



Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des sciences exactes et des 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. :/2022

Présenté et soutenu par :

Hassiba MEHENNI et Laila MANSOURI

Le : mercredi 29 juin 2022

Etude par Docking moléculaire de l'effet anticancéreux des métabolites secondaires extraits d'Ephédra Alata

Jury :

Mme. Boudjedjou Laimia	MAA	Université de Biskra	Rapporteur
M. Agli Abdelnacer	Pr	Université de Biskra	Président
Mme. Chouia Amel	MCB	Université de Biskra	Examineur

Année universitaire : 2021 / 2022

Remerciements

Avant tout, nous remercions ALLAH le tout puissant de nous avoir donné la force, le courage, la persistance et nous a permis d'accomplir ce modeste travail .

Nous exprimons d'abord les grands remerciements et notre profonde reconnaissance à Melle Boudjedjou, qui a encadré et dirigé ce travail depuis les premiers instants. Nous la remercions pour son sérieux et ses efforts afin de nous aider, de nous conseiller et de nous orienter, son ouverture d'esprit et sa vision de la recherche scientifique, ont été importants pour nous que ses connaissances scientifique et ont largement contribué à l'évolution de cette étude. Nous lui exprimons notre profond respect et nos chaleureux remerciements.

Nos vifs remerciements vont également les membres de jury : Agli Abdelnacer ET Chouia Amel pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de juger notre travail.

Enfin, nous remercions nos familles, nos amis et tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin à la réussite de ce travail et qui n'ont pas pu être cités

Dédicace

*À la bougie qui est la source de la lumière de ma vie, qui se fond toujours pour éclairer ma route, à mon cher père (**Mohamed**) je dédie ce travail et je lui souhaite une longue belle vie.*

*À la fleur qui rehausse et aromatise mes jours, à ma très chère mère (**Sassia**) je dédie ce travail et je lui souhaite une longue belle vie.*

*À mes frères : **Omar el farouk**, **Abo baker el sidik** et **Mohamed othemane***

*À mes sœurs : **Fatima zohra** et **Safia***

*À toute ma famille **Mehenni**, **Afissa** et **Ben ghezala** de près ou de loin*

À toutes mes amies

À ceux qui ont aidé à la recherche

À tous ceux qui me connaissent

Je dédie ce modeste travail



Mehenni Hassiba

DEDICACE

Je dédie ce travail à ma mère et mon père Manssouri Djemoui, pour leur amour, leur soutien et tous leurs sacrifices.

A mes chers frères, samiha, karima Yassine, zakaria et fateh, Pour leurs amours et leurs encouragements, et Afin de me soutenir financièrement et moralement Je vous adresse mon vœu de bonheur et d'un avenir radieux,

A mes amis les plus fidèles nadjate et achwak,

A tous les gens qui ont cru en moi et qui me donnent l'envie d'aller en avant.

Je vous remercie tous vos encouragements et votre soutien me donnent la force de continuer

Mansouri Laila

Sommaire

Liste des Tableaux	I
Liste des Figures	II
Liste des abréviations	III
Introduction	1
Chapitre I Synthèse bibliographique	
I-1 Aperçu sur l'espèce étudiée	3
I-1-1 Généralités sur la famille des <i>Ephedraceae</i>	3
I-1-2 Le genre <i>Ephedra</i>	3
I-1-3 L'espèce <i>Ephedra alata</i>	3
I-1-3-1 Noms vernaculaire d' <i>Ephedra alata</i>	3
I-1-3-2 Position systématique	4
I-1-3-3 Description botanique d' <i>Ephedra alata</i>	4
I-1-3-4 Origine et répartition géographique	5
I-1-4 Utilisation en médecine traditionnelle d' <i>Ephedra</i>	6
I-1-5 Pharmacologie	6
I-1-6 Toxicologie	7
I-1-7 Activité biologique de la plante	7
I-2 Les métabolites secondaires	9
I-2-1 Classes de métabolites secondaires	9
I-2-1-1 Les composés phénoliques	9
I-2-1-2 Alcaloïdes	10
I-2-1-3 Terpénoïdes	11
I-3 Le cancer	12
I-3-1 Définition	12
I-3-2 Types de cancer	12
I-3-3 Causes du cancer	13
I-3-4 Traitements médicamenteux	13
I-4- Docking moléculaire	15
I-4-1 Définition	15
I-4-2 Les outils du docking moléculaire	16
I-4-3 Types de docking moléculaire	16
Chapitre II Matériel et méthodes	
II-1 Matériel	18
II-1-1 Molecular Operating Environment (MOE)	18
II-1-2 Bases des données	18
II-1-2-1 La base des données PubChem	18

II-1-2-2 Banque de données des protéines	19
II-1-3 Programmes utilisés	20
II-1-3-1 SwissADME	20
II-1-3-2 Admet SAR.....	20
II-1-4 Les constituants des extraits d' <i>Ephedra alata</i>	21
II-1-5 Macromolécule (protéine cible).....	27
II-2 Méthodes	28
II-2-1 Docking moléculaire	28
II-2-1-1 Test de fiabilité.....	28
II-2-1-2 Préparation de la protéine et des ligands	28
II-2-2 Méthodes d'évaluation <i>in silico</i> des propriétés ADME	28
II-2-2-1 Propriétés physico-chimiques	29
II-2-2-2 Propriétés pharmacocinétiques.....	30
II-2-3 Toxicité	30
Chapitre III Résultats et discussion	
III-1 Résultats du docking moléculaire	34
III-1-1 Test de fiabilité.....	34
III-1-1-1 Écart quadratique moyen (RMSD)	34
III-1-1-2 Analyse visuelle de la superposition du ligand simulé sur le ligand co-cristallisé	34
III-1-2 Résultats du Docking et Scoring	35
III-1-3 Analyse visuelle de l'interaction du meilleur inhibiteur	37
III-2 Résultats de la prédiction des propriétés ADME.....	39
III-2-1 Propriétés physico-chimiques.....	39
III-2-2 Propriétés pharmacocinétiques	41
III-2-3 Toxicité	43
Conclusion.....	47
Références bibliographiques	
Résumés	

Liste des Tableaux

Tableau 1: classification d' <i>Ephedra alata</i>	4
Tableau 2: Principaux alcaloïdes isolés du genre <i>Ephedra</i> (Abourashed et al., 2003).....	10
Tableau 3: Classification anatomopathologique des cancers (Somogyiet al., 2007)	13
Tableau 4: Les principaux composés isolés d' <i>Ephedra alata</i>	21
Tableau 5: Les formes Smiles et les identifiants des molécules testées.	26
Tableau 6: Résultats de redocking de ligand dans le site actif de cible anticancéreuse 1JU6 par le logiciel MOE.....	34
Tableau 7: Résultats du docking moléculaire des principaux constituants d' <i>Ephedra alata</i> sur le site actif de thymidylate synthase.	36
Tableau 8: Résultats du docking moléculaire de Kaempferol 3-O-rutinoside dans le site actif du domaine catalytique de la thymidylate synthase.....	38
Tableau 9: Propriétés pharmacocinétiques des composés choise à partir du serveur SwissADME.	40
Tableau 10: Propriétés pharmacocinétiques des composés à partir du serveur SwissADME.....	42
Tableau 11: Le profil de la toxicité des composés à partir de serveur admetSAR.	45

Liste des Figures

Figure 1: Ephedra alata (Claude et Attioui, 2018).....	5
Figure 2: Répartition géographique d'Ephedra dans le monde (Cavaney et al., 2001).	6
Figure 3: Etapes du processus de docking (Boudjedjou, 2020).....	16
Figure 4: Interface du logiciel MOE. (https://www.chemcomp.com/Research.htm).....	18
Figure 5: Page d'accueil de la base des données PubChem.....	19
Figure 6: Page d'accueil de la base de données RCSB.....	19
Figure 7: Page d'accueil du serveur SwissADME.	20
Figure 8: Page d'accueil du serveur admetSAR.....	21
Figure 9: structure tridimensionnelle de thymidylate synthase.	27
Figure 10 : Superposition et interactions des ligands du complexe simulé par MOE par rapport au ligand de référence sur la thymidylate synthase.....	35
Figure 11: L'emplacement du Kaempferol 3-O-rutinoside dans le site actif de thymidylate synthase.	37

Liste des abréviations

- : négatif.

+ : positif.

Å : Angström.

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion.

ALA : alanine.

ARG : arginine.

E. alata : Ephedra alata.

GI : Absorption gastro-intestinale.

GLU : acide glutamique.

Kcal/mol : kilocalorie par mole.

KDa : Kilodalton.

LYS : lysine.

MET : méthionine.

MOE : Molecular Operating Environment.

NCBI : National Center for Biotechnology Information.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PDB : Protein Data Bank.

PSA : polar surface area.

PubChem : Base de données de substances et de composés.

RCSB : Research Collaboratory for Structural Bioinformatics.

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire.

RMSD : Root Mean Square Deviation.

SDF : Fichier de données spatiales.

THR : thréonine.

Introduction

Introduction

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, le cancer constitue la première Cause de mortalité dans le monde entier. Cette maladie à l'origine de 13 % de la mortalité mondiale quelque chose à 7,6 millions de décès en 2008, la mortalité due aux cancers va continuer à augmenter pour dépasser 13,1 millions de décès en 2030 (Van Vuuren *et al.*, 2015). Dans l'Algérie en 2019a enregistré 50 ,000 nouveaux cas de cancer et 20 ,000 décès ; c'est chiffres annoncés par le P.KAMEL BOUZID de servir d'oncologie à l'hôpital Mustapha Pacha.

Le cancer est une maladie complexe qui peut atteindre tous les types de tissus du corps humain. Il est d'abord caractérisé par une prolifération importante et incontrôlée des cellules au sein d'un tissu normal ce qui est nocif pour son homéostasie et sa survie. Cette maladie est difficile à traiter par rapport à une infection causée par un pathogène puisqu'il faut lutter contre les cellules mêmes du patient. Les traitements comme l'hormonothérapie ou la chimiothérapie cytotoxique..., etc. ralentissent efficacement la croissance tumorale. A l'heure actuelle, Les thérapies ciblées visent principalement les cellules tumorales pour éviter ces effets secondaires, ils sont dirigés contre des cibles thérapeutiques (enzymes, récepteurs, protéines) spécifiquement impliquées dans l'oncogenèse. Agissent notamment sur des protéines surexprimées par les cellules tumorales, telles que thymidylate synthase qui est considéré comme une cible thérapeutique pour le cancer (Amer *et al.*, 2021).

Malgré le progrès de la pharmacologie, l'usage thérapeutique des plantes médicinales est très présent dans certains pays du monde .l'une des plantes les plus importants à l'étude pour ses divers avantages est *ephedra*. Les espèces de la famille des *Ephedraceae* sont connus pour leurs nombreux usages en médecine traditionnelle dans le monde (Kebeli , 2016). Il est de notoriété publique que *Ephedra alata* est une plante médicinale qui possède des propriétés thérapeutiques à cause de ses métabolites secondaires qui ont l'avantage d'être d'une grande diversité de structure chimique et ils possèdent un très large éventail d'activités biologiques, dont anti-oxydantes, antibactériennes et anti-inflammatoires, anticancéreux.

L'élaboration d'un protocole reproductible pour estimer efficacité de nouveaux composés chimiques *in vitro* et *in vivo* est parfois très difficile à réaliser sur le plan biologique (travail très cher et ça prend beaucoup de temps). Grâce à ces Problèmes les recherches menées *in vitro* et *in vivo* dans les différents domaines sont renforcés par la modélisation moléculaire *in silico*. L'étude des interactions probables entre la protéine cible et le ligand se fait par des logiciels qui recherchent les positions les plus favorables. Le docking moléculaire *in silico* Ouvre un champ

pour comprendre les caractéristiques structurelles du site de liaison de la protéine et le détail des interactions protéine-ligand pour diriger la conception de nouvelles molécules potentielles.

L'objectif essentiel de notre travail de master est une initiation aux approches de modélisation par docking moléculaire afin de proposer de nouveaux inhibiteurs de l'enzyme thymidylate synthase qui impliquait dans la prolifération cellulaire.

Chapitre I

Synthèse bibliographique

I-1 Aperçu sur l'espèce étudiée

I-1-1 Généralités sur la famille des *Ephedraceae*

Ephedraceae est une famille de gymnospermes qui comprend un seul genre (*Ephedra*) avec environ 60 espèces qui ont survécu jusqu'à présent en s'adaptant à un habitat très extrême (espèces xérophytiques) (Friedman, 1998 ; Christenhusz *et al.*, 2011). Cette famille est largement distribuée dans les steppes, les déserts et les régions tempérées d'Eurasie, Nord d'Afrique, et Sud-ouest du Nord Amérique. Ces plantes sont des herbacées vivaces qui peuvent dépasser 1 m de hauteur, avec une forte odeur de pin et un goût astringent (Leung et Foster, 1996). Les plantes de la famille des *Ephedraceae* sont constituées principalement d'arbustes de type persistant, ils font référence à des plantes du genre dioïques et plus rarement monoïques. Elles se présentent avec de minces tiges dressées et un feuillage verticillé et caduc dont les feuilles sont opposées ayant plus l'aspect d'écailles engainantes, donnant à la plante l'aspect d'un arbuste sans feuille. (Ozenda, 1991 ; Abourashed *et al.*, 2003). Elles ont une inflorescence verticillée et dont les fleurs sont soit unisexuées (fleurs mâles et femelles séparées), soit hermaphrodites (Savoleinen *et al.*, 2002).

I-1-2 Le genre *Ephedra*

Ephedra est un genre de plantes gnétophytes de la famille des *Ephedraceae*, représenté par 42 espèces dans le monde. Ce sont de petits arbustes presque toujours dioïques, très ramifiés, aux tiges articulées, à feuilles persistantes, fortement aromatique, avec un goût amer (Ghafoor *et al.*, 2007). Les espèces de ce genre sont distribuées dans les régions semi-arides et désertiques et se développent habituellement dans des sols sableux, des pentes sèches et des côtés secs de montagnes (Kebili, 2016).

I-1-3 L'espèce *Ephedra alata*

I-1-3-1 Noms vernaculaire d'*Ephedra alata*

Les noms vernaculaires de la plante étudiée sont :

Nom arabe : alenda, adam, djachia, eladher, العننودة.

Nom français : *Ephedra*.

Nom Anglais : *Ephedra* (Ma-huang).

I-1-3-2 Position systématique

Selon Ozenda (1991) *Ephedra alata* est classée comme suit :

Tableau1: classification 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>

I-1-3-3 Description botanique d'*Ephedra alata*

Arbuste de 1 à 3 mètres de hauteur 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 (Danin, 1973 ; Ozenda, 1991) Les fleurs mâles et femelles sont portées par des pieds différents sous forme de petits cônes blanchâtres. Les mâles groupés en cônes ovales, les femelles groupées en cônes pédonculés. Ses graines sont ovoïdes et ses fruits sont entourés de bractées largement membraneuses (Freitag et Maier-Stolte, 1989 ; Ghanem, et El-Magly 2008). Les tiges rameuses sont photosynthétiques de type balai vertes à port de prêle à rameaux grêle, anguleux et striés. *Ephedra alata* possède un système de racines latérales extrêmement puissant (Derbel *et al.*, 2010). Elle se caractérise par une forte odeur de pin et un goût astringent (Abourashed *et al.*, 2003). La floraison d'*Ephedra* s'étend du mois de Mars à Juin (Derbel *et al.*, 2010).



Figure 1: *Ephedra alata* (Claude et Attioui, 2018)

I-1-3-4 Origine et répartition géographique

Les espèces de du genre *Ephedra* peuvent pousser dans des conditions semi-arides et désertiques, et s'adapter à n'importe quel environnement pour survivre, ce qui rend tous les continents appropriés pour la croissance de ce genre (Limberger *et al.*, 2013).

E. alata est originaire des régions tempérées et latitudes subtropicales (figure 3) de : L'Afrique : Algérie ; Egypte, Libye, Maroc, Tunisie, Mauritanie, Tchad, Mali ; L'Asie : Arabie Saoudite, Iran, Palestine, Jordanie, Liban, Syrie, Irak et pousse surtout dans le nord et l'ouest de la Chine et le nord de l'Inde. En Amérique, Aux États-Unis, l'*Ephedra* pousse au long des montagnes Rocheuses (Al-Snafi, 2017).



Figure 2: Répartition géographique d'*Ephedra* dans le monde (Cavaney *et al.*, 2001).

I-1-4 Utilisation en médecine traditionnelle d'*Ephedra*

E. alata était traditionnellement utilisée en médecine traditionnelle russe pour traiter troubles respiratoires et rhumatismes, et dans la tradition chinoise contre la toux, le rhume, les frissons, l'asthme, les allergies et les œdèmes (Bell et Bachman, 2011 ; Al-Snafi, 2017). La poudre d'*E. alata* est utilisée comme un traitement contre le diabète au Maroc (Ghourri *et al.*, 2013), alors que les Algériens et les Tunisiens l'utilisent pour traiter l'asthme, les allergies, la faiblesse générale, les maux de tête, les frissons, la fièvre, le diabète, la congestion nasale et l'hypotension, et principalement l'utilisent comme traitement anticancéreux et pour diminuer les effets secondaires de la chimiothérapie (Jaradat *et al.*, 2016). Les parties utilisées dans la médecine traditionnelle sont les feuilles, les rameaux et les tiges séchées (Ould El Hadj *et al.*, 2013).

I-1-5 Pharmacologie

L'éphédrine est une amine sympathomimétique indirecte (action indirecte sur le système des récepteurs adrénergiques). Structuralement très proche de l'adrénaline, elle provoque la libération des catécholamines endogènes des fibres sympathique postganglionnaire (Bruneton, 2009). Tout comme l'adrénaline, l'éphédrine peut également provoquer la stimulation des récepteurs adrénergiques α et β inclue l'augmentation de la fréquence cardiaque et la contractilité, aussi bien une vasoconstriction périphérique due à la fraction pseudoéphédrine, la bronchodilatation, ce qui explique son utilisation traditionnelle comme décongestionnant nasal et antiasthmatique. L'éphédrine active le système nerveux central et le système nerveux

autonome végétatif sympathique (stimulation de libération de glucose par le foie, sécrétion par les surrénales (d'Adrénaline et Noradrénaline), stimulation des glandes sudoripares. l'éphédrine, qui semble le majeur principe actif de la plupart des espèces *Ephedra*, est contre indiqué chez les patients atteints d'Hypersensibilité à l'éphédrine elle-même ou à d'autres sympathomimétiques hyperthyroïdie, thyrotoxicose, de glaucome, d'hypertension (Soni *et al.*, 2004 ; Chen *et al.*, 2010).

I-1-6 Toxicologie

L'utilisation de l'*Ephedra* peut être associée avec des manifestations graves comme des arythmies, des atteintes myocardiques, des accidents vasculaires cérébraux (Zaacks *et al.*, 1999). Les nausées, les tremblements, la tachycardie (battement de cœur rapide) et la rétention urinaire. Suite à une dose élevée, les patients présentent des signes visibles de toxicité neurologique et cardiovasculaire. Le stockage de noradrénaline (à cause de l'éphédrine) peut entraîner une hypertension grave. Cette interaction peut être fatale (Blumenthal et King, 1995).

I-1-7 Activité biologique de la plante

En plus de leurs utilisations traditionnelles, *Ephedra alata* possède de nombreuses propriétés biologiques, parmi lesquelles on cite les plus importantes :

Activité antimicrobienne

L'extrait d'*E. alata* présente une forte activité sur la croissance de bactéries à GRAM + et à GRAM - selon la souche ciblée (Chebouat *et al.*, 2014), et une activité contre le HSV (Herpes simplex virus) (Soltan et Zaki, 2009) et l'*Aspergillus flavus* (Al-Qarawi *et al.*, 2011).

Activité antioxydant

Les résultats des recherches ont montré que l'*Ephedra alata* est riche en antioxydants phénoliques et flavonoïdes et de puissantes capacités de piégeage des radicaux libres d'oxygène (Jaradat *et al.*, 2015).

Effet anti-inflammatoire

L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait d'*Ephedra alata in vivo* sur une souris montre que cette plante possède un pouvoir pharmacologique (inhibe le développement de l'œdème, réduit recrutement des cellules immunitaires dans le site inflammatoire.) (Atatra et Bouhdiche, 2018).

Activité antifongique

L'extrait aqueux et l'extrait d'acétonitrile d'*E. alata* montre une activité antifongique (Ganem et El-Magly, 2008), et avait un potentiel inhibiteur, *in vitro* et *in vivo* contre la croissance et la production d'aflatoxines par la moisissure aflatoxigénique (Al-Qarawi et al., 2011).

Effet hypoglycémiant et sur la masse corporelle

Une étude réalisée sur des sujets en surpoids a montré qu'un mélange d'Ephédra et de guarana favorise efficacement la perte de poids en entraînant une augmentation de la lipolyse et la glycogénolyse et la suppression de l'appétit (Boozer et al., 2001).

Activité anticancéreuse

Ephedra alata était la plus utilisée dans la phytothérapie pour le traitement du cancer (Danciu et al., 2019). Des extraits obtenus avec différents solvants d'*E. alata* ont montré une activité antiproliférative contre les lignées cellulaires de cancer du sein T47D et MCF-7 (Al-Awaida et al., 2018).

I-2 Les métabolites secondaires

Les métabolites secondaires sont des molécules organiques complexes synthétisées et accumulées en petites quantités par les plantes autotrophes. Ils sont des molécules qui ne participent pas directement au développement des plantes mais plutôt interviennent dans les relations avec les stress biotiques, abiotiques avec des fonctions très différentes : protection de l'attaque des pathogènes ou des herbivores et attraction des pollinisateurs. Ils participent également à des réponses allélopathiques (compétition entre les plantes pour la germination et croissance) etc. Ils sont différents dans les différentes espèces. Il existe plus de 200000 métabolites secondaires classés selon leur appartenance chimique (Vermerris, 2006). Ils sont divisés principalement en trois grandes familles : Les polyphénols, les terpènes et les alcaloïdes (Abderrazak et Joël, 2007).

I-2-1 Classes de métabolites secondaires

I-2-1-1 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 composés phénoliques :

✓ Acides phénoliques

Sont des dérivés de l'acide benzoïque, l'Ephédra contiens divers composés phénoliques, tels que acide Trans-cinnamique, Catéchine, Syringine, Epicatéchine, Eymplcoside, Kaempférol 3-O-Rhamnoside 7-O-Glucoside, Isovitexine 2-O-Rhamnoside, qui contribuent de manière significative à l'activité antioxydant de la plante (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, flavono1-3-O-glycosides et proanthocyanidines (Nawwar *et al.*, 1984)

✓ Tanins

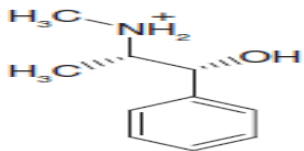
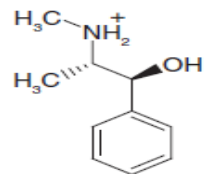
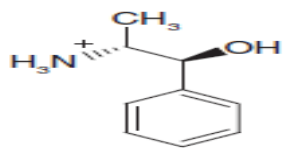
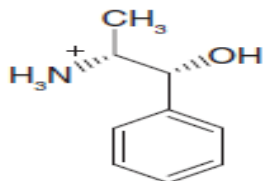
Sont des composés phénoliques complexes, hydrosolubles ayant un poids moléculaire compris entre 500 et 3000 Da (Kamra *et al.*, 2006). Ils se caractérisent par leur facilité à se

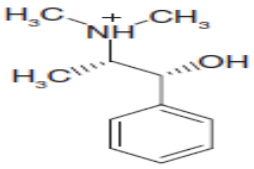
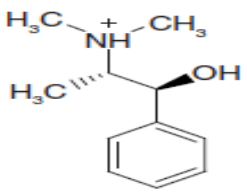
combiner aux protéines (Mangan, 1988 ; Makkar, 2003). Ils possèdent des propriétés antioxydants, comme ils ont également la capacité d'arrêter le développement des microbes (Bruneton, 1999) .sont produits en grande quantité dans les tiges de nombreuses espèces d'*Ephédra* (Zang *et al.*, 2013).

I-2-1-2 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. 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'*Ephédra* 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).

Tableau 2: Principaux alcaloïdes isolés du genre *Ephedra* (Abourashed *et al.*, 2003)

Composition	Structure chimique
(-)- Ephedrine	
(+)- Pseudoephedrine	
(-)- Norephedrine	
(+)- Norpseudoephedrine	

(-)- Methylephedrine	
(+)Methylpseudoephedrine	

I-2-1-3 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 C_5H_8 . Ils sont subdivisés selon le nombre d'entités isoprènes en monoterpènes ($C_{10}H_{16}$), les sesquiterpènes ($C_{15}H_{24}$), les diterpènes ($C_{20}H_{32}$), Tetraterpènes ($(C_5H_8)_8$), Les polyterpènes ($(C_5H_8)_n$) (Mme Saidj, 2007). Les Principale terpénoïde :

✓ Huiles essentielles

Sont des mélanges complexes de composés volatils, hydrophobe des composés aromatiques (odoriférants), produites par des organismes vivants, principalement n'existent quasiment que chez les végétaux supérieurs, Elles se rencontrent dans toutes les parties de la plante, et isolées uniquement par des moyens physiques (pressage et distillation ou extraction par solvants). Ils possèdent diverses propriétés biologiques, utilisés en cosmétique et en industries alimentaires et sanitaires (Husnu et Gerhard, 2010).

I-3 Le cancer

I-3-1 Définition

L'organisation Mondiale de Santé attribue au cancer la définition suivante : « Cancer est un terme général appliqué à un groupe de plus d'une centaine des maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une des caractéristiques du cancer est la prolifération rapide des cellules anormales qui, au-delà de leur délimitation normale, peuvent envahir des parties du corps adjacentes et semer dans d'autres organes formant ce qu'on appelle des métastases. » (Biyi *et al.*, 1998). Le cancer correspond à la prolifération non contrôlée de cellules dites malignes, en raison de certains caractères anormaux. La prolifération peut rester localisée (tumeur) ou se propager dans d'autres sites, soit par voie lymphatique (envahissement ganglionnaire), soit par voie sanguine (métastases). Le cancer est une maladie de l'ADN. Certains gènes présentent des anomalies existant déjà dans l'œuf initial pour les rares cancers héréditaires et apparaissant sur certaines cellules au cours de la vie pour les nombreux cancers acquis. Ceci signifie que des gènes de structure normale au départ se sont modifiés. Le cancer est dû à des anomalies génétiques touchant une cellule. Au moins deux modifications et souvent davantage, en général quatre, sont nécessaires pour que la cellule devienne maligne (Cavenee et White, 1995).

I-3-2 Types de cancer

Différents types de cancers ont été répertoriés et classés selon :

- ✓ L'organe principal : comme le cancer du sein, le cancer du poumon, le cancer de la prostate, le cancer du foie, le cancer du rein, le cancer buccal et le cancer du cerveau ;
- ✓ Le tissu à partir duquel ils se développent : classification anatomopathologique (Vincent et Michèle, 1996).

Tableau 3: Classification anatomopathologique des cancers (Somogyi *et al.*, 2007)

Tissus	Tumeurs	
Epithélium	Glandulaire	Adénocarcinome
	Malpighien	Carcinome épidermoïde
	Urothélial	Carcinome urothélial
Conjonctif	Fibroblastique	Fibrosarcome
	Adipeux	Liposarcome
	Muscle strie	Rhabdomyosarcome
	Muscle lisse	Léiomyosarcome
Hématopoïétique	Leucémie, Lymphome	
Germinal	Tératocarcinome	
Neuroectodermique	Mélanome	

I-3-3 Causes du cancer

Il est difficile de cibler la cause exacte du cancer. Il existe plusieurs facteurs environnementaux bien connus, et certains facteurs génétiques (Torre *et al.*, 2015 ; Blackadar, 2016). Parmi les facteurs environnementaux, on retrouve plusieurs éléments reliés à notre mode de vie tels que la qualité de l'alimentation ainsi que le niveau d'activité physique (Schwingshackl et Hoffmann, 2015). La consommation d'alcool et le tabagisme sont aussi d'importants facteurs (Torre *et al.*, 2015 ; Blackadar, 2016). Certaines infections chroniques, causées surtout par des virus affectant un organe spécifique, peuvent favoriser l'apparition d'une tumeur dans l'organe en question. Enfin, certaines substances chimiques industrielles ainsi que des radiations, telles que les rayons ultra-violet, peuvent aussi causer un cancer en fonction du degré d'exposition (Blackadar, 2016).

I-3-4 Traitements médicamenteux

✓ **La chimiothérapie :** est un traitement général, qui repose sur l'utilisation de médicaments pour éliminer les cellules cancéreuses du corps. Les cancers du stade 0 et I ne sont pas concernés par la chimiothérapie. Elle est administrée après la chirurgie dans le cas des cancers avancés au stade II, III et IV.

✓ **Hormonothérapie :** Il s'agit de médicaments qui suppriment ou réduisent le taux ou l'action des hormones susceptibles de favoriser le développement de la tumeur.

- ✓ **Immunothérapie :** une nouvelle approche thérapeutique du cancer. Traitement qui consiste à administrer des substances qui vont stimuler les défenses immunitaires de l'organisme afin d'accroître l'élimination de cellules cancéreuses.
- ✓ **Thérapies ciblées :** C'est les thérapies dirigées contre des cibles moléculaires présentes sur la cellule cancéreuse et jouent un rôle dans sa transformation et dans sa prolifération néoplasique. Les cibles moléculaires concernées peuvent être responsables de la transformation néoplasique ou des anomalies moléculaires contribuant à la progression tumorale (Faure, 2015).

I-4- Docking moléculaire

I-4-1 Définition

Le docking est une technique informatique qui permet de prédire les interactions probables entre un ligand et une protéine. Le principe général est, considérant une cible de géométrie donnée, d'essayer de placer le ligand en interaction avec la protéine de la façon la plus favorable possible. Il se déroule en deux étapes complémentaires (Les méthodes utilisées pour ces deux étapes différentes en fonction du programme de docking utilisé), une étape de positionnement du ligand dans le site choisi de la protéine et une étape d'évaluation des interactions énergétique potentielles entre le ligand et la protéine (Martz, 2014).

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

- ✓ **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, (représentent les modes d'interactions les plus favorables) (Boucherit ,2012)
- ✓ **Le Scoring** : 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. Ce score permettra de retenir la meilleure pose parmi toutes celles proposée. (Boucherit ,2012)

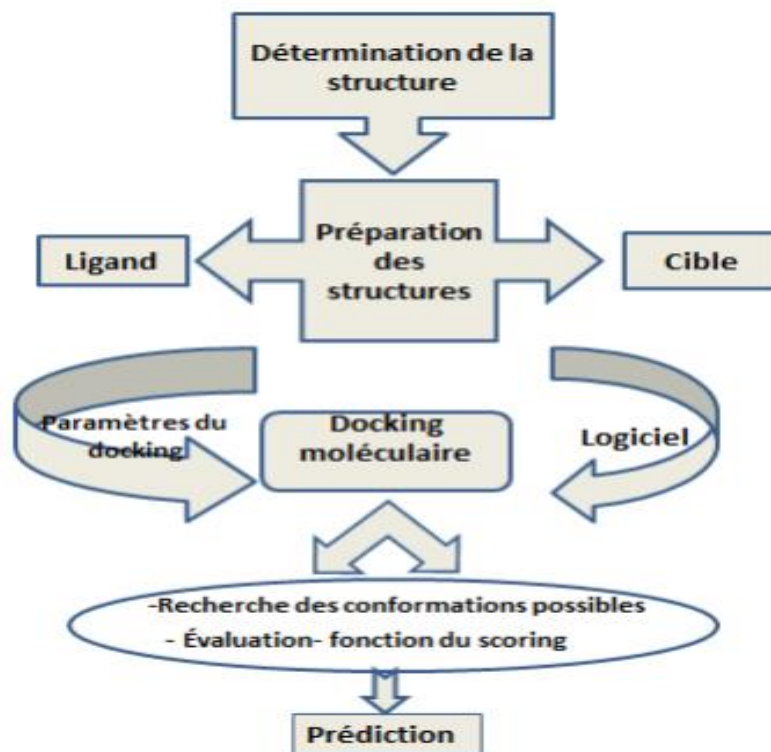


Figure 3: Etapes du processus de docking (Boudjedjou, 2020)

I-4-2 Les outils du docking moléculaire

Les logiciels de docking sont des outils utiles en pharmacie et en médecine, car la plupart des principes actifs sont des petites molécules (ligand) conçues pour interagir sur le plan moléculaire avec leurs protéines cibles (récepteurs), pour agir sur les voies biologiques dans lesquelles ces dernières sont impliquées (McGann, 2011).

I-4-3 Types de docking moléculaire

1-Le docking rigide : la protéine et le ligand sont tous deux traités comme entièrement rigides. En général, ce type est utilisé pour le docking de deux macromolécules entre elles (docking protéine-protéine ,protéine/acide nucléique structuré).

2. Le docking semi-flexible : Le ligand est flexible, le récepteur restant rigide.

3-Le docking flexible : où on considère à la fois la flexibilité du ligand et du récepteur.

Le docking semi-flexible et flexible sont généralement appliqués à la modélisation d'interaction entre protéines et petites molécules (Chevrollier ,2019).

Chapitre II

Matériel et méthodes

II-1 Matériel

II-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.

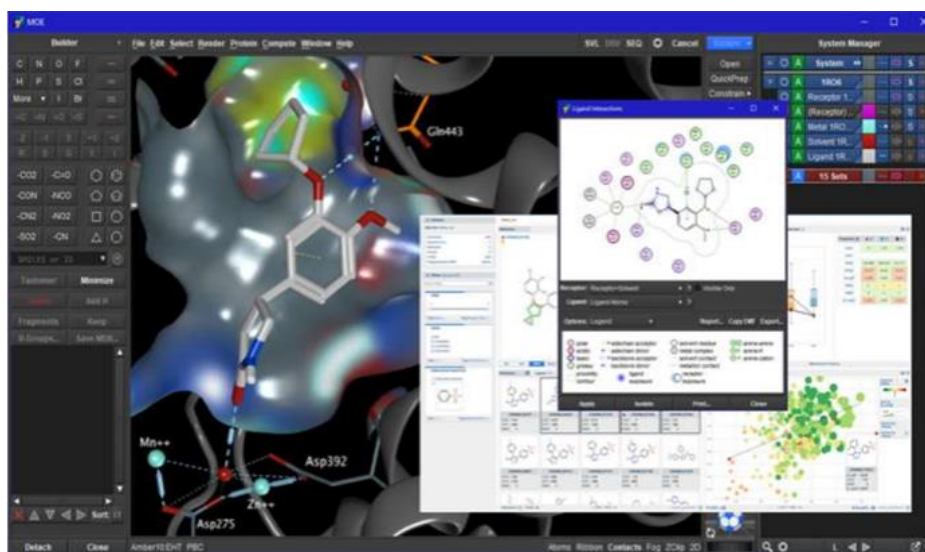


Figure 4: Interface du logiciel MOE. (<https://www.chemcomp.com/Research.htm>)

II-1-2 Bases des données

II-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).

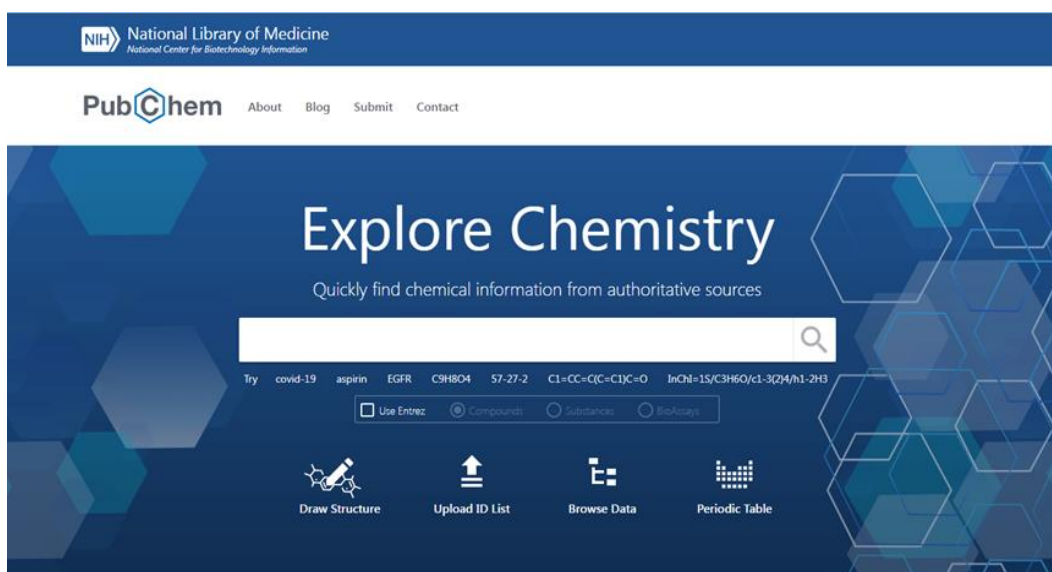


Figure 5: Page d'accueil de la base des données PubChem.

II-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. 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).

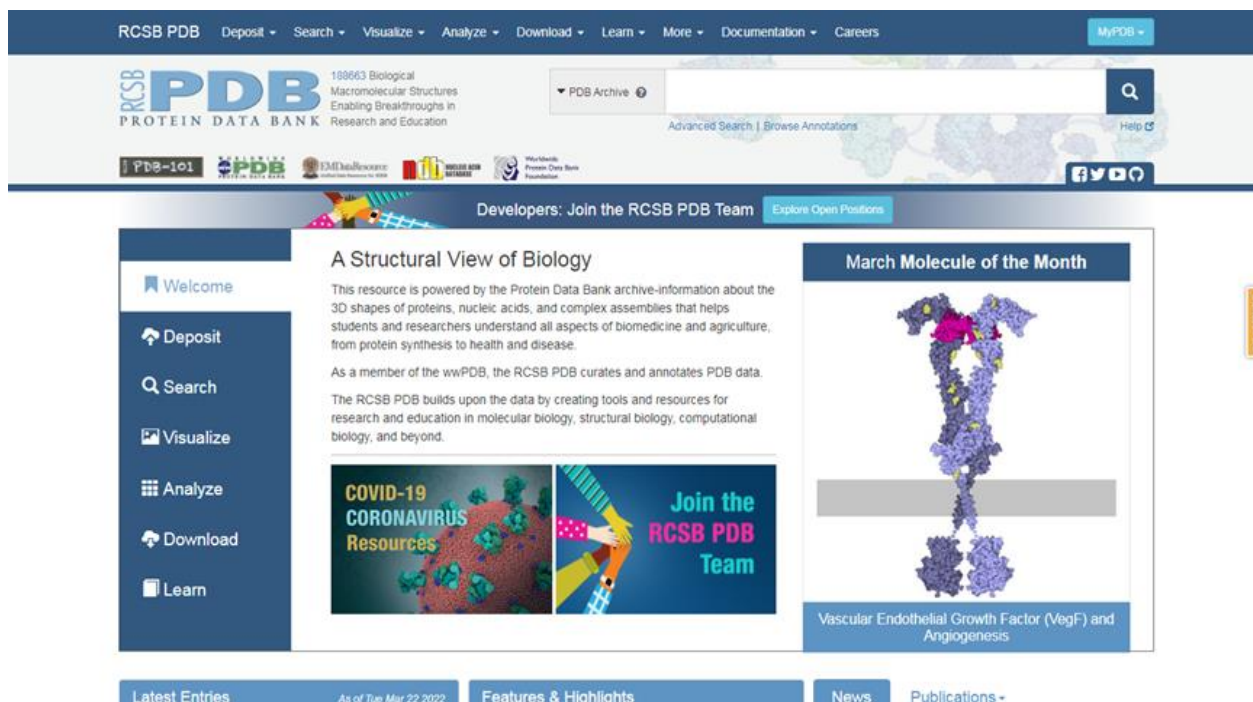


Figure 6: Page d'accueil de la base de données RCSB.

II-1-3 Programmes utilisés

II-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 médicinaux. 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 (Daina *et al.*, 2017).

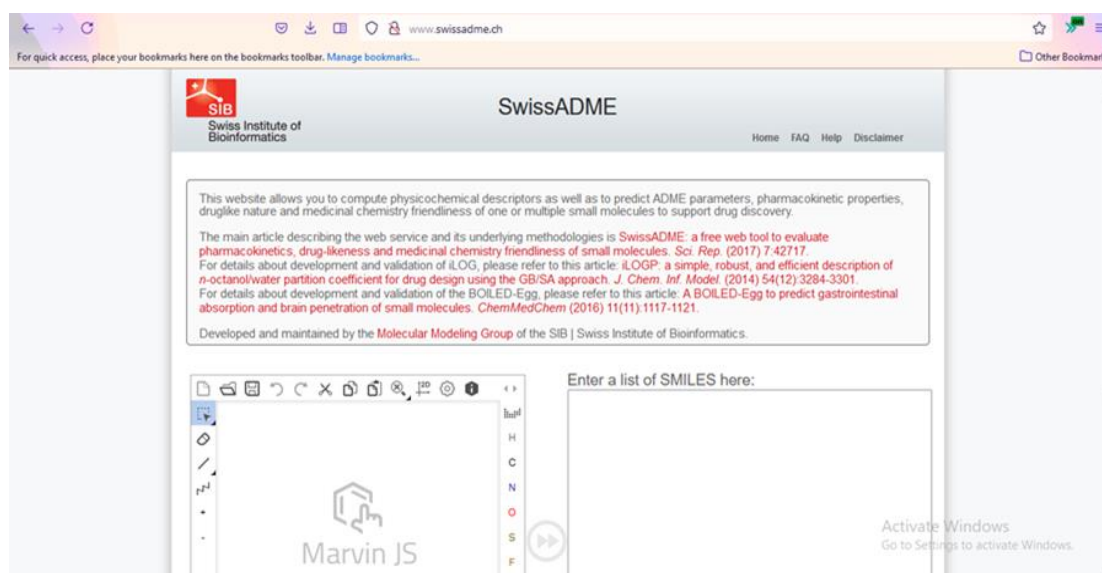


Figure 7: Page d'accueil du serveur SwissADME.

II-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.*, 2019).

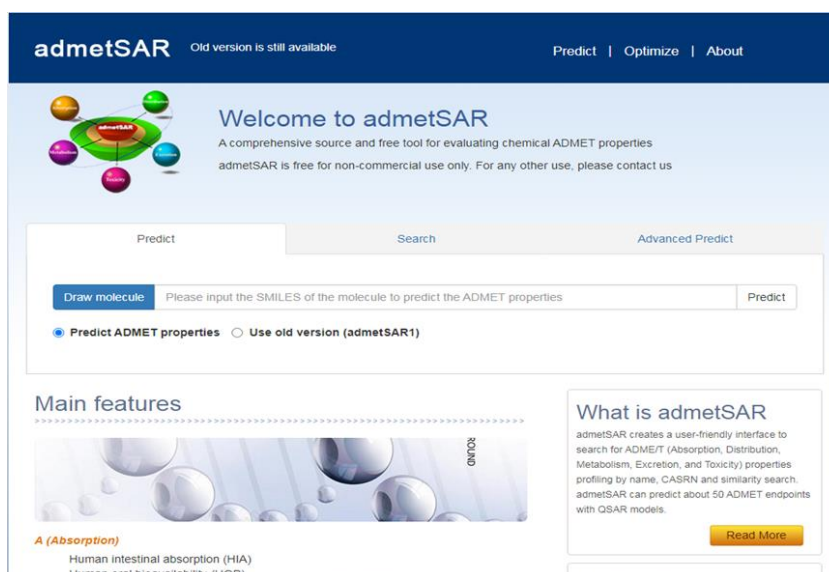


Figure 8: Page d'accueil du serveur admetSAR.

II-1-4 Les constituants des extraits d'*Ephedra alata*

Cent-et-une molécules parmi les principaux composés isolés de l'espèce *Ephedra alata*, lors des études phytochimiques antérieures réalisées sur *Ephedra alata*, ont été téléchargées sous format SDF à partir de la base des données PubChem, et soumises à des études de docking moléculaire pour l'inhibition d'une protéine **thymidylate synthase** pour étude de l'effet anticancéreux (tableau 4).

Tableau 1: Les principaux composés isolés d'*Ephedra alata*.

Constituant	Extrait	Partie Utilisée	Référence
Ac gallique	Éth ; Méth	PA ; CF.	(Bourgou et al., 2020 ; Chouikh, 2020 ; Chouikh et al., 2021)
Épigallocatechine	Éth	PA	(Bourgou et al., 2020)
Catéchine	Éth ; AC	PA	(Bourgou et al., 2020)
Ac chlorogénique	Éth ; AC ; méth	PA ; CF	(Bourgou et al., 2020 ; Chouikh, 2020 ; Chouikh et al., 2021)
Épicatéchine-3-O-gallate	AC	PA	(Bourgou et al., 2020)
Ac caféique	Éth ; Ha	PA	(Danciu et al., 2018 ; Bourgou et al., 2020)
Ac seringue	Éth	PA	(Bourgou et al., 2020 ; Sioud et al., 2020)

Ac p-coumarique	AC ; Méth ; Eth ; Ha	PA ; CF	(Danciu et <i>al.</i> , 2018 ; Zhang et <i>al.</i> , 2018 ; Bourgou et <i>al.</i> , 2020 ; Chouikh, 2020 ; Chouikh et <i>al.</i> , 2021)
Ac sinapique	AC ; éth	PA	(Bourgou et <i>al.</i> , 2020)
Myricitrine	AC ; éth	PA	(Bourgou et <i>al.</i> , 2020)
Lutéoline-7-O-glucoside	AC ; Eth	PA	(Bourgou et <i>al.</i> , 2020)
Isoquercitrine	AC ; Eth	PA	(Bourgou et <i>al.</i> , 2020 ; Sioud et <i>al.</i> , 2020)
Rutine	Éth ; AC ; Méth	PA ; CF	(Bourgou et <i>al.</i> , 2020 ; Chouikh, 2020 ; Chouikh et <i>al.</i> , 2021)
lucénine 3	Éth	/	(Zhang et <i>al.</i> , 2018)
Kaempférol 3-O-rutinoside	Éth	PA	(Zhang et <i>al.</i> , 2018 ; Bourgou et <i>al.</i> , 2020)
ac trans cinnamique	Éth	PA	(Bourgou et <i>al.</i> , 2020)
Quercétine	Éth ; Méth ; HA	PA ; CF	(Danciu et <i>al.</i> , 2018 ; Chouikh et <i>al.</i> , 2021 ; Bourgou et <i>al.</i> , 2020 ; Chouikh, 2020 ; Sioud et <i>al.</i> , 2020)
Kaempférol	Eth ; HA	PA	(Danciu et <i>al.</i> , 2018 ; Bourgou et <i>al.</i> , 2020)
Ac vanillique	Méth	CF	(Chouikh et <i>al.</i> , 2021 ; Chouikh, 2020)
Vanilline	Méth	CF	(Chouikh et <i>al.</i> , 2021 ; Chouikh, 2020)
Naringénine	Méth	CF	(Chouikh et <i>al.</i> , 2021 ; Chouikh, 2020)
Epicatechine	HA	PA	(Danciu et <i>al.</i> , 2018)
Ac férulique	Méth	PA	(Sioud et <i>al.</i> , 2020)
Ac rosmarinique	HA	PA	(Danciu et <i>al.</i> , 2018)
Resvératrol	HA	PA	(Danciu et <i>al.</i> , 2018)
Dérivé d'acide caféique	Méth	PA	(Sioud et <i>al.</i> , 2020)
Ac citrique	Méth	PA	(Sioud et <i>al.</i> , 2020)
Gallocatéchine	Méth	PA	(Sioud et <i>al.</i> , 2020)
Vicenine-2	Méth	PA	(Sioud et <i>al.</i> , 2020)
Quercétine-3-O-galactoside	Méth	PA	(Sioud et <i>al.</i> , 2020)

Isoorientine-4-O-glucoside	Méth	PA	(Sioud et <i>al.</i> , 2020)
Myricétinehexoside	Méth	PA	(Sioud et <i>al.</i> , 2020)
Myricétine-3-O-glucoside	Méth	PA	(Sioud et <i>al.</i> , 2020)
Quercétine 3-O-rhamnoside	Méth	PA	(Zhang et <i>al.</i> , 2018 ; Sioud et <i>al.</i> , 2020)
Syringaresinol	/	/	(Zhang et <i>al.</i> , 2018)
Kaempférol 3-O-rhamnoside	/	/	(Zhang et <i>al.</i> , 2018)
Coumarines	Méth	PA	(Benarba et <i>al.</i> , 2021)
Anthraquinones	Méth ; Aq	PA	(Benarba et <i>al.</i> , 2021)
Stéroïde	Méth ; Aq	PA	(Benarba et <i>al.</i> , 2021)
Phénols	Méth ; Aq	PA	(Benarba et <i>al.</i> , 2021)
Terpénoïdes	Méth ; Aq	PA	(Benarba et <i>al.</i> , 2021)
Glycoside cardiaque	Méth ; Aq	PA	(Benarba et <i>al.</i> , 2021)
Sucres réducteurs	Aq ; Méth	PA	(Benarba et <i>al.</i> , 2021)
Anthocyane	Aq ; Méth	PA	(Benarba et <i>al.</i> , 2021)
Saponines	Aq ; Méth	PA	(Benarba et <i>al.</i> , 2021)
Camphène	Éth	PA	(Chouitah, 2019)
Sabinène	Éth	PA	(Chouitah, 2019)
B pinène	Éth	HE	(Chouitah, 2019)
(-Terpinène)	Éth	HE	(Chouitah, 2019)
Limonène	Éth	HE	(Chouitah, 2019)
Bornéol	Éth	HE	(Chouitah, 2019)
acétate de bornyle	Éth	HE	(Chouitah, 2019)
Germacrène	Éth	HE	(Chouitah, 2019)
Trans-calamenène	Éth	HE	(Chouitah, 2019)
Spathulénol	Éth	HE	(Chouitah, 2019)
Globulol	Éth	HE	(Chouitah, 2019)
Farnésol	Éth	HE	(Chouitah, 2019)
Benzaldéhyde	Éth	F	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
Ac hexanoïque	Éth	F	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
Thiourée	Dcm	F	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)

Ac benzoïque	Dcm	F	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
1-Amino-Pyrrolidine	Dcm	F	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
Ac nonanoïque	Dcm	F	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
Benzaldéhyde, 4-hydroxy-3-méthoxy	Dcm	F	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
Acide 2-propénoïque, 3-phényle	Dcm	F	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
triméthyl - 4, 4,5 Dioxolane	Dcm	F	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
Phénol, 4-(3-hydroxy-1-propényle)	Dcm	F	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
(-)-Loliolide	Dcm	F	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
Benzoxathiole	Dcm	F	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
1H -Pyrrole-2,5-dione -3- éthyl-4-méthyl	Dcm	F	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
Ac benzènepropanoïque	Dcm	F	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
Ac éthanedioïque (triméthyl)	Dcm	F	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
Ac heptanoïque	Dcm	F	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
Ac benzoïque, 4-hydroxy, ester éthylique	Dcm	F	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
3-méthyl-5-nitropyrazole	Dcm	F	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
Ac hexadécanoïque	Dcm	Fl	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
Ac benzènedicarboxylique	Dcm	Fl	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
Benzèneméthanol	Dcm	Fl	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)

Benzèneéthanol	Dcm	Fl	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
Pentaérythritol, tétranitrate	Dcm	Fl	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
Thiophène, 2,5-dihydro	Dcm	Fl	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
Ac benzèneacétique	Dcm	Fl	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
Ac benzoïque, ester phénylique	Dcm	Fl	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
Ac 2- propénoïque, 3- phényle	Dcm	Fl	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
Guanidine, cyano	Dcm	Fl	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
2(4H) - Benzofuranone	Dcm	Fl	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
Ac benzoïque, 4-hydroxy-3-méthoxy	Dcm	Fl	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
Nonylphénol	Dcm	Fl	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
Ac 2-propénoïque, 3-(4- hydroxy- 3-méthyl)	Dcm	Fl	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
4a-méthyl-4,4a-dihydrophénanthrène	Dcm	Fl	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
9- Ac hexadécénoïque	Dcm	Fl	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
9- Octadécénamide	Dcm	Fl	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
Acide thiosulfurique	Dcm	Fl	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
Benzaldéhyde, 2, 4-dihydroxy	Dcm	Fl	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
Ac propénoïque, diméthyle	Dcm	F	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
Ac octadécénoïque	Dcm	F	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)

Ac eicosénoïque, ester méthylique	Dcm	F	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
Benzènepropanol, 4-hydroxy	Dcm	F	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
Benzonitrile, 4-formyle	Dcm	F	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
Éthyl, 3-Phénylpropionate	Dcm	Fl	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)
Acbenzèneacétique, ester éthylique	Dcm	Fl	(Chebouat et <i>al.</i> , 2016)

Ac: acide ; **Eth:** Éthanol ; **Méth:** Méthanol ; **AC:** acétate d'éthyle ; **Ha:** hydroalcoolique ; **Aq:** aqueux ; **Dcm:** Dichlorométhane ; **PA:** partie aérienne ; **CF:** cônes femelles **HE:** huile essentielle ; **F:** Feuilles ; **Fl:** Fleurs.

La structure Canoniques SMILES de chacune de ces molécules a été copiée à partir de la base des données PubChem (Tableau 5).

Tableau 2: Les formes Smiles et les identifiants des molécules testées.

ID-Pubchem	Composé	canonical smiles
100067	Syringaresinol	<chem>COC1=CC(=CC(=C1O)OC)C2C3COC(C3CO2)C4=CC(=C(C(=C4)OC)O)OC</chem>
442664	Vicenin-2	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(C(=C(C(=C3O2)C4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)C5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O)O)O</chem>
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)O</chem>
5281643	Quercetin-3-O-galactoside	<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)O</chem>
5281792	Acide rosmarinique	<chem>C1=CC(=C(C=C1CC(C(=O)O)OC(=O)C=CC2=CC(=C(C=C2)O)O)O)O</chem>
5282745	Acide 9-hexadécénoïque	<chem>CCCCCCC=CCCCCCCC(=O)O</chem>
5316673	Kaempferol 3-O-rhamnoside	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OC2=C(OC3=CC(=CC(=C3C2=O)O)O)C4=CC=C(C=C4)O)O)O)O</chem>
5379975	Dérivé d'acide caféique	<chem>CC(C)(C)[Si](C)(C)OC1=C(C=C(C=C1)C=CC(=O)O[Si](C)(C)C(C)(C)C)O[Si](C)(C)C(C)(C)C</chem>
11589327	Acide 2propénoïque3-(4- hydroxy- 3-méthyl)	<chem>CC1=CC2=C(C=CC(=C2)O)C(=C1C3=CC=CC=C3)OC4=CC=C(C=C4)C=CC(=O)O</chem>
5283454	9- Octadecenamide ,	<chem>CCCCCCCCC=CCCCCCCC(=O)NCCO</chem>
44258050	Isoorientin-4-O-glucoside	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C=CC(=O)OC2C(C(C(OC2C3=C(C4=C(C=C3O)OC(=CC4=O)C5=CC(=C(C=C5)OC6C(C(C(C(O6)C)O)O)O)O)O)O)O)O)O</chem>
102180242	Kaempferol 3-O-rutinoside	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OC3=CC(=C4C(=C3)OC(=C(C4=O)OC5C(C(C(C(O5)COC6C(C(C(C(O6)C)O)O)O)O)O)O)O)O)O)O)O)O)O)O)O</chem>

131752218	Épicatéchin- 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)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>
133053426	myricetin hexoside	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OC2=C(OC3=CC(=CC(=C3C2=O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)C5=CC(=C(C(=C5)O)OC)O)O)O</chem>

II-1-5 Macromolécule (protéine cible)

Le test *in-silico* de l'effet anti-cancéreux des métabolites secondaire extraits d'*Ephedra alata* a été fait sur une protéine : thymidylate synthase, Une protéine impliquée dans la fabrication et la réparation de l'AND (joue un rôle central dans la biosynthèse du thymidylate, qui est un précurseur essentiel pour la biosynthèse de l'AND). Des niveaux élevés de thymidylate synthase peuvent être impliqués dans la façon dont certains types de cancer se forment (Liu *et al.*, 2002 ; Amer *et al.*,2021).

La structure dont ID PDB : 1JU6, résolution : 2.89 A (ligands cristallise (LYA)) a été téléchargée sous format PDB et dont la structure tridimensionnelle a été obtenue par diffraction des rayons X (Figure10).

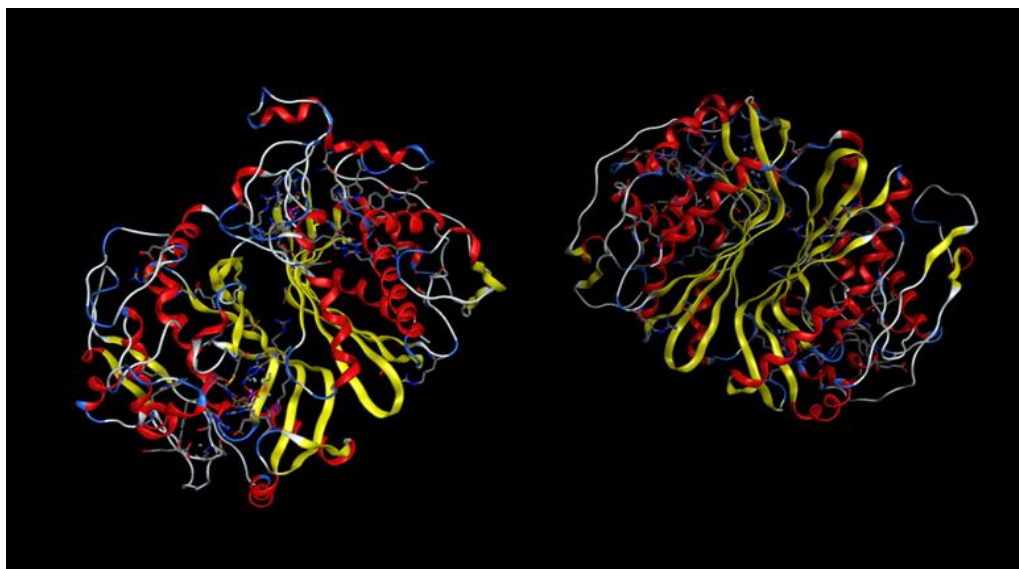


Figure 9: structure tridimensionnelle de thymidylate synthase.

II-2 Méthodes

II-2-1 Docking moléculaire

II-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 (LYA) 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.

II-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 101 structures téléchargées de la banque de données PubChem sous format SDF sont regroupées dans une seule base de données, puis elles sont corrigées par l'addition des hydrogènes et la minimisation implanté dans le MOE.

II-2-2 Méthodes d'évaluation *in silico* des propriétés ADME

Les propriétés d'absorption, de distribution, de métabolisme, d'excrétion et de toxicité (ADMET) 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.

II-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 inférieure 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).

II-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 terfénaire (antihistaminique) et macrolides et/ou antifongiques azotés entraîna des troubles du rythme mortels (Cozza et Armstrong, 2001).

II-2-3 Toxicité

Un candidat médicament doit présenter un profil de sécurité acceptable dans toutes les études toxicologiques requises. Le serveur PreADMET utilise des descripteurs permettant non

seulement de déterminer le profil de sécurité mais aussi de simuler les degrés des effets toxiques potentiels d'un composé envers plusieurs tests qui sont :

❖ **Mutagenicité par test d'Ames**

L'effet mutagène est étroitement lié à la cancérogénicité. De nos jours, le test le plus largement utilisé pour tester la mutagenicité des composés est l'expérience d'Ames, inventée par un professeur nommé Ames (Ames *et al.*, 1975).

Le test d'Ames est une méthode simple pour tester la mutagenicité d'un composé. Il utilise plusieurs souches de la bactérie *Salmonella typhimurium* portant des mutations dans des gènes impliqués dans la synthèse de l'histidine, de sorte qu'elles ont besoin d'histidine pour leur croissance. Ce test consiste à évaluer la capacité d'un composé à provoquer une mutation permettant un retour à la croissance sur un milieu sans histidine.

❖ **Cancérogénicité**

La cancérogénicité est l'un des paramètres toxicologiques les plus préoccupants pour la santé humaine. Selon les autorités réglementaires européennes et américaines, des études de cancérogénicité doivent être effectuées avant la demande d'autorisation de mise sur le marché de produits pharmaceutiques et chimiques.

❖ **Inhibition de hERG**

L'activité coordonnée des canaux ioniques contrôle le rythme cardiaque et le dysfonctionnement des canaux ioniques provoque des arythmies cardiaques et une mort subite (Keating et Sanguinetti, 2001).

Le gène humain lié à l'éther-a-go-go (hERG) joue un rôle important dans le potentiel d'action cardiaque. Il code une protéine de canal potassique appelée Kv11.1, qui est liée au syndrome du QT long et peut provoquer une mort cardiaque subite évitable. Par conséquent, il est important d'évaluer le blocage des canaux hERG des composés principaux dans un processus précoce de découverte de médicaments (Zhang *et al.*, 2016).

Chapitre III

Résultats et discussion

III-1 Résultats du docking moléculaire

III-1-1 Test de fiabilité

III-1-1-1 Écart quadratique moyen (RMSD)

La capacité d'un programme à réussir la prédiction du mode d'interaction entre deux molécules (ligand et une protéine), consiste à déterminer le positionnement correct du ligand par rapport à son récepteur. Cela est habituellement jugé au moyen de la déviation quadratique moyenne ou RMSD de la position du ligand calculée par le logiciel par rapport au ligand de référence existant au niveau de la PDB. La prédiction est acceptable si sa valeur ne dépasse pas 2 angströms (Chikhi et Bensegueni, 2008).

Le test de fiabilité du programme MOE par le RMSD, a été réalisé en utilisant un complexe protéines-ligands. Après la reconstruction des complexe protéines-ligand par le redocking moléculaire, 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 06.

Tableau 3: Résultats de redocking de ligand dans le site actif de cible anticancéreuse 1JU6 par le logiciel MOE.

Protéine	ID PDB	Ligand	Score	RMSD
thymidylate synthase	1JU6	LYA	-8.5555	1.3594 Å

La valeur du RMSD enregistrée est de 1.3594 Å. Donc inférieurs à 2 Å. Ceci nous permet de dire que le logiciel MOE est un outil de modélisation bien adapté à l'étude *in-silico* de l'inhibition de cible d'anticancéreuse 1JU6.

III-1-1-2 Analyse visuelle de la superposition du ligand simulé sur le ligand co-cristallisé

L'analyse visuelle montre qu'il n'y a pas de différence significative entre la pose du ligand générée après le docking moléculaire (colorée en bleu) et celle du ligand de référence déterminée expérimentalement (colorée en vert) sur le site actif de la protéine étudiée. Cela témoigne davantage de la fiabilité du programme MOE pour l'étude *in-silico* de l'inhibition de thymidylate synthase.

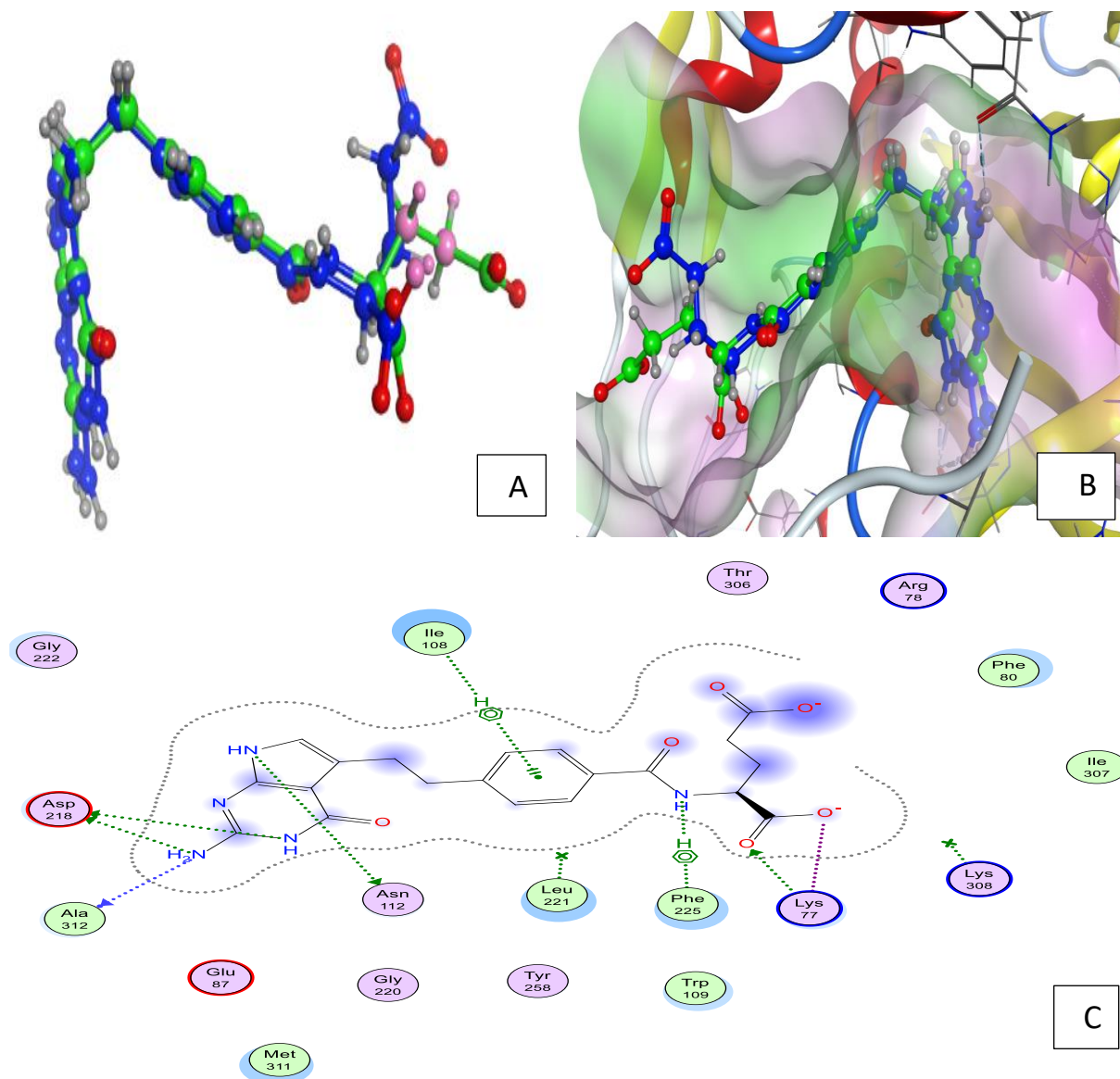


Figure 10 : Superposition et interactions des ligands du complexe simulé par MOE par rapport au ligand de référence sur la thymidylate synthase.

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

III-1-2 Résultats du Docking et Scoring

Le docking semi flexible des cent-et-un constituants des différentes parties d'*Ephedra alata* est effectué sur la structure de la protéine cible anticancéreuse thymidylate synthase. Les résultats obtenus sont illustrés dans le tableau 7. Les meilleurs inhibiteurs sont choisis en comparant leurs scores par rapport à ceux du ligand (LYA).

Tableau 4: Résultats du docking moléculaire des principaux constituants d'*Ephedra alata* sur le site actif de thymidylate synthase.

ID- Pubchem	Composé	Energie (-Kcal/mol)
Ligand	/	-8.5555
100067	Syringaresinol	-7.1434
442664	Vicenin-2	-7.0185
5280805	Rutin	-8.7361
5281643	Quercetin-3-O-galactoside	-7.2473
5281792	Acide Rosmarinique	-7.0010
5282745	Acide 9- Hexadecenoique	-7.0282
5316673	Kaempferol 3-O-rhamnoside	-7.5433
5379975	Dérivé de l'acide caféique	-8.1139
11589327	Acide 2-Propenoique	-7.0543
5283454	9- Octadecenamide	-8.0625
44258050	Isoorientin-4-O-glucoside	-8.5999
102180242	Kaempferol 3-O-rutinoside	-9.0719
131752218	Epicatechin- 3-O-gallate	-8.0455
133053426	myricetin hexoside	-7.8342

Le docking moléculaire des cent-un constituants d'*Ephedra alata* a fait ressortir 3 composés présentant un score d'affinité inférieur à celui de ligand Co-cristallisé (LYA) (Tableau 7). D'autre part, de nombreux composés ont donné des scores très proches à celui enregistré avec le ligand de référence qui est de -8.55 Kcal/mole.

Pour rappel, les scores d'affinité les plus négatifs indiquent une plus forte interaction entre le ligand et la protéine.

A la lumière des résultats du tableau 7, les trois meilleurs inhibiteurs de thymidylate synthase sont : le Kaempferol 3-O-rutinoside, le Rutin et Isoorientin-4-O-glucoside avec des énergies d'affinité de -9.0719 Kcal/mole, -8.7361 Kcal/mole et -8.5999 Kcal/mole respectivement. Ceci nous mène à dire que de point de vue énergétique, ces composés forment avec la thymidylate synthase des complexes plus stables par rapport au ligand de référence.

III-1-3 Analyse visuelle de l'interaction du meilleur inhibiteur

La formation d'un complexe stable dépend de la fixation de l'inhibiteur dans le site actif. La figure 12 présentée ci-dessous montre que Kaempferol 3-O-rutinoside prend la forme de la cavité thymidylate synthase formée par les résidus du site actif, ce qui signifie qu'il y a des interactions qui stabilisent le complexe permettant ainsi une meilleure fixation de cet inhibiteur au niveau du site actif.

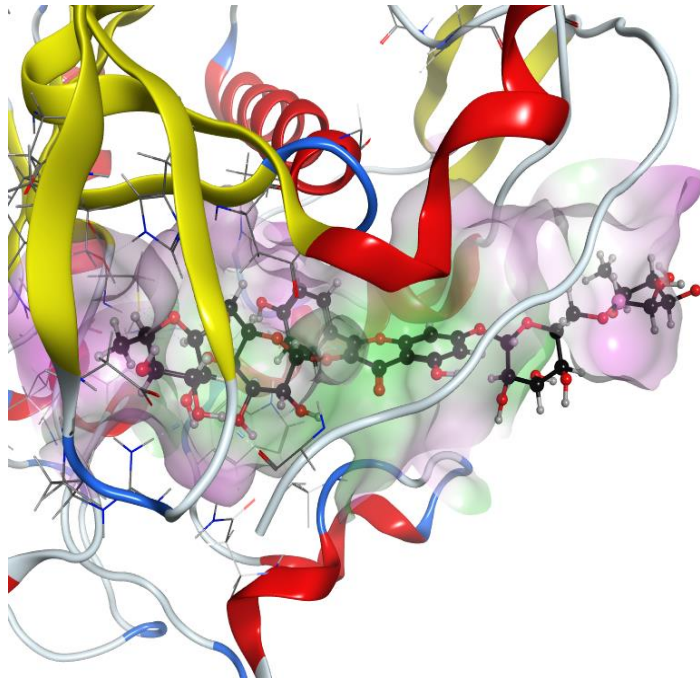


Figure 11: L'emplacement du Kaempferol 3-O-rutinoside dans le site actif de thymidylate synthase.

Les interactions entre le site actif de la thymidylate synthase et Kaempferol 3-O-rutinoside sont présentées dans le tableau 8 et la figure 13.

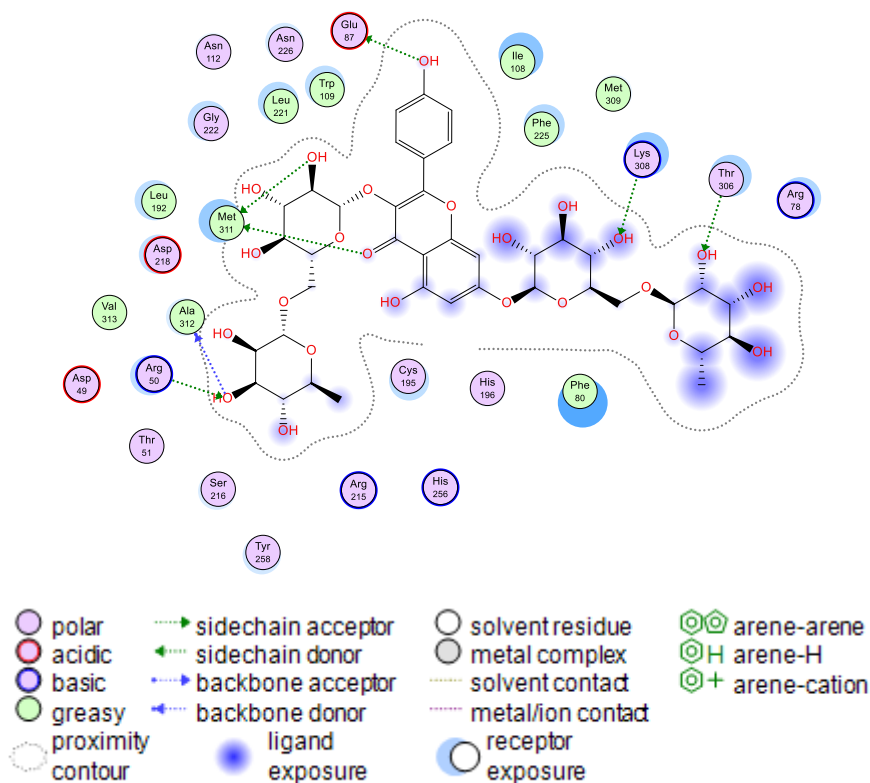


Figure 13 : Les interactions établies entre le Kaempferol 3-O-rutinoside et le site actif de thymidylate synthase.

L'analyse des résultats du docking moléculaire (figure 12 et Tableau 8) ont montrés que le composé Kaempferol 3-O-rutinoside est bien positionné au sein du site actif de thymidylate synthase en formant des liaisons hydrogènes.

Tableau 5: Résultats du docking moléculaire de Kaempferol 3-O-rutinoside dans le site actif du domaine catalytique de la thymidylate synthase.

Ligand	Récepteur	Interaction	Distance (Å)	Energie (Kcal/mo)
O13	SD	HD	3.38	-1.6
O17	O	HD	2.88	-1.7
O22	SD	HD	3.18	-0.5
O24	OE2	HD	3.12	-2.3
O9	NZ	HA	3.15	-3.5
O16	OG1	HA	2.96	-1.3
O17	NH1	HA	3.03	-2.5

Le Kaempferol 3-O-rutinoside est stabilisé également dans le site actif de thymidylate synthase grâce aux interactions hydrophobiques par les résidus : MET311, ALA312, GLU87, LYS308, THR306, ARG50.

III-2 Résultats de la prédiction des propriétés ADME

III-2-1 Propriétés physico-chimiques

Un objectif important de la recherche sur les médicaments est d'acquérir une compréhension suffisante des propriétés moléculaires qui limitent la biodisponibilité orale pour faciliter la conception de nouveaux médicaments candidats viables.

La quantité de médicament atteignant la circulation générale dépend de nombreux facteurs différents. Il a été généralement considéré que la biodisponibilité d'un médicament administré par voie orale est principalement déterminée par ses propriétés physico-chimiques (Barthe *et al.*, 1999).

Nous avons utilisé le serveur SwissADME pour la prédiction des propriétés physico-chimiques de quatorze composés isolés d'*Ephedra alata*. Pour rappel, ces composés sont ceux qui se sont présentés un potentiel inhibiteur intéressant vis-à-vis de la protéine cible lors de l'étude par Docking moléculaire. Les résultats obtenus sont rapportés dans les tableaux 9.

Tableau 6: Propriétés physico-chimiques des composés choise à partir du serveur SwissADME.

Propriété	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Formule	C22H2 6O8	C27H3 0O15	C27H30 O16	C21H20 O12	C18H16 O8	C16H30 O2	C21H20O 10	C27H50O4Si3	C26H20 O4	C20H39NO2	C37H3 8O19	C39H50O 24	C66H50O 30	C28H32 O17
PM g/mol	418.44	594.52	610.52	464.38	360.31	254.41	432.38	522.94	369.43	325.53	786.69	902.80	1323.1	640.54
LogP	2.33	-2.07	-1.29	-0.25	1.52	4.92	0.60	6.79	5.19	5.28	-0.36	-3.65	7.04	-1.39
LogS	S	S	S	S	S	MS	S	FS	FS	MS	MS	S	/	S
TPSA Å²	95.84	271.20	269.43	210.51	144.52	37.30	170.05	44.76	66.76	49.33	315.96	387.27	/	278.66
H bond A	8	15	16	12	8	2	10	4	4	2	19	24	30	17
H bond D	2	11	10	8	5	1	6	0	2	2	11	14	21	10
Nb LF	6	5	6	4	7	13	3	11	5	18	11	11	11	3
R Lipinski	Oui	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Non	/	Non
R Veber	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	/	Non
AS	4.36	6.40	6.52	5.32	3.38	2.84	5.25	5.35	3.21	3.04	7.30	8.68	/	6.72

1 : syringarésinol, 2 : vicenine-2, 3 : rutine, 4 : quercétine-3-O-galactoside, 5 : acide rosmarinique, 6 : 9- acide hexadécénoïque, 7 : kaempférol 3-O-rhamnoside, 8 : dérivé de l'acide caféique. , 9 : Acide 2-propénoïque, 3-(4- hydroxy- 3-méthyl), 10 : 9- Octadécénamide, 11 : Isoorientine-4-O-glucoside, 12 : Kaempférol 3-O-rutinoside, 13 : Épicatéchine-3 -O-gallate, 14 : myricétin hexoside.

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. S : soluble, MS : modérément soluble, FS : faible soluble.

Les résultats indiquent que les paramètres poids moléculaire, nombre de H-bond donneurs et accepteurs d'hydrogène, le Log P et le nombre de liaisons flexibles sont respectés pour les composés: Syringaresinol et 9- acide hexadécénoïque donc les molécules ont présenté un bon profil ADME et répondent à la règle de Lipinski et Veber indiquant ainsi une bonne biodisponibilité par voie orale avec une facilité d'absorption ou de perméabilité dans le corps sans poser de problèmes.

D'autre part, les règles de Lipinski et Veber ne sont pas respectées par les composés : Vicenin-2, Rutin, Quercetin-3-O-galactoside, Dérivé de l'acide caféique, Isoorientin-4-O-glucoside, Kaempferol 3-O-rutinoside et myricetin hexoside.

Pour ce qui est du paramètre Log P, toutes nos molécules possèdent une valeur de LogP inférieure à 5 ce qui montre leur caractère hydrophile mais à des degrés différents sauf les composés : Vicenin-2, Rutin, Quercetin-3-O-galactoside, Dérivé de l'acide caféique, Isoorientin-4-O-glucoside, Kaempferol 3-O-rutinoside, myricetin hexoside.

Pour le paramètre solubilité, nous notons que les composés (9- acide hexadécénoïque , 9-Octadecenamamide, Isoorientin-4-O-glucoside) sont modérément solubles avec l'augmentation la valeur de log P. les molécules :(Syringaresinol , Vicenin-2, Rutin, Quercetin-3-O-galactoside, acide Rosmarinique, Kaempferol 3-O-rhamnoside , myricetin hexoside) possèdent une solubilité dans les milieux aqueux et ont enregistré des valeurs de Log P faibles ce qui démontre le caractère très hydrophile de ces composés. Par contre, les molécules dérivé de l'acide caféique, acide 2-Propenoic possèdent une faible solubilité dans les milieux aqueux et ont enregistré des valeurs de Log P fort.

III-2-2 Propriétés pharmacocinétiques

Les résultats de la prédiction des propriétés pharmacocinétiques des composés d'*E.alata* obtenus à l'aide du serveur SwissADME sont rapportés dans le tableau 10.

Tableau 7: Propriétés pharmacocinétiques des composés à partir du serveur SwissADME.

Propriété	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
GI absorption	É	F	F	F	F	É	F	F	É	É	F	F	/	F
BBB perméabilité	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non
CYP1A2 inhibition	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui
CYP2C19 inhibition	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
CYP2C9 inhibition	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
CYP2D6 inhibition	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
CYP3A4 inhibition	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non

1 : syringarésinol, 2 : vicenine-2, 3 : rutine, 4 : quercétine-3-O-galactoside, 5 : acide rosmarinique, 6 : 9- acide hexadécénoïque, 7 : kaempférol 3-O-rhamnoside, 8 : dérivé de l'acide caféique. , 9 : Acide 2-propénoïque, 3-(4- hydroxy- 3-méthyl), 10 : 9- Octadécénamide, 11 : Isoorientine-4-O-glucoside, 12 : Kaempférol 3-O-rutinoside, 13 : Épicatéchine-3 -O-gallate, 14 : myricétinhexoside. E : Elevée, F : Faible.

La réduction de la surface polaire est mieux corrélée à l'augmentation du taux de perméation, et l'augmentation du nombre de liaisons rotatives à un effet négatif sur le taux de perméation (Vebe *et al.*, 2002). Les résultats montrent que tous nos composés sont caractérisés par une absorption gastro-intestinale faible. Une faible absorption de ces molécules par la membrane intestinale rend difficile leurs accès au sang contrairement aux molécules : Syringaresinol, acide 9- Hexadecenoïque, acide 2-Propénoïque, 3-(4- hydroxy- 3-méthyl), 9-Octadécénamide qui ont présenté une forte absorption intestinale.

Pour le paramètre de la perméabilité BBB, les composés : acide 9- Hexadécénamide et 9-Octadécénamide 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 de tout effet néfaste que pourraient provoquer ces composés.

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 (Taburet et Furlan, 2000). Il ressort de nos résultats, que les composés : Syringaresinol, Vicénin-2, Rutin, Quercétin-3-O-galactoside, acide Rosmarinique, Kaempferol 3-O-rhamnoside, Dérivé de l'acide caféïque, acide 2-Propénoïque, 3-(4- hydroxy- 3-méthyl), Isoorientin-4-O-glucoside, Epicatechin- 3-O-gallate, n'ont pas de pouvoir inhibiteur de l'isoforme CYP1A2 et sont normalement métabolisés, par contre, les douze composés restants ont présenté un effet inhibiteur vis-à-vis de cette isoforme.

D'autre côté, nos composés n'ont aucun effet inhibiteur sur le CYP2C19 (sauf acide 2-Propénoïque, 3-(4- hydroxy- 3-méthyl)) donc ils ne peuvent pas modifier l'activité de cette isoforme. De même, l'activité de l'isoforme CYP3A4 n'est pas inhibée par toutes les molécules testées.

Nous avons également noté un résultat positif d'inhibition de CYP2C9 par acide 9-Hexadécénamide 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 la molécule Syringaresinol.

III-2-3 Toxicité

Le profil de la toxicité des composés d'*Ephedra alata* à partir de serveur admetSAR est présenté dans le tableau 11.

Les résultats indiquent que les composés : Syringaresinol, Vicenin-2, Rutin, Quercetin-3-O-galactoside, Kaempferol 3-O-rhamnoside, acide 2-Propenoïque, 3-(4-hydroxy-3-méthyl), Epicatechin-3-O-gallate ont présenté un test d'Ames positif, ce qui signifie que ces molécules possèdent un effet mutagène.

Pour ce qui est du test de carcinogénéicité, aucun pouvoir cancérogène n'a été observé pour toutes les molécules. Cependant, la prédiction des risques environnementaux de ces composés a révélé que sauf acide 9-Hexadécénoïque et 9-Octadécénamide sont biodégradables ce qui n'est pas le cas pour le reste des molécules.

hERG est un canal K^+ présent dans le muscle cardiaque et qui assure le bon rythme cardiaque, si le hERG est bloqué par certains médicaments, il peut provoquer une arythmie cardiaque et la mort (Abdelli *et al.*, 2021).

Tableau 8: Le profil de la toxicité des composés à partir de serveur admetSAR.

Propriété	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Test d'Ames	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-
Carcinogénéicité	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Inhibition de HERG	+	+	-	-	-	+	-	+	-	-	+	+	+	+
Hépatotoxicité	-	+	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+
Toxicité sur les crustacés aquatiques	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	+	-
Biodégradation	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-

1 : syringarésinol, 2 : vicénine-2, 3 : rutine, 4 : quercétine-3-O-galactoside, 5 : acide rosmarinique, 6 : 9- acide hexadécénoïque, 7 : kaempférol 3-O-rhamnoside, 8 : dérivé de l'acide caféique, 9 : Acide 2-propénoïque, 3-(4- hydroxy- 3-méthyl), 10 : 9- Octadécénamide, 11 : Isoorientine-4-O-glucoside, 12 : Kaempférol 3-O-rutinoside, 13 : Épicatéchine-3 -O-gallate, 14 : myricétinhexoside.

D'après nos résultats, tous les composés ne sont pas des bloqueurs du hERG alors ils donnent de bons résultats de filtrage candidat-médicament, à l'exception de la molécule "Syringaresinol, Vicenin-2, acide 9-Hexadecenoïque, Dérivé de l'acide caféique, Isoorientin-4-O-glucoside, Kaempferol 3-O-rutinoside, Epicatechin- 3-O-gallate et myricetin hexoside " qui exercent un effet d'inhibition de hERG.

L'hépatotoxicité est aussi une propriété importante pour estimer la toxicité d'une substance candidat-médicament. Les résultats obtenus indiquent que Syringaresinol, acide 9-Hexadecenoïque, Dérivé de l'acide caféique et 9- Octadecenamide ne sont pas toxiques pour le foie contrairement aux autres composés. D'un autre côté 9- Hexadecenoic acid, Caffeic acid derivative, 2-Propenoic acid, 3-(4- hydroxy- 3-methyl), 9- Octadecenamide, Epicatechin- 3-O-gallate, se sont montrés toxiques sur les crustacés aquatiques.

Conclusion

Conclusion

Les travaux présentés dans ce manuscrit sont orientés vers la recherche des molécules à effet anticancéreuse. Pour cela nous nous sommes appuyés sur des récents travaux sur les plantes médicinales utilisées contre le cancer dans le Nord d'Afrique, nous avons cherché à trouver des molécules anticancéreuses en utilisant le Docking moléculaire .

Dans un premier temps, la recherche sur les composants des métabolismes secondaire d'*E.Alata* de choisir cent-un structures. En plus de ces structures, un autre structure d'anticancéreuse ont été ajoutées et regroupées dans une seule base de données puis ancrées dans le site actif de l'enzyme principale du cancer (TS). Les résultats obtenus montrent que 14 composés présentant les meilleurs scores à ceux de ligand Co-cristallisé (LYA). Le meilleur complexe formé et considéré comme parfait pour les ligands : le Kaempferol 3-O-rutinoside avec un score de -9.0719 Kcal/mole suivie par Rutin avec un score de -8.7361 Kcal/mole et Isoorientin-4-O-glucoside avec un score de -8.5999 Kcal/mole, puisqu'il forme un complexe stable avec cette enzyme par une meilleure fixation sur le site actif.

Dans un deuxième temps, nous envisageons d'approfondir l'étude de l'effet anticancéreuse de ces molécules, en faisant appel à la simulation *in-silico* des propriétés ADME. Cette partie a permis de nous renseigner sur les éventuelles propriétés biologiques d'absorption, de digestion, de métabolisme et d'excrétion des cinq meilleurs inhibiteurs par simple application de la règle de Lipinski et de Veber. L'analyse des résultats obtenus montre que les composés non respectés les règles de Lipinski et Veber : Vicenin-2, Rutin, Quercetin-3-O-galactoside, Caffeic acid derivative, Isoorientin-4-O-glucoside, Kaempferol 3-O-rutinoside, myricetin hexoside. Les resté sont respecté Juste les réglés de Lipinski.

En outre, la toxicité des meilleurs inhibiteurs a été évalué *in-silico*, en considérant les caractères, mutagène, tumorigène, irritant, hépatotoxique, cytotoxique et l'effet sur la reproduction et la toxicité orale, les composés testés ils sont possible montré des propriétés toxicité et révéle mutagène.

Notre étude ici n'étant qu'initiale, une assimilation de mécanique moléculaire des complexes inhibiteurs-enzymes est nécessaire pour tester la stabilité de ces derniers, une étude expérimentale complémentaire *in-vitro* et/ou *in-vivo* devra permettre de vérifier les résultats théoriques obtenus *in-silico* et il peut être devenu des nouveaux inhibiteurs s'il est amélioré et modifiés dans les laboratoires.

Références bibliographiques

- Abbott N. J., Rönnbäck L., Hansson E. (2006).** Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier. *Nature reviews neuroscience* 7(1) : 41.
- Abdelli, I., Hassani, F., Bekkel Brikci, S., & Ghalem, S. (2021).** In silico study the inhibition of angiotensin converting enzyme 2 receptor of COVID-19 by Ammoides verticillata components harvested from Western Algeria. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(9), 3263-3276.
- Abourashed, E. A., El-Alfy, A. T., Khan, I. A., & Walker, L. (2003).** *Ephedra* in perspective—a current review. *Phytotherapy Research*, 17(7), 703-712.
- Abderrazak M., Joël R, 2007.** La botanique de A à Z. Ed. Dunod, Paris, 177p.
- AL-Qarawi A.A., Abd_Allah E.F. & Abeer H., (2011)** *Ephedra alata* as biologically-based strategy inhibit aflatoxigenic seedborne mold. *African Journal of Microbiology Research*, Vol. 5, N°16, pp. 2297-2303.
- Al-Sanafi AE., (2017).** Therapeutic importance of *Ephedra alata* and *Ephedra folita*-A review. *Indo Am. J. P. Sci* ; 4(02), 399-406p.
- Al-AwaidaW., Al-Houran BJ., Akash M., Talib W.H., Zein S., Falah R.R, (2018).** In vitro anticancer, anti-inflammatory, and antioxidant potentials of *Ephedra aphylla*. *J. Cancer Res. Ther.* 14 (6) :1350-1354p.
- Amakura, Y., Yoshimura, M., Yamakami, S., Yoshida, T., Wakana, D., Hyuga, M., & Goda, Y. (2013).** Characterization of phenolic constituents from *Ephedra* herb extract. *Molecules*, 18(5), 5326-5334.
- Amer, H. H., Alotaibi, S. H., Trawneh, A. H., Metwaly, A. M., & Eissa, I. H. (2021).** Anticancer activity, spectroscopic and molecular docking of some new synthesized sugar hydrazones, Arylidene and α -Aminophosphonate derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*, 14(10), 103348.
- Ames B. N., McCann J., Yamasaki E. (1975).** Methods for detecting carcinogens and mutagens with the *Salmonella*/mammalian-microsome mutagenicity test. *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects* 31(6) : 347-363.
- Atatra A, Bouhdiche L. (2018).** Etude phytochimique et Evaluation de l'activité anti-inflammatoire d'une plante médicinale : *Ephédra alata alenda*.

- Ballabh P., Braun A., & Nedergaard M. (2004).** The blood–brain barrier : an overview : structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiology of disease* 16(1) : 1-13.
- Barthe, L., Woodley, J., & Houin, G. (1999).** Gastrointestinal absorption of drugs : methods and studies. *Fundamental & clinical pharmacology*, 13(2), 154-168.
- Bell A., Bachman S, (2011)**-*Ephedra alata*. The IUCN Red List of Threatened Species.T201688A9165505, The IUCN Red List Partnership.7p.
- Benarba, B., Douad, O., Gadoum, C., Belhouala, K., & Mahdjour, S. (2021).** Phytochemical profile, antioxidant and anti-inflammatory activities of *Ephedra alata* Decne growing in south Algeria.
- BIYI, A., BeNRAIS, N., ALBOUZIDI, A., & BeNOMAR, S. (1998).** Mécanisme de la carcinogénèse à la lumière des données de la biologie moléculaire. *Médecine du Maghreb*, 69, 1-7.
- Blackadar, C. B. (2016).** Historical review of the causes of cancer. *World journal of clinical oncology*, 7(1), 54
- Blumenthal, M., et King, P. (1995).** Ma-huang : Ancient herb, modern medicine, regulatory dilemma. *Herbalgram* 34, 22–26, 43, 56 –57.
- Boozer, C. N., Nasser, J. A., Heymsfield, S. B., Wang, V., Chen, G., & Solomon, J. L. (2001).** An herbal supplement containing Ma Huang-Guarana for weight loss : à randomized, double-blind trial. *International journal of obesity*, 25(3), 316.
- Boucherit, H. (2012).** Étude theorique des interactions intervenant dans l’inhibition de la methionine aminopeptidase de mycobacterium tuberculosis par diverses molecules.
- Boudjedjou, L. (2020).** «Etude de la composition chimique et activités biologiques des huiles.» *diplôme de Doctorat*. Biologie et Ecologie végétale.
- Bourgou,S., Ezzine, Y., Ben Mansour, R., Dakhlaoui, S., Selmi, S., Bachkouel, S., ... & 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.
- Bruneton, J. (2009).** Pharmacognosie - Phytochimie, plantes médicinales, 4e éd., revue et augmentée, Paris, Technologie & Document. Éditions médicales internationales. P.

978-2-7430-1188-8.

- Bruneton, J. (1999).** Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 3ème ed. Ed. Tec et Doc, 1120 p.
- Burley, S. K., Berman, H. M., Bhikadiya, C., Bi, C., Chen, L., Di Costanzo, L., ... & Zardecki, C. (2019).** RCSB Protein Data Bank : biological macromolecular structures enabling research and education in fundamental biology, biomedicine, biotechnology and energy. *Nucleic acids research*, 47(D1), D464-D474.
- Cavenee, W., & White, R. (1995).** Anomalies génétiques et cancers. *Pour la science*, (211), 60-68.
- Caveney, S., Charlet, D. A., Freitag, H., Maier-Stolte, M., & Starratt, A. N. (2001).** New observations on the secondary chemistry of world Ephedra (Ephedraceae). *American journal of botany*, 88(7), 1199-1208.
- Cecchelli, R., Berezowski, V., Lundquist, S., Culot, M., Renftel, M., Dehouck, M. P., & Fenart, L. (2007).** Modelling of the blood–brain barrier in drug discovery and development. *Nature reviews Drug discovery*, 6(8), 650-661.
- Chebouat, E., Dadamoussa, B., Gharabli, S., Gherraf, N., Allaoui, M., Cheriti, A., ... & Zellagui, A. (2014).** Assessment of antimicrobial activity of flavonoids extract from Ephedra alata. *Der Pharmacia Lettre*, 6(3), 27-30.
- Chebouat, E., Gherraf, N., Dadamoussa, B., Allaoui, M., Chirite, A., & Zellagui, A. (2016).** Chemical composition of the dichloromethane extract of Ephedra alata leaves and flowers. *Der Pharmacia Letter*, 8(6), 10-13.
- Chen, W. L., Tsai, T. H., Yang, C. C., & Kuo, T. B. (2010).** Effects of ephedra on autonomic nervous modulation in healthy young adults. *Journal of ethnopharmacology*, 130(3), 563-568.
- Chevrollier, N. (2019).** *Développement et application d'une approche de docking par fragments pour modéliser les interactions entre protéines et ARN simple-brin* (Doctoral dissertation, Université Paris-Saclay (ComUE)).
- Chikhi, A., & Bensegueni, A. (2008).** Comparative study of the efficiency of three protein-ligand docking programs. *Journal of Proteomics and Bioinformatics*, 1, 161-165.

- Chouikh, A., Houba, Z., Himeur, H., Alia, F., & Adjal, E. (2021).** Phytochemical Study, HPLC Chromatographic Analysis and Antioxidant Activity of Ephedra alata DC. Female Cones Extracts. *Asian Journal of Research in Chemistry*, 14(4), 259-264.
- Chouikh, A. (2020).** Phytochemical profile, antioxidant, analgesic and hypolipidaemic effects of ephedra alata decne. female cones extract. *Farmacia*, 68, 1011-1020.
- Chouitah, O. (2019).** The essential oil of Algerian Ephedra alata subsp. alenda and its antimicrobial properties. *J New Biol Rep*, 8(3), 190-193.
- Christenhusz, M., Reveal, J., Farjon, A., Gardner, M., Mill, R. & Chase, M.W. (2011).** A new classification and linear sequence of extant gymnosperms. *Phytotaxa* 19: 55-70.
- Claude, C., & Attioui, Z. (2018).** Ephedra alata Decaisne subsp. Maroc saharien.
- Cozza K. L., Armstrong S. C. (2001).** The cytochrome P450 system. Drug interaction principles for medical practice. American Psychiatric 2. Publishing. Inc., Washington, DC.
- Daina A., Michielin O., & Zoete, V. (2017).** SwissADME : a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports* 7 : 42717.
- Danciu, C., Muntean, D., Alexa, E., Farcas, C., Oprean, C., Zupko, I., ... & 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*, 24(1), 13.
- 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. (2019)-** 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*, 24(13) : 1-15p.
- Danin, A., (1973).** Contributions to the flora of Sinai. New and confused taxa. Notes from the Royal Botanic Garden Edinburgh. 32 : 259–271.
- Derbel, S., Touzard, B., Triki, M. A., & 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-Morphology, Distribution, Functional Ecology of Plants*, 205(7), 471-474.
- Faure, S. (2015).** *Thérapies ciblées anticancéreuses (1/2)*. Consulté le juin 23, 2019, sur ActualitésPharmaceutiques[Internet]:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370015001093>.
- Freitag, H. & Maier-Stolte, M. (1989).** The Ephedra-species of Forsskal : identity and typification. *Taxonomie*. PP.545–556.
- Friedmen, W. (1998).** The evolution of double fertilization and endosperm, and historical perspective. *International Journal of Plant*. P 16.
- Ghafoor, S., Shah, M. M., Ahmad, H., Swati, Z. A., Shah, S. H., Pervez, A., & Farooq, U. (2007).** Molecular characterization of Ephedra species found in Pakistan. *Genet Mol Res*, 6(4), 1123-1130.
- Ghanem, S., & El-Magly, U. I. (2008).** Antimicrobial activity and tentative identification of active compound from the medicinal Ephedra alata male plant. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 3(1), 7-15.
- 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, pp. 2388-2411.
- Hüsni, K. & Gerhard, B. (2010).** Essential oils. Science, Technology, and Applications. Chemical Rubber Company Presse. Taylor & Francis Group. PP.10.13.
- Jaradat, N. A., Al-Ramahi, R., Zaid, A. N., Ayesh, O. I., & Eid, A. M. (2016).** Ethnopharmacological survey of herbal remedies used for treatment of various types of cancer and their methods of preparations in the West Bank-Palestine. *BMC complementary and alternative medicine*, 16(1), 1-12
- Jaradat, N., Hussien, F., & Al Ali, A. (2015).** Preliminary Phytochemical Screening, Quantitative Estimation of Total Flavonoids, Total Phenols and Antioxidant Activity of Ephedra alata Decne. *J Mater Environ Sci*, 6(6), 1771-8.
- Kamra, D. N., Agarwal, N., & Chaudhary, L. C. (2006).** Inhibition of ruminal methanogenesis by tropical plants containing secondary compound. In *International*.
- Keating M. T., & Sanguinetti M. C. (2001).** Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell* 104(4) : 569-580.

- Kebili, Z., (2016)** contribution à l'étude de quelques activités biologiques des extraits d'*Ephedra alata* de la région d'Ouargla. Mémoire de magister : biochimie et analyse des bioproduits. Universitekasdi merbah-ouargla, 102.
- Kim, S., Thiessen, P. A., Bolton, E. E., Chen, J., Fu, G., Gindulyte, A., ... & Bryant, S. H. (2016).** PubChem substance and compound databases. *Nucleic acids research*, 44(D1), D1202-D1213.
- Leung, A. et Foster, S. (1996).** Encyclopedia of Common Natural Ingredients. John Wiley & Sons : New York. 3 : 64-67.
- Limberger, R.P., Jacques, A.L.B. Schmitt, G.C. et Arbo, M.D. (2013).** Pharmacological Effects of Ephedrine. *Natural Products*, PP. 1218- 1237.
- Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W., & Feeney, P. J. (1997).** Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews* 23(1-3) : 3-25.
- Liu, J., Schmitz, J. C., Lin, X., Tai, N., Yan, W., Farrell, M., ... & Chu, E. (2002).** Thymidylate synthase as a translational regulator of cellular gene expression. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1587(2-3), 174-182.
- Makkar, H. P. S. (2003).** Effects and fate of tannins in ruminant animals, adaptation to tannins, and strategies to overcome detrimental effects of feeding tannin-rich feeds. *Small ruminant research*, 49(3), 241-256.
- Mangan, J. L. (1988).** Nutritional effects of tannins in animal feeds. *Nutrition research reviews*, 1(01), 209-231.
- Martz, F. (2014).** Développement d'une nouvelle méthode de docking basée sur les mécanismes enzymatiques et guidée par des groupes prosthétiques (Doctoral dissertation, Université Paris Sud-Paris XI), p(31).
- McGann M. (2011).** FRED pose prediction and virtual screening accuracy. *Journal of chemical information and modeling*, 51(3), 578-596.
- Mme Saidj F. (2007).** Extraction de l'huile essentielle de thym : *Thymus numidicus kabylica*, memoire de magister, universite m'hamed bougara –boumerdes.
- Nawwar, M. A., El-Sissi, H. I., & Barakat, H. H. (1984).** Flavonoid constituents of *Ephedra alata*. *Phytochemistry*, 23(12), 2937-2939.

- Ould El Hadj, M., Hadj-Mahammed, M., & Zabeirou, H. (2013).** Place des plantes spontanées dans la médecine traditionnelle de la région d'Ouargla (Sahara septentrional est). n°3, pp.47-51.
- Ozenda, P. (1991).** *Flora and vegetation of the Sahara*. CNRS. Paris (3ème Ed.). 662 p.
- 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, pp. 90–97.
- Savoleinen, V.V., Spichiger, R.E., Figeat, M. & Jeanmonod, D. (2002).** Botanique systématique des plantes à fleurs. Une approche polygénétique nouvelle des angiospermes des régions tempérées et tropicales. Troisième édition. Ed. Presses Polytechnique. P.82.
- Schwingshackl, L., & Hoffmann, G. (2015).** Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer : an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer medicine*, 4(12), 1933-1947.
- Sioud, F., Amor, S., Toumia, I. B., Lahmar, A., Aires, V., Chekir-Ghedira, L., & Delmas, D. (2020).** A new highlight of ephedra alata decne properties as potential adjuvant in combination with cisplatin to induce cell death of 4T1 breast cancer cells in vitro and in vivo. *Cells*, 9(2), 362.
- Soltan, M. M., & Zaki, A. K. (2009).** Antiviral screening of forty-two Egyptian medicinal plants. *Journal of ethnopharmacology*, 126(1), 102-107.
- Somogyi A, Azagury M, Arassus L. cancerologie. (2007).** Somogyi A, Azagury M, Arassus L. cancerologie. 2007.
- Soni, M. G., Carabin, I. G., Griffiths, J. C., & Burdock, G. A. (2004).** Safety of Ephedra : lessons learned. *Toxicology letters*, 150(1), 97-110.
- Taburet, A., & Furlan V. (2000).** Le système des cytochromes P450 : définition, rôle et implication dans la pharmacocinétique des anti-infectieux. *Thérapeutique : La Lettre de l'Infectiologue - Tome XV (1) : 12-17.*
- Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. (2015).** Global cancer statistics, 2012. *CA : a cancer journal for clinicians*, 65(2), 87-108.

- Van Vuuren, R. J., Visagie, M. H., Theron, A. E., & Joubert, A. M. (2015).** Antimitotic drugs in the treatment of cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 76(6), 1101-1112.
- Veber D. F., Johnson S. R., Cheng H. Y., Smith B. R., Ward K. W., & Kopple K. D. (2002).** Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of medicinal chemistry* 45(12) : 2615-2623.
- Vermeris W., Nicholson, (2006).** Phenolic compound biochemistry. Springer. Dordrecht, Pays-Bas, 267p.
- Vincent .L, Lévy-Soussan Michèle. (1996).** canceologie. (MEDLINE) -Recherche Google [Internet].[Cité 21 juin 2019]. Disponibles sur : <https://www.google.com/search?client=firefox-b&q=Vincent+L%C3%A9vy%2C+Mich%C3%A8le+L%C3%A9vy-Soussan.+canceologie.+1996.+%28MEDLINE%29>.
- Wheeler, D. L., Church, D. M., Edgar, R., Federhen, S., Helmberg, W., Madden, T. L., ... & Wagner, L. (2004).** Database resources of the National Center for Biotechnology Information : update. *Nucleic acids research*, 32(suppl_1), D35-D40.
- Yang, H., Lou, C., Sun, L., Li, J., Cai, Y., Wang, Z., ... & Tang, Y. (2019).** admetSAR 2.0 : web-service for prediction and optimization of chemical ADMET properties. *Bioinformatics*, 35(6), 1067-1069.
- Zaacks, S., Klein, L., Tan, C. D, Rodriguez, E. R & Leikin, J. B. (1999).** Hypersensitivity myocarditis associated with Ephedra use. *Journal of Clinical Toxicology*. 37: 485–489.
- Zang J. Ryu S. Pugno N. Wang Q. Tu Q. Buehler M J and Zhao X. (2013).** Multifunctionality and control of the crumpling and unfolding of large-area graphene. *Nature materials*, 12(4), 321-325.
- Zhang C., Zho Y., Gu S., Wu Z., Wu W., Liu C., ... & Tang Y. (2016).** In silico prediction of hERG potassium channel blockage by chemical category approaches. *Toxicology research* 5(2) : 570-582.
- Zhang, B. M., Zhi-Bin, W. A. N. G., Ping, X. I. N., Qiu-Hong, W. A. N. G., He, B. U., & Kuang, H. X. (2018).** Phytochemistry and pharmacology of genus Ephedra. *Chinese journal of natural medicines*, 16(11), 811-828.

ملخص

في السنوات الأخيرة، أستخدم الإرساء الجزيئي على نطاق واسع للبحث عن جزيئات من أصل طبيعي لها آثار مضادة للسرطان. والهدف من هذا العمل هو اختبار الأثر المضاد للسرطان الناجم عن الأيض الثانوي لنبته إفيدرا آلاتا. باستخدام الإرساء الجزيئي. تم تثبيت هياكل 101 من مكونات *E. Alata* في الموقع النشط لأنزيم السرطان الرئيسي (thymodylate synthase) أظهرت نتائج الإرساء الجزيئي أن 14-مركب تتمتع نظريا بقرابة جيدة لمركب thymodylate synthase (Kaempferol 3-O-Rutinoside) لديه أفضل نتيجة). أظهر لنا تقييم ADME أن هياكل ثمانية تتوافق مع جميع شروط قاعدة ليبينسكي وفيرر.

الكلمات المفتاحية: إفيدرا آلاتا، مضاد للسرطان، thymodylate synthase، الإرساء الجزيئي، ADMET.

Résumés

Durant les dernières années, le docking moléculaire est largement utilisé pour la recherche des molécules d'origine naturelle à effet anticancéreux. L'objectif de ce travail, est de tester *in-silico* l'effet anticancéreux des métabolites secondaires de la plante *d'Ephedra Alata*. En utilisant le docking moléculaire. Les structures de 101 constituants des *E. Alata*, ont été ancrées dans le site actif d'enzyme principale du cancer (thymodylate synthase) en utilisant le logiciel MOE. Les résultats de docking moléculaire ont montré que 14 de composés possédant théoriquement une bonne affinité pour thymodylate synthase. (Kaempferol 3-O-rutinoside ont le meilleur score).L'évaluation de l'ADME nous a montré que les 8 structures respectent toutes les conditions de la règle Lipinski et Veber.

Mots-clés : Ephédra Alata, anticancéreuse, thymodylate synthase, Docking Moléculaire, ADMET.

Summary

In recent years, molecular docking has been widely used in the search for naturally occurring molecules anti-cancer. The objective of this work is to test *in-silico* the anticancer effect of the secondary metabolites of the *Ephédra Alata* plant. Using molecular docking. The structures of 101 constituents of *E. Alata* were anchored in the active site of the main cancer enzyme (thymodylate synthase) using the MOE software. Molecular docking results showed that 14% of compounds theoretically possessed good affinity for thymodylate synthase. (Kaempferol 3-O-rutinoside has the best score). The ADME evaluation showed that the 8 structures comply with all the conditions of the Lipinski and Veber rule.

Keywords: Ephédra Alata, anticancer, thymodylate synthase, Molecular Docking, ADMET.