

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

**Etude *in silico* de l'inhibition de laxanthine oxydase
par des plantes médicinales**

Présenté par :

M^{lle}. ALILI Hajer

Membre de jury :

Président : Dr. LEBOUKH Mourad
Examineur : Pr. GOUZI Hicham
Promoteur : Dr. SIFI Ibrahim
Co-promotrice : M^{me} LAMRANI Meriem

Promotion 2020/2021

Remerciements

En premier lieu, louange à notre DIEU le tout puissant de m'avoir aidé à terminer ce modeste travail.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à mon promoteur Dr.SIFI IBRAHIM pour son aide, ses orientations judicieuses, patience et sur tout sa confiance.

Mes vifs et sincères remerciements à ma co-promotrice Mme LAMRANI MERIEM pour son soutien.

Je remercie également tous les membres du jury : Professeur GOUZI HICHAM, Docteur LEBOUKH MOURAD d'avoir accepté d'examiner ce modeste travail et Merci de l'attention que vous avez accordé à mon mémoire.

Je présente mes meilleurs remerciements aux enseignants de notre département qui nous ont aidés tout au long de notre cursus universitaire.

Mes derniers remerciements, vont à tous ceux qui ont contribué de prêt ou de loin à l'aboutissement de ce travail.

Dédicace

C'est avec l'aide et la grâce du Dieu que j'ai achevé ce modeste travail que je dédie :

A MA TRÈS CHÈRE MÈRE : DIKECHE Fatna

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A MON TRES CHER PERE Brahim

De tous les pères, tu es le meilleur. Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et perfectionnisme.

En témoignage de brut d'années de sacrifices, de sollicitudes, d'encouragement et de prières. Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour. Puisse Dieu vous préserver et vous procurer santé et bonheur.

A MES SOEURS Imene et Sara

Aucune dédicace ne peut exprimer mon amour et ma gratitude de tes avoir comme sœurs Je ne pourrais jamais imaginer la vie sans vous, vous comptez énormément pour moi, vous etes les sœurs qui assurent leurs rôle comme il faut, je n'oublierais jamais vos encouragement et vos soutien le long de mes études, je vous estime beaucoup et je vous aime beaucoup. Je vous souhaite beaucoup de succès, de prospérité et une vie pleine de joie et de bonheur.

A mes frères Mohammed et Abdelkader

À mon oncle Lakhdar

À mes très chers neveux Youcef et Belkis

À tous les membres de ma famille, petite et grande

À tous les enseignants qui ont contribué à ma formation

À tous mes collègues de la promotion de Biochimie Appliquée 2021

Résumé

La goutte est une maladie rhumatologique, inflammatoire et métabolique touchant une ou plusieurs articulations. Dans notre travail, nous sommes focalisés sur le traitement de la goutte basé sur l'inhibition de la xanthine oxydase qui catalyse l'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine et de la xanthine en acide urique, son hyperactivité entraîne le dépôt de cristaux d'urate dans les articulations. Pour réaliser ce travail, en faisant appel à la méthode d'amarrage moléculaire par le programme Auto Dock Vina qui a été utilisé pour étudier l'inhibition de la XO par divers composés afin d'identifier le meilleur. L'amarrage moléculaire des 5 composés fait ressortir le composé linustatin avec la plus faible valeur de leur énergie d'interaction soit -7,8 Kcal/mol, se présente comme nouveau inhibiteur théoriquement plus sélectif et affin envers XO.

Mots clés : Goutte, xanthine oxydase, inhibition, amarrage moléculaire, Auto Dock Vina.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS.....	VI
LISTE DES TABLEAUX	VII
LISTES DES FIGURES	VIII
INTRODUCTION.....	2
CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE	4
I. GOUTTE	5
I. 1. DEFINITION.....	5
I. 2. LES CAUSES ET LES FACTEURS FAVORISANTS	6
I. 3. LES SYMPTOMES.....	7
I. 4. DIAGNOSTIC	8
II. XANTHINE OXYDASE.....	11
II. 1. DISTRIBUTION ET LOCALISATION.....	11
II. 2. STRUCTURE DE LA XANTHINE OXYDASE.....	11
II. 3. MODE D'ACTION DE XANTHINE OXYDASE	12
II.4. LA CONVERSION DE LA XDH EN XO.....	13
II.5. CODES PDB DE LA XO HUMAINE.....	14
III. TRAITEMENTS DE LA GOUTTE.....	14
III.1. TRAITEMENT NON MEDICAMENTEUX	14
III.2. TRAITEMENT MEDICAMENTEUX.....	15
CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES.....	20
I. MATERIEL.....	21
I. 1. ORDINATEUR	21
I. 2. LE RESEAU WEB	21
I.3. BANQUES DE DONNEES	21
I. 4. PROGRAMMES UTILISES	22
I. 5. SWISSADME.....	23
I. 6. LE RECEPTEUR.....	27
I. 7. LES LIGANDS	27
II. AMARRAGE MOLECULAIRE	28
III. METHODES	29
III .1. AMARRAGE MOLECULAIRE	29
III .2. ANALYSE DES RESULTATS	29
CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION.....	30
I. RESULTATS.....	32
I.1. AMARRAGE MOLECULAIRE.....	32
II. DISCUSSION	43
CONCLUSION.....	45
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	47

Liste des abréviations

ADT	AutoDock Tools
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AU	Acide Urique
COX-2	Cyclooxygénase-2
FAD	Flavin Adénine Dinucléotide
FADH2	Flavine Adénine Dinucléotide Réduit
Mo	Molybdène
Mo-pt	Molybdoptérine
NAD+	Nicotinamide Adénine Dinucléotide
NADH	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Réduit
PDB	Protein Data Bank
SDG	Secoisolariciresinol Diglucoside
XO	Xanthine oxydase
XDH	Xanthine déshydrogénase
XOR	Xanthine oxydoréductase

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les codes PDB de la XO humaine (données à partir de la PDBsum)	14
Tableau 2 : Valeurs seuils des différentes propriétés physico-chimiques définissant la règle de Lipinski	25
Tableau 3 : Les résultats de l'amarrage moléculaire	38
Tableau 4 : Le profil ADME relative des composés candidats obtenus à partir de serveur swissADME	40

Listes des figures

Figure 1 : Le dépôt de l'acide urique dans plusieurs sites de l'organisme humain (Rabhi et Chaib.,2019)	5
Figure 2 : Accès goutteux du pied (https://lespratiques.com/trucs-et-astuces-sante/eviter-les-crisis-de-goutte-naturellement/ , consulté le 22/02/2021)	7
Figure 3 : (A) Goutte chronique. Enormes dépôts d'acide urique (tophus).....	8
Figure 4 : Cristaux d'acide urique au microscope à lumière polarisée (Heval., 2020)	9
Figure 5 : Radiographie avec lésions osseuses (https://français.medscape.com/features/diaporama/3355905)	10
Figure 6 : Double contour visible à l'échographie au niveau de la métatarso-phalangienne 1 droite en coupe longitudinale dorsale (Heval., 2020)	10
Figure 7 : Structure du XOR humain (Kimiyoishi et al., 2012)	12
Figure 8 : Le processus enzymatique catalysé par la XO (Bou-Salah et al.,2019).....	12
Figure 9 : Représentation du mécanisme réactionnel de la XO (Adjadj, 2009)	13
Figure 10 : Structure 2D de quelques médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	16
Figure 11 : Structure 2D de la colchicine	17
Figure 12 : Le colchique (Hamlaoui .,2014)	17
Figure 13 : Structure 2D de l'allopurinol	18
Figure 14 : Effet de l'allopurinol sur la réaction de la xanthine oxydase (Hamlaoui, 2014).....	18
Figure 15 : Structure 2D du febuxostat	19
Figure 16 : Interface d'accueil du PDB.....	21
Figure 17 : Interface d'accueil du PubChem.....	22
Figure 18 : L'interface graphique AutoDock Tools v1.5.7	23
Figure 19 : L'interface du Discovery Studio	23
Figure 20 : L'interface graphique de SwissADME	24
Figure 21 : La structure 2D des cinq ligands.....	27
Figure 22 : Principe général d'un programme de Docking (Sedrati et Bakhti .,2020)	28
Figure 23 : La meilleure pose de docking pour le ligand inhibiteur (linamarin) dans la XO	32
Figure 24 : La meilleure pose de docking pour le ligand inhibiteur (linustatin) dans la XO.....	33
Figure 25 : La meilleure pose de docking pour le ligand inhibiteur (lotaustralin) dans la XO.....	34
Figure 26 : La meilleure pose de docking pour le ligand inhibiteur (neolinustatin) dans la XO.....	35
Figure 27 : La meilleure pose de docking pour le ligand inhibiteur (SDG) dans la XO	36
Figure 28 : La meilleure pose de docking pour le ligand inhibiteur (Allopurinol) dans la XO	37

Introduction

INTRODUCTION

Depuis des milliers d'années, l'homme utilise les plantes trouvées dans la nature, pour traiter et soigner des maladies (**Thomas., 2010**).

L'utilisation des plantes médicinales est en croissance dans la plupart des pays du monde. Cette utilisation est principalement fondée sur l'idée que les plantes sont un moyen naturel de traitement pauvre de tout risque(**Bouacherine et Benrabia.,2017**), elles contiennent des composants actifs utilisés dans le traitement de diverses maladies tel que les maladies rhumatismale(**Aidoud et Sammoudi.,2016**).

La plupart des maladies rhumatismales sont chroniques, c'est-à-dire qu'elles persistent ou tendent à récidiver, ainsi qu'à provoquer des modifications structurales ou fonctionnelles de l'organisme, qui se traduisent en fin de compte par une altération permanente. Les maladies rhumatismales regroupent diverses affections. Parmi elles, on trouve l'arthrose, ou certaines maladies inflammatoires touchant les articulations comme l'arthrite, polyarthrite rhumatoïde, et la goutte (**Laribi et Rabahi, 2017**).

La goutte est l'une des maladies métaboliques les plus anciennement décrites, frappant surtout les sujets de sexe masculin, âgés de plus de trente ans et de poids supérieur au poids normal. Historiquement connu sous le nom de "maladie des rois" de l'homme riche, la goutte est une arthrite inflammatoire cela a été identifié depuis des périodes antiques. La première description écrite de la goutte remonte à 2600 AVANT JÉSUS CHRIST, elle avait ensuite été rapportée par Hippocrate, qui en faisait une maladie imputable au style de vie. Galien a été le premier à décrire les tophi et a attribué la goutte aux conséquences d'un déséquilibre entre les humeurs (**Schlienger.,2014**).

La goutte est une pathologie inflammatoire rhumatismale caractérisée par des crises douloureuses au niveau des articulations dont la plus touchée est celle du gros orteil. D'autres articulations peuvent être atteintes comme la cheville, le genou, le doigt, le coude ou le poignet. En l'absence de traitement, les crises durent en moyenne une à deux semaines en touchant une ou plusieurs articulations à la fois. Elles se manifestent par une douleur et une inflammation de la région articulaire, avec une difficulté à bouger celle-ci et à s'appuyer dessus. Ces crises sont liées à un trouble du métabolisme de l'acide urique (hyperuricémie) est le métabolite ultime de la dégradation des purines. Ces purines sont dégradées par une série de réactions enzymatiques par l'enzyme xanthine oxydasequi est

INTRODUCTION

une oxydoréductase catalyse l'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine ainsi que l'oxydation de la xanthine en acide urique(Heval., 2020).

L'allopurinol est le premier inhibiteur de la xanthine oxydase ; il appartient à la famille des purines. Cette molécule s'attache d'une manière compétitive à la xanthine oxydase en inhibant la production de l'acide urique. D'une manière générale, cet agent est utilisé dans le traitement de la goutte. Malheureusement, l'administration de l'allopurinol chez certains patients a conduit au développement de quelques réactions allergiques connues par l'AIS (Allopurinol Intolerance Syndrome).

Le second inhibiteur est le fébuxostat, un inhibiteur sélectif de la xanthine oxydase. En occupant le canal de l'enzyme conduisant au site actif, le fébuxostat bloque l'accès du substrat naturel de la xanthine oxydase, ce qui réduit la production de l'acide urique. Cette molécule inhibe à la fois les formes réduite et oxydée de la xanthine oxydase. Bien qu'il soit efficace sur l'hyperuricémie, cet inhibiteur trouve des limites d'utilisation en cas d'insuffisance rénale sévère et de problème hépatique(Hamlaoui,2014).

L'objectif principal de cette étude est de tester le pouvoir d'inhiber de la xanthine oxydase humaine par les plantes médicinales afin d'étudier l'effet de ces derniers sur l'enzyme cible afin de chercher et de trouver un traitement efficace contre la maladie de la goutte.

Nous avons étudié l'inhibition de cette enzyme (XO) *in silico* en utilisant le docking moléculaire (avec le logiciel AutoDock Vina).

Le document est structuré en trois parties :

La première partie est consacrée aux rappels bibliographiques sur la goutte et la xanthine oxydase.

La deuxième partie Matériels et méthodes.

La troisième partie représente les résultats obtenus et leur discussion.

Enfin nous achèverons ce travail par une conclusion générale qui résume l'ensemble des résultats obtenus.

CHAPITRE I

Synthèse Bibliographique

I. Goutte

I.1. Définition

La goutte est une maladie rhumatologique, inflammatoire et métabolique touchant une (la plupart du temps) ou plusieurs articulations, il s'agit d'une forme d'arthrite (Pascart *et al.*, 2020).

La goutte est une maladie chronique due au dépôt de cristaux d'urate monosodique dans les articulations et les tissus (Scuiller *et al.*, 2020), du fait du taux élevé d'acide urique dans le sang (hyperuricémie). L'accumulation de cristaux provoque des crises (poussées) inflammatoires douloureuses dans les articulations et autour d'elles, qui s'accompagnent d'une rougeur, d'un réchauffement et d'un gonflement de la région touchée.

La première crise n'affecte généralement que le gros orteil. D'autres articulations peuvent également être affectées dans le temps : articulations des pieds, cheville, genou, poignet, coude, ...etc. (Joyeux., 2004).

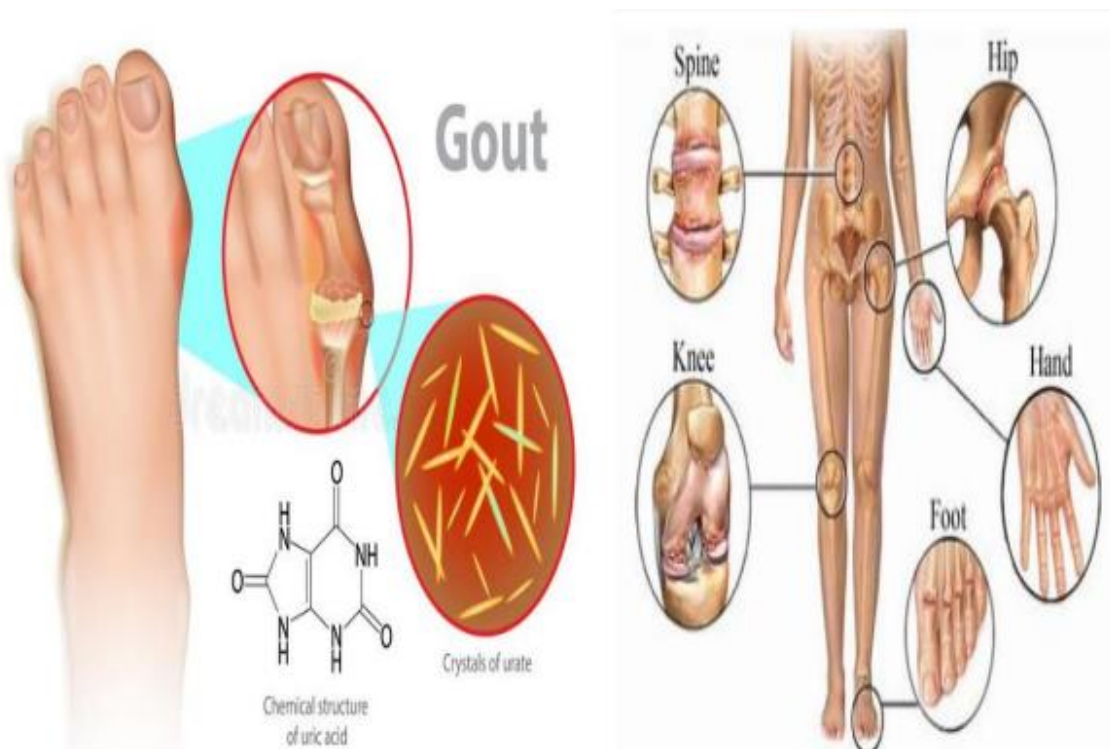


Figure 1 :Le dépôt de l'acide urique dans plusieurs sites de l'organisme humain (Rabhi et Chaib., 2019)

I .2. Les causes et les facteurs favorisants

Parmi les facteurs de risque de développer une goutte, on retient essentiellement :

I .2.1.Hyperuricémie

L'hyperuricémie représente le facteur de risque majeur dans l'apparition de la maladie de la goutte, elle est définie par un taux plasmatique d'urate supérieur à 420 $\mu\text{mol/L}$ (70 mg/L)(**Rubino.,2014**).

I .2.2.L'âge et le sexe

La goutte touche très majoritairement les hommes plutôt que les femmes, c'est l'arthrite la plus répandue chez les hommes de plus de 40 ans, et elle est très rare chez la femme non ménopausée. Dans toutes les tranches d'âges, l'homme est plus touché que la femme, cette prédominance masculine diminue après la ménopause du fait de la perte de l'effet uricosurique des estrogènes chez la femme (**Heval., 2020**).

I .2.3.Facteur génétique

La génétique joue un rôle majeur dans l'hyperuricémie. Plusieurs gènes ont été identifiés, qui contribuent au risque d'hyperuricémie, dont la plupart sont impliqués dans le transport d'urate. L'analyse d'association à l'échelle du génome a identifié plusieurs lieux associés à la goutte, y compris ABCG2, SLC2A9, SLC22A11, GCKR et SLC17A1 (**Murdoch et al., 2021**).

I .2.4.Médicaments

Certains médicaments peuvent entraver l'excrétion de l'acide urique par les reins. Il s'agit essentiellement des diurétiques, utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ou rénale, et de l'aspirine à faibles doses (acide acétylsalicylique ou ASA). Mais d'autres médicaments sont hyperuricémiant : cyclosporine, tacrolimus, ethambutol, pyrazinamide, anticancéreux cytolytiques, corticoïdes, oméprazole et antiviraux (ritonavir et didanosine) (**Jean-Paul.,2019**).

I .2.5.Une alimentation riche en purines

Les purines sont dégradées et éliminées dans les urines sous forme d'acide urique. Elles sont présentes dans les aliments riches en protides tels que la viande (viande rouge, abats comme les ris de veau, la cervelle et le foie, la charcuterie) ou certains poissons (anchois, hareng), ou encore dans l'alcool, la bière, les boissons sucrées riches en fructose.

Une alimentation riche en purines favorise l'élévation du taux d'acide urique sanguin(<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/goutte/definition-facteurs-favorisants>, consulté le 03 février 2021).

I .2.6.Certaines maladies favorisent l'apparition de la goutte

L'insuffisance rénale, le syndrome métabolique, l'obésité, l'hypertension artérielle, le diabète, l'hyperlipidémie (augmentation des graisses dans le sang).

(<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/goutte/definition-facteurs-favorisants>, consulté le 03 février 2021).

I .3.Les symptômes

La goutte se manifeste sous deux formes cliniques, l'accès aigu, et la goutte chronique :

I .3.1.L'accès goutteux ou "la crise de la goutte " typique

La première manifestation de la maladie est la crise de goutte aiguë. Elle touche en général les articulations du pied (surtout le gros orteil) (**Figure2**).

La personne atteinte de goutte est réveillée au milieu de la nuit par une douleur soudaine au gros orteil. Il arrive également que d'autres articulations soient touchées : doigt, coude, genou ou cheville. L'articulation est chaude, rouge, enflée et extrêmement douloureuse. La crise s'arrête normalement au bout de quelques jours. L'orteil démange et pèle. Après une crise, il est probable qu'une nouvelle crise survienne des mois ou des années plus tard(**Hugo.,2021**).



Figure 2 :Accès goutteux du pied (<https://lespratiques.com/trucs-et-astuces-sante/eviter-les-crisis-de-goutte-naturellement/>., consulté le 22/02/2021)

I .3.1.La goutte tophacée chronique

Après plusieurs années d'évolution d'une goutte non contrôlée, l'accumulation tissulaire d'acide urique forme des tophi au niveau de l'hypoderme, des muqueuses, des structures articulaire et para-articulaires, des tendons et des os(**Figure3(A)**). Les tophi sont fermes, indolores et blanchâtres et, en cas d'ulcération, ils laissent sourdre une matière blanchâtre et crayeuse et constituent une porte d'entrée pouvant se surinfecter(**Figure3(B)**). On les trouve fréquemment au niveau rétro-olécrânien et prépatellaire, des faces dorsales et latérales des doigts et des orteils ainsi qu'au niveau de l'hélix du pavillon de l'oreille.

Enfin, la précipitation d'acide urique en pH acide dans les urines est responsable de crises de colique néphrétique. Des dépôts intra-rénaux peuvent également être à l'origine d'une néphropathie tubulo-interstitielle et être à l'origine ou aggraver une insuffisance rénale (**Scuiller *et al.*,2020**).

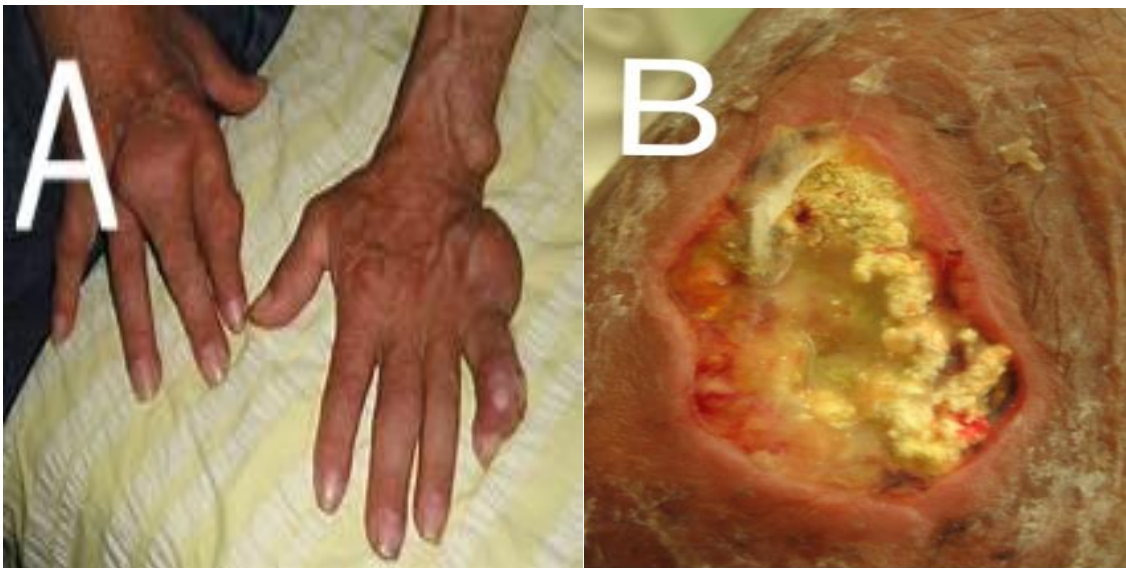


Figure 3 : (A) Goutte chronique. Enormes dépôts d'acide urique (tophus)

I .4.Diagnostic

I .4.1.Microscopie optique

La ponction du liquide articulaire est faite directement par le médecin à l'aide d'une seringue et d'une aiguille. La ponction permet de réduire la douleur en faisant baisser le volume du liquide synovial. On peut aussi ponctionner des tophi.

Le prélèvement est mis dans un tube en plastique stérile avec un anticoagulant et la recherche doit être faite rapidement sur un prélèvement frais car les cristaux d'urate peuvent disparaître.

On observe au microscope optique à la lumière polarisée compensée pour caractériser la biréfringence des cristaux. Les cristaux biréfringents apparaissent bleus ou jaunes à la lumière polarisée (Heval., 2020).

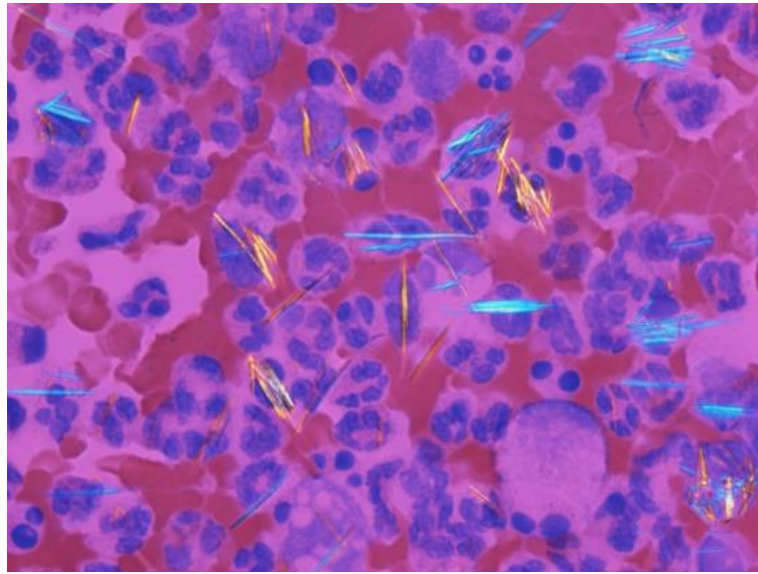


Figure 4 : Cristaux d'acide urique au microscope à lumière polarisée (Heval., 2020)

I .4.2.Radiographie conventionnelle

Les radiographies conventionnelles présentent peu d'intérêt, notamment au stade précoce où elles ne montrent que des signes peu spécifiques (gonflements et épanchements aspécifiques), les lésions osseuses n'apparaissant qu'après 5 à 10 ans d'évolution, en revanche, la radiologie prend toute sa place dans le diagnostic de la goutte chronique notamment lorsqu'elle est tophacée (Scuiller *et al.*, 2020).



Figure 5 : Radiographie avec lésions osseuses
(<https://francais.medscape.com/features/diaporama/3355905>)

I .4.3.Échographie

L'échographie permet en revanche de détecter précocement les lésions goutteuses. L'évolution échographique de la maladie est caractérisée par l'apparition successive de trois signes spécifiques : agrégats, double contour lié au dépôt de cristaux d'urate à la surface du cartilage et tophi.

(<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/goutte/symptomes-diagnostic-evolution>, le03 février 2021).

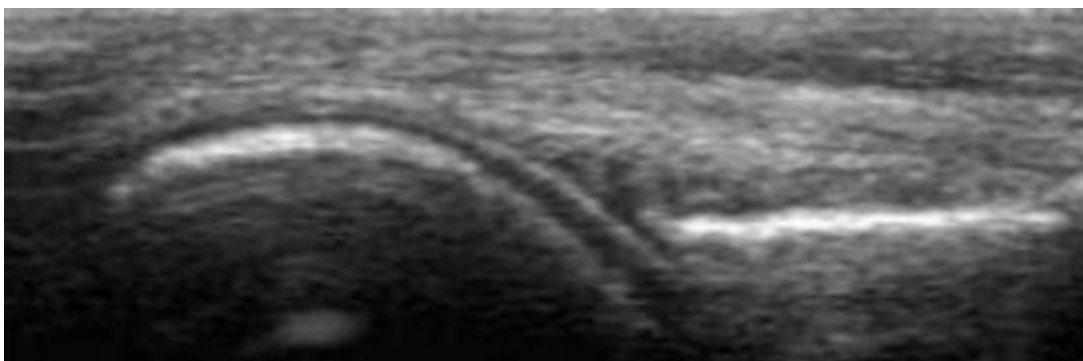


Figure 6 : Double contour visible à l'échographie au niveau de la métatarso-phalangiennne 1 droite en coupe longitudinale dorsale (Heval., 2020)

II. Xanthine oxydase

La xanthine oxydoréductase (XOR) est un molybdoflavoenzyme qui a été identifié pour la première fois dans le lait bovin par Schardinger en 1902(Adjadj.,2009). La xanthine oxydase (XO) (EC 1.1.3.22) et la xanthine déshydrogénase (XDH) (EC 1.1.1.204) sont des formes interconvertibles de la même enzyme ; xanthine oxydoréductase (Schmidt.,2019).

La XO est une enzyme à faible spécificité (Panetal.,2021) et il oxyde beaucoup de composés aromatiques des hétérocycles, des aldéhydes et des alcools, et les purines qui sont l'adénine et la guanine(Laribi et Rabahi, 2017).

Lorsque l'activité de XO dans le corps est élevée, la production d'acide urique augmentera fortement, entraînant une hyperuricémie et même la goutte(Panetal.,2021).

II. 1. Distribution et Localisation

La XO est largement distribuée dans la plus part des êtres vivants, comme les bactéries, l'homme, les levures, les insectes, certain nombre d'espèces des plantes. Chez les mammifères notamment l'homme, la quantité de XO varie suivant les organes : elle est localisée au niveau de la glande mammaire, très abondant dans le lait, le cytoplasme et la membrane cellulaire et surtout dans les cellules hépatiques et intestinale (l'intestin grêle) où elle possède une activité très élevée (Laribi et Rabahi, 2017).

II. 2. Structure de la xanthine oxydase

La xanthine oxydase est un homodimère d'une masse moléculaire de 290 kDa. Les deux monomères ont des domaines liés à la symétrie, et chacun d'eux contient un domaine de molybdoptérine (Mo-pt) C-terminal comprenant quatre centres redox, un cofacteur central flavine adénine dinucléotide (FAD) et un domaine N-terminal avec deux centres fer-soufre (Zhang *etal.*,2018).

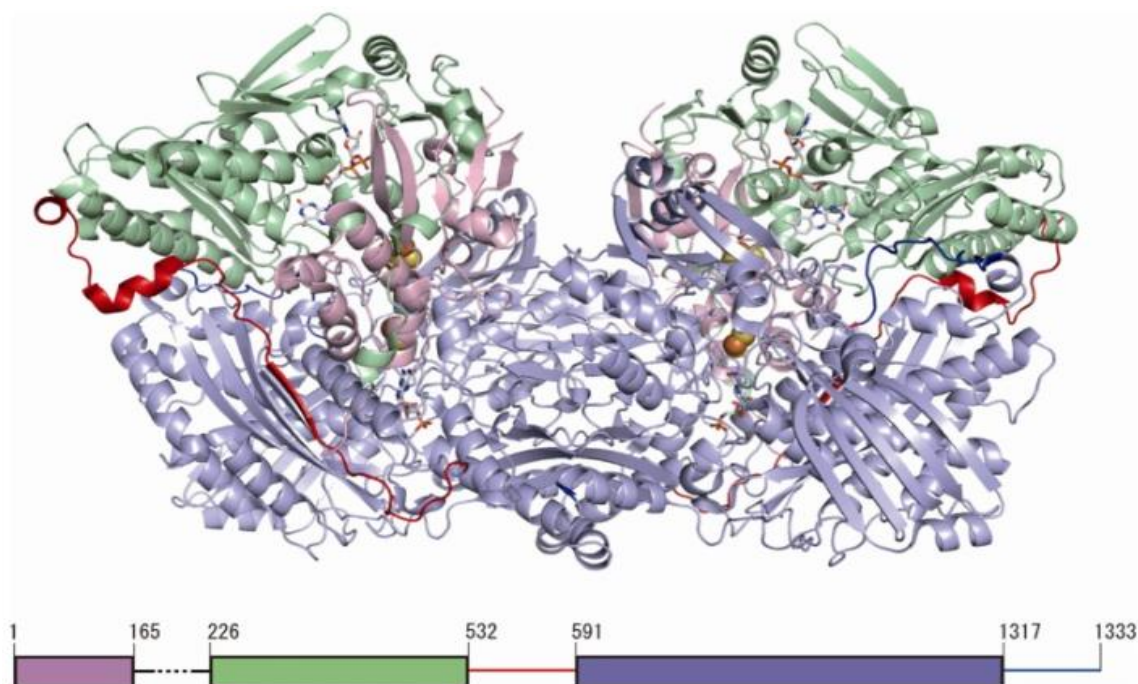


Figure 7 :Structure du XOR humain (Kimiyoshi et al., 2012)

Le gène qui code pour la XOR humaine a plus de 60 kb, il est composé de 36 exons et 35 introns. Ce gène est localisé dans la bande p22 du chromosome 2. La séquence de la XOR humaine est de 1333 acides aminés, elle est de 91% d'homologie avec celle de la XOR de la souris et du rat (Hamlaoui,2014).

II. 3. Mode d'action de Xanthine Oxydase

La xanthine oxydase catalyse les 2 réactions terminales du catabolisme des purines. En particulier, XO catalyse l'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine et de la xanthine en Acide urique(Ciceroetal .,2021).

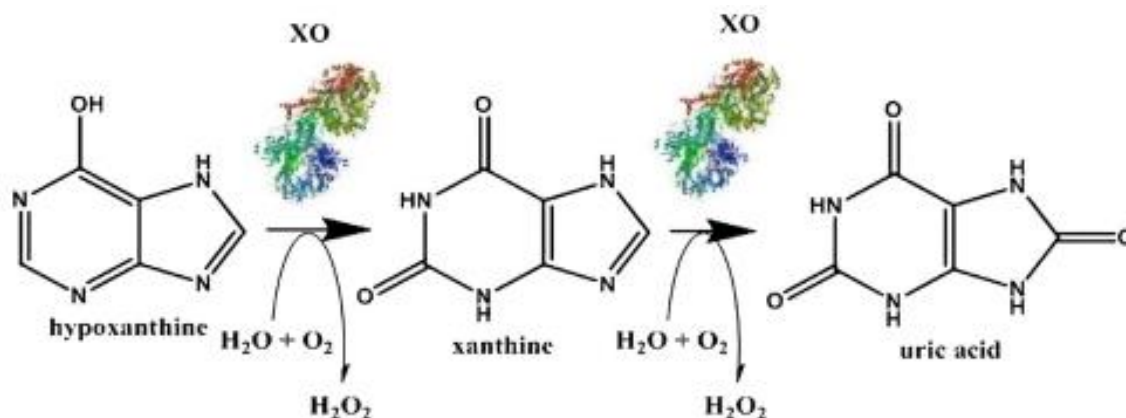


Figure 8 :Le processus enzymatique catalysé par la XO (Bou-Salah et al.,2019)

Le mécanisme d'action s'effectue en deux étapes représentées dans la figure :

- La première étape est une demi-réaction de réduction qui a lieu au niveau du centre Mo. Elle est caractérisée par la réduction de Mo(VI) en Mo(IV) et l'oxydation de la xanthine en acide urique. Pour continuer sa fonction catalytique, le molybdène perd les deux électrons. Ces derniers sont transférés au centre FAD par l'intermédiaire des clusters Fe_2/S_2 . Sachant que les centres Fe_2/S_2 peuvent être considérés comme des pompes d'électrons.
- La deuxième est une demi-réaction d'oxydation qui se déroule au centre FAD. Dans cette étape, si la réaction est catalysée par la xanthine déshydrogénase (XDH), $FADH_2$ transfère les deux électrons au nicotinamide adénine dinucléotide NAD^+ pour donner $NADH$. Si elle est catalysée par la XO, les électrons seront transférés à l'oxygène moléculaire O_2 pour produire le radical superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) d'une manière univalente, ou d'une manière bivalente en donnant le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Cette dernière forme, par les réactions de Fenton et/ou Haber- Weiss, le radical hydroxyle (OH) (Laribi et Rabahi,2017).

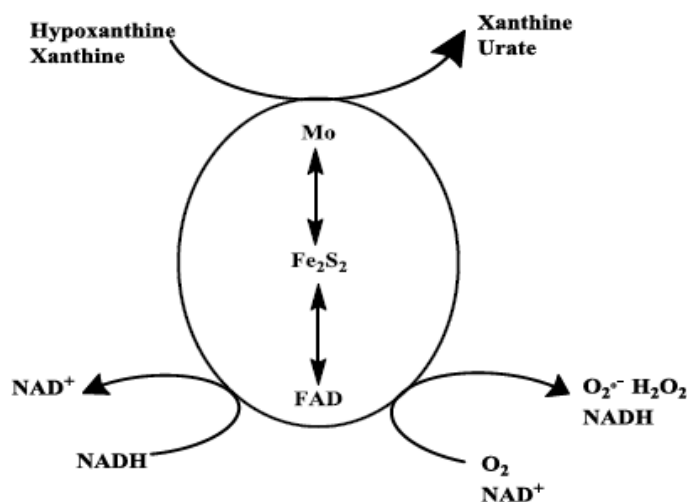


Figure 9 :Représentation du mécanisme réactionnel de la XO (Adjadj, 2009)

II.4. La conversion de la XDH en XO

Le XOR de mammifère existe sous deux formes inter-convertibles : la xanthine déshydrogénase (XDH), la forme native de l'enzyme dans les tissus dans des conditions normales, peut être convertie de manière réversible en xanthine oxydase (XO) par oxydation des résidus de cystéine ou de manière irréversible par protéolyse limitée sous conditions pathologiques.

Dans le processus de catalyse de l'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine et de la xanthine en AU, XDH utilise la forme oxydée du nicotinamide adénine dinucléotide (NAD⁺) comme accepteur d'électrons et la réduit en nicotinamide adénine dinucléotide (NADH), tandis que XO utilise l'oxygène moléculaire comme accepteur d'électrons et le réduit en anions superoxyde (O₂⁻) et en peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) (**Tanaka et al., 2021**).

II.5. Codes PDB de la XO humaine

Ils existent deux codes PDB d'enzyme humaine, l'un correspond à la forme non mutée (PDB ID : 2CKJ), mais l'autre, il correspond à la forme mutée (PDB ID : 2E1Q), le **tableau 1** représente les deux codes avec leurs ligands.

Tableau 1 : Les codes PDB de la XO humaine (données à partir de la PDBsum)

Enzyme	PDB ID	Ligands	Nombre des acides aminés	Nombre de chaînes	Acides aminés catalytiques
Human milk xanthine oxidoreductase	2CKJ	FES ×8 FAD×4 GOL×4 ACY PO4	1264	4 chaînes (A,B,C,D)	Glu1262 Arg913 Gln768 Arg881
Crystal structure of human xanthine oxidoreductase mutant, Glu803 Val	2E1Q	BCT ×4 FES×8 FAD ×4 MTE- MOM×4 SAL×4 CA×8	1307	4 chaînes (A,B,C,D)	Glu1262 Arg913 Gln768 Arg881

III. Traitements de la goutte

Il existe de nombreux traitements de la goutte classés en deux catégories : les traitements non médicamenteux et les traitements médicamenteux

III.1. Traitement non médicamenteux

Traitement non médicamenteux consiste à la diminution de l'apport en acide urique ou en purines qui permet de limiter l'hyperuricémie et d'éviter le déclenchement de nouvelles crises.

- **Règles hygiéno-diététiques** : Il est nécessaire pour le patient de comprendre l'impact favorable sur la maladie des règles hygiéno-diététiques. Les recommandations principales à suivre sont d'éviter la consommation d'alcool, y compris les bières sans alcool, d'éviter les jus ou sodas sucrés ainsi que la

diminution de la consommation des aliments riches en purines, de pratiquer une activité physique et si nécessaire de perdre du poids (Heval., 2020).

III.2.Traitement médicamenteux

Les médicaments antigoutteux agissent soit en inhibant les réactions inflammatoires, c'est ce que fait la colchicine et les anti-inflammatoire non stéroïdienne (AINS), soit en réduisant la concentration d'acide urique en diminuant sa formation par inhibition de la xanthine oxydase (Laribi et Rabahi, 2017).

III.2.1.Traitement de la crise aigue

Il se fait appel aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou à la colchicine.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : sont des molécules avec un mode d'action très similaire. Ils agissent en bloquant l'action de la cyclo-oxygénase 2 (COX2), une protéine qui intervient dans une cascade de réactions aboutissant à la formation de prostaglandines impliquées dans l'inflammation (rougeur, douleur, etc.), la fièvre, l'agrégation des plaquettes sanguines (à faible dose seulement), et la protection de la muqueuse de l'estomac (<https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sante-du-quotidien/2519002-anti-inflammatoire-non-steroidien-ains-definition-liste-sans-ordonnance/>, consulté le 04.02.2021). Les médicaments les plus utilisés sont l'indométacine, le Naproxène, l'ibuprofène, le célécoxib et le diclofénac (Figure 10) (Sahai et al.,2019).

Effets Secondaires

Les AINS sont responsables d'effets indésirables généralement digestifs et rénaux.

- Les effets indésirables digestifs sont les plus fréquents et peuvent être de plusieurs grades : intolérance digestive.
- Au niveau rénal, sous l'effet des AINS, la perfusion rénale est diminuée et il y a donc un risque d'insuffisance rénale aigue.
- D'autres effets indésirables peuvent apparaitre :- des réactions d'hypersensibilité (surtout à l'aspirine). - respiratoires - effets anticoagulants - neurologiques (céphalées, acouphènes)- hématologiques (Laribi et Rabahi, 2017).

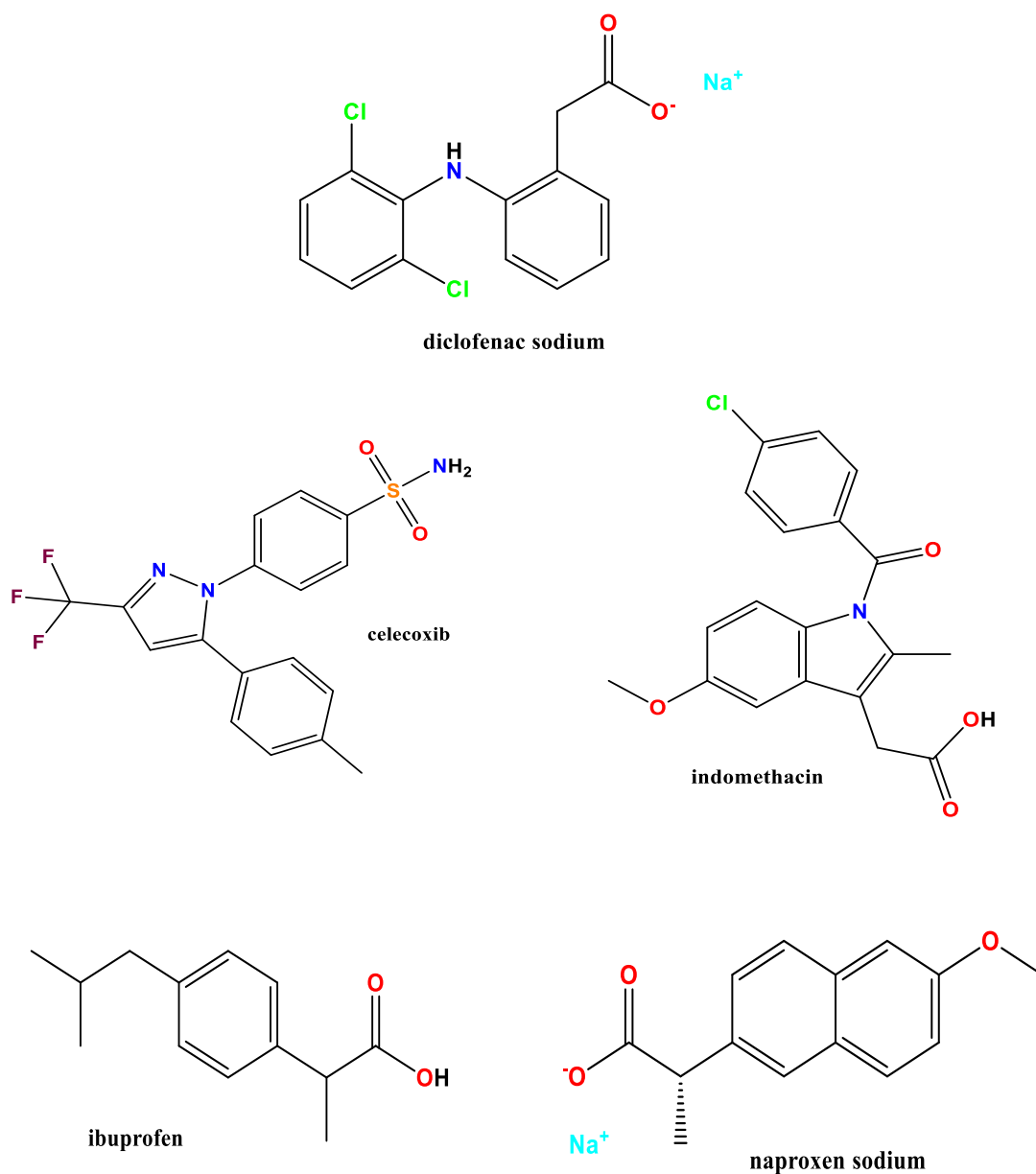


Figure 10 :Structure 2D de quelques médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens

La colchicine : (Figure 11) C'est l'un des plus anciens médicaments disponibles pour le traitement de la goutte aiguë. Un alcaloïde obtenu à partir de *Colchicum autumnale* (Figure 12). La colchicine est utilisée dans la gestion de la goutte chronique comme traitement de transition avec des inhibiteurs de la synthèse de l'acide urique pour prévenir le développement des symptômes de l'arthrite goutteuse aiguë initialement dus à la mobilisation de l'urate des tissus (Sahai *et al.*, 2019).

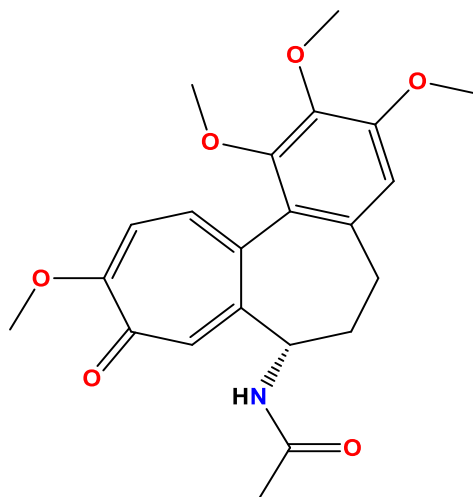


Figure 11 :Structure 2D de la colchicine



Figure 12 :Le colchique (Hamlaoui .,2014)

Effets Secondaires

- Les premiers signes d'intoxication sont : des troubles digestifs, diarrhée, nausées et vomissements.
- Troubles hématologiques parfois mortels (agranulocytose, leucopénie, thrombopénie, anémie).
- Neuromyopathies réversibles à l'arrêt du traitement.

Ces troubles sont favorisés par une insuffisance rénale.

- Produit toxique qui pouvant entraîner la mort en cas de surdosage important (Laribi et Rabahi, 2017).

III.2.2. Traitement de la goutte chronique

Allopurinol : (Figure 13) L'allopurinol et son métabolite oxypurinol sont des analogues de l'hypoxanthine et de la xanthine, respectivement, et empêchent la formation d'AU en se liant à XO et en l'inhibant (Cicero *et al.*, 2021). Il est un médicament largement utilisé pour traiter la goutte et il est catalysé en alloxanthine (oxypurinol) par la xanthine oxydase *in vivo*. L'allopurinol est un inhibiteur très efficace et il est souvent utilisé comme contrôle positif dans le développement d'inhibiteurs de la xanthine oxydase (Pan *et al.*, 2021).

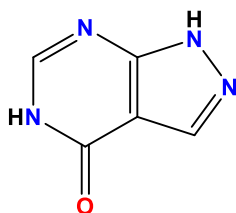


Figure 13 : Structure 2D de l'allopurinol

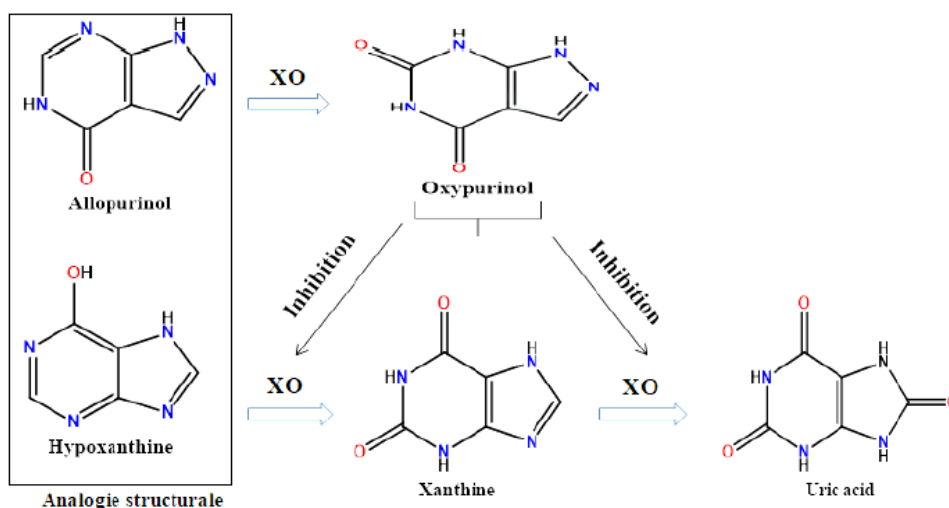


Figure 14 : Effet de l'allopurinol sur la réaction de la xanthine oxydase (Hamlaoui, 2014)

Effets secondaires

- Une réaction gastro-intestinale : une augmentation des selles, des nausées, des vomissements et douleur abdominale.
- Intolérance cutanée : des démangeaisons, des éruptions cutanées et l'urticaire (Pan *et al.*, 2021).
- Des effets secondaires hématologiques : anémie, leucopénie, thrombopénie (Chine *et al.*, 2020).

Fébuxostat : (Adenuric) (**Figure 15**) est un inhibiteur oral sélectif de XO non purique qui peut inhiber à la fois la forme oxydée et la forme réduite de XO en le liant (**Cicero et al., 2021**). Il est un nouvel inhibiteur qui est utilisé pour traiter l'hyperuricémie en raison de ses effets sur la suppression de la production d'acide urique (**Geng et al., 2021**).

Le fébuxostat est principalement métabolisé dans le foie et aucune réduction de dose n'est nécessaire chez les sujets atteints d'insuffisance rénale.

Le fébuxostat reste en 2^{ème} intention après l'allopurinol en raison de son coût plus élevé et de sa durée de commercialisation inférieure à celui-ci. Néanmoins, des études ont montré que le fébuxostat était plus efficace que l'allopurinol pour réduire l'uricémie.

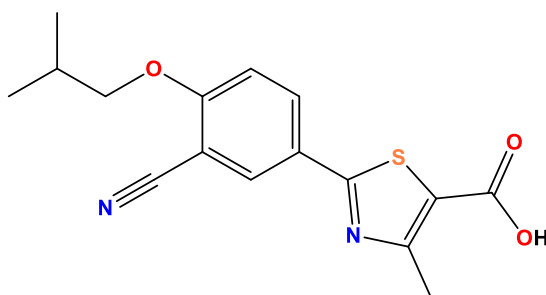


Figure 15 : Structure 2D du fébuxostat

Effets secondaires

Les effets indésirables le plus souvent rapportés avec Adenuric sont les suivants : saignements, résultats de tests hépatiques anormaux, diarrhée, nausées, maux de tête, éruptions cutanées et œdèmes (gonflement). Ces effets indésirables sont généralement légers ou modérés. De plus, de rares réactions d'hypersensibilité graves (allergiques) à l'adénurique (<https://drseb.com/fr/crise-de-goutte/adenuric/consulté> le 27. 06. 2021).

CHAPITRE II

Matériel et Méthodes

I. Matériel

I.1. Ordinateur

Dans notre étude, nous avons utilisé un micro-ordinateur ayant une RAM de 4,00 GO et un processeur i3 de la 4^{ème} génération, sous Windows 10 Education.

I.2. Le réseau WEB

Le réseau internet a été très utile dans notre étude pour l'obtention des complexes protéiques (protéine-ligand), des composés similaires ainsi que pour la simulation des propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques de nos meilleurs inhibiteurs (**Zemouri et Dehamchi., 2019**).

I.3. Banques de données

I.3.1. Protein Data Bank

La majorité des structures protéiques sont disponibles via la PDB « Protein Data Bank ». C'est la plus grande base de données de structures 3D des macromolécules biologiques (protéines, ADN, ARN ...etc.) (<http://www.pdb.org>). Elle a été créée en 1971 au Brookhaven National Laboratory. Les structures 3D que propose cette banque sont accessible gratuitement pour les utilisateurs. Un grand nombre de structures d'une même molécule avec ou sans ligand permet d'avoir une information pertinente. Actuellement, la PDB compte plus de 152.000 structures macromoléculaires biologiques dont plus de 141 000 sont des protéines.

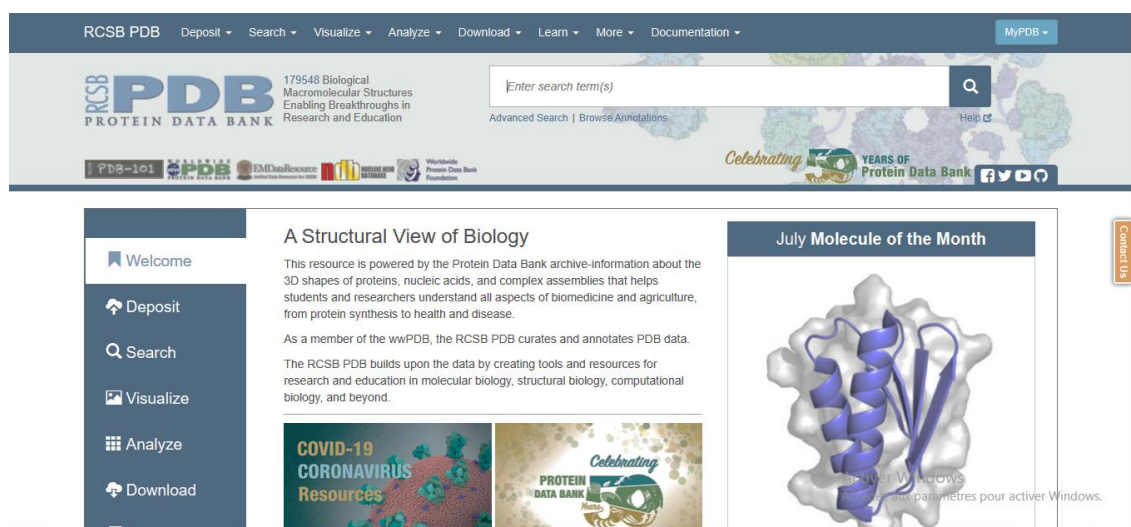


Figure 16 : Interface d'accueil du PDB

I.3.2. Pubchem

Est une banque de données américaine de molécules chimiques gérée par le National Center for Biotechnology Information (NCBI), branche de la Bibliothèque nationale de médecine des États-Unis, sous l'autorité de la National Institutes of Health (NCI). Actuellement, la PubChem répertorie plus de 97.000.000 composés en mettant en ligne, gratuitement, pour chaque substance une grande quantité de données de divers ordres : chimique, biochimique, pharmacologique, production, toxicologie, environnemental,...etc. Cette chimiothèque est consultée gratuitement via une interface utilisateur Web : <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

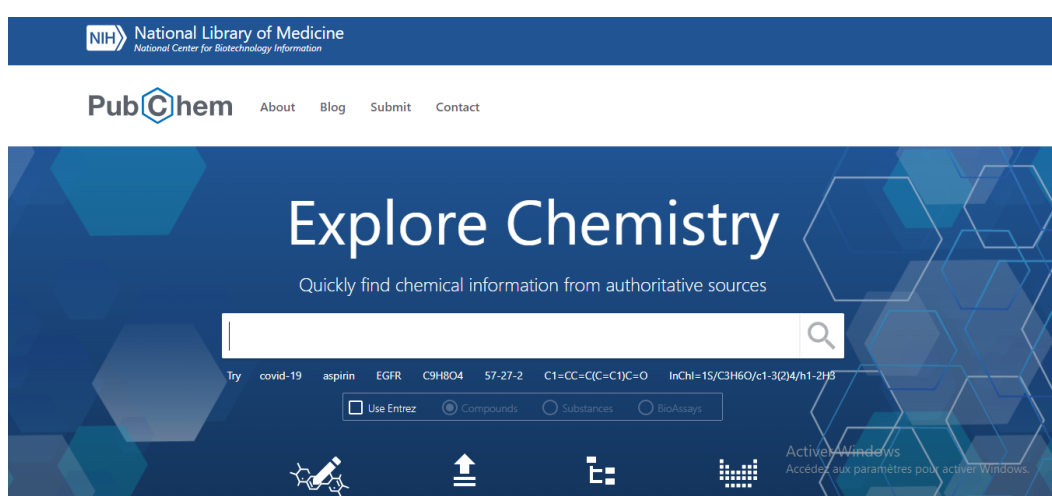


Figure 17 :Interface d'accueil du PubChem

I .4. Programmes utilisés

I.4.1. AutoDock

Nous avons choisi d'utiliser L'AutoDock parmi plus de 30 logiciels de docking qui sont actuellement disponibles, qui est un programme de docking moléculaire destinés à prédire la conformation la plus favorable d'un ligand au sein de son récepteur. Ce logiciel est distribué avec une suite d'outils graphiques pour préparer les expériences de criblage virtuel, ainsi que plusieurs tutoriels, améliorant ainsi son accessibilité(Laribi et Rabahi, 2017).

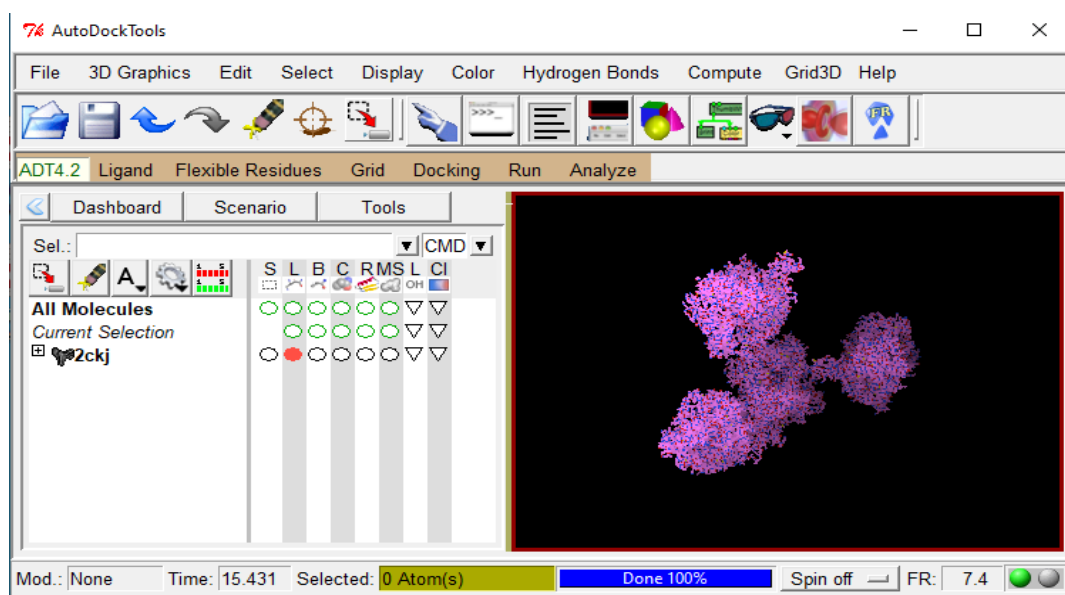


Figure 18 : L'interface graphique AutoDock Tools v1.5.7

I.4.2. Discovery Studio

La programme Discovery Studio version (21.1.0.20298) a été utilisé pour générer les diagrammes d'interactions Enzyme-inhibiteurs simplifiant l'analyse visuelle.

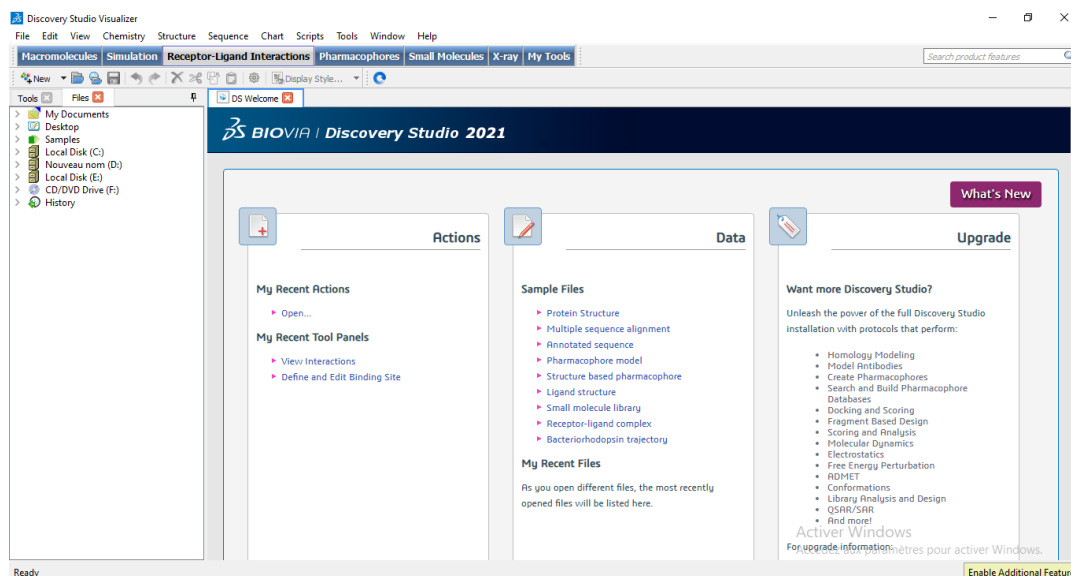


Figure 19 : L'interface du Discovery Studio

I.5. SwissADME

L'abréviation ADMET représente les concepts pharmacocinétiques suivants : l'absorption, la distribution, la métabolisation, l'excrétion et Toxicité. Ce sont des critères qui décrivent la disposition d'une molécule bioactive dans un organisme. Ils expriment les concentrations du produit dans les différents tissus et système circulatoire de l'organisme.

Les résultats obtenus par ces critères permettent d'analyser la performance et l'efficacité d'un produit afin de juger sa capacité à devenir un médicament et son intérêt à poursuivre son développement pour des études cliniques. On-peut-consulter-ce-serveur-via-le-lien : /http://www.swissadme.ch/

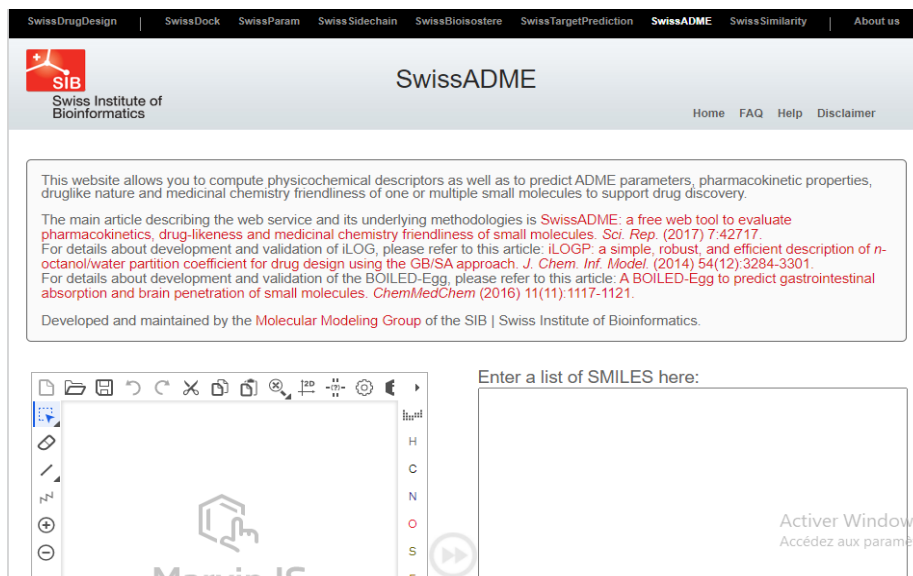


Figure 20 :L'interface graphique de SwissADME

I .5.1. Propriétés ADME

a. Absorption

De nombreux facteurs influent sur l'absorption des médicaments dans le tractus gastro-intestinal. Ils sont classés en trois catégories :

Physiologiques : ils ne peuvent pas être contrôlés, comme le passage gastrique, le pH gastro-intestinal, le temps de transit intestinal, le transport actif et efflux, et le métabolisme de la paroi intestinale.

Physicochimiques : l'intérêt de prédiction est donc centré sur les différentes propriétés physicochimiques des composés, telle que pKa, solubilité, lipophilicité, stabilité, diffusivité et la forme saline.

Facteurs de formulation : sont généralement optimisés expérimentalement (la forme cristalline et la taille des particules du médicament, et la forme galénique telle qu'une solution, une capsule, un comprimé, une émulsion, une suspension, un gel, et la vitesse de la libération qui est modifiée (rapide, standard ou lente)).

La perméabilité intestinale et la solubilité d'un médicament sont les propriétés les plus importantes qui déterminent l'absorption après administration orale. La prédiction de

l'absorption orale à partir de ces deux propriétés est une tâche très difficile Car elles dépendent du PH et de l'environnement complexe du tractus gastro-intestinal. Le modèle le plus largement utilisé pour cette prédiction est le modèle de la règle de cinq de Lipinski. Cette règle considère qu'une molécule sera peu soluble ou mal absorbée lorsque l'une de ses valeurs est dépassée.

Tableau 2 : Valeurs seuils des différentes propriétés physico-chimiques définissant la règle de Lipinski

Propriétés physico-chimiques	Critère de la règle de Lipinski
Poids moléculaire en Daltons	≤ 500
Coefficient de partage octanol/eau (log P)	$-2 \leq \log P \leq 5$
Nombre de donneurs de liaisons hydrogène	≤ 5
Nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène	≤ 10

b. Distribution

Après l'absorption d'un composé par la membrane intestinale, il doit être distribué dans le corps pour atteindre sa cible. La distribution dépendra des propriétés physicochimiques et structurales du composé. La plupart des médicaments ont une distribution dans le corps avec des variations. Cette dernière est en grande partie déterminée par leur capacité à traverser les membranes et leur solubilité dans les lipides/eau. La distribution tissulaire est un facteur important qui détermine le profil pharmacocinétique d'un médicament. L'interaction initiale des composés se fera avec les protéines plasmatiques. Elle est prise en compte à l'aide de trois mesures simples permettant de prédire le volume de distribution d'un nouveau composé : liaison aux protéines plasmatiques humaines, logD expérimental et pKa. La concentration efficace à cibler et les effets secondaires potentiels influencent la quantité de liaison à ces protéines.

c. Pénétration de la barrière hémato-encéphalique

La barrière hémato-encéphalique est un élément important de la régulation de l'environnement interne du cerveau. Les médicaments agissant dans le système nerveux central doivent traverser le BHE. Les paramètres moléculaires « règle de cinq » ont été conçus pour faciliter les prédictions de la pénétration à la BHE. Ils participent à la détermination de la capacité des molécules à traverser la BHE. (Par exemple, des molécules de masse moléculaire.

d. Métabolisme

L'évolution métabolique d'un composé dépend de plusieurs variables. Ces derniers sont liés au produit chimique lui-même (structure chimique, propriétés physicochimiques, etc.) et au système biologique (enzyme et son environnement). Un médicament rapidement métabolisé nécessitera plusieurs doses quotidiennes ou une perfusion continue pour maintenir un taux plasmatique thérapeutique adéquat. De même, un médicament très stable, difficilement métabolisé, pourrait avoir une demi-vie prolongée, ce qui pourrait influencer sur sa sécurité. Une des spécificités du métabolisme est l'oxydation du médicament (de la phase I). Les principaux enzymes impliqués dans cette oxydation sont les isoformes du cytochrome P450 (CYP) humain (CYP1A2, le CYP2A6, le CYP2C9, le CYP2C19, le CYP2D6, le CYP2E1 et le CYP3A4, dont le CYP3A4). Les CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6 sont responsables d'environ 80% des réactions connues du métabolisme des médicaments oxydants. En raison de l'importance du cytochrome P450 dans le métabolisme des médicaments, de nombreuses méthodes ont été développées pour prédire *in silico* les substrats et les inhibiteurs. Elles sont principalement basées sur les propriétés physicochimiques du composé ou basées sur la connaissance de la structure et du mécanisme des enzymes. L'inhibition des enzymes du cytochrome P450 est indésirable en raison du risque d'effets secondaires graves liés aux interactions médicamenteuses. Des logiciels ont été utilisés pour la modélisation pharmacophore d'enzymes métabolisant les médicaments telles que le CYP2B6, le CYP2C9, le CYP2D6 et le CYP3A4, ainsi que des transporteurs tels que la P-glycoprotéine et les composés organiques transporteurs de cations. Ces modèles peuvent être utiles pour prédire les propriétés de l'ADME au cours du processus de découverte de médicaments et sont recommandés pour le criblage à haut débit.

e. Elimination

Les médicaments sont éliminés de l'organisme par métabolisme et excrétion. Les voies d'élimination les plus courantes sont l'excrétion rénale et/ou biliaire. Le rein est le principal contributeur à l'excrétion du médicament et de certains métabolites. Les grosses molécules et de nombreux médicaments conjugués à l'acide glucuronique sont généralement excrétés dans la bile. La filtration à travers les membranes glomérulaires est le principal mécanisme d'excrétion dans les urines. Cependant, certains médicaments sont excrétés par des mécanismes de transport actifs servant de substrats aux transporteurs épithéliaux tubulaires ou biliaires. Les systèmes de transport actifs de médicaments

responsables de leurs éliminations sont les transporteurs de peptides, les transporteurs d'anions organiques et de cations peuvent également transporter des composés et/ou leurs métabolites sur la surface basolatérale des membranes rénale ou hépatique. D'autres familles de transporteurs, tels que : P-gp, BCRP et MDR, assurent la médiation de l'efflux sur les surfaces apicales, entraînant la sécrétion et l'élimination. L'excrétion passive peut théoriquement être prédite à l'aide de certaines des approches permettant de prédire la distribution tissulaire, car elle est déterminée par des paramètres physicochimiques similaires, et des propriétés physiologiques (débit sanguin, liaison aux protéines, lipophilie, pKa), éventuellement avec des limites différentes. La modélisation *in silico* des substrats de la P-gp et de l'inhibiteur peut être utilisée pour prédire l'excrétion car elle agit comme une pompe à effluent de l'intérieur de la cellule rénale dans le conduit collecteur(Allam.,2020).

I.6.Le récepteur

Dans ce travail, nous avons choisi la xanthine oxydase humaine de code PDB : 2CKJ.

I.7. Les ligands

Nos cinq ligands sont dessinés par le logiciel ChemDraw avec la structure 2D. Ces ligands extrait de graine de linqui est une graine oléagineuse, produite par le lin cultivé (*Linum usitatissimum* L.), qui est une plante herbacée annuelle, appartient à la famille des *Linaceae*. Elle est très répandue dans le monde entier et très célèbre en médecine traditionnelle.

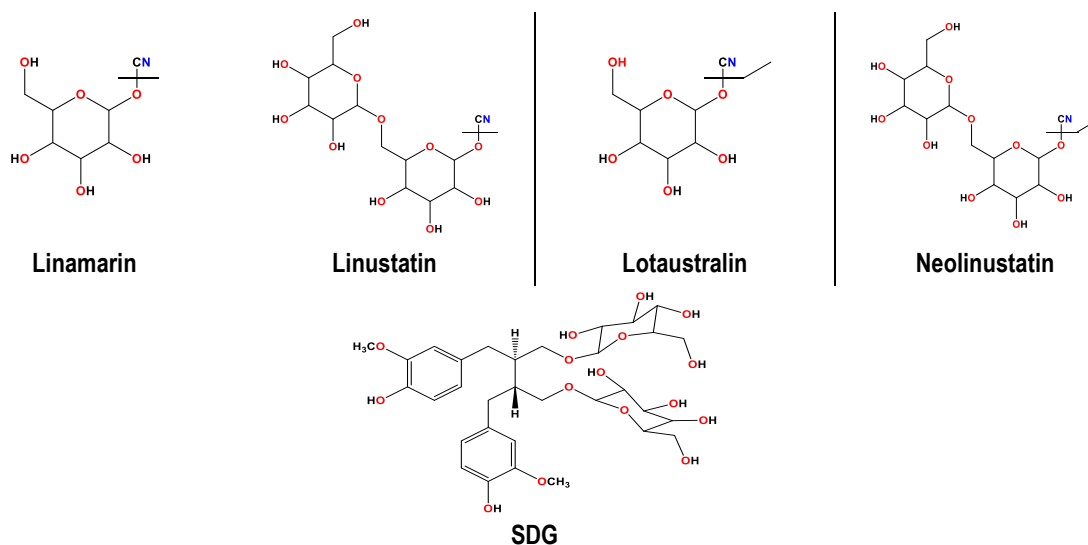


Figure 21 :La structure 2D des cinq ligands

II. Amarrage moléculaire

Docking (amarrage moléculaire) est un nom donné aux simulations moléculaires dans lesquelles différentes approches sont combinées pour étudier les modes d'interaction entre deux molécules. Dans la plupart des cas, il s'agit d'un récepteur macromoléculaire (cible de docking) dont la structure tridimensionnelle est connue et d'une petite molécule (ligand). Le récepteur macromoléculaire étant le plus souvent une protéine, le terme docking seul est couramment employé pour désigner un "docking protéine-ligand". Le docking moléculaire a pour but de déterminer le mode d'interaction d'un complexe formé de deux ou plusieurs molécules, en cherchant des orientations dans l'espace et des conformations favorables pour la fixation d'un ligand à un récepteur.

Une simulation par docking s'accomplit en deux étapes essentielles :

- ✓ La première étape dite **Docking** permet au ligand d'adopter plusieurs conformations et plusieurs positions au niveau du site actif de la protéine afin de retenir celle la plus favorable.
- ✓ La deuxième étape dite **Scoring** consiste à évaluer l'affinité entre le ligand et la protéine pour donner un score aux poses obtenues lors de la phase de docking. Ce score permettra de retenir la meilleure pose parmi toutes celles proposées (Sedrati et Bakhti .,2020).

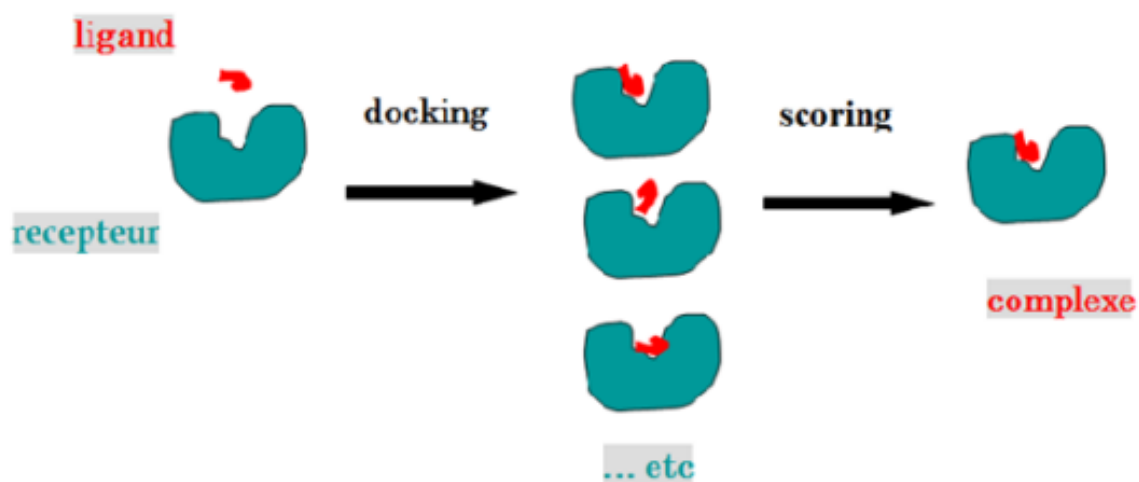


Figure 22 :Principe général d'un programme de Docking (Sedrati et Bakhti .,2020)

III.Méthodes

III .1.Amarrage moléculaire

Les structures 3D des composés : le linamarin, le linustatin, le lotaustalin, le neolinustatin et le SDG ont été obtenus à partir de la base de données PubChem compound, ils ont été assemblés avec le logiciel Discovery Studio. La structure 3D de la xanthine oxydase du lait humain (PDB ID: 2CKJ) a été obtenue à partir de la banque de données des protéines (PDB). Cette structure est choisie car elle est la seule qui est non mutée.

Pour les études de docking, la protéine a été préparée en éliminant toutes les molécules d'eau et les ligands en utilisant AutoDock Tools (ADT) (version 1.5.7). Les calculs d'amarrage ont été effectués avec le programme AutoDock Vina. Parce qu'il utilise des boîtes rectangulaires pour le site de fixation, le centre de la boîte a été défini et la boîte de docking a été affichée en utilisant ADT.

Le docking était spécifique avec une boîte de grille de 22 x 22 x 22 et des points de grille séparés de 1Å, positionnés au centre de la protéine (x =79,017 ; y =77,284 ; z = 141,85). Le nombre de tours de docking était de 10 et les conformations finales obtenues étaient de 10. Toutes ont été bien traitées. Les conformations préférées étaient celles de la plus faible énergie de fixation dans le site actif.

III .2.Analyse des résultats

Les résultats de docking générés ont été directement chargés dans le logiciel Discovery Studio, v21.1.0.20298. Le type d'inhibition a été confirmé par le taux de répétition des conformations préférées pour chaque composé. Le site actif de l'enzyme (2CKJ) est constitué de quatre acides aminés catalytiques tels que Glu1262, Arg913, Gln768 et Arg881. Nous avons amarré les composés testés dans la xanthine oxydase humaine pour étudier les interactions possibles au sein du site actif.

CHAPITRE III

Résultats et Discussion

I.RESULTATS

I.1. Amarrage moléculaire

Afin de définir la nature des interactions entre inhibiteur-enzyme, nous avons réalisé des expériences sur le docking des composés étudiés dans le site actif de l'enzyme (2CKJ) avec le programme AutoDock Vina (**Benarous *et al.*, 2018**). Nous avons sélectionné la meilleure pose d'amarrage pour chaque inhibiteur, lié au nombre de répétitions et du type d'interaction existant dans 10 solutions (**Serseg et Benarous, 2018**).

A travers cette étude, nous détaillerons le type d'interactions pour les composés inhibiteurs : linamarin, linustatin, lotaustralin, neolinustatin, SDG et l'allopurinol.

Les résultats de docking (**tableau 2**) liés au nombre de solutions obtenues.

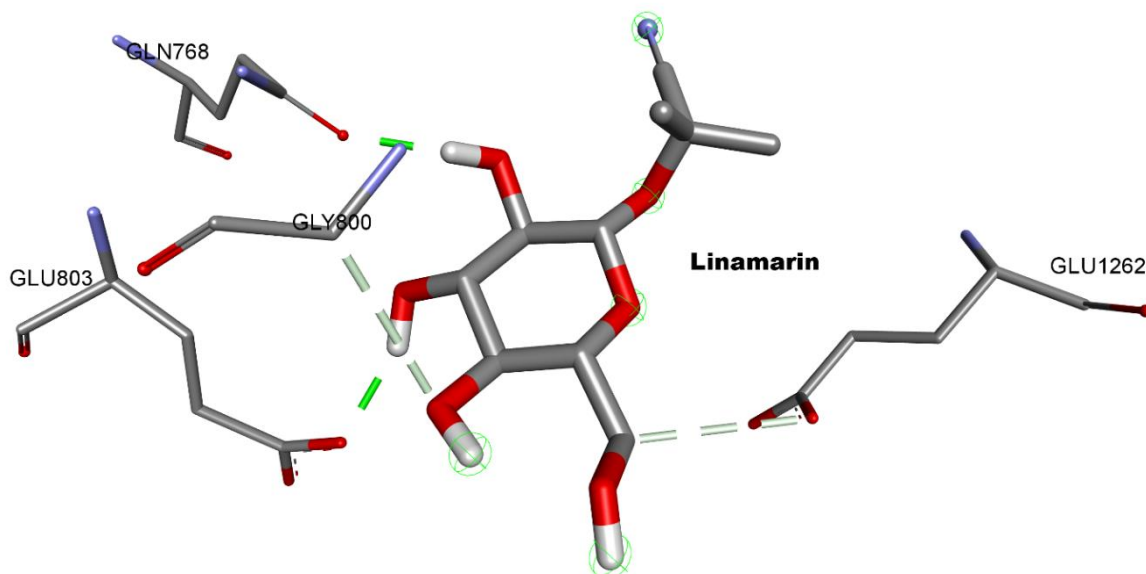


Figure 23 : La meilleure pose de docking pour le ligand inhibiteur (linamarin) dans la XO **Linamarin** ($C_{10}H_{17}NO_6$, 247.24g/mol (2-méthyl-2-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyméthyle)oxan-2-yl]oxypropanenitrile)), est composé des groupements hydroxyles et un groupement hydroxyméthyle, ce qui lui permet de former des interactions hydrogènes avec les acides aminés du site actif. Nous avons enregistré quatre liaisons hydrogènes.

- ❖ Une liaison est située entre l'atome d'hydrogène du groupe hydroxyle de linamarin avec l'atome d'oxygène de Glu803.

- ❖ -Une liaison entre l'atome d'hydrogène du groupe hydroxyle de linamarin avec l'atome d'oxygène de Gln768.
- ❖ -Une liaison a été enregistrée entre l'atome d'hydrogène du groupe hydroxyméthyle de linamarin avec l'atome d'oxygène de Glu1262.
- ❖ -Une liaison entre l'atome d'oxygène du groupe hydroxyle de linamarin avec l'atome d'hydrogène de Gly800.

La conformation présentée à un taux de répétition de 100% avec une énergie d'interaction du -6,9 Kcal/mol.

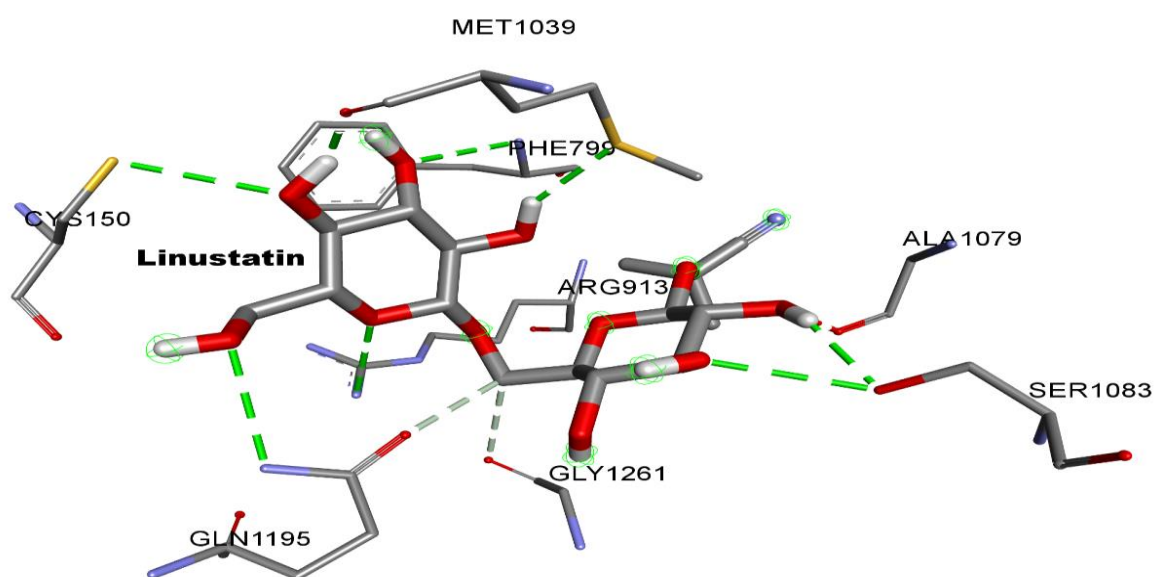


Figure 24 :La meilleure pose de docking pour le ligand inhibiteur (linustatin) dans la XO

Linustatin($C_{16}H_{27}NO_{11}$, 409.39g/mol; (2-methyl-2-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-[[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyméthyle)oxan-2-yl]oxyméthyl]oxan-2-yl]oxypropanenitrile)), est composé des groupements hydroxyles, un groupement hydroxyméthyle et cétone, ce qui lui permet de former des interactions hydrogènes avec les acides aminés du site actif.Des liaisons hydrogènes ont été enregistrées entre l'atome d'oxygène du groupe hydroxyméthyle de linustatin avec l'atome d'azote de Gln1195, et entre les atomes d'oxygène des groupes hydroxyle de linustatin avec l'atome de soufre de Cys150, l'atome d'azote de Phe799, l'atome d'oxygène de Ala1079 et l'atome d'oxygène de Ser1083, entre les atomes d'hydrogène des groupes hydroxyle de linustatin avec l'atome d'oxygène de Met1039, l'atome de soufre de Met1039, l'atome d'oxygène de Ala1079, l'atome d'oxygène de Ser1083, et entre l'atome d'oxygène de cétone avec l'atome d'hydrogène de Arg913.

La conformation présentée à un taux de répétition de 100% avec une énergie d'interaction du -7,8 Kcal/mol.

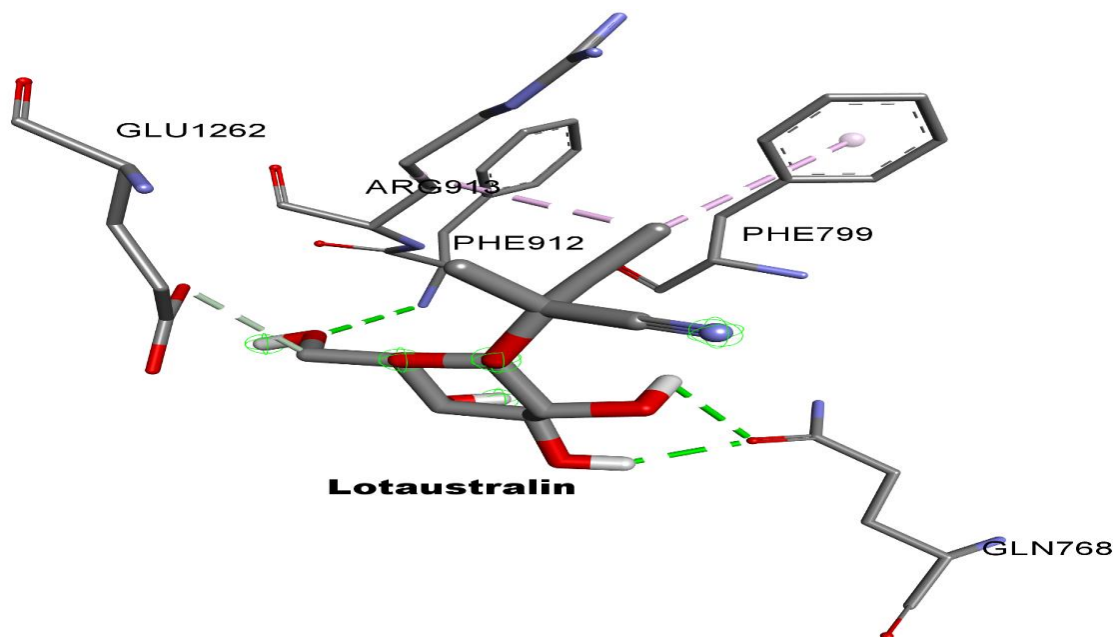


Figure 25 :La meilleure pose de docking pour le ligand inhibiteur (lotaustralin) dans la XO

Lotaustralin($C_{11}H_{19}NO_6$, 261.269g/mol ; ((2R)-2-méthyl-2-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyméthyle)oxan-2-yl]oxybutanenitrile)), est composé de deux groupes chimiques : hydroxyles et hydroxyméthyle, ce qui lui permet de former des interactions avec les acides aminés du site actif. Des liaisons hydrogènes ont été enregistrées entre l'atome d'hydrogène de groupe hydroxyle de lotaustralin et l'atome d'oxygène de Gln768, et entre l'atome d'hydrogène de groupe hydroxyle de lotaustralin et l'atome d'oxygène de Gln768, et entre l'atome d'hydrogène de groupe hydroxyméthyle de lotaustralin et l'atome d'oxygène de Glu1262, et entre l'atome d'oxygène de groupe hydroxyméthyle de lotaustralin et l'atome d'azote de Phe912. De plus lotaustralin forme deux interactions hydrophobes de type alkyle et π -alkyle avec Phe799 et Arg913. La conformation présentée à un taux de répétition de 100% avec une énergie d'interaction du -6,9 Kcal/mol.

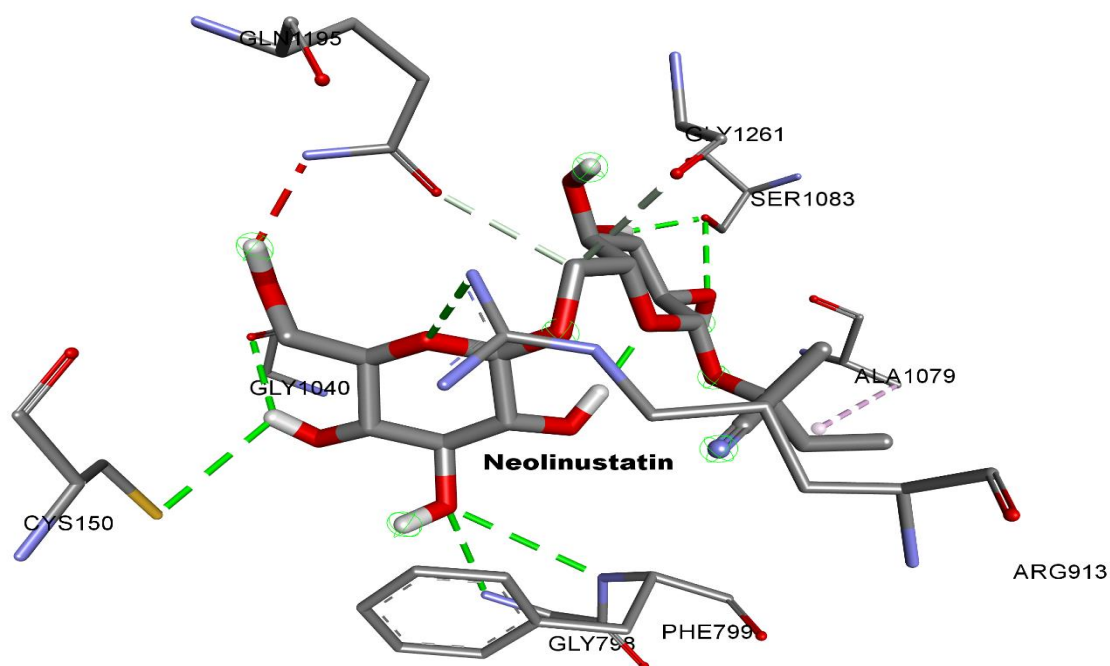


Figure 26 :La meilleure pose de docking pour le ligand inhibiteur (neolinustatin) dans la XO

Neolinustatin($C_{17}H_{29}NO_{11}$, 423.4g/mol; ((2R)-2-methyl-2-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-[[[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxybutanenitrile)), est composé des groupements hydroxyles, un groupement hydroxyméthyle et cétone, le mode de fixation adopté par cette molécule permet aux groupe hydroxyle et groupe hydroxyméthyle et cétone de former 10 interactions hydrogènes avec **Arg913**, Cys150, Gly1261, Ser1083, Gly798, Phe799, Gln1195 et Gly1040. Nous observons une interaction hydrophobe de type alkyl avec Ala1079. La conformation présentée à un taux de répétition de 100% avec une énergie d'interaction du -7,5 Kcal/mol.

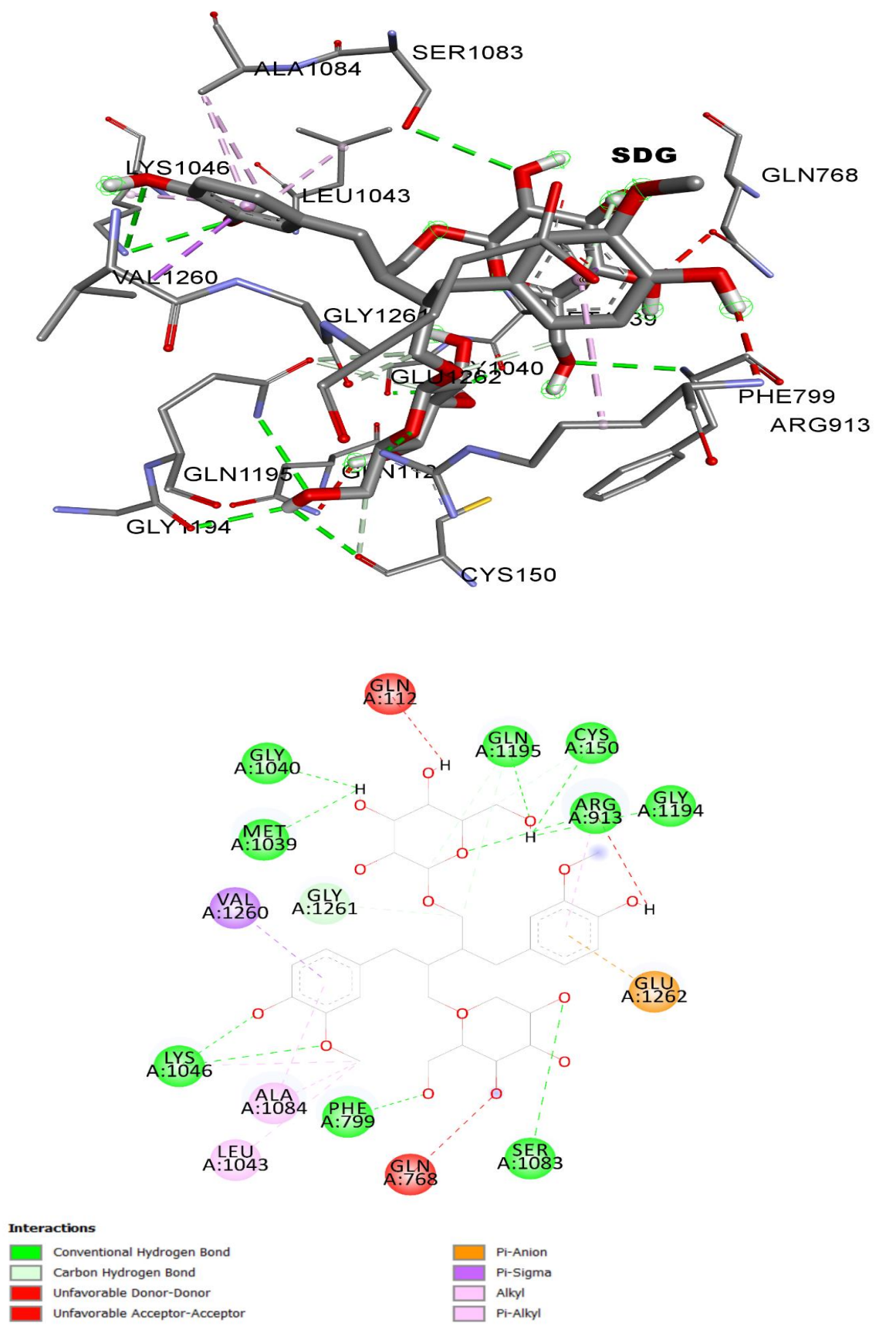


Figure 27 :La meilleure pose de docking pour le ligand inhibiteur (SDG) dans la XO

Remarque : car il est impossible d'afficher toutes les interactions sous forme 3D on les a représentés sous forme 2D.

SDG(Secoisolariciresinol diglucoside), $C_{32}H_{46}O_{16}$, 686.7g/mol ; ((2R,3R,4S,5S,6R)-2-[(2R,3R)-2,3-bis[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methyl]-4-[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxybutoxy]-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4,5-triol), est composé des groupements hydroxyles, un groupement hydroxyméthyle, cycle aromatique et cétone, le mode de fixation adopté par cette molécule permet aux groupes hydroxyles, groupe hydroxyméthyle, cycle aromatique et cétone de former 16 interactions hydrogènes avec Cys150, Phe799 Gly1194, Met1039, Gly1040, **Arg913**, Lys1046, Ser1083, Gln112, Gln1195, Gly1261, **Gln768**. Nous observons 7 interactions hydrophobes de type alkyle, π -alkyle et π -sigma avec Val1260, Leu1043, Ala1084, **Arg913**, Lys1046 et une liaison électrostatique de type π -anion avec **Glu1262**. La conformation présentée à un taux de répétition de 70% avec une énergie d'interaction du -4,5 Kcal/mol.

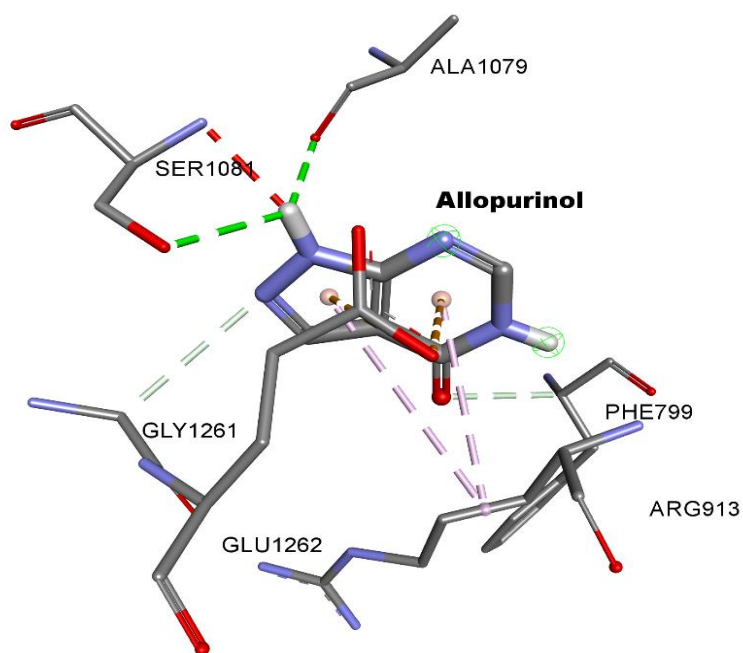


Figure 28 : La meilleure pose de docking pour le ligand inhibiteur (Allopurinol) dans la XO **Allopurinol** ($C_5H_4N_4O$, 136,114g/mol ; 1,5dihydropyrazolo [3,4-d] pyrimidin-4-one), est composé de deux groupes chimiques : pyrazol et pyrimidine, ce qui lui permet de former des interactions avec les acides aminés du site actif. Des liaisons hydrogènes ont été enregistrées entre l'atome d'hydrogène de l'inhibiteur et l'atome d'oxygène de Ser1081, et entre l'atome d'hydrogène de l'inhibiteur et l'atome d'oxygène d'Ala1079, et entre l'atome d'azote de l'inhibiteur et l'atome d'hydrogène de Gly1261, et entre l'atome d'oxygène de

l'inhibiteur et l'atome d'hydrogène de Phe799, respectivement. De plus l'allopurinol forme deux interactions hydrophobes de type π -alkyle avec Arg913. Nous observons deux interactions électrostatiques de type π -anion avec Glu1262. La conformation présentée à un taux de répétition de 100% avec une énergie d'interaction du -5,6Kcal/mol.

Tableau 3 : Les résultats de l'amarrage moléculaire

Médicaments	Taux de répétition (%)	Energie (Kcal/mol)	Les acides aminés impliqués	Liaisons	Nombre des liaisons	Longueur (Å°)
Allopurinol	100%	-5,6	Ala1079, Ser1081, Phe799, Gly1261, Glu1262, Arg913	L. hydrogène L. électrostatique (π -anion) L. hydrophobe(π -alkyle)	4 2 2	2,48 4,26 4,34
Febuxostat	100%	-7,9	Lys1046, Gly1261, Arg913 , Leu1043, Ala1084, Met1039, Val1260	L. hydrogène L. hydrophobe	2 6	3,25 3,67
Linamarin	100%	-6,9	Glu803, Gln768 , Glu1260, Gly800	L. hydrogène	4	1,93
Linustatin	100%	-7,8	Ser1083, Met1039, Cys150, Phe799, Arg913 , Gln1195, Gly1261, Ala1079	L. hydrogène	10	1,94
Lotaustralin	100%	-6,9	Gln768 , Phe912, Arg913 , Phe799, Glu1262	L. hydrogène L. hydrophobe(alkyle, π -alkyle)	4 2	2,08 3,95
Neolinustatin	100%	-7,5	Arg913 , Cys150, Gly1261, Ser1083, Gly798, Phe799, Gln1195, Gly1040, Ala1079	L. hydrogène L. hydrophobe(alkyle)	10 1	1,86 4,50
SDG	70%	-4,5	Cys150, Phe799, Gly1194, Met1039, Gly1040, Arg913 , Lys1046, Ser1083, Gln112, Gln1195, Gly1261, Gln768 , Glu1262 , Val1260, Leu1043, Ala1084	L. hydrogène L. électrostatique(π -anion) L. hydrophobe(alkyle, π -alkyle, π -sigma)	16 1 7	2,02 4,07 3,12

Tableau 4 :Le profil ADME relative des composés candidats obtenus à partir de serveur swissADME

Linamrin	Water Solubility :	
	Class	Soluble
	Pharmacokinetics :	
	GI absorption	Low
	BBB permeant	No
	P-gp substrate	Yes
	CYP1A2 inhibitor	No
	CYP2C19 inhibitor	No
	CYP2C9 inhibitor	No
	CYP2D6 inhibitor	No
	CYP3A4 inhibitor	No
	Log K_p (skin permeation)	-9.42 cm/s
Lipophilicity :		
Consensus Log $P_{o/w}$	-1.52	
DruglikenessDruglikeness :		
Lipinski	Yes; 0 violation	
Ghose	No; 1 violation: WLOGP<-0.4	
Veber	Yes	
Egan	Yes	
Muegge	No; 1 violation: XLOGP3<-2	
Bioavailability Score	0.55	
Medicinal Chemistry :		
PAINS	0 alert	
Brenk	0 alert	
Leadlikeness	No; 1 violation: MW<250	
Synthetic accessibility		
Linustatin	Water Solubility :	
	Class	Soluble
	Pharmacokinetics :	
	GI absorption	Low
	BBB permeant	No
	P-gp substrate	Yes
	CYP1A2 inhibitor	No
	CYP2C19 inhibitor	No
	CYP2C9 inhibitor	No
	CYP2D6 inhibitor	No
	CYP3A4 inhibitor	No
	Log K_p (skin permeation)	-11.51 cm/s
Lipophilicity :		
Consensus Log $P_{o/w}$	-2.84	
Druglikeness :		
Lipinski	No; 2 violations: NorO>10, NHorOH>5	
Ghose	No; 1 violation: WLOGP<-0.4	
Veber	No; 1 violation: TPSA>140	
Egan	No; 1 violation: TPSA>131.6	
Muegge	No; 4 violations: XLOGP3<-2, TPSA>150, H-acc>10, H-don>5	

	Bioavailability Score	0.17
	Medicinal Chemistry :	
	PAINS	0 alert
	Brenk	0 alert
	Leadlikeness	No; 1 violation: MW>350
	Synthetic accessibility	5.67
Neolinustatin	Water Solubility :	
	Class	Soluble
	Pharmacokinetics :	
	GI absorption	Low
	BBB permeant	No
	P-gp substrate	Yes
	CYP1A2 inhibitor	No
	CYP2C19 inhibitor	No
	CYP2C9 inhibitor	No
	CYP2D6 inhibitor	No
	CYP3A4 inhibitor	No
	Log K_p (skin permeation)	-11.22 cm/s
	Lipophilicity :	
	Consensus Log $P_{o/w}$	-2.45
	Druglikeness :	
	Lipinski	No; 2 violations: NorO>10, NHorOH>5
	Ghose	No; 1 violation: WLOGP<-0.4
Veber	No; 1 violation: TPSA>140	
Egan	No; 1 violation: TPSA>131.6	
Muegge	No; 4 violations: XLOGP3<-2, TPSA>150, H-acc>10, H-don>5	
Bioavailability Score	0.17	
	Medicinal Chemistry :	
	PAINS	0 alert
	Brenk	0 alert
	Leadlikeness	No; 1 violation: MW>350
	Synthetic accessibility	5.79
SDG	Water Solubility :	
	Class	Soluble
	Pharmacokinetics :	
	GI absorption	Low
	BBB permeant	No
	P-gp substrate	No
	CYP1A2 inhibitor	No
	CYP2C19 inhibitor	No
	CYP2C9 inhibitor	No
	CYP2D6 inhibitor	No
	CYP3A4 inhibitor	No
Log K_p (skin permeation)	-10.96 cm/s	
Lipophilicity :		
Consensus Log $P_{o/w}$	-1.14	
Druglikeness :		
Lipinski	No; 3 violations: MW>500, NorO>10, NHorOH>5	

	<p> Ghose No; 4 violations: MW>480, WLOGP<-0.4, MR>130, #atoms>70 Veber No; 2 violations: Rotors>10, TPSA>140 Egan No; 1 violation: TPSA>131.6 Muegge No; 4 violations: MW>600, TPSA>150, H-acc>10, H-don>5 Bioavailability Score 0.17 </p>
	Medicinal Chemistry :
	<p> PAINS 0 alert Brenk 0 alert Leadlikeness No; 2 violations: MW>350, Rotors>7 Synthetic accessibility 6.71 </p>
Lotaustralin	Water Solubility :
	Class Soluble
	Pharmacokinetics :
	GI absorption High
	BBB permeant No
	P-gp substrate Yes
	CYP1A2 inhibitor No
	CYP2C19 inhibitor No
	CYP2C9 inhibitor No
	CYP2D6 inhibitor No
	CYP3A4 inhibitor No
	Log K_p (skin permeation) -9.13 cm/s
	Lipophilicity :
	Consensus Log $P_{o/w}$ -1.12
Druglikeness :	
<p> Lipinski Yes; 0 violation Ghose No; 1 violation: WLOGP<-0.4 Veber Yes Egan Yes Muegge Yes Bioavailability Score 0.55 </p>	
Medicinal Chemistry :	
<p> PAINS 0 alert Brenk 0 alert Leadlikeness Yes Synthetic accessibility 4.62 </p>	

II. Discussion

L'allopurinol présente quatre liaisons d'hydrogène par contre les cinq autres inhibiteurs présentent deux à 16 liaisons d'hydrogène.

Les résultats précédents ont montré que les inhibiteurs linamarin, linustatin, lotaustralin et neolinustatin possèdent une énergie d'interaction moins que le médicament de référence de la maladie de la goutte qui est l'allopurinol dont son énergie est égale à -5,6 kcal/mol, sauf le SDG qui contient une énergie d'interaction égale -4,5 kcal/mol.

Nous avons remarqué que les interactions entre l'enzyme et lotaustralin sont nombreuses par rapport les interactions avec l'allopurinol. Les interactions de l'enzyme qui contient lotaustralin sont avec les trois acides aminés catalytiques (Gln768, Arg913, Glu1262) par contre dans le cas de l'allopurinol, nous avons remarqué 2 acides aminés catalytiques (Glu1262, Arg913).

Les deux composés (Linamarin et lotaustralin) qui sont des candidats médicamenteux potentiels n'avaient pas enfreint la règle de Lipinski.

L'indice d'absorption gastro-intestinale a été indiqué comme étant faible pour le linamarin, le linustatin, le neolinustatin et le SDG mais élevé pour le lotaustralin.

Conclusion

Le but principal de notre travail est la recherche d'une nouvelle molécule thérapeutique dans le domaine de la pathologie de maladie de la goutte, en utilisant le moyen de simulations bioinformatiques.

Dans ce présent travail, nous nous sommes intéressés à l'inhibition de l'enzyme XO qui est impliqué dans la maladie de la goutte, et pour cela on a utilisé les plantes médicinales. Pour étudier la capacité de ces plantes, nous avons utilisés le docking moléculaire pour expliquer les interactions et le type d'inhibition.

Les résultats de docking basé sur l'énergie de liaison entre les 5inhibiteurs et la XO ; montrent que les composés linamarin, linustatin, lotaustralin et neolinustatin sont les quatre meilleurs inhibiteurs de la XO et que l'inhibiteur linustatin présente la moindre énergie des liaisons qui égale à -7,8 kcal/mol par rapport aux autres inhibiteurs.

Enfin, l'étude in silico portant sur l'évaluation des différentes propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques a montré que le composé lotaustralin possède un bon profil ADME.

A l'avenir et comme perspectives, il conviendrait de consacrer de cette étude, de tester l'activité biologique de l'inhibiteur lotaustralin nouvellement proposé par une étude expérimentale in vitro et/ou in vivo pour confirmer les résultats théoriques réalisés in silico.

Pour les goutteux, nous proposons ces conseils :

- ✓ Réduire lentement un surpoids éventuel (max. 1/2 kg par semaine).
- ✓ Eviter les boissons alcoolisées (surtout la bière et les spiritueux) mais aussi la bière sans alcool.
- ✓ Limiter la consommation de viande, abats, poisson et fruits de mer.
- ✓ Inscire des journées végétariennes dans son plan de menus.
- ✓ Lors d'une crise aiguë de goutte, boire le plus d'eau possible et consulter son médecin.

Références Bibliographique

1. **Adjadj, M(2009).** Propriétés antioxydants et activité inhibitrice de la xanthine oxydase des extraits de la plante médicinale Ajugaiva (L.) Schreber. Université Mentouri Constantine, P 3, 7
2. **Aidoud, A., Sammoudi, R. (2016).** Plantes Médicinales Anti-rhumatismales du Sahara Algérien.
3. **Allam, L. (2020).** Conception et evaluation des molecules anticancereuses par approches in silico inhibiteurs des Kinases AKT1 Et LMTK3. Université Mohammed V de Rabat, P101-104.
4. **Benarous, K., Benguechoua, M., Ghibeche, A.(2018).** Antiallergy Drugs as Potent Inhibitors of Lipase with Structure-Activity Relationships and Molecular Docking. Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry, 2018, 17, P 7.
5. **Bouacherine, R., & Benrabia, H. (2017).** Biodiversité et valeur des plantes médicinales dans la phytothérapie : Cas de la région de BEN SROUR (M'sila) (Doctoral dissertation, Université de m'sila), P 1.
6. **Bou-Salah, L., Benarous, K., Linani, A., Bombarda, I., & Yousfi, M. (2020).** In vitro and in silico inhibition studies of five essential oils on both enzymes human and bovine xanthine oxidase. Industrial Crops and Products, 143, 111949.
7. **Chine, K., Mustefaoui, N., Nebeg, K. (2020).** Etude in silico et in vitro de l'effet inhibiteur de quelques complexes organométalliques sur la xanthine oxydase humaine. Thèse de master. Université Amar Telidji – Laghouat, P 27.
8. **Cicero, A. F., Fogacci, F., Cincione, R. I., Tocci, G., & Borghi, C. (2021).** Clinical effects of xanthine oxidase inhibitors in hyperuricemic patients. Medical Principles and Practice, 30(2), 122-130.
9. **Geng, Q., Zhang, H., Cui, Y., Wei, Q., & Wang, S. (2021).** Febuxostat mitigates IL-18-induced inflammatory response and reduction of extracellular matrix gene. American Journal of Translational Research, 13(3), 979.
10. **Hamlaoui, I. (2014).** Etude théorique des réactions enzymatiques : Cas de l'inhibition de la xanthine oxydase par de nouvelles chalcones. Université Constantine1, P 1,9.
11. **Heval, D. (2020).** La goutte : nouveautés en 2020 et particularités en Polynésie Française. Université de Bordeaux.
12. **Hugo, J. (2021).** La crise de goutte : définition, symptômes, traitement.

13. **Jean-Paul Marre, (2019).** Goutte : l'acide urique bas protège de la crise douloureuse. Rhumatologue, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris.
14. **JOYEUX H.** l'alimentation ou la troisième médecine. 5ème ed 2004. 617 p.
15. **Kimiyoshi ,I ., Yoshihiro ,A ., Ken, O ., Takeshi ,N.(2012).** Mutations Associated with Functional Disorder of Xanthine Oxidoreductase and Hereditary Xanthinuria in Humans. International Journal of Molecular Sciences. 2012, 21, P15481.
16. **Larbi, A., Rabahi, K. (2017).** Etude in silico de l'inhibition de la xanthine oxydase .Université akli mohand oulhadj .Bouira, P4-10.
17. **Murdoch, R., Barry, M. J., Choi, H. K., Hernandez, D., Johnsen, B., Labrador, M., ... & Dalbeth, N. (2021).** Gout, Hyperuricaemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) common language definition of gout. RMD open, 7(2), e001623.
18. **Pan, Y., Lu, Z., Li, C., Qi, R., Chang, H., Han, L., & Han, W. (2021).** Molecular Dockings and Molecular Dynamics Simulations Reveal the Potency of Different Inhibitors against Xanthine Oxidase. *ACS omega*, 6(17), 11639-11649.
19. **Pascart, T., Latourte, A., Flipo, R. M., Chalès, G., Coblentz-Baumann, L., Cohen-Solal, A., ... & Bardin, T. (2020).** 2020 recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout : urate-lowering therapy. *Joint Bone Spine*, 87(5), 395-404.
20. **Rabhi, F., Chaib K. (2019).** Etude in silico et in vitro de l'effet inhibiteur de quelques médicaments anti-inflammatoires sur la xanthine oxydase bovine. Thèse de master. Université Amar Telidji – Laghouat, P 5.
21. **Rubino, M. (2014).** La goutte en 2014. la pathologie et ses traitements, rôle du pharmacien d'officine. Université Toulouse III Paul Sabatier, P 58.
22. **Sahai, R., Sharma, P. K., Misra, A., & Dutta, S. (2019).** Pharmacology of the Therapeutic Approaches of Gout. In *Gout*. IntechOpen. P5, 11.
23. **Schlienger, J. L. (2014).** L'histoire des tourments de la podagre (goutte). *Médecine des maladies Métaboliques*, 8(2), 230-234.
24. **Schmidt, H., Kelley, E., Straub, A. (2019).** The Impact of Xanthine Oxidase (XO) on Hemolytic Diseases. *Redox Biology*, 21, 101072, P 2.
25. **Scuiller, A., Pascart, T., Bernard, A., & Oehler, E. (2020).** La maladie goutteuse. *La Revue de Médecine Interne*, 41(6), 396-403.
26. **Sedrati, A., Bakhti, W. (2020).** Conception par modélisation et criblage virtuel d'inhibiteurs de récepteur LSD1. Université Mohamed Khider de Biskra, P 42.

27. Serseg, T., Benarous, K(2018). The Inhibitory Effect of Some Drugs on Candida rugosa Lipase and Human Pancreatic Lipase : In vitro and In silico Studies. Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets, 2018, 18, 000-000. p2.
28. Tanaka, Y., Nagoshi, T., Yoshii, A., Oi, Y., Takahashi, H., Kimura, H., ... & Yoshimura, M. (2021). Xanthine oxidase inhibition attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice. Free Radical Biology and Medicine, 162, 298-308.
29. Thomas.B ;(2010).Plantes aromatiques médicinales .P06.
30. Zemouri, R., Dehamchi, A. (2019). Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de l'ADAMTS-5 pour le traitement de l'arthrose. Université Mentouri Constantine, P 21.
31. Zhang, C., Wang, R., Zhang, G., & Gong, D. (2018). Mechanistic insights into the inhibition of quercetin on xanthine oxidase. International journal of biological macromolecules, 112, 405-412.

Références webographies

1. <https://francais.medscape.com/features/diaporama/3355905>
2. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/goutte/symptomes-diagnostic-evolution>
3. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sante-du-quotidien/2519002-anti-inflammatoire-non-steroidien-ains-definition-liste-sans-ordonnance/>
4. <https://drseb.com/fr/crise-de-goutte/adenuric/>
5. <http://www.pdb.org>
6. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>
7. <http://www.swissadme.ch/>
8. <https://lespratiques.com/trucs-et-astuces-sante/eviter-les-crisis-de-goutte-naturellement/>
9. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/goutte/definition-facteurs-favorisants>.

Résumé

La goutte est une maladie rhumatologique, inflammatoire et métabolique touchant une ou plusieurs articulations. Dans notre travail, nous sommes focalisés sur le traitement de la goutte basé sur l'inhibition de la xanthine oxydase qui catalyse l'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine et de la xanthine en acide urique, son hyperactivité entraîne le dépôt de cristaux d'urate dans les articulations. Pour réaliser ce travail, en faisant appel à la méthode d'amarrage moléculaire par le programme AutoDockVina qui a été utilisé pour étudier l'inhibition de la XO par divers composés afin d'identifier le meilleur. L'amarrage moléculaire des 5 composés fait ressortir le composé linustatin avec la plus faible valeur de leur énergie d'interaction soit -7,8 Kcal/mol, se présent comme nouveau inhibiteur théoriquement plus sélectif et affin envers XO.

Mots clés : Goutte, xanthine oxydase, inhibition, amarrage moléculaire, AutoDock Vina.

Abstract

Gout is a rheumatological, inflammatory and metabolic disease affecting one or more joints. In our work, we are focused on the treatment of gout based on the inhibition of xanthine oxidase which catalyzes the oxidation of hypoxanthine into xanthine and xanthine into uric acid, its hyperactivity leads to the deposition of urate crystals in the joints. To carry out this work, using the method of molecular docking by the program AutoDockVina which was used to study the inhibition of XO by various compounds to identify the best. The molecular docking of the 5 compounds brings out the compound linustatin with the lowest value of their interaction energy, that is -7,8 Kcal/mol, presenting itself as a new inhibitor theoretically more selective and affine towards XO.

Keywords: Gout, xanthine oxidase, inhibition, molecular docking, AutoDock Vina.

المخلص

النقرس مرض روماتيزمي التهابي ابيضي يصيب مفصل واحد او أكثر. في بحثنا هذا سلطنا الضوء على علاج مرض النقرس الذي يعتمد على تثبيط انزيم الكزانثين اوكسيداز الذي يحفز أكسدة هيبوكزانثين إلى الكزانثين والكزانثين إلى حمض البولييك، ويؤدي فرط نشاطه إلى ترسب بلورات اليورات في المفاصل. لتنفيذ هذا العمل قمنا باستخدام طريقة الارساء الجزيئي بواسطة برنامج AutoDockVina الذي تم استخدامه لدراسة تثبيط الكزانثين اوكسيداز بواسطة مركبات مختلفة من أجل تحديد الأفضل. الارساء الجزيئي للمركبات الخمسة جعلنا نختار المركب linustatin كمثبط جديد محتمل لإنزيم كزانثين اوكسيداز. مع تسجيل طاقة ارتباط تقدر ب: -7,8 ك/مول.

الكلمات المفتاحية: النقرس، كزانثين اوكسيداز، تثبيط، الارساء الجزيئي، AutoDock Vina.