



Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des sciences exactes et sciences de la nature et de la vie
Département des sciences de la nature et de la vie

MÉMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

Réf. :

Présenté et soutenu par :

Imene YAKHLEFF

Kenza REFFESSE

Le : 29 juin 2022

Thème

**Etude par docking moléculaire de l'effet
anti-inflammatoire des métabolites
secondaires *d'Ephedra alata*.**

Jury :

M.	Bilel BENAMOR	MCB	Université de Biskra	Président
Mme.	Lamia BOUDJEDJOU	MCB	Université de Biskra	Rapporteur
M.	Redouane REBAI	MCA	Université de Biskra	Examineur

Année universitaire : 2021-2022

Remerciements

Nous exprimons tout d'abord, nos profonds remerciements et louanges à Allah le tout puissant, qui nous guide sur le droit chemin et nous donne le courage et la volonté d'achever et d'entamer ce travail ainsi de nous avoir éclairé sur le chemin de la réussite.

Cet humble travail n'aurait pas eu lieu sans l'aide de notre chère encadreur, Mme BOUDJEDJOU Lamia.

Nous tenons à remercier infiniment avec beaucoup d'affection et d'amour notre cher encadreur, Mme Boudjedjou Lamia pour sa patience, ses précieux conseils qu'elle n'a cessé de donner, son aide et sa rigueur scientifique qu'à nous illuminer pour l'élaboration de ce mémoire. Mme, nous ne pouvions pas trouver les mots pour vous exprimer notre profond respect et notre gratitude, vous êtes notre exemple et nous espérons être comme vous un jour.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements et notre profond respect avec beaucoup d'affection à tous nos enseignants sans exception durant nos années universitaires.

Nous exprimons notre gratitude et remercions aux membres du jury d'avoir accepté de juger notre modeste travail.

Dédicaces

Je dédie ce travail

A mon très cher père Farid Yakhleff.

Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es. Aucun mot ne peut exprimer mes sentiments, mon amour chaleureux à toi. Que Dieu te fasse miséricorde et que ta demeure le paradis.

A ma chère mère.

Vous avez toujours été à mes côtés pour me soutenir, m'encourager, et me guider. Ton affection me couvre, ta présence à mes côtés a toujours été la source de ma force pour affronter tous les obstacles. Je ne trouve pas les mots justes pour exprimer ma gratitude pour vos sacrifices et vos prières.

A mes chers frères et ma sœur.

A tous mes amis proches , spécialement Lamia et Abdelhafedh.

A tous mes amis et collègues de la promotion de Biochimie Appliquée 2022.

IMENE

A mes merveilleux parents, pour lesquels il n'y a pas de mots qui puissent expliquer le grand amour et les gratitudes que je ressens pour eux. C'est grâce à leur soutien indéfectible, leurs sacrifices, leur incroyable patience et la confiance qu'ils m'ont témoignée tout au long de mes années d'études.

A mes chers frères et sœurs que j'aime et respecte; et a mon binôme Imene Yakhleff mon amie que je lui souhaite le meilleur dans sa vie.

Enfin A tous mes amis et collègues de la promotion de Biochimie Appliquée 2022 j'ai passé des merveilleux souvenirs avec vous, merci pour tout votre amour et votre soutien.

KENZA

Sommaire

LISTE DES TABLEAUX.....	I
LISTE DES FIGURES.....	II
LISTE DES ABREVIATIONS.....	III
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 1 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	
1.1.Aperçu sur l'espèce étudiée.....	5
1.1.1.Famille des Ephedraceae.....	5
1.1.2.Taxonomie d' <i>Ephedra alata</i>	5
1.1.3.Nom vernaculaire d' <i>Ephedra alata</i>	5
1.1.4.Description botanique.....	5
1.1.5.Origine et répartition géographique.....	6
1.1.6.Utilisation de la plante <i>E.alata</i>	6
1.1.7.Composition phytochimique.....	7
1.2.Les métabolites secondaires.....	7
1.2.1.Définition.....	7
1.2.2.Classes des métabolites secondaires.....	7
1.2.2.1. Les composés phénoliques.....	8
1.2.2.2. Alcaloïdes.....	8
1.2.2.3. Terpénoides.....	8
1.2.3.Effets toxiques.....	9
1.3.L'inflammation et mes anti-inflammatoires.....	9
1.3.1.L'inflammation.....	10
1.3.1.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	11
1.3.1.2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS).....	11
1.3.1.3. Les anti-inflammatoires naturels morphiniques.....	11
1.4.Le Docking moléculaire.....	11
1.4.1.Définition et principe de docking moléculaire.....	12
1.4.2. Applications.....	12
1.4.3.Les étapes de Docking moléculaire.....	12
1.4.4.Les logiciels de Docking.....	12
1.4.5.Les fonctions de scoring.....	13
CHAPITRE 02 : MATERIEL ET METHODES	
2.1. Matériel.....	16
2.1.1. Molecular Operating Environment (MOE).....	16
2.1.2. Bases des données.....	16
2.1.2.1. La base des données PubChem.....	16
2.1.2.2. Banque de données des protéines.....	17
2.1.3. Programmes utilisés.....	18
2.1.3.1. SwissADME.....	18
2.1.3.2. Admet SAR.....	18
2.1.4. Les constituants des extraits d' <i>Ephedra alata</i>	18
2.1.5. Macromolécule (protéine cible).....	19
2.2. Méthodes.....	23
2.2.1. Docking moléculaire.....	24

2.2.1.1. Test de fiabilité.....	24
2.2.1.2. Préparation de la protéine et des ligands.	24
2.2.2. La prédiction in silico des propriétés ADME.....	24
2.2.2.1. Propriétés physico-chimiques.....	25
2.2.2.2. Propriétés pharmacocinétiques.....	25
CHAPITRE 03 : RESULTATS ET DISCUSSION	
3.1. Résultats du docking moléculaire.....	29
3.1.1. Test de fiabilité.....	29
3.1.1.1.Écart quadratique moyen (RMSD).....	29
3.1.1.2. Analyse visuelle de la superposition du ligand simulé sur le ligand co-cristallis	29
3.1.2. Résultats du Docking et Scoring.....	31
3.2. Résultats de la prédiction des propriétés ADME.....	33
3.2.1. Propriétés physico-chimiques.....	33
3.2.2. Prédiction des propriétés pharmacocinétiques.....	36
CONCLUSION.....	40
BIBLIOGRAPHIE.....	42
RESUME	

Liste des tableaux

Tableau 1.	Classificatin d'Ephedra alata	5
Tableau 2.	Les principaux composés d'Ephedra alata	19
Tableau 3.	Présentation de la cible 1COX2	23
Tableau 4.	Résultats de redocking du ligand dans le site actif de cyclooxygenases	29
Tableau 5.	Résultats de docking moléculaire des meilleurs inhibiteurs choisis	31
Tableau 6.	Profil ADME les meilleurs inhibiteurs testés à partir du serveur Swiss ADME	34
Tableau 7.	Propriétés pharmacocinétiques des composés à partir du serveur Swiss ADME	38

Liste des figures

Figure 1.	Port général d'Ephedra alata ; rameau fleurit et fleur en épanouissement	6
Figure 2.	Mécanisme d'action et effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens	10
Figure 3.	Interface du logiciel MOE	16
Figure 4.	Page d'accueil de la base des données PubChem.	17
Figure 5.	Page d'accueil de la base de données RCSB	17
Figure 6.	Page d'accueil du serveur SwissADME. (http://www.swissadme.ch/index.php , Consulté le 22/04/2022)	18
Figure 7.	Page d'accueil du serveur SwissADME	19
Figure 8.	Page d'accueil du serveur admetSAR. Structure tridimensionnelle du cyclooxygenase 2 (COX2)	24
Figure 9.	La visualisation de la superposition et interactions des ligands du complexe simulé par MOE par rapport au ligand de référence sur la cycloogenase-2	30
Figure10.	Représentation schématique du site actif de la cyclooxygénase.....	31
Figure 11.	Visualisation des interactions en 2D des complexes meilleur inhibiteur-S58.....	32

Liste des abréviations

ADMET :	Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination, Toxicité.
PM :	Poids Moléculaire.
Log P :	Logarithme Coefficients de partage.
COX-2 :	cyclooxygénase-2.
AINS :	Anti inflammatoires non stéroïdiens.
NCBI :	le National Center for Biotechnology Information.
PDB:	Protein Data Bank.
RCSB :	Research Collaboratory for Structural Bioinformatics.
SDF :	Structure Data Format.
RMN :	Résonance magnétique nucléaire.
RMSD :	Root Mean Square Deviation.
MOE :	Molecular Operating Environment.

Introduction

Introduction

La phytothérapie est l'ensemble des plantes médicinales, permettant de remédier à des problèmes du quotidien de manière naturelle, elle est de plus en plus utilisée, et son efficacité est reconnue.

La recherche dans l'industrie pharmaceutique est un processus qui prend du temps avec un risque élevé d'échec. Pour cela, le processus de développement des médicaments a été amélioré grâce à l'utilisation des techniques dites haut-débit qui sont efficaces lorsqu'elles ont combiné à des outils informatiques (Reker, 2019 ; Kiriiri *et al.*, 2020).

Avec le développement des outils informatiques, la modélisation moléculaire et plus précisément le docking moléculaire (assemblage ou arrimage) a rapidement investi dans le domaine de la recherche en biologie (Cox et Gupta, 2022 ; Lin *et al.*, 2020). Celui-ci peut être défini comme la recherche du meilleur appariement entre deux molécules (Toulhoat, 2007 ; Bastard, 2005).

Ainsi cette méthode, permet de cribler des milliers de composés pour une protéine cible, est couramment utilisée en pharmaco-chimie pour l'obtention de nouveaux médicaments. Une telle approche serait difficilement réalisable en biologie traditionnelle où le récepteur est classiquement une protéine ou un oligomère de protéine et le ligand est une petite molécule (Jean-Charles *et al.*, 2008).

L'inflammation est une réaction normale de l'organisme en réponse à un traumatisme biologique, physique ou chimique entraînant une altération de certaines cellules. Cette réaction se manifeste cliniquement par une rougeur, un œdème et une douleur. Le traitement de l'inflammation est souvent basé sur l'apport des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les AINS regroupent les molécules qui bloquent la synthèse des prostanoïdes en agissant sur les cyclooxygénases. Ces derniers sont une famille d'enzymes impliquées dans la biosynthèse des prostaglandines (Shah *et al.*, 2020 ; Rohleder, 2019).

L'espèce végétale *Ephedra alata*, utilisée en médecine traditionnelle est une plante très connue grâce à ces richesse en composants actifs et biomolécules (Khalil *et al.*, 2020).

Dans cette étude nous nous sommes intéressés à la mise en évidence des nouveaux inhibiteurs ou candidats des médicaments anti inflammatoires. Notre objectif est de chercher et de prédire la possibilité d'utiliser certains extraits ou composants d'*Ephedra alata* comme anti-inflammatoires naturels agissant sur la cyclooxygenase-2 en utilisant la méthode du docking moléculaire.

Notre manuscrit est subdivisé trois chapitres:

Le premier chapitre est une revue bibliographique qui comprend des notions générales sur l'espèce étudiée *Ephedra alata* et sur les métabolites secondaires, elle décrit le docking , ses algorithmes et ses logiciels et enfin une définition du processus de l'inflammation et l'effet anti inflammatoire.

Le deuxième chapitre présente le matériel et les méthodes utilisés dans cette étude, alors que le dernier chapitre expose les résultats et leur discussion et notre manuscrit est clôturé par une conclusion.

Chapitre 01 :
Synthèse bibliographique

Chapitre 01 : Synthèse bibliographique

1. Aperçu sur l'espèce étudiée

1.1. Famille des Ephedraceae

L'Ephedraceae est une famille de gymnospermes comprend un seul genre (*Ephedra*) avec Environ 60 espèces (Zhang *et al.*, 2018). Ils ont survécu jusqu'à présent s'en étant adaptée à un habitat très extrême .Ces plantes sont des herbacées vivaces qui peuvent dépasser 1 m de hauteur, avec une forte odeur de pin et un goût astringent (Al-Snafi, 2017).

1.2. Taxonomie d'*Ephedra alata*

La systématique d'*Ephedra alata* (Ozenda, 1991 ; Bell et Bachman, 2011), est donnée dans le tableau 1.

Tableau 1. Classificatin d'*Ephedra alata*.

Règne	Plantae
Embranchement	Spermaphytes
Sous embranchement	Gymnospermes
Classe	Gnetopsida
Ordre	Ephedrales
Famille	Ephedraceae
Genre	<i>Ephedra</i>
Espèce	<i>Ephedra alata</i>

1.3. Nom vernaculaire d'*Ephedra alata*

Selon les botanistes et les personnes pratiquants la médecine traditionnelle l'*Ephédra alata* est appelée en arabe : العنودة, en français : Ephèdre.

1.4. Description botanique

C'est un arbuste de 1 à 3 mètres de haut, à rameaux articulés et très ramifiés d'une couleur vert-jaunâtre, portant au niveau des nœuds de petites feuilles opposées, alternant d'un nœud à l'autre. Les fleurs sont en petits cônes blanchâtres, dioïques (fleurs mâles et femelles sur des pieds différents) et les fruits entourés de bractées largement membraneuses. Elle présente un système de racines latérales extrêmement puissant. Elle est réputée pour sa tolérance élevée à la carence en eau dans les régions sahariennes (Ozenda, 1991 ; Derbel *et al.*, 2010 ; Jaradat *et al.*, 2015).



Figure 1. Port général d'*Ephedra alata* ; rameau fleurit et fleur en épanouissement (Palici, 2016).

1.5. Origine et répartition géographique

L'origine de l'*Ephedra* a parfois été considérée comme ancienne. Les espèces de ce genre peuvent pousser dans des conditions semi-arides et désertiques, ce qui rend les six contiennent appropriés pour la croissance de ce genre. Ce dernier se développe habituellement dans des sols sableux (Limberger *et al.*, 2013), des pentes sèches et des côtes secs de montagnes et qui poussent surtout dans la Chine, l'Inde, l'Égypte, le Moyen-Orient, en Asie et dans les Amériques, en Algérie, *Ephedra alata* se trouve dans le Sahara au niveau des terrains sableux, des regs et les lits sablonneux (Al-Snafi, 2017).

1.6. Utilisation de la plante *E. alata*

Les espèces du genre *Ephedra* sont parmi les plus anciennes herbes médicinales utilisées pour ses effets sur les affections des voies respiratoires, employée sous le nom d'éphédrine dans les médicaments Européens, comme décongestionnant nasal, contre la toux et les faiblesses de la circulation quel que soit en tisane ou par inhalation ainsi que sous forme de gouttes nasales contre les rhumes. Elle est utilisée pour lutter contre le diabète (Ben Lamine *et al.*, 2019 ; Ghourri *et al.*, 2013 ; Zhang *et al.*, 2018).

Selon Bourgou *et al.* (2020), *Ephedra alata* avait composé phénoliques bioactifs abondants. Au propos des différents extraits utilisés d'*Ephedra alata* avec des concentrations

différentes, avaient un pouvoir antioxydant intéressant tandis que l'extrait à l'acétate d'éthyle possédait des activités anti-inflammatoires et anticancéreuses (Mohamad *et al.*, 2016 ; Aoki *et al.*, 2005)

De nouvelles utilisations pour l'*Ephedra* ont récemment émergé, ils sont dus à l'éphédrine qui stimule le système nerveux sympathique, accélérant la fréquence cardiaque, dilate les bronchioles, et provoque en général une contraction des vaisseaux sanguins (vasoconstriction) (Yeung, 1985).

1.7. Compositions phytochimiques

Selon (Kebili, 2016), les espèces de l'*Ephedra* ont des origines naturelles de nombreux phyto-constituants incluant des alcaloïdes, des tanins, des saponines des acides phénoliques, des flavonoïdes (la vicénine II, la leucine III, le kaempférol 3- rhamnoside, la quercétine 3 - rhamnoside et l'herbacétine 7-O-glucoside sont les flavonoïdes qui ont été isolés de l'*Ephedra alata* et des huiles essentielles (Benmerzoug *et al.*, 2020).

Leurs propriétés biologiques sont attribués en grande partie aux alcaloïdes de types éphédrine. Notons que la (-) éphédrine et l'(+) pseudoéphédrine sont généralement les plus abondantes, ils représentent environ 80 % de la teneur en alcaloïdes dans la plante séchée (Soni *et al.*, 2004 ; Phinney *et al.*, 2005).

2. Les métabolites secondaires

2.1.1. Définition

Les métabolites secondaires sont des molécules organiques complexes synthétisées et accumulées en petites quantités par les plantes autotrophes, ils sont divisés principalement en trois grandes familles: Les polyphénols, les terpènes, les alcaloïdes (Visioli *et al.*, 2000).

2.1.2. Classes de métabolites secondaires

2.1.2.1. Les composés phénoliques

Un groupe de substances naturelles non azotées qui partagent plusieurs cycles phénoliques, dérivées de la voie biogénétique du shikimate et/ou de la voie du polyacétate. Principaux :

- **Acides phénoliques**

Sont des dérivés d'acide benzoïque, *Ephedra* contiens divers composés phénoliques, tels que acide Trans-cinnamique, Catéchine, Syringine, Epicatéchine, Eymplocoside, Kaempférol 3-O-Rhamnoside 7-O-Glucoside, Isovitexine 2-O-Rhamnoside, qui contribuent de manière

significative à activité antioxydant de la plante (Ballero *et al.*, 2010 ; Cottiglia *et al.*, 2005 ; Amakura *et al.*, 2013) .

- **Flavonoïdes**

Sont des composés qui ont en commun la structure du diphenyl propane (C6-C3-C6). Responsable de la coloration de la majorité des fleurs et des fruits. Les flavonoïdes des espèces de l'Ephédra comprennent principalement des diglycosylflavones, flavonol-3-O-glycosides et proanthocyanidines (Nawwar *et al.*, 1984) .L'herbacetine 8-methylether 3-O-glucoside-7-O-rutinoside, l'herbacetine 7-O-(6''- quinyglucoside), la vicenine II, la lucenine III, la quercétine 3- rhamnoside, le kaempferol 3- rhamnoside (Amakura *et al.*, 2013 ;Cottiglia *et al.*, 2005).

- **Tanins**

Sont des composés phénoliques complexes, hydrosolubles ayant un poids moléculaire compris entre 500 et 3000 Da. Ils se caractérisent par leur facilité à se combiner aux protéines. Ils possèdent des propriétés antioxydants, comme ils ont également la capacité d'arrêter le développement des microbes (Bruneton, 1999) .sont produits en grande quantité dans les tiges de nombreuses espèces Ephedra.

2.1.2.2. Alcaloïdes

Un alcaloïde est un composé organique azoté d'origine naturelle (le plus souvent végétale), plus ou moins basique, à une intense activité pharmacologique marquée (Abourashed *et al.*, 2003). Le regroupement d'un tel ensemble est par ailleurs confirmé par des réactions communes de précipitation avec les « réactifs généraux des alcaloïdes» (Bruneton, 2009). Ce sont des substances toxiques et parfois à faibles doses. Les parties aériennes des différentes espèces d'*Ephedra* contiennent de 0,02 % à 3,4 % d'Alcaloïdes concentrés dans les entre-nœuds. Environ 80% de ces Alcaloïdes sont représentés par l'Ephédrine qui est la substance actif de ce genre (Phinney *et al.*, 2005).

2.1.2.3. Terpénoïdes

Sont des hydrocarbures naturels à structure cyclique ou à chaîne ouverte. Formés à partir de l'assemblage d'unités à 5 carbones : l'isoprène de formule C₅H₈. Ils sont subdivisés selon le nombre d'entités isoprènes en monoterpènes (C₁₀H₁₆), les sesquiterpènes(C₁₅H₂₄), les diterpènes (C₂₀H₃₂), Tetraterpènes (C₅H₈)₈, Les polyterpènes (C₅H₈).

2.2. Effets Toxiques

Plusieurs espèces végétales contiennent des familles de métabolites secondaires qui peuvent être toxiques (Nafisi, 2010). Cette toxicité dépend de la nature de la substance, de la dose, de la durée d'exposition et de différents facteurs liés à l'individu (sexe, âge, état nutritionnel et hormonal) (Tron, 2002).

A doses trop fortes, l'éphédrine provoque une hépato toxicité avec une nécrose massive visible lors de l'examen histologique (Zheng et Navarro, 2016), elle induit aussi la nervosité, l'insomnie, maux de tête, vertiges, palpitations, sueurs, nausées et vomissements, parfois des douleurs précordiales et quelquefois des dermatites.

Selon le manuel des médicaments : "Les principaux effets indésirables de l'éphédrine sont la stimulation du système nerveux central, les nausées, les tremblements, la tachycardie et la rétention urinaire". Un groupe consultatif de la FDA sur les médicaments antitussifs, contre la toux, le rhume, l'allergie, recommandait d'éviter l'éphédrine aux personnes souffrant de cardiopathie, d'hypertension, de maladie de la thyroïde, de diabète ou de miction difficile en raison d'une hypertrophie de la prostate (Blumenthal et King, 1995 ; Zhang *et al.*, 2018).

3. L'inflammation et les anti-inflammatoires

3.1. L'inflammation

L'inflammation est la réponse des tissus vivants vascularisés à une agression. Le rôle de cette réponse inflammatoire est d'éliminer l'agent agresseur et de permettre la réparation des tissus. Elle permet donc de maintenir l'intégrité du «soi» (Boudjida et Halit-Sahnoun, 2017). L'inflammation est un processus habituellement bénéfique : son but est de mobiliser le système immunitaire afin d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. En effet, les cellules de l'immunité qui sont en garde détectent automatiquement l'envahisseur et une série de réactions biochimiques est déclenchée pour empêcher l'agent agresseur de se propager en lançant une réparation (Ibrahima, 2019).

L'inflammation peut être causée par des facteurs mécaniques, chimiquement, physiquement, par des processus internes et par des microorganismes. Le processus d'inflammation est sous le contrôle des mastocytes, Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation, par anomalies des régulations du processus inflammatoire, ou par anomalie quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation. Ce processus comprend des phénomènes généraux, exprimés biologiquement par le syndrome inflammatoire et cliniquement par de la

fièvre et une altération de l'état général du tissu (Angajala et Radhakrishnan, 2014 ; Hajjaj, 2017).

Les médiateurs impliqués dans le processus d'inflammation proviennent soit du plasma soit des cellules (histamine, sérotonine, prostaglandines, leucotriènes, etc.) (Zhao *et al.*, 2021). Dans cette étude, nous nous concentrerons sur les prostaglandines et plus particulièrement sur la voie de la cyclo-oxygénase.

Les prostaglandines (PGE2, PGF2 α , PGD2, PGI2 et TxA2) sont des vasodilatateurs et des agents prolifératifs qui contribuent à l'érythème, à l'œdème, à la douleur et à la fièvre. Ils sont formés à partir d'acide arachidonique par l'action de la cyclooxygénase et des enzymes de synthèse en aval. COX-1 est le composant principal de l'enzyme, est exprimé dans tout le corps et remplit plusieurs fonctions homéostatiques, telles que le maintien d'une muqueuse gastrique normale. En revanche, COX2, la forme inductible, est exprimée en réponse à des stimuli inflammatoires, à d'autres stimuli physiologiques et à des facteurs de croissance...etc (Zhao *et al.*, 2021).

3.1.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

C'est l'une des classes thérapeutiques à propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques. C'est une catégorie de médicaments renfermant de nombreuses molécules telles que le diclofénac, l'ibuprofène, l'aspirine et l'indométacine (Erdogan *et al.*, 2019 ; Hassan *et al.*, 2019 ; Katsinelos *et al.*, 2019). Leur mode d'action repose en grande partie sur l'inhibition compétitive, réversible ou non, de la cyclooxygénase 1 et/ou 2, enzyme qui permet la production de prostaglandine à partir de l'acide arachidonique (Zhao *et al.*, 2021). Cette propriété commune à tous les AINS conduit à une diminution de 50% de la production des prostaglandines, des prostacylines et des thromboxanes, importants médiateurs de l'inflammation (Grandin, 2013 ; Katsinelos *et al.*, 2019).

Malheureusement, ils sont également associés à de nombreux effets délétères car leur utilisation prolongée provoque des troubles gastro-intestinaux et le dysfonctionnement plaquettaire. D'autres effets secondaires comme l'hypertension associée au dysfonctionnement rénal ont été également mentionnés (Mebirouk, 2017 ; Capet *et al.*, 2001 ; Orliaguet *et al.*, 2013).

Il est à noter que l'utilisation de ces corticostéroïdes a des inconvénients (Emon *et al.*, 2021 ; Stachowicz, 2021).. Ils sont bien connus pour réduire la défense de l'organisme et de provoquer des troubles qui peuvent être aigus ou chroniques tel que l'ostéoporose, les cataractes et la prise de poids et des troubles psychiatriques (Capet *et al.*, 2001 ; Mebirouk, 2017).

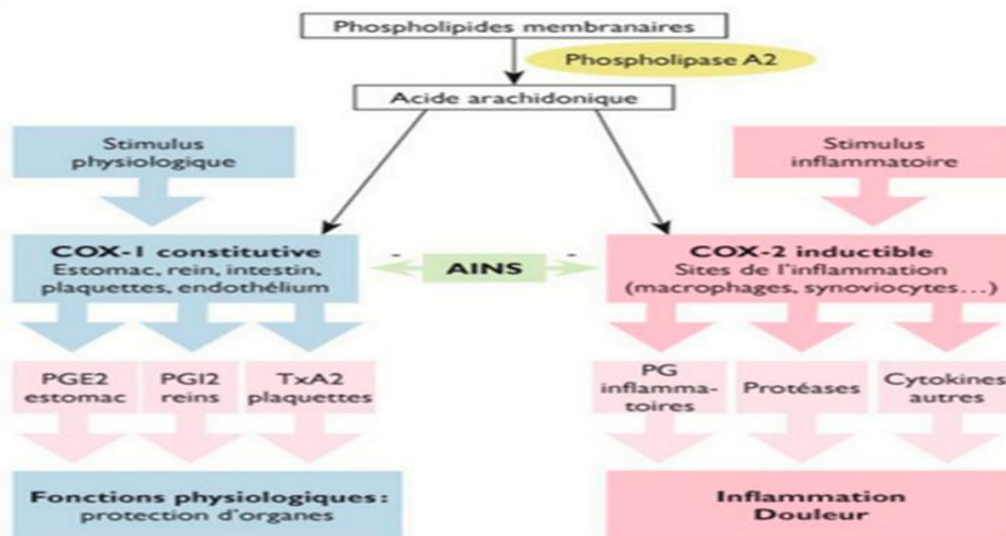


Figure 2. Mécanisme d'action et effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens (Ferrer *et al.*, 2019)

3.1.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Ils constituent une classe des médicaments qui sont des dérivés de la cortisone (Coutinho et Chapman, 2011). Parmi eux, on peut citer : le méthylprednisolone, le bêtaméthasone, la prednisone et la prednisolone (Dworski *et al.*, 1994 ; Bourbon *et al.*, 2004 ; Becker, 2013 ; Danielson *et al.*, 2018). Ce sont des puissants anti-inflammatoires très utilisés doués également de propriétés immuno-modulatoires et antiallergiques (Coutinho et Chapman, 2011).

3.1.3. Anti-inflammatoires naturels morphiniques

Des études menées *in vitro* et *in vivo* ont démontré l'effet anti-inflammatoire des composés phytochimiques issus du règne végétal sont très nombreux avec une gamme variée d'activités biologiques (Dhingra *et al.*, 2018). Ces substances actives peuvent agir à plusieurs niveaux de la réaction inflammatoire en inhibant par exemple l'activation des cellules inflammatoires, la synthèse des cytokines pro-inflammatoires; Parmi eux, certains possèdent une

activité anti-inflammatoire et ont pour cibles particulières la COX-1 et -2, les lipoxgénases (LOX), le NO, la phospholipase A2 (PLA2), etc.

Ces molécules présentent un intérêt crucial car elles offrent des avantages par rapport aux anti-inflammatoires classiques, avec moins d'effets secondaires (Maroon *et al.*, 2010 ; Mebirouk, 2017 ; Dhingra *et al.*, 2018).

4. Docking moléculaire

4.1. Définition et principe de docking moléculaire

Le docking reste une étape importante dans la compréhension des réactions biologiques et par suite la conception de médicaments. De même, la découverte de nouvelles drogues activant ou inhibant l'activité biologique d'une protéine ne peut se faire qu'en prédisant leur affinité respective (Stahl et Rarey, 2001).

Le docking moléculaire *in silico* a pour le but de prédire la conformation et l'orientation d'un ligand dans le site actif de la protéine, ainsi que la détermination de mode d'interaction des liaisons probables (Tao *et al.*, 2020 ; Taj *et al.*, 2021), et énergétiquement, en prédisant l'affinité de liaison (Monge, 2006).

Le processus de Docking moléculaire implique aux simulations moléculaires dans lesquelles différentes approches chimique, physique et biologique sont combinées pour étudier au niveau atomique les interactions entre deux molécules :

- La cible, une protéine possédant un ou plusieurs sites actifs spécifiques avec une structure tridimensionnelle connue.
- Le ligand, une petite molécule flexible.

4.2. Applications

Il y a deux principales applications au programme de docking, La plus ancienne est la prédiction du mode d'interaction. La seconde consiste à optimiser des molécules ayant déjà une activité avec le récepteur (Merzoug, 2012). L'optimisation de la structure du ligand déjà connu peut avoir plusieurs raisons : l'amélioration de son affinité, de sa spécificité, de sa synthèse ou encore de ses propriétés ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion, Toxicité) (Tabti *et al.*, 2022).

4.3. Les étapes de docking moléculaire

Une simulation de docking comprend essentiellement deux étapes : le docking proprement dit et le scoring.

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

- Le Scoring (la deuxième) est l'étape de classement, qui consiste à évaluer l'affinité entre le ligand et la protéine et de donner un score aux poses obtenues lors de la phase de docking (Arrault, 2007).

4.4. Les logiciels de Docking

Un logiciel est un ensemble de programmes qui permet à un ordinateur ou à un système informatique d'assurer une tâche ou une fonction en particulier, procédés et règles, et éventuellement de la documentation, relatifs au fonctionnement d'un ensemble de traitement des données (Par opposition au matériel). Un programme de docking moléculaire a pour but de prédire correctement le mode d'interaction entre deux entités chimiques, et de reconnaître parmi ceux –ci lequel est le meilleur (Thiriot, 2009).

Dans le domaine de Docking moléculaire, plusieurs logiciels ont été utilisés pour étudier les différentes interactions et les conformations les plus favorables du ligand au sein de son récepteur (Corbeil *et al.*, 2009). Actuellement, un grand nombre de logiciels de Docking moléculaire sont disponibles tels que: GOLD, AUTODOCK, AUTODOCK VINA, FLEXX, SURFLEX, MOLEGRO VIRTUAL DOCKER, UCSF CHIMERA.

Les docking effectués dans cette étude ont été assistés par le logiciel MOE. Notre choix a porté sur ce logiciel pour les nombreux avantages qu'il présente: Interface simplifiée pour la conception de ligand, détection et analyse de sites actifs, visualisation des interactions, conception interactive de ligand dans la poche, diagrammes d'interaction protéine-ligand, préparation automatisée des structures protéine et ligand et calcul de l'énergie libre (<https://www.chemcomp.com/Products.htm>).

4.5. Les fonctions de scoring

Le score est une donnée numérique utile pour quantifier le degré avec lequel un ligand se complexe à un récepteur. C'est globalement une approximation de l'énergie libre résultant du passage de la forme libre de la protéine et du ligand à leur association sous forme de complexe (Radan *et al.*, 2021).

Chapitre 02 :

Matériel et Méthodes

Chapitre 02 : Matériel et Méthodes

2.1. Matériel

2.1.1. Molecular Operating Environment (MOE)

Pour les études d'amarrage moléculaire (Docking moléculaire), le Molecular Operating Environment (MOE) a été utilisé. Il est utilisé par les biologistes et les chimistes dans les domaines de la recherche en pharmacologie et en biotechnologie. MOE est une plate-forme qui comprend plusieurs applications, visualisation, modélisation et simulation, et développement de méthodes, le tout dans un seul package.



Figure 3.Interface du logiciel MOE. (<https://www.chemcomp.com/Research.htm>)

2.1.2. Bases des données

2.1.2.1. La base des données PubChem

PubChem est une banque de données américaine de molécules chimiques gérée par National Center for Biotechnology Information (NCBI), une division de la Bibliothèque nationale de médecine des États-Unis sous l'autorité de la National Institut of Health (NIH) (Wheeler *et al.*, 2004).

PubChem répertorie gratuitement en ligne des millions de composés pour chaque substance, avec des données détaillées sur diverses ordonnances biochimiques, chimiques, pharmacologiques, de production et toxicologiques (Kim *et al.*, 2016).

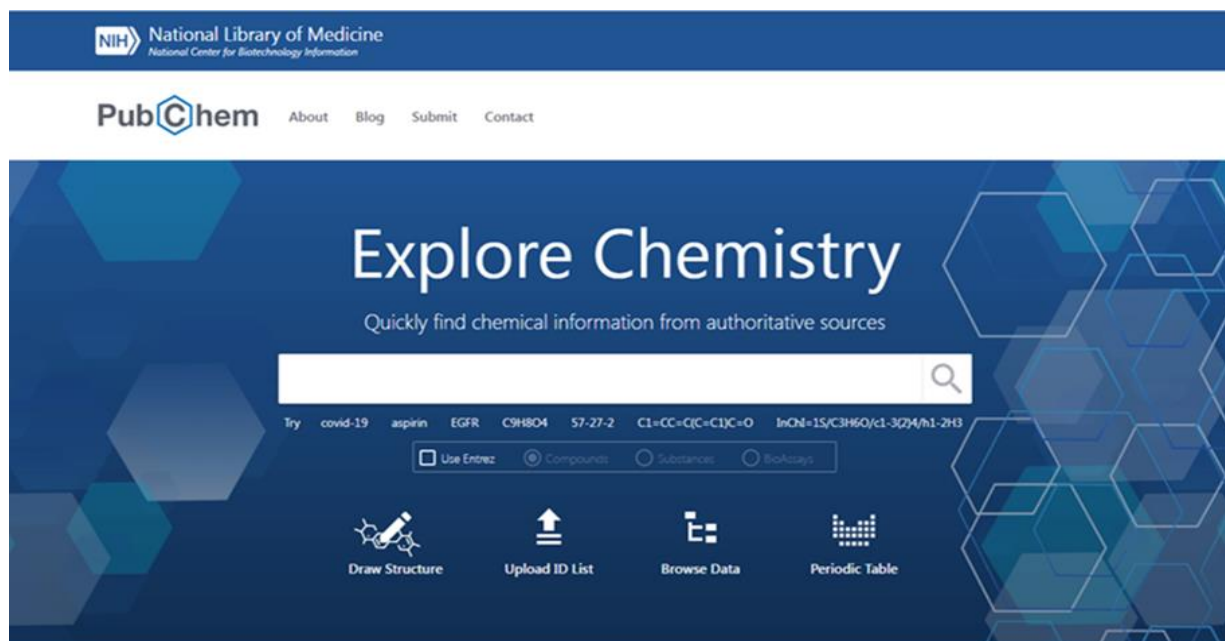


Figure 4. Page d'accueil de la base des données PubChem.

2.1.2.2. Banque de données des protéines

La banque de données protéiques RCSB (Research Collaboratory for Structural Bioinformatics), plus communément appelée PDB (Protein Data Bank), a été utilisée pour obtenir la structure des protéines (enzymes) cibles (Boudjizza et Regad, 2019). Cette base de données est la principale source de données de biologie structurale et permet en particulier d'accéder à des structures tridimensionnelles de protéines d'intérêt pharmaceutique (Burley *et al.*, 2019).

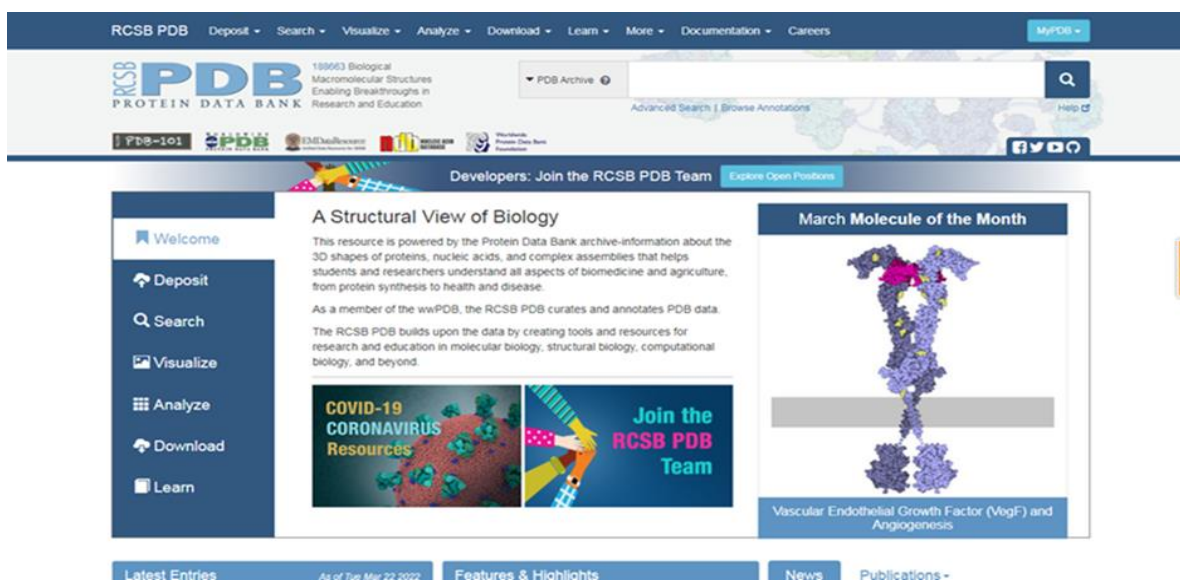


Figure 5. Page d'accueil de la base de données RCSB. (<https://www.rcsb.org/> consulté le 10/04/2022).

2.1.3. Programmes utilisés

2.1.3.1. SwissADME

Les modèles informatiques sont une alternative valable à l'expérimentation. Nous avons utilisé l'outil Web SwissADME, qui offre un accès gratuit à un ensemble de modèles prédictifs rapides et puissants pour les propriétés physicochimiques, la pharmacocinétique, la similarité des médicaments et la disponibilité des produits chimiques médicaux. Une saisie et une interprétation simples et efficaces sont assurées via l'interface conviviale du site Internet <http://www.swissadme.ch>. Les experts, mais aussi les non-experts en chimie computationnelle ou en chimie computationnelle, peuvent prédire rapidement les paramètres clés d'un ensemble de molécules pour soutenir leurs efforts de découverte de médicaments.

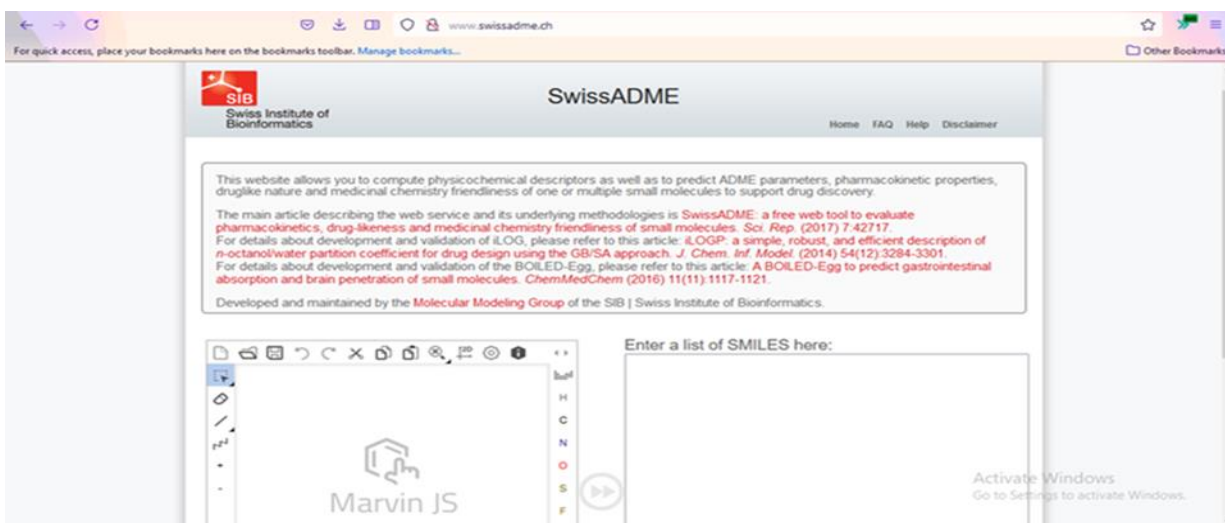


Figure 6. Page d'accueil du serveur SwissADME.

(<http://www.swissadme.ch/index.php>, Consulté le 22/04/2022).

2.1.3.2. Admet SAR

Admet SAR a été développé comme une ressource complète et un outil gratuit pour prédire les propriétés chimiques de l'ADMET (absorption, distribution, métabolisme, excrétion et toxicité). Admet que le SAR a été largement utilisé en chimie et en pharmacie depuis sa première publication en 2012 avec 27 modèles prédictifs. La deuxième version d'Admet SAR 2.0, qui se concentre sur l'extension et l'optimisation des modèles existants, a considérablement amélioré à la fois la quantité et la qualité des données d'entraînement. Aujourd'hui, 47 modèles sont disponibles pour la découverte de médicaments et l'évaluation des risques environnementaux (Yang *et al.*, 2018).

Figure 7. Page d'accueil du serveur admetSAR.

2.1.4. Les constituants des extraits d'*Ephedra alata*

Cinquante-huit 58 structures parmi les principaux composés isolés de l'espèce *Ephedra alata*, lors des études phytochimiques antérieures, ont été téléchargées sous format SDF à partir de la base des données PubChem, et soumises à une étude de docking moléculaire avec le MOE (Tableau 2). Alors que la forme SMILLES a été utilisée pour la prédiction des propriétés ADME et la toxicité de ces constituants.

Tableau 2. Les principaux composés d'*Ephedra alata*

Pubchem ID	composant	Canonical SMILES	Référence
161171	Ephedroxane	<chem>C[CH]1[CH](OC(=O)N1C)C2=CC=CC=C2</chem>	(Abourashed <i>et al.</i> , 2003)
370	Gallic acid	<chem>C1=C(C=C(C(=C1O)O)O)C(=O)O</chem>	(Mighri <i>et al.</i> , 2019 ; Al-Rimawi <i>et al.</i> , 2017 ; Dbeibia <i>et al.</i> , 2022)
91309592	Protocatecuic acid	<chem>C1=CC(=C(C=C1C(=O)O)O)OC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O</chem>	(Mighri <i>et al.</i> , 2019 ; Dbeibia <i>et al.</i> , 2022)
689043	Caffeic acid	<chem>C1=CC(=C(C=C1/C=C/C(=O)O)O)O</chem>	(Mighri <i>et al.</i> , 2019 ; Al-Rimawi <i>et al.</i> , 2017 ; Dbeibia <i>et al.</i> , 2022)
467296	Epicatechin	<chem>COC1=CC(=CC(=C1O)O)C(=O)OC2CC3=C(C=C(C=C3OC2C4=CC(=C(C=C4)O)O)O)O</chem>	(Dbeibia <i>et al.</i> , 2022)
1549106	p-coumaric acid	<chem>C1=CC(=CC=C1C=CC(=O)O)O</chem>	(Dbeibia <i>et al.</i> , 2022)
445858	Ferulic acid	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C=CC(=O)O)O</chem>	(Dbeibia <i>et al.</i> , 2022)

5280805	Rutin	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)O)O)O</chem>	(Dbeibia <i>et al.</i> , 2022)
5281792	Rosmarinic acid	<chem>C1=CC(=C(C=C1CC(C(=O)O)O)C(=O)C=CC2=CC(=C(C=C2)O)O)O</chem>	(Dbeibia <i>et al.</i> , 2022)
25113755	Resveratrol	<chem>C1=CC(=CC=C1C=CC2=CC(=CC(=C2)OS(=O)(=O)O)O)O</chem>	(Dbeibia <i>et al.</i> , 2022)
5280459	Quercetin	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OC2=C(OC3=CC(=CC(=C3C2=O)O)O)C4=C(C(=C(C=C4)O)O)O)O)O)O</chem>	(Dbeibia <i>et al.</i> , 2022 ; Mighri <i>et al.</i> , 2019 ; Soumaya <i>et al.</i> , 2020 ; Amakura <i>et al.</i> , 2013)
5280863	Kaempferol	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O</chem>	(Dbeibia <i>et al.</i> , 2022 ; Mighri <i>et al.</i> , 2019 ; Soumaya <i>et al.</i> , 2020 ; Amakura <i>et al.</i> , 2013)
6508	Quinic acid	<chem>C1C(C(C(CC1(C(=O)O)O)O)O)O</chem>	(Mighri <i>et al.</i> , 2019)
9064	(+)-Catechin	<chem>C1C(C(OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O</chem>	(Mighri <i>et al.</i> , 2019)
1794427	Chlorogenic acid	<chem>C1C(C(C(CC1(C(=O)O)O)O)OC(=O)C=CC2=CC(=C(C=C2)O)O)O</chem>	(Mighri <i>et al.</i> , 2019 ; Amakura <i>et al.</i> , 2013)
9798666	4-O-caffeoylquinic acid	<chem>C1C(C(C(CC1(C(=O)O)O)O)O)C(=O)C=CC2=CC(=C(C=C2)O)O)O</chem>	(Mighri <i>et al.</i> , 2019)
10742	Syringic acid	<chem>COC1=CC(=CC(=C1O)OC)C(=O)O</chem>	(Mighri <i>et al.</i> , 2019 ; Amakura <i>et al.</i> , 2013)
5280442	Acacetin	<chem>COC1=CC=C(C=C1)C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O</chem>	(Mighri <i>et al.</i> , 2019)
162464	Cirsilineol	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C2=CC(=O)C3=C(C(=C(C=C3O2)OC)OC)O)O</chem>	(Mighri <i>et al.</i> , 2019)
160237	Cirsiliol	<chem>COC1=C(C(=C2C(=C1)OC(=C2=O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O)OC</chem>	(Mighri <i>et al.</i> , 2019)
5280445	Luteolin	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O</chem>	Mighri <i>et al.</i> , 2019 ; Amakura <i>et al.</i> , 2013)

5213	Silymarin	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C2C(OC3=C(O2)C=C(C=C3)C4C(C(=O)C5=C(C=C(C=C5O4)O)O)O)C)O</chem>	(Mighri <i>et al.</i> , 2019)
5280443	Apigenin	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O</chem>	(Mighri <i>et al.</i> , 2019)
932	Naringenin	<chem>C1C(OC2=CC(=CC(=C2C1=O)O)O)C3=CC=C(C=C3)O</chem>	(Mighri <i>et al.</i> , 2019)
5280343	Quercetin	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O)O</chem>	(Mighri <i>et al.</i> , 2019)
444539	trans-cinnamic acid	<chem>C1=CC=C(C=C1)C=CC(=O)O</chem>	(Mighri <i>et al.</i> , 2019)
5281793	Salvianolic acid	<chem>C1=CC(=C(C=C1CC(C(=O)O)O)C(=O)C=CC2=C(C(=C(C=C2)O)O)C=CC3=CC(=C(C=C3)O)O)O)O</chem>	(Amakura <i>et al.</i> , 2013)
5280704	4,5-di-O-caffeoylquinic acid	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O</chem>	(Mighri <i>et al.</i> , 2019)
442428	Naringin	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OC2C(C(C(O)C2OC3=CC(=C4C(=O)CC(OC4=C3)C5=CC=C(C=C5)O)O)CO)O)O)O)O</chem>	(Mighri <i>et al.</i> , 2019)
5281780	3,4-di-O-caffeoylquinic acid	<chem>C1C(C(C(CC1(C(=O)O)O)OC(=O)C=CC2=CC(=C(C=C2)O)O)OC(=O)C=CC3=CC(=C(C=C3)O)O)O</chem>	(Mighri <i>et al.</i> , 2019)
5280637	Cynaroside	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O)O</chem>	(Mighri <i>et al.</i> , 2019)
637540	o-coumaric acid	<chem>C1=CC=C(C=C1)C=CC(=O)O</chem>	(Mighri <i>et al.</i> , 2019)
5281643	Hyperoside	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O</chem>	(Mighri <i>et al.</i> , 2019)
445858	trans-ferulic acid	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C=CC(=O)O)O</chem>	(Mighri <i>et al.</i> , 2019)
637542	p-coumaric acid	<chem>C1=CC(=CC=C1C=CC(=O)O)O</chem>	(Mighri <i>et al.</i> , 2019)
467296	(-)-Epicatechin	<chem>COC1=CC(=CC(=C1O)O)C(=O)OC2CC3=C(C=C(C=C3OC2C4=CC(=C(C=C4)O)O)O)O</chem>	(Mighri <i>et al.</i> , 2019)
6474640	1,3-di-O-caffeoylquinic acid	<chem>C1C(C(C(CC1(C(=O)O)O)OC(=O)C=CC2=CC(=C(C=C2)O)O)OC(</chem>	(Danciu <i>et al.</i> , 2018)

		<chem>=O)C=CC3=CC(=C(C=C3)O)O)O</chem>	
44257924	Lucenin III	<chem>C1[C@H]([C@@H](C([C@@H])(O1)C2=C3C(=C(C(=C2O)[C@H]4C([C@H]([C@@H](C(O4)CO)O)O)O)C(=O)C=C(O3)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)O</chem>	(Mighri <i>et al.</i> , 2019)
443023	(+)-Syringaresinol	<chem>COC1=CC(=CC(=C1O)OC)C2C3COC(C3CO2)C4=CC(=C(C(=C4)OC)O)OC</chem>	(Mighri <i>et al.</i> , 2019)
5281120	Nervonic acid	<chem>CCCCCCCCC=CCCCCCCCCCCCCCC(=O)O</chem>	(Al-Rimawi <i>et al.</i> , 2017)
11197	Lignoceric acid	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCC(=O)O</chem>	Soumaya <i>et al.</i> , 2020)
72277	Epigallocatechin	<chem>C1C(C(OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C(=C3)O)O)O)O</chem>	(Danciu <i>et al.</i> , 2018)
131752218	Epicatechin- 3-O-gallate	<chem>C1C(C(OC2=C1C(=C(C(=C2)O)C3C(C(OC4=CC(=C(C(=C34)O)C5C(C(OC6=CC(=CC(=C56)O)O)C7=CC(=C(C=C7)O)O)O)OC(=O)C8=CC(=C(C(=C8)O)O)O)C9=CC(=C(C=C9)O)O)OC(=O)C1=CC(=C(C(=C1)O)O)O)O)C1=CC(=C(C(=C1)O)O)OC(=O)C1=CC(=C(C(=C1)O)O)O</chem>	(Danciu <i>et al.</i> , 2018)
5280804	Isoquercitrin	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O</chem>	(Danciu <i>et al.</i> , 2018)
637542	Hydroxycinnamic acid	<chem>C1=CC(=CC=C1C=CC(=O)O)O</chem>	(Amakura <i>et al.</i> , 2013)
637775	Sinapic acid	<chem>COC1=CC(=CC(=C1O)OC)/C=C/C(=O)O</chem>	(Amakura <i>et al.</i> , 2013)
5281673	Myricitrin	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OC2=C(OC3=CC(=CC(=C3C2=O)O)O)C4=C(C(=C(C(=C4)O)O)O)O)O)O</chem>	(MIAO <i>et al.</i> , 2020)
5280637	Luteolin-7-O-glucoside	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O)O</chem>	(Amakura <i>et al.</i> , 2013)
637542	p-Coumaric acid	<chem>C1=CC(=CC=C1C=CC(=O)O)O</chem>	(Amakura <i>et al.</i> , 2013)
7028	Pseudoephedrine	<chem>CC(C(C1=CC=CC=C1)O)NC</chem>	(Amakura <i>et al.</i> , 2013)
126326	Ephedradine A	<chem>C1CCN2CCCNC(=O)CC(C3=C4=C(C=C3)OC(C4C2=O)C5=</chem>	(Amakura <i>et al.</i> , 2013)

		<chem>CC=C(C=C5O)NCCCNC1</chem>	
156055	Ephedradine B	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C2C3C4=C(O2)C=CC(=C4)C5CC(=O)NCCN(C3=O)CCCCNCCC5)O</chem>	(Amakura <i>et al.</i> , 2013)
21676348	Ephedrannin A	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(O2)C4=C(C=C3O)OC5(C(C4C6=C(C=C(C=C6O5)O)O)O)C7=CC=C(C=C7)O)O)O</chem>	(Amakura <i>et al.</i> , 2013)
25051177	Ephedrannin B	<chem>C1C2C3=C(C=C(C=C3OC1(OC4=C2C5=C(C(=C4)O)C(=O)C(=C(O5)C6=CC=C(C=C6)O)O)C7=CC=C(C=C7)O)O)O</chem>	(Al-Rimawi <i>et al.</i> , 2017)
10297	L-Norephedrine	<chem>C[CH]([CH](C1=CC=CC=C1)O)N</chem>	(Al-Rimawi <i>et al.</i> , 2017)
9294	Ephedrine	<chem>CC(C(C1=CC=CC=C1)O)NC</chem>	(Al-Rimawi <i>et al.</i> , 2017)
5280637	Luteolin-7-glucoside	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O)O</chem>	(Al-Rimawi <i>et al.</i> , 2017)
5280443	Apigenin	<chem>C1C(OC2=CC(=CC(=C2C1=O)O)O)C3=CC=C(C=C3)O</chem>	(Al-Rimawi <i>et al.</i> , 2017)

2.1.5. Macromolécule (protéine cible)

Le test *in-silico* de l'effet anti-inflammatoire des extraits métabolites secondaire d'*Ephedra alata* a été fait sur une protéine COX-2.

Les prostaglandines sont d'importants médiateurs de l'inflammation dans l'organisme. L'enzyme prostaglandine synthase (encore appelée cyclooxygénase) est chargée de convertir l'acide arachidonique en plusieurs produits dont les prostaglandines PGG2 (Emon *et al.*, 2021 ; Stachowicz, 2021).

La structure dont ID PDB : 1CX2, résolution : 3.00 Å a été téléchargée sous format PDB et dont la structure tridimensionnelle a été obtenue par diffraction des rayons X.

Tableau 3. Présentation de la cible 1COX2.

Protéine ID PDB	Méthode de détermination	Résolution	Valeur de R	Nombre de résidu	Ligand Co-cristallisé
1CX2	Diffraction des rayons X	3.00 Å	0.216	587	1-PHENYLSULFONAMIDE-3-TRIFLUOROMETHYL-5-PARABROMOPHEYLPIRAZOLE

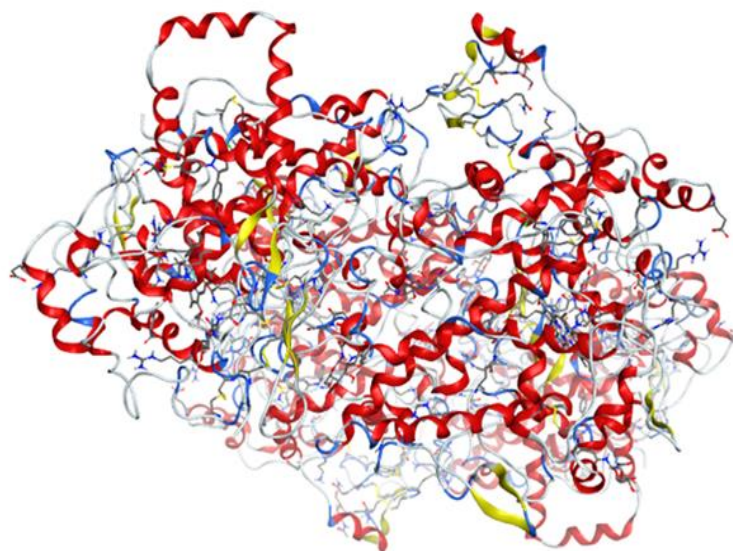


Figure 8. Structure tridimensionnelle du cyclooxygénase 2 (COX2).

2.2. Méthodes

2.2.1. Docking moléculaire

2.2.1.1. Test de fiabilité

La fiabilité du programme MOE utilisé est testée en utilisant deux critères :

* L'écart quadratique moyen ou le RMSD (Root Mean Square Déviation) entre la position du ligand du complexe cristallographique (position initiale) et celles du ligand de référence amarré par le programme MOE (position après redocking avec MOE). Un seuil maximal de 2Å est souvent utilisé pour discriminer une bonne position d'une autre mauvaise.

* L'analyse visuelle de la superposition du ligand simulé sur le ligand Co-cristallisé.

2.2.1.2. Préparation de la protéine et des ligands

Après avoir téléchargé les complexes protéine-ligand dans le format pdb à partir de la banque de données en introduisant leur codes ID, on a procédé à la préparation des deux structures ligand et protéine avant de les soumettre au docking.

Les molécules d'eau ont été retirées pour la stabilité de la protéine, des atomes d'hydrogène polaires ont été ajoutés. Certains résidus qui ne sont pas impliqués dans la réaction catalytique de l'enzyme sont éliminés (sels et métaux).

De même, les cinquante-huit structures des composants collectées, on l'été téléchargées de la banque de données PubChem sous format SDF tridimensionnel et regroupées dans une

seule base de données, puis elles sont corrigées par l'addition des hydrogènes et la minimisation d'énergie en utilisant les forces de champs dans le MMFF94x implanté dans le MOE.

2.2.2. La prédiction *in silico* des propriétés ADME

Les propriétés d'absorption, de distribution, de métabolisme, d'excrétion et de toxicité (ADME) des médicaments candidats ou des produits chimiques environnementaux jouent un rôle clé dans la découverte de médicaments et l'évaluation des risques environnementaux.

Pour être efficace en tant que médicament, une molécule puissante doit atteindre sa cible dans le corps en concentration suffisante et y rester sous une forme bioactive assez longtemps pour que les événements biologiques attendus se produisent. Le développement de médicaments implique l'évaluation de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion (ADME) de plus en plus tôt dans le processus de découverte, à un stade où les composés considérés sont nombreux mais où l'accès aux échantillons physiques est limité.

2.2.2.1. Propriétés physico-chimiques

- **La règle de Lipinski (règle des 5)**

Une molécule candidat-médicament doit pouvoir survivre dans l'organisme humain suffisamment longtemps pour pouvoir exercer cette activité biologique. Les propriétés d'ADME de ces molécules se vérifient lors de la première phase clinique, c'est-à-dire chez le sujet sain.

- le poids moléculaire du composé ne doit pas être supérieur à 500 daltons (Da),
- le logarithme décimal du coefficient de partage eau / 1-octanol, noté logP, doit être inférieur à 5,
- le nombre de donneurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 5,
- le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 10 (Lipinski *et al.*, 1997).

Les composés dont les propriétés physico-chimiques ne respectent pas au moins 2 règles sont les plus susceptibles de présenter des problèmes d'absorption ou de perméation.

- **La règle de Veber**

En outre, Veber a introduit deux critères supplémentaires pour ce qui est maintenant communément appelé la "règle de 5". D'après l'étude de 1100 composés candidats-médicaments chez GlaxoSmithKline, la surface polaire (PSA, polar surface area) du composé doit être inférieur à 140 Å² et le nombre de liaisons de rotation ("rotatable bonds" en anglais) doit être inférieur à 10 pour une bonne biodisponibilité par voie orale chez le rat (Veber *et al.*, 2002). La

surface polaire est représentée par la somme des surfaces atomiques polaires de la molécule (calculée en fonction de la topologie de la molécule ou TPSA) et peut prédire l'absorption intestinale et le passage à travers la barrière hémato-encéphalique.

Ces critères peuvent être adaptés à la cible visée par la molécule. En effet, alors que l'absorption intestinale devient difficile pour un composé de surface polaire supérieure à 140 Å², 60 Å² est le seuil maximal pour le passage de la barrière hématoencéphalique (Cecchelli, *et al.*, 2007).

- **Solubilité dans l'eau**

La solubilité dans l'eau est une mesure de la quantité de substance chimique pouvant se dissoudre dans l'eau à une température donnée. L'unité de solubilité est généralement exprimée en mg / L (milligrammes par litre) ou en ppm (parties par million).

2.2.2.2. Propriétés pharmacocinétiques

- **Absorption gastro-intestinale (GI)**

Ce descripteur indique la capacité d'un composé à traverser la barrière gastro-intestinale pour accéder au sang. Elle se caractérise essentiellement par l'un des trois mécanismes qui comprennent la diffusion facilitée, la diffusion passive, et le transport actif.

- **La perméabilité BB**

La barrière hématoencéphalique (BBB) protège le système nerveux central (SNC) en séparant le tissu cérébral de la circulation sanguine. Il est principalement formé par l'endothélium cérébral, qui peut empêcher les molécules plus grosses et les petites molécules de pénétrer dans le SNC et permettre le transport uniquement de molécules solubles dans l'eau et des lipides et de molécules de transport sélectif (Abbott *et al.*, 2006). En outre, le canal exprime de nombreux transporteurs actifs tels que la glycoprotéine P et les transporteurs de glucose pour empêcher l'entrée de neurotoxines lipophiles potentielles (Ballabh *et al.*, 2004).

- **Inhibition de CYP 450**

Les cytochromes sont des protéines essentielles pour que les cellules produisent de l'énergie. Il participe à la chaîne respiratoire des cellules en tant que transporteur d'électrons, permettant la synthèse d'ATP (adénosine triphosphate) qui est une source d'énergie cellulaire. Certains cytochromes ont une activité enzymatique, il s'agit du groupe des cytochromes P450 (CYP P450).

La description du rôle du système P450 dans la métabolisation des médicaments n'est qu'un fait récent dans l'histoire de l'Homme, qui apparut dans les années 1980, quand l'association terfénadine (antihistaminique) et macrolides et/ou antifongiques azotés entraîna des troubles du rythme mortels (Cozza et Armstrong, 2001).

Chapitre 03 :

Résultats et discussion

Chapitre 03: Résultats et discussion

3.1. Résultats du Docking Moléculaire

3.1.1. Test de fiabilité

3.1.1.1. Écart quadratique moyen (RMSD)

La prédiction du mode d'interaction consiste à déterminer le meilleur positionnement du ligand par rapport à la cible. La capacité d'un programme à réussir ce travail est habituellement jugé au moyen de la déviation quadratique moyenne ou RMSD de la position du ligand calculée par le MOE par rapport au ligand de référence S58 existant au niveau de la PDB (Bendib et Manaa, 2021).

Le test de fiabilité du programme MOE par le RMSD, a été réalisé en utilisant le complexe protéine-ligand (COX2 avec son ligand S58). La prédiction est acceptable si sa valeur ne dépasse pas 2 angströms (Chikhi et Bensegueni, 2008)

Après la préparation de la protéine le ligand Co-cristallisé est redocké dans le site actif de la cible. Le logiciel MOE calcule le RMSD en comparant la géométrie de la meilleure position au ligand d'origine issu directement de la PDB. Les résultats obtenus de ce test sont illustrés dans le tableau 4.

Tableau 4. Résultats de redocking du ligand dans le site actif de cyclooxygenases COX-2 par le logiciel MOE

Protéine	ID PDB	Ligand	RMSD	SCORE
CYCLOOXYGENASE-2	1CX2	Inhibiteur S58	0.328692883	-9.03669453

La valeur du RMSD calculé sur de cyclooxygenase COX-2 est 0.3 Å, ceci nous permet de dire que le logiciel MOE est un outil de modélisation adapté à l'étude in-silico de l'inhibition de cette protéine.

3.1.1.2. Analyse visuelle de la superposition du ligand simulé sur le ligand co-cristallisé

L'analyse visuelle est une étape essentielle pour confirmer les résultats du test par RMSD.

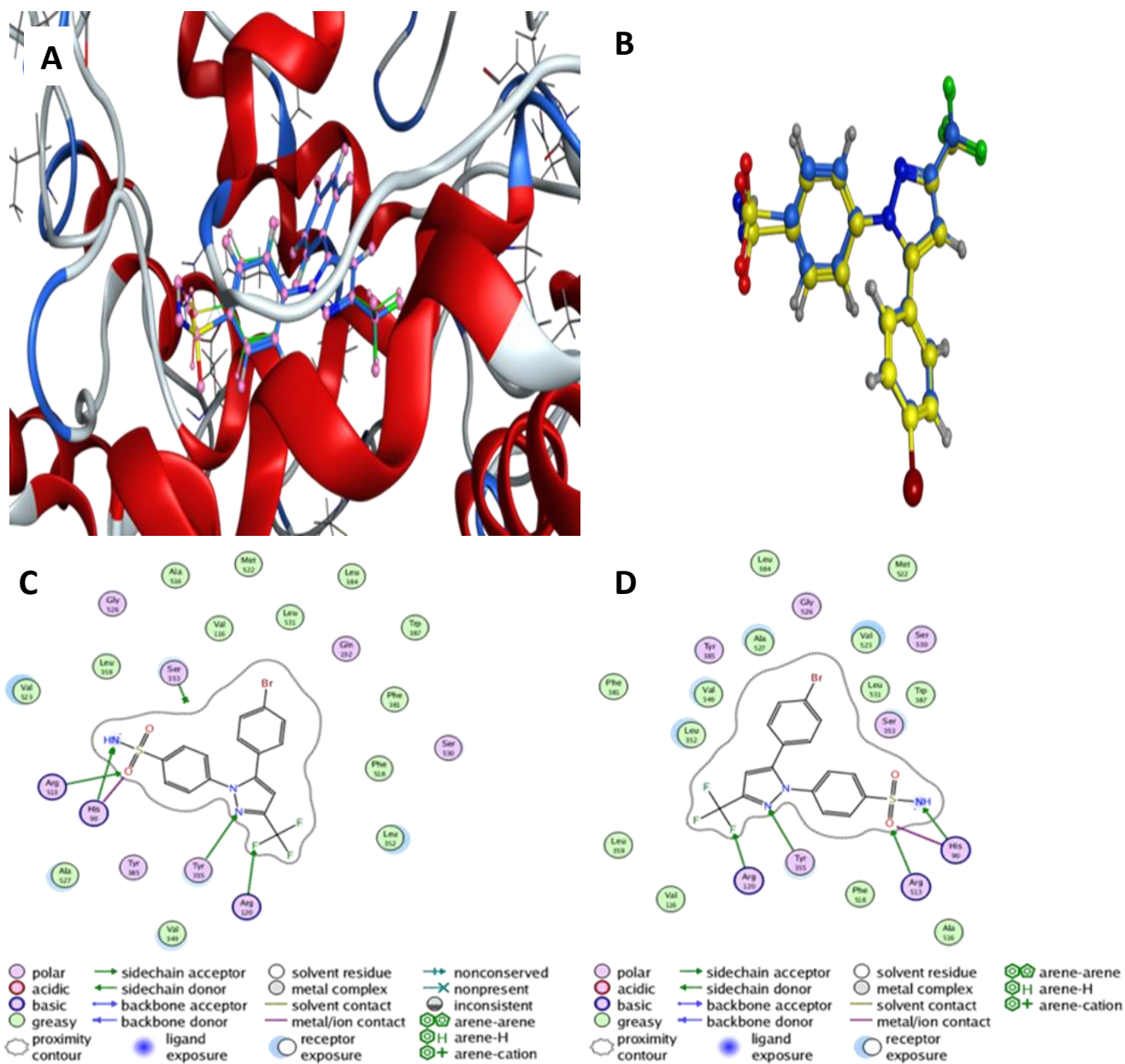


Figure 9. La visualisation de la superposition et interactions des ligands du complexe simulé par MOE par rapport au ligand de référence sur la cycloogenase-2.

A, l'emplacement des deux poses du ligand (avant le docking colorée en bleu, après le docking colorée en jaune) dans le site actif ; **B**, la superposition du ligand généré par le MOE sur la pose expérimentale avec le site actif de protéine **C**, diagramme de l'interaction du ligand expérimental avec le site actif de protéine ; **D**, diagramme de l'interaction du ligand généré par le MOE avec le site actif de la protéine.

L'analyse visuelle montre qu'il n'existe pas une différence significative entre la pose du ligand générée après le docking moléculaire (colorée en bleu) et celle de référence déterminée expérimentalement (colorée en jaune) sur les deux ligands étudiés (Fig.9). Cela témoigne davantage de la fiabilité du programme MOE pour l'étude *in-silico* de l'inhibition de la cyclooxygénase-2.

Ce test confirme la conclusion tirée suite au test de fiabilité par RMSD et confirme la performance du logiciel choisi.

3.1.2. Résultats du Docking et Scoring

L'enzyme COX-2 humaine est un homodimère de 581 acides aminés dont chaque sous-unité est constituée de trois domaines, le domaine du facteur de croissance épidermique (résidus 34-72), le domaine de liaison à la membrane (MBDs) (résidus 73- 116) et le domaine catalytique. Ce dernier constitue la majeure partie de la protéine, qui contient le site actif de la cyclooxygénase, peroxydase et de groupe prosthétique de l'hème (Fig.10) (Perez *et al.*, 2019 ; Rouzer et Marnett, 2009).

Le site active de COX-2 est contenu dans un long canal hydrophobe (Fig.10) est représenté le site de liaison de l'AA, substrat naturel et les AINS (Chakraborti *et al.*, 2010).

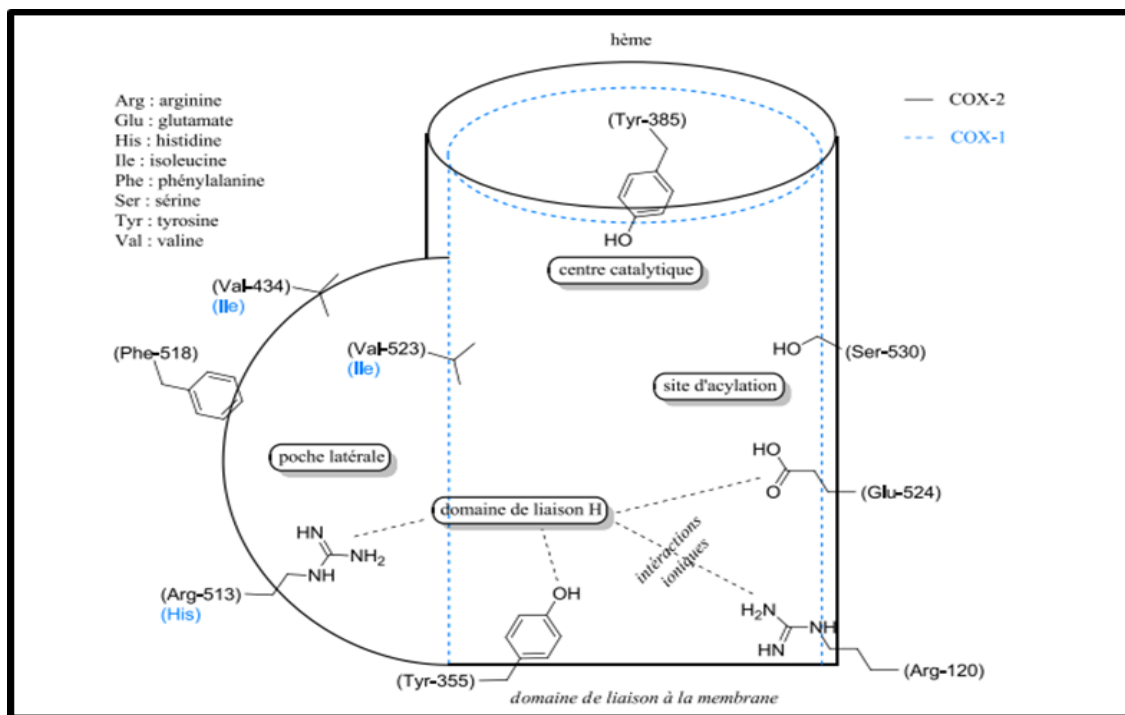


Figure10. Représentation schématique du site actif de la cyclooxygénase (Chakraborti *et al.*, 2010).

Le docking semi flexible des 58 constituants des composés phytochimiques collectées de l'espèce étudiée est effectué sur la structure de protéine cible (1CX2). Les résultats obtenus sont illustrés dans le tableau 5. Les meilleurs inhibiteurs sont choisis en comparant leurs scores par rapport à ceux du ligand co-cristallisé.

Ensuite l'inhibiteur de référence a montré une énergie binding de -9.0366 Kcal/mol (tableau .5), ce qui confirme le haut potentiel d'inhibition COX2 de molécules test. Ces résultats suggèrent que les molécules discutées sont des composés à haut potentiel d'inhibition de la cyclooxygénase 2.

Tableau 5. Résultats de docking moléculaire des meilleurs inhibiteurs choisis sur le site actif de (1CX2) et une molécule de référence S58.

Code ID PubChem	Composé	Energie d'affinité (-Kcal/mol)
Ligand de référence	1-PHENYLSULFONAMIDE-3-TRIFLUOROMETHYL-5-PARABROMOPHEYLPIRAZOLE	-9.0366
370	Gallic acid	-8.9481
5280863	Kaempferol	-8.9480
5280805	Rutin	-9.0442
5280459	Quercitin	-9.0367
445858	Ferulic acid	-8.9612
689043	Caffeic acid	-8.9610
1794427	Chlorogenic acid	-8.9610
6508	Quinic acid	-8.9611
91309592	Protocatecuic acid	-9.0441
5281792	Rosmarinic acid	-9.0366
5280445	Luteolin	-9.0367
126326	Ephedradine A	-9.0366
156055	Ephedradine B	-9.0321
21676348	Ephedrannin A	-9.0366
25051177	Ephedrannin B	-9.0262
9294	Ephedrine	-9.0365
68313	Hordenine	-9.0234
5280637	Luteolin-7-glucoside	-9.0367
11197	Lignoceric acid	-9.0266
10742	Syringic acid	-8.9611

Le docking moléculaire a fait ressortir 20 composés d'*Ephedra alata* présentant des scores d'affinité très proches à celui enregistré avec le ligand de référence. Autrement dit ces vingt composés présentent une affinité aussi importante que celle du ligand de référence vis-à-vis à la protéine cible et sont donc susceptibles de former avec la cyclooxygénase-2 des complexes très stables.

Il est à noter que le meilleur score a été enregistré avec le composé Rutin qui a donné une énergie d'interaction égale à -9.0442 Kcal/mol suivi par le composé Protocatecuic acid avec -9.0441 Kcal/mol.

Le rutine a des interactions de type de liaisons hydrogènes avec les acides aminés clés du site actif et la poche latérale plus précisément : Arg120, Tyr355, Arg513, His 90. Les liaisons azotiques sont formées entre le ligand avec His90 de 1COX2. D'autres interactions de type hydrogènes sont formé avec les acides aminés Arg120, Tyr355. Ainsi que l'acide aminé Arg120 se lie aux groupes carboxyliques des acides gras et de nombreux AINS, Des interactions de type -Pi sigma- est formé entre l'acide aminé et le cycle A et C de ce composé.

Les interactions d'hydrogène avec la majorité de acides aminé de la poche latérale indiquent un bon positionnement et stabilisation de ligands dans le site actif notamment : His90.

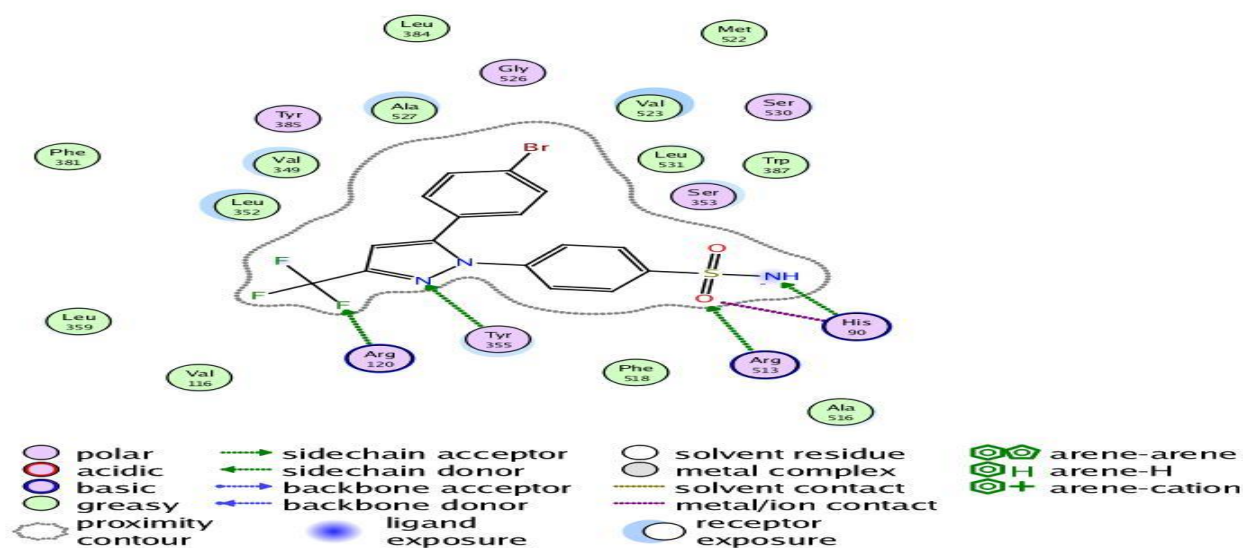


Figure 11. Visualisation des interactions en 2D des complexes meilleur inhibiteur-S58 avec la Rutin.

3.2. Résultats de la prédiction des propriétés ADME

3.2.1. Propriétés physico-chimiques

Un objectif important de la découverte de médicaments est de comprendre pleinement les propriétés moléculaires qui limitent la biodisponibilité orale et facilitent le développement de nouveaux candidats-médicaments viables.

Lorsqu'il est administré par voie orale, la quantité de médicament qui atteint la circulation systémique dépend de nombreux facteurs différents. Il était généralement admis que la biodisponibilité des médicaments administrés par voie orale était principalement déterminée par leurs propriétés physicochimiques.

Afin prédire in-silico les propriétés physico-chimiques des vingt meilleurs inhibiteurs de l'activité anti inflammatoire, nous avons utilisé le serveur SwissADME. Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau 6.

Tableau 6. Profil ADME les meilleurs inhibiteurs testés à partir du serveur Swiss ADME.

Propriété	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Formule	C7H6O5	C15H10O6	C27H30O16	C21H20O11	C10H10O4	C9H8O4	C16H18O9	C7H12O6	C13H16O9	C18H16O8
PM (g/mol)	170.12	286.24	610.52	448.38	194.18	180.16	354.31	192.17	316.26	360.31
H-bond A	5	6	16	11	4	4	9	6	9	8
H-bond D	4	4	10	7	2	3	6	5	6	5
Nb LF	1	1	6	3	3	2	5	1	4	7
Log P	0.21	1.58	-1.29	0.16	1.36	0.93	-0.38	-1.75	-1.34	1.52
Log S	Soluble	Soluble	Peu soluble	Peu soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Très soluble	Très soluble	Peu soluble
TPSA Å ²	97.99	111.13	269.43	190.28	66.76	77.76	164.75	118.22	156.91	144.52
R. Lipinski	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
R. Veber	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Non
AS	1.22	3.14	6.52	5.28	1.93	1.81	4.16	3.34	4.11	3.38

H-bond A : nombre H-bond accepteur, H-bond D : nombre H-bond donneur, Nb LF : nombre des liaisons flexibles. AS : accessibilité à la synthèse.1 : acide gallique ,2 : kaempferol, 3:rutine ,4: quercétine, 5:acide férulique,6:acide caféique,7:acide chlorogénique,8:acide quinique,9:acide protocatéchique,10: acide rosmarinique.

Propriété	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Formule	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	C ₂₈ H ₃₆ N ₄ O ₄	C ₂₉ H ₃₈ N ₄ O ₅	C ₃₀ H ₂₀ O ₁₁	C ₃₀ H ₂₀ O ₁₀	C ₁₀ H ₁₅ NO	C ₁₀ H ₁₅ NO	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	C ₂₄ H ₄₈ O ₂	C ₉ H ₁₀ O ₅
PM (g/mol)	286.24	492.61	522.64	556.47	540.47	165.23	165.23	448.38	368.64	198.17
H-bond A	6	6	7	11	10	2	2	11	2	5
H-bond D	4	4	4	7	6	2	1	7	1	2
Nb LF	1	1	2	2	2	3	3	4	22	3
Log P	1.73	1.76	1.71	2.61	3.41	1.46	1.82	0.16	8.10	0.99
Log S	Soluble	Peu soluble	Peu soluble	Assez soluble	Assez soluble	Très soluble	Soluble	soluble	Assez soluble	Très soluble
TPSA Å ²	111.13	102.93	112.16	190.28	170.05	32.26	23.47	190.28	37.30	75.99
R. Lipinski	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
R. Veber	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	Oui
AS	3.02	6.01	6.27	5.81	5.55	1.76	1.00	5.17	3.24	1.70

11 : Lutéoline, 12:Ephedradine A, 13:Ephedradine B, 14 :Ephedranine A,15 :Ephedranine B,16:Ephedrine , 17:hordenine, 18:luteolin-7-o-glucoside, 19 :acide lignocérique,20 :acide syringique.

Les résultats montrent que 15 composés parmi les 20 composés testés répondent à la règle de Lipinski et seulement 11 composés répondent à la règle de Veber.

D'autre part, tous les composés ont une valeur de lipophilicité (LogP) inférieure à 5, ce qui donne de très bons résultats et indique que ces composés sont facilement absorbés par l'organisme à l'exception de l'acide lignocérique avec valeur de 8,10.

Cinq sur vingt des composés ont un nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène : ≤ 10 et un nombre de donneurs de liaisons hydrogène ≤ 5 à l'exception de la routine, quercitine, l'acide chlorogénique, l'acide protocatechuique, Ephedrannin A, Ephedrannin B, acide lutéoline-7-glucidase. Nous pouvons donc dire que la règle de Lipinski n'a pas été vérifiée pour tous les composés des extraits d'Ephedra.

Deux autres critères introduits par Veber (Veber *et al.*, 2002) : le nombre de liaisons à libre rotation (LF) est < 10 et la surface polaire de la molécule (TPSA) est $< 140 \text{ \AA}$.

La facilité de synthèse des médicaments est indiquée par le score d'accessibilité synthétique (SA). Les molécules qui donnent le grade 1 sont faciles à synthétiser, tandis que le grade 10 représente la difficulté de synthèse.

Selon nos résultats, la valeur AS de 20 molécules est inférieure à 10, et la molécule d'hodénine est la plus facile à synthétiser parmi les molécules testées (AS = 1,00).

Les propriétés physicochimiques des quatre composés, l'hodénine, l'acide gallique, l'acide syringique et l'éphédrine, montrent un bon profil ADME, confirment la règle de Lipinski et offrent une bonne biodisponibilité orale pour une absorption ou une perméabilité facile dans l'organisme. Notez également que les quatre composés sont solubles dans un milieu aqueux et suivent la règle Ghose.

3.2.2. Prédiction des propriétés pharmacocinétiques

Les résultats de la prédiction des propriétés pharmacocinétiques des composés phytochimiques d'Ephedra alata obtenus à l'aide du serveur SwissADME sont rapportés dans le tableau 7

Dans la plupart des cas, les principaux facteurs qui déterminent la biodisponibilité orale d'un médicament sont probablement le métabolisme et l'absorption au niveau intestinal.

Une diminution de la surface polaire est mieux corrélée à une augmentation de la perméabilité, et une augmentation du nombre de liaisons rotationnelles affecte négativement la perméabilité. Les résultats montrent que la moitié de nos composés se caractérisent par une absorption gastro-intestinale élevée. Les molécules : Rutin Quercetin Chlorogenic acid Quinic acid Rosmarinic acid Ephedrannin A Ephedrannin B Syringic acid Lignoceric acid ont présenté une faible absorption intestinale.

L'activité des CYP peut être modifiée sous l'action de substances inhibitrices, qui vont provoquer une diminution du métabolisme et donc une augmentation des concentrations du médicament. Il ressort de nos résultats, que tous les composés n'ont pas de pouvoir inhibiteur de l'isoforme CYP1A2 et sont normalement métabolisés, par contre, les quatre composés : Kaempferol , Luteolin , Lignoceric acid et Hordenine ont présenté un effet inhibiteur vis-à-vis de cette isoforme.

Pour le paramètre de la perméabilité BBB, les composés Hordenine, Ephedrine et Ferulic acid se sont révélés capables de traverser la barrière hémato-encéphalique et sont donc capables d'atteindre le système nerveux central (SNC), par contre, les autres composés sont incapables d'atteindre le SNC et ce système est donc protégé contre tout effet néfaste que pourraient provoquer par ces composés.

D'autre côté, tous nos composés n'ont aucun effet inhibiteur sur le CYP2C19 donc pas modification de l'activité de cet isoforme. De même, l'isoforme CYP3A4 n'est pas inhibée par tous les molécules à l'exception de :kaempferol gallic luteolin , ce qui n'est pas le cas pour le reste des molécules qui ont présenté un potentiel inhibiteur sur cette isoforme.

Nous avons également noté un résultat positif d'inhibition de CYP2C9 par l'Ephedranin A, et Ephedranin B mais aucune inhibition ou modification n'a été enregistrée pour le reste des composés.

La dernière isoforme " CYP2D6" pourrait être inhibée et sa structure modifiée par les molécules : Kaempférol et Lutéoline.

Tableau 7. Propriétés pharmacocinétiques des composés à partir du serveur Swiss ADME.

Propriété	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
GI absorption	E	E	F	F	E	E	F	F	F	F	E	E	E	F	F	E	E	F	F	E
BBB perméabilité	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non
CYP1A2 inhibition	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non
CYP2C19 inhibition	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
CYP2C9 inhibition	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
CYP2D6 inhibition	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
CYP3A4 inhibition	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non

E : élevée , F : faible , 1 : acide gallique ,2 : kaempferol, 3:rutine ,4: quercétine, 5:acide férulique,6:acide caféique,7:acide chlorogénique,8:acide quinique,9:acide protocatéchique,10: acide rosmarinique, 11 : Lutéoline, 12:Ephedradine A, 13:Ephedradine B, 14 :Ephedranine A,15 :Ephedranine B,16:Ephedrine , 17:hordenine, 18:luteolin-7-o-glucoside, 19 :acide lignocérique,20 :acide syringique.

Conclusion

Conclusion

Le docking moléculaire est au centre d'applications pratiques comme l'ingénierie des protéines exploration des nouveaux drogues végétales, la conception de médicaments et le criblage des banques de molécules potentiellement actives, il a ainsi déjà aidé à la conception de nouveaux ligands pour des agents antisida et anti-cancer, et pour le traitement du diabète.

Nous avons utilisé le docking moléculaire pour déchiffrer le mécanisme de liaison de nombre des composants de l'*Ephedra alata* au niveau de la cible de la réaction anti inflammatoire COX-2 pour cela nous avons utilisé le logiciel MOE, un logiciel d'amarrage moléculaire très répondu et connu par sa fiabilité et son performance.

Au préalable, nous avons testé la performance du programme utilisé dans cette étude au moyen de deux critères différents. Le premier test consiste à calculer le RMSD entre la meilleure conformation du ligand à docker et celle déterminée expérimentalement qu'on retrouve dans la PDB. Les calculs ont donné un RMSD parfaitement dans les normes (inférieur à 2 Å).

L'analyse visuelle faisant suite au test par RMSD confirme davantage la fiabilité du programme en montrant de bonnes superpositions des modèles des ligands simulés et expérimentaux.

Les résultats du docking moléculaire montrent que vingt des composés Phytochimique de l'*Ephedra alata* sont des inhibiteurs puissants envers notre cible. Dans un deuxième temps, nous avons opté pour la prédiction des paramètres physicochimiques et pharmacocinétiques de ces vingt composés inhibiteurs de la protéine cible COX2.

Les résultats de la prédiction des propriétés physicochimiques ont révélé que les molécules : acide gallique, kaempferol, acide férulique, acide caféique, acide quinique Lutéoline, Ephedradine A, Ephedradine, Ephedrine , hordenine et l'acide syringique ont présenté un bon profil ADME en répondant à la règle de Lipinski et celle de Veber indiquant ainsi une bonne biodisponibilité par voie orale avec une facilité d'absorption ou de perméabilité dans le corps sans poser de problèmes acceptables et peuvent se présenter comme des nouveaux inhibiteurs de COX-2 et développé comme un médicament anti-inflammatoires potentiel.

Les résultats de la présente étude ne sont que préliminaires il serait intéressant de compléter ce travail par des études *in vitro* et *in vivo* et l'évaluation de la toxicité orale aigue *in vivo*, permettant ainsi de poursuivre cet effort de manière plus pratique et industriel.

Références bibliographique

Références bibliographique

1. Abourashed E., El-Alfy A., Khan I et Walker L. 2003. Ephedra in perspective a current review . *Phytother Res*, 17(7): 703–712.
2. Al-Snafi, A. E. 2017. Therapeutic importance of *Ephedra alata* and *Ephedra foliata*-A review. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4(2): 399-406.
3. Al-Rimawi, F., Abu-Lafi, S., Abbadi, jehad, Alamarneh, A. A. A., Sawahreh, R. A., & Odeh, I. 2017. Analysis of phenolic and flavonoids of wild ephedra alata plant extracts by lc/pda and lc/ms and their antioxidant activity. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 14(2), 130–141.
4. Amakura, Y., Yoshimura, M., Yamakami, S., Yoshida, T., Wakana, D., Hyuga, M., Hyuga, S., Hanawa, T. & Goda, Y. 2013. Characterization of Phenolic Constituents from Ephedra Herb Extract, *Molecules*, 18: 5326-5334.
5. Angajala G et Radhakrishnan S. 2014. A review on nickel nanoparticles as effective therapeutic agents for inflammation. *Inflammation and Cell Signaling*, 1(3): 1-8.
6. Aoki K., Yamakuni T., Yoshida M et Ohizumi Y. 2005. Ephedrae herba decreases lipopolysaccharide-induced cyclooxygenase-2 protein expression and NF- kappaB-dependent transcription in C6 rat glioma cells. *J Pharmacol Sci*, 0507080019-0507080019.
7. Arrault A. 2007 Stratégies de docking-scoring assistées par analyse de données. Application au criblage virtuel des cibles thérapeutiques COX-2 et PPAR gamma. Thèse de doctorat d'université : Modélisation Moléculaire et Chemoinformatique. Orleans : Université d'Orleans. France. 176p.
8. Ballero M., Foddis C., Sanna C., Scartezzini P., Poli F., Petitto V., Serafini M., Stanzione A., Bianco A., Serilli A. M., Spina L., Longoni R et Kasture S. 2010. Pharmacological activities on *Ephedra nebrodensis* Tineo. *Nat Prod Res*, 24(12): 1115-1124.
9. Bastard K., 2005. Assemblage flexible de macromolécules : la théorie du champ moyen appliquée au remodelage des boucles protéiques. UFR Biologie et Sciences de la Nature.
10. Becker D.E. 2013. Basic and clinical pharmacology of glucocorticosteroids. *Anesthesia Progress*, 60(1): 25-32.

11. Bell A., Bachman S. 2011. *Ephedra alata*. The IUCN Red List of Threatened Species. T201688A9165505, The IUCN Red List Partnership.7p
12. Bendib S., Manaa H.2021. Docking moléculaire : Quercétine – SARS-CoV2.Mémoire de Master, Constantine1 Mentouri Frères Université.
13. Ben Lamine J., Boujbiha M.A., Dahane S., Cherifa A.B., Khlifi A., Chahdoura H., Yakoubi M.T., Ferchichi S., El Ayebe N et Achour L. 2019. α -Amylase and α -glucosidase inhibitor effects and pancreatic response to diabetes mellitus on Wistar rats of *Ephedra alata* areal part decoction with immunohistochemical analyses. *Environ Sci Pollut Res Int*, 26(10): 9739-9754.
14. Benmerzoug, A., Švarc-Gajić, J., Nastić, N., Guettaf, S., &Harzallah, D. 2020. Subcritical water extraction of polyphenols from endemic Algerian plants with medicinal properties.
15. Boudjida, L., & Halit-Sahnoun, R.2017. Intérêt de l'électrophorèse capillaire dans le diagnostic du syndrome inflammatoire (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
16. Boudjizza M., Regad A.2019.Etude comparative de l'efficacité de deux programmes de docking et application à l'inhibition de la MAOB. Mémoire de Master, Université Frères Mentouri Constantine 1.
17. Bourgou, S., Ezzine, Y., Ben Mansour, R., Dakhlaoui, S., Selmi, S., Bachkouel,S., Msaada, K., Aidi-Wannes, W., Hiroko, I., Megdiche-Ksouri, W. 2020. Preliminary phytochemical analysis, antioxidant, anti-inflammatory and anticancer activities of two Tunisian *Ephedra* species: *Ephedra alata* and *Ephedra fragilis*. *South African Journal of Botany*, 135: 421–428. Doi: 10.1016/j.sajb.2020.09.033.
18. Blumenthal M., King P. 1995. Ma huang: ancient herb, modern medicine, regulatory dilemma; a review of the botany, chemistry, medicinal uses, safety concerns, and legal status of ephedra and its alkaloids. *American botanicalcouncil* ,34 :22–27.
19. Bourbon A., Vionnet M., Leprince P., Vaissier E., Copeland J., McDonagh P., Debre P et Gandjbakhch I. 2004. The effect of methylprednisolone treatment on the cardiopulmonary bypassinduced systemic inflammatory response. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 26(5): 932-938.
20. Bruneton, J. 2009. Pharmacognosie : phytochimie, plantes médicinales. Tech. ET Doc (eds), Lavoisier, Paris : 273-277, 366-377, 502-506.

21. Bruneton, J. 1999. *Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants*, 2nd ed. Intercept Ltd., Andover, UK.
22. Burley, S., Berman, H., Bhikadiya, C., Bi, C., & Chen, L. C. 2019. Protein Data Bank: l'archive globale unique pour les données de structure macromoléculaire 3D". Recherche sur les acides nucléiques. 47 (D1): D520 – D528.
23. Capet C., Bentot C., Druesne L., Chassagne PH et Doucet J. 2001. Les effets indésirables des antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez le sujet âgé. *Revue Gériatr*, 26(5): 379-384.
24. Chikhi A. 2007. Calculs et modélisations des interactions Peptide Deformylase–substances antibactériennes à l'aide de techniques de « docking » (arrimage) moléculaire. Thèse de Doctorat d'État en Microbiologie, 126 p.
25. Corbeil, C. R. and N. Moitessier 2009. Docking ligands into flexible and solvated macromolecules. 3. Impact of input ligand conformation, protein flexibility, and water molecules on the accuracy of docking programs. *Journal of chemical information and modeling* 49(4): 997-1009.
26. Cottiglia F., Bonsignore L., Casu L., Deidda D., Pompei R., Casu M., Floris C. 2005. Phenolic constituents from *Ephedra nebrodensis*. *Nat Prod Res*, 19(2): 117- 123.
27. Coutinho A.E et Chapman K.E. 2011. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 335(1): 2-13.
28. Cox, P. B., & Gupta, R. 2022. *Contemporary Computational Applications and Tools in Drug Discovery*. ACS Medicinal Chemistry Letters.
29. Danciu, C., Muntean, D., Alexa, E., Farcas, C., Oprean, C., Zupko, I., Bor, A., Minda, D., Proks, M., Buda, V., Hancianu, M., Cioanca, O., Soica, C., Popescu, S., & Dehelean, C. A. 2018. Phytochemical Characterization and Evaluation of the Antimicrobial, Antiproliferative and Pro-Apoptotic Potential of *Ephedra alata* Decne. Hydroalcoholic Extract against the MCF-7 Breast Cancer Cell Line. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(1).
30. Danielson M., Reinsfelt B., Westerlind A., Zetterberg H., Blennow K et Ricksten SE. 2018. Effects of methylprednisolone on blood-brain barrier and cerebral inflammation in cardiac surgery-a randomized trial. *Journal of Neuroinflammation*, 15(1): 283.

31. Dbeibia, A., Taheur, F. ben, Altammar, K. A., Haddaji, N., Mahdhi, A., Amri, Z., Mzoughi, R., & Jabeur, C. 2022. Control of *Staphylococcus aureus* methicillin resistant isolated from auricular infections using aqueous and methanolic extracts of *Ephedra alata*. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(2), 1021–1028.
32. Derbel, S., Touzard, B.; Triki, MA., Et Chaieb, M. 2010. Seed germination responses of the Saharan plant species *Ephedra alata* ssp. *Alenda* to fungicide seed treatments in the laboratory and the field. *Flora*, Vol. 205, 471–474
33. Dhingra A.K., Chopra B et Bonthagarala B. 2018. Natural Anti-Inflammatory Agents: Recent Progress and Future Perspectives. *Ann Pharmacol Pharm*, 3(5): 1158.
34. Dworski R., Fitzgerald G.A., Oates J.A et Sheller J.R. 1994. Effect of oral prednisone on airway inflammatory mediators in atopic asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 149(4): 953-959.
35. El Hassen MOKRANI¹, Abderrahmane BENSEGUENI¹, Abdelouahab CHIKHI¹ et al., 2012. Mise en évidence par criblage virtuel d'un nouveaux inhibiteur xanthinique de la DPP4 pour le traitement du diabète de type 2, Volume 7, N°27 41p. Laboratoire de Biologie Appliquée et Santé, Département de Biochimie et Microbiologie, Faculté des sciences de la Nature et de la Vie, Université Mentouri, Constantine, Algérie.
36. Emon, N. U., Alam, S., Rudra, S., Al Haidar, I. K., Farhad, M., Rana, M. E. H., & Ganguly, A. 2021. Antipyretic activity of *Caesalpinia digyna* (Rottl.) leaves extract along with phytoconstituent's is binding affinity to COX-1, COX-2, and mPGES-1 receptors: in vivo and in silico approaches. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(9), 5302-5309.
37. Erdogan B., Is M., Aker F.V., Emon S.T., Engin T., Akar E.A., Sayman E et Somay H. 2019. Preventative effect of diclofenac sodium and/or diltiazem in rats with epidural fibrosis. *Bratislavske Lekarske Listy*, 120(11): 813-818.
38. Erdogan B., Is M., Aker F.V., Emon S.T., Engin T., Akar E.A., Sayman E et Somay H. 2019. Preventative effect of diclofenac sodium and/or diltiazem in rats with epidural fibrosis. *Bratislavske Lekarske Listy*, 120(11): 813-818.
39. Eschwege P., Deledinghen V., Camilli T., Kulkarnis., Dalbagni G., Droupy S., Jardin A., Benoit G., 2001 .Acide arachidonique et prostaglandines, inflammation et oncologie la presse médicale:508-510

40. Ferrer, M. D., Busquets-Cortés, C., Capo, X., Tejada, S., Tur, J. A., Pons, A., & Sureda, A. 2019. Cyclooxygenase-2 inhibitors as a therapeutic target in inflammatory diseases. *Current medicinal chemistry*, 26(18), 3225-3241.
41. Ghourri M., Zidane L., Douira A., 2013. Usage des plantes médicinales dans le traitement du Diabète Au Sahara marocain (Tan-Tan). *Journal of Animal & Plant Sciences*, Vol.17, 2388-2411.
42. Grandin M. 2013. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, utilisation et conseils dans la pratique officinale quotidienne. Document étayé par une analyse d'ordonnances d'une pharmacie rurale. Thèse de Doctorat Pharmacie, Université d'Angers. 116p.
43. Hegazi G.A.E. et El-Lamey T.M., 2011. In vitro Production of Some Phenolic Compounds from *Ephedra alata* Decne. *J. Appl. Environ. Biol. Sci.*, Vol,1, N°8, pp.158-163
45. Hajjaj G. 2017. Screening phytochimique, étude toxicologique et valorisation pharmacologique de *matricaria chamomilla* l. et de *l'ormenis mixta* l. (asteraceae). Thèse de Doctorat Sciences du Médicament. Université Mohammed V. 216p.
46. Hassan G.S., Hegazy G.H., Ibrahim N.M et Fahim S.H. 2019. New ibuprofen derivatives as H₂S and NO donors as safer anti-inflammatory agents. *Future Medicinal Chemistry*, 11(23): 3029-3045.
47. Kiriiri, G. K., Njogu, P. M., & Mwangi, A. N. 2020. Exploring different approaches to improve the success of drug discovery and development projects: a review. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6(1), 1-12.
48. Ibrahim D. 2019. Potentiels anti-oxydants et anti-inflammatoires de sporophores de *Lentinula edodes* (Shiitake) sous différentes conditions de culture. Médecine humaine et pathologie. Thèse de Doctorat Sciences des Aliments et Nutrition. Université Montpellier. 45p.
49. Jaradat Nidal, Fatima Hussen, Anas Al Ali. 2015. Preliminary phytochemical screening, quantitative estimation of total flavonoids, total phenols and antioxidant activity of *Ephedra alata* Decne. *J. Mater. Environ. Sci*, 6(6), 1771-1778.
50. Jean-Charles B, Laetitia J, El-Ghazali T, Dragos H. 2008. Parallel multi-objective algorithms for the molecular docking problem. *Computational Intelligence in Bioinformatics and Bioengineering (CIBCB08)*
51. Katsinelos P., Lazaraki G., Anastasiadis S., Chatzimavroudis G., Katsinelos T., Terzoudis S., Gatopoulou A., Doulberis M., Papaefthymiou A et Kountouras J. 2019. The impact of

selective serotonin receptor inhibitors on post-endoscopic sphincterotomy bleeding, alone or with concurrent aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Annals of Gastroenterology*, 32(6): 614-619.

52. Kebili Z., 2016. Contribution a l'étude de quelques activités biologiques des extraits de *Ephedra alata*, *launaearesdifolia* and *oudneyaaficana*. Diplôme d'ingénieur d'Etat. Université des bioproduits. Université Kasdi Merbah-Ouargla. 102p.

53. Khalil, M., Khalifeh, H., Fatima, S., Nadia, S., Annalisa, S., Gianluca, D., et al. 2020. Protective effects of extracts from *Ephedra foeminea* Forssk fruits against oxidative injury in human endothelial cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 260p.

54. Kim, S., Thiessen, P., Bolton, E., Chen, J., Fu, G., Gindulyte, A., et al. 2016. PubChem substance and compound databases. *Nucleic acids research*. 44(D1), D1202-D1213.

55. Knights K., Mangoni A., Miners J., 2011., Defining the COX inhibitor selectivity of NSAIDs: Implications for understanding toxicity. *Expert Rev.*, 3 : 769-776.

56. Limberger R.P. Jacques A.L.B. ; Schmitt G.C. et Arbo M.D. 2013. Pharmacological Effects of Ephedrine. *Natural Products*, pp. 1218- 1237.

57. Lin, X., Li, X., & Lin, X. 2020. A review on applications of computational methods in drug screening and design. *Molecules*, 25(6), 1375.

58. Lipinski C , Lombardo A.F , Domoni B. W, Feney P. J. 1997. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*.;23: 3-25.

59. Maroon J.C., Bost J.W et Maroon A. 2010. Natural anti-inflammatory agents for pain relief. *Surgical Neurology International*.

60. Mebirouk R. 2017. Recherche et évaluation des activités biologiques de trois extraits d'*Helix aspersa* (aqueux, hydro alcoolique et organique) : Activités anti-inflammatoire, anti tumorale et antiangiogénique. Thèse de Doctorat. Université des frères Mentouri Constantine. 172p.

61. Merzoug.A. 2012. Etude in silico de l'inhibition du peptide déformylase. Thèse de Magistère. Univ Mentouri Constantine. 65p.

62. Mighri, H., Akrouf, A., Bennour, N., Eljeni, H., Zammouri, T., & Neffati, M. 2019. LC/MS method development for the determination of the phenolic compounds of Tunisian *Ephedra*

alata hydro-methanolic extract and its fractions and evaluation of their antioxidant activities. *South African Journal of Botany*, 124, 102–110.

63. Mohamad N., Falah A., Fatima J., Hussein K., Akram H., Ali et C., Hassan, R. 2016. Antibacterial, antioxidant and antiproliferative activities of the hydroalcoholic extract of the lebanese plant: *Ephedra Campylopoda*. *Int. Res. J. Pharm*, 7: 23–29.

64. Monge A. 2006. Création et utilisation de chimiothèques optimisées pour la recherche « in silico » de nouveaux composés bioactifs. Thèse de doctorat d'université : Chimie Informatique et Théorique. Orléans : Université d'Orléans. France.154p.

65. Nafisi, S., Malekabady, Z. M., & Khalilzadeh, M. A. 2010. Interaction of β -carboline alkaloids with RNA. *DNA and Cell Biology*, 29(12), 753–761.55.

66. Nawwar M.A.M, El-Sissi H.I., Barakat H.H., 1984 . Flavonoid constituents of *Ephedra alata*. *Phytochemistry*, Vol. 23, N°. 12, pp. 2937-2939

67. Orliaguet G., Gall O et Benabess-Lambert F. 2013. Nouveautés concernant les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*, 17(5):228—237.

68. Ozenda P., 1991. Flore et végétation du Sahara. Centre National De La Recherche Scientifique, Paris (3ème Ed.). 662 p

69. PALICI J. F, 2016. Valorisation des Activités biologiques de certaines espèces végétales sahariennes Nord-africaines. Thèse de Doctorat en Sciences Agronomiques, Biotechnologies Agroalimentaires, Université de Bordeaux

70. Phinney K.W., Ihara T. et Sander L.C..2005.Determination of ephedrine alkaloid stereoisomers in dietary supplements by capillary electrophoresis. *Journal of Chromatography A*, Vol. 1077, 90–97.

71. Radan, M., Bošković, J., Dobričić, V., Čudina, O., & Nikolić, K. 2021. Current computer-aided drug design methodologies in discovery of novel drug candidates for neuropsychiatric and inflammatory diseases. *Arhiv za farmaciju*, 71(4), 225-256.

72. Reker, D. 2019. Practical considerations for active machine learning in drug discovery. *Drug Discovery Today: Technologies*, 32, 73-79.

73. Rohleder, N. 2019. Stress and inflammation—The need to address the gap in the transition between acute and chronic stress effects. *Psych neuroendocrinology*, 105, 164-171.

74. Shah, S. A. A., Bungau, S., Si, Y., Xu, H., Rahman, M., Behl, T., ... & Nemeth, S. 2020. Chemically diverse and biologically active secondary metabolites from marine Phylum chlorophyta. *Marine Drugs*, 18(10), 493.
75. Soni M.G, Carabin I.G., Griffiths J.C., et Burdock G.A., 2004- Safety of ephedra: lessons learned. *Toxicology Letters*, Vol. 150, 97–110.
76. Soumaya, B., Yosra, E., Rim, B. M., Sarra, D., Sawsen, S., Sarra, B., Kamel, M., Wissem, A. W., Isoda, H., & Wided, M. K. 2020. Preliminary phytochemical analysis, antioxidant, anti-inflammatory and anticancer activities of two Tunisian Ephedra species: *Ephedra alata* and *Ephedra fragilis*. *South African Journal of Botany*, 135, 421–428.
77. Stachowicz, K. 2021. Application potential of modulation of cyclooxygenase-2 activity: a cognitive approach. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 75(1), 837-846.
78. Stahl M., Rarey M. 2001. Detailed analysis of scoring functions for virtual screening. *J. Med. Chem.*, 44, 1035p.
79. Tabti, K., Elmchichi, L., Sbai, A., Maghat, H., Bouachrine, M., Lakhlifi, T., & Ghosh, A. 2022. In silico design of novel PIN1 inhibitors by combined of 3D-QSAR, molecular docking, molecular dynamic simulation and ADMET studies. *Journal of Molecular Structure*, 1253, 132291.
80. Taj, M., Mathur, Y., & Hassan, M. I. 2021. InstaDock: A single-click graphical user interface for molecular docking-based virtual high-throughput screening. *Briefings in Bioinformatics*, 22(4), bbaa279.
81. Tao, X., Huang, Y., Wang, C., Chen, F., Yang, L., Ling, L., ... & Chen, X. 2020. Recent developments in molecular docking technology applied in food science: a review. *International Journal of Food Science & Technology*, 55(1), 33-45.
82. Thiriot E. 2009. Modélisation de la reconnaissance et de la catalyse enzymatiques : développements méthodologiques et détermination du mécanisme des Méthionine Sulfoxyde Réductases de classe A. thèse de doctorat d'université : Chimie informatique et théorique. Nancy: Université de Nancy. France. 291p.
83. Toulhoat H. 2007. Modélisation moléculaire. bases théoriques : des propriétés microscopiques aux propriétés macroscopiques. techniques de l'ingénieur . 1-013.
84. Tron I., Piquet O., Baert A. & Mouton C. 2002. *Toxon Manuel de Toxicologie. Guide technique*. ADEME, Angers, 128p.

85. Van Ryn, J.; Pairet, M. Clinical experience with cyclooxygenase-2 inhibitors. *Inflamm. Res.* 1999, 48, 247-254.
86. Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W., and Kopple K.D., 2002, Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J. Med. Chem.* 45, 2615–2623.
87. Visioli F., Borsani L., Galli C. 2000. Diet and prevention of coronary heart disease: the potential role of Phytochemicals. *Cardiovascular Research* 47: 419–425.C
88. Wheeler, D. L., Church, D. M., Edgar, R., Federhen, S., Helmberg, W., Madden, T. L., et al. 2004. Database resources of the National Center for Biotechnology Information: update. 32, 35-40.
89. Yang, H., Chaofeng, L., Lixia, S., Jie, L., Yingchun, C., Zhuang, W., et al. 2018. admetSAR 2.0: web-service for prediction and optimization of chemical ADMET properties. *Bioinformatics*.
90. Yeung H.C. 1985. *Handbook of Chinese Herbs and Formulas*. Los Angeles. Institute of Chinese Medicine.
91. Zhang BM., Wang ZB., Xin P., Wang QH., Bu H., Kuang HX. 2018. Phytochemistry and Pharmacology of Genus Ephedra. *Chinese Journal of Natural Medicines.*,16 (11),811-822.
92. Zhao, H., Wu, L., Yan, G., Chen, Y., Zhou, M., Wu, Y., & Li, Y. 2021. Inflammation and tumor progression: Signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 1-46.

الملخص

استثمرت البحوث في الصناعات الدوائية في تطوير الأدوية المحتواة على الجزئيات النشطة حيوية المستخلصة من النباتات كعوامل علاجية فعالة، وخاصة المستقلبات الثانوية النباتية، والتي جذبت اهتمامًا كبيرًا بسبب دورها الكبير. في عملنا هذا، استخدمنا في دراستنا برنامج MOE لتطبيق تقنية Doking moléculaire لاختيار أفضل مثبطات النشاط المضاد للالتهابات، ثم قمنا بالتنبؤ في السيليكو بالخصائص الفيزيائية والكيميائية والدوائية لعشرين مركبًا تم الحصول عليها من النوع *Ephedra alata* باستخدام *PubChem*, *SwissADME* و *AdmetSAR*

أظهرت النتائج أن معظم هذه المركبات قدمت توافراً بيولوجياً جيداً عن طريق الفم، وملفأ جيداً للخصائص المقترحة من خلال احترام الخصائص الفيزيائية والكيميائية و الحركية الدوائية

كلمات المفتاحية *Ephedra alata*، مثبطات النشاط المضاد للالتهابات، MOE، التنبؤ بالسيليكو، Doking

Résumé

La recherche des industries pharmaceutiques investie sur le développement des médicaments de base des molécules bioactives à partir les plantes comme agents thérapeutique puissantes, surtout les métabolites secondaires végétaux, qui ont attiré une attention considérable en raison de leur rôle. Dans notre travail, nous avons utilisé le MOE comme programme de doking pour sélectionnés les meilleurs inhibiteurs de l'activité anti inflammatoire puis on a fait la prédection in silico des propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques de vingt composés obtenues de l'espèce végétale *Ephedra alata* en utilisant *PubChem* et *SwissADME* et *AdmetSAR*.

Les résultats ont montré que la plupart ces composés ont présentés une bonne biodisponibilité orale, un bon profil ADME par respectés les propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques.

Mots clés: *Ephedra alata*, Docking, MOE, la prédection in silico, l'activité anti inflammatoire.

Abstract.

The research of the pharmaceutical industries has invested in the development of drugs based on bioactive molecules from plants as therapeutic agents, especially plant secondary metabolites, which have attracted considerable attention due to their role. In our work, we used the MOE as a doking program to select the best inhibitors of anti-inflammatory activity and then we made the in silico prediction of the physicochemical and pharmacokinetic properties of twenty compounds obtained from the plant species *Ephedra alata* using *PubChem* and *SwissADME* and *AdmetSAR*.

The results showed that most of these compounds presented good oral bioavailability, a good ADME profile by respecting the physicochemical and pharmacokinetic properties.

Key words : *Ephedra alata*, Docking, MOE, in silico prédection, anti-inflammatory activity.