyme PARP.</u>	45
<u>Figure 37: L'analyse visuelle du site de liaison de 3',7diméthyl isoorientine sur l'enzyme PARP.</u>	46

Liste des abréviations

ADMET : absorption, distribution, métabolisme, excretion, toxicité.

ADME : absorption, distribution métabolisme, excréation

ADN: acides désoxy ribonucléiques

ADT: auto dock Tools

ADP: ribose: adénosine diphosphate ribose

BBB: Blood Brain Barrier

CYP450 : cytochrome P450

CL : clairance

GI: Gastrointestinal

Log P : Coefficient de partition octanol / eau

MW : Poids moléculaire

nROT: number rotatable bonds

nOHN: number H bond donors

nON: number H bond acceptors

nVIO : nombre de violation

PDB: protein data bank

PDBQT: protein data bank, partial charge (Q), Atom type (T)

PSA : surface de l'aire polaire

PARP: poly ADP-ribose polymerase

SAR : relations structure activité

SIB : Institut suisse de bio-informatique

SDF: structural data files

SRMS: Src-related kinase lacking C-terminal regulatory tyrosine and N-terminal myristylation sites

T1/2 : temps demi-vie

Table de matières

Listes des tableaux

Listes des figures

Listes des abréviations

Introduction.....1

Chapitre I : Synthèse bibliographique

1Etude botanique de la plante étudiée..... 3

1.1Présentation de la plante *Atractylis humilis* 3

1.2Taxonomie de la plante 4

1.3Localisation géographique 4

1.4Utilisation traditionnelle reconnues du l'espèce *Atractylis humilis* 4

1.5Les métabolites secondaires de la plante *Atractylis humilis* L..... 4

2Les métabolites secondaires..... 5

3Le cancer 6

3.1Définition 6

3.2Symptômes du cancer..... 7

3.3Evolution du cancer..... 7

3.4Les facteurs de risques du cancer 8

3.4.1Les facteurs endogènes..... 8

3.4.2Les facteurs exogènes..... 8

4La relation entre les métabolites secondaires des plantes et l'effets anticancéreux..... 8

5Rôles cruciaux des enzymes PARP et SRMS dans la carcinogenèse 9

5.1SRMS (Src-related kinase lacking C-terminal regulatory tyrosine and N-terminal myristylation sites) 9

5.2La poly(ADP-ribose) polymérase (PARP)..... 9

6Docking moléculaire..... 10

6.1Les outils de Docking moléculaire 10

6.1.1Récepteur..... 10

6.1.2Ligand..... 10

6.2Applications de l'amarrage moléculaire..... 10

6.3	Approches de l'amarrage moléculaire	11
6.4	Les étapes de la Docking moléculaire	11
6.5	Les types de Docking moléculaires	12

Chapitre II: Matériels et Méthodes

1.	Matériel	15
1.1	Microordinateur	15
1.2	La base des données PDB RCSB	15
1.3	Pubchem	16
1.4	Chemfaces	16
1.5	Chem Draw	17
1.6	Open Babel	18
1.7	Auto-Dock Tools	18
1.8	Discovery Studio Visualiser (Biovia version 2020)	19
1.9	ADMET	20
1.10	SwissADME	20
1.11	Molinspiration	21
2.	Méthodes	22
2.1	Préparation des protéines	22
2.2	Préparation des ligands :	23
2.3	Docking moléculaire	26
2.4	Analyse intégrée des propriétés pharmacologiques des composés	28
2.5	La règle de Lipinski :	29
2.6	La règle de Veber :	30

Chapitres III: Résultats et Discussions

1.	Les résultats et discussion de l'enzyme SRMS	31
1.1	Analyse de l'interaction des deux ligands avec l'enzymes SRMS	31
1.2	Analyse du mode d'action des ligands sur l'enzyme SRMS	33
1.3	L'analyse des propriétés pharmacologiques des ligands de l'enzyme SRMS à l'aide du serveur Mol inspiration :	35
1.3.1	Application de la règle de cinq (règle de lipinski) de l'enzyme SRMS	35
1.3.2	Application de la règle de Veber	36
1.4	Résultats des propriétés pharmacocinétiques et toxicité (Admetlab et Swissadme) des inhibiteurs de l'enzyme SRMS :	37
2.	Les résultats et discussion de l'enzyme PARP	40

2.1Analyse des interactions des ligands avec l'enzyme PARP	40
2.2Analyse du mode d'action des ligands sur l'enzyme PARP	42
2.3L'analyse des propriétés pharmacologiques des ligands de l'enzyme PARP à l'aide du serveur Mol inspiration	47
2.3.1Application de la règle de cinq (règle de lipinski) de l'enzyme PARP.....	47
2.4Résultats des propriétés pharmacocinétiques et toxicité (Admetlab et Swissadme) des inhibiteurs de l'enzyme PARP :	50
Conclusion.....	51
Références bibliographiques.....	52
Annexes.....	58

INTRODUCTION

Le cancer c'est une maladie génétique, résulte de modifications affectant les régulateurs clés de la croissance cellulaire et du renouvellement. Une caractéristique fondamentale de la tumorigénèse est la prolifération d'une population clonale de cellules sensibles à des signaux apoptotiques spécifiques (**Rath&Kozielski,2012**). Étant donné que les défauts dans l'apoptose permettent aux cellules néoplasiques de survivre à leur durée de vie normale, celles-ci peuvent accumuler des mutations génétiques. Elles peuvent se développer dans des conditions d'hypoxie et de stress oxydatif, et promouvoir l'angiogénèse tumorale (**Yu&Zhang,2004**).

Les médicaments anticancéreux utilisés jusqu'à présent présentent une toxicité élevée non seulement pour les cellules tumorales, mais aussi pour les cellules normales des parties du corps affecté par le cancer. De nouveaux médicaments anticancéreux sont actuellement recherchés dans les plantes médicinales (**Lichota&Gwozdziński,2018**).

Pendant des siècles, les plantes médicinales ont été utilisées comme première forme de médecine, intégrées aux pratiques traditionnelles de guérison à travers le monde. Leur potentiel thérapeutique, transmis de génération en génération, reste précieux, les substances naturelles jouent un rôle crucial en tant que source de composés médicinaux, et de nombreux médicaments modernes ont leurs origines dans ces remèdes traditionnels, bénéficiant ainsi des avancées de la pharmacothérapie contemporaine (**Marrelli,2021**). La recherche sur l'activité anticancéreuse des plantes médicinales est en plein essor, étudiant les propriétés thérapeutiques des composés naturels pour lutter contre le cancer. Ces plantes sont riches en molécules bioactives qui ciblent différents processus tumorigéniques ce qui ouvre la voie à de nouvelles possibilités thérapeutiques dans la lutte contre le cancer (**Boukhatem et al.,2022**).

L'espèce *Atractylis humilis* L utilisée en médecine thérapeutiques, recèle un potentiel thérapeutique considérable. Les métabolites secondaires de cette plante ont attiré l'attention en raison de leur diversité chimique et de leurs activités biologiques potentiellement bénéfiques. Ces métabolites présentent des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et antibactériennes, notamment des flavonoïdes et des phénols (**Sifouane, 2021**).

Dans le secteur pharmaceutique, l'amarrage moléculaire constitue une méthode *in silico* puissante pour prédire les interactions médicament-cible et développer de nouveaux traitements pour des besoins médicaux non satisfaits. Cela permet non seulement d'analyser l'affinité de liaison au niveau atomique entre les médicaments et les cibles, mais aussi de

clarifier les caractéristiques pharmacologiques essentielles de médicaments particuliers (Cava&Castiglioni, 2020).

Dans ce travail, nous proposons une analyse de l'effet anticancéreux des métabolites secondaires de la plante *Atractylis humilis* L par une approche de l'amarrage moléculaire. Cette étude *in situ* permet de simuler l'interaction entre les molécules et de prédire leur affinité pour des cibles thérapeutiques spécifiques, telles que les protéines impliquées dans la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses comme l'enzyme PARP (poly ADP-ribose polymérase) pour le cancer de l'ovaire et l'enzymes SRMS qui s'implique dans le cancer de sein. Nous espérons que cette étude contribuera à une meilleure compréhension de l'interaction des 12 métabolites secondaires (ligands) de la plante *Atractylis humilis* L avec les enzymes étudiées et permettra de proposer et développer de nouvelles thérapies anticancéreuses plus efficaces et moins toxiques.

Pour la présentation de notre travail, nous avons opté pour le plan suivant : en commençant par une introduction générale, suivie par rappels bibliographiques. Ensuite, nous avons présenté le matériel et les méthodes ainsi que la discussion des résultats obtenus et en fin nous clôturons ce manuscrit par une conclusion générale et perspectives.

Chapitre I :

Synthèse bibliographique

1. Etude botanique de la plante étudiée

1.1 Présentation de la plante *Atractylis humilis*

Le genre *Atractylis* appartient à la famille des Astéracées (Chabani *et al.*, 2016). Il comprend une trentaine d'espèces, il existe au moins seize espèces en Algérie (Hammiche *et al.*, 2013).

A. humilis L. est une espèce du genre *Atractylis*, communément appelée Atractyle humble, Chardon-fuseau (Sifouane, 2021), « Degâa » (Sifouane *et al.*, 2020) Et dans notre région Elbarka. *A. humilis* L est une plante herbacée annuelle à fleurs violettes épineuse d'une hauteur de 5 à 35 cm. La tige simple et courte généralement non ramifiée qui pousse dans les pâturages rocheux (Sifouane, 2021).



Figure 1: Images de la plante *Atractylis humilis* (Sifouane, 2021).

1.2 Taxonomie de la plante

L'espèce *Atractylis humilis* L est classée comme suit selon (Sifouane, 2020) :

Règne	Plantae
Embranchement	Spermaphytes
Classe	Asterales
Famille	Asteraceae
Genre	<i>Atractylis</i>
Espèce	<i>Atractylis humilis</i> L

1.3 Localisation géographique

La plante *Atractylis humilis* L est principalement localisée dans des lieux pierreux dans l'Aude et l'Hérault en France, ainsi qu'en Espagne (Andres-Abellan *et al.*, 2006). Au niveau local, dans la région des Aures de l'Algérie (haute montagne de Bellezma, Batna) (Sifouane *et al.*, 2020).

1.4 Utilisation traditionnelle reconnues du l'espèce *Atractylis humilis*

Les plantes *Atractylis* sont réputées pour leurs qualités médicinales, utilisées contre la lithiase biliaire, les troubles tumoraux, circulatoires, parasites intestinaux, ulcères, intoxications par morsures de serpent et l'hépatite, ainsi que pour leurs effets diurétiques (Sifouane *et al.*, 2020).

Traditionnellement, cette plante a été employée afin de coaguler le lait. En outre, dans la région des Aurès en Algérie, on utilise la poudre de cette plante comme pommade pour traiter l'acné chez les jeunes. De plus, ils ont démontré que l'extrait de la plante du genre *Atractylis* pourrait être utilisé pour traiter les brûlures en raison de ses aptitudes (Sifouane *et al.*, 2020).

1.5 Les métabolites secondaires de la plante *Atractylis humilis* L

Les plantes produisent des métabolites secondaires qui ne sont pas directement issus de la photosynthèse, mais qui sont le résultat de réactions chimiques ultérieures. La répartition de ces composés dans l'organisme de la plante est restreinte et ils ont différents rôles, dont celui de la défense contre les agressions externes (Elhouiti, 2018).

Atractylis humilis L présente 12 métabolites secondaires identifiés lors de l'analyse phytochimique de la plante entière (Sifouane *et al.*, 2020). La figure 2 ci-dessous présente ces métabolites secondaires.

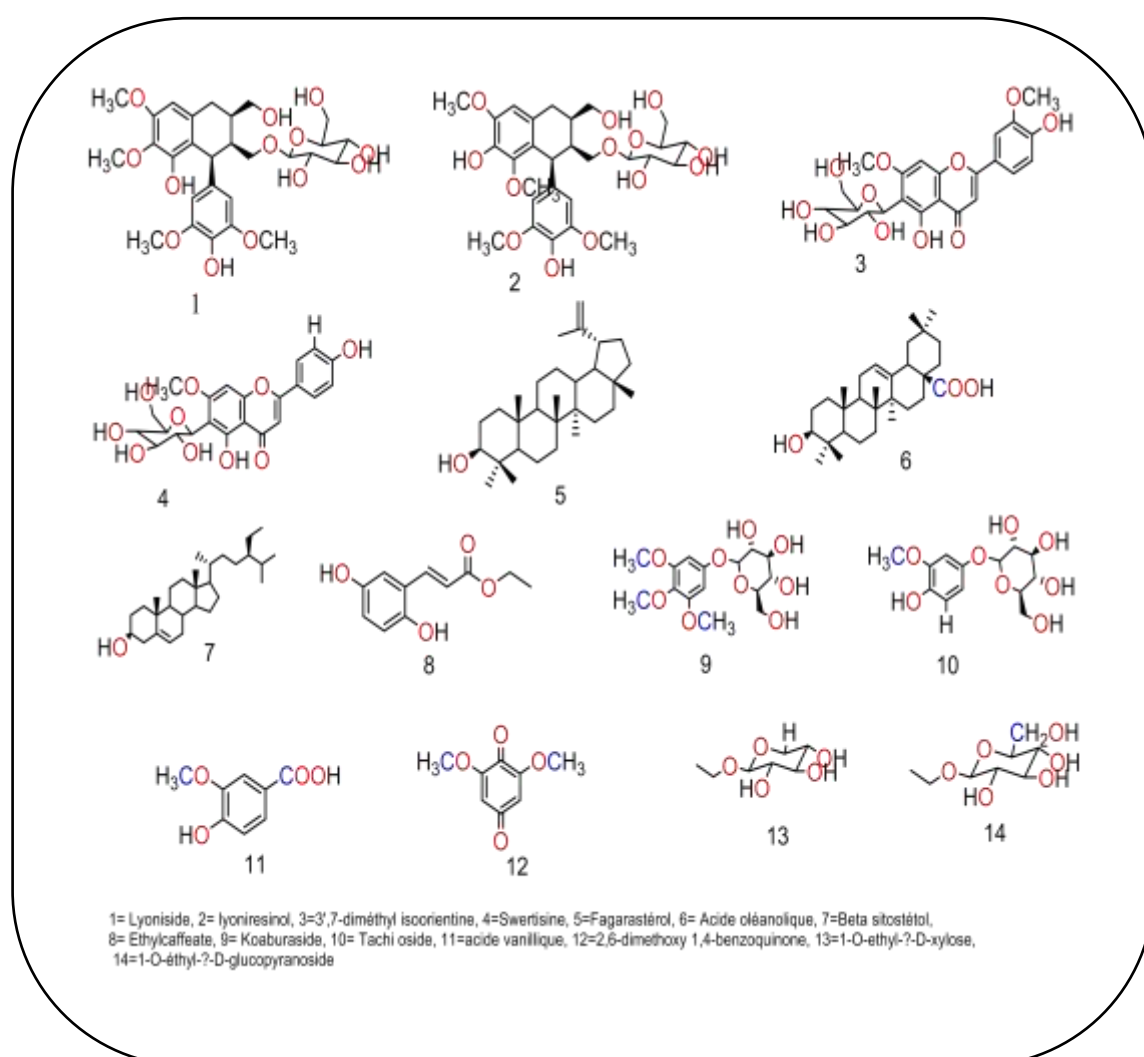


Figure 2: Les métabolites secondaires de la plante *Atractylis humilis*, (Sifouane *et al.*, 2020).

2 Les métabolites secondaires

Les plantes possèdent des métabolites dits « secondaires » contrairement aux métabolites primaires que sont les protéines, les glucides et les lipides (Michalowicz & Duda, 2007). Ils ne sont pas essentiels à la croissance cellulaire de l'organisme. De plus, certaines plantes utilisent les métabolites secondaires comme signaux de communication entre les plantes et les micro-organismes symbiotiques (Yang *et al.*, 2018). Les métabolites secondaires à usage défensif sont produits par la plante en réponse aux stress biotiques et abiotiques tels que les attaques des pollinisateurs et les disperseurs de graines ainsi que les conditions environnementales défavorables (Kliebenstein & Erb, 2020). On peut classer les métabolites secondaires en plusieurs grands groupes : parmi ceux-ci, les composés phénoliques, les terpènes et stéroïdes et les composés azotés tels que les alcaloïdes. Chacune de ces classes renferme une très grande diversité de composés qui possèdent une très large gamme d'activités biologiques (Michalowicz & Duda, 2007).

➤ Les alcaloïdes sont souvent utilisés comme des agents de défense chimique chez les plantes en tant que composés organiques azotés. Ils ont différents effets biologiques, tels que des effets toxiques ou psychoactifs (Krief, 2003).

➤ Les flavonoïdes sont des substances phénoliques couramment présents dans le monde végétal et sont connues pour leurs propriétés antioxydantes et leurs effets sur la coloration des fleurs. Ils ont aussi la capacité de protéger contre les herbivores et les pathogènes. (Serafini *et al.*, 2010).

➤ Les tannins sont des polyphénols qui peuvent entraîner la précipitation des protéines. Ils participent fréquemment à la lutte contre les herbivores en diminuant la digestibilité des feuilles et en modifiant le goût des plantes (Krief, 2003).

➤ Les acides phénoliques qui sont composés d'un ou plusieurs groupes phénoliques, possèdent des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. (Michalowicz & Duda, 2007).

3 Le cancer

3.1 Définition

Le domaine de la biologie du cancer se concentre sur l'analyse des processus cellulaires et moléculaires qui contribuent à la création, au développement, à la propagation et

à la résistance des cellules tumorales. Des mutations génétiques sont présentes dans les cellules cancéreuses, transformant la cellule normale en cellule cancéreuse, ce qui entraîne une prolifération et une division cellulaires non régulières. Un ou plusieurs clones de cellules dont la prolifération au sein d'un organe ou d'un tissu défie les règles du développement normal des tissus sont appelés cancer (**Bekhouche & Khiter, 2020**).

Une des particularités de la maladie cancéreuse est qu'elle peut s'étendre à l'ensemble de l'organisme à partir d'un organe ou d'un tissu spécifique. Si une tumeur est localisée et ne présente aucune anomalie ou métastase, elle est considérée comme bénigne, sinon, elle est considérée comme une tumeur maligne ou un cancer (**Ayache et al., 2012**).

3.2 Symptômes du cancer

Les manifestations du cancer peuvent différer selon le type de cancer et son stade. Toutefois, certains signes fréquents peuvent témoigner de la présence d'un cancer. En cas de traitement tardif, ces symptômes peuvent rapidement représenter une menace pour la vie. (**Nichol et al., 2016**).

Les symptômes les plus courants signalés par les patients en oncologie dans le sondage étaient la fatigue, la douleur, la nausée, la constipation et l'anxiété (**Macartney et al., 2012**), perte de poids, faiblesse, problèmes de sommeil (**Krech et al., 1991**).

3.3 Evolution du cancer

Les tumeurs se forment à partir d'une cellule qui peut se multiplier de manière indéfinie et incontrôlée, échappant ainsi à la programmation normale des cellules en ce qui concerne leur multiplication et leur différenciation. Les cellules cancéreuses, contrairement aux cellules normales qui se divisent pour produire des cellules matures incapables de se diviser, se multiplient de manière anarchique et ont un fort potentiel de prolifération. La prolifération normale des cellules est perturbée par le processus cancéreux, ce qui entraîne une multiplication désordonnée de cellules différenciées de manière variable. On peut schématiquement diviser la genèse d'un cancer en quatre étapes : initiation, promotion, évolution et métastase (figure 03) (**Khelfallah et al., 2007**).

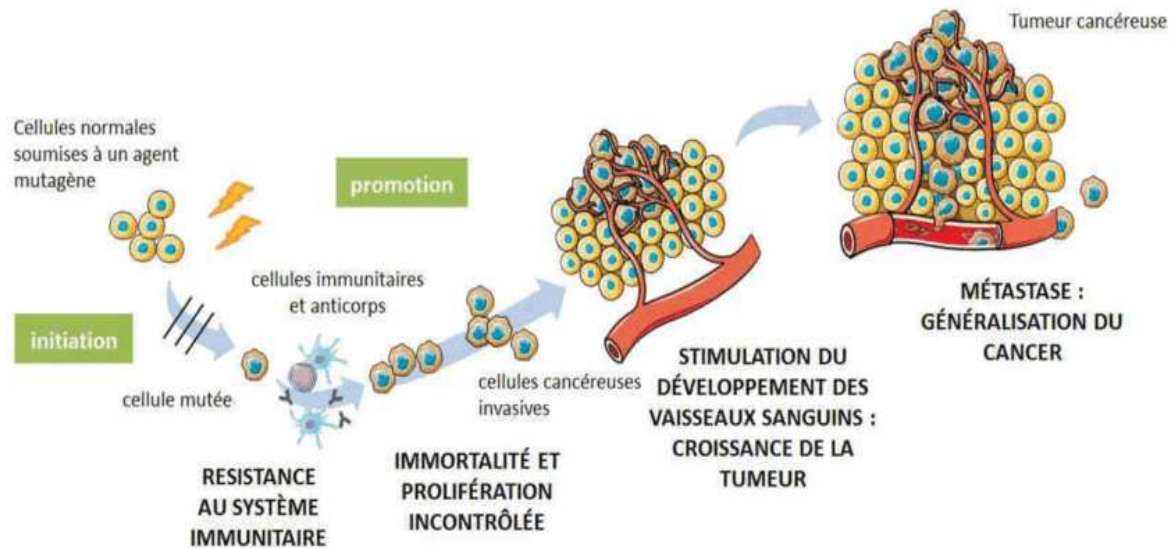


Figure 3: Les étapes de la cancérisation (Mongis, 2017).

1.4 Les facteurs de risques du cancer

3.3.1 Les facteurs endogènes

L'hérédité ne concerne que les maladies à mode de transmission mendélienne, qui ne représentent que 5 à 10% des cas de cancer. Cette hypothèse est le plus souvent émise dans les familles où plusieurs patients sont atteints d'un cancer (Scotté *et al.*, 2008).

3.3.2 Les facteurs exogènes

Les radiations ionisantes sont reconnues depuis longtemps que les rayonnements ionisants peuvent provoquer le cancer (Ainouz *et al.*, 2009).

Les radiations ultraviolettes combinées à l'appauvrissement de la couche d'ozone dans l'atmosphère constituent un risque (le danger lié à la pratique répandue de l'exposition au soleil). (Ainouz *et al.*, 2009).

L'alimentation aussi certains aliments peuvent provoquer et favoriser la croissance tumorale (Bekhouche & Khiter, 2020).

4 La relation entre les métabolites secondaires des plantes et l'effets anticancéreux

Le potentiel anticancéreux des métabolites secondaires des plantes est souvent examiné en raison de leurs différentes activités biologiques, telles que leur impact sur la croissance cellulaire, l'apoptose (mort cellulaire programmée) et la suppression de la prolifération tumorale. De nombreuses recherches scientifiques soutiennent cette corrélation

entre les métabolites secondaires et leurs propriétés anticancéreuses (Newman & Cragg, 2016).

Certains métabolites secondaires sont étudiés pour leur capacité à provoquer l'apoptose des cellules cancéreuses, à bloquer l'angiogenèse (formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui alimentent les tumeurs), à éliminer l'inflammation liée au cancer ou à perturber des voies de signalisation cellulaires spécifiques impliquées dans la progression tumorale (Newman & Cragg, 2016).

5 Rôles cruciaux des enzymes PARP et SRMS dans la carcinogenèse

5.1 SRMS (Src-related kinase lacking C-terminal regulatory tyrosine and N-terminal myristylation sites)

L'enzyme SRMS est devenue cruciale dans la progression du cancer du sein, avec une forte expression observée dans la plupart des tumeurs mammaires. En tant que tyrosine kinase non réceptrice, elle agit en collaboration avec d'autres kinases comme Src et Fyn pour favoriser le développement de la tumeur. (Goel *et al.*, 2013).

De plus, les analyses bio-informatiques ont mis en évidence les interactions protéine-protéine potentielles de SRMS, suggérant des liens avec diverses voies de signalisation, notamment les kinases sérine/thréonine et les protéines de la famille SHC et Src. (McClendon & Miller, 2020). Ces découvertes ouvrent des perspectives prometteuses pour une meilleure compréhension et un ciblage plus efficace du cancer du sein en explorant le rôle de SRMS dans la progression tumorale.

5.2 La poly(ADP-ribose) polymérase (PARP)

La poly (ADP-ribose) polymérase (PARP) est une enzyme essentielle à la réparation de l'ADN, notamment en réponse aux dommages de l'ADN tels que les cassures simple brin. Lorsque l'ADN est endommagé, PARP détecte ces cassures et se lie à l'ADN endommagé. Une fois lié, le PARP subit une modification appelée auto-poly-ADP-ribosylation, qui s'ajoute des chaînes de polymères ADP ribose. Cette modification agit comme un signal de recrutement pour d'autres enzymes de réparation de l'ADN, permettant ainsi d'établir et d'achever la réparation de l'ADN endommagé (Morales *et al.*, 2014).

Les inhibiteurs de PARP ont une classe de thérapie ciblée, ont été approuvés pour le traitement du cancer de l'ovaire en 2014 en Amérique du Nord (Sauriol, 2022). Ces molécules

agissent en bloquant l'activité de l'enzyme PARP, ce qui maintient les lésions simple brin de l'ADN et induit la mort des cellules cancéreuses (Beck et al., 2014).

6 Docking moléculaire

La technique du Docking moléculaire est une approche *in silico* fondée sur la structure, couramment employée dans la recherche de médicaments. Le Docking permet de repérer de nouvelles substances thérapeutiques d'intérêt, de prédire les interactions entre les ligands et les cibles au niveau moléculaire ou de déterminer les relations structure-activité (SAR). Malgré son développement initial dans le but d'aider à comprendre les mécanismes de reconnaissance moléculaire entre les petites et les grandes molécules, les utilisations et les applications du Docking dans la recherche de médicaments ont considérablement évolué ces dernières années (Daoudi *et al.*, 2022), car elle peut augmenter considérablement l'efficacité et réduire les coûts de recherche tout en prédisant l'affinité de liaison et interaction avec la cible réceptrice. Le but de L'amarrage moléculaire a simulé la conformation optimale du ligand et le récepteur en fonction de la complémentarité et de la pré-organisation, ce qui pourrait prédire et obtenir l'affinité de liaison (Fan *et al.*, 2019).

6.1 Les outils de Docking moléculaire

6.1.1 Récepteur

Les récepteurs sont des protéines cibles ou des substances biochimiques qui ont la capacité de reconnaître et de lier des molécules d'information de manière spécifique en biologie.

Les récepteurs sont attachés à la membrane ou à l'intérieur des cellules (Bellamma *et al.*, 2023).

6.1.2 Ligand

Les ligands peuvent être moléculaires ou anioniques, minéraux ou organiques, simples ou complexes, et peuvent se combiner avec des cations ou des métaux par l'intermédiaire de liaisons de coordination (liaisons fortes), créant ainsi une ou plusieurs paires d'électrons (Bellamma *et al.*, 2023).

6.2 Applications de l'amarrage moléculaire

Dans certains secteurs, l'utilisation de l'amarrage moléculaire a bouleversé les résultats. Plus précisément, les études sur les interactions entre les petites molécules (ligand)

et la cible protéique (qui peut être une enzyme) peuvent anticiper l'activation ou l'inhibition de l'enzyme. Ce genre d'informations peut servir de base à la création rationnelle de médicaments.

. (Agarwal & Mehrotra, 2016).

6.3 Approches de l'amarrage moléculaire

Pour effectuer l'amarrage moléculaire, on utilise principalement deux types d'approches. Une des méthodes utilisées est basée sur des simulations informatiques, où le profil énergétique est calculé pour le conformère ligand-cible ajusté. Dans la deuxième méthode, une méthode est employée pour évaluer la complémentarité des surfaces entre le ligand et la cible (Agarwal & Mehrotra, 2016).

6.4 Les étapes de la Docking moléculaire

La procédure typique à mettre en place pour prédire les interactions entre un ligand et son récepteur est présenté dans la figure 04. La première étape consiste à obtenir une structure pour le récepteur, par cristallographie aux rayons X, par RMN ou par modélisation. Une fois identifié, il faut passer à l'étape de préparation des ligands et des protéines, il faut veiller à résoudre les problèmes de conflit stérique, ainsi que les états protoniques, La conformation initiale du ligand est généralement modifiée et optimisée durant le Docking, Une fois les deux structures préparées, le programme d'amarrage démarre, ce dernier présentant un ou plusieurs modes d'interaction possibles qui peuvent ensuite être utilisés de nombreuses manières différentes. (Grosdidier, 2007).

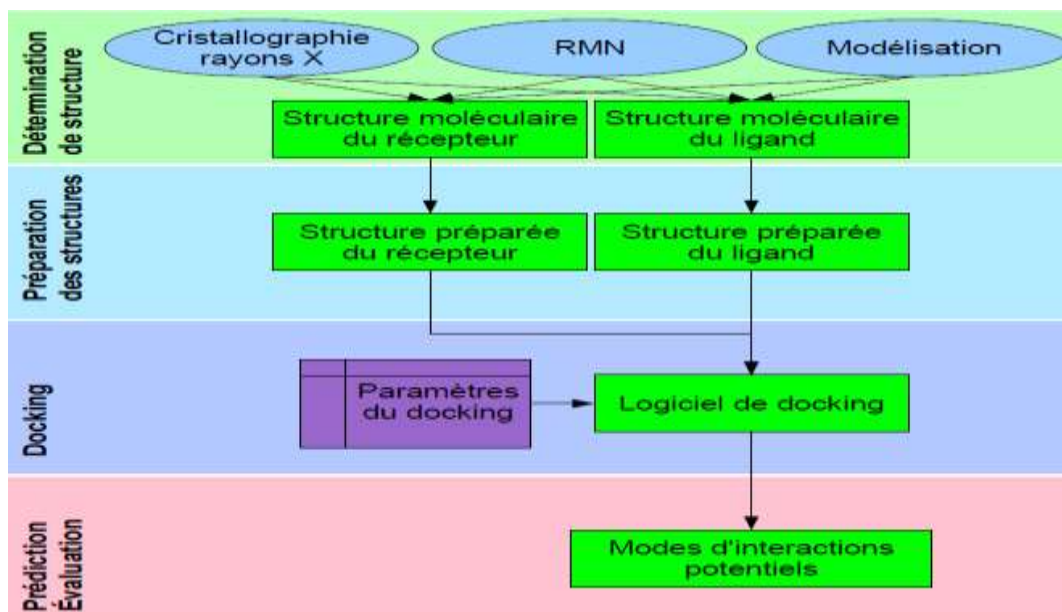


Figure 4: Etapes typiques d'un Docking. (Grosdidier, 2007).

Selon (Tripathi & Misra, 2017), le Docking moléculaire se déroule en deux étapes distinctes et complémentaires (voir la figure.05 ci-dessous). La première, appelée « Docking », consiste à prédire et à déterminer avec précision quel mode de liaison, au niveau du site actif ou d'une protéine donnée, pour trouver des conformations de ligands. La deuxième étape, appelée « Scoring » consiste à attribuer avec précision à un ligand un rang basé sur les affinités de liaison associées. Et l'évaluation de la pose énergétique dans le but d'identifier la meilleure position de score qui ressemble plus à la liaison protéine-ligand native.

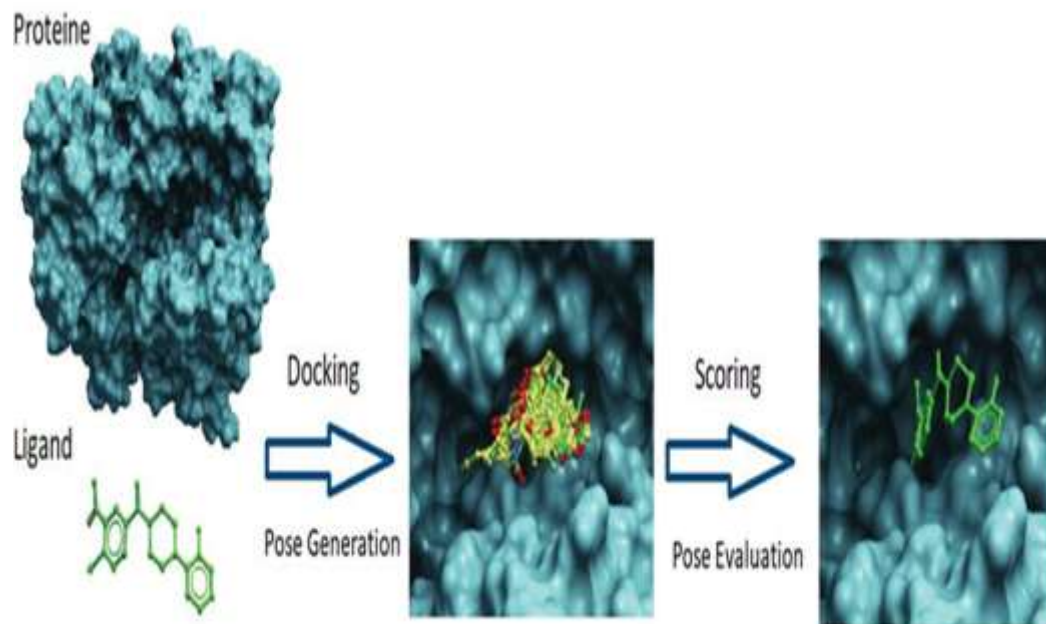


Figure 5: Les deux étapes de Docking moléculaire « Docking » et « Scoring ». (Tripathi & Misra, 2017).

6.5 Les types de Docking moléculaires

L'amarrage peut être classé en deux formes distinctes l'amarrage rigide et l'amarrage flexible (figure06) :

L'amarrage rigide fait référence au processus d'amarrage de deux objets ensemble sans aucune flexibilité ni mouvement. Afin d'obtenir la correspondance la plus proche possible avec les autres composés sur la base d'un système de notation, nous cherchons à réorganiser l'un des composés dans un espace tridimensionnel, en supposant que les composés sont rigides. La position du ligand est cruciale dans ce processus. La confirmation peut être obtenue avec ou sans activité de liaison aux récepteurs. Pour évaluer la flexibilité moléculaire, nous utilisons l'amarrage flexible en combinaison avec la transformation, ce qui nous permet d'identifier les conformations des molécules du récepteur et du ligand au sein du complexe représenté dans la figure ci-dessus. (Bellamma *et al.*, 2023).

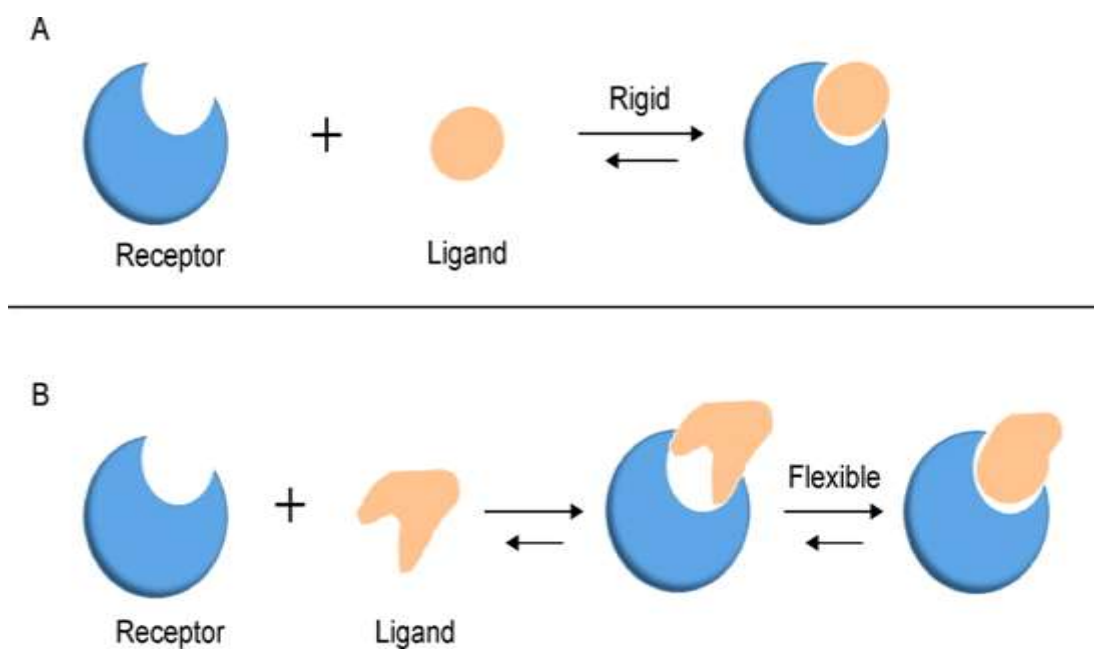


Figure 6: Les types de Docking moléculaires (Taha&Benlounissi, 2020).

Chapitre II :
Matériels et Méthodes

La section « matériel et méthode » présente les outils et les protocoles utilisés pour mener à bien l'étude bio-informatique décrite dans ce document. Cette étude s'attache à comprendre les interactions moléculaires entre les protéines cibles et les ligands, en utilisant une approche de Docking moléculaire. Les logiciels et les bases de données mentionnés ci-dessous ont été sélectionnés pour leur capacité à manipuler et à analyser les structures moléculaires de manière efficace, permettant ainsi une exploration approfondie des interactions protéines-ligand.

1. Matériel

1.1 Microordinateur

Dans notre étude, nous avons utilisé deux micro-ordinateurs de marque ASUS ZenBook sous le système d'exploitation Windows 11 ; processeur : Intel(R) Core (TM) i5-1035G1 CPU @ 1.00GHz 1.19 GHz, et de marque ACER sous le système d'exploitation Windows 7 ; processeur : Intel® Pentium(R) CPU B960 @ 2.20GHz 2.20 GHz.

1.2 La base des données PDB RCSB

La Protein Data Bank (PDB) est la base de données majeure pour les structures des molécules biologiques, notamment les protéines. La PDB possède un identifiant unique composé de 4 caractères alphanumériques, connu sous le nom d'identifiant pdb. Les informations présentes dans la PDB sont organisées en se basant sur les formats de fichiers.pdb (Tikah Marrakchi, 2007).



Figure 7: Interface de la plateforme de PDB.

1.3 Pubchem

Pubchem est un site d'information sur les produits chimiques. Il a été introduit pour la première fois en 2004, et est depuis devenu une ressource de connaissances vitale qui aide la communauté de la recherche biomédicale dans de nombreux domaines tels que la découverte de médicaments, la chimie médicinale, la biologie chimique et la chimie d'informatique (Kim *et al.*, 2019). Nous recueillons des données sur un large éventail de sujets, notamment les identifiants, les caractéristiques chimiques et physiques, l'activité biologique, les brevets, la santé, la sécurité et la toxicité.

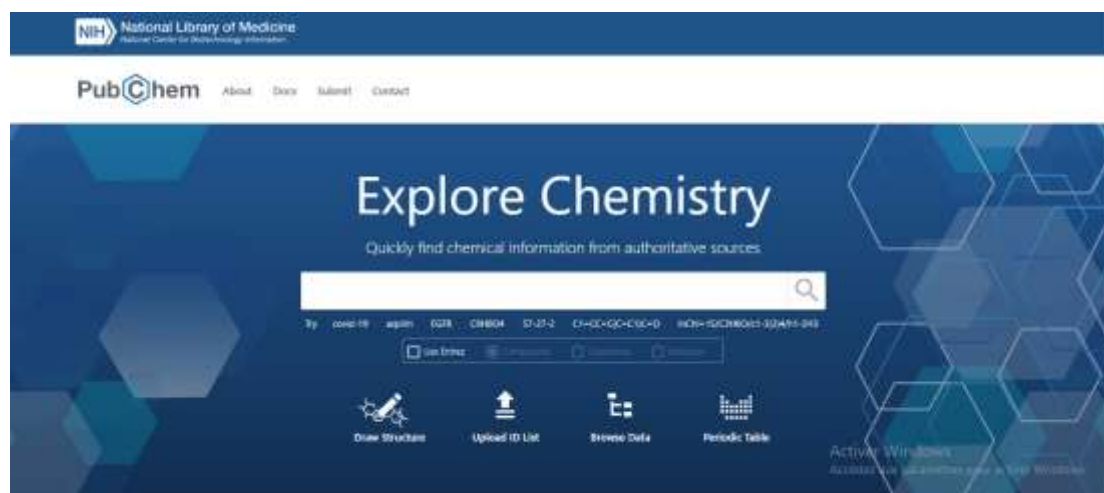


Figure 8: Capture d'écran de base de données Pubchem.

1.4 Chemfaces

Dans ce site web On peut trouver des informations sur les composés chimiques, telles que leur poids moléculaire, leur classe et leur famille. En réalité, Chemfaces est une entreprise qui propose des produits chimiques et des services pour la recherche en chimie et en biologie.



Figure 9: Interface de la plateforme de Chem Faces.

1.5 Chem Draw

Il est l'un des principaux logiciels d'édition moléculaire, c'est un programme utilisé pour dessiner des structures chimiques et biologiques bidimensionnelles(2D) et qui peuvent être converties en structures chimiques tridimensionnelles(3D).

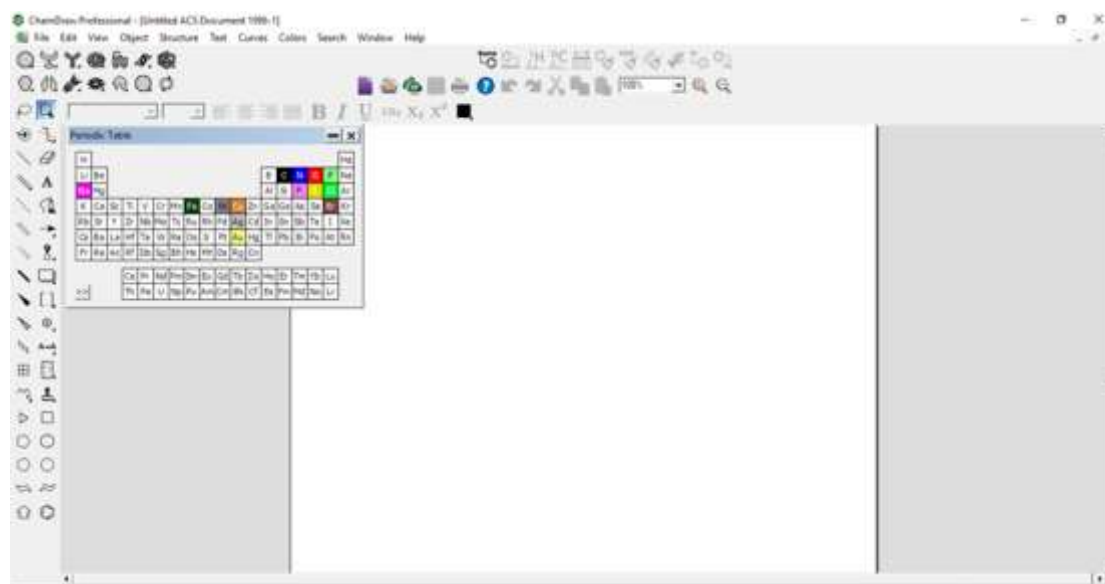


Figure 10: L'interface de logiciel Chemdraw Professional 16.

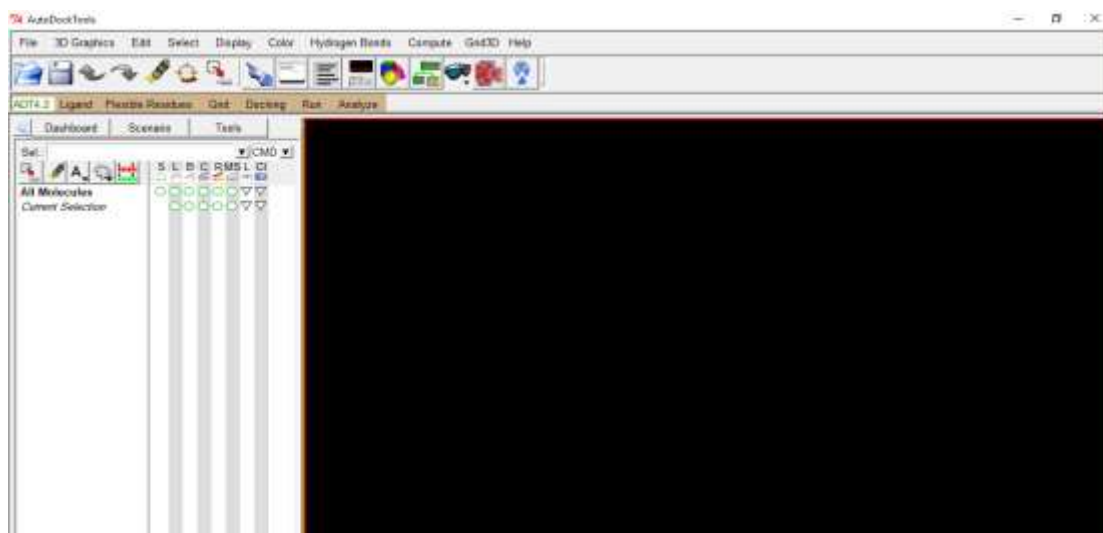


Figure 12: Interface du logiciel ADT (version 1.5.7).

1.8 Discovery Studio Visualiser (Biovia version 2020)

C'est une suite logicielle complète pour la modélisation moléculaire ou l'analyse des structures pertinentes pour les chercheurs scientifiques.

Le programme est livré avec des outils pour l'analyse des données de base ainsi que des fonctionnalités pour visualiser et modifier les données.

Les données créées par des sources externes peuvent être consultées gratuitement à l'aide du Discovery Studio visualiser, il est destiné à fournir un cadre interactif pour la visualisation et l'édition de scripts, de données de réflexion des rayons X, de séquences et d'autres types de données. De plus, il offre une large gamme de visionneuses pour le tracé et d'autres représentations graphiques de données. Le programme est un environnement de bureau entièrement intégré qui fonctionne sous Linux et Windows (O'Boyle *et al.*, 2011).

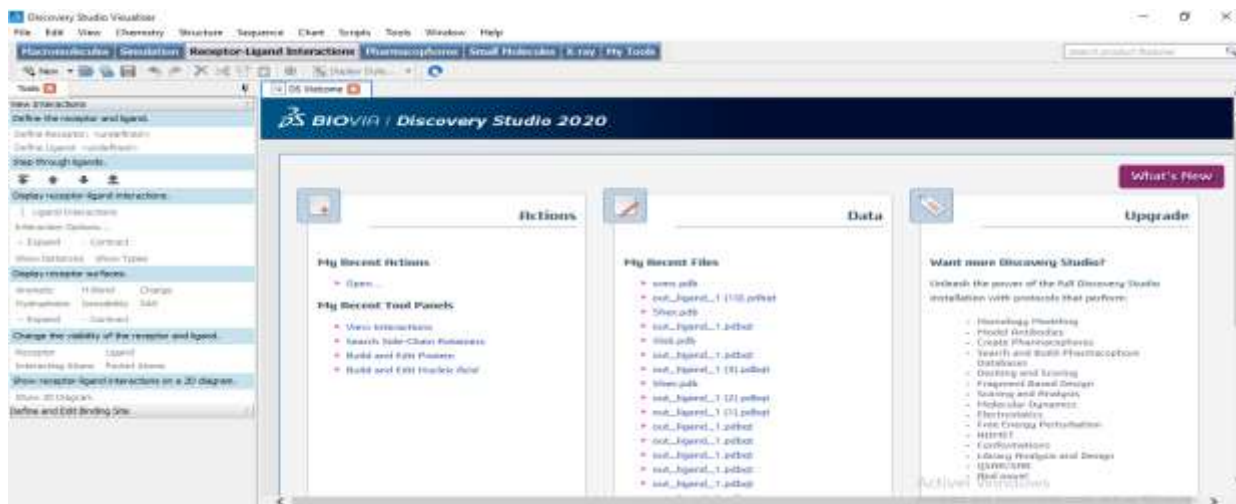


Figure 13: Interface du logiciel Biovia (version 2020).

1.9 ADMET

Les cinq facteurs qui composent le programme d'ADMET c'est : l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'excrétion et la toxicité. Ces paramètres sont importants car ils montrent la probabilité qu'une molécule réussisse en tant que médicament (**Tung et al., 2023**).

Il décrit l'évaluation des caractéristiques pharmacocinétiques et de la toxicité éventuelle d'un médicament. Tout au long du processus de découverte et de développement d'un médicament, ces variables sont essentielles pour établir l'innocuité et l'efficacité du médicament (**Dong et al., 2018**).

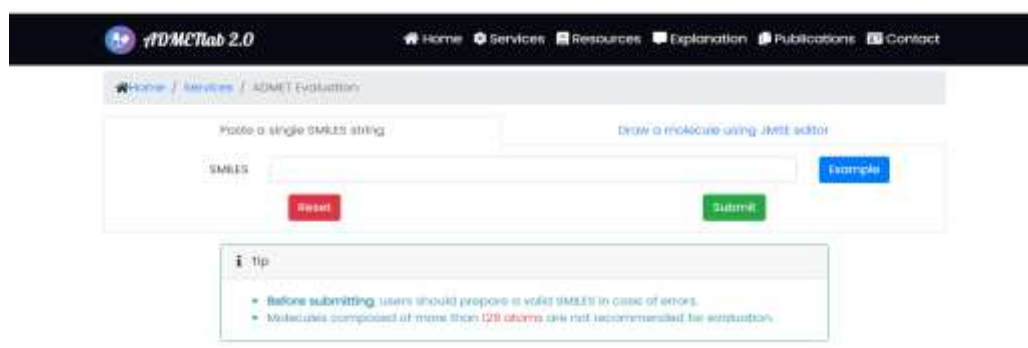


Figure 14: Interface de la plateforme de ADMETLAB 2.0.

1.10 SwissADME

Le serveur rapide connu sous le nom d'outil SwissADME, créé par le groupe de modélisation moléculaire de l'Institut suisse de bio-informatique (SIB), permet d'évaluer le potentiel d'une molécule à atteindre sa cible protéique prévue dans l'organisme. Cette évaluation prend en compte des facteurs tels que l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME). Grâce à ce serveur efficace, les paramètres pharmacocinétiques et les propriétés physicochimiques des inhibiteurs suggérés ont été prédits (**Mahanthesh et al., 2020**).



Figure 15: Interface de la plate plateforme de SwissADME.

1.11 Molinspiration

Le calcul de Molinspiration est une méthode de calcul chimique contemporaine qui permet de prédire la toxicité et la bio activité des composés, ainsi que de les comparer à une base de données de médicaments. C'est un outil qui réduit le temps et les ressources nécessaires pour obtenir le médicament désiré (Mkhayar *et al.*, 2023).

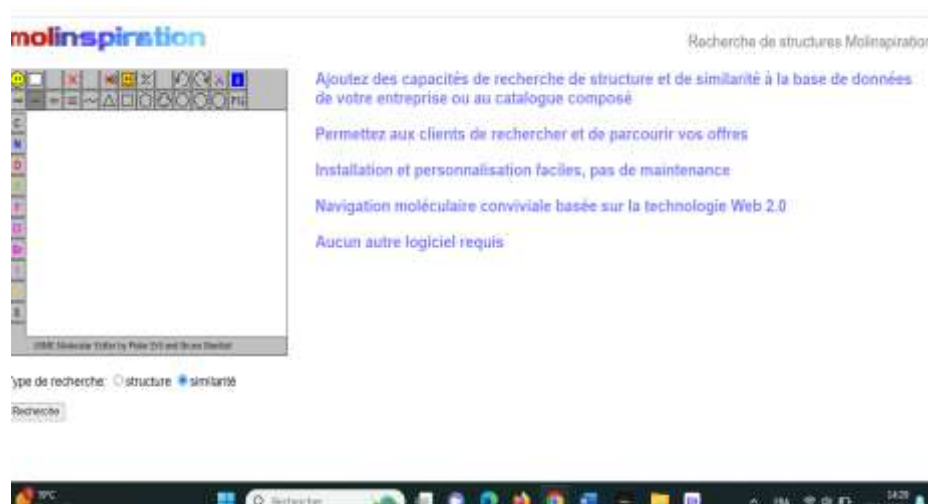


Figure 16: Interface de la plate plateforme de Molinspiration.

2 Méthodes

Dans cette partie, nous examinons les différentes méthodes employées pour lancer le Docking moléculaire.

2.1 Préparation des protéines

Pour le Docking moléculaire, nous avons préparé les enzymes PARP et SRMS, choisies dans cette étude, en raison de leur rôle crucial dans la propagation du cancer du sein et de l'ovaire.

En premier, nous avons téléchargé les structures correspondantes de ces enzymes à partir de la base de données PDB en fonction de leur faible résolution, de leur date de sortie récente et de leur origine chez l'organisme homo sapiens.

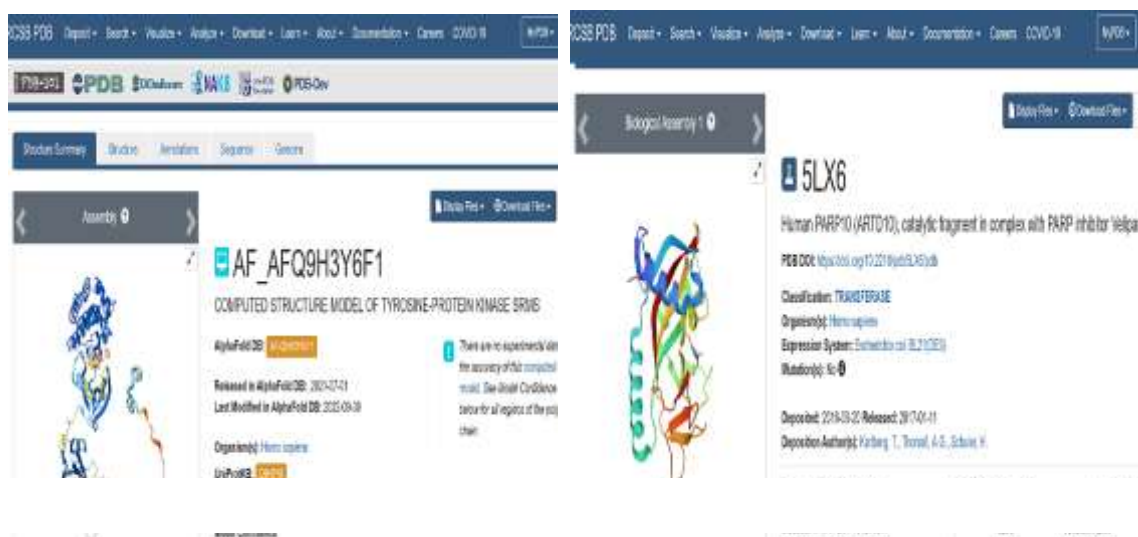


Figure 17: Interface moléculaire de PARP et SRMS : capture d'écran depuis PDB

Les codes des structures correspondantes des enzymes téléchargées à partir de la base de données PDB sont présentés dans le tableau 1 :

Tableau 1: Les références des structures PARP et SRMS sur la base des données PDB.

L'enzyme	Code	Site web
PARP	5LX6	https://www.rcsb.org/structure/5LX6
SRMS	AF_AFQ9H3Y6F1	https://www.rcsb.org/structure/AF_AFQ9H3Y6F1

Par la suite, ces enzymes ont été préparées à l'aide du logiciel Biovia version 2020. Nous avons supprimé les ligands standards liés aux protéines et les molécules d'eau, ne laissant que les chaînes protéiques pour une analyse ultérieure.

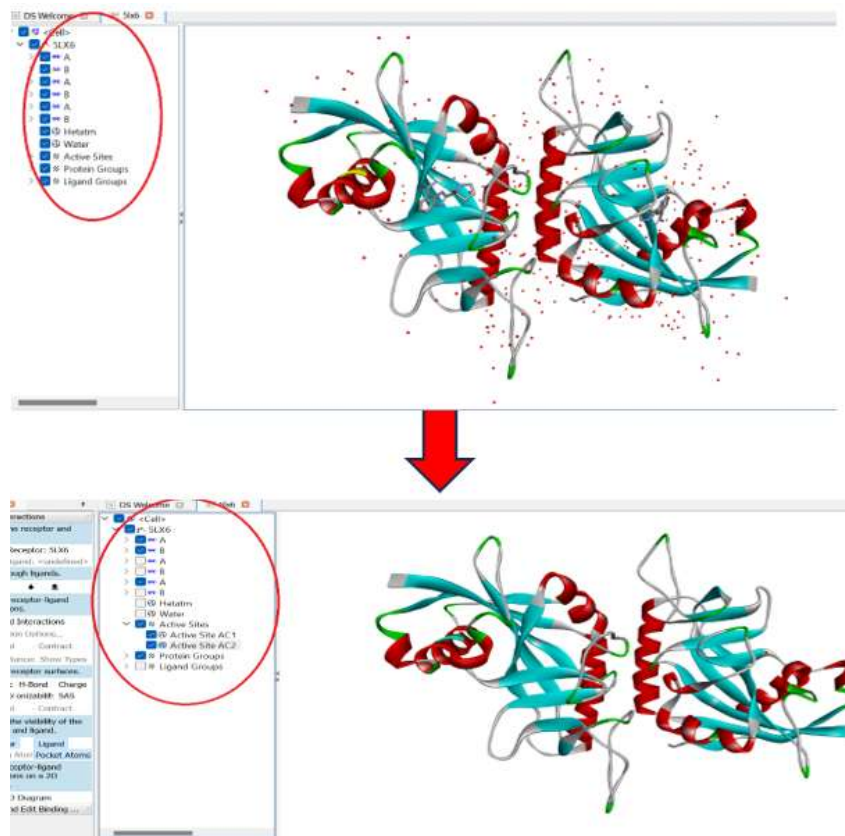


Figure 18: Préparation des protéines sur le logiciel BIOVIA.

Enfin, les structures préparées ont été sauvegardées afin d'être utilisées lors des prochaines étapes.

2.2 Préparation des ligands :

Nous décrivons le processus de préparation des 12 métabolites secondaires (les ligands) de la plante *Atractylis humilis* L , en mettant l'accent sur les ligands 1/2/3/4/5/8/9/10 et 11, pertinentes pour notre étude.

Premièrement, nous avons utilisé le logiciel ChemDraw pour représenter les structures moléculaires de chaque métabolite.

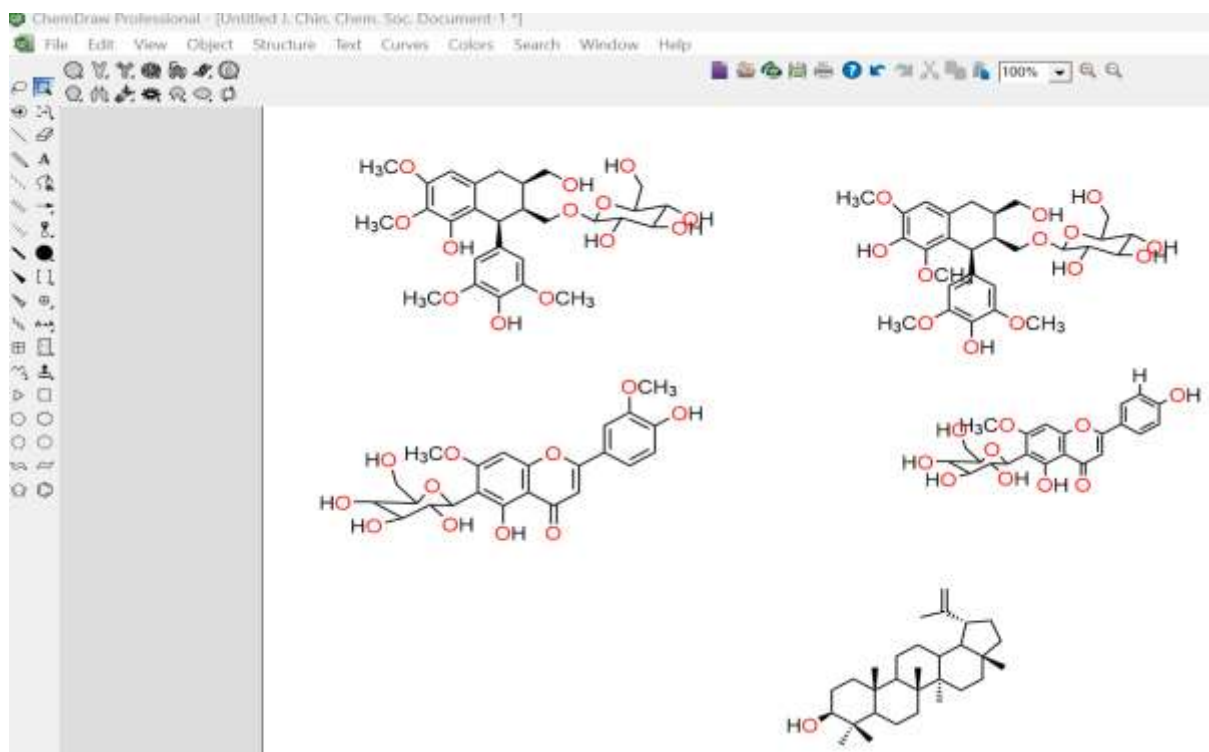


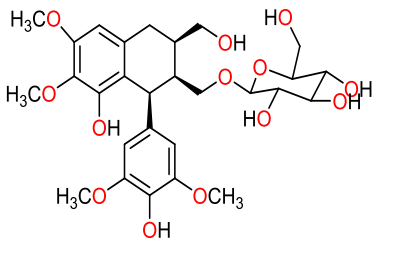
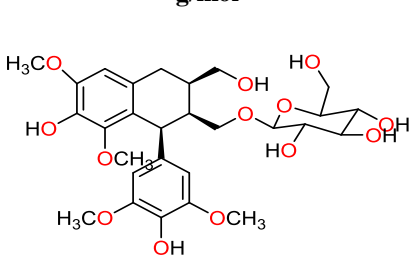
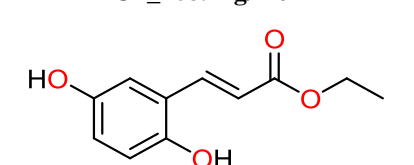
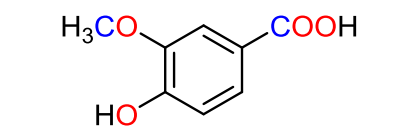
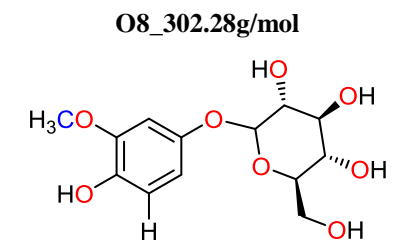
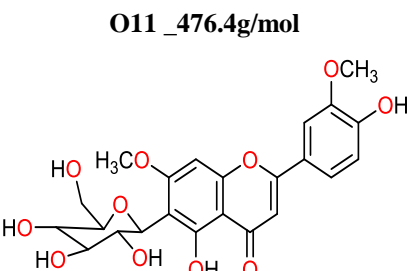
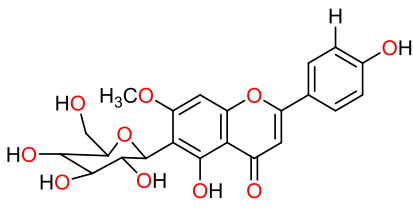
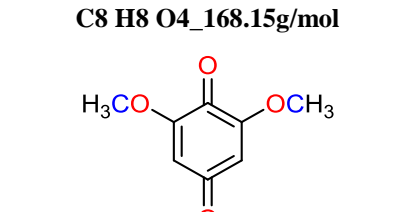
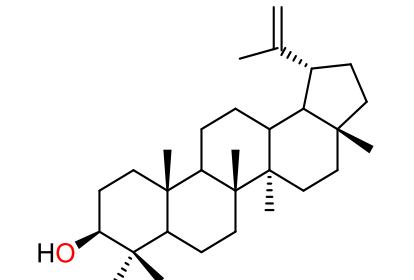
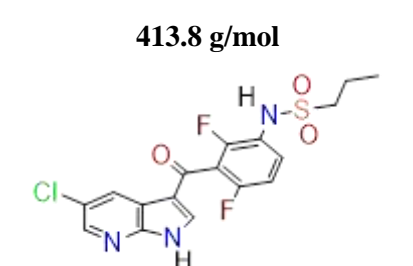
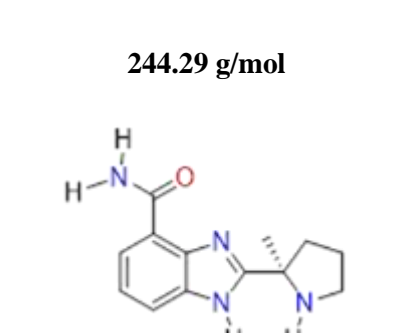
Figure 19: Ligands dessinés avec chemdraw.

Après avoir dessiné les molécules, nous avons consulté le site PubChem pour obtenir les noms et les poids moléculaires correspondants.

Ensuite, nous avons téléchargé les structures au format SDF afin de garantir la précision des noms. Nous avons également vérifié les informations obtenues à partir de PubChem en les comparant avec la thèse de Sifouane, qui fournit une référence sur le sujet.

Le site ChemFace a été utilisé pour identifier la classe à laquelle chaque métabolite appartient en se basant sur leur structure et leurs caractéristiques chimiques. Les informations obtenues ont été résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2: Les caractéristiques des métabolites secondaires majoritaires de *Atractylis humilis* et les deux ligands de référence (à partir du pubchem /chemfaces/ chemdraw et (Sifouane, 2021).

<p>C28 H38 O13_Lyoniside_582g/mol</p> 	<p>C28 H38 O13_Lyoniresinol_582 g/mol</p> 	<p>Ethylcaffeate_C11 H12 O4_208.21g/mol</p> 
<p>Acide vanilique_ C8 H8 O4_168.15</p> 	<p>Tachi oside_ C13 H18 O8_302.28g/mol</p> 	<p>3',7-diméthyl isoorientine _C23 H25 O11_476.4g/mol</p> 
<p>Swertisine_ C22 H22 O10_446 g/mol</p> 	<p>2,6-dimethoxy 1,4-benzoquinone_ C8 H8 O4_168.15g/mol</p> 	<p>Lupéol_ C30 H50 O_426.7g/mol</p> 
<p>PLX4720 C17H14ClF2N3O3S 413.8 g/mol</p> 	<p>78P C13H16N4O 244.29 g/mol</p> 	

Par la suite, les molécules enregistrées au format SDF 3D structure ont été converties en format PDB en utilisant le logiciel Open Babel. Cette étape a joué un rôle essentiel dans la préparation des ligands. Par la suite, les molécules enregistrées au format SDF 2D structure ont été converties en format PDB en utilisant le logiciel Open Babel. Cette étape a joué un rôle essentiel dans la préparation des ligands.

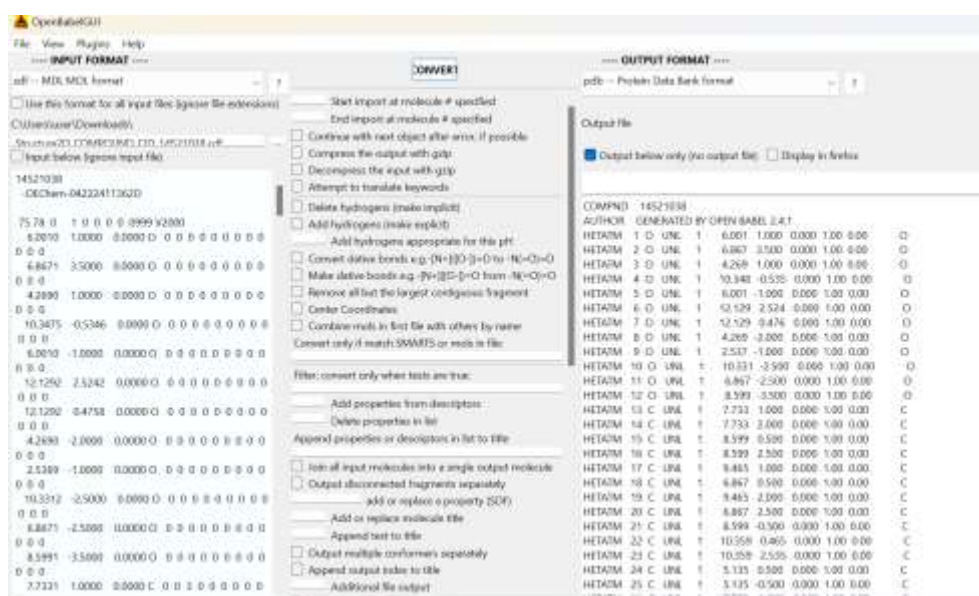


Figure 20: Conversion du format SDF au format PDB par Open Babel.

2.3 Docking moléculaire

Nous avons utilisé Auto-dock Tools version 1.5.7 pour préparer les structures moléculaires nécessaires. Tout d'abord, nous avons converti les ligands et les protéines au format PDB en PDBQT en utilisant les fonctionnalités disponibles dans Auto-dock Tools. Ensuite, nous avons procédé à l'amarrage moléculaire en effectuant une méthode aléatoire des configurations spatiales possibles entre le ligand et la protéine cible.

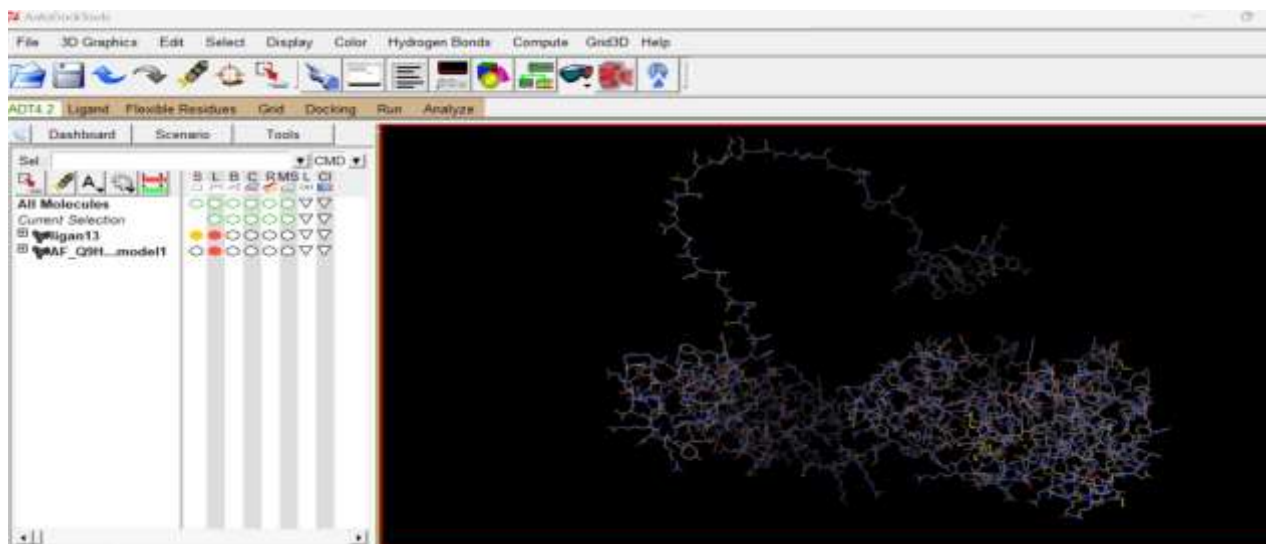


Figure 21: La préparations de ligand et l'enzyme par l'Autodock version 1.5.7.

Pour définir les zones d'intérêt dans les enzymes, nous avons établi une boîte de grille. Pour la suite nous avons défini les coordonnées de la boîte de grille pour l'enzyme SRMS et l'enzyme PARP. Cette étape de sélection nous permet d'encadrer et de spécifier au logiciel la zone d'amarrage sur les régions les plus pertinentes entre le ligand et la protéine.

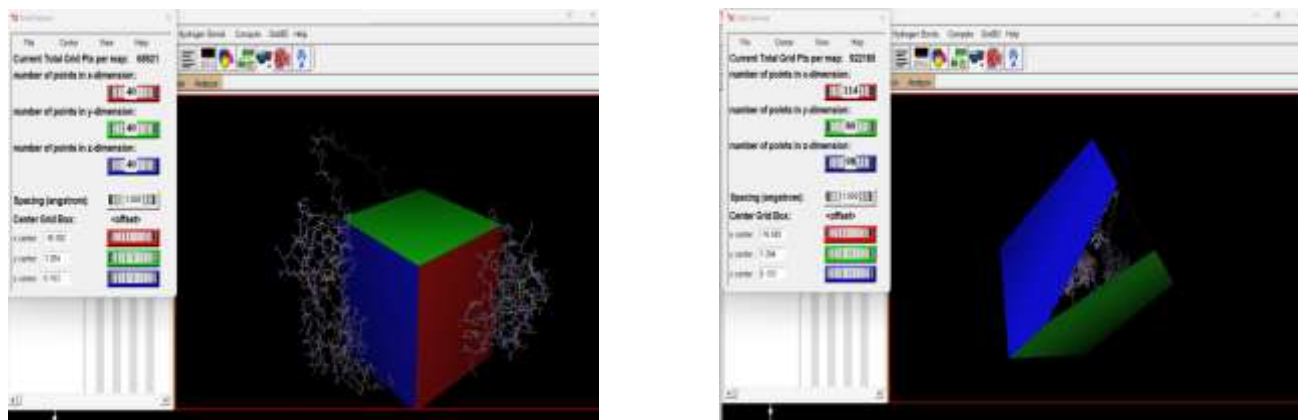


Figure 22: La méthode aléatoire de l'amarrage moléculaire à l'aide de la boîte de grille.

Nous présentons les centres (x, y, z) ainsi que les sizes (x, y, z) des enzymes SRMS et 5lx6, obtenus à partir de la méthode de l'amarrage moléculaire aléatoire réalisé dans l'Autodok Tools avec la boîte de grille

Enzyme	Center_X	Center_Y	Center_Z	Size_X	Size_Z	Size_Y
SRMS	-16.492	1.119	5.103	116	64	98
PARP	41.428	49.964	73.13	126	114	116

Cette représentation offre une vue détaillée de la localisation et de la taille des sites actifs de ces enzymes

Une fois la boîte de grille définie, nous avons accéder à la fenêtre : invite commande pour calculer le score d'énergie d'interaction entre la protéine et les ligands sélectionnés. Les résultats obtenus sont, enfin, enregistrés et visualisés sous format 2D et 3D avec le logiciel BIOVIA.

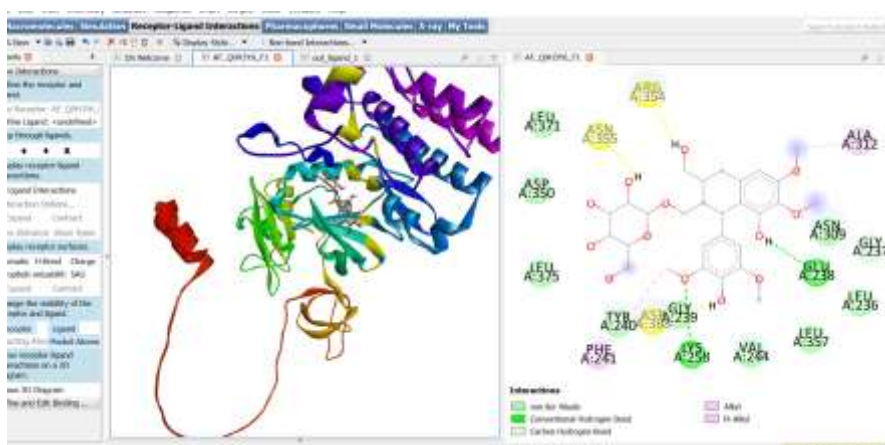


Figure 23: Visualisations des interactions sous forme 2D par BIOVIA version 2020.

2.4 Analyse intégrée des propriétés pharmacologiques des composés

Dans cette partie, nous avons utilisé les sites ADMET et molinspiration pour évaluer plusieurs paramètres clés tels que la solubilité, la lipophilie, la toxicité et la perméabilité.

Ensuite, nous avons appliqué les règles de Veber et de Lipinski pour évaluer leur conformité aux critères pharmacocinétiques et de développement de médicaments. Cette approche exhaustive nous a permis de sélectionner les composés les plus prometteurs pour la poursuite de notre étude.

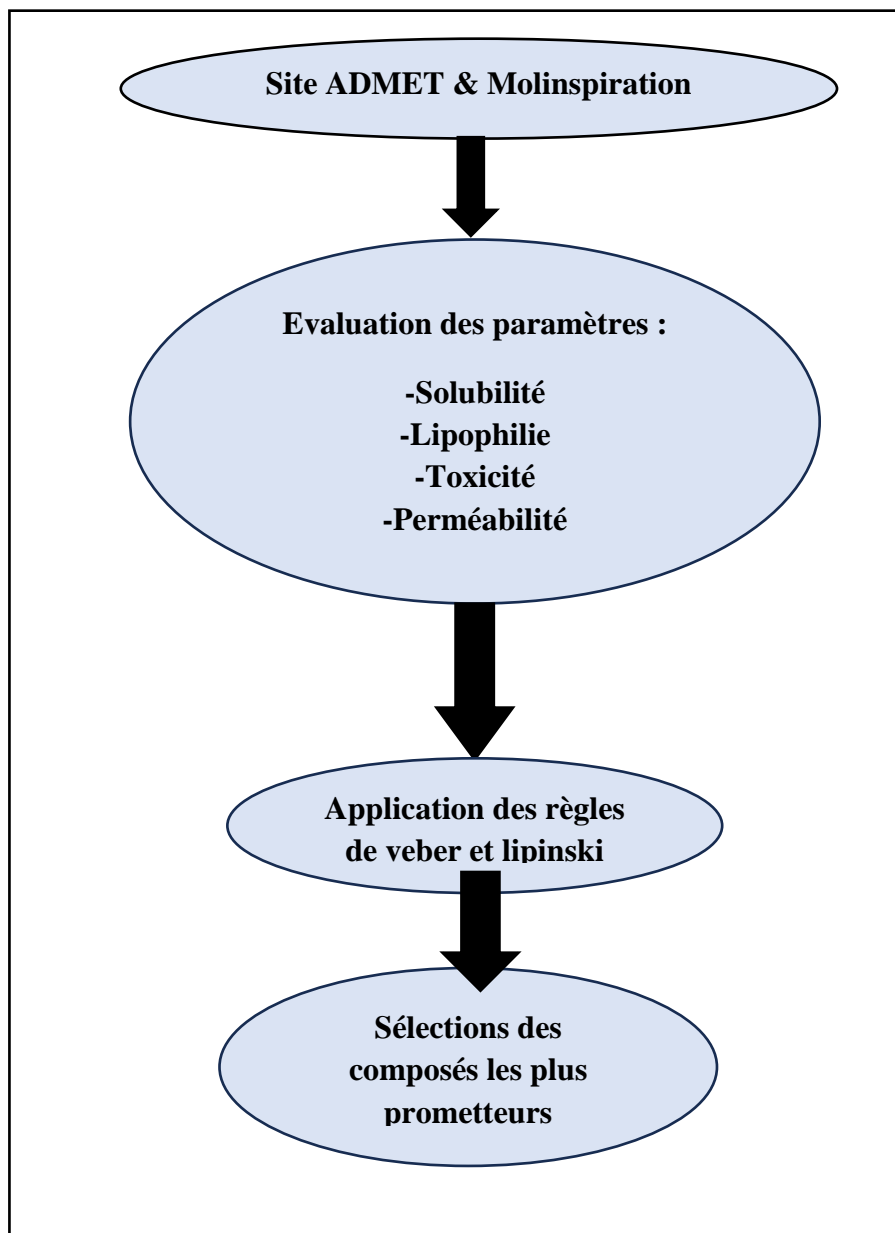


Figure 24: Evaluation des propriétés pharmacologiques des composés.

2.5 La règle de Lipinski :

La règle de Lipinski, aussi appelée « règle de 5 », (L'Exact, 2023) est un concept couramment employé dans le domaine de la découverte de médicaments. Elle permet de déterminer si une molécule biologiquement active peut présenter les caractéristiques

chimiques et physiques requises pour être biodisponible par voie orale. Les principes de Lipinski reposent sur des caractéristiques physico-chimiques particulières qui sont résumées dans la figure ci-dessous.

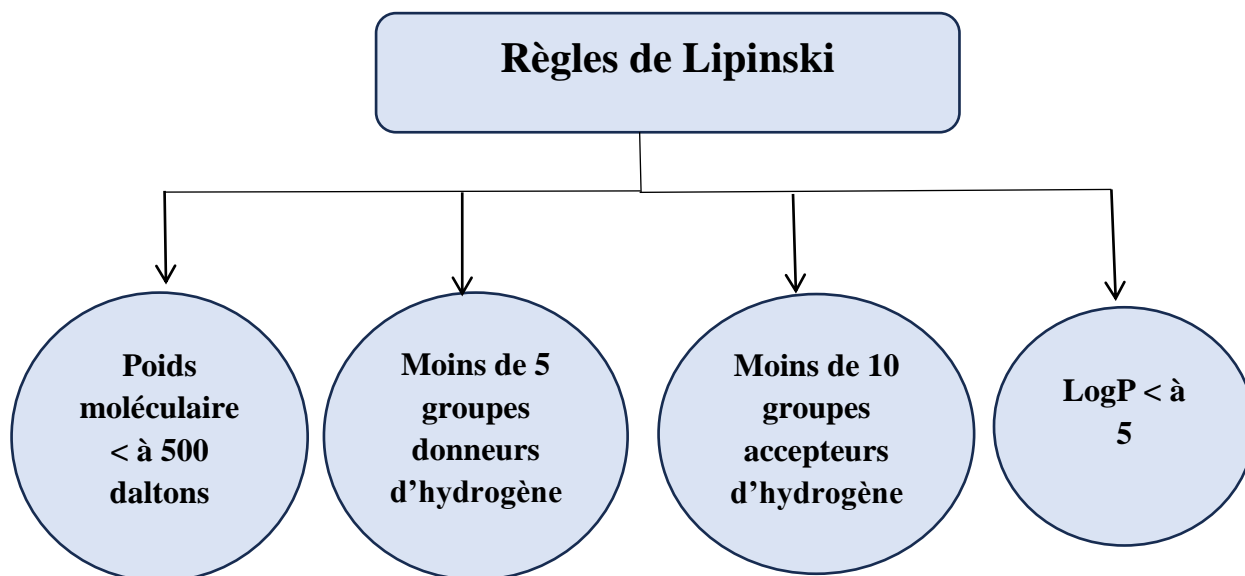


Figure 25: Les principes de la règle du Lipinski.

2.6 La règle de Veber :

Deux autres critères ont été ajoutés par Veber afin d'identifier les composés qui ne présentent pas de problèmes avec la biodisponibilité orale. Ces critères incluent un nombre de liaisons rotatives inférieur à 10 et une surface polaire inférieure à 140 Å (Soubai, 2022).

Chapitre III :

Résultats et discussions

Dans cette partie, nous présentons les résultats de notre étude *in silico* sur l'identification des métabolites secondaires de la plante *Atractylis humilis* ayant une affinité pour deux enzymes cibles : PARP et SRMS, à travers des méthodes de Docking moléculaire, nous discutons également de la corrélation entre les acides aminés du site actif de ces enzymes et les ligands identifiés, en comparaison avec leurs inhibiteur standard, aussi nous avons mené une partie des tests de propriétés pharmacologiques selon les règles de veber et lipinski.

3 Les résultats et discussion de l'enzyme SRMS

3.1 Analyse de l'interaction des deux ligands avec l'enzymes SRMS

Dans cette étude, nous présentons les résultats du Docking moléculaire *in silico*. L'énergie de référence a été sélectionnée pour l'énergie de ligand PLX 4720 afin de la comparer avec celles des composants d'*Atractylis humilis*.

Il a été démontré dans une étude antérieure que le PLX4720 est un inhibiteur de SRMS (Jiang *et al.*, 2023). Une affinité élevée entre un ligand et une enzyme indique une forte capacité du ligand à se lier étroitement son efficacité en tant qu'inhibiteur. Dans cette analyse, nous avons essentiellement exploité les valeurs des dockings scores, notamment celles qui affichent les énergies les plus négatifs qui suggèrent une interaction plus intense entre le ligand et la protéine SRMS. Les valeurs de Docking score ainsi que les acides aminés impliqués, le type d'interaction et la distance sont répertoriés dans le tableau 01 ci-dessous :

Tableau 3: Les valeurs de Docking score des ligands avec l'enzyme SRMS.

Ligand	Énergie	Acides aminés	Type interaction	La distance Å
PLX 4720	-6.8	TYR121, PHE122, ALA217, GLN129, LEU 133, PRO 218	Hydrophobe	3.75
Ligand 4 Swertisine	-7.9	LEU133, PRO218, ALA217, VAL125, SER123, SER116	Hydrophobe	4.0
Ligand 8 Ethylcaffeate	-5.3	SER123, PHE122, LEU133, VAL125, PRO218,	Hydrophobe	4.23

Sur l'ensemble des 12 ligands testés sur l'enzyme Af_afq9h3y6f1, nous avons choisi de nous concentrer spécifiquement sur la swertisine (ligand 4) et l'ethylcaffeate (ligand 8) qui ont affiché des résultats importants. Ces deux ligands ont été sélectionnés en raison de leur énergie de liaison proche de celle du ligand standard PLX 4720, ainsi que de leur interaction significative avec les acides aminés du site actif de l'SRMS, notamment l'ALA217, LEU133 et PRO218. A signaler que l'AL217 est impliqué uniquement dans le mode d'action de ligand 4 et PLX 4720 ; les meilleurs en termes d'énergie ; ce qui fait de lui un éléments clés dans leurs affinités.

Dans le tableau ci-dessus, il est montré que l'énergie de la swertisine (-7.9) est supérieure, tandis que celle de l'ethylcaffeate (-5.3) est proche à celle du PLX4720 (-6.8).

Ces résultats suggèrent que les ligands étudiés, notamment le ligand 4, ont une affinité importante pour l'enzyme SRMS, avec des interactions potentiellement plus fortes dans le site actif proches de celles de l'inhibiteur standard. Un tel résultat montre que les ligands, choisis,

pourraient bloquer les voies de signalisation cellulaire associées à l'enzyme SRMS et inhiber la croissance tumorale.

3.2 Analyse du mode d'action des ligands sur l'enzyme SRMS

L'analyse visuelle du mode d'action de swertisine et l'ethylcaffeate sur l'enzyme SRMS a été réalisée à l'aide de représentations graphiques illustrant les interactions spécifiques entre les ligands et les acides aminés de l'enzyme. Les figures ci-dessous

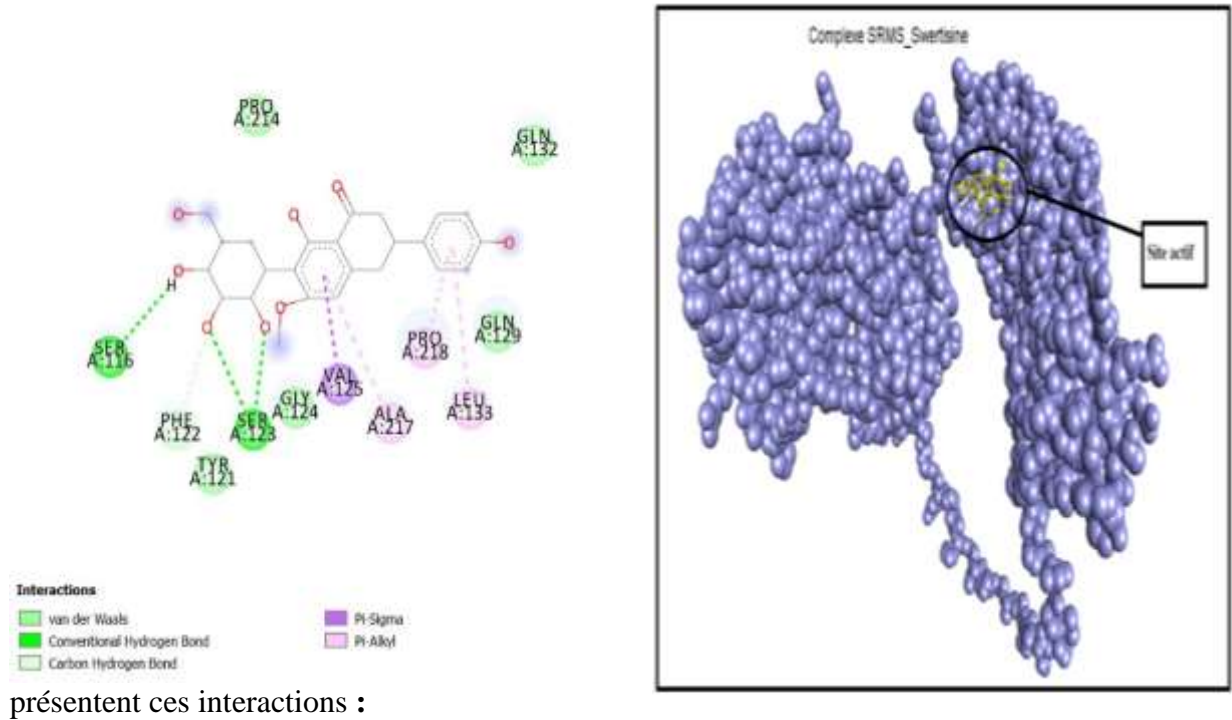


Figure 26: L'analyse visuelle du site de liaison de swertisine sur l'enzyme SRMS

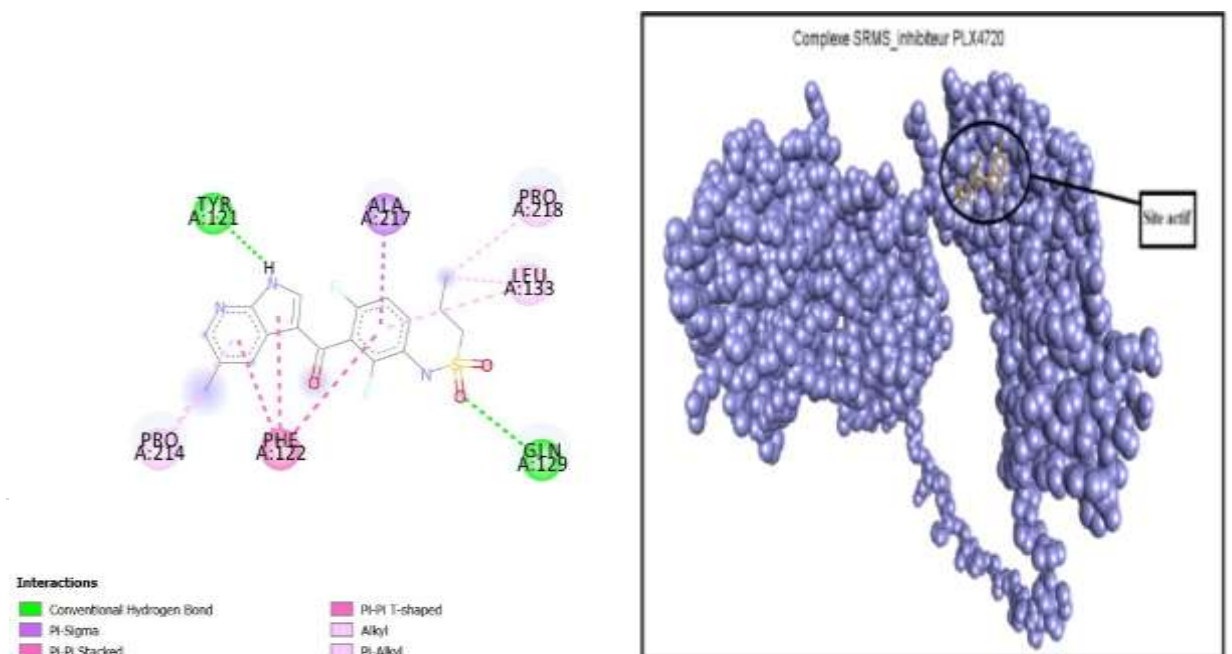


Figure 27: L'analyse visuelle du site de liaison de PLX4720 sur l'enzyme SRMS.

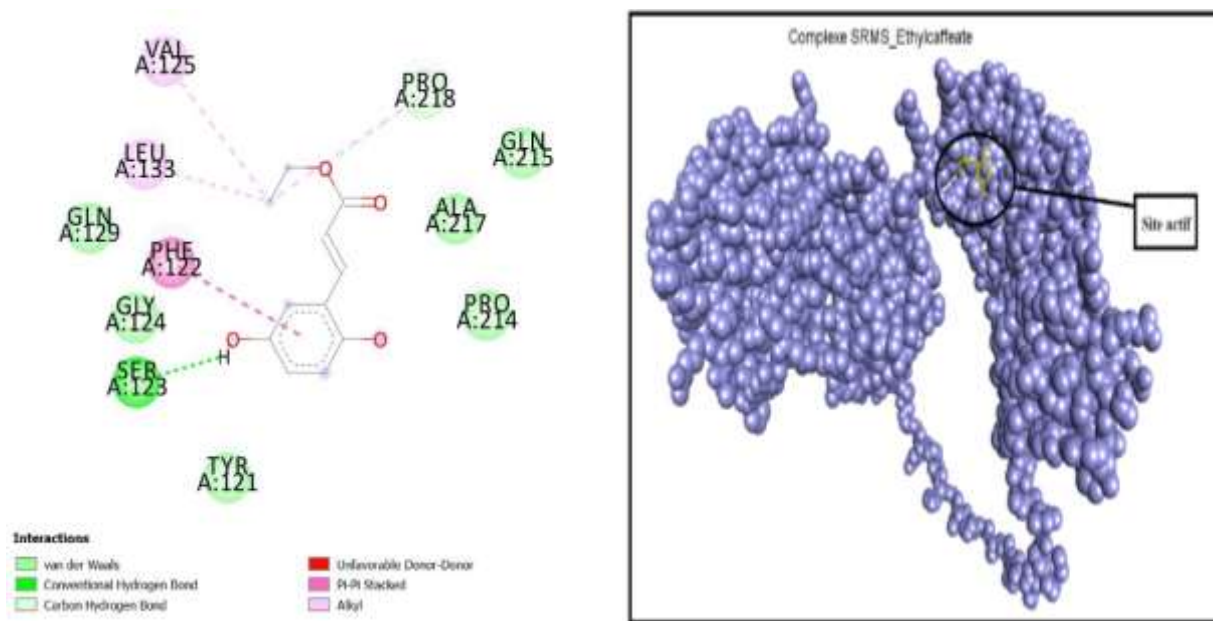


Figure 28: L'analyse visuelle du site de liaison d'ethylcaffeate sur l'enzyme SRMS.

Dans les figures ci-dessus, on observe que les deux molécules et le PLX4720 établissent des interactions hydrophobes avec les acides aminés ALA217, LEU133, PRO218 de l'enzyme Af_afq9h3y6f1, ces interactions hydrophobes sont caractérisées par la mise en place de contacts non polaires entre les parties hydrophobes des ligands et les résidus hydrophobes des acides aminés de l'enzyme.

McClendon et Miller (2020) ont rapporté que les acides aminés (LEU133, PRO218 et ALA217) sont parmi les constituants potentiels du site actif de l'enzyme SRMS. Ces acides aminés, en plus d'autres résidus clés, peuvent jouer un rôle crucial dans la reconnaissance et la liaison des substrats ainsi que dans la catalyse des réactions de phosphorylation.

Cette analyse visuelle confirme les observations issues du Docking moléculaire et suggère que l'ethylcaffeate et la swertisine peuvent potentiellement être des inhibiteurs efficaces de l'enzyme SRMS, en raison de leur interaction étroite avec les résidus du site actif.

3.3 L'analyse des propriétés pharmacologiques des ligands de l'enzyme SRMS à l'aide du serveur Mol inspiration :

3.3.1 Application de la règle de cinq (règle de lipinski) de l'enzyme SRMS

La capacité des ligands à interagir avec leurs cibles biologiques et à évaluer leurs effets thérapeutiques est grandement influencée par leurs propriétés pharmacocinétiques.

Pour mieux appréhender leur influence sur l'activité biologique des ligands analysés, nous étudierons de manière approfondie ces caractéristiques pharmacocinétiques extraites par Mol inspiration, les résultats sont exprimés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 4: Résultats d'application de la Règle de Lipinski pour les ligands étudiés.

Ligands	Masse (MW)	N°ON	N°OHNH	Log P	Nombre de la violation
Swertisin	446	9	6	0.16	1
82,5-dihydroxyethyl cinnamate, Ethylcaffeate	208.21	4	2	2.16	0

➤ Les ligands Swertisine et l'ethylcaffeate ont des valeurs de LogP inférieures à 5, indiquant une forte liposolubilité et une bonne perméabilité à travers la membrane biologique.

➤ Les deux molécules ont des poids moléculaires inférieurs à 500 g/mol, ce qui suggère une absorption facilitée et une capacité à pénétrer la membrane plasmique.

➤ Le nombre d'accepteurs d'hydrogène est inférieur à 10 pour tous les ligands, ce qui peut influencer la solubilité, la biodisponibilité et d'autres aspects de la pharmacocinétique des ligands.

➤ L'Ethylcaffeate a un nombre de donneurs d'hydrogène inférieur à 5, tandis que la Swertisine a un nombre supérieur à 5. Cela indique que ces composés sont moins polaires

et donc plus faciles à pénétrer dans la membrane en raison de leur caractère lipophile, favorisant la perméabilité.

➤ Le ligand 4 a un nombre de violations supérieur à 0, tandis que le ligand 8 a un nombre égal à 0, ce qui prédit une biodisponibilité orale pour ces composés.

3.3.2 Application de la règle de Veber

En pharmacocinétique, la règle de Veber est un moyen de prédire la biodisponibilité orale des composés médicamenteux. L'objectif de cette étude est d'évaluer la taille et la souplesse des molécules. Les résultats des molécules du l'enzyme SRMS sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 5: Résultats de l'application de la Règle Veber pour les ligands étudiée.

Ligands	TPSA (\AA^2)	N° rotb
Swertisine	156.91	4
82,5-dihydroxyethyl cinnamate (Ethylcaffèate)	66.76	4

➤ Les deux molécules possèdent des valeurs d'angles de rotation inférieures à 5, suggérant que leur conformation ne change que légèrement lorsqu'elles se lient à une protéine.

➤ L'ethylcaffèate a une valeur de TPSA inférieures à 140\AA^2 , indiquant une bonne prédiction de la biodisponibilité orale et du transport à travers les membranes biologiques.

4 Résultats des propriétés pharmacocinétiques et toxicité (Admetlab et Swissadme) des inhibiteurs de l'enzyme SRMS :

Le tableau ci-dessous présente les résultats des propriétés pharmacocinétiques et de la toxicité des inhibiteurs de l'enzyme PARP, évalués à l'aide des outils Admetlab et swissADME. Ces résultats permettent d'avoir une vision approfondie de leur profil d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination.

Tableau 6: Les propriétés pharmacocinétiques et toxicité des ligands.

Propriétés	Swertisin	Ethyl2,5-dihydroxycinnamate (Ethylcaffeate)
GI (Gastrointestinal)	Faible	Forte

absorption		
BBB (Blood Brain Barrier) perméabilité	Non	Non
CYP1A2 inhibition	Non	Oui
CYP2C19 inhibition	Non	Oui
CYP2C9 inhibition	Non	Oui
CYP2D6 inhibition	Non	Oui
CYP3A4 inhibition	Non	Non
Test d'Ames	Negative	Negative
Cancérogénicité	Negative	Negative
hERG_inhibition	Negative	Positive
T1/2	0.421 courte demi-vie	0.919 courte demi-vie
Clairance	2.52	14.129

➤ Swertisine montre une faible absorption gastro-intestinale, tandis que l'éthylcaffeate présente une absorption gastro-intestinale forte.

➤ Aucun des deux ligands ne traverse la barrière hémato-encéphalique, ce qui peut limiter leur efficacité dans le système nerveux central.

➤ Swertisine n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P450 (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19), tandis que le ligand 8 inhibe le CYP2C19 mais pas le CYP3A4.

➤ Les deux molécules ont des résultats négatifs pour ces tests, ce qui est positif en termes de sécurité.

➤ Cependant, le ligand 8 a un résultat positif pour l'inhibition de hERG, ce qui peut indiquer un risque pour la fonction cardiaque.

En considérant ces résultats, le meilleur ligand dépend de l'objectif thérapeutique. La swertisine semble avoir une demi-vie légèrement plus courte mais une absorption gastro-intestinale plus faible, tandis que l'éthylcaffeate présente une absorption gastro-intestinale forte mais une inhibition de hERG.

Les flavonoïdes ont été largement étudiés pour leur potentiel effet anticancéreux. Plusieurs études ont suggéré que les flavonoïdes peuvent exercer des effets antitumoraux grâce à leurs propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, et leur capacité à induire l'apoptose (mort cellulaire programmée) dans les cellules cancéreuses. (Yang *et al.*, 2024).

La swertisine, extraite de la plante *Atractylis humilis*, a été mise au jour l'année passée avec des propriétés antioxydantes. De plus, elle peut inhiber l'enzyme télomérase, suggérant ainsi un effet anticancéreux potentiel en ciblant cette voie (Belmecheri&Belarif, 2023). Dans notre étude, nous avons également découvert que la swertisine peut inhiber l'enzyme SRMS, renforçant ainsi son potentiel dans la lutte contre le cancer en ciblant une autre voie importante de la progression tumorale. Cette évolution de point de vue revêt une importance capitale car elle démontre que cette molécule peut avoir des effets positifs à divers niveaux dans le corps. Les antioxydants jouent un rôle crucial en résistant aux dégâts causés par les radicaux libres, ces substances susceptibles de poser des problèmes de santé (Belmecheri&Belarif, 2023).

En raison de l'accumulation de ces radicaux libres, le stress oxydatif peut encourager la prolifération des cellules cancéreuses. Donc, la présence d'antioxydants peut contribuer à diminuer ce risque (El Banna, 2019). Dès lors, avec la swertisine démontrant également des propriétés anticancéreuses, cela laisse entendre qu'elle pourrait agir contre le cancer de diverses façons, en protégeant contre les effets néfastes des radicaux libres et en limitant la croissance tumorale

5 Les résultats et discussion de l'enzyme PARP

2. Analyse des interactions des ligands avec l'enzyme PARP

Dans cette recherche, nous exposons les résultats de l'étude *in silico* du Docking moléculaire. Le ligand 78P a été choisi comme énergie de référence pour comparer ses énergies d'affinité avec celles des composants d'*Atractylis humilis*. Une étude précédente a prouvé que le 78P est un inhibiteur de PARP (Thorsell *et al.*, 2017). Lors du Docking

moléculaire des molécules, les scores d'affinité les plus bas obtenus indiquent une interaction plus intense entre le ligand et la protéine PARP. Le tableau 04 ci-dessous présente les valeurs de Docking score, l'énergie, les acides aminés impliqués, le type d'interaction et la distance :

Tableau 7: Les valeurs de Docking score des ligands avec l'enzyme PARP.

Ligand	Energie	Acides aminés	Type interaction	La distance Å
78P	-7.8	TYR919, TYR932, ALA921, LEU926	Hydrophobe	4.07
Ligand 1 Lyoniside	-8.2	ARG931, TYR932, TYR919, ALA911, SER927, HIS887, GLY917, VAL918, THR890, THR889	Hydrogène Hydrophobe	2.62
Ligand 2 Lyoniresinol	-7.9	PHE906, VAL918, GLY917, TYR919, GLY888, TYR932	Hydrogène	2.40
Ligand 3 3'7-diméthyl isoorientine	-9.4	TYR932, ILE987, TYR919, HIS887, ASN903, PHE902, CYS907, GLY917,	Hydrogène Hydrophobe	2.63
Ligand 4 Swertisine	-8.5	TYR932, ALA911, TYR919, ARG931, HIS887, ALA893, GLY888	Hydrophobe	4.67
Ligand 5 Fagarastérol	-10.0	TYR932, THR890, THR889	Hydrophobe	5.30
Ligand 9 Koaburaside	-6.8	TYR919, TYR932, TYR886, CYS907	Hydrophobe Hydrogène	3.77
Ligand 10 Tachi oside	-6.2	PHE906, CYS907, TYR 932, HIS887, PHE902, THR889, ILE897, VAL918,	Hydrophobe	2.96

		ALA893		
Ligand 11 Acide vanilique	-6.2	TYR889, ALA921, ILE987, HIS887, TYR932	Hydrogène Hydrophobe	2.24

Basé sur les résultats du Docking moléculaire, nous constatons que les énergies des ligand 1, 2, 3, 4 et 5 sont supérieures à celle du ligand standard 78P, avec des valeurs respectives d'énergie de ligand de (-8.2), (-7.9), (-9.4), (-8.5), (-10.0). En revanche, les ligands 9, 10 et 11 ont démontré des énergies proches de celle du (-6.8), (-6.2) et (-6.2), comparativement à l'énergie de 78P (-7.8), bien que notre étude ait porté sur 12 ligands potentiels avec 5lx6, nous avons choisi ces ligands en raison de leurs scores énergétiques élevés et de la similarité de leurs acides aminés avec ceux du ligand standard, ainsi que ceux du site actif de l'enzyme. Cette sélection précise a été effectuée pour maximiser les chances de découverte de ligands efficaces et spécifiques pour l'inhibition de PARP.

De plus, une similarité significative dans les acides aminés impliqués est observée entre les ligands et le ligand standard. Cependant, des différences notables sont observées dans les distances et les types d'interaction. Par exemple, l'interaction avec les résidus TYR919 et TYR932 est plus favorable pour le lyoniside avec une distance de liaison de (2.62 angströms), le 3'7 diméthyles isoorientine (2.63 Å°), swertisine (4.67 Å°), fagarastérol (5.30 Å°), koaburaside (3.77 Å°), le Tachi oside (2.96 Å°) tandis que l'acide vanilique montre une distance de (2.24 Å°). Une affinité élevée entre un ligand et une enzyme indique une forte capacité du ligand à se lier étroitement, améliorant ainsi son efficacité en tant qu'inhibiteur.

Ces résultats suggèrent que les ligands ont une affinité accrue pour l'enzyme PARP, avec des interactions potentiellement plus fortes dans le site actif par rapport à l'inhibiteur standard 78P, ce qui peut potentiellement inhiber les réparation de l'ADN endommagé.

5.1 Analyse du mode d'action des ligands sur l'enzyme PARP

Le mode d'action des ligands sur l'enzyme PARP a été étudié visuellement en utilisant des représentations graphiques qui illustrent les interactions particulières entre les ligands et les acides aminés de l'enzyme. Les figures ci-dessous présente ces interactions.

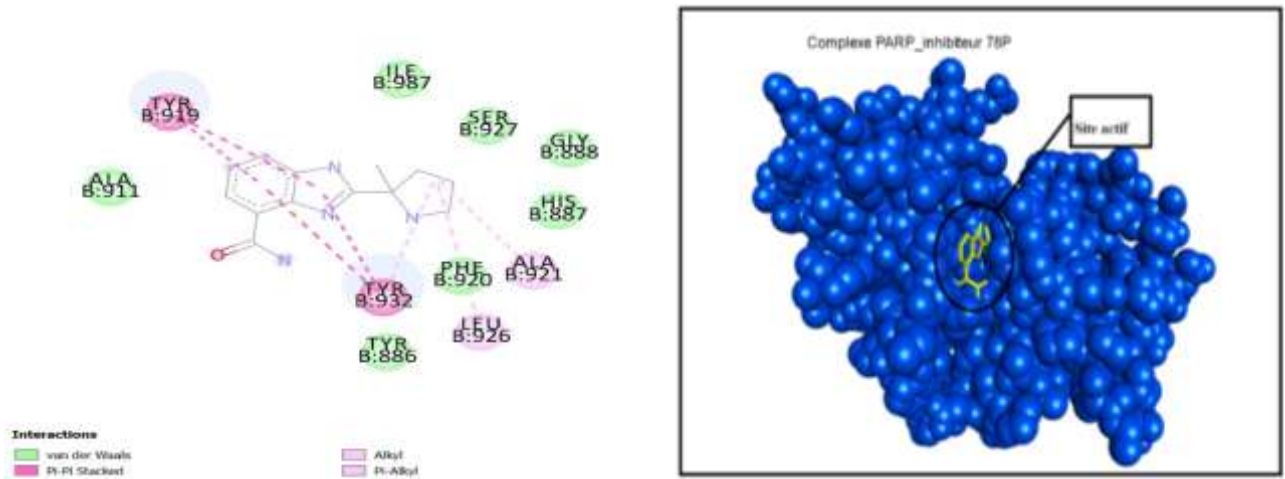


Figure 29: L'analyse visuelle du site de liaison de 78P sur l'enzyme PARP.

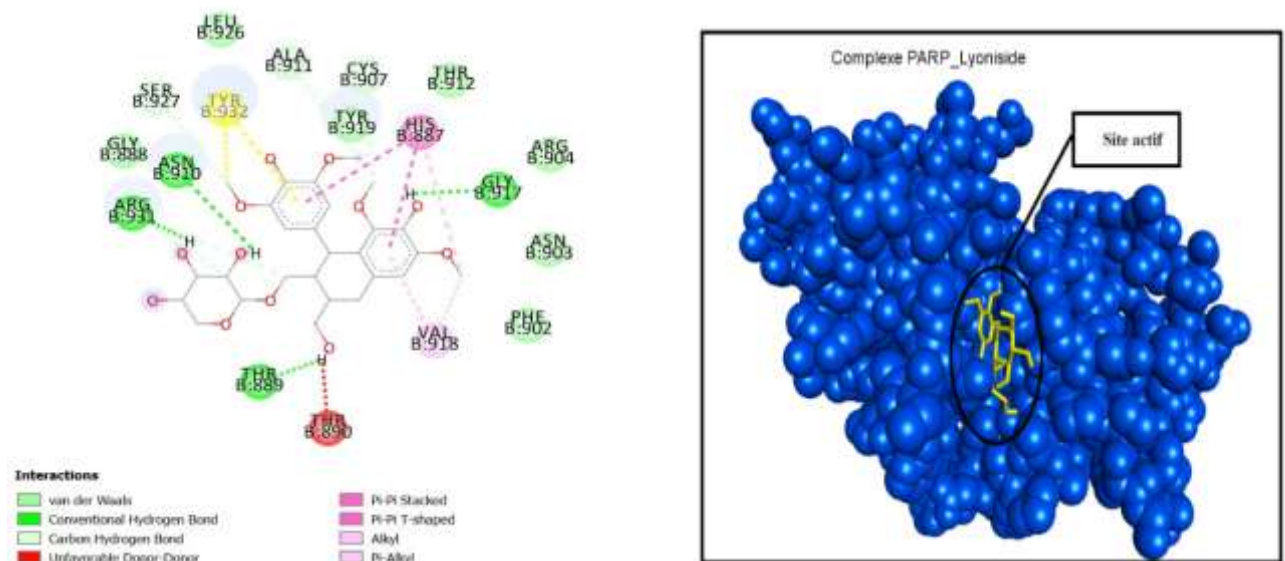


Figure 30: L'analyse visuelle du site de liaison de Lyoniside sur l'enzyme PARP.

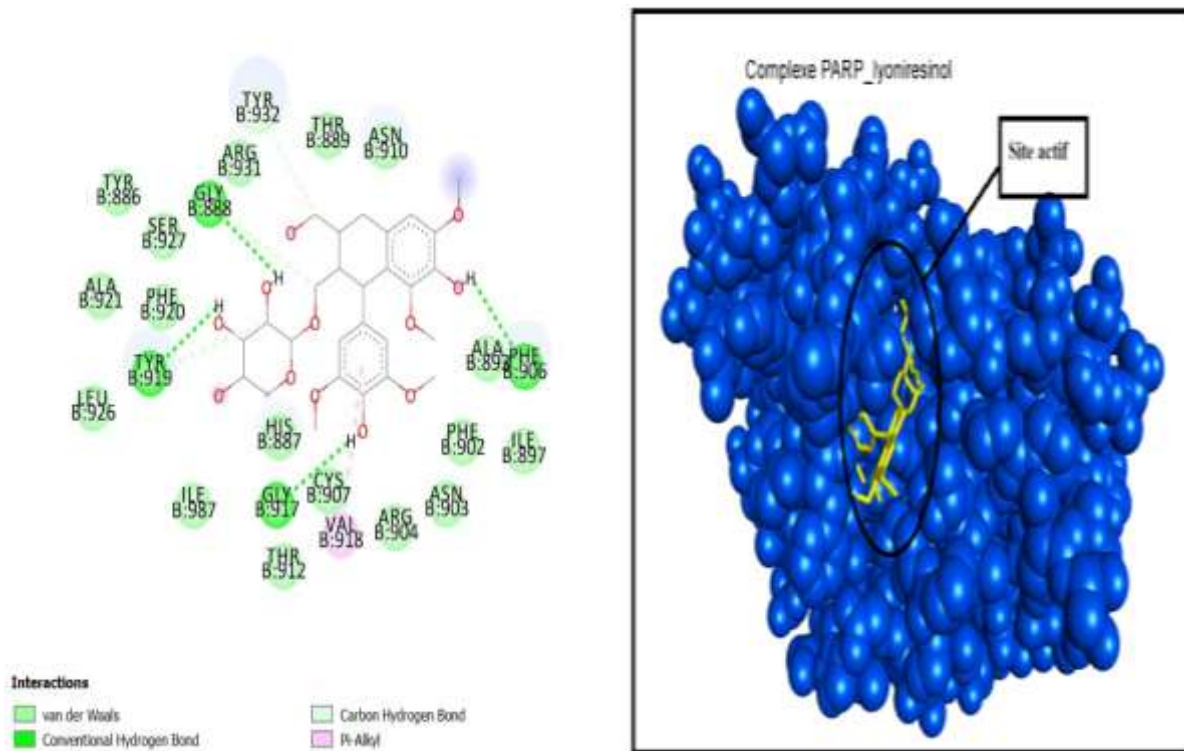


Figure 31: L'analyse visuelle du site de liaison de lyoniresinol sur l'enzyme PARP.

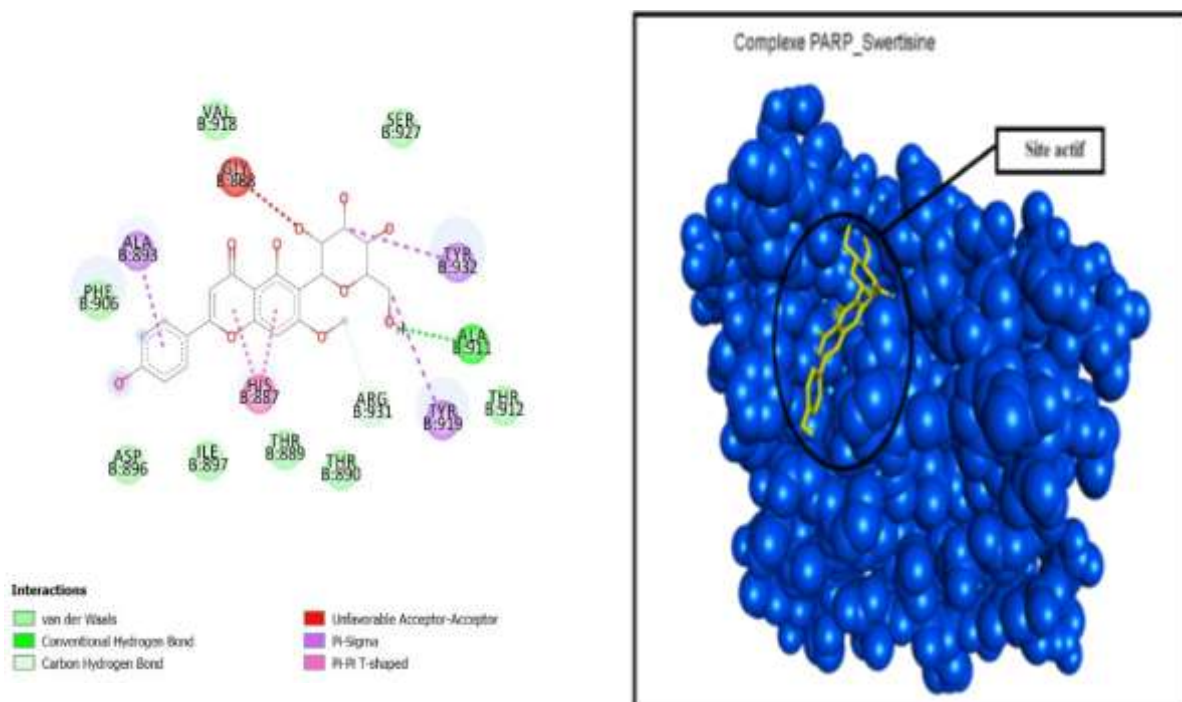


Figure 32: L'analyse visuelle du site de liaison de swertisine sur l'enzyme PARP.

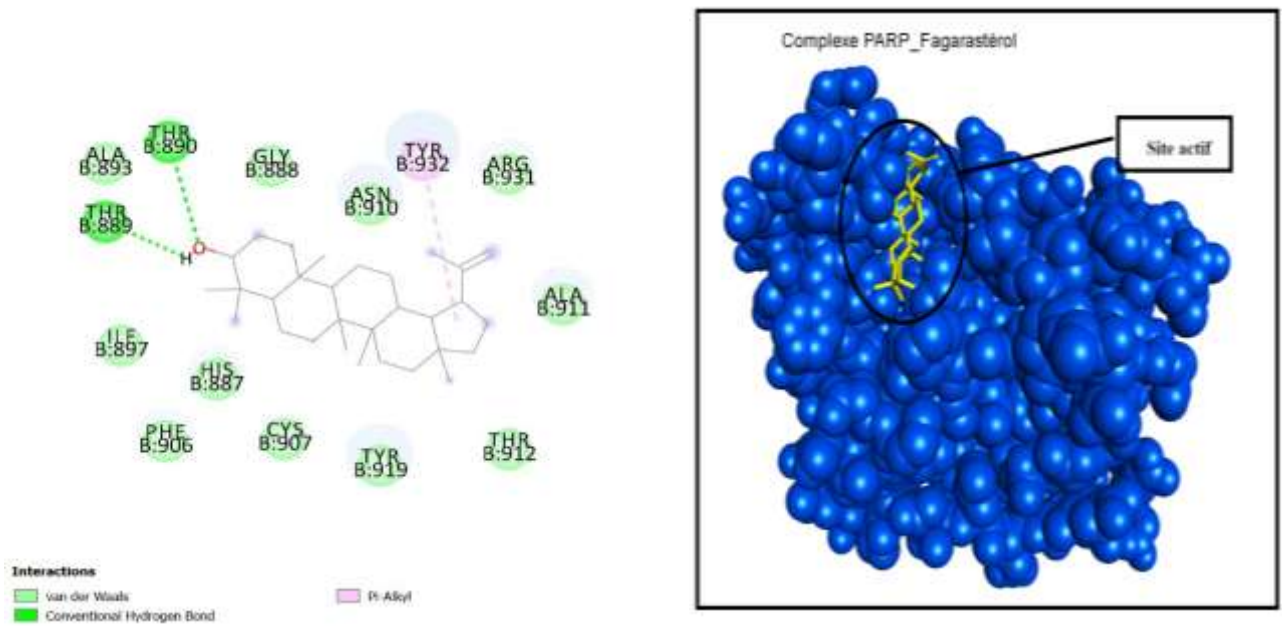


Figure 33: L'analyse visuelle du site de liaison de Fagarastérol sur l'enzyme PARP.

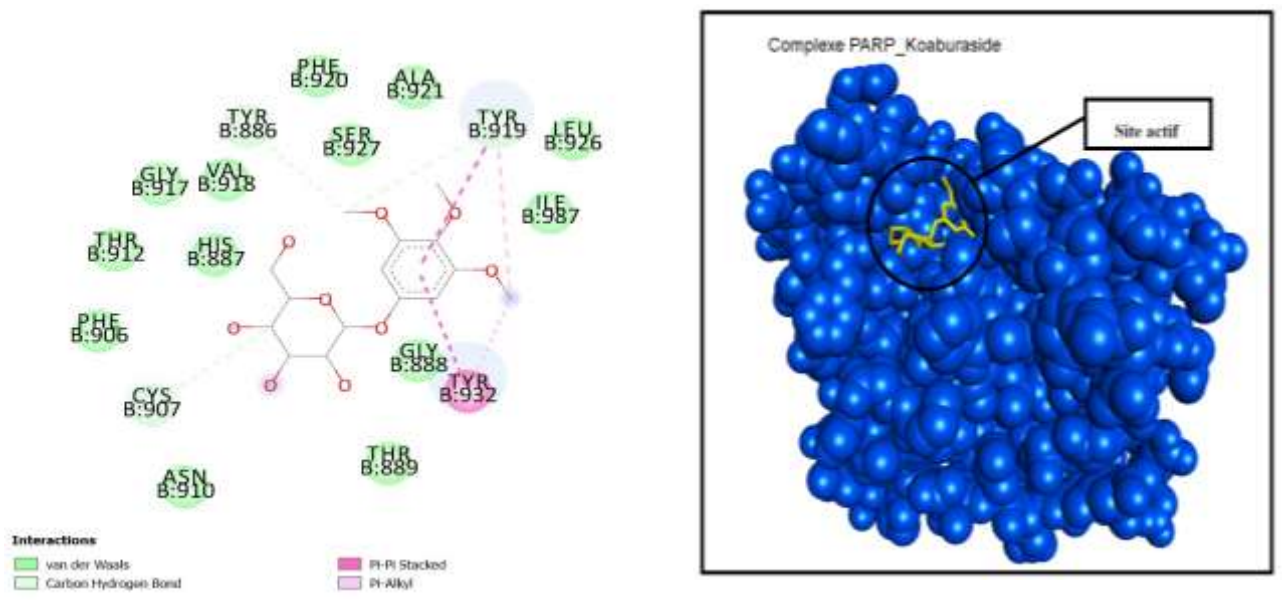


Figure 34: L'analyse visuelle du site de liaison de koaburaside sur l'enzyme PARP.

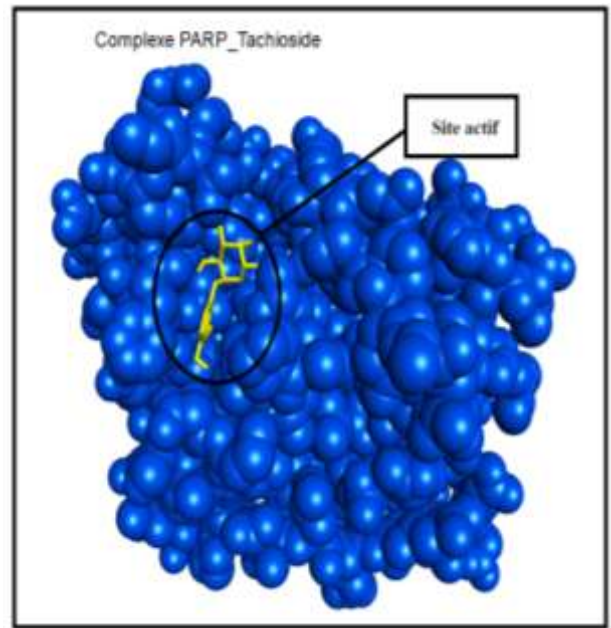
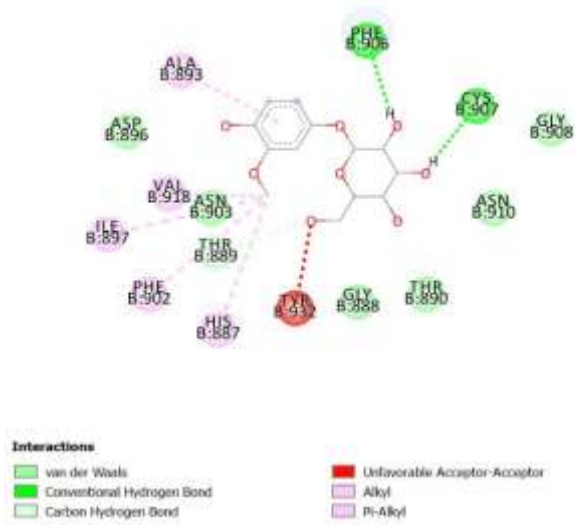


Figure 35: L'analyse visuelle du site de liaison de Tachi oside sur l'enzyme PARP.

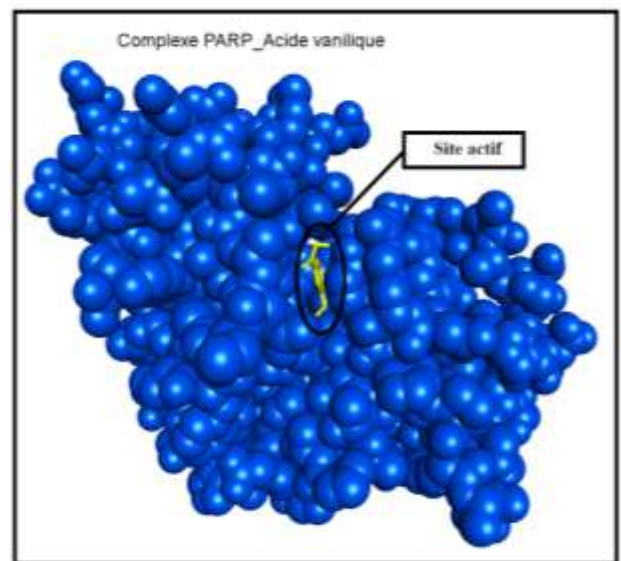
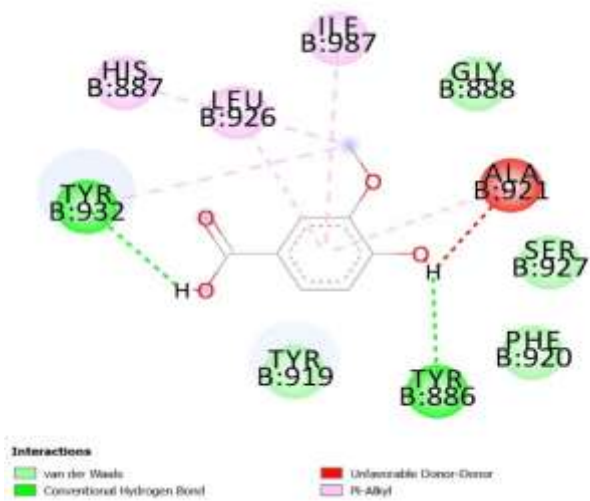


Figure 36: L'analyse visuelle du site de liaison de l'acide vanillique sur l'enzyme PARP.

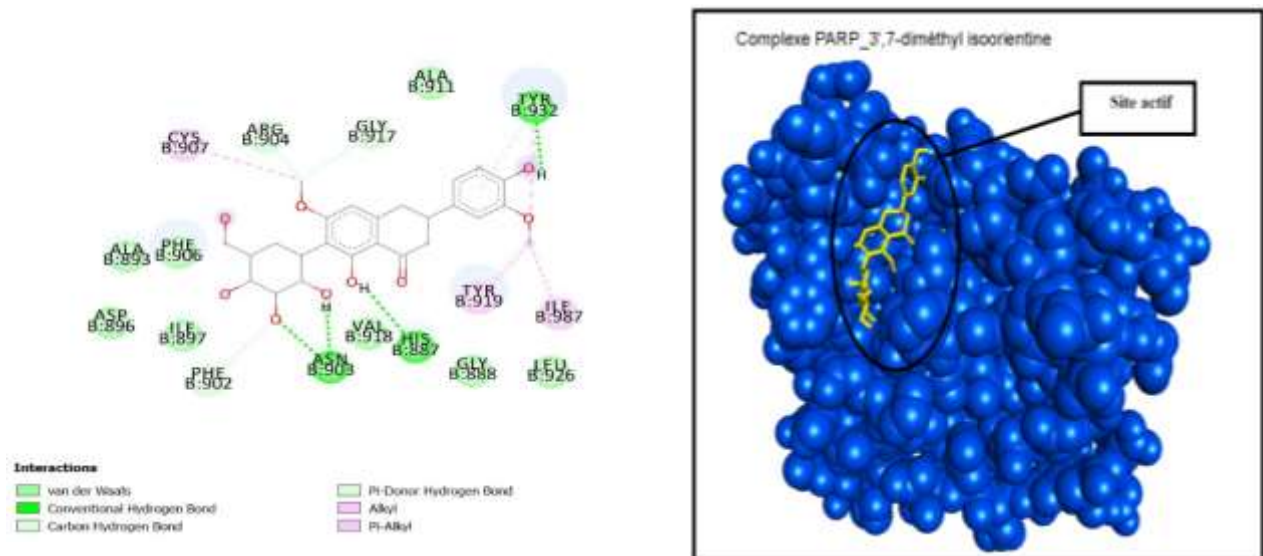


Figure 37: L'analyse visuelle du site de liaison de 3',7diméthyl isoorientine sur l'enzyme PARP.

Dans les figures présentées ci-dessus, une observation détaillée révèle que les ligands (1,3,4,5 et 9) et l'acide vanilique ainsi que le ligand standard 78P établissent des interactions hydrophobes avec les acides aminés de l'enzyme PARP. Ces interactions hydrophobes sont caractérisées par la formation de contacts non polaires entre les résidus hydrophobes des acides aminés de l'enzyme, notamment TYR919 et TYR932.

De plus, une analyse révèle que les ligands (1,3,9 et 11) présentent également des interactions hydrogène avec certains résidus de l'enzyme 5lx6, ce qui peut contribuer à stabiliser la liaison ligand-enzyme.

Cette observation suggère que les ligands (lyoniside, 3',7- diméthyl isoorientine, swertisine, fagarastérol, koaburaside) et l'acide vanilique ainsi que le 78P adoptent une conformation bien adaptée dans le site actif de l'enzyme PARP, formant des interactions hydrophobes stabilisatrices avec plusieurs acides aminés clés. Cette interaction étroite avec les résidus du site actif peut potentiellement augmenter l'efficacité de ces ligands en tant qu'inhibiteur de l'enzyme PARP.

Une étude antérieure a confirmé que les acides aminés TYR919 et TYR932 font partie du site actif de l'enzyme PARP (**Korn et al., 2021**). Cette confirmation renforce davantage l'importance des interactions hydrophobes et hydrogène observées entre ces acides aminés et les ligands étudiée.

En conclusion, ces résultats confirment visuellement les observations issues du Docking moléculaire et suggèrent que les ligands, pourraient être des inhibiteurs efficaces de l'enzyme PARP en raison de leur interaction étroite et spécifique avec les résidus du site actif.

5.2 L'analyse des propriétés pharmacologiques des ligands de l'enzyme PARP à l'aide du serveur Mol inspiration

Pour évaluer les qualités médicamenteuses et le potentiel de développement d'un métabolite secondaire, la règle de cinq de Lipinski est utilisée. Cette règle fournit un cadre pour évaluer la viabilité orale des composés actifs naturels et synthétiques. Dans cette étude, les ligands ont été classés en cinq catégories : masse, accepteur d'hydrogène, donneur d'hydrogène, lipophilie et réfractivité molaire (**Ranjani & Hemalatha, 2021**).

5.2.1 Application de la règle de cinq (règle de lipinski) de l'enzyme PARP

Les propriétés pharmacocinétiques des ligands jouent un rôle important dans leur capacité à interagir avec leurs cibles biologiques et à exprimer leurs effets thérapeutiques. Ces propriétés qui comprennent des paramètres tels que la masse moléculaire (**MW**), le coefficient de partition octanol-eau (**LogP**), nombre d'accepteurs de liaisons Hydrogène (**nON**), le nombre de violations de la règle de veber (**nVio**), nombre donneurs de liaisons Hydrogène (**nOHN**), nombre d'angles de rotation (**nRot**) et la surface de l'aire polaire (**PSA**), sont cruciales pour comprendre la biodisponibilité, la distribution, le métabolisme et l'élimination des ligands dans l'organisme, nous examinerons en détail ces propriétés pharmacocinétiques extraites par Mol inspiration sur le tableau ci-dessous afin de mieux comprendre leur impacts sur l'activité biologique des ligands étudiés.

Tableau 8: Résultats d'application de la Règle de Lipinski pour les ligands étudiée.

Ligands	Masse (MW)	N°ON	N°OHNH	Log P	Nombre de la violation
Lyoniside	552.57	13	7	0.15	3
Nudiposide (lyoniresinol)	583.61	13	7	-3.46	3
Isoorientin 7,3-dimethyl ether	476.43	11	6	0.41	2
Swertisine	446	9	6	0.16	1
Lupeol (fagarastérol)	426.73	1	1	8.29	1
Koaburaside	332.30	9	2	-0.70	0
Tachi oside	302.28	8	4	-0.99	0
Acide vanilique	168.15	4	2	1.19	0

➤ Les ligands 1, 2, 3, 4, 9, 10 et 11 présentent des valeurs de LogP inférieures à 5, conformes à la règle de Lipinski, en revanche, le fagarastérol (ligand 5) présente une valeur de LogP supérieure à 5, indiquant une liposolubilité plus faible.

➤ Le lyoniside et lyoniresinol ont une masse moléculaire supérieure à 500 g/mol, pouvant entraîner des difficultés d'absorption. Les autres ligands ont une masse moléculaire inférieure à 500 g/mol, favorisant une meilleure absorption.

➤ Les ligands 1, 2 et 3 ont un nombre d'accepteurs d'hydrogène supérieur à 10, tandis que les autres ligands ont un nombre inférieur à 10.

- Fagarastérol, koaburaside, Tachi oside et acide vanilique ont un nombre de donneurs d'hydrogène inférieur à 5, tandis que les autres ligands en ont un supérieur à 5.
- Les ligands 1, 2, 3, 4 et 5 présentent un nombre de violations supérieur à 0. Le Tachi oside, acide vanilique et koaburaside ont un nombre de violations égal à 0.

2.3.2 Application de la règle Veber

La règle de veber est un outil utilisé en pharmacocinétique pour prédire la biodisponibilité orale des composés médicamenteux. Elle vise à évaluer la taille et la flexibilité des molécules, les résultats des molécules de PARP sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 9: Résultats de l'application de la Règle Veber pour les ligands étudiée.

Ligands	TPSA (Å ²)	N° rotb
Lyoniside	197.00	10
Nudiposide	193.05	10
Isoorientin 7,3-dimetyl ether	179.28	5
Swertisin	156.91	4
Lupeol	20.23	1
Koaburaside	127.08	6
Tachi oside	128.84	4
Acide vanilique	66.76	2

- En général, un nombre d'angles de rotation inférieur à 5 est préférable, les ligands présentent des valeurs d'angles de rotation inférieures à 5, à l'exception de lyoniside, lyoniserinol et koaburaside. Un faible nombre d'angles de rotation suggère une flexibilité réduite, ce qui indique que ces ligands peuvent conserver leur conformation lorsqu'ils se lient à une protéine.

➤ En général, une surface polaire inférieure à 5 est favorable, les ligands 5, 9, 10 et 11 ont des valeurs de TPSA inférieures à 140 Å, suggérant une bonne prédiction de la biodisponibilité orale et du transport à travers les membranes biologiques. En revanche, les ligands 1, 2, 3 et 4 ont une valeur de PSA supérieure à 140 Å, ce qui peut entraîner un mauvais transport à travers les membranes.

6 Résultats des propriétés pharmacocinétiques et toxicité (Admetlab et Swissadme) des inhibiteurs de l'enzyme PARP :

Les résultats des propriétés pharmacocinétiques et de la toxicité des inhibiteurs de l'enzyme PARP qui sont présentés dans le tableau ci-dessous, évalués à travers les outils Admetlab et swissADME, offrent un aperçu crucial de leur profil d'absorption, de distribution de métabolisme et d'élimination

Tableau 10: Les propriétés pharmacocinétiques et toxicité des ligands.

Propriétés	Swertisin	Lupeol	Koaburaside	Acide vanilique
GI (Gastrointestinal) absorption	Faible	Faible	Faible	Forte
BBB (Blood Brain Barrier) perméabilité	Non	Oui	Oui	Oui
CYP1A2 inhibition	Non	Non	Non	Non
CYP2C19 inhibition	Non	Non	Non	Non
CYP2C9 inhibition	Non	Non	Non	Non
CYP2D6 inhibition	Non	Non	Non	Non
CYP3A4 inhibition	Non	Non	Non	Non
Test d'Ames	Negative	Negative	Negative	Negative
Cancérogénicité	Negative	Negative	Negative	Negative
hERG_inhibition	Negative	Negative	Negative	Negative
$T_{1/2}$	0.421 Courte demi-vie	0.010 Courte demi-vie	0.764 Courte demi-vie	0.907 Courte demi-vie
Clairance	2.52	17.92	4.0	5.584

➤ Swertisine, Lupéol et koaburaside montrent une faible absorption gastro-intestinale, ce qui peut limiter leur efficacité thérapeutique. En revanche, l'acide vanillique présente une absorption gastro-intestinale forte, indiquant une meilleure capacité à être absorbé par le tractus gastro-intestinal.

➤ Le ligand 4 a un résultat négatif pour la pénétration à travers la BBB, tandis que les ligands 5, 9 et 11 ont un résultat positif, suggérant une meilleure capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique.

➤ Aucune des molécules n'inhibe les enzymes du cytochrome P450 (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4), ce qui indique un faible potentiel d'interaction médicamenteuse.

➤ Toutes les molécules ont des résultats négatifs pour ces tests, ce qui est encourageant en termes de sécurité.

➤ Toutes les molécules ont une courte demi-vie et des valeurs de clairance relativement élevées.

En fonction de ces résultats, l'acide vanillique semble être le meilleur ligand en raison de sa forte absorption gastro-intestinale, de sa capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique, de son absence d'inhibition des enzymes du cytochrome P450, de sa sécurité dans les tests de toxicité, et de sa demi-vie relativement longue.

L'acide vanillique, en tant qu'acide phénolique, a été étudié pour son potentiel effet anticancéreux. Des recherches antérieures suggèrent que les acides phénoliques, en raison de leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires, pourraient jouer un rôle dans la prévention et le traitement du cancer. Plus spécifiquement, l'acide vanillique a démontré des activités antiprolifératives et apoptotiques dans certaines lignées cellulaires cancéreuses, ce qui suggère son potentiel en tant qu'agent anticancéreux (Seidel *et al.*, 2014).

Conclusion

Notre étude approfondie des métabolites secondaires de la plante *Atractylis humilis*, à travers des méthodes *in silico*, a ouvert la voie à des découvertes prometteuses dans le domaine de la recherche anticancéreuse. En explorant l'activité inhibitrice de ces métabolites secondaires sur les enzymes PARP et SRMS, impliquées dans la progression et la survie tumorale, nous avons identifié plusieurs ligands avec un potentiel thérapeutique significatif. Parmi eux, l'acide vanillique de la classe des composés phénoliques et la swertisine de la classe des flavonoïdes ont émergé comme des candidats particulièrement intéressants, démontrant une affinité pour leurs cibles respectives et présentent des caractéristiques pharmacocinétiques favorables selon les critères de Lipinski.

En outre, notre étude souligne l'importance croissante de la recherche sur les plantes médicinales en tant que source d'agents thérapeutiques potentiels. Dans un contexte où la résistance aux traitements traditionnels devient un défi majeur dans la lutte contre le cancer, l'exploration de nouvelles voies thérapeutiques, telles que les métabolites secondaires des plantes, offre un potentiel d'innovation et d'amélioration des options thérapeutiques disponibles.

En conclusion, bien que notre étude représente une avancée significative dans la compréhension de l'activité anticancéreuse des métabolites secondaires de la plante *Atractylis humilis*, elle ne constitue qu'une étape préliminaire dans un processus de recherche plus vaste. Des efforts continus sont nécessaires pour caractériser davantage ces composés, évaluer leur efficacité dans des modèles précliniques et finalement traduire ces découvertes en application cliniques bénéfiques pour les patients atteints de cancer.

Références
Bibliographies

- Andres-Abellan, M., Lopez-Serrano, F. R., Morote, F. A. G., Cerro-Barja, A. D. J. E. m. (2006). Assessment of trampling simulation impacts on native vegetation in mediterranean sclerophyllous forest. 120, 93-107.
- Ayache, G., Bourbia, H., & Abdelfettah, F. E. (2012). Activité anticancéreuse des alcaloïdes. These Dr, Université de jijel.
- Agarwal, Sh., & Mehrotra, A. (2016). An overview of molecular docking. 4(2), 1024-1028.
- Ainouz, K., Saidi, A., Dechmi, S., & Kbsa, W. E. (2009). Effet de la consommation de l'alcool sur la balance antioxydant-prooxydant (Doctoral dissertation, université de jijel).
- Beck, C., Robert, I., Reina-San, M., Bernardo, Sh., & Dantzer, V. (2014). Poly (ADP-ribose) polymerases in double-strand break repair: focus on PARP1, PARP2 and PARP3. 329(1), 18-25.
- Bellamma, H., Ben Saadi, S., Lemsadfa, S., & Bouzekri, A. (2023). Docking moléculaire Étude des interactions entre les molécules biologiques. Université Ahmed draia d'Adrar.
- Belmecheri, S.M., Belarif,M.(2023). Valorisation de la plante *Atractylis humilis* : Activité antioxydante des extraits polaires et étude *in silico* de l'activité inhibitrice de quelques enzymes par certains métabolites secondaires. Mémoire, université Laghouat.
- Bekhouche, N., & Khiter, S. (2020). Etude sur les molécules anticancéreuses photosynthétiques et leur mode d'action. In : Nom scientifique Nom Latin Image Calendars officinales Soucis Cassia Senna. Mémoire, université frères mentouri Constantine.
- Boukhatem, ZF, Merabet, C. et Tsaki, H. (2022). Les actinobactéries favorisant la croissance des plantes, les candidats les plus prometteurs comme bioinoculants ?. Frontières en agronomie , 4 , 849911.
- Cava, C.; Castiglioni, I. (2020). Integration of molecular docking and *in vitro* studies: A powerful approach for drug discovery in breast cancer. Applied Sciences 10 (19), 6981.
- Chabani, S., Haba, H., Long, C., Benkhaled, M. J. I. C. (2016). Chemical composition of medicinal plant *Atractylis serratuloides*. 88, 91-95.

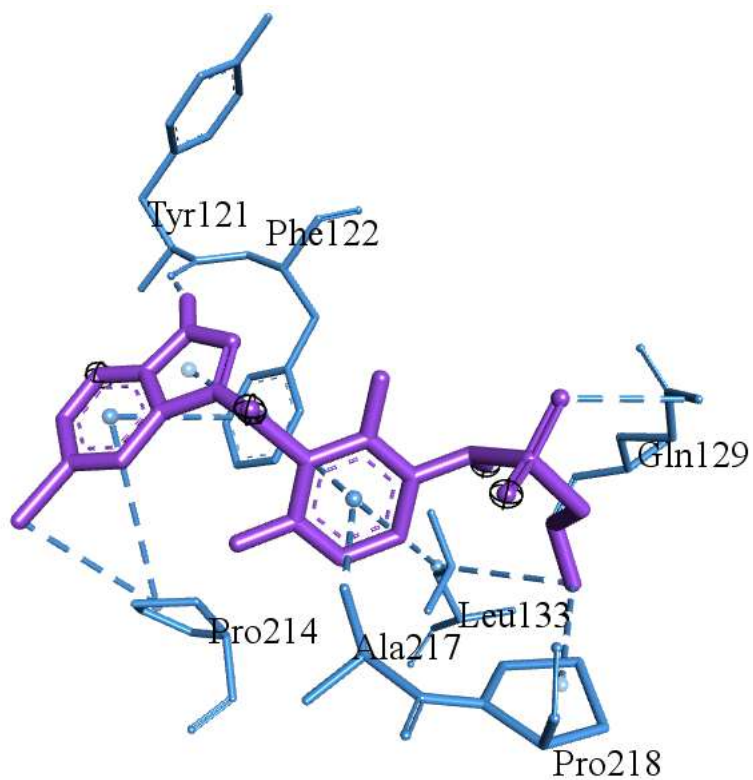
- Chabani, S., Lavaud, C., Benkhaled, M., Harakat, D., Long, C., & Haba, H. J. P. I. (2016). Three new oleanane-type triterpene saponins from *Atractylis flava*. *15*, 88-93.
- Daoudi, S., Chernal, M., Ikerrouyene, M., & Haddadou, A. (2022). Conception d'un antimigraineux par criblage virtuel.
- Elhouiti, F. (2018). Valorisation des huiles essentielles de *Rhanterium adpressum* Goss. & Durieu par analyse chimique et étude de leurs bioactivités. Thèse Dc, université kasdi merbah ouargla.
- Erb, M., & Kliebenstein, D. J. (2020). Plant Secondary Metabolites as Defenses, Regulators, and Primary Metabolites: The Blurred Functional Trichotomy. *Plant physiology*, *184*(1), 39–52.
- El Banna, N. (2019). La génération du stress oxydant comme stratégie thérapeutique anticancéreuse : Investigation des mécanismes d'action de la vitamine C, de l'auranofin et de leur combinaison (Doctoral dissertation, Université Paris-Saclay (ComUE)).
- Fan, J., Fu, A., & Zhang, L. (2019). *Progress in molecular docking*. *7*, 83-89
- Goel, K., Miah, S., Black, K., Kalra, N., Dai, Ch., & Lukong, K. (2013). The unique N-terminal region of SRMS regulates enzymatic activity and phosphorylation of its novel substrate docking protein 1. *280*(18), 4539-4559.
- Grosdidier, A., Zoété, V. et Michielin, O. (2007). EADock : amarrage de petites molécules dans des sites actifs protéiques avec une optimisation évolutive multi-objectif. *Protéines : structure, fonction et bioinformatique* , *67* (4), 1010-1025.
- Hammiche, V., Merad, R., Azzouz, M., & Goetz, P. (2013). *Plantes toxiques à usage médical du pourtour méditerranéen (Vol. 8)* : Springer.
- Jiang, Y., Song, L., Lin, Y., Nowialis, P., Gao, Q., Li, T., Xing, C. J. O. (2023). ROS-mediated SRMS activation confers platinum resistance in ovarian cancer. *42*(20), 1672-1684.
- Krief, S. (2003). *Métabolites secondaires des plantes et comportement animal : surveillance sanitaire et observations de l'alimentation des chimpanzés (Pan troglodytes schweinfurthii) en Ouganda. Activités biologiques et étude chimique de plantes consommées.* Museum national d'histoire naturelle-MNHN PARIS.
- Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A. (2019). PubChem 2019 update: improved access to chemical data. *47*(D1), D1102-D1109.

- Khelfallah, A., Fates, I., Zerrouk, F., & Kebsa, W. E. (2007). Cancer et mécanismes de résistance antinéoplasique. Thèse Dr, Université de Jijel.
- Krech, R. L., Walsh, D. J. J. o. p. (1991). Symptoms of pancreatic cancer. 6(6), 360-367.
- L'Exact, M. (2023). Étude de la relation structure-perméabilité de macrocycles semi-peptidiques au-delà de la règle des 5 de Lipinski. Université Laval.
- Lichota, A., Gwozdziński, K. (2018). Anticancer activity of natural compounds from plant and marine environment. *International journal of molecular sciences*, 19 (11), 3533.
- Marrelli, M. (2021). Medicinal plants. MDPI: 2021; Vol. 10, p 1355.
- Mahanthesh, M., Ranjith, D., Yaligar, R., Jyothi, R., Narappa, G., Ravi, M. (2020). Swiss ADME prediction of phytochemicals present in *Butea monosperma* (Lam.) Taub. 9(3), 1799-1809.
- Mkhayar, K., Elkhatabi, K., Elkhatabi, R., Haloui, R., Daoui, O., Edache, E. I., Elkhatabi, S. (2023). Evaluation of dimedone-derived compounds as inhibitors against human colon cancer: Insights from 2D-QSAR, ADMET prediction, Osiris, Molinspiration, and molecular modeling. 51(11), 100330.
- McClendon, Ch., & Miller, W. (2020). Structure, function, and regulation of the SRMS tyrosine kinase. *International journal of molecular sciences*. 21(12), 4233.
- Macartney, G., Vandyk, A.D., Harrison, M., Ross-white, A., & Stacey, D. (2020). Emergency department visits for symptoms experienced by oncology patients: a systematic review. *Supportive care in Cancer*, 20, 1589-1599.
- Michałowicz, J., & Duda, W. (2007). Phenols--Sources and Toxicity. *Polish Journal of Environmental Studies*, 16(3).
- Mongis, A. (2017). Une nouvelle stratégie d'immunothérapie : cibler directement des immunostimulants à la surface des cellules tumorales par ligation bio orthogonale.
- Nichol, K., Stacey, D., Kuziemyk, C., & Gifford, W. J. C. O. n. J. (2016). Gestion à domicile des symptômes du cancer : revue exploratoire. 26(1), 11.
- Newman, DJ et Cragg, directeur général (2016). Les produits naturels comme sources de nouveaux médicaments de 1981 à 2014. *Journal of natural products*, 79 (3), 629-661.

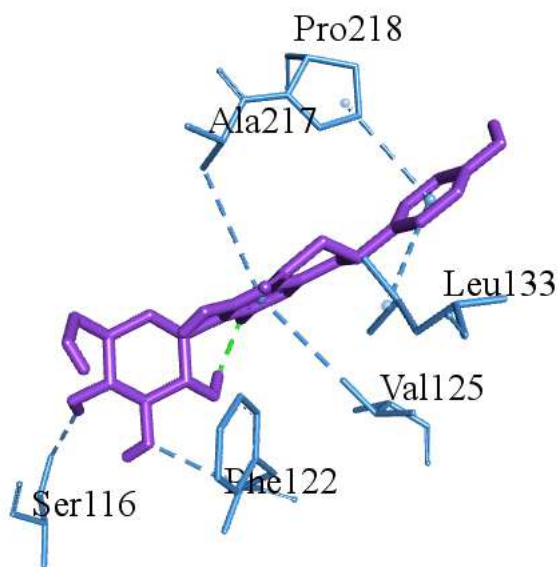
- O'boyle, N. M., Banck, M., James, C. A., Morley, C., Vandermeersch, T., & Hutchison, G. R. (2011). Open Babel: An open chemical toolbox. *Journal of cheminformatics*, 3, 1-14.
- Rath, O., & Kozielski, F. (2012). Kinesins and cancer. *Nature reviews cancer*, 12(8), 527-539.
- Ranjani, S., & Hemalatha, S. (2021). Green Nanoparticles Synthesized from Endophytic Fungi (*Colletotrichum Gloeosporioides*) Break Antibiotic Resistance in Pathogenic *E. Coli*.
- Ravi, L., & Kannabiran, K. (2016). A handbook on protein-ligand docking tool: AutoDock 4. 28-33.
- Seidel, C., Schnekenburger, M., Dicato, M., & Diederich, M. (2014). Antiproliferative and proapoptotic activities of 4-hydroxybenzoic acid-based inhibitors of histone deacetylases. *Cancer letters*, 343(1), 134-146.
- Serafini, M., Peluso, I., & Raguzzini, A. (2010). Flavonoids as anti-inflammatory agents. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 69(3), 273–278.
- Scotte F, Colonna P, Andrieu J-M. (2008). *Cancerologie*. Paris. p: 17-19
- Sifouane, S. (2021). Etude phytochimique de deux plantes *Atractylis humilis* et *Carduncellus pinnatus* (Asteraceae). Thèse Dr, université Batna.
- Sifouane, S., Benabdelaziz, I., Benkhaled, M., Gómez-Ruiz, S., Carralero, S., Haba, H. J. B. s., & ecology. (2020). A new aryltetralin lignan and other phytoconstituents from *Atractylis humilis*. 90, 104018.
- Soubai, Z. (2022). Exploration des inhibiteurs de STS par approche QSAR pour le traitement de cancer du sein.
- Sauriol, A. (2022). Caractérisation moléculaire de la résistance aux inhibiteurs de PARP dans le cancer épithélial de l’ovaire par le biais de modèles cellulaires diversifiés.
- Thorsell, A.G., Ekblad, T., Karlberg, T., Löw, M., Pinto, A. F., Trésaugues, L., Schuler, H. (2017). Structural basis for potency and promiscuity in poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) and tankyrase inhibitors. 60(4), 1262-1271.
- Tikah Marrakchi, M. (2007). Helix Explorer : Une nouvelle base de données de structures de protéines.

- Tung, B. T., Son, N. N., Kim, N. B., Khanh, D. T. H., & Minh, P. (2023). *In silico* screening of alkaloids as potential inhibitors of HER2 protein for breast cancer treatment. 61(3), 308-317.
- Tripathi, A., & Misra, K. (2017). Molecular docking: A structure-based drug designing approach. *JSM Chem*, 5 (2), 1042-1047.
- Yu, J.; Zhang, L. (2004). Apoptosis in human cancer cells. *Current opinion in oncology*, 16 (1), 19-24.
- Yang, Z., Hao, B., Liu, H., Liu, Y., & Wang, S. (2024). Advances in Flavonoid Research: Sources, Biological Activities, and Developmental Prospectives. *Current Issues in Molecular Biology*, 46(4), 2884-2925
- Yang, L., Wen, K. S., Ruan, X., Zhao, Y. X., Wei, F., & Wang, Q. (2018). Response of Plant Secondary Metabolites to Environmental Factors. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(4), 762.

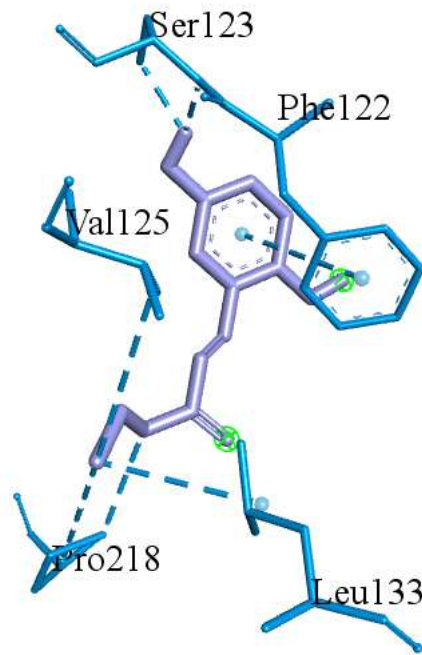
Annexes



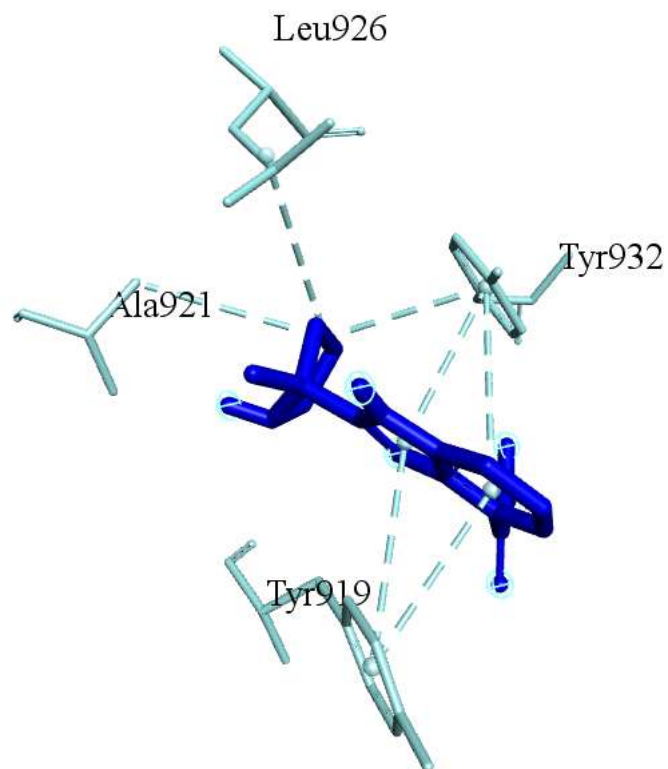
Annexe 1. Image d'interaction entre l'enzyme SRMS avec PLX4720



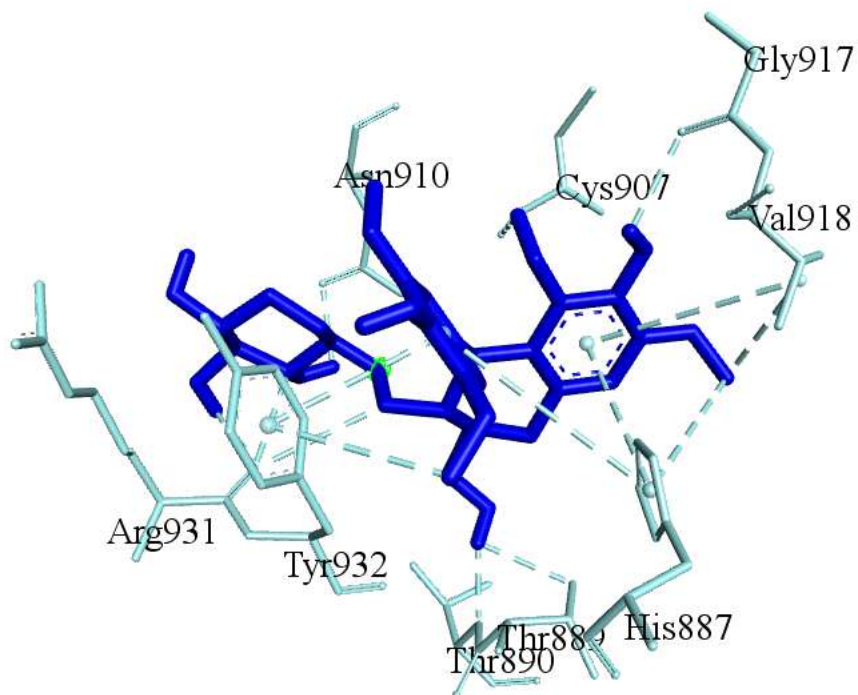
Annexe 2. Image d'interaction entre l'enzyme SRMS avec la swertisine.



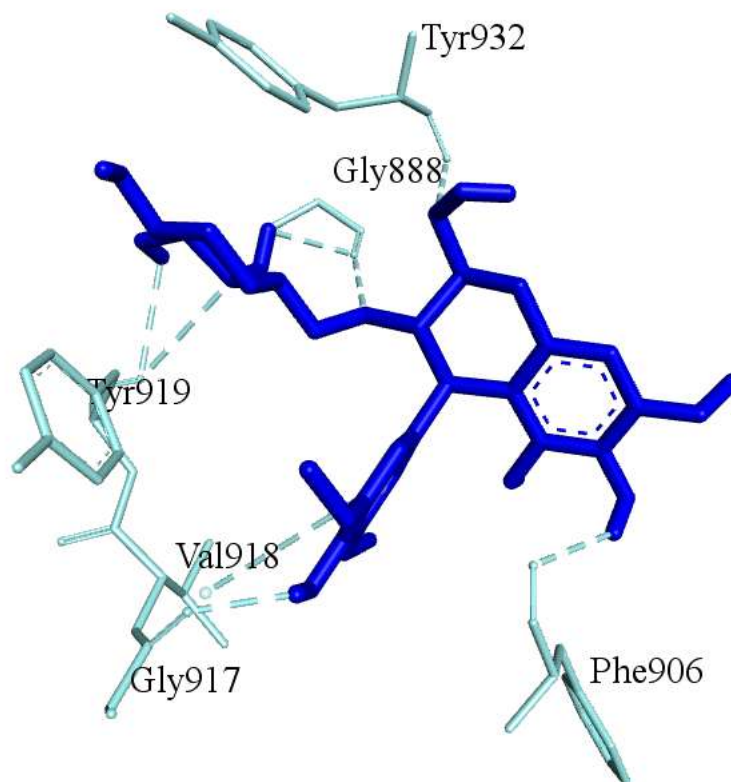
Annexe 3. Image d'interaction entre l'enzyme SRMS avec l'ethylcaffeate.



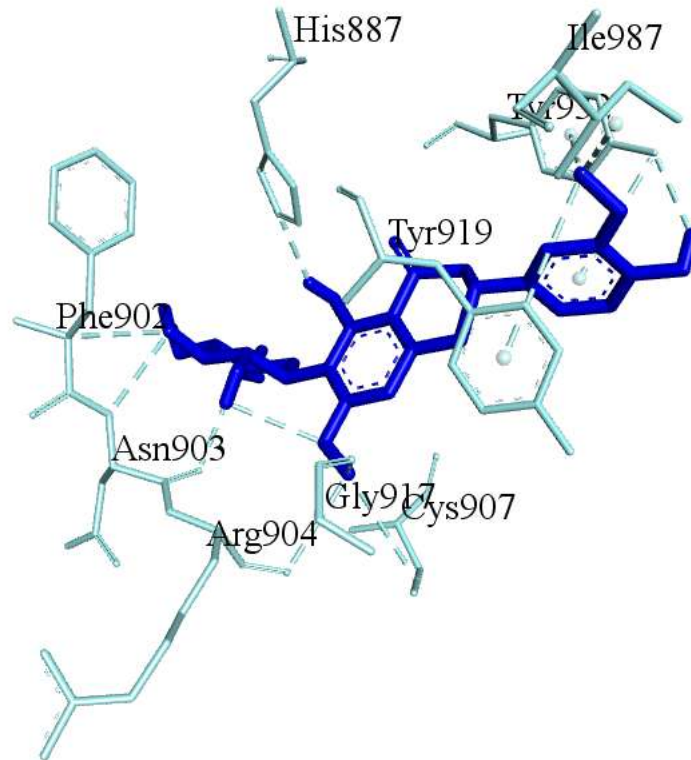
Annexe 4. Image d'interaction entre l'enzyme PARP avec 78P.



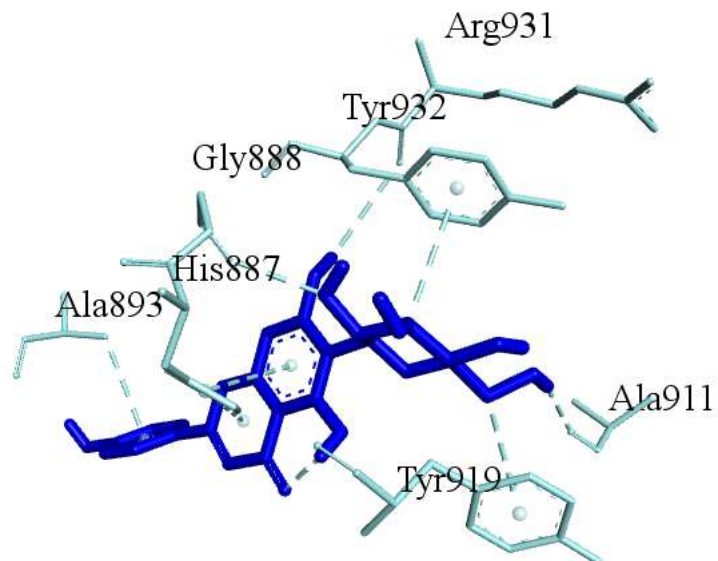
Annexe 5. Image d'interaction entre l'enzyme PARP avec Lyoniside.



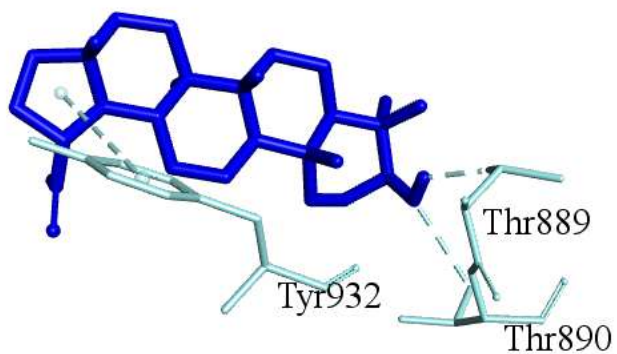
Annexe 6. Image d'interaction entre l'enzyme PARP avec Lyoniresinol.



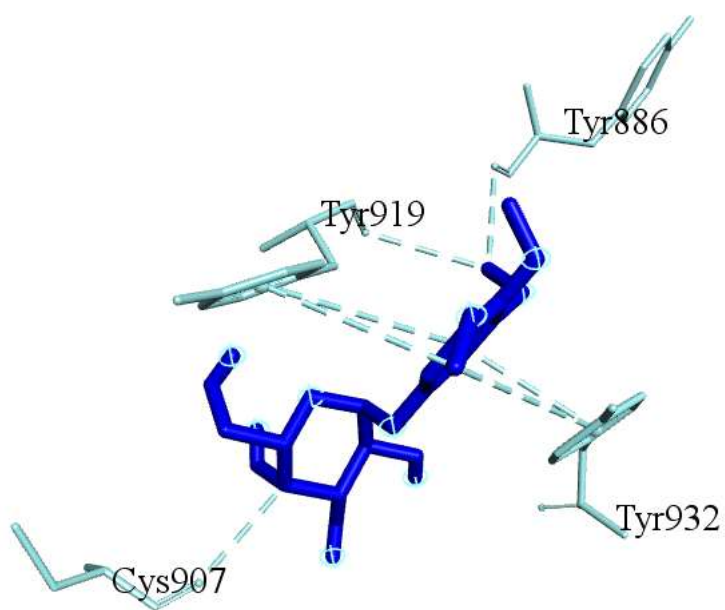
Annexe 6. Image d'interaction entre l'enzyme PARP avec 3',7-diméthyl isoorientine.



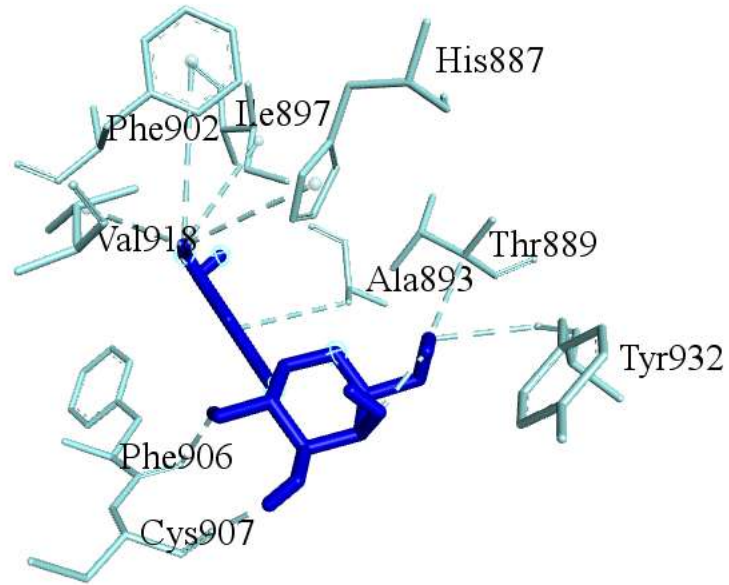
Annexe 6. Image d'interaction entre l'enzyme PARP avec La swertisine.



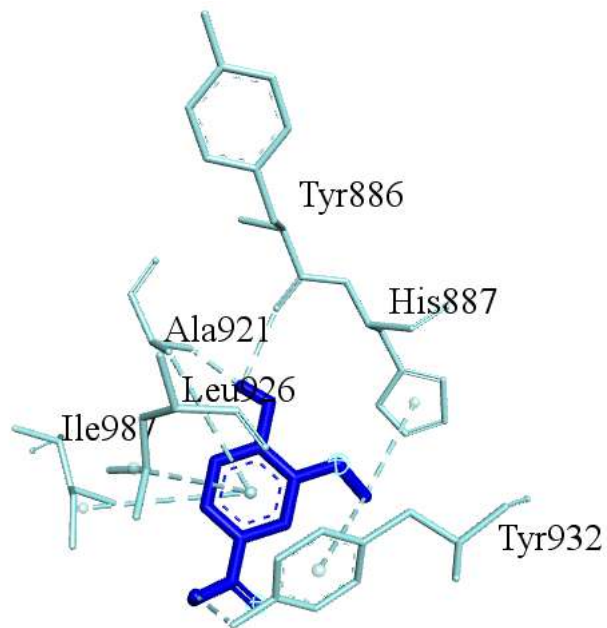
Annexe 6. Image d'interaction entre l'enzyme PARP avec Fagarastérol (Lupéol).



Annexe 7. Image d'interaction entre l'enzyme PARP avec Koaburaside.



Annexe 8. Image d'interaction entre l'enzyme PARP avec Tachi oside.



Annexe 9. Image d'interaction entre l'enzyme PARP avec L'acide vanillique.