

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
جامعة عمار ثليجي بالأغواط
UNIVERSITÉ AMAR TÉLIDJI LAGHOUAT
كلية العلوم
FACULTÉ DES SCIENCES
قسم البيولوجيا
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Projet de Fin d'Étude

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Filière : Sciences Biologiques

Option : Pharmacotoxicologie

Thème

Etude in-silico de l'activité anti-inflammatoire de *Lobaria pulmonaria* contre la 5-lipooxygénase

Présenté par :

- BOUCHRIA Inas Ahlam
- BELKHEIRI Amal

Soutenue publiquement le 25/06/2025 devant les membres de jury :

- Président : Pr. SAIDI Radhwane Profeseur UAT-Laghouat
- Examineur : M. LEBOUKH Mourad MAA UAT-Laghouat
- Promoteur : Dr. SIFI Ibrahim MCA UAT-Laghouat

Année universitaire 2024-2025

Remerciement

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements et notre profonde reconnaissance à tous ceux et celles qui de près ou de loin, nous ont accompagnés et qui nous ont tant appris au cours de cette longue expérience avec gentillesse et amour.

Nous remercions Dieu tout puissant de nous avoir donné le courage, la force et la patience d'achever ce modeste travail.

*Le plus sincère remerciement revient à notre encadrant **Dr. Sifi Obrahim** pour ses constants disponibilités, ses précieux conseils, sa patience et sa supervision éclairé a été d'une aide précieuse tout au long du processus. Nous vous remercions d'avoir mis autant de volonté et d'attention à notre travail.*

Nous tenons à exprimer notre plus profonde gratitude à Pr. Saidi Radhuane pour l'honneur qu'il nous fait en présidant le jury de notre mémoire de master. Votre expertise, vos précieux conseils et vos remarques constructives ont grandement contribué à l'amélioration et à l'enrichissement de ce travail.

Nous souhaitons également adresser un remerciement particulier à Dr. Leboukh Mourad pour avoir d'examiner attentivement notre travail.

Nous sommes également reconnaissants envers tous les intervenants professionnels et membres de l'équipe pédagogique de l'université Amar Ehlidji, Faculté des Sciences, Département de Biologie, pour leur aide et leur soutien dans les démarches administratives et pour la qualité de leur formation.

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut. . Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, le respect, et la reconnaissance. . .

Dédicace

Je dédie ce mémoire de fin d'études À mes chers parents, À mon très cher père, tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse, Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours.

À la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; maman que je t'adore.

À mes adorables sœurs Khadidja, Afaï et Ahlam, son mari avec petite fille Hiba Allah l'amour de mon cœur et mon cher frère Mohamed Ishak, et à ma cher amis Inas.

À mon fiancé Yazid, Cette réussite, je te la dédie. Par ta patience, ton soutien sans faille et ton amour inconditionnel, tu m'as permis de traverser cette aventure académique avec sérénité et confiance. Merci d'avoir cru en moi, même dans les moments de doute. Tu es ma source de motivation, mon pilier, et sans toi, ce parcours n'aurait pas eu la même saveur. Je suis fière de tout ce que nous avons accompli ensemble.

Enfin, je présente mes remerciements à tous ceux qui m'ont aidé Chacun en son nom et chacun à sa place pour leurs orientations et leurs conseils.

Amal

Dédicace

*Alhamdoulillah, qui m'a accordé la force, la patience et la sagesse
nécessaires pour accomplir ce travail.*

*Louange à Dieu pour ses bienfaits innombrables et Son soutien tout au
long de ce parcours.*

À mes chers parents,

Ma source d'amour, de soutien et de motivation.

*Merci pour vos prières, vos encouragements, vos sacrifices et votre
présence inestimable.*

Cette réussite vous est dédiée.

*À mes enseignants et encadreurs, je vous remercie sincèrement pour
votre disponibilité, vos conseils avisés et votre accompagnement tout au
long de ce mémoire.*

*À mes sœurs Zineb, Djihad, Zahra et mes frères Youssef, Hicham
et Yacine*

À mes très chers amis Lina et Amal

*À toutes les personnes qui m'ont soutenue, de près ou de loin, par un
mot, un geste, un sourire ou une pensée. . .*

Je vous suis profondément reconnaissante.

Enfin, à ceux qui ont cru en moi quand je doutais,

Merci du fond du cœur

Inas Ahlam

Résumé

L'inflammation est un processus naturel qui aide le système immunitaire à combattre les infections et à réparer les tissus endommagés. Il s'agit d'une réponse à diverses menaces physiques, chimiques ou biologiques visant à protéger l'intégrité de l'organisme. Cette réponse cible les agressions externes et internes pour neutraliser les agents nocifs et guérir les tissus endommagés. La 15-lipoxygénase (LOX) joue un rôle crucial dans les médiateurs pro-inflammatoires. Cette étude visait à évaluer l'activité anti-inflammatoire potentielle de composés bioactifs issus de *Lobaria pulmonaria* par des méthodes in-silico. Les résultats montrent que les ligands comme le Stictic acid (-7.4 kcal/mol) et le Pulmonarianin (-7.0 kcal/mol) présentent les énergies de liaison les plus faibles, indiquant une affinité élevée pour le site actif de l'enzyme. Les différents types de liaisons observés, notamment les interactions Pi-cation et les liaisons hydrogène, suggèrent des mécanismes d'interaction complexes. Les distances de liaison varient, avec des valeurs allant de 2.01 à 5.34 Å, ce qui pourrait influencer l'activité enzymatique. Ces résultats soulignent l'importance de ces ligands comme candidats potentiels pour le développement de nouveaux inhibiteurs de la 15-LOX. Après cette étude en vue que *Lobaria pulmonaria* peut être un anti-inflammatoire, mais pour validée les résultats il nécessite d'autre études complémentaire (in-vivo et in-vitro).

Mots clés : *Lobaria pulmonaria*, Docking, l'inflammation, 15-lipoxygenase (LOX).

Abstract

Inflammation is a natural process that helps the immune system fight infections and repair damaged tissues. It is a response to various physical, chemical, or biological threats aimed at protecting the integrity of the organism. This response targets external and internal aggressions to neutralize harmful agents and heal damaged tissues. 15-lipoxygenase (LOX) plays a crucial role in pro-inflammatory mediators. This study aimed to evaluate the potential anti-inflammatory activity of bioactive compounds derived from *Lobaria pulmonaria* using in-silico methods. The results show that ligands such as Stictic acid (-7.4 kcal/mol) and Pulmonarianin (-7.0 kcal/mol) exhibit the lowest binding energies, indicating a high affinity for the active site of the enzyme. The various types of bonds observed, including Pi-cation interactions and hydrogen bonds, suggest complex interaction mechanisms. The binding distances vary, with values ranging from 2.01 to 5.34 Å, which could influence enzymatic activity. These results highlight the importance of these ligands as potential candidates for the development of new inhibitors of 15-LOX. After this study, it appears that *Lobaria pulmonaria* may act as an anti-inflammatory agent, but to validate the results, further complementary studies (in vivo and in vitro) are required.

Keywords: *Lobaria pulmonaria*, Docking, Inflammation, 5-Lipoxygenase (LOX).

الملخص

الالتهاب هو عملية طبيعية تساعد الجهاز المناعي على محاربة العدوى وإصلاح الأنسجة التالفة. وهو استجابة لمختلف التهديدات الفيزيائية أو الكيميائية أو البيولوجية تهدف إلى حماية سلامة الكائن الحي. تستهدف هذه الاستجابة الاعتداءات الخارجية والداخلية من أجل تحييد العوامل الضارة وشفاء الأنسجة التالفة. تلعب 15-ليبوكسيجيناز (LOX) دورًا حاسمًا في الوسائط المؤيدة للالتهابات. كانت هذه الدراسة تهدف إلى تقييم النشاط المحتمل لمركبات بيولوجية نشطة مشتقة من *Lobaria pulmonaria* من خلال طرق الحوسبة. تظهر النتائج أن الروابط مثل حمض الستيك (-7.4 كيلو كالوري/مول) و Pulmonarianin (-7.0 كيلو كالوري/مول) تظهر أدنى طاقات ارتباط، مما يشير إلى وجود شغف عالٍ لموقع الإنزيم النشط. تشير الأنواع المختلفة من الروابط الملاحظة، بما في ذلك تفاعلات Pi-cation والروابط الهيدروجينية، إلى آليات تفاعل معقدة. تتفاوت مسافات الارتباط، مع قيم تتراوح بين 2.01 و 5.34 Å، مما قد يؤثر على النشاط الإنزيمي. تسلط هذه النتائج الضوء على أهمية هذه الروابط كمرشحين محتملين لتطوير مثبطات جديدة لـ LOX-15. بعد هذه الدراسة، يبدو أن *Lobaria pulmonaria* قد تعمل كعامل مضاد للالتهابات، ولكن لتأكيد النتائج، يتطلب الأمر دراسات تكميلية إضافية (داخل الجسم وخارجه).

الكلمات المفتاحية: *Lobaria pulmonaria*، الالتهاب، إنزيم 15-Lipoxygenase، الإرساء الجزئي.

Sommaire

<i>Remerciement</i>	ii
<i>Dédicace</i>	iii
Résumé.....	v
Abstract.....	vi
الملخص.....	vii
Liste des figures	ix
Liste des tableaux.....	x
Introduction	1
CHAPITRE I : L'INFLAMMATION	3
1. L'inflammation.....	4
1.1. Définition de l'inflammation	4
1.2. Les types de l'inflammation	4
1.3. Les médiateurs de l'inflammation.....	7
1.4. Pathologies inflammatoires	8
2. Les anti-inflammatoires.....	8
2.1. Anti- inflammatoires stéroïdes (AIS)	8
2.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	9
2.3. Anti-inflammatoire d'origine végétale (synthétique).....	9
CHAPITRE II : MATÉRIEL ET MÉTHODES	11
1. Matériel végétale	12
1.1. <i>Lobaria pulmonaria</i>	12
1.2. Description de <i>Lobaria pulmonaria</i>	12
1.3. Répartition et habitat	13
1.4. Utilisations traditionnelles de <i>Lobaria pulmonaria</i>	13
2. Le Docking moléculaire	14
2.1. Principe.....	14
2.2. Programmes.....	14
2.3. Banques de données.....	15
3. L'étude in-silico sur 15-LOX.....	16
3.1. Préparation des protéines (3O8Y)	16
3.2. Préparation des ligands.....	16
CHAPITRE III : RÉSULTATS et DISCUSSION	17
1. Résultats in-silico	18
2. Discussion	27
CONCLUSION	28
Conclusion et perspectives.....	29
Références bibliographiques	30

Liste des figures

Figure 1 : Les signes de l'inflammation.....	4
Figure 2 : La phase vasculaire de l'inflammation aiguë.....	5
Figure 3 : La phase cellulaire de l'inflammation aiguë	6
Figure 4 : Les médiateurs de l'inflammation. (Henrotin Y et al.2001)	7
Figure 5 : Photos représentatif de l'espèce <i>Lobaria pulmonaria</i>	12
Figure 6 : Principe général de Docking moléculaire.....	14
Figure 7 : Forme 3D de l'Interactions entre le ligand Rhizonaldehyde et les acides aminés de 3o8y.....	18
Figure 8 : Forme 2D de l'Interactions entre le ligand Rhizonaldehyde et les acides aminés de 3o8y.....	18
Figure 9 : Forme 3D de l'Interactions entre le ligand Rhizonyl alcohol et les acides aminés de 3o8y.....	19
Figure 10 : Forme 2D de l' : Interactions entre le ligand Rhizonyl alcohol et les acides aminés de 3o8y	19
Figure 11 : Interactions entre le ligand pulmonarianin et les acides aminés de 3o8y.....	20
Figure 12 : Forme D de l'Interactions entre le ligand pulmonarianin et les acides aminés de 3o8y.....	20
Figure 13 : Interactions entre le ligand ergosterol-5,8 peroxide et les acides aminés de 3o8y	21
Figure 14 : Forme 2D de l'Interactions entre le ligand ergosterol-5,8 peroxide et les acides aminés de 3o8y.....	21
Figure 15 : Forme 3D de l'Interactions entre le ligand de l'isidiophorin et les acides aminés de 3o8y	22
Figure 16 : Forme 2D de l'intéraction entre le ligand de l'isidiophorin et les acides aminés de 3o8y.....	22
Figure 17 : Forme 3D de l'Interactions entre le ligand stictic acid avec les acides aminés de 3o8y.....	23
Figure 18 : Forme 2D de l'Interactions entre le ligand stictic acid avec les acides aminés de 3o8y.....	23
Figure 19 : Forme 3D de l'Interactions entre le ligand vesuvianic acid avec les acides aminés de 3o8y	24
Figure 20 : Forme de l'Interactions entre le ligand vesuvianic acid avec les acides aminés de 3o8y.....	24
Figure 21 : Forme 3D de l'Interactions entre le ligand Qeurchetine avec les acides aminés de 3o8y.....	25
Figure 22 : Forme 2D de l'Interactions entre le ligand stictic acid avec les acides aminés de 3o8y.....	25

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les médiateurs cellulaires, leur origine cellulaire et leurs effets biologiques (Murphy, 2008 ;Zeghal, 2013 ; Diallo, 2014)	7
Tableau 2 : L'activité anti-inflammatoire de quelques plantes médicinales (Maione et al., 2016 ; Ghasemian et al., 2016 ; Abu Bakar et al., 2018)	10
Tableau 3 : Tableau de principaux programmes du docking moléculaire	15
Tableau 4 : Résultats de docking sur 15-lipoxygénase (15-LOX),.....	26

INTRODUCTION

Introduction

L'inflammation est l'un des événements courants dans la majorité des maladies débilitantes aiguës et chroniques et représente une cause principale de morbidité à l'ère actuelle du mode de vie moderne (Dewanjee et al., 2013). Elle implique un réseau complexe de nombreux médiateurs, une variété de cellules immunitaires et l'exécution de multiples voies (Kulkarni et al, 2006 ; Germolec et al, 2018). L'inflammation est une réponse défensive d'un organisme contre l'invasion par des corps étrangers comme les bactéries, les parasites et les virus. Une réponse inflammatoire aiguë se manifeste par une rougeur, une chaleur, un gonflement, une douleur et une perte de fonction (Ferrero-Miliani et al., 2007). L'augmentation de la perméabilité vasculaire, l'accélération du flux sanguin et la sensibilisation des fibres nerveuses sont respectivement associées à un gonflement, une rougeur et une douleur (Calixto et al., 2003). Les effets protecteurs de la cascade inflammatoire et le potentiel de destruction des tissus sont généralement équilibrés à l'état normal.

La thérapie actuelle des maladies inflammatoires est limitée aux agents anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. L'utilisation chronique de ces médicaments entraînerait des effets indésirables graves tels que des anomalies gastro-intestinales, cardiovasculaires et rénales (Oguntibeju, 2018). Il existe un besoin massif d'explorer de nouveaux agents anti-inflammatoires à action sélective et à moindre toxicité.

Les plantes et les phytoconstituants isolés sont des sources prometteuses et intéressantes de nouveaux anti-inflammatoires (Goetz, 2011). L'évaluation systématique des phytoconstituants peut faciliter l'identification et le développement de pistes anti-inflammatoires potentielles à partir de sources naturelles (Patil et al., 2019). Des extraits bruts entiers de plantes ont été largement étudiés au cours des dernières décennies et plusieurs plantes se sont avérées avoir une activité anti-inflammatoire (Sofowora et al., 2013) grâce à la présence des métabolites secondaires tel que les alcaloïdes, les flavonoïdes, les polyphénols et les terpènes (Narayanaswamy et Veeraragavan, 2020). Il a été proposé que les polyphénols soient utiles comme thérapie adjuvant pour leur effet anti-inflammatoire potentiel, associé à une activité antioxydant (Hussain et al, 2016).

Le docking moléculaire est une nouvelle approche visant à simuler l'affinité d'un très grand nombre de ligands pour une cible thérapeutique donnée, plus simple à mettre en place, plus rapide à un coût bien moindre que les criblages expérimentaux. (Meslamani, 2012). Actuellement, il existe un méritoire nombre de logiciel de docking moléculaire comme le

programme AutoDock qui a déjà appui à la composition de nouveaux médicaments. Effectivement, AutoDock a été utilisé de manière intensive et pertinente dans le développement préclinique de la molécule, dont la distribution sur le marché américain a été autorisée fin 2007 par la FDA.

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à l'étude théorique par modélisation et simulation moléculaire des interactions protéine-ligand entre 8 molécules et l'enzyme cible déjà mentionnée.

Le principe de ce travail est d'évaluer l'activité anti-inflammatoire issu d'une plante médicinale algérienne du genre : *Lobaria pulmonaria*, en effectuant plusieurs essais in-silico.

Pour mettre en œuvre cette étude, le travail a été divisé en quatre chapitres :

- Le premier chapitre : portait sur inflammations
- Le deuxième chapitre : était consacré à les anti-inflammatoires
- Le troisième chapitre : comprend le matériel, les méthodes,
- Le quatrième chapitre : les résultats et la discussion.
- Enfin, une conclusion résumant notre travail et les résultats obtenus.

CHAPITRE I : L'INFLAMMATION

1. L'inflammation

1.1. Définition de l'inflammation

L'inflammation est un processus physiologique généralement bénéfique, dont l'objectif principal est de mobiliser le système immunitaire pour éliminer les agents pathogènes et réparer les lésions tissulaires (Bounihi, 2016). Elle représente une réponse de l'organisme à diverses agressions, qu'elles soient physiques, chimiques ou biologiques, et vise à maintenir l'intégrité de l'organisme (Belbagra et Bouguerra, 2021). L'inflammation est une réponse immunitaire essentielle et complexe de l'organisme face à une agression, qu'elle soit d'origine externe (comme une infection, une brûlure, une allergie ou un traumatisme) ou interne (comme une réaction auto-immune) ((Barton, 2008 ; Khaldi, 2015 ; Desmier, 2016). Cette réaction vise à neutraliser l'agent pathogène, qu'il soit chimique, physique ou biologique, et à réparer les tissus endommagés.

Les agents responsables de l'inflammation, appelés agents phlogogènes, peuvent être variés : ils incluent des bactéries, des virus, des parasites, des toxines, ou même des substances naturelles comme le pollen. Dans certains cas, l'inflammation peut être déclenchée par des auto-antigènes, lorsque le système immunitaire attaque les propres constituants de l'organisme (Rousselet et al. 2005).

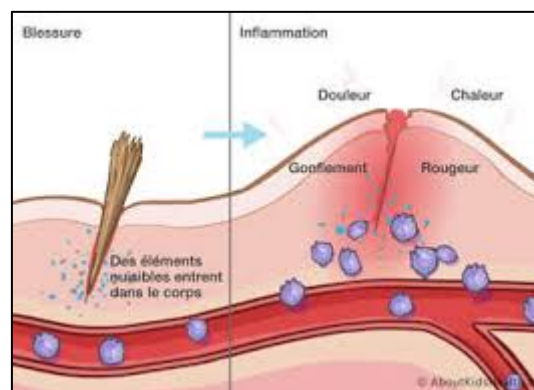


Figure 1 : Les signes de l'inflammation

1.2. Les types de l'inflammation

L'inflammation aiguë

L'inflammation aiguë est un processus physiologique bien connu, dont les signes cardinaux ont été décrits depuis l'Antiquité dans les traités de médecine grecque sous la forme de l'expression « Rubor et Tumor cum Calore et Dolore » (rougeur, gonflement, chaleur et douleur). Ce type d'inflammation est déclenché par diverses causes, notamment :

- *Traumatismes* : blessures physiques qui endommagent les tissus.
- *Infections* : causées par des agents pathogènes tels que des bactéries, des virus ou des champignons.
- *Réactions à des substances irritantes* : qu'elles soient endogènes (produites par l'organisme) ou exogènes (provenant de l'extérieur).
- *Agents physiques* : tels que la chaleur, le froid ou les radiations.

L'inflammation aiguë évolue en trois phases distinctes :

- **Phase Vasculaire** (vasoconstriction réflexe ; vasodilatation ; Augmentation de la viscosité sanguine ; margination des leucocytes ; diapédèse ; augmentation de la Perméabilité Vasculaire).
- **Phase Cellulaire** (afflux extravasculaire des leucocytes ; polynucléaires neutrophiles ; macrophages ; phagocytose ; libération d'enzymes hydrolytiques ; nettoyage du foyer inflammatoire).
- **Phase de Résolution** (rétablissement de l'homéostasie ; réparation tissulaire ; régulation de la réponse inflammatoire)

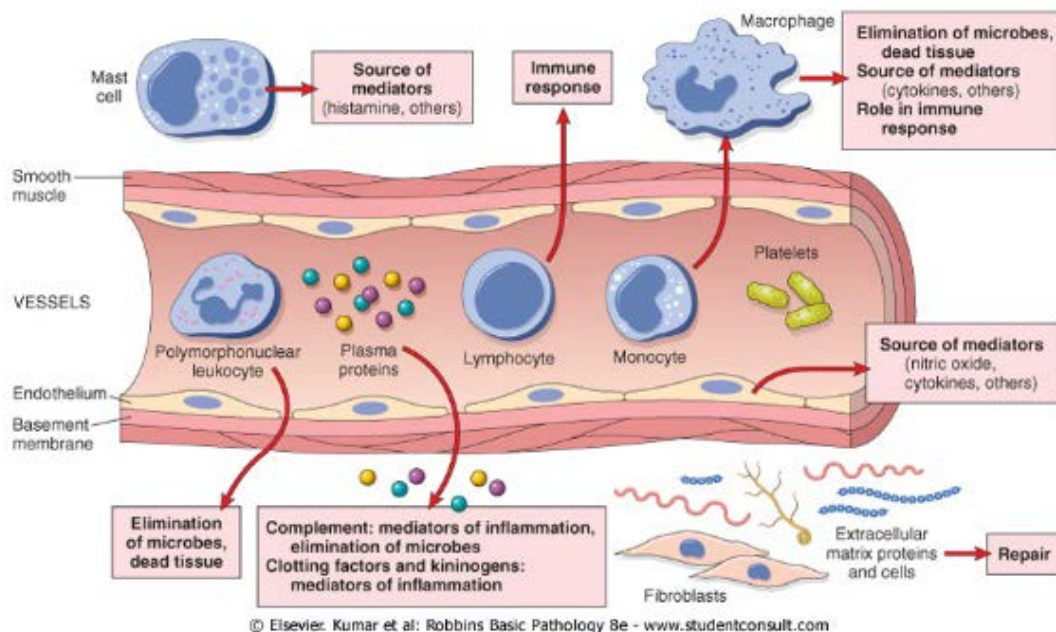


Figure 2 : La phase vasculaire de l'inflammation aiguë

Phase cellulaire de la réponse inflammatoire amplification

Recrutement et pré-activation des cellules inflammatoires

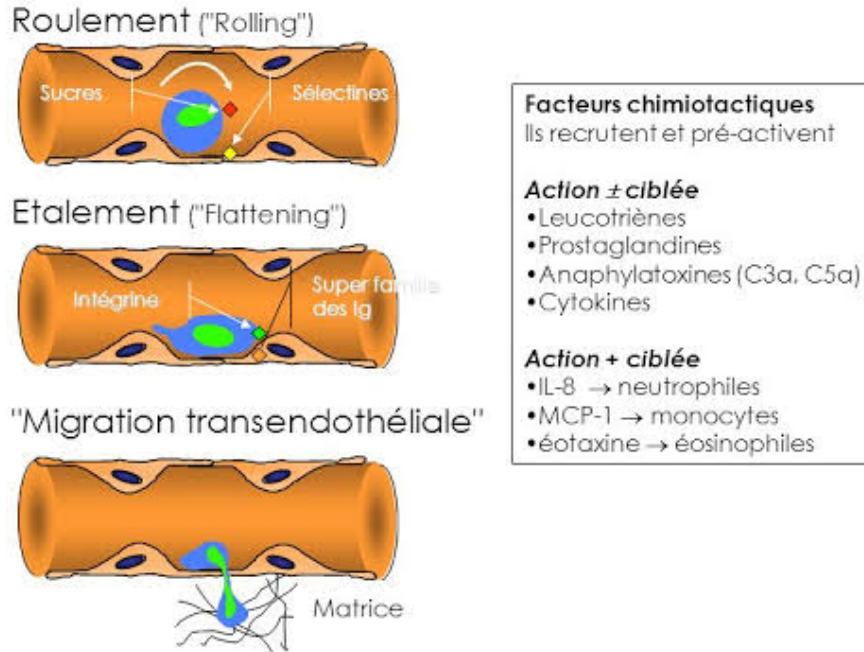


Figure 3 : La phase cellulaire de l'inflammation aiguë

L'inflammation chronique

L'inflammation chronique est un processus pathologique complexe qui résulte d'une réponse inflammatoire prolongée, souvent en raison d'une incapacité à résoudre une inflammation aiguë. Ce type d'inflammation peut avoir des conséquences graves sur la santé, entraînant des séquelles anatomiques et fonctionnelles.

Caractéristiques de l'inflammation chronique : Évolution continue : Contrairement à l'inflammation aiguë, où les phénomènes vasculaires et cellulaires sont temporaires et bien définis, l'inflammation chronique présente une coexistence de ces phénomènes tout au long de son évolution.

Maladies associées à l'inflammation chronique : L'inflammation chronique est souvent associée à des maladies systémiques, où l'auto-immunité joue un rôle clé dans le maintien de l'inflammation. Parmi ces maladies, on trouve : Le diabète, l'anxiété, l'obésité, les maladies cardiovasculaires, la dépression, l'arthrite.

1.3. Les médiateurs de l'inflammation

Médiateur plasmatique et cellulaire agissant dans l'inflammation, il est libéré dès le début jusqu'à la réparation. Les médiateurs sont nombreux et peuvent s'interagir, s'amplifier ou maintenir leur réponse si un composant est déficient. Les médiateurs plasmatiques incluent des systèmes comme le contact et la coagulation. Les médiateurs cellulaires viennent de cellules stockées puis sécrétés par des cellules activées. Ils incluent des substances comme l'histamine, eicosanoïdes, cytokines et facteurs plaquettaires, jouant un rôle dans le choc septique.

Tableau 1 : Les médiateurs cellulaires, leur origine cellulaire et leurs effets biologiques (Murphy, 2008 ;Zeghal, 2013 ; Diallo, 2014)

Médiateurs	Exemple	Origine	Effets biologiques
Les amines vasoactives	Histamine et sérotonine	La dégradation des Mastocytes et des Plaquettes	La vasodilatations, Augment la perméabilité Vasculaire et la chimiotactisme
Les médiateurs lipidiques	Leucotriène et prostaglandine	Métabolisme de L'acide arachidoniques par La phospholipase A2	La vasodilatation, Augmentation de la Perméabilité vasculaire L'attraction des Polynucléaires Stimuler l'agrégation Plaquettaire, la fièvre, D œdèmes et les douleurs
Les cytokines	TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 et l'interféron- γ	Monocytes, macrophages, Activités des plaquettes et lymphocytes	Chimiotactisme, activation Cellulaire, la production Des ERO, intervient Dans la réparation tissulaire

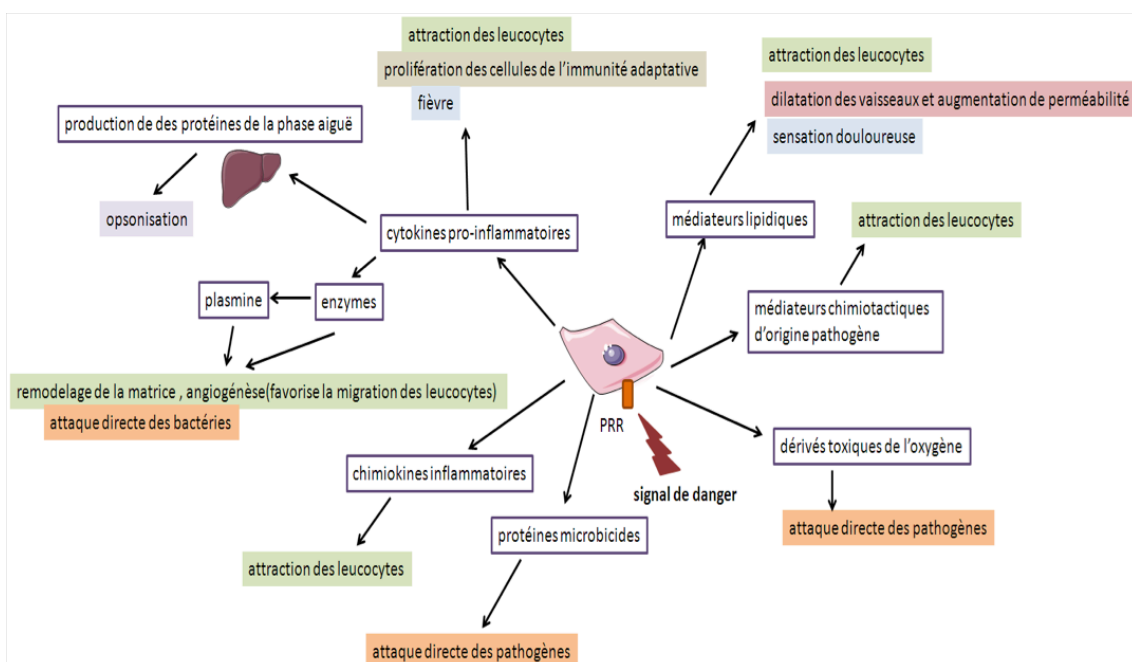


Figure 4 : Les médiateurs de l'inflammation. (Henrotin Y et al.2001)

1.4. Pathologies inflammatoires

Les rôles de l'Anatomie pathologique dans le diagnostic, la recherche étiologique et le suivi des maladies inflammatoires sont multiples.

Dans le cadre des affections aiguës les phénomènes ischémiques aigus se traduiront généralement par un aspect de nécrose, soit de coagulation si une artère est oblitérée, soit hémorragique en cas de thrombose veineuse. Une inflammation aiguë est fréquemment le résultat d'une infection bactérienne, dont l'aspect histologique est, la plupart du temps, aspécifique. Le tissu est infiltré par des polynucléaires neutrophiles et comporte des globules de pus en cas d'infection par une bactérie pyogène.

2. Les anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires sont des médicaments essentiels dans le traitement de diverses conditions inflammatoires. Ils sont classés en trois grandes catégories : les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS), anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et anti inflammatoire d'origine végétale.

2.1. Anti- inflammatoires stéroïdes (AIS)

Les AIS, dérivés du cortisol, sont parmi les traitements les plus efficaces pour les maladies inflammatoires chroniques (agissent surtout sur la phase cellulaire). Ils sont utilisés dans des conditions telles que : Asthme, Arthrite rhumatoïde, Maladies inflammatoires de l'intestin, Maladies auto-immunes

Mécanisme d'action :

Leur action repose sur la liaison aux récepteurs des glucocorticoïdes dans le cytoplasme, ce qui entraîne la dimérisation de ces récepteurs et leur translocation vers le noyau. Une fois dans le noyau, ils se lient à des éléments de réponse spécifiques sur les gènes, ce qui augmente la transcription de gènes codant pour des protéines anti-inflammatoires, comme la lipocortine-1 et l'interleukine-10.

Ces protéines jouent un rôle crucial en inhibant la phospholipase, ce qui réduit la libération d'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires. Cela entraîne une diminution de la formation de médiateurs de l'inflammation, tels que les prostaglandines et les leucotriènes. De plus, les AIS inhibent l'expression de gènes codant pour des protéines pro-inflammatoires, y compris certaines cytokines et molécules d'adhésion.

2.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS forment une classe chimiquement hétérogène mais présentant un caractère aromatique liposoluble à prédominance acide non stéroïdiens. Douées de propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et/ou antipyrétiques cyclo-oxygénase, à savoir COX 1 et COX 2, tandis que les effets indésirables sont largement dus à l'inhibition de la COX 1 (Diallo, 2014 ; Fokunang et al., 2018 ; Meziti, 2018). Cependant et comme pour les AIS, l'usage des AINS est associé à de nombreux effets indésirables avec une prévalence considérable de nouvelles maladies et de mortalité, en particulier l'aspirine, peuvent provoquer des saignements et des ulcères gastro-intestinaux (Fokunang et al.,2018 ; Meziti, 2018). Agissent surtout sur la phase vasculaire.

Mécanisme d'action :

Les AINS agissent en réduisant la production des médiateurs de l'inflammation par inhibition de la biosynthèse des hydrogènes du C13 de l'acide arachidonique, puis elle catalyse l'oxygénation et la cyclisation de cet acide arachidonique aboutissant ainsi aux médiateurs de l'inflammation.

2.3. Anti-inflammatoire d'origine végétale (synthétique)

Les anti-inflammatoires d'origine naturelle jouent un rôle crucial dans la médecine traditionnelle et moderne, en particulier dans le traitement des maladies inflammatoires. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) souligne l'importance des plantes médicinales, avec une estimation selon laquelle 80 % de la population mondiale s'appuie sur des remèdes à base de plantes pour ses besoins de santé primaires. Plus de 20 000 espèces de plantes médicinales ont été identifiées, témoignant de la richesse de la biodiversité et de l'usage traditionnel des plantes dans le monde entier (Boubekri et al., 2014 ; Murugesan et Deviponnuswamy, 2014).

Ces plantes contiennent des métabolites secondaires bioactifs, tels que les polyphénols, les flavonoïdes, les stérols, les alcaloïdes, les coumarines et les terpènes, qui sont responsables de leurs propriétés anti-inflammatoires (PaseloupGrenez, 2019 ; Ghauri et al., 2021).. Ces composés agissent à différents niveaux de la réaction inflammatoire, ce qui en fait des candidats prometteurs pour le développement de nouveaux traitements (Meziti, 2018 ;Rahmani et al., 2016).

Des recherches récentes, tant in vitro qu'in vivo, se concentrent sur la validation scientifique des effets anti-inflammatoires de ces plantes. Environ 47 plantes et 52 molécules extraites de plantes ont été identifiées comme bénéfiques pour le traitement de l'inflammation, soutenues par des études cliniques et précliniques (Maione et al., 2016). Les résultats de ces études montrent que ces plantes et leurs composés peuvent inhiber la formation de médiateurs pro-inflammatoires, notamment en agissant sur les enzymes cyclo-oxygénases et lipoxgénases, qui sont impliquées dans le métabolisme de l'acide arachidonique.

Tableau 2 : L'activité anti-inflammatoire de quelques plantes médicinales (Maione et al., 2016 ; Ghasemian et al., 2016 ; Abu Bakar et al., 2018)

Nom botanique	Partie utilisée	Mécanisme d'action
<i>Boswellia serrata</i>	N/A	Modulation des médiateurs inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ , et PGE2).
<i>Cimicifuga racemosa L</i>	Rhizomes	Inhibition de la production de TNF- α par la régulation négative des activités de ERK et de NF- κ B.
<i>Eriobotrya japonica</i>	Feuilles	Inhibition de l'IL-8, de l'activation du NF- κ B et de l'expression de l'ARNm de l'iNOS.
<i>Forsythia koreana Nakai</i>	Fruits	Inhibition des activités de COX-2 et de iNOS
<i>Harpagophytum procumbens</i>	Racines	Inhibition potentielle du NO, des cytokines inflammatoires (IL-6, IL-1 β et TNF- α) et de la PGE2, ainsi que prévention du métabolisme de l'acide arachidonique et de la biosynthèse des eicosanoïdes, entraînant l'inhibition de la COX-2.
<i>Oenothera biennis</i>	N/A	Modulation de l'oxyde nitrique (NO), du TNF- α , de l'IL-1 β et du thromboxane B2 (TXB2) conduisant à la suppression de l'expression du gène COX-2.
<i>Olea europaea</i>	Huile d'olive vierge	Modulation du lipopolysaccharide plasmatique postprandial, des cytokines pro-inflammatoires, du TXB2 et du LTB4.
<i>Rosmarinus officinalis</i>	N/A	Inhibition de l'infiltration des neutrophiles et réduction des médiateurs pro-inflammatoires : TNF- α et IL-1.
<i>Salvia officinalis</i>	Feuilles	Inhibe la production de PGE2 via l'inhibition de la PGE2 synthase-1 microsomale.
<i>Uncaria tomentosa</i>	N/A	Inhibition du TNF- α et diminution de la production de PGE2.

CHAPITRE II : MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Matériel végétale

1.1. *Lobaria pulmonaria*

Divers matériels végétaux ont été collectés en mars 2016 à Ghardaïa, dans le sud de l'Algérie. Les parties aériennes de chaque plante ont été méticuleusement identifiées et vérifiées par le Dr Salim ZERROUK. Un spécimen a été déposé à l'herbier du laboratoire de botanique de l'Université de Laghouat, en Algérie. Les échantillons séchés ont été réduits en poudre et conservés jusqu'à leur utilisation ultérieure

1.2. Description de *Lobaria pulmonaria*

Lobaria pulmonaria, communément appelé lichen poumon, est un lichen foliacé remarquable qui se distingue par ses grandes lames brillantes. Sa couleur varie selon l'humidité : vert en période humide et brun en période sèche. Les lames, qui peuvent atteindre 10 x 5 cm, présentent des bords fortement dentelés et un aspect réticulé, ce qui leur confère une texture unique.

Le nom *pulmonaria* fait référence à la ressemblance de ce lichen avec un poumon, et il a été utilisé dans la médecine traditionnelle pour traiter des affections pulmonaires, en accord avec la doctrine de la signature. Cette doctrine, popularisée par des figures comme Théophraste et Paracelse, suggère que les plantes peuvent guérir les maladies dont elles ressemblent. Des études ont identifié des composés tels que les acides stictique, constictique et norstictique dans *L. pulmonaria*, qui pourraient avoir des propriétés antibactériennes.



Figure 5 : Photos représentatif de l'espèce *Lobaria pulmonaria*

1.3. Répartition et habitat

Le lichen pulmonaire, en tant qu'espèce épiphyte, joue un rôle crucial dans l'écosystème forestier. Sa répartition géographique est vaste, s'étendant sur plusieurs continents, notamment l'Afrique, l'Asie, l'Europe et l'Amérique du Nord. En Europe, il se rencontre dans des environnements variés, allant des régions méditerranéennes humides aux zones boréales, bien qu'il soit absent des zones continentales.

Historiquement, le lichen pulmonaire était plus répandu dans les basses altitudes d'Europe, mais son habitat a été considérablement réduit en raison de l'exploitation forestière intensive. En Suisse, sa présence est principalement observée au nord des Préalpes et dans le Jura, où il prospère entre 1000 et 1600 mètres d'altitude. Malheureusement, l'intensification de l'exploitation forestière sur le Plateau a conduit à sa quasi-disparition, tout comme celle d'autres espèces de lichens.

Ce lichen se développe sur l'écorce de vieux arbres, tels que les hêtres et les érables, et il est particulièrement sensible aux conditions environnementales. Il préfère les forêts non perturbées, tempérées à humides, qui n'ont pas subi de déforestation complète. En raison de ses exigences écologiques élevées, le lichen pulmonaire est un excellent bioindicateur de la qualité de l'air et de la santé des forêts, signalant la présence d'écosystèmes forestiers intacts, riches en vieux feuillus de grande taille.

1.4. Utilisations traditionnelles de *Lobaria pulmonaria*

Historiquement, *Lobaria pulmonaria* a été utilisée dans diverses médecines traditionnelles, notamment en Europe, en Asie et en Amérique du Nord, en raison de sa ressemblance avec le tissu pulmonaire, conformément à la théorie des signatures. Ses applications traditionnelles incluent :

- Affections respiratoires : Traitement des toux, bronchites, asthme et tuberculose.
- Soins de la peau : Utilisation en cataplasmes pour traiter les plaies, les brûlures et l'eczéma.
- Troubles gastro-intestinaux : Emploi pour apaiser les muqueuses digestives irritées.
- Propriétés expectorantes et adoucissantes : Utilisation en décoction ou en infusion pour soulager les voies respiratoires (Randell et al, 2024).

2. Le Docking moléculaire

2.1. Principe

Dans le domaine de la modélisation moléculaire, le Docking moléculaire connu aussi sous le nom « amarrage moléculaire » reste une étape importante dans la compréhension des réactions biologiques et par suite la conception de médicaments. Le docking moléculaire est un processus de simulation qui prédit de la structure et la conformation d'un complexe moléculaire récepteur-ligand. Le récepteur macromoléculaire étant généralement de nature protéique et le ligand est soit une petite molécule soit une autre protéine, il est également un outil important dans la conception de médicaments où on utilise une simulation assistée par ordinateur.

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.

Le Docking est l'étape de sélection, consistant à placer le ligand dans le site actif de la protéine et à échantillonner les conformations, positions et orientations (poses) possibles, en ne retenant que celles qui représentent les modes d'interactions les plus favorables.

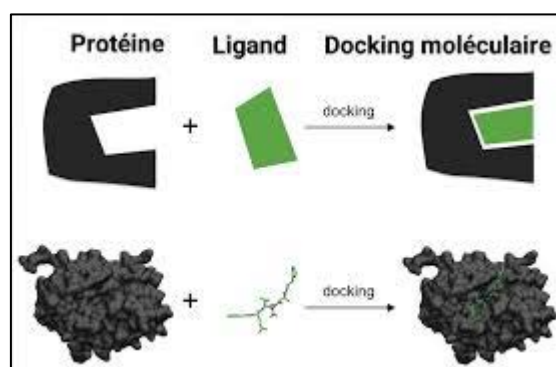


Figure 6 : Principe général de Docking moléculaire

2.2. Programmes

Les programmes utilisés pour réaliser la partie pratique sont :

- « **Open Babel** » version 2.0.2 : permet la conversion d'un fichier contenant des données structurales d'un format à un autre (pdb, mol2, mol, sdf, smi...etc).
- « **Auto Dock** » : non-commercial d'un programme d'amarrage d'un ligand à une protéine cible, outil précis et rapide). Dans cette étude l'outil qui a été utilisé est AutoDock 4.2/ADT.
- «**MGL Tools**» : La signification de MGL est MolecularGraphicsLaboratory (Anna

Omelchenko et al,2020).

- « **PyMol** » : Système graphique moléculaire doté d'un puissant visualiseur moléculaire de capacité 3D.
- « **BIOVIA Discovery Studio Visualizer** » : est un logiciel gratuit de visualisation moléculaire et de modélisation 3D de haute qualité. Il permet aux scientifiques de visualiser des structures moléculaires complexes en 3D, ainsi que de réaliser des analyses et des simulations de propriétés moléculaires. Le logiciel est capable de lire et de traiter plusieurs formats de fichiers de modèles moléculaires, y compris les fichiers PDB (Protein Data Bank),

2.3. Banques de données

« **PDB** » (Protein Data Bank) Collection mondiale de données sur les structures tridimensionnelles (structure 3D) des macromolécules biologiques : protéines essentiellement, et acides nucléiques. Ces structures sont principalement déterminées par cristallographie aux rayons

« **Pubchem** » Banque de données américaine des molécules chimiques, elle est gérée par NCBI (le National Center for Biotechnology Information). Elle contient actuellement plusieurs millions de composés dont la structure et les propriétés physico-chimiques sont gratuitement accessibles. Cette banque a été utilisée pour faire ressortir des similaires structuraux du ligand utilisé dans cette étude.

Tableau 3 : Tableau de principaux programmes du docking moléculaire

NOM	Site Internet
<i>Autodock</i>	http://autodock.scripps.edu/
<i>PDB</i>	https://www.rcsb.org/
<i>Pubchem</i>	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/
<i>Mg tools</i>	http://mgltools.scripps.edu/downloads
<i>BIOVIA Discovery Studio Visualizer</i>	https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer
<i>Open babel</i>	https://github.com/openbabel/openbabel

3. L'étude in-silico sur 15-LOX

3.1. Préparation des protéines (3O8Y)

La structure de 3O8Y a été téléchargée via la banque de donnée Protéine Data Bank (PDB), cette structure a été sauvegardée en format PDBQT par le code Autodock tools.

3.2. Préparation des ligands

Tous les ligands dans cette étude ont été sauvegardés en format pdb après la conversion par Openbabel sous format PDBQT.

Afin d'effectuer une recherche conformationnelle du ligand au sein du site actif d'une structure protéique, les codes de Docking moléculaires doivent définir cet espace. C'est ce qu'on appelle le GRID BOX. Le centre est déterminé par les coordonnées X, Y et Z. Ces informations sont ainsi sauvegardées dans un fichier texte qui est nécessaire et obligatoire pour effectuer le calcul de Docking.

**CHAPITRE III : RÉSULTATS et
DISCUSSION**

1. Résultats in-silico

Après la préparation de Docking des 8 ligands (et le Quercétine) avec le 3O8Y, Nous avons obtenu les résultats suivants, dans les figures suivantes :

1) Rhizonaldehyde

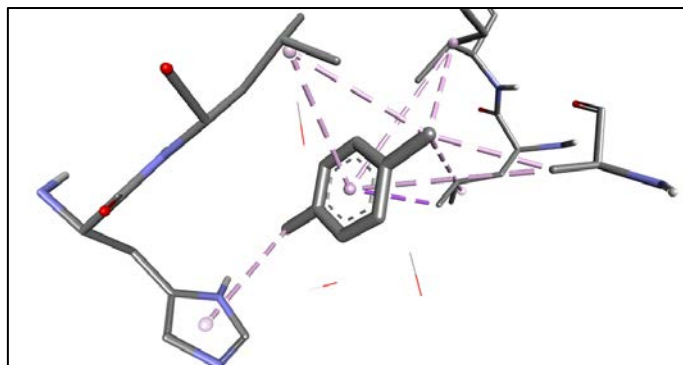


Figure 7 : Forme 3D de l'Interactions entre le ligand Rhizonaldehyde et les acides aminés de 3o8y

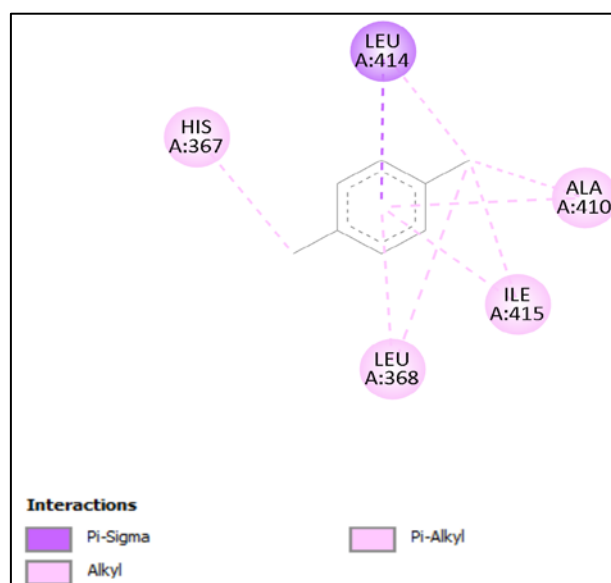


Figure 8 : Forme 2D de l'Interactions entre le ligand Rhizonaldehyde et les acides aminés de 3o8y

La figure 8 présente une représentation en 2D du mode d'interaction du Rhizonaldehyde avec 3o8y. L'analyse de ces interactions révèle que le Rhizonaldehyde forme 9 liaisons avec 3o8y. Plus précisément, il établit liaisons avec LEU414, HIS367, ALA410, ILE415, LEU368. Ces interactions illustrent la manière dont Rhizonaldehyde s'insère et se stabilise au sein de 3o8y, mettant en évidence son potentiel en tant qu'inhibiteur efficace.

2) Rhizonyl-alcohol

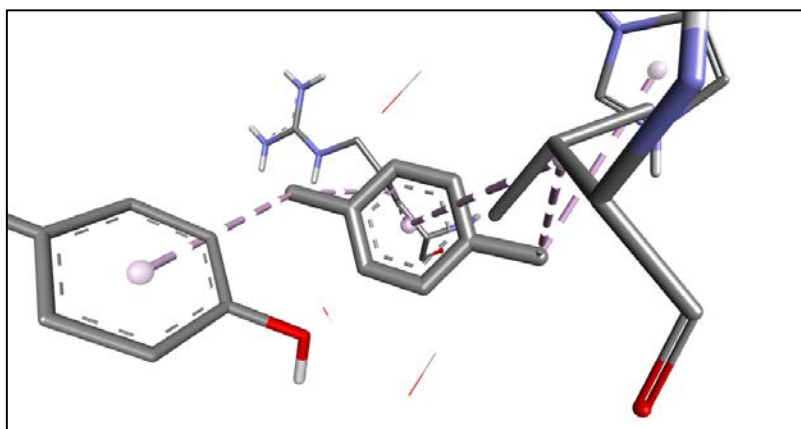


Figure 9 : Forme 3D de l'Interactions entre le ligand Rhizonyl alcohol et les acides aminés de 3o8y

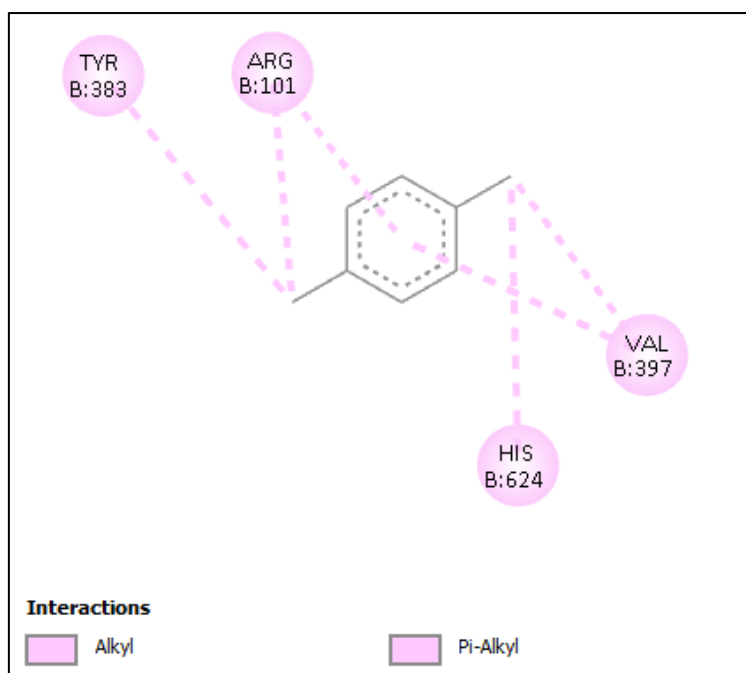


Figure 10 : Forme 2D de l' : Interactions entre le ligand Rhizonyl alcohol et les acides aminés de 3o8y

La figure 10 présente une représentation en 2D du mode d'interaction du Rhizonyl alcohol avec 3o8y. L'analyse de ces interactions révèle que le Rhizonyl alcohol forme 6 liaisons avec 3o8y. Plus précisément, il établit liaisons avec TYR 383, HIS624, ARG 101, VAL397. Ces interactions illustrent la manière dont Rhizonyl alcohol s'insère et se stabilise au sein de 3o8y, mettant en évidence son potentiel en tant qu'inhibiteur efficace.

3) Pulmonarianin

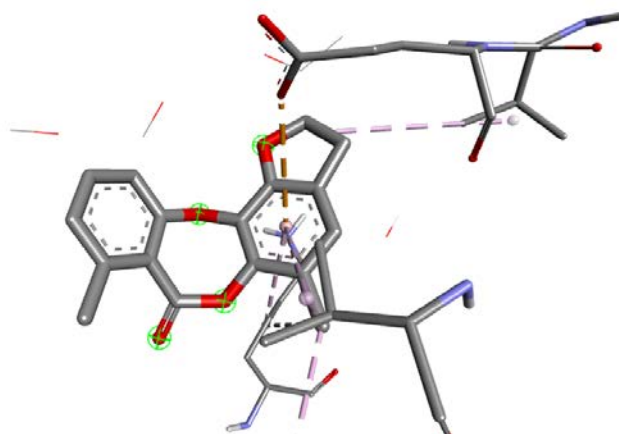


Figure 11 : Interactions entre le ligand pulmonarianin et les acides aminés de 3o8y

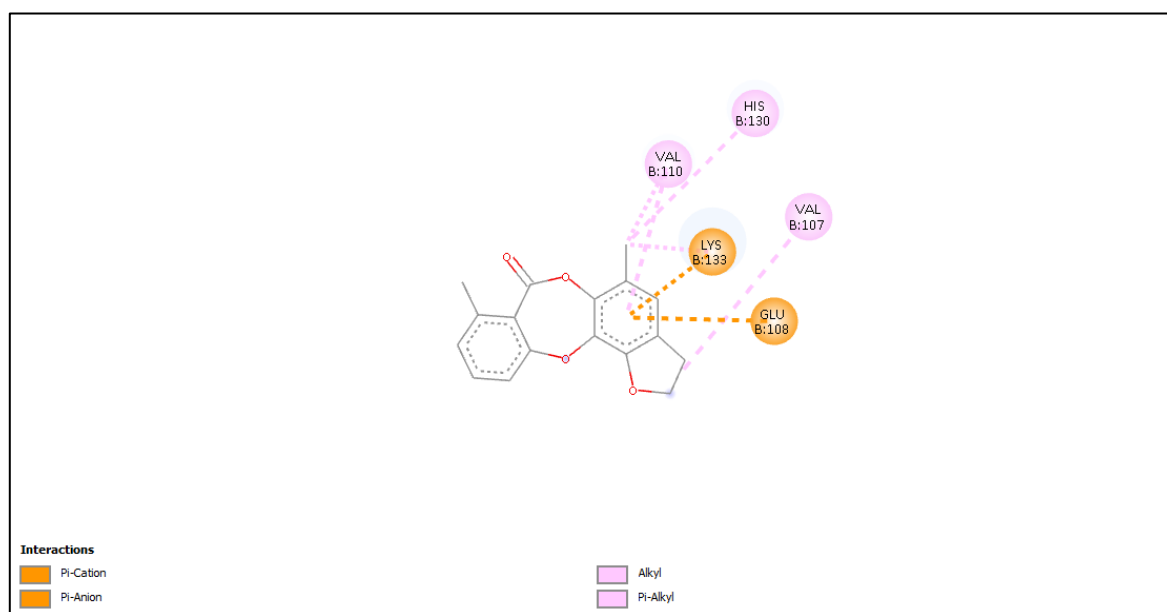


Figure 12 : Forme D de l'Interactions entre le ligand pulmonarianin et les acides aminés de 3o8y

La figure 12 présente une représentation en 2D du mode d'interaction du pulmonarianin avec 3o8y. L'analyse de ces interactions révèle que le pulmonarianin forme 7 liaisons avec 3o8y. Plus précisément, il établit liaisons avec VAL110, HIS130, VAL 107, LYS 133, GLU 108. Ces interactions illustrent la manière dont pulmonarianin s'insère et se stabilise au sein de3o8y, mettant en évidence son potentiel en tant qu'inhibiteur efficace.

4) Ergosterol-5,8peroxide

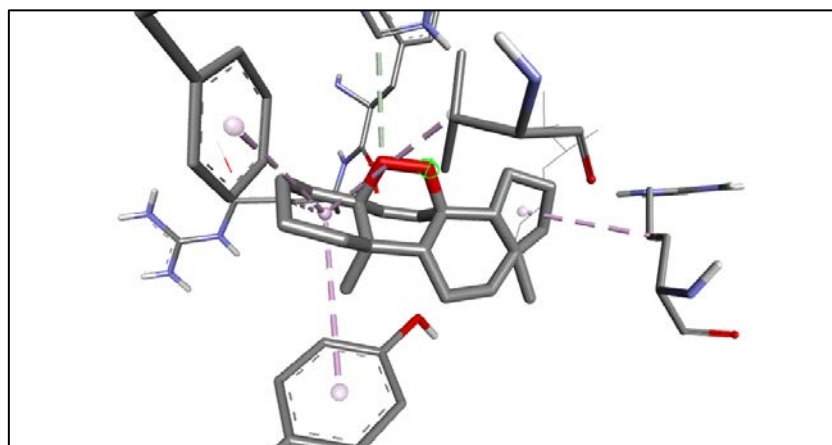


Figure 13 : Interactions entre le ligand ergosterol-5,8 peroxide et les acides aminés de 3o8y

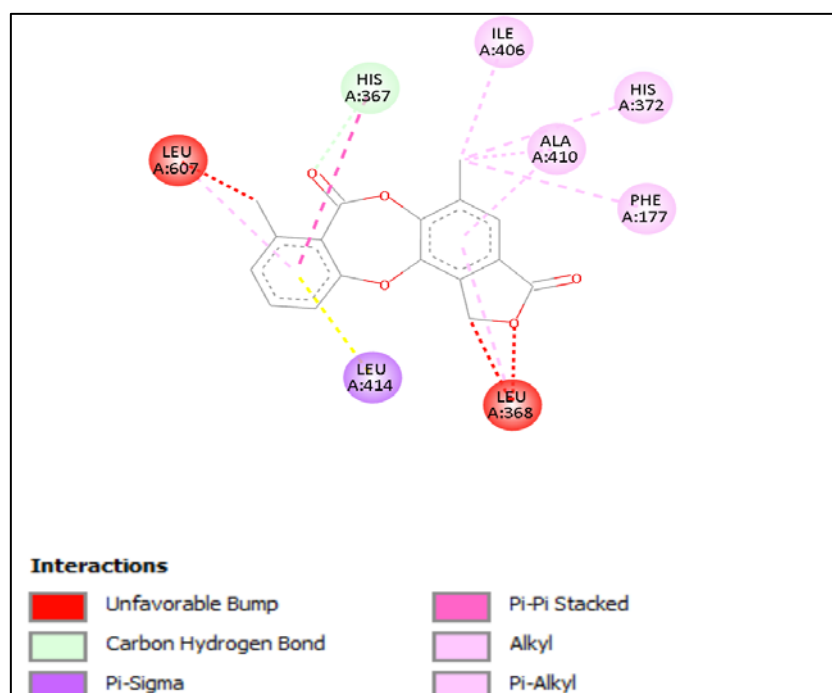


Figure 14 : Forme 2D de l'Interactions entre le ligand ergosterol-5,8 peroxide et les acides aminés de 3o8y

La figure 14 présente une représentation en 2D du mode d'interaction du ergosterol-5,8 peroxide avec 3o8y. L'analyse de ces interactions révèle que le ergosterol-5,8 peroxide forme 7 liaisons avec 3o8y. Plus précisément, il établit liaisons avec ILE406, ALA410, HIS372, PHE177, LEU414, HIS367. Ces interactions illustrent la manière dont ergosterol-5,8 peroxide s'insère et se stabilise au sein de 3o8y, mettant en évidence son potentiel en tant qu'inhibiteur efficace.

5) Isidiophorin

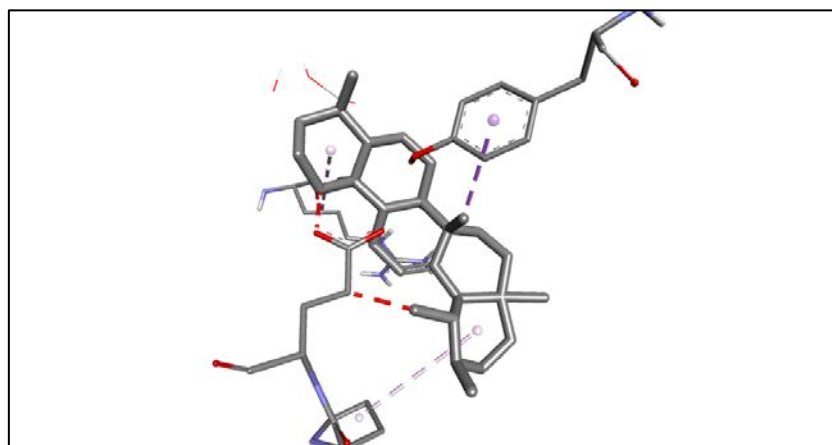


Figure 15 : Forme 3D de l'Interactions entre le ligand de l'isidiophorin et les acides aminés de 3o8y

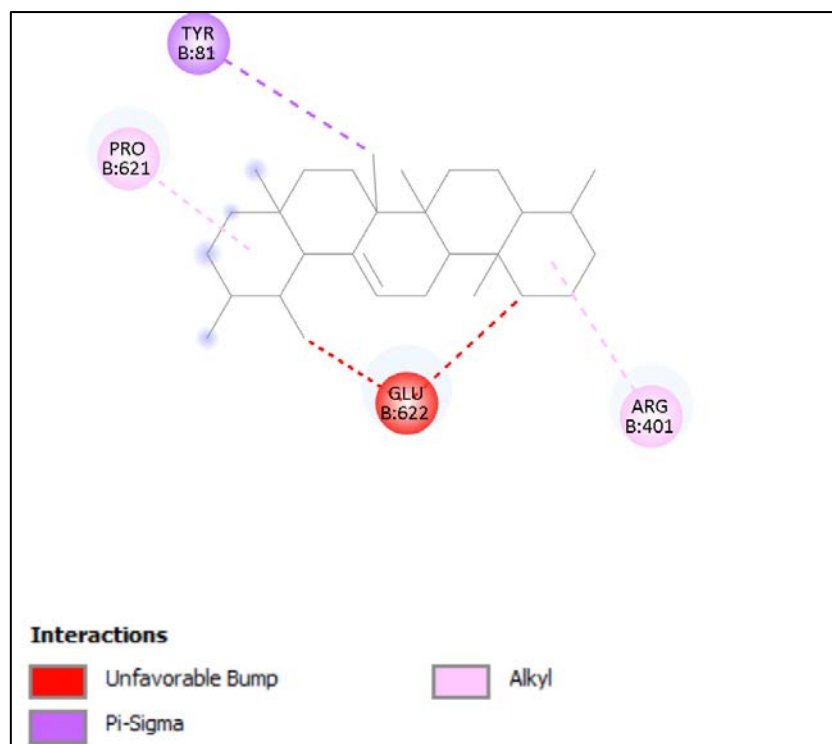


Figure 16 : Forme 2D de l'interaction entre le ligand de l'isidiophorin et les acides aminés de 3o8y

Dans ce cas on n'a pas des interactions entre l'isidiophorin avec les acides aminés de 3o8y cela est dû au manque de compatibilité et l'affinité entre le ligand et la protéine.

6) Stictic acid

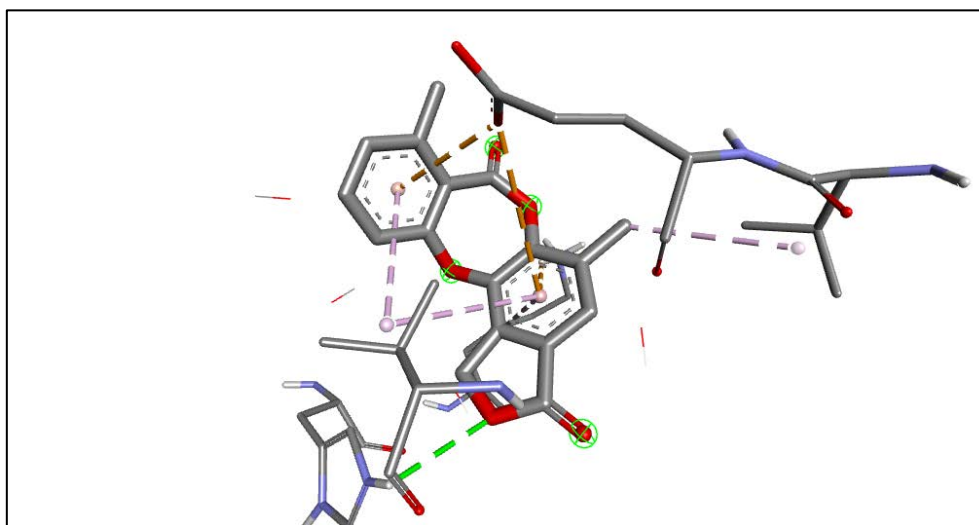


Figure 17 : Forme 3D de l'Interactions entre le ligand stictic acid avec les acides aminés de 3o8y

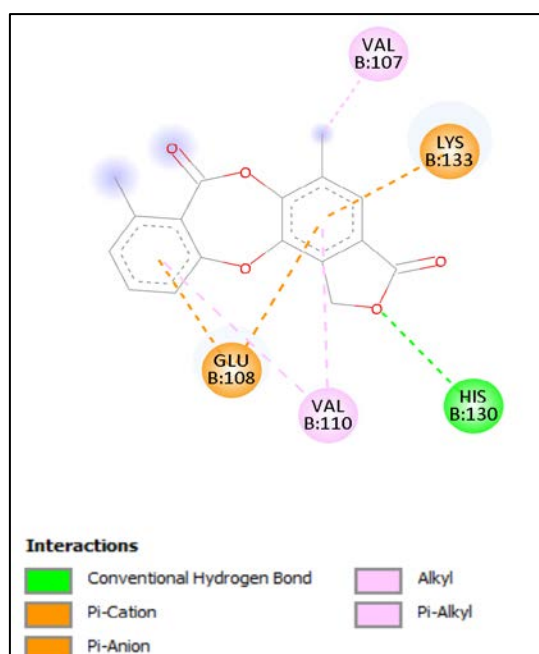


Figure 18 : Forme 2D de l'Interactions entre le ligand stictic acid avec les acides aminés de 3o8y

La figure 18 présente une représentation en 2D du mode d'interaction de stictic acid avec 3o8y. L'analyse de ces interactions révèle que stictic acid forme 7 liaisons avec 3o8y de différents types. Plus précisément, il établit liaisons avec VAL 107, VAL 110, LYS133, GLU108, HIS 130. Ces interactions illustrent la manière dont stictic acid s'insère et se stabilise au sein de 3o8y, mettant en évidence son potentiel en tant qu'inhibiteur efficace.

7) Vesuvianic acid

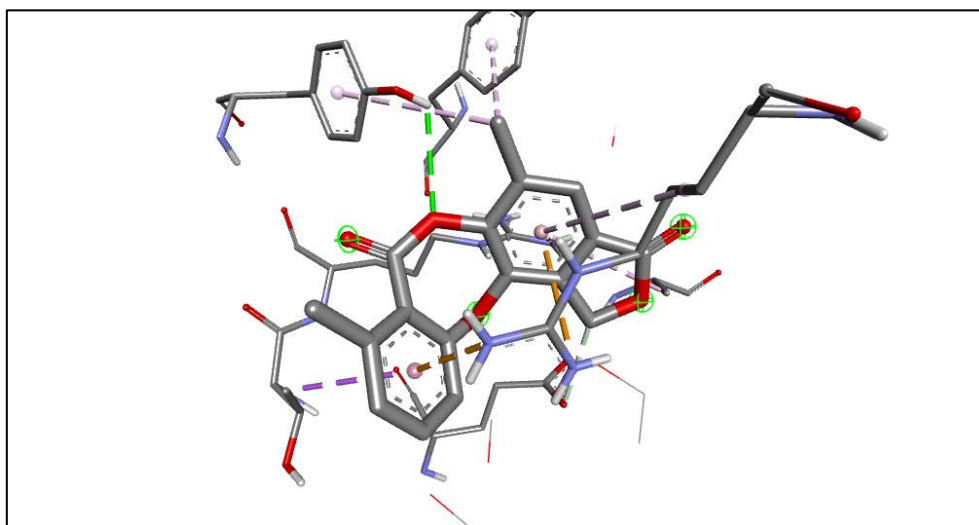


Figure 19 : Forme 3D de l'Interactions entre le ligand vesuvianic acid avec les acides aminés de 3o8y

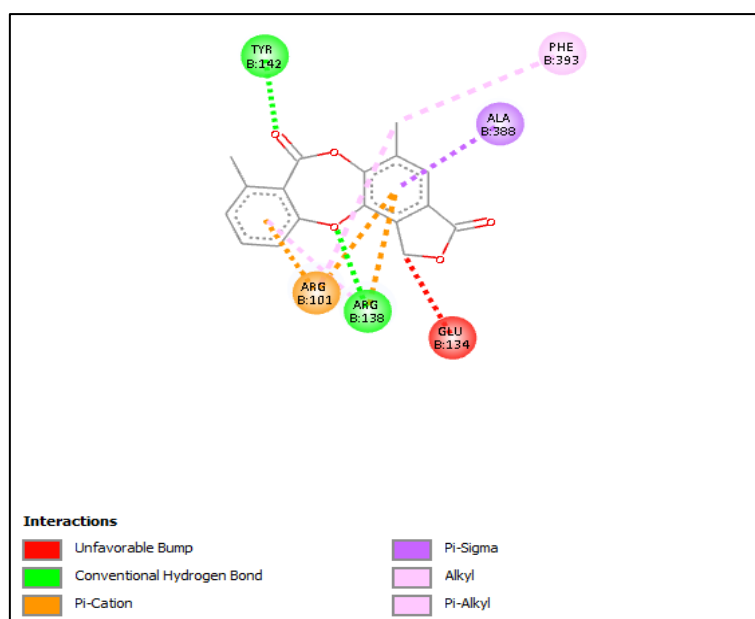


Figure 20 : Forme de l'Interactions entre le ligand vesuvianic acid avec les acides aminés de 3o8y

La figure 20 présente une représentation en 2D du mode d'interaction de vesuvianic acid avec 3o8y. L'analyse de ces interactions révèle que vesuvianic acid forme 10 liaisons avec 3o8y de différents types. Plus précisément, il établit liaisons avec ALA388, ARG138, ARG101, GLU 134, PHE393, TYR 142. Ces interactions illustrent la manière dont vesuvianic acid s'insère et se stabilise au sein de 3o8y, mettant en évidence son potentiel en tant qu'inhibiteur efficace.

8) Quercetine

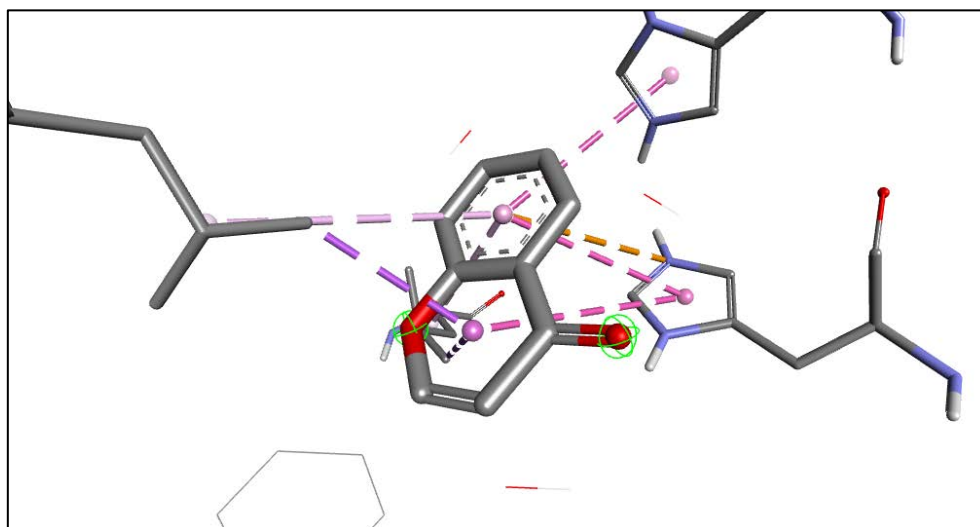


Figure 21 : Forme 3D de l'Interactions entre le ligand Quercetine avec les acides aminés de 3o8y

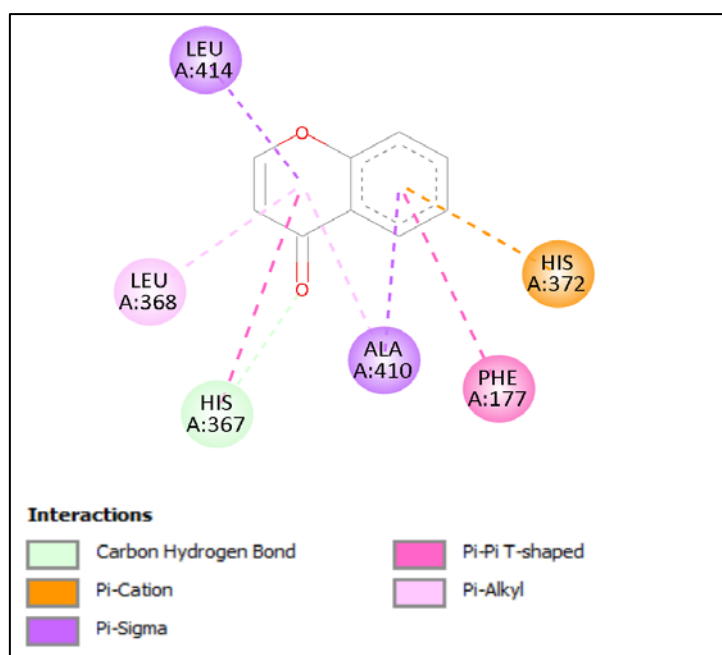


Figure 22 : Forme 2D de l'Interactions entre le ligand stictic acid avec les acides aminés de 3o8y

La figure 22 présente une représentation en 2D du mode d'interaction quercetine avec 3o8y. L'analyse de ces interactions révèle que quercetine forme 8 liaisons avec 3o8y de différents types. Plus précisément, il établit liaisons avec ALA410, PHE177, HIS372, HIS367, LEU368, LEU414. Ces interactions illustrent la manière dont vesuvianic acid s'insère et se stabilise au sein de 3o8y, mettant en évidence son potentiel en tant qu'inhibiteur efficace.

Tableau 4 : Résultats de docking sur 15-lipoxygénase (15-LOX),

Ligands	Binding energy	Résidus de site actif	Type de liaison	distance
Ergosterol-5,8 peroxide	-2.7	HIS624-TYR383-PHE393-ARG101-ARG401	Alkyl/Pi-Alkyl/C-H-bond	3.52-4.11-5.34-5.33-5.12-4.56
Pulmonarianin	-7.0	VAL110-LYS133-GLU108-HIS130-VAL107	Pi-cation/Pi-anion/Alkyl/Pi-Alkyl	4.48-4.04-4.72-4.84-5.04-2.90-4.08-5.24
Rhizonaldehyde	-5.5	HIS367-LEU414-ALA410-ILE415-LEU368	Pi-alkyl/Pi-sigma/Alkyl	3.69-3.14-4.02-5.36-4.33-5.05-5.43-3.58-4.39
Rhizonyl alcohol	-6.5	TYR383-ARG101-HIS624-VAL397	Alkyl/Pi-alkyl	3.52-2.01-5.33-3.39-4.02
Stictic acid	-7.4	VAL07-LYS133-GLU108-VAL110-HIS130	H-bond(HIS130)/Pi-cation/Pi-anion/Alkyl/Pi-alkyl	4.26-4.89-4.01-3.16-4.76-5.00-3.06
Vesuvianic acid	-3.0	TYR142-ARG138-ARG101-GLU134-ALA388-PHE393	H-bond(TYR-ARG138)/Pi-Sigma/Alkyl/Pi-cation	2.04-3.04-4.02-4.79-3.39-2.01-5.29-3.62-3.64-4.99
Quercetine	-4.7	HIS367-LEU368-LEU414-ALA410-PHE177-HIS372	Pi-cation/Pi-sigma/Pi -Pi T -shaped/Pi -Alkyl/H-bond	4.75-4.65-4.62-5.30-4.84-3.93-3.31-5.19

2. Discussion

Dans notre recherche d'un nouveau type d'anti-inflammatoire naturel, cette étude a comparé les interactions moléculaires de composés de *Lobaria pulmonaria* avec l'enzyme 15-lipoxygénase (15-LOX),

Des analyses *in silico* ont montré que tous les ligands créent des complexes stables avec les récepteurs Lox-15 de *Lobaria pulmonaria* et Lox-15 de *curcumen*, importants pour l'activité anti-inflammatoire. L'énergie de liaison des ligands avec LOX variait de -7,2 à -8,8 kcal/mol, indiquant une affinité plus forte pour Lox-15 de *curcumen* que pour Lox-15 de *Lobaria*, qui variait de -2,7 à -7,4 kcal/mol.

La plupart des ligands formaient des complexes thermodynamiquement stables avec Lox-15 par rapport à des molécules de référence comme *quercetine*.

Les résidus de site actif sont divers comme : HIS367-LEU414-ALA410-ILE415-LEU368 des liaisons spécifiques : Pi-alkyl/Pi-sigma/Alkyl de divers ligands avec Lox-15 de *Lobaria pulmonaria*. Les énergies de liaison spécifiques de divers ligands avec Lox-15 ont été répertoriées, montrant une grande stabilité, tandis qu'ils formaient également des liaisons stables avec Lox-15 de *Lobaria pulmonaria*.

CONCLUSION

Conclusion et perspectives

Ce travail a porté sur la détermination de l'activité anti inflammatoire de la plante médicinale *Lobaria pulmonaria*, qui est axé sur la modélisation moléculaire par Docking avec AutoDock, a pour but essentiel d'étudier in silico des interactions de nouveaux inhibiteurs sur les 15-LOX, cible enzymatique impliquée dans les phénomènes de l'inflammation. On a testé la performance du programme AutoDock utilisé dans cette étude.

A partir des résultats obtenus, nous sommes arrivés à conclure que les ligands Stictic acid et pulmonarianin présente les meilleurs inhibiteurs vis à vis de la 15-LOX avec une énergie de $-7,4$ et -7.0 kcal/mol. Les résultats obtenus ont montré que certains composés de *Lobaria pulmonaria* présentent une affinité de liaison favorable, traduisant une bonne interaction avec la 15-LOX, comparable voire supérieure à celle de ligands de référence comme la quercétine.

L'analyse structurale a mis en évidence la formation de liaisons hydrogène, d'interactions hydrophobes et l'alkyl pi-alkyl, confirmant l'adéquation structurale des ligands avec le site actif de l'enzyme.

Pour valider l'efficacité de ces composés, cette approche in-silico nécessite d'être complétée par des études in vitro et in vivo.

Références bibliographiques

AutoDock. AutoDock 4.2.6 [En ligne]. Scripps Research. Disponible sur : <http://autodock.scripps.edu/>

Barton G.M. A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. *Journal of Clinical Investigation*. 2008; 118:413–420.

Beautrait A. Développement et validation de la plateforme de criblage virtuel. Thèse de doctorat : Chimie informatique et théorique. Université de Nancy ; 2008. 122p.

Belbagra Y., Bouguerra Z. Étude de l'activité anti-inflammatoire et antioxydante des extraits de *Thapsia garganica*. Mémoire de Master. Université de Bordj Bou Arreridj ; 2021.

BIOVIA Discovery Studio Visualizer [En ligne]. Disponible sur : <https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer> [Consulté le 01-05-2023].

Bjørklund G., Chirumbolo S. Role of oxidative stress and antioxidants in daily nutrition and human health. *Nutrition*. 2017; 33:311–321.

Bouchagra S. Modélisation des interactions protéine-petites molécules : Étude de la relation structure-fonction dans le cas des lipases. Thèse de doctorat. Université Badji Mokhtar – Annaba ; 2018. 145p.

Bounihi A. Criblage phytochimique, étude toxicologique et valorisation pharmacologique de *Melissa officinalis* et *Mentha rotundifolia* (Lamiacées). Thèse de doctorat. Université Mohammed V, Rabat ; 2016. 199p.

Calixto J.B., Otuki M.F., Santos A.R.S. Anti-inflammatory compounds of plant origin. Part I: Action on arachidonic acid pathway, nitric oxide and nuclear factor- κ B (NF- κ B). *Planta Medica*. 2003; 69(11):973–983.

Chang W.M. et al. Virtual screening for HIV protease inhibitors: A comparison of AutoDock 4 and Vina. *PLOS ONE*. 2010; 5(8):e11955.

Chung H.J. et al. Modulation of acute and chronic inflammatory processes by a traditional medicine preparation GCSB-5 both in vitro and in vivo animal models. *Journal of Ethnopharmacology*. 2010; 130(3):450–459.

Clinique des maladies respiratoires, hôpital A.-Calmette, CHRU, 1, rue du Professeur-Leclerc, 59037 Lille cedex, France b Service des urgences, CHU du Sart-Tilman, domaine du Sart-

Tilman B35, 4000 Liège, Belgique Reçu le 3 juillet 2003 ; accepté le 16 juillet 2003. (consulté le 20/06/2020).

Debnath S., Ghosh S., Hazra B. Inhibitory effect of *Nymphaea pubescens* Willd flower extract on carrageenan-induced inflammation and CCl₄-induced hepatotoxicity in rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2013; 59:485–491.

DEKKICHE Z., BENAICHE S. Modélisation par docking moléculaire de l'interaction enzyme-inhibiteur : Cas de la tyrosine kinase JAK2. Mémoire de Master. Université Mentouri Constantine ; 2018. 93p.

Desmier T. Les antioxydants de nos jours : définition et applications. Mémoire. Limoges ; 2016. 88p.

Dewanjee S., Dua T.K., Sahu R. Potential anti-inflammatory effect of *Leea macrophylla* Roxb. leaves. *Food and Chemical Toxicology*. 2013; 59:514–520.

Diallo K. Recensement des plantes anti-inflammatoires de la flore sénégalaise. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Cheikh Anta Diop de Dakar ; 2014. p. 3–9.

Eloff J.N. Which extractant should be used for the screening and isolation of antimicrobial components from plants? *Journal of Ethnopharmacology*. 1998; 60(1):1–8.

Ferrero-Miliani L. et al. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1 β generation. *Clinical & Experimental Immunology*. 2007; 147(2):227–235.

Fokunang C.N. et al. Overview of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in resource-limited countries. *Pharmacology & Pharmacy*. 2018.

Goetz P. Phytothérapie de l'inflammation (partie I). *Phytothérapie*. 2011; 9(5):310–317.

Henrotin Y. et al. Les médiateurs biochimiques de l'inflammation. *Revue Médicale de Liège*. 2001; 56(6):433–442.

Hussain T. et al. Oxidative stress and inflammation: what polyphenols can do for us? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016; 2016:7432797.

Khaldi F.Z. Évaluation de l'activité antioxydante et anti-inflammatoire des plantes médicinales algériennes. Mémoire de Master. Université de Constantine ; 2015. 111p.

Kulkarni R.G., Achaiah G., Sastry G.N. Novel targets for anti-inflammatory and anti-arthritic agents. *Current Pharmaceutical Design*. 2006; 12(19):2437–2454.

Leach A.R. *Molecular Modelling: Principles and Applications*. 2e éd. Pearson Education ; 2001. 582p.

Logiciels libres pour le criblage moléculaire [En ligne] http://www.researchgate.net/profile/Jerome_Pansanel/publications

Lordan R., Tsoupras A., Zabetakis I. In: *The Impact of Nutrition and Statins on Cardiovascular Diseases*. Elsevier ; 2019. p. 23-51.

Meziti H. Évaluation de l'effet anti-inflammatoire et antioxydant des extraits de *Malva parviflora*. Mémoire de Magister. Université Ferhat Abbas – Sétif ; 2018. p. 6–26

Meslamani J. Développement de nouvelles méthodes de criblage in silico en chimoinformatique. Thèse de doctorat d'université:chimoinformatique. Strasbourg : Université de Strasbourg. France. 2012. 250p.

MGL Tools. MGLTools 1.5.6 [En ligne]. Disponible sur : <http://mgltools.scripps.edu/downloads> [Consulté le 29-07-2020].

Mokrani E.H. Contribution à l'amélioration de l'activité biologique des inhibiteurs de la DPP-4. Mémoire de Magister. Université Mentouri Constantine ; 2012. 75p.

Narayanaswamy R., Veeraragavan V. Natural products as anti-inflammatory agents. *Studies in Natural Products Chemistry*. 2020; 67:269–306.

Oguntibeju O.O. Medicinal plants with anti-inflammatory activities from selected countries and regions of Africa. *Journal of Inflammation Research*. 2018; 11:307.

Patil K.R. et al. Animal models of inflammation for screening of anti-inflammatory drugs. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(18):4367.

PubChem. Quercetin. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

RCSB PDB. Protein Data Bank. Structure 7ACT. Disponible sur : <https://www.rcsb.org/>

Randell L. 10 medicinal constituents of *Lobaria pulmonaria*. TerraWhisper ; 2024. Disponible sur : <https://terrawhisper.com/herbs/lobaria-pulmonaria/medicine/constituents.html>

Rousselet M.C. et al. Inflammation et pathologie inflammatoire. *AFECAP* ; 2005. p. 1–75.

Salem S. et al. Reduction of paw edema and liver oxidative stress by *Lobaria pulmonaria*. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 2019; 89(5–6):289–296.

Sifi I. et al. Essential oil from *Pistacia atlantica* galls: in vitro and in silico anti-inflammatory activities. *South African Journal of Botany*. 2022; 144:464–470.
<https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.09.024>

Simmons D.L. What makes a good anti-inflammatory drug target? *Drug Discovery Today*. 2006; 11(5-6):210–219.

Sofowora A., Ogunbodede E., Onayade A. The role and place of medicinal plants in disease prevention. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*. 2013; 10(5):210–229.

Süleyman H. et al. Anti-inflammatory and anti-ulcerogenic effects of *Lobaria pulmonaria*. *Phytomedicine*. 2003; 10(6–7):552–557.

Woodland Trust. Lungwort lichens – *Lobaria* species. 2019. Disponible sur :
<https://www.woodlandtrust.org.uk/>