

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE AMAR TELIDJI – LAGHOAT

FACULTE DES SCIENCES ET DES SCIENCES DE L'INGENIERIE

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire

En vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Science de la nature et de la vie (S.N.V)

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biochimie appliquée

Thème

**Identification des inhibiteurs potentiels de la plante *Citrullus colocynthis*
contre la Xanthine oxydase pour le traitement de la goutte : dépistage
virtuel basé sur la structure, ADMET et études de prédiction par
amarrage moléculaire**

Présenté par :

M^{lle}. BELLAHCENE Fatna

Devant le jury composé de :

- ❖ **Présidente :** Dr. BOUSSOUSSA Hadjer
- ❖ **Examinatrice :** Dr. NIA Samira
- ❖ **Superviseuse :** Pr. BENAROUS Khedidja
- ❖ **Co-Superviseuse :** Dr. Bou-Salah Leila

2021/2022

Dédicace

Je dédie ce travail

À Ma chère Maman

À Mon cher Papa

Merci de toujours me soutenir, m'encourager, me rassurer

Que Dieu les préserve

À Mes chers frères et Sœurs

Merci de m'avoir supporté, aidé tout le long de ce travail

À Mes nièces et mes neveux

*Douaâ, Abed el Rahman, Fatima, Yassine, Aymen Diaâ el
Dine, Chaïma, Mohammed Islam, Yasmine, Djihane et
Roumaïssa*

À toutes les personnes que j'aime et qui m'aime

À tous les enseignants qui ont contribué à ma formation

À toute Ma famille et Mes chères Amies

Remerciement

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements

*À ma promotrice : Professeure **Khedidja BENAROUS***

*Je suis très reconnaissante d'avoir accepté d'être ma promotrice
D'avoir proposé ce sujet et m'a dirigé surtout dans le domaine de
Bioinformatique*

De m'avoir suivi tout le long de mon parcours universitaire

Pour la confiance et ses brillantes idées

C'est un honneur pour moi

*Je remercie Co-promotrice : Dr. **BOU-SALAH Leila***

Pour tous ses conseils et Encouragements

Ses idées

Sa Gentillesse

*Je remercie M. **LINANI Abed el Rahmane***

Pour m'avoir partagé son compétence lors de réalisation de ce travail

Pour l'enseignement apporté tout au long de mes études

Pour ses conseils et suggestions

*Mes remerciements aux **membres du jury** d'avoir accepté
d'examiner ce travail*

Résumé

Les métabolites secondaires sont connus par leur effet inhibiteur des plusieurs enzymes responsables de nombreuses maladies métaboliques, parmi ces maladies « la goutte » qui est une arthropathie inflammatoire très répandue, elle est liée à une anomalie dans l'élimination de l'acide urique, provoquant une hyperuricémie. Lorsque l'hyperuricémie n'est pas traitée, les dépôts d'acide urique s'accumule dans les articulations provoquant des tophus, des nombreuses études montrent que les patients peuvent recevoir un traitement efficace, ces médicaments sont à la base des inhibiteurs de la xanthine oxydase. Dans ce domaine. La présente étude visait à évaluer l'efficacité de dix composés de la plante *Citrullus colocynthis* à inhiber la xanthine oxydase *in silico* en utilisant un amarrage moléculaire à l'aide des programmes AutoDock Vina, Auto dock tools et Discovery studio Visualizer suivi d'un calcul des paramètres ADMET de ces dix inhibiteurs en utilisant le serveur en ligne Pré-ADMET. Les résultats obtenus montrent que les inhibiteurs : la Myricétine, la Quercétine et le Kaempferol ont été classés les meilleurs inhibiteurs parmi les dix inhibiteurs selon leur affinité et leur taux de répétition présentent des bons profils pharmacocinétiques qui reflète leur capacité à être utilisés comme des médicaments pour le traitement de la goutte.

Mots clés : xanthine oxydase, la goutte, *Citrullus colocynthis*, amarrage moléculaire, ADMET.

Abstract

Secondary metabolites are known for their inhibiting effect on several enzymes responsible for the appearance of many metabolic diseases, gout is a very widespread inflammatory arthropathy, it is related to an anomaly in elimination of uric acid, causing hyperuricemia. When hyperuricemia is untreated, uric acid deposits build up in the joints, many studies show that patients can receive the treatment by drugs in the basis of XO. The present study aimed to evaluate in silico the efficacy of ten compounds of *Citrullus colocynthis* inhibitory of xanthine oxidase using molecular docking programs as AutoDock Vina, AutoDock tools and Discovery studio Visualizer followed by a calculation of the ADMET using the Pre-ADMET online server. The results show that the inhibitors: Myricetin, Quercetin and Kaempferol were classified as the best inhibitors among the ten inhibitors according to their affinity and repeating ratio. Furthermore, they exhibit a good pharmacokinetic profile which reflects their ability to be used as drugs candidates for treatment of gout.

Keywords : xanthine oxydase, gout, *Citrullus colocynthis*, molecular docking, ADMET analysis.

ملخص

تعرف المستقلبات الثانوية بتأثيرها المثبط على العديد من الإنزيمات المسؤولة عن ظهور العديد من الأمراض الأيضية، من بينها "النقرس" وهو التهاب مفصلي واسع الانتشار مرتبط باضطراب في طرح حمض اليوريك الذي يسبب خلافاً في تركيزه في الدم، إذا لم يتم علاجه. تتراكم بلورات حمض اليوريك في المفاصل مشكلة رواسب، تُظهر العديد من الدراسات أن العديد من المرضى يمكنهم تلقي العلاج الفعال، هذه الأدوية هي مثبطات لكزانئين أو أكسيداز. تهدف الدراسة الحالية إلى التقييم في السيليكو فعالية عشرة مركبات من نبات الحنظل لتثبيط لكزانئين أو أكسيداز باستخدام الالتحام الجزيئي بمساعدة البرامج: اتو دو ك فينا، اتو دو ك تولس و ديسكو فري ستوديو فيزيا ليزور، متبوعة بحساب خصائص حركية الدواء باستخدام موقع بري ادمت عبر الإنترنت. بينت النتائج المتحصل عليها أن المثبطات: ميريسينتين، كيرسيتين و كامبفيرول صنفت على أنها أفضل مثبطات من بين العشر مثبطات بناءً على قيمة طاقة ربطها المسجلة و معدل تكرارها. من ناحية أخرى، فأنها قدمت لمحة جيدة عن خصائص حركية الدوائية والتي تعكس قدرتها لاستخدامها كأدوية لعلاج النقرس.

كلمات مفتاحية: زانئين أو أكسيداز، نقرس، حنظل، الالتحام الجزيئي، خصائص حركية الدواء.

Liste des abréviations

A

ADV : Auto Dock Vina
ADT : Auto Dock Tools
ADMET : Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination et Toxicity
ADN : Acide Désoxyribonucléique
AIH : Absorption intestinale humaine
AM : Amarrage Moléculaire

M

Mo : Molybdène

B

BMRB : Biological Magnetic Resonance Data Bank

P

PDB : Protein Data Bank
PDBj : Protein Data Bank Japan
PDBe : Protein Data Bank in Europe
PDBQT : Protein Data Bank, Partial Charge (Q), Atom Type (T)

C

CPU : Central Processing Unit

R

RCSB : Research Collaboratory for Structural Bioinformatics
RSA : Relation structure-activité

D

DSV : Discovery Studio Visualizer

T

TR : Taux de Répétition

F

FAD : Flavine Adenine Dinucléotide

U

UMS : Urate Monosodique

I

IRM : Imageries par Résonance Magnétique

X

XO : Xanthine Oxydase
XDH : Xanthine Déshydrogénase
XOR : Xanthine Oxydoréductase

Liste des tableaux

Tableau 1 : Présentation des principaux médicaments antigoutteux.	10
Tableau 2 : Travaux antérieurs dans les bases de données : PubMed, Science direct et Nature durant les 10 dernières années.....	14
Tableau 3 : Travaux antérieurs dans les bases de données : PubMed, Science direct, Nature durant les 10 dernières années.....	18
Tableau 4 : Représentation de code, nom et structure 3D des dix ligands étudiés.	23
Tableau 5 : Analyse des résultats de l'amarrage moléculaire entre la Xanthine oxydase et les différents inhibiteurs.....	31
Tableau 6 : Résultat d'ADMET du dix inhibiteurs.....	35

Liste des annexes

Annexe 1 :Diagramme en 2D représente les interactions entre la Quercétine et les résidus proches de site actif de la XO	60
Annexe 2 : Diagramme en 2D représente les interactions entre le 2-(Nanan-8-one)-(1H)-4-quinolone et les résidus proches de site actif de la XO	60
Annexe 3 : Diagramme en 2D représente les interactions entre le 2-(Nanan-8-one)- 4-methoxy-quinoline et les résidus proches de site actif de la XO	61
Annexe 4 : Diagramme en 2D représente les interactions entre l'Acide gallique et les résidus proches de site actif de la XO.	61
Annexe 5 : Diagramme en 2D représente les interactions entre l'Isovitexine et les résidus proches de site actif de la XO	62
Annexe 6 : Diagramme en 2D représente les interactions entre Myricétine et les résidus proches de site actif de la XO	63
Annexe 7 : Diagramme en 2D représente les interactions entre l'Acide 4-hydroxy benzoïque et les résidus proches de site actif de la XO.....	64
Annexe 8 : Diagramme en 2D représente les interactions entre l'Acide chlorogénique et les résidus proches de site actif de la XO.....	65
Annexe 9 : Diagramme en 2D représente les interactions entre le (2S)-3',4'-Methylenedioxy-5,7-dimethoxy flavane et les résidus proches de site actif de la XO	65
Annexe 10 : Diagramme en 2D représente les interactions entre Kaempferol et les résidus proches de site actif de la XO	66
Annexe 11 : Structure 2D de dix ligands étudiés	66

Listes des figures

Figure 1 : Dépôt de l'acide urique chez les personnes goutteux par apport aux personnes normales.....	6
Figure 2 : Disposition des Tophus chez des personnes atteintes de la goutte tophacée	8
Figure 3 : Imagerie d'un goutteux par Radiographie et Echographie	9
Figure 4 : La structure 3D de la xanthine oxydase humaine (PDB ID: 2CKJ) avec son site actif.	12
Figure 5 : Schéma représente la réaction enzymatique catalysée par xanthine oxydase	12
Figure 6 : Les différentes parties de la plante <i>Citrullus colocynthis</i> (A : Fruit frais, B : Fleur et feuille, C : Fruit sec)	15
Figure 7 : Taxonomie du <i>Citrullus colocynthis</i>	16
Figure 8 : Carte de distribution africaine du <i>Citrullus colocynthis</i> dans le monde	16
Figure 9 : Interface du PubChem	20
Figure 10 : Interface de la banque de donnée protéique PDB.	21
Figure 11 : Illustration schématique du principe général de l'amarrage moléculaire	25
Figure 12 : Représentation graphique des valeurs d'énergie des dix inhibiteurs.....	30
Figure 13 : Meilleur mode de liaison entre la quercétine (coloré en vert foncé) et le site actif de la XO (chaîne A).....	39
Figure 14 : Meilleur mode de liaison entre 2-(Nanan-8-one)-(1H)-4-quinolone (coloré en vert) et le site actif de la XO (chaîne A).	40
Figure 15 : Meilleur mode de liaison entre 2-(Nanan-8-one)- 4-methoxy-quinoline (coloré en vert) et le site actif de la XO (chaîne A).	41
Figure 16 : Meilleur mode de liaison entre Acide gallique (coloré en orange) et le site actif de la XO (chaîne A).	42
Figure 17 : Meilleur mode de liaison entre Isovitexine (coloré en jaune) et le site actif de la XO (chaîne A).....	43
Figure 18 : Meilleur mode de liaison entre Myrcétine (coloré en bleu) et le site actif de la XO (chaîne A).....	44
Figure 19 : Meilleur mode de liaison entre Acide 4-hydroxy benzoïque et le site actif de la XO (coloré en vert pistache) et le site actif de la XO (chaîne A).	45
Figure 20 : Meilleur mode de liaison entre Acide chlorogénique (coloré en orange) et le site actif de la XO (chaîne A).	46
Figure 21 : Meilleur mode de liaison entre (2S)-3',4'-Methylenedioxy-5,7-dimethoxy flavan (coloré en rose) et le site actif de la XO (chaîne A).	47
Figure 22 : Meilleur mode de liaison entre Kaempferol (coloré en bleu) et le site actif de la XO (chaîne A).....	48

Table des matières

INTRODUCTION	1
<i>Synthèse bibliographique</i>	
I. GENERALITE SUR LA GOUTTE	5
I.1. Découverte de la goutte « maladies des rois »	5
I.2. Définition	5
I.3. Principaux facteurs déclenchant la goutte	6
I.3.1. Hyperuricémie	6
I.3.2. Facteurs génétiques	6
I.3.3. Âge et le sexe	7
I.3.4. L'alimentation	7
I.4. Symptômes et signes cliniques.....	7
I.4.1. Goutte aiguë	7
I.4.2. Goutte tophacée chronique	7
I.5. Diagnostic	8
I.5.1. Critères clinique	8
I.5.2. Imagerie	8
I.6. Traitement de la goutte	9
II. XANTHINE OXYDASE	11
II.1. Définition	11
II.2. Structure d'enzyme.....	11
II.3. Localisation et Distribution.....	12
II.4. Mode d'action	12
II.5. Conversion de XDH en XO	13
II.6. Travaux antérieurs	13
III. GENERALITE SUR LA <i>Citrullus colocynthis</i>	14
III.1. Description botanique	14
III.2. Taxonomie du la plante	15
III.3. Répartition géographique.....	15
III.4. Principales utilisation.....	16

III.4.1 . Utilisation traditionnelle	16
III.4.2 . Utilisation biologique.....	16
III.5. Travaux antérieurs	17

Matériels et Méthodes

I. LOGICIELS ET BASES DE DONNEES	19
I.1. Logiciels	19
I.2. Bases de données	19
II. RELATION STUCTURE-ACTIVITE(RSA).....	20
III. PARAMETRE DE L'AMARRAGE MOLECULAIRE	21
III.1. Préparation de la protéine.....	21
III.2. Préparation des ligands.....	21
III.3. Docking Moléculaire	24
IV. Analyse ADMET	25

Résultats et Discussion

I. Résultats.....	28
I.1. Relation structure-activité (RSA)	28
I.2. Analyse d'Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité	32
II. Discussion	37
II.1. Relation structure-activité (RSA).....	37
II.2. Analyse ADMET.....	50
CONCLUSION	53
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	55
ANNEXES.....	60

INTRODUCTION

De nos jours, on rencontre une classe des consommateurs, amateurs de charcuterie et de gras, qui accompagnent leurs mets de boissons alcoolisées. C'est dans cette catégorie de personnes qu'apparaissent les maladies métaboliques parmi lesquelles on peut citer la goutte [1].

La goutte est l'une des maladies métaboliques les plus anciennement décrites, connue depuis antiquité [2], il s'agit d'une arthrite inflammatoire la plus fréquente vu le vieillissement de la population et le changement des comportements alimentaires [3] avec notamment une augmentation de la consommation de boissons sucrées, riches en fructose [4], l'affection est beaucoup plus fréquente chez l'homme que chez la femme et débute le plus souvent à l'âge moyen [5].

Cette maladie est due principalement à la surproduction de l'acide urique (hyperuricémie) qui représente le facteur de risque le plus important, ce dernier est le résultat de l'oxydation de l'hypoxanthine et la xanthine par la xanthine oxydase [6].

L'accumulation des cristaux de l'acide urique dans les articulations, notamment au niveau des articulations de corps humain dont la plus touchée est celle du gros orteil et autres tissus comme la peau et les reins, entraînant ce qu'on appelle respectivement des tophus [7].

Généralement, seulement un tiers à la moitié des patients atteints de la goutte reçoivent une thérapie [8], comprend d'une part un traitement ponctuel de l'accès goutteux, d'autre part, le traitement hypouricémiant qui permet de guérir cette maladie ou de diminuer la fréquence des crises aiguës [9].

L'axe principal de ce travail se situe dans le domaine de bio-informatique en utilisant des techniques de modélisations moléculaires regroupées sous le nom de «l'amarrage moléculaire» ou « Docking moléculaire », appliquée à l'aide des logiciels tels que « *Auto dock Vina (ADV)* », « *Discovery Studio Visualizer (DSV)* », et « *AutoDockTools-1.5.6. (ADT)* », dont le but est la recherche et la découverte de nouveaux médicaments pour traiter la maladie de la goutte par l'inhibition de l'enzyme « xanthine oxydase » qui semble être une cible prometteuse pour développer de nouveaux médicaments. Sachant que la conception de nouveaux médicaments reste un processus long et très onéreux et prend beaucoup de temps et d'argent, afin d'accélérer la recherche de nouveaux traitements pour les maladies rares ; cependant, l'utilisation de ces outils bioinformatiques limite ces problèmes.

Nous avons étudié l'inhibition de la xanthine oxydase par dix molécules de la plante *Citrullus colocynthis*, y compris des composés phénoliques et des alcaloïdes.

Le manuscrit est constitué de quatre parties :

- La première partie est dédiée une **Synthèse bibliographique** qui nous résume des informations essentielles sur la maladie de la goutte, une présentation de notre enzyme d'étude « la xanthine oxydase » et une description de la plante *Citrullus colocynthis*.
- La deuxième partie où nous avons cité les **Matériels et méthodes** utilisés dans cette étude.
- La troisième partie consiste à présenter l'ensemble des **Résultats et discussion** obtenus.
- Nous terminerons par une **Conclusion et perspectives**.

*Synthèse
bibliographique*

I. Généralités sur la goutte

I.1. Découverte de la goutte « maladies des rois »

La goutte est une pathologie métabolique connue en 2640 avant J.C par les Égyptiens, elle est nommée par Hippocrate au V^{ème} siècle avant J.C sous le nom de « *podagra* » qui signifie « prise par pied » en raison de la ressemblance du pied goutteux à ce qui arrive à une patte d'un animal prise dans un piège [2],[10].

Au Moyen-âge, Randolphe de Bocking (1197-1258) a été le premier qui a utilisé l'appellation du mot « goutte » provient de latin « *gutta* ». Plusieurs siècles plus tard, Ambroise Paré a remplacé le mot « *podagra* » par le mot « goutte » qui est devenu le terme spécifique pour cette maladie [2],[7].

En 1820, Pierre-Joseph Pelletier et Joseph Bienaimé Caventou ont isolé la colchicine qui est la molécule active utilisée pour traiter la goutte, mais en raison de sa toxicité, les médecins viennent de développer des inhibiteurs spécifiques de la xanthine oxydase comme allopurinol, au-delà de 1967 [11].

I.2. Définition

La goutte est une maladie métabolique associée à une arthropathie microcristalline, c'est le résultat d'un excès d'urate cristallisé dans l'articulation du corps sous forme d'urate monosodique UMS, causée par « l'hyperuricémie » [12],[13].

Cette hyperuricémie est définie par l'élévation du taux d'acide urique au-dessous du seuil de solubilité de l'UMS qui est 360 μ mol/L (6 mg/dl)[14].

Dans ces premiers stades, la goutte est causée par une hyperuricémie asymptomatique (poussée de goutte) qui est répétée et séparée par une période asymptomatique jusqu'à ce qu'elle devient « goutte compliquée » [15].

L'articulation métatarsophalangienne du gros orteil est l'articulation la plus fréquemment touchée [9].

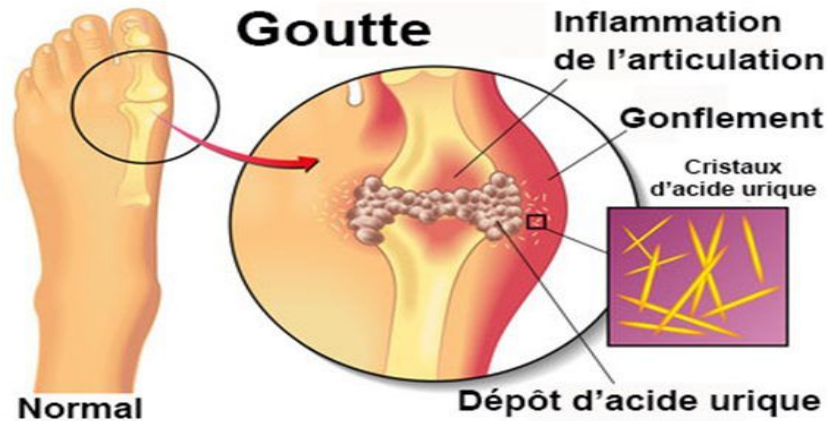


Figure 1 : Dépôt de l'acide urique chez les personnes goutteux par rapport aux personnes normales [16].

I.3. Principaux facteurs déclenchant la goutte

Les facteurs de risque qui favorisent la précipitation des cristaux d'urate monosodique (UMS) dans les articulations du corps humaine sont multiples, parmi ces facteurs :

I.3.1. Hyperuricémie

L'hyperuricémie est le facteur de risque le plus important pour le développement de la goutte, résultant d'un défaut d'élimination d'acide urique produit final du catabolisme des bases puriques contenues dans l'ADN (endogène 80 %) ou acide urique provenant de l'alimentation (exogène 20 %) [17].

Une réduction de l'hyperuricémie de 15 à 20% réduisant les récurrences de la crise de 40 à 60%. D'autre part, une augmentation de l'hyperuricémie augmente le risque de goutte [7].

I.3.2. Facteurs génétiques

L'hérédité joue également un rôle crucial dans l'apparition de cette maladie, sachant qu'environ 40 % des goutteux ont un parent atteint de la goutte et 25 à 30 % de leurs parents du premier degré sont hyperuricémiques. L'application des techniques génétiques modernes permettent l'identification de nombreux gènes principalement **SLC2A9**, **ABCG2**, **SLC22A11** et **SLC17A1** qui codent pour les transporteurs d'urate **GLUT 9**, **ABCG2**, **OAT4** et **NPT1**, respectivement [18].

I.3.3. Âge et le sexe :

L'incidence et la prévalence de la goutte augmente proportionnellement avec l'âge démontrant que la formation des cristaux UMS dépend de la durée. Tandis que, la goutte touche principalement les hommes (80 % des cas de goutte surviennent chez les hommes) avec un taux d'uricémie plus élevés et un risque de goutte plus élevé que femmes, ce dernier en raison d'effet protecteur d'œstrogène chez les femmes, mais la disparité entre les sexes diminue avec l'âge en raison de la perte de cet effet [19],[20].

I.3.4. L'alimentation :

L'alimentation joue un rôle clef dans le déclenchement de la goutte grâce à la richesse en purines, ces derniers sont dégradés par l'organisme en acide urique ce qui contribue à une augmentation de risque de la goutte. Parmi ces aliments, la viande (la viande rouge, les abats et la charcuterie), certains poissons et les produits de la mer et l'alcool.

Par contre, les produits laitiers et le café semblent protéger l'hyperuricémie et la goutte [21, 22].

I.4. Symptômes et signes cliniques :

La goutte classiquement s'exprime par deux manifestations cliniques « **goutte aiguë et goutte chronique ou tophacée** », car la phase d'hyperuricémie asymptomatique ne correspond pas d'une manifestation clinique rhumatologique [23].

I.4.1. Goutte aiguë :

Elle débute par une mono-arthrite aiguë (90 %) qui touche principalement 85% des articulations distales des membres inférieurs (métatarsophalangienne du gros orteil), le genou et la cheville, elle se caractérise par la survenue rapide, des douleurs articulaires ou péri-articulaires importante, d'un gonflement et d'une augmentation de la chaleur locale avec rougeur, sa reconnaissance permet de réduire accès goutteux par un traitement anti-inflammatoire [24].

I.4.2. Goutte tophacée chronique :

C'est une caractéristique aux patients non traités, elle se manifeste qu'après cinq ans chez 30 % des maladies, la présence des tophus sont la particularité de cette maladie, qui sont des nodules blanchâtres indolores, de taille variable qui se localise au niveau de l'hypoderme, les structures articulaires et para-articulaires, ainsi que l'os[25].

Ils peuvent être infectés à l'occasion d'une ouverture de la peau. Dans ce cas, les radiographies, le scanner, l'échographie ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettant d'identifier en cas de besoin [26].

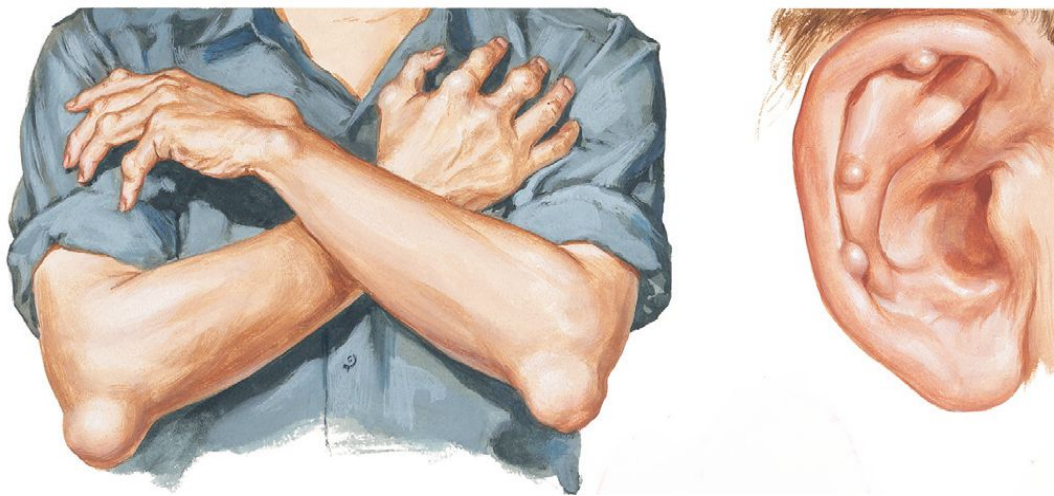


Figure 2 : Disposition des Tophus chez des personnes atteintes de la goutte tophacée [27].

I.5. Diagnostic

Le diagnostic de la goutte repose sur l'identification de plusieurs critères :

I.5.1. Critères cliniques :

La définition des critères cliniques pour le diagnostic de la maladie permet une décision thérapeutique rapides d'après la médecine, ces critères manifestent par des accès inflammatoires aigues de certaines articulations, accès très particuliers accompagnés d'une étude de sémiologie, d'une fièvre fréquente, de douleur ou gonflement, des signes simulant une infection et d'une hyperuricémie éventuelle [28].

I.5.2. Imagerie :

L'imagerie est utilisée lorsque l'analyse du liquide synovial n'est pas possible et que le diagnostic de goutte demeure incertain, il comprend :

- **Radiographie**

La radiographie standard n'est pas utile pour confirmer le diagnostic de la goutte aiguë ou récente, mais elle est utilisée pour le diagnostic différentiel et peut montrer des aspects typiques de goutte chronique. Son intérêt est de détecter des modifications ostéocartilagineuses asymétriques secondaires de la réaction inflammatoire autour des tophus.

- **Échographie**

L'échographie base sur la présence d'agrégats de cristaux d'UMS, elle peut être caractérisée par deux aspects spécifiques ; un aspect dit « **double contour** » correspondant à des dépôts uratiques à la surface des cartilages et d'autre aspect de synovite en « **tempête de neige** » chargé en cristaux d'urate [24],[29].

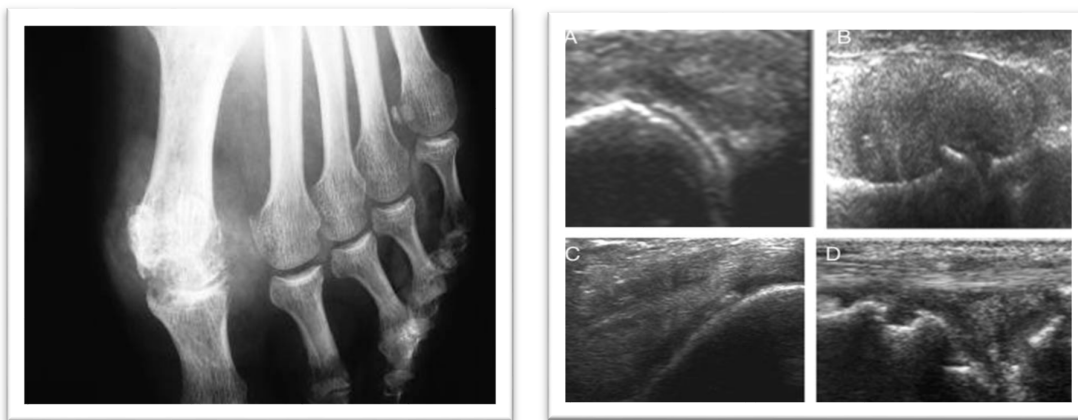


Figure 3 : Imagerie d'un goutteux par Radiographie et Echographie [30],[31].

I.6. Traitement de la goutte

Le traitement des maladies goutteuses comprend un traitement de la crise et un traitement de fond, sont représentées dans le **Tableau (01)**.

Tableau 1 : Présentation des principaux médicaments antigoutteux [17],[32].

	Principe actif	Structure	Posologie
Traitement de la crise	Colchicine		1mg/jour dès les premiers symptômes suivie de 0,5 mg une heure après si besoin
	Naproxène		500 mg × 2 par jour
	Indométacine		entre [100 - 200] mg par jour
Traitement de fond (inhibiteurs du XO)	Allopurinol		[100-300] mg par jour, peut augmenter jusque 600 mg/j pour patients souffrent de surproduction de AU
	Fébuxostat		80 mg/j. Si l'uricémie reste supérieure à 60 mg/L, la posologie est de 120 mg par jour

Probénécide

Jusque 2mg par jour

II. Xanthine Oxydase

II.1. Définition

La xanthine oxydase est identifiée la première fois par Scharvinger en 1902, qui est remarqué que le lait contient un enzyme capable d'oxyder les aldéhydes en acide accompagnée de la réduction du bleu de méthylène. En 1922, Morgan et *al.*, ont montrés que le lait contient une enzyme capable d'oxyder la xanthine et l'hypoxanthine qui a été appelée Xanthine Oxydase [33].

La XO (EC 1.17.3.2) est un molybdoflavoenzyme [34] obtenue par oxydation des résidus sulfhydryliques ou par protéolyse de la xanthine déshydrogénase (XDH) lors du catabolisme des purines [35] sachant que XO et XDH sont deux formes interconvertibles de la xanthine oxydoréductase (XOR) [36], elles présentent une similarité au niveau d'expression génétique [37].

La XO catalyse l'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine puis en acide urique, un élément clés pour le développement de la goutte [38] et autre pathologies tels que, inflammation, les troubles métaboliques, athérosclérose, l'hypertension et la cancérogenèse [39].

II.2. Structure d'enzyme

La XO est un enzyme homotétramère avec une masse moléculaire égale à 592 KDa, elle est composée de quatre sous-unités identiques de 5314 acides aminés [40], appartenant à la famille des protéines de molybdène [41], sa structure se compose d'un cofacteur de flavine adénine-dinucléotide (FAD) de PM=40KDa, de molybdène du PM=85KDa et deux centres [2Fe-2S] avec un nombre de 3 à 165 AA et PM=20KDa pour chaque centre [42],[35]. Par ailleurs, son gène se localise dans le chromosome 2 band p22[43].

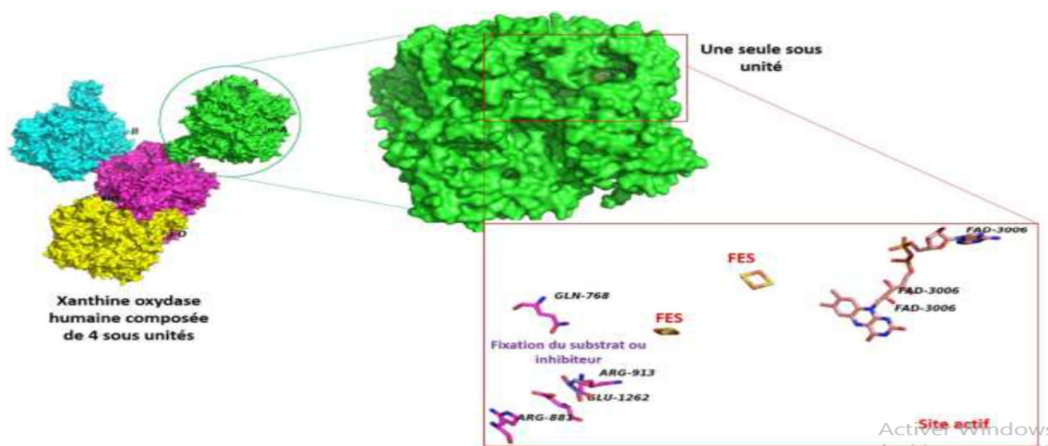


Figure 4 : La structure 3D de la xanthine oxydase humaine (PDB ID: 2CKJ) avec son site actif[44].

II.3. Localisation et Distribution

La XO est largement répandue chez nombreuses espèces ; notamment, les bactéries et les êtres humains[45]. Elle se localise aux niveaux des reins, des poumons, de cœur [34].

De plus, on le trouve dans les cellules du tractus digestif et dans le foie on utilisant des anticorps poly clonaux anti-XO spécifique aux cellules hépatiques, aussi dans les cellules endothéliales capillaires du jéjunum et le muscle squelettique par utilisation des anticorps poly clonaux anti-XO du lait humain [46].

II.4. Mode d'action

La xanthine oxydase est impliquée dans les deux dernières étapes du catabolisme des bases puriques. Elle catalyse l'hypoxanthine en xanthine puis en acide urique [47], cette réaction se déroule tel que montrée dans la **Figure (05)**.

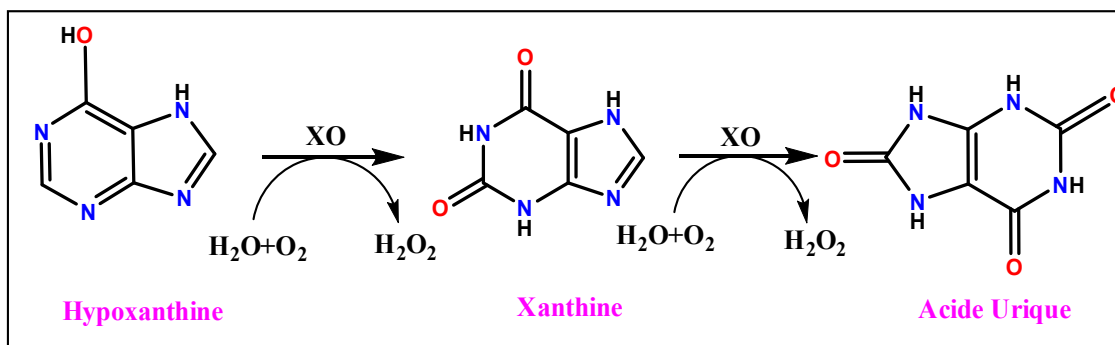


Figure 5 : Schéma représente la réaction enzymatique catalysée par xanthine oxydase [40].

➤ En première étape « demi-réaction réductrice » le centre Mo(VI) est réduit en Mo(IV) par deux électrons transférés du substrat purine puis réoxydé, les électrons vont transporter au FAD via le centre [Fe-S].

➤ En deuxième étape « réaction semi-oxydante » ; au cours de laquelle, des superoxydes et peroxydes d'hydrogène sont produits par le transfert de deux électrons du FAD à l'oxygène moléculaire [36],[37].

Ces étapes sont irréversibles qui générant l'acide urique comme un produit final, dont sa concentration sanguine élevée caractéristique de nombreuses maladies y compris **la goutte**, ce qui montre que l'inhibition de la XO fournit une stratégie thérapeutique pour réduire le taux d'acide urique [33].

II.5. Conversion de XDH en XO

La XO et XDH sont deux formes du XOR qui catalysent les mêmes réactions sachant que XDH transfère les deux électrons au NAD^+ , tandis que XO transfère ces deux électrons au oxygène moléculaire [35], ces deux formes d'enzymes sont inter convertibles, soit d'une manière réversible par oxydation des résidus cystéine lorsque l'enzyme est libérée dans la lumière gastrointestinale ou dans les fluides biologiques, soit d'une manière irréversible par une protéolyse partielle du fragment contenant cystéine [48].

II.6. Travaux antérieurs :

Nous avons trouvé dans ces bases de données : PubMed, Science direct et Nature 275 articles publiés durant les dix dernières années, qui sont regroupé dans le **Tableau 2**.

Tableau 2 : Travaux antérieurs dans les bases de données : PubMed, Science direct et Nature durant les 10 dernières années.

Bases de données	Nombre de publication par année	Etude « effet »	Plantes utilisées
Pub Med	27/2012	-l'inhibition de la XO comme une stratégie thérapeutique pour les maladies cardiovasculaires.	
	13/2013	-le superoxyde produit par XO cause le dysfonctionnement des récepteurs de l'insuline.	- <i>Cornus mas</i> L
	16/2014	-implication de XO-NFAT5 dans l'activation des macrophages et arthrite induite par TLR.	- <i>Mornus rubra</i> L
	25/2016	- Développement de LC350189 qui est un nouvel inhibiteur sélectif du XO pour l'abaissement de l'hyperuricémie.	- <i>Momordica charantia</i> - <i>Chrysanthemum indicum</i>
	27/2017		
	24/2018		- <i>Cinnamum cassia</i>
	13/2019	-testé plusieurs molécules d'origine naturelle ou semi-synthétique in vivo et in vitro qui ont un effet hypouricémique.	- <i>Kaempferia galanga</i> - <i>Artemisia vulgaris</i>
	26/2020		
	28/2021	-rôle de XO dans le traitement anti-inflammatoire pour l'infection virale (COVID-19).	- <i>Morinda elliptica</i>
	04/2022		
Science directe	05/2012	- inhibition du la XO par hypouricémiant « allopurinol, uricase » pour objectif de traiter la goutte.	
	05/2013		
	08/2014	- inhibé l'activité de XO pour empêcher la formation des radicaux libre causant la longévité.	- <i>Erythrina indica</i> Lam
	05/2015	-inhibition de la XO permet de bloquer les lésions micro et macro vasculaire pour prévenir la progression du diabète.	- <i>Cistus salviifolius</i>
	23/2016		
	02/2017	- amélioration des fonctions rénales principalement dans la maladie de néphropathie à 2.8dihydroxyadénine.	
	03/2018		
02/2019			
Nature	01/2017	-Effet de l'infection virale par circovirus de type 2 (PCV2) sur l'activité de la XO et le stress oxydatif.	- <i>Spatholobus suberectus</i>

III. Généralité sur la *Citrullus colocynthis*

III.1. Description botanique

Citrullus colocynthis est une plante annuelle avec une tige herbacée qui se couvre de poils rugueux, elle porte des feuilles triangulaires, poilées, de 5-10 cm de long et de 1.5-2 cm de largeur qui dispose alternativement sur les longs pétioles.

Citrullus colocynthis porte des fleurs solitaires, colorées de jaunes et monoïques, chaque plante produit environ de 15-30 fruits globuleux de couleur jaune lorsque sont à l'état sec, avec un diamètre de 7-10 cm, ces fruits ont une pulpe molle et blanche qui remplit de nombreux graines orange jaunâtre à brun foncé compressent à l'intérieur [49],[50],[51].

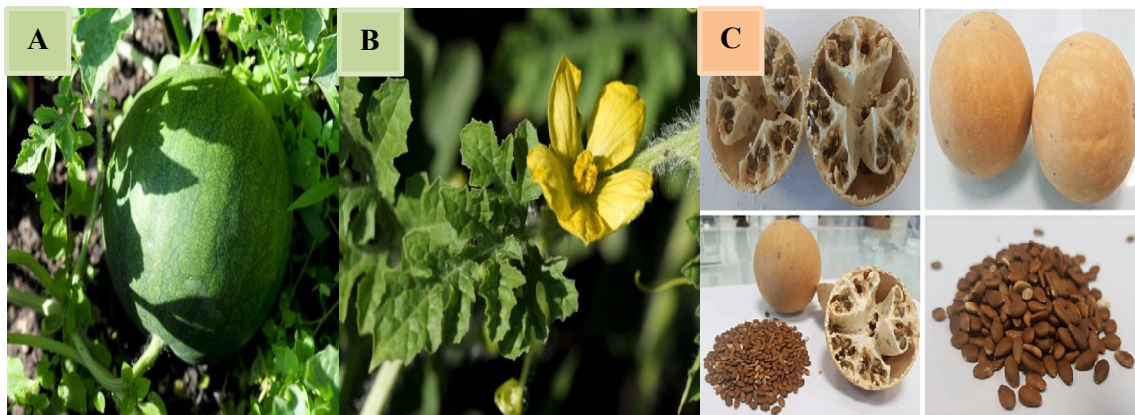


Figure 6 : Les différentes parties de la plante *Citrullus colocynthis* (A : Fruit frais, B : Fleur et feuille, C : Fruit sec) [52].

III.2. Taxonomie du la plante

La *Citrullus colocynthis* a de nombreux noms communs, tels que : la pomme amère, le concombre amer et la coloquinte [53], mais la classification de la plante reste la même comme s'est montrée dans la **Figure (07)**.

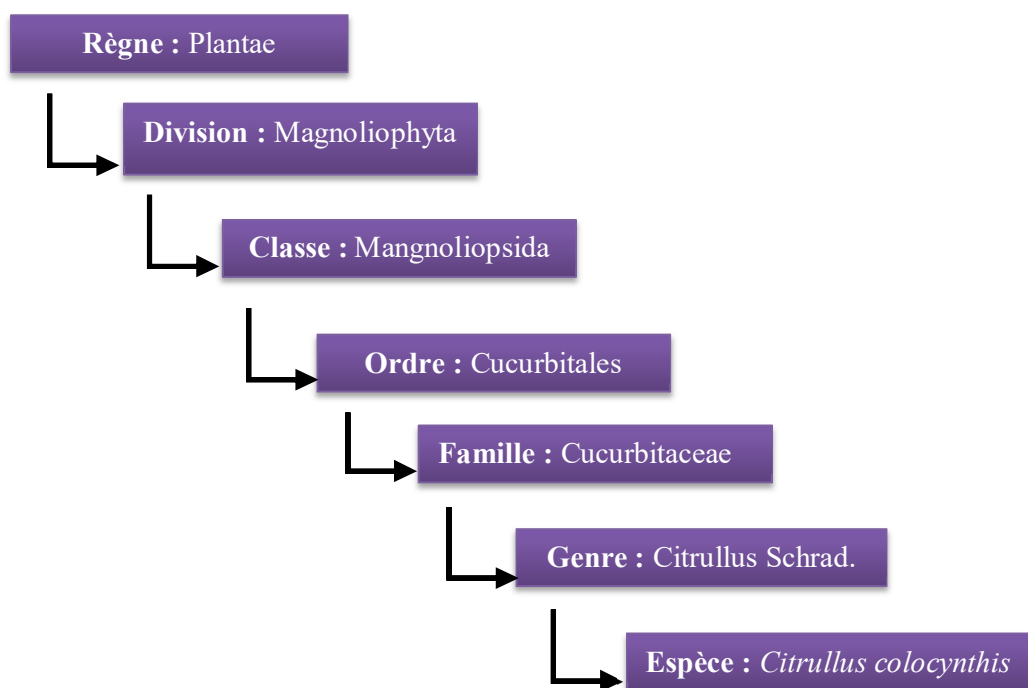


Figure 7 : Taxonomie du *Citrullus colocynthis* [54].

III.3. Répartition géographique

Citrullus colocynthis est une plante médicinale largement répandue dans les zones désertique du bassin méditerranée et d'Asie, y compris le Pakistan et produit par la Chine, Inde, la Russie et l'Égypte [55].

Elle est distribuée principalement dans les régions tels que : le Maroc, la Tunisie, Lybie, Soudan et l'Algérie [56].

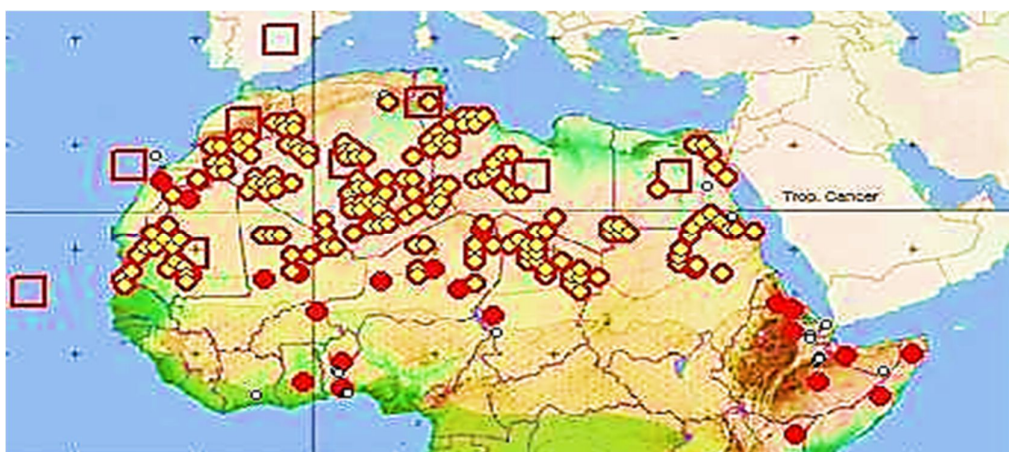


Figure 8 : Carte de distribution africaine du *Citrullus colocynthis* dans le monde [56].

III.4. Principales utilisations

III.4.1. Utilisation traditionnelle

Les plantes sont utilisées pour la nourriture, mais aussi en médecine thérapeutique, la *Citrullus colocynthis* est largement utilisée dans la médecine traditionnelle pour le traitement de diabète, arthrite, les douleurs abdominales, infection microbienne et autre trouble digestif, leurs fruit sont très applicables pour signer les tumeurs, bronchite, constipation et la tuberculose. Tandis que, les graines sont utilisées pour traiter les insuffisants rénales, la tension artérielle et certaines types d'allergie [57].

Les racines de la plante sont très utiles pour le traitement de jaunisse, les maladies urinaires et les crises d'asthme [50].

III.4.2. Utilisation biologique

Les fruits de *Citrullus colocynthis* sont riches en composés bioactifs comme : les glycosides, les flavonoïdes, les alcaloïdes et les acide phénolique qui ont des activités biologiques considérables, comprennent : des activités antioxydantes, cytotoxiques, antidiabétiques, antilipidémique et antimicrobiennes [58].

Elle est composée également de cucurbitacines tels que : cucurbaticine B et cucurbaticine E, cette dernière a des effets antiviraux, anticancéreux et anti-inflammatoires [59].

III.5. Travaux antérieurs :

Nous avons trouvé dans ces bases de données : Pub Med, Science directe et Nature durant 75 articles publiés durant ces dix dernières années sur cette plante, qui sont regroupé dans le **Tableau 3**.

Tableau 3 : Travaux antérieurs dans les bases de données : PubMed, Science direct, Nature durant les 10 dernières années.

Bases de données	Nombre de publication par année	Effet (étude)
PubMed	01/2012	
	01/2014	
	02/2016	
	01/2017	-Implication de <i>Citrullus colocynthis</i> dans le traitement du diabète et le cancer
	02/2018	
	01/2019	-Etude de l'effet insecticide et insectifuge de <i>Citrullus colocynthis</i> utilisée dans la médecine traditionnelle Iranienne.
	01/2021	
	01/2022	
Science directe	04 /2012	
	07/2013	-Etude in vitro et in vivo des triterpènes extraits d'après <i>Citrullus colocynthis</i> contre le carcinome hépatocellulaire.
	05/2014	
	03/2015	-Quantification des acides phénoliques et flavonoïdes de <i>Citrullus colocynthis</i> et fait comparer ses activités antioxydantes.
	03/2016	
	02/2017	
	11/2018	-Evaluation de l'effet de l'extraction du <i>Citrullus colocynthis</i> à l'éthanol sur la [Glucose] sanguin.
	07/2019	
	08/2020	-Evaluation de l'activité antifongique et antidermatophytique de <i>Citrullus colocynthis</i> .
	07/2021	
03/2022		
Nature	01/2018	-Etude de l'activité insecticide du <i>Citrullus colocynthis</i> contre <i>Brevicoryne brassicae</i> L.
	02/2019	
	02/2020	-Identification des principales cucurbitacines contenues dans <i>Citrullus colocynthis</i> .
	02/2020	

Matériels et Méthodes

I. Logiciels et Bases de données

I.1. Logiciels

Dans cette étude, nous avons utilisé les logiciels suivants:

- Discovery Studio Visualizer (DSV) v2016.
- AutoDockTools-1.5.6. (ADT)
- AutoDock Vina (ADV).
- ChemDraw et 3DViewer Professional v16.0.

I.2. Bases de données

Durant cette étude, nous avons consulté deux bases de données :

- **PubChem**

PubChem est une base de données accessibles gratuitement via le site web : <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (figure 9), elle est hébergée par « National Center for Biotechnology Information »(NCBI) [60]; c'est un dépôt public contenant des structures chimiques et des propriétés biologiques des molécules [61] qui portent une grande majorité de petites molécules et un faible pourcentage de grandes molécules [62].

Elle contient actuellement plus d'un million d'enregistrement contenant 230 000 000 résultats[63].

Depuis septembre 2015, les déposants des substances ont fourni une description de plus de 157 millions de produits chimiques, 60 millions de structures chimiques et 1 million des descriptions d'essais biologiques [64].

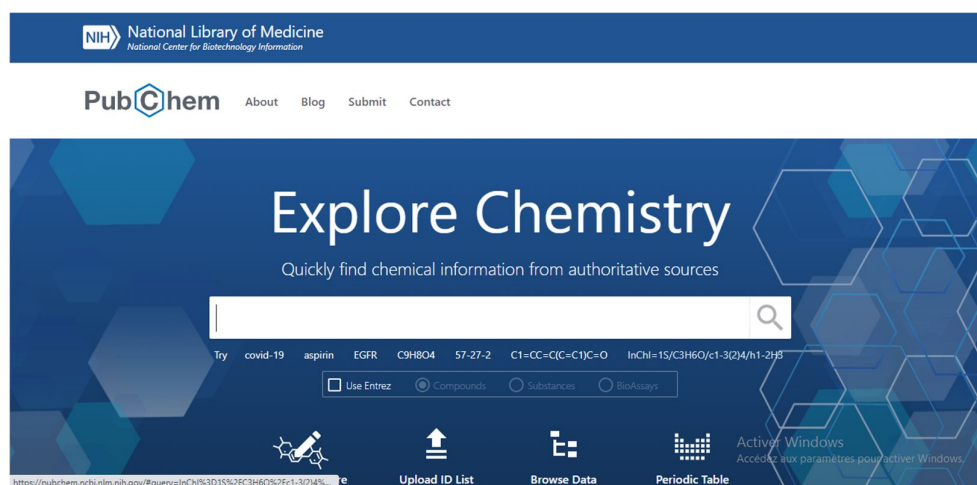


Figure 9 : Interface du PubChem

- **La banque de donnée protéique (PDB):**

Protein Data Bank (PDB) est le référentiel mondial unique de structure 3D des protéines et des acide nucléiques, il était créé en 1971 et géré par l'organisation mondiale Protein Data Bank (wwPDB. Wwpdb.org) [65], cette dernière comporte : Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (RCSB PDB), Protein Data Bank in Europe (PDBe), Protein Data Bank Japan (PDBj) et Biological Magnetic Resonance Data Bank (BMRB) [66].

Actuellement, PDB comporte plus de 155 000 structures qui ont été déterminées expérimentalement par cristallographie macromoléculaire aux rayons X (90%), RMN (9 %) et par microscopie électronique tridimensionnelle (1%) [67].

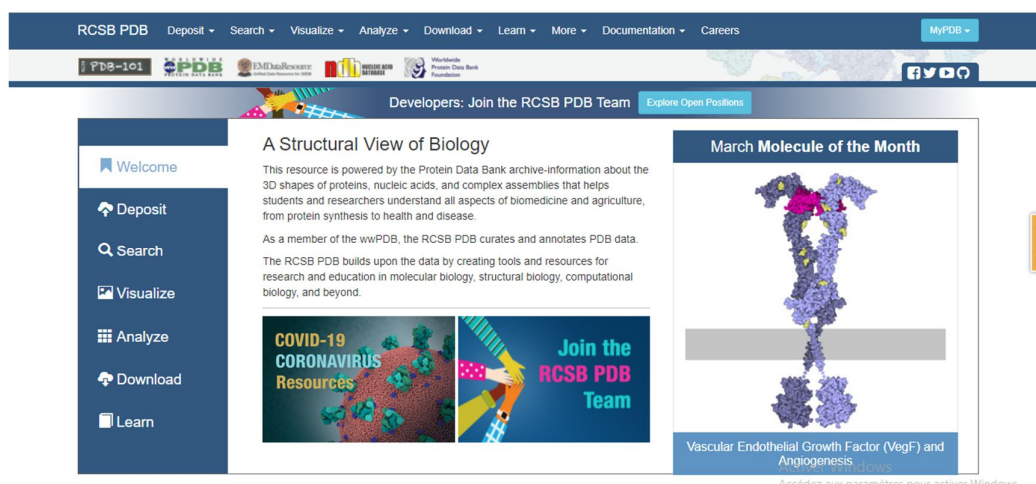


Figure 10 : Interface de la banque de donnée protéique PDB.

II. Relation structure-activité (RSA)

Pour comprendre la fonction principale de la XO vis-à-vis de ses propres substrats « hypoxanthine, xanthine » et ses inhibiteurs. Tout d'abord, la structure cristalline de la XO (PDB ID : 2CKJ) a été obtenue à partir de « Protein Data Bank » et définie comme « récepteur », ensuite nous avons sélectionnés dix ligands y compris composés phénoliques et alcaloïdes d'origine du *Citrullus colocynthis* [68], [69]:

- Acide gallique ;
- Acide chlorogénique ;
- Acide 4-hydroxy benzoïque ;
- Isovitexine ;

- Kaempferol ;
- Myricétine ;
- Quercétine ;
- 2-(Nonan-8-one)-(1H)-4-quinolone ;
- 2-(Nonan-8-one) 4-methoxy-quinoline ;
- (2S)-3',4'-Methylenedioxy-5,7-dimethoxy flavane.

III. Paramètres de l'amarrage moléculaire

III.1. Préparation de la protéine

La structure cristalline de notre protéine a été téléchargée à partir de la PDB avec ce code 2CKJ qui se compose de quatre sous unités identiques, mais notre étude était consacrée sur une seule sous unité.

La préparation de la protéine passe par trois étapes, la première étape consiste à éliminer tout ce qui inutile y compris ; les molécules d'eaux, les hétéroatomes, les ligands et les solvants co-crostaillés.

La deuxième étape, des hydrogènes polaires et des charges partielles ont été attribuées à la structure, cette dernière a été faite à l'aide du programme *Auto Dock Tools* (ADT) version 1.5.6

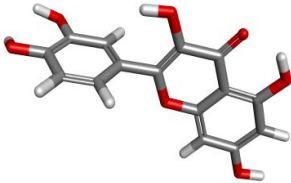
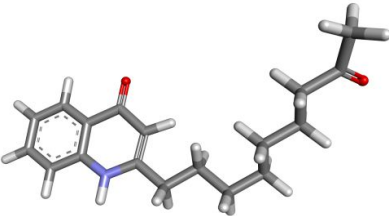
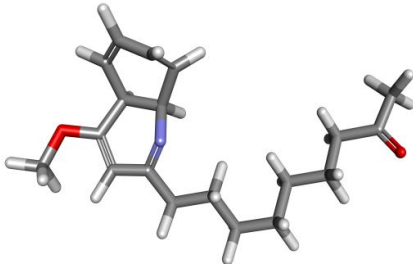
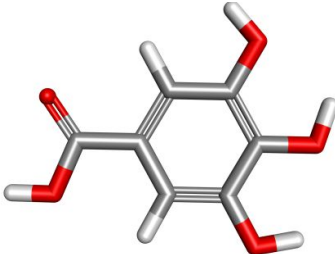
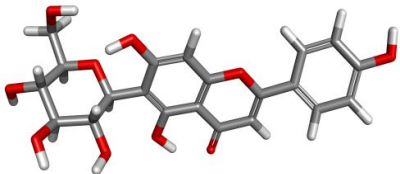
La dernière étape consiste à un réglage de taille et de centre de la boîte de grille ou « Grid Box » et l'afficher en utilisant ADT (x, y et z) [70],[71].

III.2. Préparation des ligands

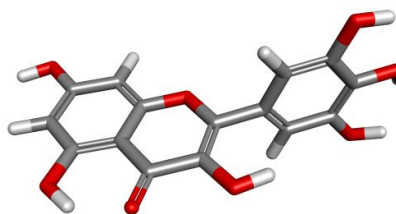
Les structures 3D des ligands (**Mol1**, **Mol4**, **Mol5**, **Mol6**, **Mol7** et **Mol8**) ont été téléchargées à partir de la base des données PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) sous forme SDF puis enregistrée en format PDB utilisant le logiciel *Discovery Studio Visualiser* version 16.0. Tandis que, les ligands (**Mol2**, **Mol3**, **Mol9** et **Mol10**) sont générés avec ChemDraw et 3D viewer sous forme PDB, toutes les structures sont représentées dans le **(Tableau 4)**.

Par la suite, les fichiers PDB ont été convertis en forme PDBQT à l'aide de logiciel *Auto Dock Tools* version 1.5.6 pour préparer les molécules à un amarrage moléculaire.

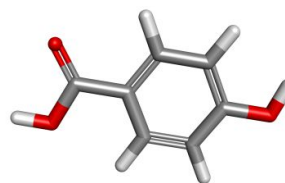
Tableau 4 : Représentation de code, nom et structure 3D des dix ligands étudiés.

Le code	Le nom	La structure 3D
Mol1	Quercétine	
Mol2	2-(Nonan-8-one)-(1H)-4-quinolone	
Mol3	2-(Nonan-8-one) 4-methoxy-quinoline	
Mol4	Acide gallique	
Mol5	Isovitexine	

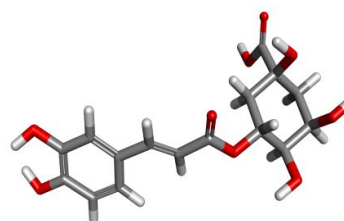
Mol6 Myricétine



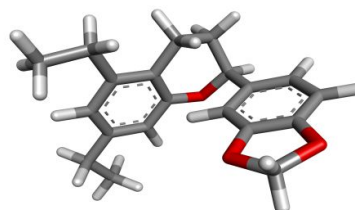
Mol7 Acide 4-hydroxy benzoïque



Mol8 Acide chlorogénique



Mol9 (2S)-3',4'-Methylenedioxy-5,7-dimethoxy flavane



Mol10 Kaempferol



III.3. Amarrage Moléculaire

L'amarrage moléculaire (AM) (figure 11) est une procédure informatique qui permet de prédire la liaison non covalente entre une macromolécule (récepteur) et une petite molécule (ligand) [40], en particulier entre notre enzyme XO et les dix composés du *Citrullus colocynthis*.

L'AM est réalisé par le logiciel *Auto Dock Vina* dans une station à quatre CPU pour donner une flexibilité totale au ligand [72], le centre de la boîte est déterminé et affiché en utilisant ADT avec des valeurs ($x=79.017$, $y=71.284$ et $z=141.85$) et de taille ($x=22$, $y=22$ et $z=22$) et un point du grille Å qui est séparée et positionné au milieu de la protéine. La sélection de la meilleure pose d'amarrage moléculaire pour chaque complexe enzyme-ligand est choisie selon, la plus faible valeur énergétique (Kcal/mol) et un taux de répétition TR maximal (en pourcentage) parmi les dix 10 solutions obtenues. Les résultats de l'amarrage moléculaire ont été chargés sur le logiciel *Discovery studio Visualizer* afin d'identifier les acides aminés et les types d'interactions impliquées (liaisons d'hydrogènes, liaisons électrostatiques ou interactions hydrophobiques) entre le récepteur et les différents inhibiteurs dans cette étude.

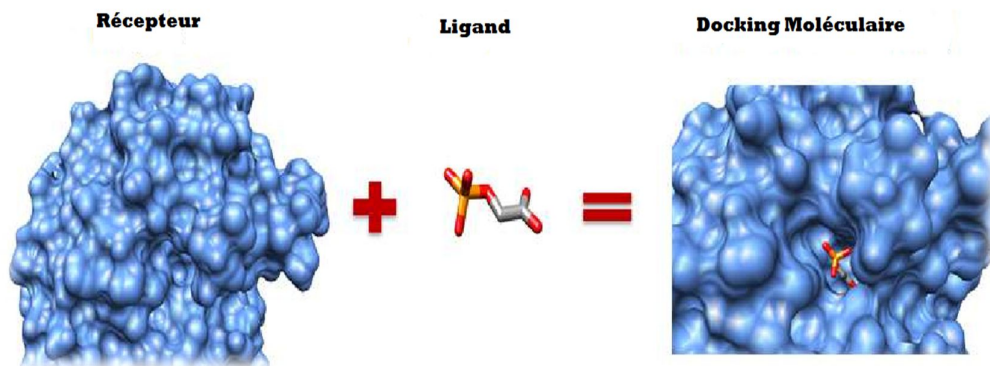


Figure 11 : Illustration schématique du principe général de l'amarrage moléculaire [73].

IV. Analyse ADMET

Dans les années 1990, les échecs du développement des médicaments étaient le résultat de mauvaises performances pharmacocinétiques. Ce problème a été résolu grâce à l'utilisation d'un filtrage ADMET [74], ce dernier représente l'ensemble des propriétés d'un composé qui consiste de traiter son **Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion** et sa **Toxicité** à travers le corps humain, qui constituent le profil pharmacocinétique d'une molécule médicamenteuse [75]. Sa prédiction a un aspect plus important dans la découverte et le

développement de nouvelles molécules, on optimisant ainsi sa pharmacocinétique potentielle et son taux de réussite [76].

Dans notre étude, nous avons utilisé le serveur pré-ADMET en ligne disponible sur le site (<https://preadmet.qsarhub.com/>). Le profil ADMET a été sélectionné en fonction des paramètres décrits ci-après :

➤ **Absorption** : Ce terme défini par le processus de la pénétration du médicament dans la circulation systémique après son administration. Nous avons utilisé comme paramètre :

- Absorption intestinale humaine AIH (%).
- Perméabilité des cellules Caco-2 (nm/sec).
- Inhibition de la P-glycoprotéine.

➤ **Distribution** : C'est la diffusion du médicament à travers l'organisme via la circulation sanguine pour atteindre sa cible [77]. En effet, un médicament doit passer par :

- La barrière hémato-encéphalique (C.Cerveau / C.sang).
- Perméabilité des cellules MDCK (nm/sec).
- Liaison des protéines plasmatiques (%)

➤ **Métabolisme** : C'est la biotransformation des médicaments et les composés xénobiotiques par l'intervention des enzymes afin de faciliter son élimination[77], on s'intéresse aux:

- Cytochromes P450 2D6 (Inhibition/Substrat).
- Cytochromes P450 3A4 (Inhibition/Substrat).

➤ **Excrétion** : Ces composés administrés doit être éliminés par les reins de l'organisme via l'urine ou les fèces afin d'éviter les phénomènes de son accumulation [77].

➤ **Toxicité** : L'une des principales causes de l'échec du développement des médicaments, c'est « **La toxicité** » qui est définie par la capacité de médicament à endommager un organisme, un tissu ou une cellule[77]. Dans cette étude nous avons testé les paramètres :

- Test d'Ames.
- Inhibition de la HERG.
- Cancérogénicité (souris).

- Cancérogénicité (rat).

Résultats et Discussion

I. Résultats :

I.1 Relation structure-activité (RSA)

Dans cette partie, nous avons présenté les résultats de l'amarrage moléculaire (AM) obtenus par le logiciel *Discovery Studio Visualiser* sur l'inhibition de la xanthine oxydase par dix composés du *Citrullus colocynthis* dont le but est le traitement de la goutte.

Les résultats du l'AM représentés par les valeurs d'énergie de liaison pour les dix ligands, ces valeurs ont été observées dans la gamme de -5,7 jusqu'à -9,7 Kcal/mol, les valeurs de taux de répétition **TR (%)** et les différents types d'interactions y compris hydrophobes et hydrogènes établies entre l'inhibiteur et les différents acides aminés du site actif de la xanthine oxydase accompagnées par des valeurs du distance des liaisons hydrogènes.

Ces résultats démontrent que **la Myricétine** est le meilleur inhibiteur contre la XO avec une valeur d'énergie était égale à -9,7 Kcal/mol et un taux de répétition égal à 100%, son inhibition réalisée par l'intervention de plusieurs types d'interactions (π -alkyl, π -sulfure, π - π -stacked). Cependant, **la quercétine** et **le kaempferol** ont des mêmes valeurs d'énergie était égale à -9,1 Kcal/mol et de TR de 100%, mais ils diffèrent entre eux par les types d'interactions établies.

Les valeurs d'énergie augmentent progressivement : -8,64 < -7,33 < -6,99 < -6,6 < -6,5 < -6,21 < -5,7 Kcal/mol pour le reste des inhibiteurs : **Acide chlorogénique, 2-(Nonan-8-one)-(1H)-4-quinolone, 2-(Nonan-8-one) 4-methoxy-quinoline, Isovitexine, Acide gallique, (2S)-3',4'-Methylenedioxy-5,7-dimethoxy flavane** et **Acide 4-Hydroxy benzoïque** ; respectivement. Tous les résultats sont résumés dans **La figure 12** et **Le tableau 05**.

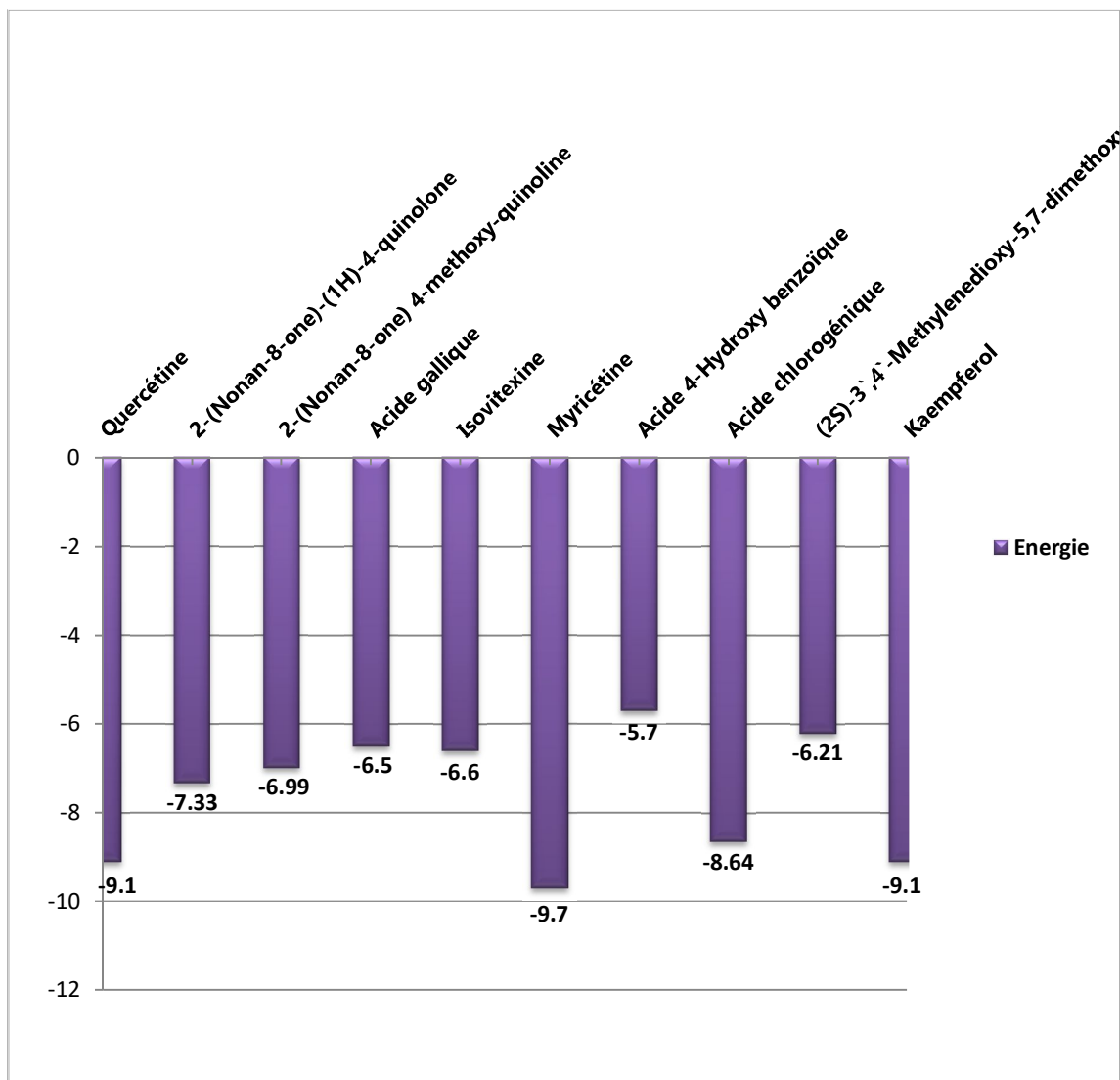


Figure 12 : Représentation graphique des valeurs d'énergie des dix inhibiteurs.

Tableau 5 : Analyse des résultats de l'amarrage moléculaire entre la Xanthine oxydase et les différents inhibiteurs

Inhibiteur	Energie (Kcal/mol)	TR%	Résidus proches	Type des interactions	Liaison Hydrogène	Distance (Å)
Quercétine	-9,1	100	Cys150, Phe799, Met1039, Arg913, Ser1081, Gly1261, Gln1195, Glu1262	π -alkyl π -sulfure	Gln1195	2,29
					Glu1262	2,21
2-(Nonan-8-one)-(1H)-4-quinolone	-7,33	70	Ala1079, Phe799, Arg913	π -alkyl π -Sigma	/	/
2-(Nonan-8-one) 4-methoxy-quinoline	-6,99	80	Met1039, Ser1083, Gln1195, Arg913	Alkyl	Gln1195	3,35
Acide gallique	-6,5	100	Phe912, Gly914, Ala1079, Gln768	π -alkyl	Gln768	2,38
					Phe912	3,26
					Ala1079	2,41
					Gly914	2,92
Isovitexine	-6,6	100	Gln112, Gln1195, Gly1194, Gly1261, Glu1262, Met1039, Phe799, Ala911, Ala1079, Ala1080, Arg913	π -alkyl π - π -Stacked π -anion	Arg913	2,86
					Gln112	3,39
					Gln1195	2,79
					Gly1194	2,83
Myricétine	-9,7	100	Cys150, Met1039, Gly1261, Gly798, Phe799, Gln1195, Glu1262, Ser1081, Arg913	π -alkyl π -sulfure π - π -stacked	Gln1195	2,67
					Glu1262	3,16
					Gly1194	2,67
Myricétine	-9,7	100	Cys150, Met1039, Gly1261, Gly798, Phe799, Gln1195, Glu1262, Ser1081, Arg913	π -alkyl π -sulfure π - π -stacked	Glu1262	2,24
					Cys150	2,94
					Met1039	2,6

							2,86
						Glu1262	2,04
						Phe915	3,16
Acide 4-hydroxy benzoïque	-5,7	100	Glu1262, Phe912, Phe915, Ala1079, Thr1078, Gln768	π -alkyl		Phe912	3,34
						Thr1078	3,09
						Gln768	2,16
						Gln1195	2,92
Acide chlorogénique	-8,64	100	Ala1079, Arg913, Phe799, Glu803, Met1039, Gly1040, Gln1195	π -alkyl		Gly1040	2,25
						Met1039	2,37
						Glu803	1,97
							2,44
(2S)-3',4'-Methylenedioxy-5,7-dimethoxy flavane	-6,21	100	Cys150, Arg913, Phe799, Met1039	Alkyl π -alkyl π -cation		/	/
Kaempferol	-9,1	100	Ala1079, Met1039, Phe799, Cys150, Arg913, Ser1081, Gly1261, Gln1195	π -alkyl π -sulfure π - π -T-shaped		Cys150	2,67
						Gln1195	2,85
						Ala1079	2,11
						Ser1081	2,93

TR : Taux du Répétition en %.

I.2. Analyse d’Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité

Après administration du médicament, son devenir dans l’organisme est habituellement décrit par une succession des étapes pharmacocinétiques d’Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination et Toxicité. Chacune de ces étapes implique que le principe actif traverse des interfaces cellulaires ou rejoindre le compartiment sanguin à partir de son site d’administration [78]. Dans cette étude, nous avons choisi comme paramètres d’analyse ADMET pour les dix inhibiteurs actifs qui ont été prédits on utilisant le serveur en ligne Pré-ADMET (<https://preadmet.qsarhub.com/>) :

- **Perméabilité des cellules Caco-2** : Sont une lignée cellulaire de cancer épithélial du colon humain utilisée comme un modèle de l’absorption intestinale humaine de médicament et d’autres composés. Les cellules Caco-2 se différencient pour former des jonctions entre les cellules lorsqu’ils sont cultivés en tant que monocouche sur des supports en plastique semi-perméables [79].
- **Absorption intestinale humaine (HIA %)** : Est l’une des propriétés d’ADME les plus importantes, elle consiste une des étapes clés du transport des médicaments vers leur cible. De plus, des divers produits sont impliqués dans ce processus en raison de divers voies d’absorption des médicaments [80].
- **Pénétration dans la barrière hémato-encéphalique (BBB)** : Est une interface sélective entre le sang et l’espace extracellulaire cérébrale. Elle est localisée au niveau des cellules endothéliales des microvaisseaux étroitement soudées s’opposant au passage paracellulaire des composés vers le cerveau, elle contrôle la pénétration cérébrale de nombreux composés y compris les médicaments [81].
- **La P- glycoprotéine (P-gp)** : Est une protéine transmembranaire associée à l’origine, à un phénotype de résistance multiple à certains agents anticancéreux. Elle agit comme une pompe qui expulse les médicaments hors de la cellule [82].
- **Inhibition du cytochrome P450** : La Cytochrome P450 est une enzyme essentielle pour le métabolisme des plusieurs médicaments, il existe plus de 50 type d’enzyme CYP450 dans cette classe, mais CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 et CYP3A5 sont les enzymes qui métabolisent 90% des médicaments, elles sont exprimées aux niveaux de l’intestin, les poumons, placenta et les reins [83].

- **Test d'Ames** : Est un test qui détermine la capacité d'un produit chimique ou d'un médicament à induire des mutations dans l'ADN [84] .
- **Cancérogénicité** : Est définie par la capacité d'une substance à provoquer le cancer [84].
- **Inhibition de la HERG** : Abréviation d'**H**umain **E**ther-a-**G**o-go-**R**elated Gene (en anglais), est un gène qui code les canaux du courant potassique responsable de fonction cardiaque [85], ils jouent un rôle clé dans la génération des potentiels d'action cardiaque. Par conséquent, son inhibition conduit à la mort cardiaque [84].

Afin de connaître ses propriétés médicamenteuses, tous les résultats sont résumés dans le **Tableau 06**.

Tableau 6 : Résultat d'ADMET du dix inhibiteurs.

Pharmacocinétique	Mol1	Mol2	Mol3	Mol4	Mol5	Mol6	Mol7	Mol8	Mol9	Mol10
Absorption										
Perméabilité des cellules Caco-2 (nm/sec) >20	3,41	40,62	54,04	13,84	6,971	0,99	20,31	18,71	56,12	9,57
Absorption intestinale humaine (HIA %) 80 jusqu'à 100%	63,48	95,30	98,20	53,69	31,37	40,96	88,13	20,42	100	79,43
Inhibition de la P-glycoprotéine	Non	Non	Inhibiteur	Non	Non	Non	Non	Non	Inhibiteur	Non
Distribution										
Pénétration de la barrière hémato-encéphalique (C.Cerveau/ C.sang) >2	0,17	1,94	0,10	0,34	0,03	0,11	0,64	0,03	4,58	0,28
Perméabilité des cellules MDCK (nm/sec) Faible (<10 nm/s) et élevée (>10 nm/s).	13,35	3,73	15,89	9,53	0,81	4,88	55,83	4,51	14,01	29,61

Liaison des protéines plasmatiques (%)										
Élevée (80-100%), moyenne (50-80%) et faible (<50%)	93,23	98,75	89,61	65,38	61,48	96,78	8,04	41,96	100	89,60
Métabolisme										
Inhibition du cytochrome P450 2D6	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Substrat du cytochrome P450 2D6	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Inhibition du cytochrome P450 3A4	Inhibiteur	Non	Inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur	Non	Inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur
Substrat du cytochrome P450 3A4	Non	Non	Substrat	Non	Faiblement	Faiblement	Non	Faiblement	Substrat	Non
Excrétion										
Urine	+	/	+	+	/	/	+	+	/	+
feces	-	/	-	+	/	/	-	-	/	-
Toxicité										
Test d'Ames	Mutagène	Mutagène	Mutagène	Mutagène	Mutagène	Mutagène	Mutagène	Mutagène	Mutagène	Mutagène
Cancérogénicité (Souris)	Négative	Négative	Positive	Négative	Négative	Négative	Négative	Positive	Négative	Négative

Cancérogénicité (Rat)	Positive	Positive	Positive	Négative	Négative	Positive	Négative	Négative	Positive	Positive
Inhibition de la HERG	Risque moyen	Risque moyen	Risque moyen	Risque Faible	Risque élevé	Risque Faible	Risque Faible	Risque moyen	Risque moyen	Risque moyen

II. Discussion

II.1. Relation structure- activité (RSA)

L'analyse des résultats de l'amarrage moléculaire de dix inhibiteurs (composés phénoliques et alcaloïdes) du *Citrullus colocynthis* montrent que tous les composés ont une activité inhibitrice contre la xanthine oxydase dont l'énergie de liaison compris entre -5,7 et -9,7 Kcal/mol, sachant que les acides aminés de site actif responsable aux interactions avec l'inhibiteur sont : **Ala1080, Ala911, Gly798, Gln112, Phe912, Gly914, Gly1194, Gln768, Cys150, Phe799, Met1039, Ser1083, Arg913, Ser1081, Gly1261, Gln1195, Glu1262, Ala1079, Phe915, Thr1078, Glu803** et **Gly1040**.

➤ **La Quercétine** ou 3,3',4', 5, 7-pentahydroxyflavone est un composé organique tricyclique appartenant à la classe des flavonoïdes, plus précisément aux flavonols, sa formule chimique $C_{15}H_{10}O_7$ qui est représentée dans le **Tableau 04**, son poids moléculaire est de **302,23 g /mol**. Selon les résultats de docking moléculaire avec l'enzyme xanthine oxydase (XO), la quercétine a été ancrée dans la cavité intérieure du site actif de la xanthine oxydase sous une forme de T avec une valeur d'énergie de liaison était égale à -9,1 Kcal/mol. Elle est classée le **2^{ème}** inhibiteur avec le Kaempferol et après Myricétine dont le taux de répétition égal à 100% (**Tableau 05**). Son inhibition est stabilisée grâce aux neuf (09) interactions établies, deux interactions hydrogènes sont formées entre le groupement hydroxyle du cycle B de la quercétine et l'hétéroatome O de groupement carboxyle de **Gln1195** qui est séparée avec une distance de 2,29 Å et d'autre entre le C8 de cycle A et le groupement carboxyle du **Glu1262** qui est séparée avec une distance de 2,21 Å, une autre importante interaction de type π -sulfure a été formée entre le noyau du cycle C et le pont disulfure de l'acide aminé **Cys150**, les dernières interactions enregistrées sont des interactions hydrophobes de type π -alkyl entre l'acides aminé **Met1039** et le noyau de cycle C et l'autre entre **Arg913** et les deux cycles A et B (**Figure 13, Annexe 01**).

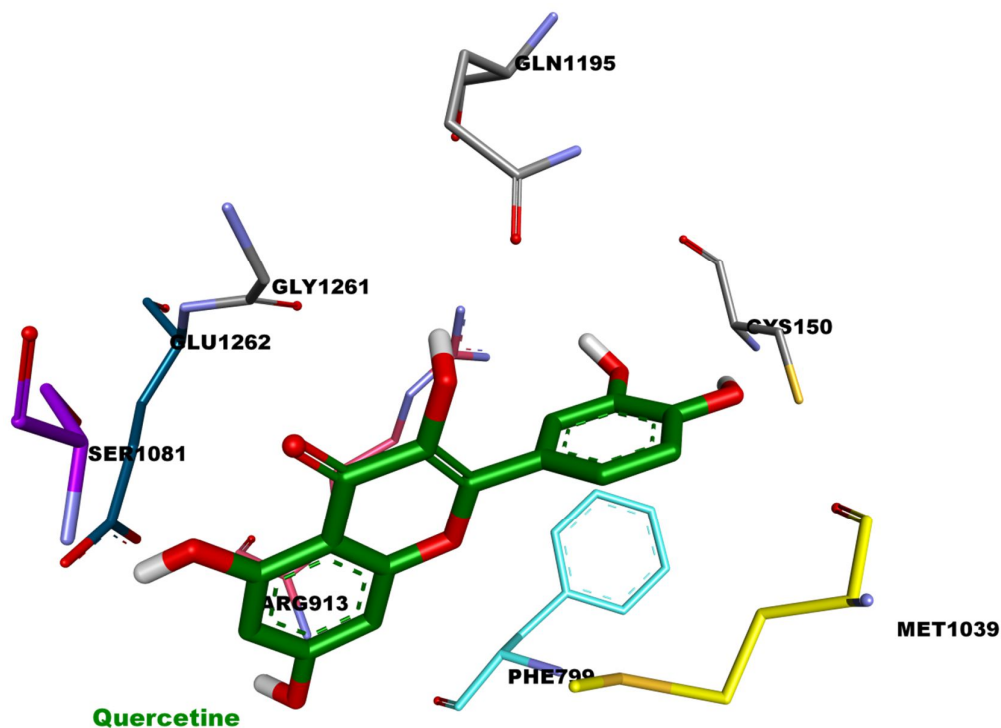


Figure 13 : Meilleur mode de liaison entre la quercétine (coloré en vert foncé) et le site actif de la XO (chaîne A).

➤ **2-(Nonan-8-one)-(1H)-4-quinolone (Tableau 04)** est un composé organique hétérocyclique appartenant à la famille des alcaloïdes, sa formule chimique $C_{18}H_{23}NO_2$ avec un poids moléculaire était égal à 285,173 g/mol. Selon les résultats de l'amarrage moléculaire, le **2-(Nonan-8-one)-(1H)-4-quinolone** se lie au site actif de la xanthine oxydase avec une énergie de -7,33 Kcal/mol, mais avec un faible taux de répétition égal à 70% (**Tableau 05**). Il est classé le cinquième inhibiteur par rapport aux autres inhibiteurs, aucune interaction hydrogène a été observée, nous avons révélé juste des interactions hydrophobes, une interaction hydrophobe de type π -alkyl a été observée entre le noyau benzénique et l'acide aminé **Ala1079** (5,18 Å) et deux autre entre l'**Arg913** (5,24 Å ; 5,17 Å) et les deux cycles de **2-(Nonan-8-one)-(1H)-4-quinolone**. En résumé, trois interactions de type π -alkyl ont été enregistrées. D'autre côté, le radical $R'(CH_2)_7 CO CH_3$ qui est lié au carbone 2 de l'hétérocycle a partagé une interaction de type π -sigma avec le noyau de l'acide aminé **Phe799** (3,62 Å) qui se trouve en face du ligand. Par conséquent, le nombre des interactions est minime affectant l'affinité entre l'enzyme et son inhibiteur ce qui s'explique par la faible valeur d'énergie (**Figure 14, Annexe 02**).

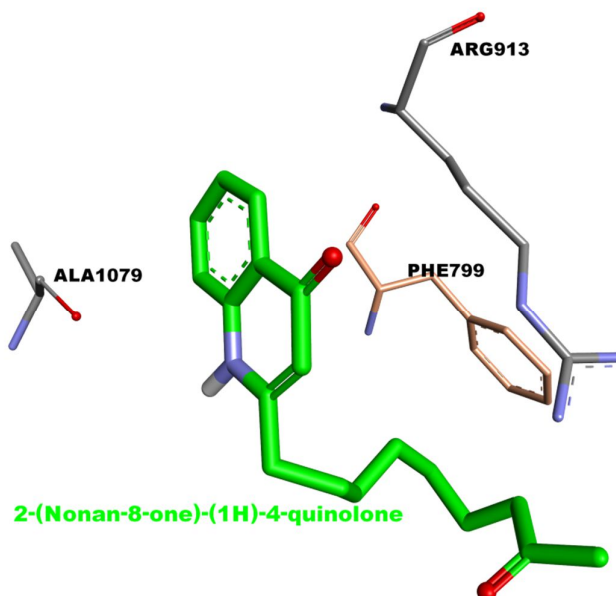


Figure 14 : Meilleur mode de liaison entre 2-(Nanan-8-one)-(1H)-4-quinolone (coloré en vert) et le site actif de la XO (chaîne A).

➤ **2-(Nonan-8-one) 4-methoxy-quinoline (Tableau 04)** est un composé organique qui appartenant à la famille des alcaloïdes, de formule chimique $C_{19}H_{25}NO_2$ et un $PM=299,17$ g/mol, il est constitué de deux hétérocycles et un radical $R=(CH_2)_7 CO CH_3$ qui est lié au carbone 3 de l'hétérocycle de **-(Nonan-8-one) 4-methoxy-quinoline**. Selon les résultats de docking moléculaire avec la xanthine oxydase, le ligand est intégré au début du site actif avec un taux de répétition égale à 80%, cependant sa valeur d'énergie était moyenne qui est égale à $-6,99$ Kcal/mol (**Tableau 05**). Les deux noyaux du ligand ont formé trois (03) interactions hydrophobes de type π -alkyl avec les acides aminés **Met1039** (5,38 Å) et **Arg913** (5,18 Å ; 5,45 Å). Autre interaction hydrogène a été formée entre le groupement carbonyle de radicale $R=(CH_2)_7 CO CH_3$ et l'acide aminé **Gln1195** (3,35 Å) (**Figure 15, Annexe 03**).

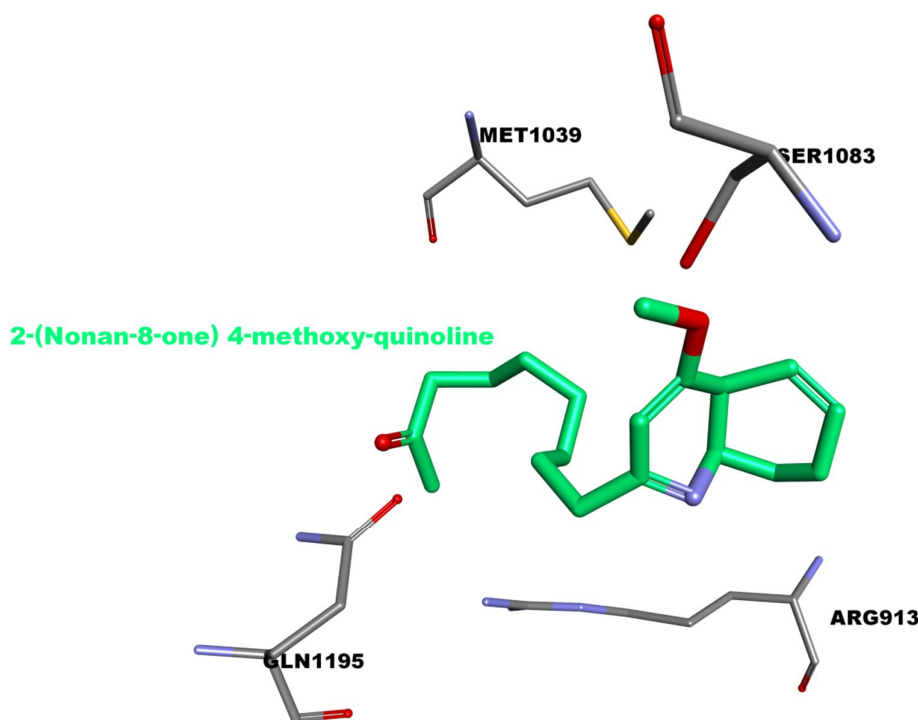


Figure 15 : Meilleur mode de liaison entre 2-(Nanan-8-one)- 4-methoxy-quinoline (coloré en vert) et le site actif de la XO (chaîne A).

➤ **Acide gallique (Tableau 04)** est un composé monocyclique de formule chimique $C_7H_6O_5$ ayant un faible poids moléculaire égal à 170,12 g/mol par rapport à la xanthine oxydase. L'acide gallique est liée dans le site actif de la xanthine oxydase avec un meilleur taux de répétition égale à 100% ce qui indique que toutes les positions possibles de l'amarrage ont été trouvées dans le site actif avec une valeur d'énergie satisfaisante de -6,5 Kcal/mol (**Tableau 05**). Il ne participe qu'à deux types d'interaction en raison de manque d'acides aminés réactifs (quatre acides aminés), mais la présence des groupements fonctionnels tels que le groupement carboxyle et le groupement hydroxyle dans sa structure entraîne l'acide gallique de former deux interactions hydrogènes entre son groupement carboxyle et le groupement amine des acides aminés **Phe912** et **Gly914**. En outre, le noyau benzène a formé une interaction hydrophobe de type π -alkyl avec l'acide aminé **Ala1079**. De plus, nous avons enregistré deux importantes interactions hydrogènes entre les fonctions hydroxyles de cycle benzène de l'acide gallique et les acides aminés **Ala1079** et **Gln768** (**Figure 16, Annexe 04**).

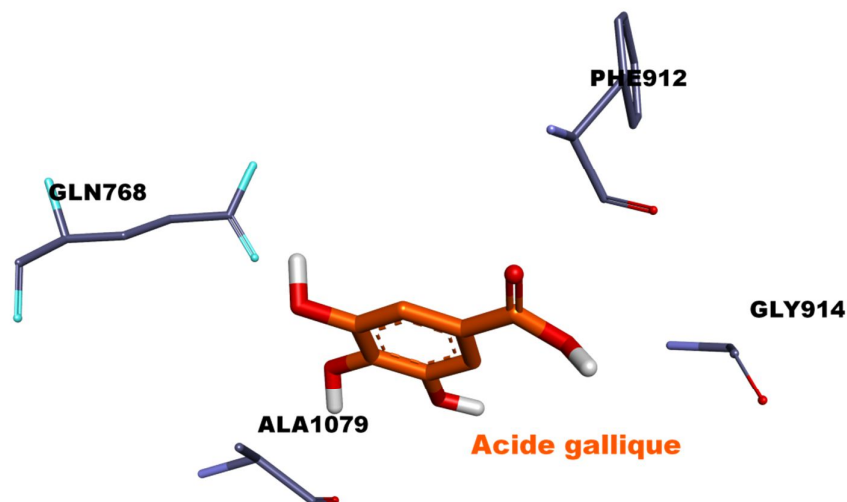


Figure 16 : Meilleur mode de liaison entre Acide gallique (coloré en orange) et le site actif de la XO (chaîne A).

➤ **Isovitexine** ou 2-(4-hydroxyphényl)-5,7 -dihydroxy-6-[(3R, 4R, 5S, 6R)-3, 4, 5-trihydroxy-6-(hydroxy méthyl) tétrahydro-2H-pyrane-2-yl]-4H-chromén-4-one (**Tableau 04**) est un composé chimique de la famille des flavones, plus précisément un hétéroside de formule chimique $C_{21}H_{20}O_{10}$ avec un poids moléculaire le plus élevé parmi les dix inhibiteurs qui égal à 432,4g/mol, le ligand a enregistré un meilleur taux de répétition de 100%, mais sa valeur d'énergie de liaison au site actif été moyenne, qui est égale à -6,6 Kcal/mol par rapport aux autres composés (**Tableau 05**). Il est stabilisé grâce aux nombreux acides aminés qui ont participé dans la formation de plusieurs types d'interactions y compris des interactions hydrogènes, ces derniers sont formées entre le groupement hydroxyle de glucoside et les acides aminés : **Gln1195** (2,79 Å), **Gly1194** (2,67 Å) et **Gln112** (3,39 Å) et l'autre entre hétéroatome d'oxygène et l'**Arg913** (4,42 Å). De plus, des interactions hydrophobes de type π -alkyl ont été obtenues entre le noyau de cycle C et les trois acides aminés **Ala911** (5,01 Å), **Ala1079** (5,04 Å) et **Ala1080** (4,87 Å). Une autre interaction a été établie entre le cycle B de ligand et l'acide aminé **Arg913** (4,42 Å). La dernière interaction de type π -alkyl est formée entre le cycle A et la **Met1039** qui est séparée avec une distance de 5,04 Å. En résumé, cinq (05) interactions hydrophobes de type π -alkyl obtenues, ce qui indique la grande stabilité de

l'isovitexine et qui reflète sa valeur d'énergie. D'autre part, l'acide aminé **Phe799** étant réactif avec d'autre interaction de type π - π -Stacked par son cycle aromatique en raison de sa localisation face. Finalement, le noyau de cycle C a partagé aussi une interaction π -anion avec le groupement hydroxyle de l'acide aminé **Glu1262** (Figure 17, Annexe 05).

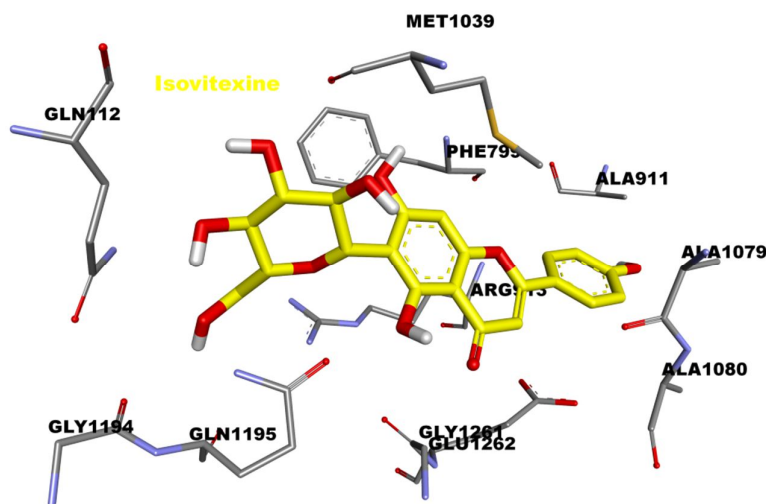


Figure 17 : Meilleur mode de liaison entre Isovixine (coloré en jaune) et le site actif de la XO (chaîne A).

➤ **Myricétine** ou 3,3',4',5,5',7-hexahydroxyflavone (**Tableau 04**) est un composé organique qui appartenant à la famille des flavonoïdes, de formule chimique $C_{15}H_{10}O_8$ et un poids moléculaire de 318,235 g/mol, la Myricétine est le meilleur inhibiteur parmi les dix composés de *Citrullus colocynthis*, il est lié au site actif de la xanthine oxydase avec une importante valeur d'énergie de -9,7 Kcal/mol et un taux de répétition de 100% en comparaison avec les autres inhibiteurs (**Tableau 05**). L'analyse à l'aide de programme *Discovery Studio Visualizer* a révélé que le ligand a enregistré trois (03) interactions hydrophobes de type π -alkyl, ces derniers entre le noyau de cycle A, B et l'**Arg913** et l'autre entre le cycle C de ligand et l'acide aminé **Met1039**. Le noyau de cycle C a partagé une autre importante interaction de type π -sulfure avec l'acide aminé **Cys150**. De plus, le **Phe799** a participé dans la formation d'une interaction de type π - π -stacked entre son cycle aromatique qui se trouve en face de ligand et le cycle aromatique C de l'inhibiteur. Les groupements hydroxyles de la Myricétine

joue un rôle important dans l'établissement de plusieurs interactions hydrogènes, le groupement carboxyle de **Glu1262** (2,24 Å) a avéré former une interaction hydrogène avec le groupement hydroxyle du carbone 5 de cycle A de l'inhibiteur. D'autre part, les groupements hydroxyle des carbones (3', 4' et 5') de cycle C ont interagi avec les acides aminés **Met1039** (2,60 Å ; 2,86 Å), **Cys 150** (2,94 Å) et **Gln 1195** (3,16 Å), respectivement. Tous ces types et nombres d'interaction formées expliquant la forte inhibition de Myricétine en raison de sa haute valeur d'énergie qui a été enregistrée avec l'enzyme xanthine oxydase afin d'obtenir une meilleure orientation à l'intérieur de la cavité du site actif de l'enzyme pour former le complexe Y (**Figure 18, Annexe 06**).

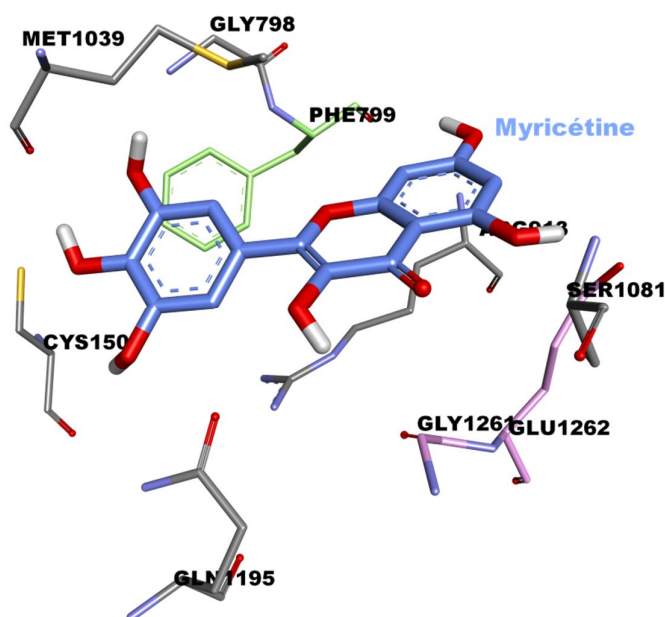


Figure 18 : Meilleur mode de liaison entre Myricétine (coloré en bleu) et le site actif de la XO (chaîne A).

➤ **Acide 4-hydroxy benzoïque** ou para-hydroxy-benzoïque (**Tableau 04**) est un acide benzoïque substitué avec un groupement hydroxyle au carbone 4 du cycle benzénique, caractérisé par son faible poids moléculaire de 138,12 g/mol et de formule chimique $C_7H_6O_3$, l'acide 4-hydroxy benzoïque a été classé comme le dernier inhibiteur en comparaison avec les autres inhibiteurs, en raison de son faible poids moléculaire par rapport au poids moléculaire de la xanthine oxydase. Sa valeur de taux de répétition égale à 100% avec six (6) interactions

favorables, cependant, son énergie était la plus faible parmi les autres inhibiteurs égale à (-5,7 Kcal/mol (**Tableau 05**). La présence des groupements fonctionnels tels que le groupement carboxyle et le groupement hydroxyle au sein de la structure du ligand permet de former un nombre significatif des liaisons hydrogènes, la première liaison a été formée entre le groupement carbonyle de ligand et la fonction amine de la **Phe912** (3,34 Å), une autre interaction a été observée entre le groupement hydroxyle et les deux acides aminés **Phe915** (3,16 Å) et **Glu1262** (2,04 Å), la dernière interaction a été révélée pour la fonction hydroxyle de carbone quatre (04) de l'acide 4-hydroxy benzoïque et la fonction carboxyle de deux acides aminés **Thr1078**(3,09 Å) et **Gln768**(2,61 Å). Nous avons également enregistré une seule interaction hydrophobe de type π -alkyl entre le noyau benzénique de l'acide 4-hydroxybenzoïque et l'acide aminé **Ala1079** avec une distance de 4,84 Å (**Figure 20, Annexe 07**).

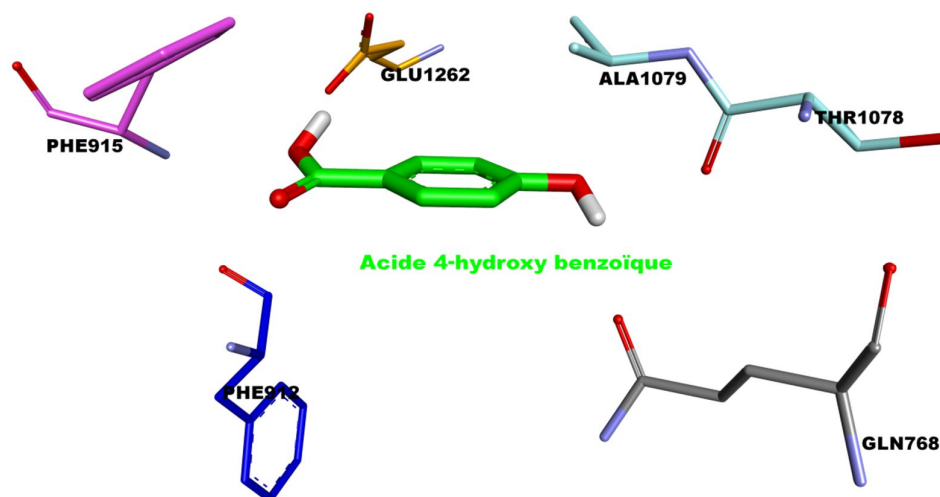


Figure 19 : Meilleur mode de liaison entre Acide 4-hydroxy benzoïque et le site actif de la XO (coloré en vert pistache) et le site actif de la XO (chaîne A).

➤ **Acide chlorogénique** ou acide 5-O-(3,4-dihydroxycinnamoyl)-L-quinique (**Tableau 04**) est un ester de l'acide cinnamique, de formule chimique $C_{16}H_{18}O_9$ et un poids moléculaire égal à 354,31 g/mol. D'un point de vue énergétique, l'acide chlorogénique est ancré dans le site actif de la xanthine oxydase avec une valeur d'énergie de liaison égale à -8,64 Kcal/mol et un taux de répétition maximale (**Tableau 05**), il est classé le 4^{émé} inhibiteur après le kaempferol et la quercétine, son inhibition est stabilisée grâce aux nombreuses interactions,

nous avons remarqué généralement cinq interactions hydrogènes établies entre les fonctions hydroxyle de ligand et les différents acides aminés : **Glu803** (2,44 Å, 1,97 Å), **Met1039** (2,37 Å), **Gly1040**(2,25 Å) et **Gln1195** (2,92 Å). De plus, deux interactions hydrophobes de type π -alkyl entre le cycle benzénique de ligand et les deux acides aminés : **Ala1079** (4,98 Å) et l'**Arg913** (5,39 Å) (**Figure 21, Annexe 08**).

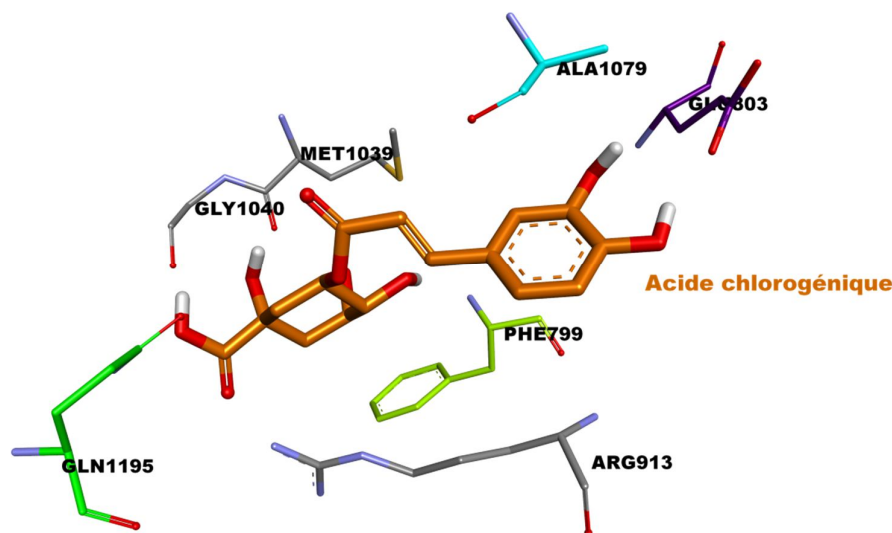


Figure 20 : Meilleur mode de liaison entre Acide chlorogénique (coloré en orange) et le site actif de la XO (chaîne A).

➤ **(2S)-3',4'-Methylenedioxy-5,7-dimethoxy flavane (Tableau 04)** est un composé organique tétra-cyclique, appartenant à la famille des flavonoïdes, de formule chimique $C_{18}H_{18}O_5$, sa structure est caractérisée par la substitution de deux groupements méthoxy (O-Méthyl) dans la position 5 et 7 de cycle A. De plus la présence d'un groupement fonctionnel nommé Methylenedioxy en position 3' et 4' de cycle C en configuration (S). Par la suite, son nom devient **2S)-3',4'-Methylenedioxy-5,7-dimethoxy flavane** qui est représentée dans le **Tableau 04**. Selon les résultats de l'amarrage moléculaire effectué par le logiciel *Discovery Studio Visualizer*, le **(2S)-3',4'-Methylenedioxy-5,7-dimethoxy flavane** a été classé le **9^{ème}** inhibiteur avec un taux de répétition égale 100%. Cependant, son énergie est acceptable qui est égale -6,21 **Kcal/mol** ce qui indique sa faible stabilité, (**Tableau 05**), cette dernière en raison de type d'interaction minime, nous avons également enregistré cinq (05) interactions

hydrophobes, deux (02) interactions de type Alkyl ont été observées entre le groupement méthoxy de cycle A et l'acide aminé **Arg913** (3,70 Å) et autre entre l'hétérocycle B et l'acide aminé **Met1039** (3,93 Å) et **Phe799** (7,74 Å). En outre, trois (03) interactions de type π -alkyl ont été obtenues, les deux premières sont formées entre l'acide aminé **Met1039** et les deux cycles A et B, tandis que la **Cys150** (4,39 Å) a également établi une interaction avec le noyau de cycle C. Cette dernière a noté une interaction importante de type π -cation avec l'**Arg913** (3,97 Å), nous suggérons que ces interactions sont responsables de la fixation de ligand sous une forme de Y (**Figure 22, Annexe 09**).

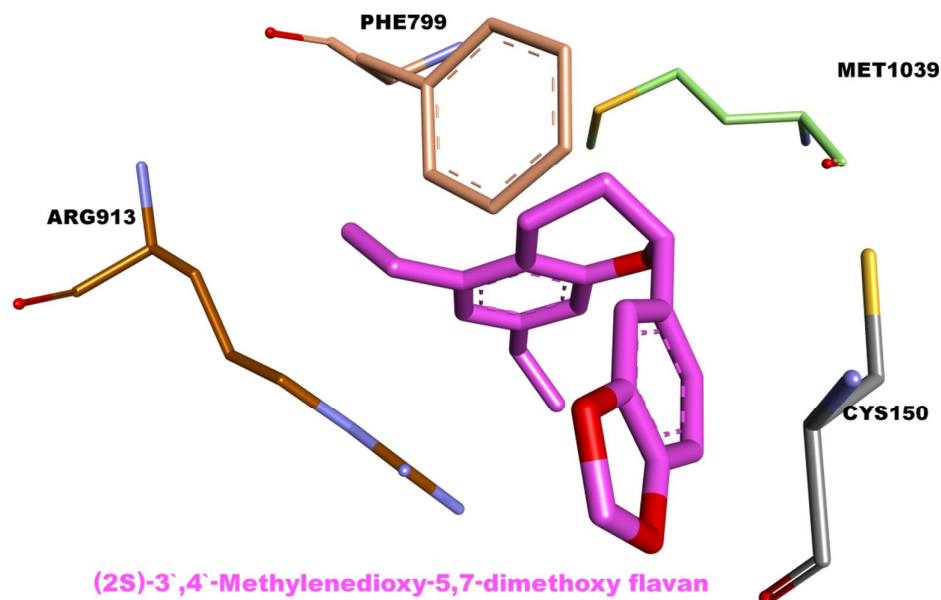


Figure 21 : Meilleur mode de liaison entre (2S)-3',4'-Methylenedioxy-5,7-dimethoxy flavan (coloré en rose) et le site actif de la XO (chaîne A).

➤ **Kaempferol (Tableau 04)** est un flavonoïde, plus précisément un flavonol qui se compose de trois cycles, il est caractérisé par une formule chimique $C_{15}H_{10}O_6$ et de poids moléculaire de 286,23 g/mol, le kaempferol a été classé le deuxième inhibiteur après la Myricétine avec une valeur d'énergie égale -9,1 Kcal/mol et TR maximale de 100% (**Tableau 05**), la présence des cycles benzéniques et des groupements fonctionnels (hydroxyle et carboxyle) conduit le composé d'établir plusieurs types d'interactions ce qui augmente son affinité vis-à-vis son enzyme, nous avons enregistré quatre (04) interactions hydrogènes, les

deux premières interactions se sont formées entre la fonction hydroxyle de carbone 5 de cycles A et le groupement carbonyle de l'Ala1079 (2,11 Å) et autre avec la fonction hydroxyle de Ser1081 (2,93 Å). En plus, la fonction hydroxyle de carbone 3 du cycle B est également impliquée dans la formation d'une liaison hydrogène avec le groupement carbonyle de Gln1195 (2,85 Å), la dernière liaison hydrogène a été enregistrée entre l'acide aminé Cys150 (2,67 Å) et OH de carbone 4' du cycle C. le noyau de cycle C a partagé autres interactions de type π -Sulfur et π - π -Shaped avec les acides aminés Cys150 (5,74 Å) et Phe799 (5,04 Å), respectivement. Trois interactions hydrophobes de type π -Alkyl ont été révélées entre Arg913 (4,44 Å ; 5,02 Å) et le noyau benzénique de deux cycles A et B. De plus, entre la Met1039 (4,82 Å) et le noyau de cycle C. En résumé, neuf (09) interactions obtenues qui participent au mécanisme d'inhibition de Kaempferol qui s'explique par sa valeur d'énergie plus élevée, ainsi dans la stabilisation formant la lettre T (**Figure 23, Annexe 10**).

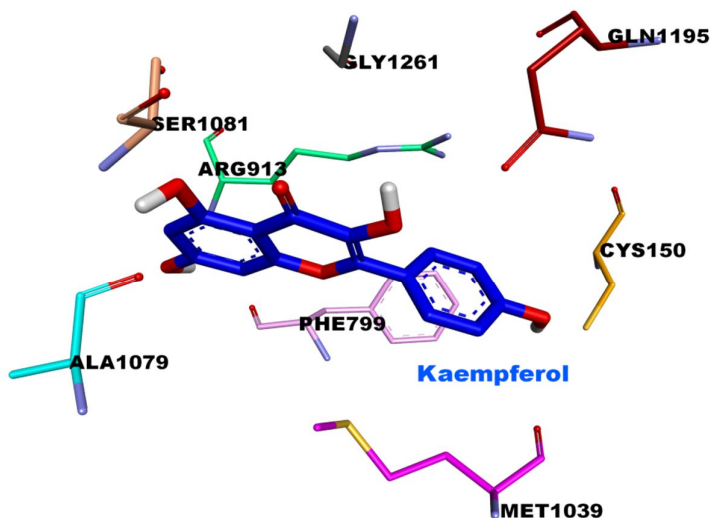


Figure 22 : Meilleur mode de liaison entre Kaempferol (coloré en bleu) et le site actif de la XO (chaîne A).

II.2. Analyses ADMET

Les résultats des paramètres ADMET (**Tableau 06**) montrent que :

- Les inhibiteurs **Mol1** (Quercétine) et **Mol10** (Kaempferol) ont des résultats d'analyse ADMET similaires, sont mal absorbés par l'intestin, ce dernier en raison d'une faible perméabilité aux cellules épithéliales Caco-2 et d'un faible taux d'absorption par les cellules intestinales humaines HAI par rapport aux autres composés (**Mol2, Mol3, Mol7 et Mol9**). Cependant, aucune activité inhibitrice de la P-glycoprotéines n'a été observée par les deux

inhibiteurs. Dans le terme de distribution, la quercétine et le kaempferol ne peuvent pas traverser la barrière hémato-encéphalique grâce aux faible taux de pénétration qui est moins de 2. En termes de métabolisme, **Mol1** et **Mol10** partagent le même profil métabolique avec les autres inhibiteurs concernant la protéine du cytochrome P450 2D6 mais, ils sont capables de provoquer une mutation au niveau de l'ADN avec un risque moyen d'inhibition du canal du potassium HERG.

- L'alcaloïde **Mol2** (2-(Nonan-8-one)-(1H)-4-quinolone) présent un bon profil d'Absorption dont la Perméabilité aux cellules Caco-2 est élevée avec une valeur de 40.62 nm/sec et une absorption optimale par le tractus intestinal qui montrent qu'il peut être mieux absorbé lors de son administration orale par rapport aux inhibiteurs (**Mol1**, **Mol4**, **Mol5**, **Mol6**, **Mol8** et **Mol10**). De plus, il ne peut pas inhiber la P-glycoprotéines et les protéines du cytochrome P450 2D6, 3A4 mais il peut interagir avec les autres protéines plasmatiques. Nous avons également révélé de mauvais résultat en termes de distribution concernant sa pénétration dans la barrière hémato-encéphalique et sa perméabilité des cellules MDCK, indiquant son incapacité à pénétrer le système nerveux centrale SNC et les reins. Ensuite, **Mol2** présent le même profil de toxicité que Mol1, alors son administration doit être prescrite avec précaution dans le cas des patients atteints des maladies cardiovasculaires.

- La perméabilité aux cellules Caco-2 et l'absorption intestinale humaine de l'alcaloïde **Mol3** (2-(Nonan-8-one) 4-methoxy-quinoline) étaient plus élevées, par contre il présente un effet inhibiteur du transporteur clés « P-glycoprotéines » dans le corps humain. De plus, il peut être également un inhibiteur de CYP 3A4, ainsi il peut être métabolisé par lui-même et éliminé par voie urinaire, le profil de toxicité montre que le **Mol3** et les autres inhibiteurs sont des mutants pour le paramètre Test d'Ames, alors sont capables d'induire une mutation au niveau de l'ADN. Par ailleurs, il est le seul parmi les dix composés qui présente une activité carcinogène qui a été observée chez la souris et le rat avec un moyen risque d'inhibition du canal humain HERG.

- **Mol4** (Acide gallique) présente une faible absorption intestinale humaine confirmée par une faible valeur de la perméabilité au lignée cellulaire Caco-2. De plus, il est mal distribué dans le corps grâce à sa pénétration dans la barrière hémato-encéphalique et perméabilité des cellules MDCK minimales. Son métabolisme suggère qu'il peut provoquer une inhibition du cytochrome P450 3A4. Le profil de toxicité montre une mutagénicité de Tests d'Ames et de Cancérogénicité de l'Acide gallique avec un faible risque d'inhibition de l'HERG.

- Nous avons révélé les mêmes résultats en terme d'Absorption, Distribution et Métabolisme de **Mol5** (Isovitexine) et **Mol6** (Myricétine) où ils sont mal absorbés par l'intestin

humain, ainsi leur distribution assez faible indiquant que les deux inhibiteurs ne peuvent pas traverser la barrière hémato-encéphalique (**BBB**) et les cellules **MDCK**. De plus, les deux composés ont une action inhibitrice de l'enzyme CYP 3A4. Elle se diffère au niveau de profil de toxicité où l'isovitexine présente un risque élevé d'inhibition des canaux de potassium HERG, tandis que Myricétine présente un faible risque d'inhibition des canaux de potassium HERG.

- Les résultats ont révélé que **Mol7** (Acide 4-hydroxybenzoïque) est bien absorbé en ce qui concerne sa perméabilité aux cellules Caco-2 et son absorption par le tractus intestinal humain. De plus, il ne présente aucune activité inhibitrice de la P-glycoprotéine, protéines cytochrome P450 2D6 /3A4. Sa distribution était faible ; cependant, il peut être éliminé par les urines. Le profil de toxicité montre une mutagénicité de Teste d'Ames avec un faible risque d'inhibition de HERG. Son élimination

- Concernant le **Mol8** (Acide chlorogénique), les résultats en termes d'absorption ont révélé que la perméabilité aux cellules Caco-2 et l'absorption intestinale humaine pour l'acide chlorogénique était plus faible par rapport aux autres composés. De plus, il n'offre aucun effet inhibiteur de la P-glycoprotéine et les protéines de cytochrome P450 2D6, mais il peut être un inhibiteur et substrat au CYP 3A4. En ce qui concerne sa distribution, les taux de pénétration dans la barrière hémato-encéphalique et sa perméabilité des cellules MDCK sont faibles. Son profil de toxicité montre qu'il est mutagène en Test d'Ames et peut représenter un risque moyen d'inhibition d'HERG, finalement son excrétion se fait par les urines.

- La (2S)-3',4'-Methylenedioxy-5,7-dimethoxyflavane (**Mol9**) a des meilleurs scores de perméabilité des cellules Caco-2, d'absorption intestinale humaine (**HIA**) et en Pénétration dans la barrière hémato-encéphalique (**BBB**) avec une moyenne perméabilité des cellules **MDCK**. Tandis qu'il peut être un inhibiteur de la P-glycoprotéine et l'enzyme CYP 3A4, ainsi il peut être un substrat de ce dernier. Le test de toxicité a affiché qu'il est mutagène en Test d'Ames et capable de causer le cancer, mais son risque est faible pour les patients atteints de maladies cardiovasculaires.

*Conclusion et
Perspectives*

La goutte est une pathologie décrite depuis l'antiquité, mais qui reste encore sous diagnostique, les progrès scientifiques ont permis d'établir des moyens de diagnostics et de développer de nouveaux outils qui permettent de traiter cette maladie, parmi ces outils, on peut citer les outils de bioinformatiques « amarrage moléculaire », ce dernier est l'un des stratégies visant à accélérer le processus de développement des médicaments.

Dans cette étude, nous avons ciblé l'inhibition de l'enzyme xanthine oxydase (XO), l'enzyme responsable de la production de l'acide urique qui est l'origine de cette maladie.

Nous avons utilisé le logiciel *AutoDock Vina* pour prédire la capacité de dix inhibiteurs (composés phénoliques et alcaloïdes) de la plante *Citrullus colocynthis* à inhiber la xanthine oxydase en se basant sur la valeur d'énergie des liaisons entre la macromolécule (enzyme) et la micromolécule (ligand).

Nos résultats ont révélé que toutes les molécules sont des bons inhibiteurs contre la xanthine oxydase, mais leurs énergies varient d'un composé à l'autre ; **la Myricétine, la Quercétine** et le **Kaempferol** ont été classés les meilleurs inhibiteurs contre la xanthine oxydase en terme d'affinité avec des taux de répétition maximaux De plus, ils présentent des bons profils ADMET.

En perspectives, ce travail consiste une étape préliminaire pour des études plus larges et plus approfondies comme l'isolement de ces inhibiteurs actifs (composés phénolique et alcaloïdes) de la plante *Citrullus colocynthis* et leur application « *in vitro* » et « *in vivo* » pour confirmer les résultats obtenus « *in silico* » pour traiter cette maladie.

Références
Bibliographiques

1. Mbaihougadobé, S., et al., *Evaluation de l'activité anti-oxydante de trois espèces de plantes utilisées dans le traitement de la goutte au Tchad*. 2017. **18**(2): p. 28-35.
2. Regy, L., *La maladie goutteuse: pathologie, traitements et rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la goutte. Enquêtes réalisées en officine auprès de patients goutteux et de pharmaciens*. 2021.
3. CHAFIK, A. and S. EL HASSANI, *Enquête sur la prise en charge de la goutte par le médecin généraliste*. 2011.
4. Zufferey, L., *Audit de la qualité de la prise en charge de la goutte au CHUV*. 2019.
5. ASKALI, B., *la goutte et le rôle du pharmacien d'officine dans sa prise en charge*. 2016.
6. Benarous, K., et al., *Lanthanide (III) complexes of bis-coumarins as strong inhibitors of bovine xanthine oxidase-molecular docking and SAR studies*. 2022. **40**(6): p. 2733-2739.
7. Vatea, D.H., *La goutte : nouveautés en 2020 et particularités en Polynésie Française, in U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES*. 2021, Université de Bordeaux p. 11.
8. Dehlin, M., L. Jacobsson, and E.J.N.R.R. Roddy, *Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors*. 2020. **16**(7): p. 380-390.
9. Mary, A., et al., *Traitement de la goutte*, in *Pharmacie Clinique et Thérapeutique*. 2018, Elsevier Masson. p. 303-315. e2.
10. de Gercourt, T.G.J., *Prise en charge de l'hyper uricémie en médecine générale: approche qualitative*. 2018.
11. Schlienger, J.-L.J.M.d.M.M., *L'histoire des tourments de la podagre (goutte)*. 2014. **8**(2): p. 230-234.
12. Newberry, S.J., et al., *Diagnosis of gout: a systematic review in support of an American College of Physicians Clinical Practice Guideline*. 2017. **166**(1): p. 27-36.
13. Nabil, D., et al., *Goutte de la hanche chez une femme de 57 ans: rapport de cas*. 2020. **37**.
14. Zufferey, L., *Audit de la qualité de la prise en charge de la goutte au CHUV*.
15. Roulet, L., *Prise en charge médicamenteuse de la goutte*.
16. <https://www.docteurclic.com/maladie/goutte.aspx>.
17. Scuiller, A., et al., *La maladie goutteuse*. 2020. **41**(6): p. 396-403.
18. Bardin, T. and P.J.L.P.M. Richette, *Épidémiologie et génétique de la goutte*. 2011. **40**(9): p. 830-835.
19. Valeix, N. and X.J.A.p. Guillot, *La goutte, une complication des hyperuricémies*. 2013. **52**(524): p. 18-20.
20. Tuhina Neogi, M., PhD, *In the Clinic®Gout*. American College of Physicians, 2016.
21. Scuiller, A., et al., *[Gout]*. *Rev Med Interne*, 2020. **41**(6): p. 396-403.
22. <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/rhumatologie/goutte/>.
23. Pascart, T. and R.-M.J.R.d.r. Flipo, *La goutte: présentations cliniques et diagnostic*. 2011. **78**: p. S116-S121.
24. Chalès, G., G. Coiffier, and J.-D.J.E.-A.L. Albert, *Gota*. 2017. **50**(4): p. 1-21.
25. B. Longère, G.L., J. Aucourt, S. Djebbar, T. Pascart, A. Cotten, *Goutte EMC - Radiologie et imagerie médicale - musculosquelettique - neurologique - maxillofaciale* 2022.
26. D. Alcaix, O.V., *Arthropathies microcristallines*. EMC - Traité de Médecine Akos, 2022.
27. <https://slidetodoc.com/programme-denseignement-de-la-rhumatologie-4me-anne-de/>.

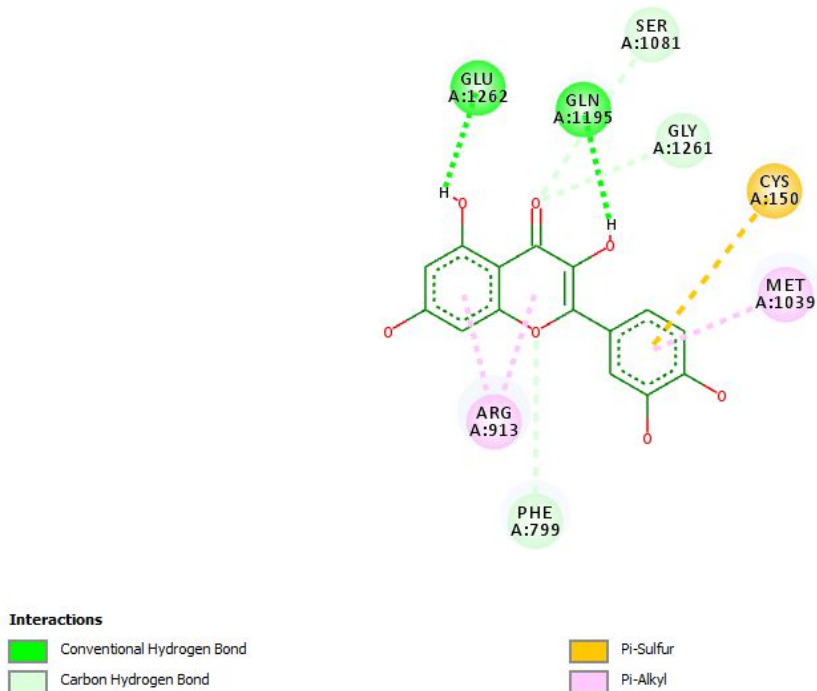
28. Lioté, F. and C.J.R.d.R.m. Nguyen, *Goutte: critères de diagnostic, de classification et de qualité de vie*. 2010. **77**(2): p. 144-147.
29. Sidari, A. and E.J.P.C.C.i.O.P. Hill, *Diagnosis and treatment of gout and pseudogout for everyday practice*. 2018. **45**(2): p. 213-236.
30. Francophone, U.M.V., *Item 225 : Arthropathie microcristalline "COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie"*. 2010-2011.
31. Didier Alcaix, C.L.H., *FLASH : LA GOUTTE*.
32. Berger, R.G., *Goutte Affections du système immunitaire, du tissu conjonctif et des articulations*. **146**.
33. Kostić, D.A., et al., *Xanthine oxidase: isolation, assays of activity, and inhibition*. 2015. **2015**.
34. Kumar, R., et al., *Xanthine oxidase inhibitors: a patent survey*. 2011. **21**(7): p. 1071-1108.
35. Singh, J.V., et al., *Xanthine oxidase inhibitors: patent landscape and clinical development (2015–2020)*. 2020. **30**(10): p. 769-780.
36. Luna, G., A.V. Dolzhenko, and R.L.J.C. Mancera, *Inhibitors of Xanthine Oxidase: Scaffold Diversity and Structure-Based Drug Design*. 2019. **14**(7): p. 714-743.
37. Dong, C., et al., *Xanthine oxidoreductase inhibition—A review of computational aspect*. 2020. **19**(04): p. 2040008.
38. Bou-Salah, L., et al., *Anti-inflammatory drugs as new inhibitors to xanthine oxidase: In vitro and in silico approach*. 2021. **58**: p. 101733.
39. Lin, S., et al., *Dietary flavonoids as xanthine oxidase inhibitors: Structure–affinity and structure–activity relationships*. 2015. **63**(35): p. 7784-7794.
40. Bou-Salah, L., et al., *In vitro and in silico inhibition studies of five essential oils on both enzymes human and bovine xanthine oxidase*. 2020. **143**: p. 111949.
41. Todorov, L., et al., *Synthesis, Structure and Impact of 5-Aminoorotic Acid and Its Complexes with Lanthanum (III) and Gallium (III) on the Activity of Xanthine Oxidase*. 2021. **26**(15): p. 4503.
42. Wang, Y., et al., *Novel insights into the inhibitory mechanism of kaempferol on xanthine oxidase*. 2015. **63**(2): p. 526-534.
43. Karima, L.A.R., *Etude in-silico de l'inhibition de la Xanthine oxydase*. 2017.
44. I, C. and B.s. H, *Etude in silico et in vitro de l'effet inhibiteur de quelques médicaments anti-inflammatoires sur la xanthine oxydase humaine*, in *Département de Biologie*. 2019, Université Amar Telidji -Laghouat.
45. de Araújo, M.E.M.B., et al., *Kinetic study on the inhibition of xanthine oxidase by acylated derivatives of flavonoids synthesised enzymatically*. 2017. **32**(1): p. 978-985.
46. Hamlaoui, I., *Etude théorique des réactions enzymatiques*. 2014.
47. Zeamari, K., *Investigation par spectroscopie RPE des bases moléculaires de la réactivité d'une enzyme à molybdène: la nitrate réductase périplasmique de Rhodobacter sphaeroides*. 2018, Aix-Marseille.
48. Bortolotti, M., et al., *Xanthine oxidoreductase: One enzyme for multiple physiological tasks*. 2021. **41**: p. 101882.
49. Rahimi, R., et al., *A review on Citrullus colocynthis Schrad.: from traditional Iranian medicine to modern phytotherapy*. 2012. **18**(6): p. 551-554.
50. Pravin, B., et al., *Review on Citrullus colocynthis*. 2013. **3**(1): p. 46-53.
51. Nishino, T., et al., *Mammalian xanthine oxidoreductase—mechanism of transition from xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase*. 2008. **275**(13): p. 3278-3289.

52. Kouadri, I., et al., *Optimization of extraction process and characterization of water-soluble polysaccharide (Galactomannan) from Algerian biomass; Citrullus colocynthis seeds*. 2018. **23**(4): p. 362-375.
53. Yushuang Liua, b., d, Lu Zhanga, Jingjing Xuec, Kaibo Wangd, Huiming Huac, Tao Yuana,, *Norcolocynthenins A and B, two cucurbitane 3-nor-Triterpenoids from Citrullus colocynthis and their cytotoxicity*. 2020.
54. Sharma, M.K., et al., *Therapeutic Potential of Citrullus Colocynthis in Diabetes and Its Complications*. **7**(01): p. 2020.
55. Perveen, S., et al., *Methanolic extract of Citrullus colocynthis suppresses growth and proliferation of breast cancer cells through regulation of cell cycle*. 2021. **28**(1): p. 879-886.
56. Chouaibi, M., et al., *Extraction of Citrullus colocynthis L. seed oil by supercritical carbon dioxide process using response surface methodology (RSM) and artificial neural network (ANN) approaches*. 2020. **158**: p. 113002.
57. Ishtiaq M, e.a., *Comprehensive Review of Phytochemistry and Bioactivities of Citrullus Colocynthis (L.) Schrad.* pharmaceutical research, 2020. **4**(4).
58. Kouadri, I., H.J.I.C. Satha, and Products, *Extraction and characterization of cellulose and cellulose nanofibers from Citrullus colocynthis seeds*. 2018. **124**: p. 787-796.
59. Saeed, M.E.M., et al., *Cytotoxicity of cucurbitacin E from Citrullus colocynthis against multidrug-resistant cancer cells*. *Phytomedicine*, 2019. **62**: p. 152945.
60. Wang, Y., et al., *PubChem bioassay: 2014 update*. 2014. **42**(D1): p. D1075-D1082.
61. Hao, M., et al., *Web search and data mining of natural products and their bioactivities in PubChem*. 2013. **56**(10): p. 1424-1435.
62. Capecchi, A., et al., *PubChem and ChEMBL beyond Lipinski*. 2019. **38**(5): p. 1900016.
63. Wang, Y., et al., *Pubchem bioassay: 2017 update*. 2017. **45**(D1): p. D955-D963.
64. Kim, S., et al., *PubChem substance and compound databases*. 2016. **44**(D1): p. D1202-D1213.
65. Burley, S.K., et al., *Protein Data Bank (PDB): the single global macromolecular structure archive*. 2017: p. 627-641.
66. Gore, S., et al., *Validation of structures in the Protein Data Bank*. 2017. **25**(12): p. 1916-1927.
67. Goodsell, D.S., et al., *RCSB Protein Data Bank: Enabling biomedical research and drug discovery*. 2020. **29**(1): p. 52-65.
68. Salama, H.M.J.J.o.M.P.R., *Alkaloids and flavonoids from the air dried aerial parts of Citrullus colocynthis*. 2012. **6**(38): p. 5150-5155.
69. Hussain, A.I., et al., *Citrullus colocynthis (L.) Schrad (bitter apple fruit): A review of its phytochemistry, pharmacology, traditional uses and nutritional potential*. 2014. **155**(1): p. 54-66.
70. Linani, A., et al., *Hispidin, Harmaline, and Harmine as potent inhibitors of bovine xanthine oxidase: gout treatment, in vitro, ADMET prediction, and SAR studies*. 2021. **112**: p. 104937.
71. Linani, A., et al., *Exploring Structural Mechanism of COVID-19 Treatment with Glutathione as a Potential Peptide Inhibitor to the Main Protease: Molecular Dynamics Simulation and MM/PBSA Free Energy Calculations Study*. 2022. **28**(2): p. 1-16.
72. LINANI, A., K. BENAROUS, and M. Yousfi, *Novel structural mechanism of glutathione as a potential peptide inhibitor to the main protease (Mpro): CoviD-19 treatment, molecular docking and SAR study*. 2020.
73. Hernández-Santoyo, A., et al., *Protein-protein and protein-ligand docking*. 2013: p. 63-81.

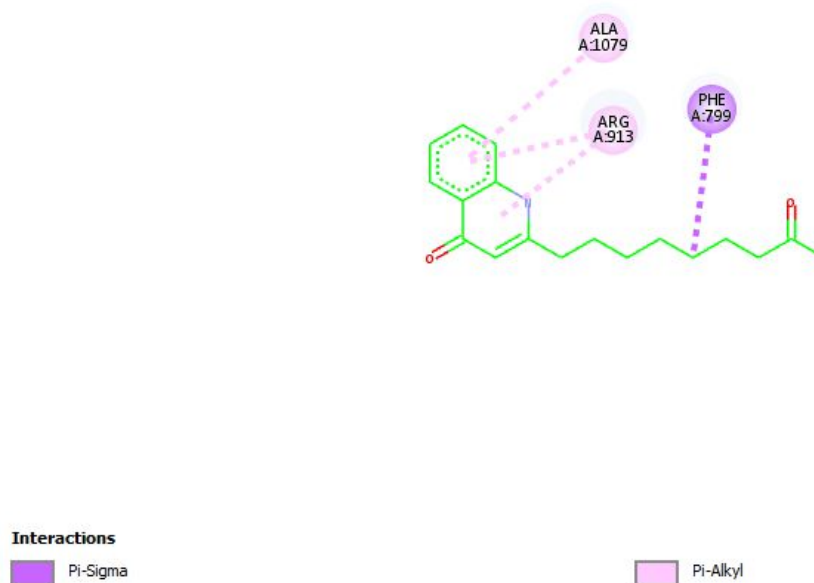
74. Empereur-Mot, C., *Développement d'outils statistiques d'évaluation de méthodes de criblage virtuel: courbes de prédictivité & Screening Explorer*. 2017, Conservatoire national des arts et métiers-CNAM.
 75. Nisha, C.M., et al., *Molecular docking and in silico ADMET study reveals acylguanidine 7a as a potential inhibitor of β -secretase*. 2016. **2016**.
 76. Bhosle, M.R., et al., *DIPEAc promoted one-pot synthesis of dihydropyrido [2, 3-d: 6, 5-d'] dipyrimidinetetraone and pyrimido [4, 5-d] pyrimidine derivatives as potent tyrosinase inhibitors and anticancer agents: in vitro screening, molecular docking and ADMET predictions*. 2018. **42(23)**: p. 18621-18632.
 77. Lagorce, D., et al., *Computational analysis of calculated physicochemical and ADMET properties of protein-protein interaction inhibitors*. 2017. **7(1)**: p. 1-15.
 78. Fanny Roussin , N.P., *La glycoprotéine P, une source d'interactions médicamenteuses*. 2020.
 79. van Breemen, R.B., Y.J.E.o.o.d.m. Li, and toxicology, *Caco-2 cell permeability assays to measure drug absorption*. 2005. **1(2)**: p. 175-185.
 80. Yan, A.W., Z.; Cai, Z., *Prediction of human intestinal absorption by GA feature selection and support vector machine regression*. International journal of molecular sciences 2008.
 81. S. Dauchy, N.T., S. Yousif , A. Jacob, X. Declèves, *Blood-brain barrier: Role of ABC transporters in neuropharmacology*. 2008.
 82. Prunel, J., *Glycoprotéine-P et interactions médicamenteuses en pratique courante à l'officine*
- 2004, UNIVERSITE JOSEPH FOURIER FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
83. TOM LYNCH, P., and AMY PRICE, MD, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, Virginia, *The Effect of Cytochrome P450 Metabolism on Drug Response, Interactions, and Adverse Effects* 2007. **76**.
 84. <https://dev.drugbank.com/guides/terms/herg-inhibition-predictor-i>.
 85. Duncan, R., et al., *Inhibition of the HERG potassium channel by the tricyclic antidepressant doxepin*. 2007. **74(3)**: p. 425-437.

Annexes

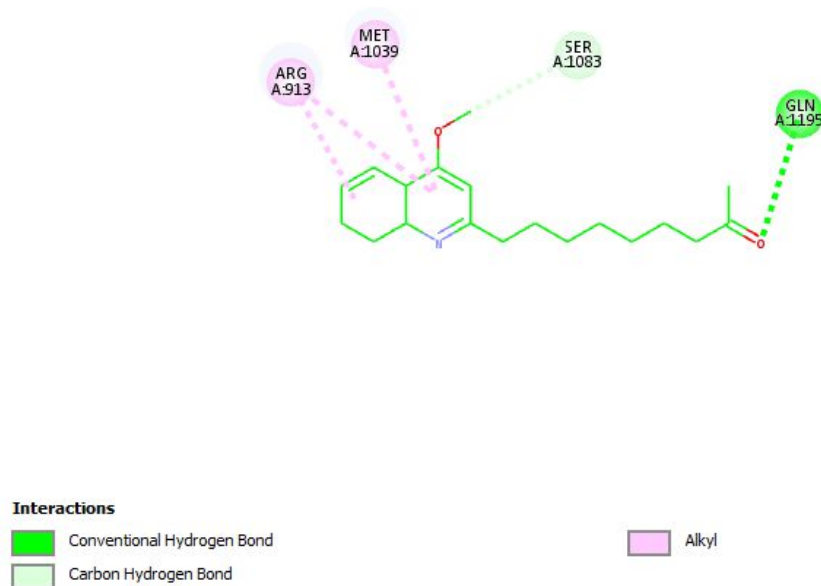
Annexe 1: Diagramme en 2D représente les interactions entre la Quercétine et les résidus proches de site actif de la XO.



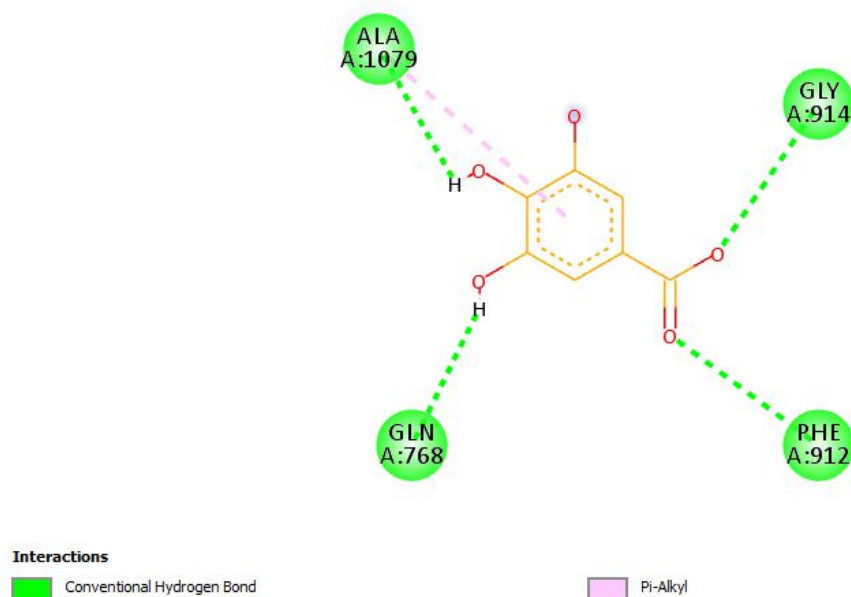
Annexe 2 : Diagramme en 2D représente les interactions entre le 2-(Nanan-8-one)-(1H)-4-quinolone et les résidus proches de site actif de la XO.



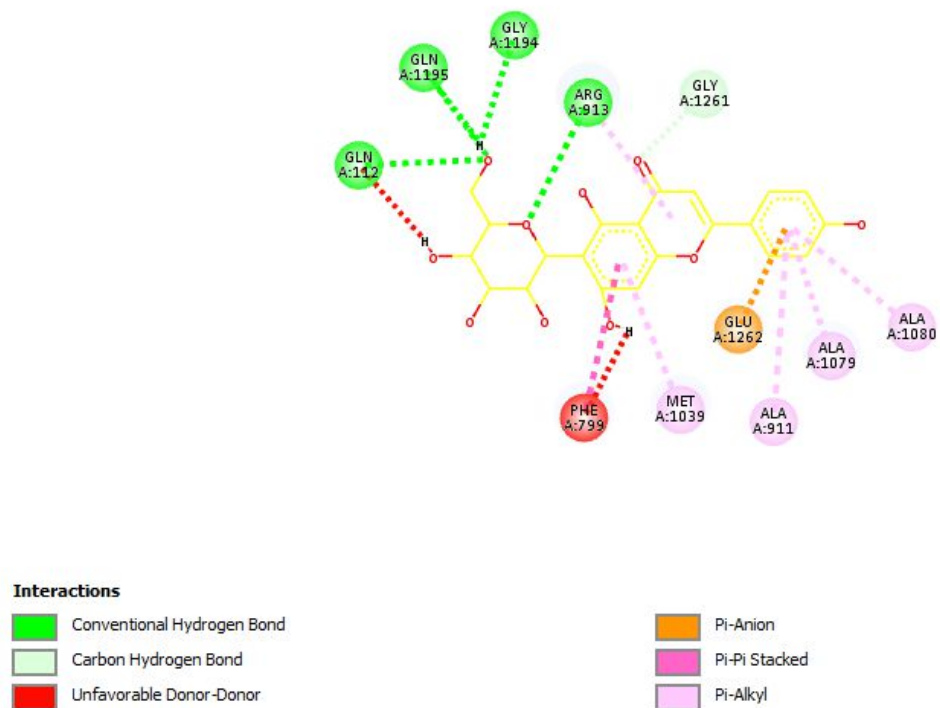
Annexe 3 : Diagramme en 2D représente les interactions entre le 2-(Nanan-8-one)- 4-methoxy-quinoline et les résidus proches de site actif de la XO.



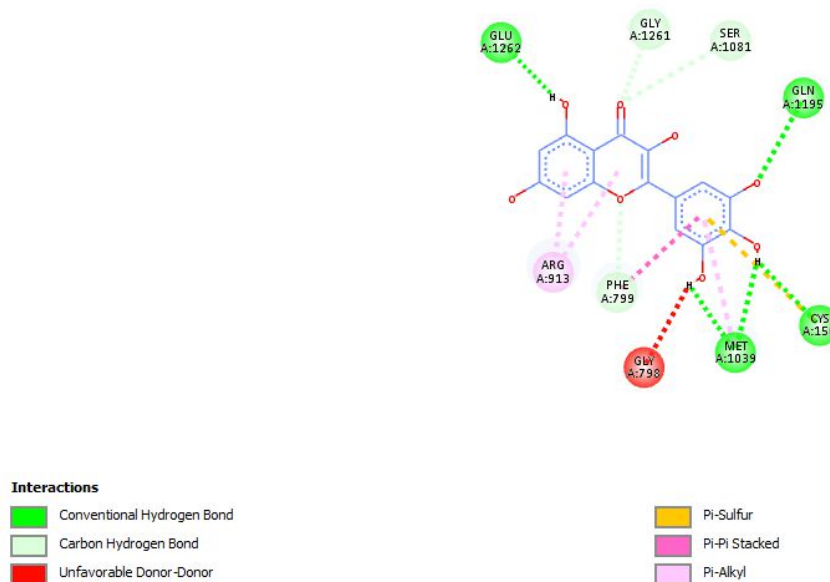
Annexe 4 : Diagramme en 2D représente les interactions entre l'Acide gallique et les résidus proches de site actif de la XO.



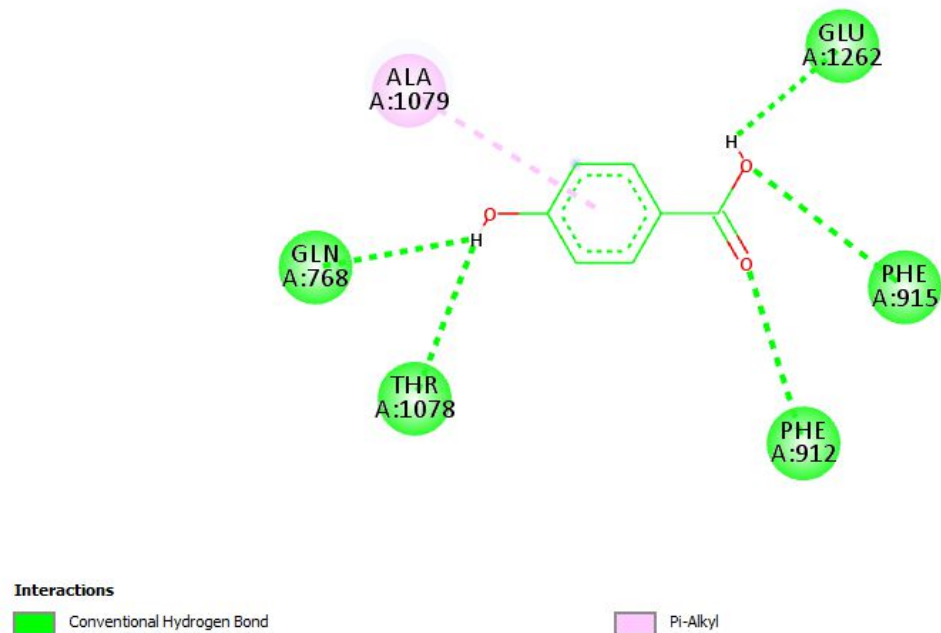
Annexe 5 : Diagramme en 2D représente les interactions entre l'Isovitexine et les résidus proches de site actif de la XO.



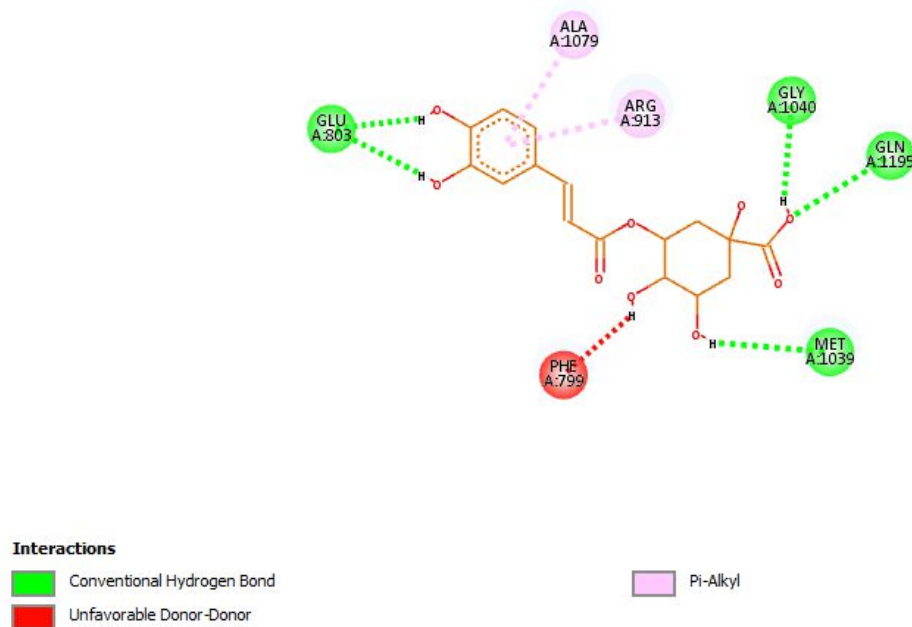
Annexe 6 : Diagramme en 2D représente les interactions entre Myricétine et les résidus proches de site actif de la XO.



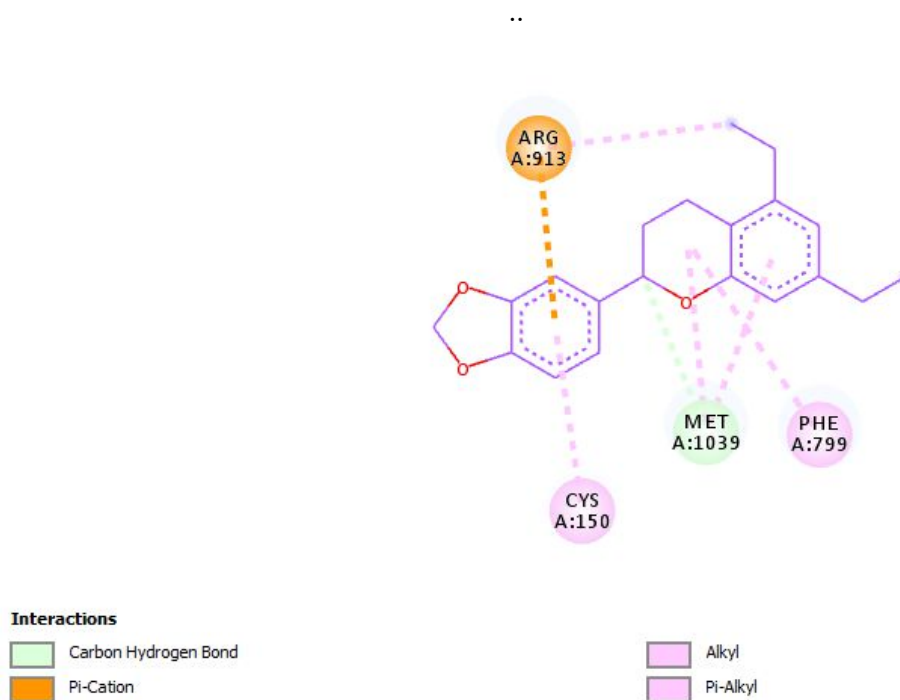
Annexe 7 : Diagramme en 2D représente les interactions entre l'Acide 4-hydroxy benzoïque et les résidus proches de site actif de la XO.



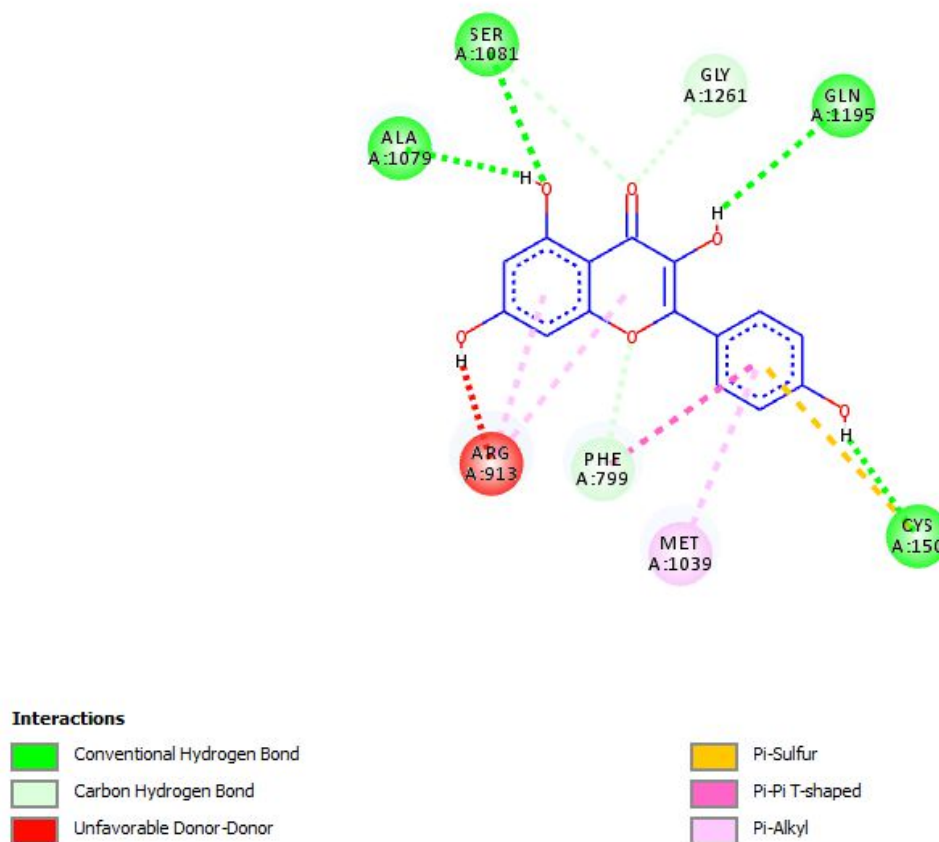
Annexe 8 : Diagramme en 2D représente les interactions entre l'Acide chlorogénique et les résidus proches de site actif de la XO.



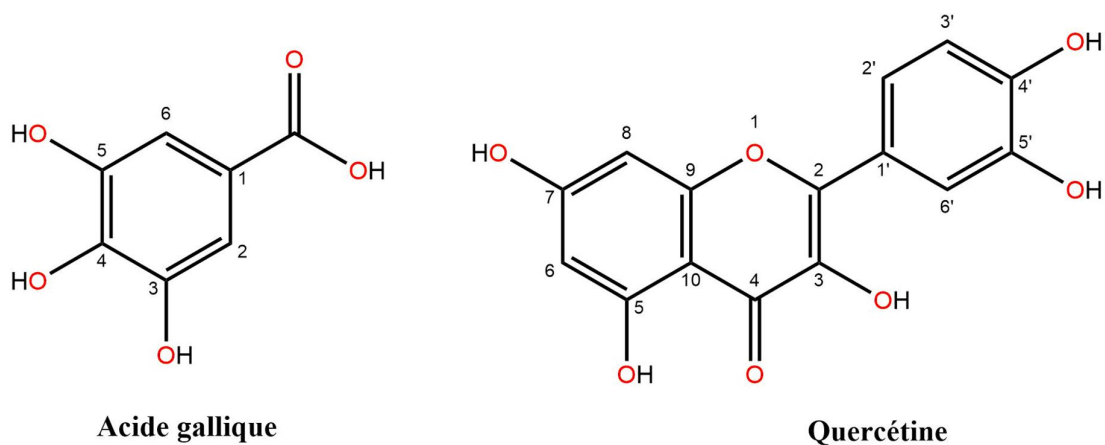
Annexe 9 : Diagramme en 2D représente les interactions entre le (2S)-3',4'-Methylenedioxy-5,7-dimethoxy flavane et les résidus proches de site actif de la XO.

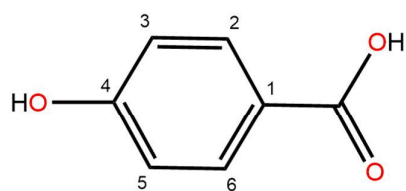
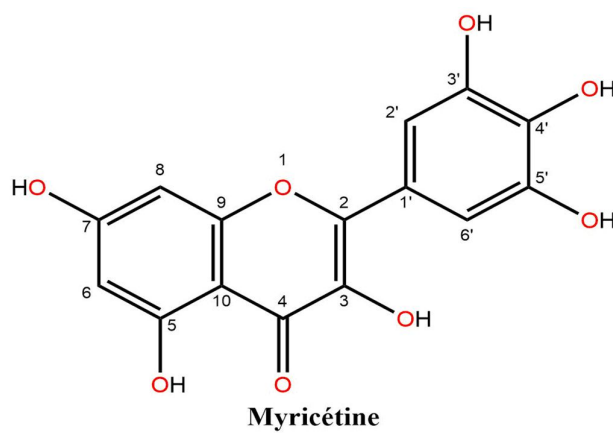
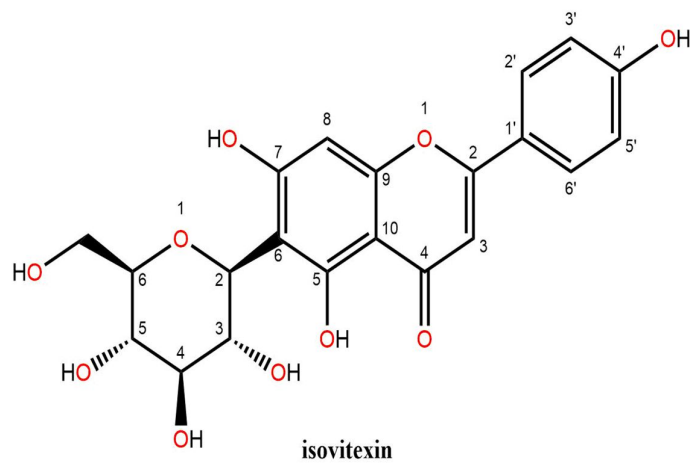


Annexe 10 : Diagramme en 2D représente les interactions entre Kaempferol et les résidus proches de site actif de la XO.

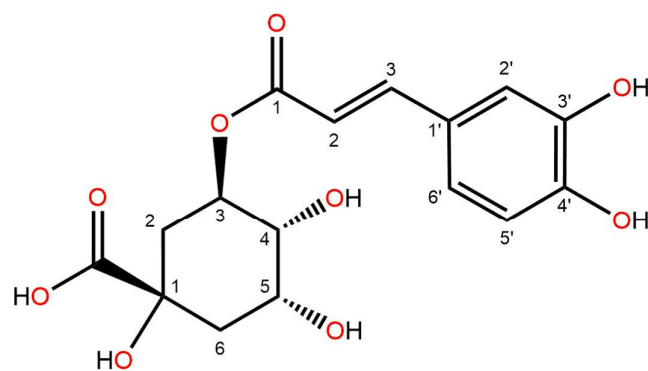


Annexe 11 : Structure 2D de dix ligands étudiés.

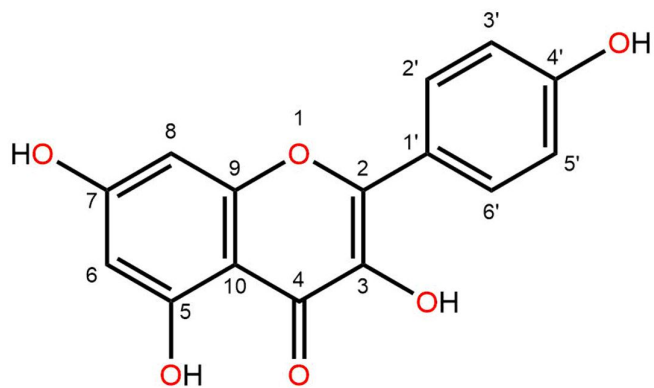
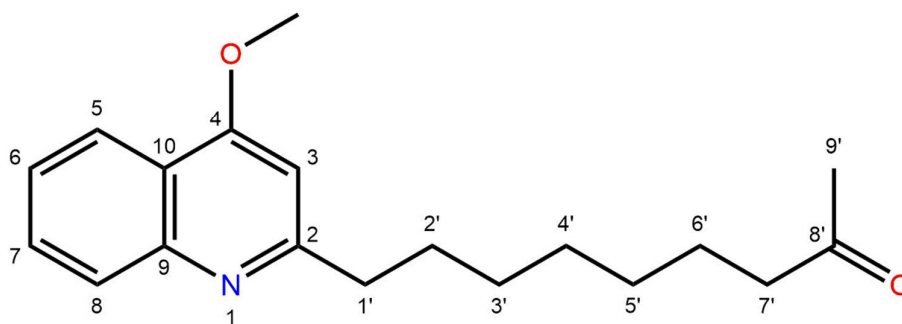
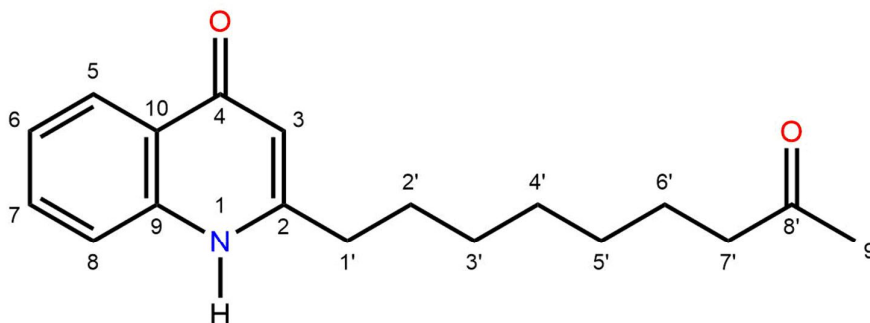


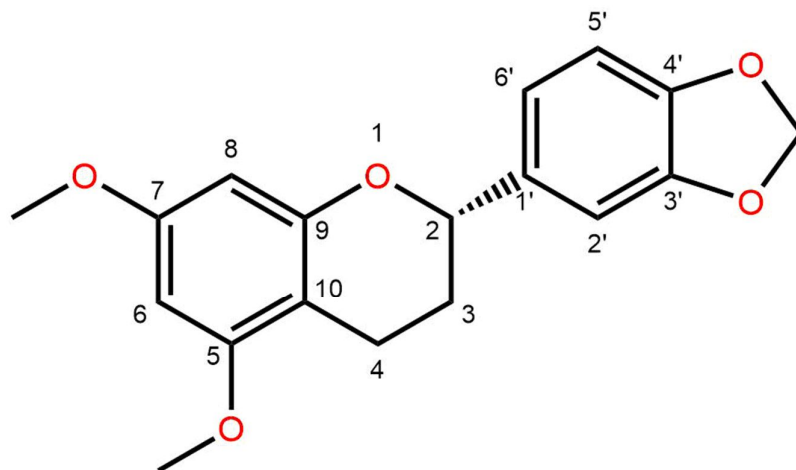


Acide 4-hydroxy benzoïque



Acide chlorogénique

**Kaempferol****2-(Nanan-8-one)-4-methoxy-quinoline****2-(Nanan-8-one)-(1H)-4-quinolone**



(2S)-3',4'-Methylenedioxy-5,7-dimethoxy flavane

Résumé

Les métabolites secondaires sont connus par leur effet inhibiteur des plusieurs enzymes responsables de l'apparition de nombreuses maladies métaboliques, parmi ces maladies « la goutte » qui est une arthropathie inflammatoire très répandue, elle est liée à une anomalie dans l'élimination de l'acide urique, provoquant une hyperuricémie. Lorsque l'hyper uricémie n'est pas traitée, les dépôts d'acide urique s'accumule dans les articulations provoquant des tophus, des nombreuses études montrent que les patients peuvent recevoir un traitement efficace, ces médicaments sont à la base des inhibiteurs de la xanthine oxydase. La présente étude visait à évaluer l'efficacité de dix composés de la plante *Citrullus colocynthis* à inhiber la xanthine oxydase *in silico* en utilisant un amarrage moléculaire à l'aide des programmes Auto-dock Vina, Auto dock Tools et Discovery studio Visualizer suivi d'une calcul des paramètres ADMET de ces dix inhibiteurs on utilisant le serveur en ligne Pré-ADMET. Les résultats obtenus montrent que les inhibiteurs : la Myricétine, la Quercétine et le Kaempferol ont été classés les meilleurs inhibiteurs parmi les dix inhibiteurs selon leur affinité et leur taux de répétition présentent des bons profils pharmacocinétiques qui reflète leur capacité à être utilisés comme des médicaments pour le traitement de la goutte.

Mots-clés : xanthine oxydase, la goutte, *Citrullus colocynthis*, amarrage moléculaire, ADMET analyse.

Abstract

Secondary metabolites are known for their inhibiting effect on several enzymes responsible for the appearance of many metabolis diseases, gout is a very widespread inflammatory arthropathy, it is related to an anomaly in elimination of uric acid, causing hyperuricemia. When hyper uricemia is untreated, uric acid deposits build up in the joints, many studies show that patients can receive the treatment by drugs in the basis of XO. The present study aimed to evaluate *in silico* the efficacy of ten compounds of *Citrullus colocynthis* inhibitory of xanthine oxidase using molecular docking programs Auto-dock Vina, Auto dock tool and Discovery studio Visualizer followed by a calculation of the ADMET using the Pre-ADMET online server. The results show that the inhibitors: Myricentin, Quercetin and Kaempferol were classified as the best inhibitors among the ten inhibitors according to their affinity and repetiting ratio. Furthermore, they exhibit a good pharmacokinetic profile which reflects their ability to be used as drugs for treatment of gout.

Keywords : xanthine oxydase, gout, *Citrullus colocynthis*, moléculaire docking, ADMET analysis.

ملخص

تعرف المستقلبات الثانوية بتأثيرها المثبط على العديد من الإنزيمات المسؤولة عن ظهور العديد من الأمراض الأيضية ، من بينها "النقرس" وهو التهاب مفصلي واسع الانتشار مرتبط باضطراب في طرح حمض اليوريك الذي يسبب خلا في تركيزه في الدم، إذا لم يتم علاجه. تتراكم بلورات حمض اليوريك في المفاصل مشكلة رواسب ، تُظهر العديد من الدراسات أن العديد من المرضى يمكنهم تلقي العلاج الفعال، هذه الأدوية هي مثبطات لكزاننتين اوكسيداز. تهدف الدراسة الحالية إلى التقييم في السيليكو فعالية عشرة مركبات من نبات الحنظل لتثبيط لكزاننتين اوكسيداز باستخدام الالتحام الجزيئي بمساعدة البرامج: اتو دوك فينا، اتو دوك تولى و ديسكو فري ستوديو فيزيا ليزور، متبوعة بحساب خصائص حركية الدواء باستخدام موقع بري ادمت عبر الإنترنت. بينت النتائج المتحصل عليها أن المثبطات: ميريسينتين، كيرسينتين و كامفيرول صنفت على أنها أفضل مثبطات من بين العشر مثبطات بناء على قيمة طاقة ربطها المسجلة و معدل تكرارها. من ناحية أخرى، فأنها قدمت لمحة جيدة عن خصائص حركية الدوائية والتي تعكس قدرتها لاستخدامها كأدوية لعلاج النقرس.

كلمات مفتاحية: زانتين اوكسيداز، نقرس، حنظل ، الالتحام الجزيئي ، خصائص حركية الدواء.