

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université A. MIRA - Bejaia

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie physico-chimique

Spécialité Biochimie Appliquée



Réf :.....

Mémoire de Fin de Cycle

En vue de l'obtention du diplôme

MASTER

Thème

**Evaluation *in silico* de l'affinité de liaison des composés phénoliques à
l'angiotensine : une approche pour le traitement du cancer.**

Présenté par :

BoubegtiteneSabiha&Charikh Sara.

Soutenu le : 25 Juin 2023.

Membre de jury :

Président : Mr AtmaniD. Professeur

Examinatrice: MmeMetrouh-Amir H.MCA

Promotrice: MmeKhamtache-Abderrahim S.MCA

Co-Promotrice : Mme YahiaouiS.MCB

Année universitaire : 2022/2023.

Remerciement

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

On voudrait tout d'abord remercier notre promotrice Mme Abderrahim-Khamtache Sabiha pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils tout au long de ce parcours.

Nos remerciements les plus sincères s'adressent aux membres du jury : Mr Atmani Djebbar et Mme Metrouh-Amir Hassiba pour avoir accepté de juger ce modeste travail.

Nous tenons aussi à remercier Mme Yahiaoui Sonia pour son aide précieuse dans la partie pratique.

Nous remercions également tous les enseignants du département physico-chimique et les collègues de Master 2 Biochimie appliquée promotion 2023.

A tous ceux qui ont collaborés de près ou de loin dans la réalisation de ce mémoire, vous avez toute notre reconnaissance.

Dédicaces

Tout d'abord je remercie Dieu de m'avoir donné la force et la capacité de terminer ce mémoire qui fait ma fierté.

Je dédie ce modeste travail

*A mon regretté père **Boubegtitene Belaid**, j'espère qu'il va apprécier cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'une fille qui a toujours prié pour le salut de son âme.*

Puisse Dieu le tout puissant l'avoir en sa sainte miséricorde.

*A ma chère mère **Farida***

Qui m'a soutenue et encouragée durant ces années d'études, qui n'a jamais cessé de formuler des prières à mon égard et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.

*A mes chères sœurs **Nadjet et Siham***

Qui m'ont beaucoup soutenue et encouragée dans mes moments les plus cruciaux.

*A mon fiancé **Halim***

Pour l'amour et le respect qui m'a porté, pour son aide, son encouragement et sa disponibilité, pour son soutien qui m'est d'une utilité gigantesque tant sur le plan moral que matériel.

A ma grand-mère, mes tantes, mes oncles et ma cousine (e), Pour leurs indéfectibles soutiens et leurs patiences infinies.

A mes chères amies, Sabrina, Lydia, Celina

Pour leurs aides et supports dans les moments difficiles.

A ma binôme SARA

Avec qui j'ai eu la chance et le plaisir de travailler afin d'achever mon cycle de master et mon cursus universitaire. On a passé des moments de joie et de folie, on a pris beaucoup de plaisir à réaliser ce travail, on s'est entraidé et c'était la clé de notre réussite.



B .SABIHA

Dédicace

Avant tout propos, je tiens à rendre grâce à Allah qui m'a guidé sur la bonne voie.

Je dédie ce modeste travail qui est le fruit de toutes mes années d'études

Tous d'abord :

*A la lumière et symbole de la vie, à la source de tendresse « Ma mère »
qui m'encourage,*

Me reconforte et qui ne cesse de sacrifier pour assurer

Mon épanouissent et mon bien être.

A mon secret de ma réussite, à mon adorable « Mon père » qui me

soutient et qui est

Toujours présent pour moi,

Tes encouragements et ton motivation qui me réalise cette réussite.

Que Dieu vous garde en bonne santé et vous procure une longue vie.

A mon cher frère Aniset A ma chère sœurKatia

A toute ma famille

A mes meilleures amies, Wissem, Djida, Yasmine

A ma binômeSABIHA

Avec qui j'ai eu la chance et le plaisir de travailler afin d'achever mon cycle de master et mon cursus universitaire. On a passé des moments de

*joie et de folies, on a pris beaucoup de plaisir à réaliser ce travail, on
s'est entraidé et c'était la clé de notre réussite.*

À tous mes amies Pour leurs encouragements permanents.

À tous les étudiants de Science de la nature et de la vie

Et tous les étudiants de l'université Abderrahmane Mira Bejaia.



SARA.

Table de matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

Chapitre I: Synthèse bibliographique.

I.1 .Généralités sur le cancer 3

I.1.1.Caractéristique d'une cellule cancéreuse. 3

I.1.2. Les étapes de la cancérogenèse 3

I.1.2.1. L'initiation. 3

I.1.2.2. La promotion..... 3

I.1.2.3.La progression..... 3

I.1. 3. Les causes du cancer. 4

I.1.3.1.Les facteurs extrinsèques. 4

I.1.3.2.Les facteurs intrinsèques 4

I.1.3.3. Les facteurs protecteurs. 4

I.1.4. Les catégories du cancer 4

I.1.4.1. Tumeurs bénignes. 4

I.1.4.2. Tumeurs malignes..... 4

I.1.5. Traitements du cancer 5

- La chirurgie.
- Radiothérapie.
- Chimiothérapies.
- Immunothérapies.

- Hormonothérapie.
- Thérapies cibles.
- Phytothérapie.

I.2. Généralités sur le système rénine-angiotensine	5
I.2.1. Mécanisme d'action de l'angiotensine.....	6
I.2.2. Rôle de l'angiotensine.....	7
I.3. Généralités sur les composés phénoliques	7
I.3.1. Voies desynthèsedescomposés phénolique.....	7
I.3.1.1. Voie shikimate.....	8
I.3.1.2. Voie d'acétate.....	8
I. 3.2. Classificationdes composésphénoliques.....	8
I.4.Généralité sur Docking moléculaire.....	12
I.4.1. Définition de docking moléculaire.....	12
I.4.2. Principe de docking moléculaire.....	14
I.4.3.Les outils du docking moléculaire	14
I.4. 3.1. Récepteur.	15
I.4.3.2. Ligands.....	15
I.4.4. Les étapes de docking moléculaire	15
I. 4.5. Programme de docking moléculaire	17
I.5.Les interactions intermoléculaires	17
I.5.1. Les liaisonshydrogènes	17
I.5.2. Les interactions hydrophobes	18

I.5.3. Les liaisons ioniques	18
------------------------------------	----

PARTIE PRATIQUE

Chapitre II: Matériel et méthodes.

II.1. Matériel	19
II.1.1. Micro-ordinateur.	19
II.1.2. Les banques de données et les sites internet	19
II.1.2.1. PDB (Protein Data Bank).....	19
II.1.2.2. PubChem.	19
II.1.3. Les programmes	19
II.2. Méthodes	20
II.2.1. Préparation des molécules au docking moléculaire.....	20
II.2.1.1. Préparation de la protéine.	20
II.2.1.2. Préparation du ligand.....	21
II.2.2. Criblage virtuel par AutoDock Vina.....	21
II.2.3. Tests d'évaluation de la fiabilité du docking.....	22
II.2.3.1. Le RMSD ou l'écart quadratique moyen.....	22
II.2.3.2. Coefficient de corrélation linéaire (R).....	23
II.2.4. Filtrage ADME	23
II.2.5. Analyse visuelle.....	24

Chapitre III : Résultats et Discussion.

III.1. Tests de fiabilité du programme de docking moléculaire	25
III.1.1. Test RMSD.....	25

III.1.2. Test de coefficient de corrélation linéaire (R).....	26
III.2. Analyse des énergies d'interaction (ΔG).....	30
III. 3. Filtrage ADME.....	31
III.4. Analyse visuelle	32
Conclusion.....	35
Références bibliographiques	36
Annexes	

Liste des abréviations

ΔG	Energie d'interaction.
2D	Di dimension.
3D	Tri dimension.
Å	Angstrom.
ADME	Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion.
ANG	Angiotensine.
ANG I	Angiotensine 1.
ANG II	Angiotensine 2.
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer.
Da	Daltons.
ECA	Enzyme de conversion de l'angiotensine.
IC50	Concentration Inhibitrice à 50%.
Log P	Coefficient de partage Eau/ Octanol.
NCBI	National Center for Biotechnology Information.
NIH	National Instituts of Health.
NLM	National Library of Medicine.
OMS	Organisation Mondiale de la Santé.
PDB	Protein Data Bank (banque de donnée protéique).
PDBQT	Protein Data Bank Partial charge (Q) & Atom type (T).
PM	Poids moléculaire.
R²	Coefficient de corrélation linéaire.
RAAS	Système rénine angiotensine aldostérone.
RAS	Système rénine angiotensine.
RMN	Résonance magnétique nucléaire.
RMSD	RootMean Square Deviation (Ecart quadratique moyen).
SDF	Structure Data File.

Liste des figures

N°	Titre	Page
01	Systeme rénine angiotensine aldostérone (RAAS).	06
02	Structure chimique de groupement phénolique.	07
03	Procédures générales pour l'amarrage moléculaire.	13
04	La représentation schématique du docking de deux molécules.	13
05	Les deux étapes fondamentales (docking et scoring).	14
06	Protocole générale de docking moléculaire.	16
07	Procédure globale d'un calcul de docking moléculaire.	16
08	Comparaison des programmes de docking les plus cités.	17
09	Liaison hydrogène.	18
10	Interaction hydrophobes.	18
11	La liaison ionique.	18
12	Position de la boîte d'amarrage dans le site de la 1O86.	22
13	La commande utilise pour calcule RMSD.	23
14	La courbe graphique représente l'énergie d'interaction (ΔG) de 20 inhibiteurs de l'ANG en fonction de l'activité biologique (Log IC50).	29
15	Interaction hydrogène (A) et électrostatique (B).	33

Liste des tableaux

Numéro de tableau	Titre	Page
I	Principales classes des composés phénoliques.	08
II	Les vingt composées phénoliques étudiées.	10
III	Les caractéristiques de l'angiotensine.	21
IV	Les valeurs du RMSD des vingt complexes protéine-ligand.	25
V	Résultats des énergies d'interactions des 20 inhibiteurs de l'ANG et leur activité biologique (Log IC50).	27
VI	Résultats de Docking moléculaire des 20 inhibiteurs de l'ANG.	30
VII	Critères de la règle de Lipinski pour les différents inhibiteurs.	32

Introduction

Introduction

En 2020, 19 million de nouveaux cas de cancer et 10 millions de décès ont été prédits dans le monde selon le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) (**Brennan et Davey-Smith, 2022**).

Le cancer peut être défini comme une maladie dans laquelle un groupe de cellules anormales se développe de manière incontrôlable en ignorant les règles normales de la division cellulaire (**Hejmadi, 2014**), qui perturbe la communication cellulaire, associée à une absence de mort cellulaire engendrant le développement d'amas de cellules cancéreuses appelés tumeurs. Les cellules cancéreuses donnent naissance à des tumeurs de plus en plus grosses qui se développent en envahissant puis détruisant les zones qui les entourent. Elles peuvent également essaimer à distance d'un organe pour former une nouvelle tumeur, ou circuler sous forme libre. En détruisant son environnement, le cancer est devenu un réel danger pour la survie de l'être vivant (**Genoux, 2011**).

Le système rénine-angiotensine (SRA) joue un rôle primordial dans le contrôle de la pression artérielle, notamment l'angiotensine II (Ang II) (**Doulton et al., 2005**). Des taux élevés d'Ang II sont observés dans les artères d'environ 90% des patients qui souffrent d'hypertension. Par conséquent, les inhibiteurs du SRA tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) sont utilisés comme agents antihypertenseurs importants. L'hypertension artérielle est une complication fréquente chez les patients cancéreux donc un facteur de risque reconnu de progression du cancer (**Drobni et al., 2022**). Cependant, certaines études suggèrent que le traitement par IEC est non seulement efficace contre les maladies cardiovasculaires, mais peut également ralentir la progression du cancer et prolonger la survie.

De nombreuses études épidémiologiques ont montré que les inhibiteurs du SRA diminuent la croissance et les métastases de divers types de cancers (**Shin, 2016 ; Ishikane et Yanaga, 2018**).

Depuis l'antiquité, les plantes médicinales constituent une source majeure pour le traitement de nombreuses maladies humaines à travers le monde (**Khasmi et Farh, 2022**). La nouvelle démarche consiste à s'intéresser à la recherche de principes actifs dans les produits naturels d'origine végétale plus particulièrement les métabolites secondaires à savoir les polyphénols dont les flavonoïdes, les acides phénoliques qui sont utilisés pour traiter des maladies (**Biro, 2019**). Les plantes médicinales sont utilisées comme source potentielle d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (**Yseen Khan et Kumar, 2019**).

L'élaboration d'un protocole pour estimer l'efficacité de nouveaux composés chimiques *in vivo* et *in vitro* est parfois très difficile à réaliser sur le plan biologique (couteux et lent) (Grosdidier, 2007). Ce qui a poussé les chercheurs actuellement à se baser sur l'usage des outils informatiques tels que la modélisation moléculaire et plus précisément l'amarrage moléculaire plus souvent connu sous le terme « docking » (Macari et al., 2022).

Docking moléculaire est une technique de simulation informatique *in silico* largement utilisée dans la recherche sur les médicaments, y compris le développement d'agents anticancéreux, car elle peut prédire la conformation et l'orientation d'un ligand dans une macromolécule protéique est capable de calculer la valeur de l'affinité de liaison (Hanif et al., 2020), ce qui est considérablement plus facile à mettre en œuvre, moins cher et plus rapide que l'utilisation des méthodes expérimentales (Mokrani et al., 2012; Macari et al., 2022).

L'objectif de cette étude est l'initiation aux nouvelles approches de modélisation par docking moléculaire afin de proposer de nouveaux inhibiteurs de l'enzyme angiotensine qui est impliquée dans la prolifération des cellules cancéreuses.

Ce travail est réparti en trois chapitres, Le premier chapitre sera consacré à l'étude bibliographique qui présente un aperçu général sur le cancer, l'angiotensine, les composés phénoliques, docking moléculaire et les interactions intermoléculaires. Le second chapitre est consacré aux différentes méthodes utilisées. Le dernier chapitre présentera l'essentiel des résultats obtenus et une discussion suivie d'une conclusion et perspective.

Synthèse
Bibliographique

I.1. Généralités sur le cancer

Le cancer a été décrit depuis l'antiquité, Hippocrate a attribué le mot grec Karkinos aux tumeurs par analogie aux pattes d'un crabe en raison des ramifications en rayon que présentent certaines d'entre elles. Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération excessive des cellules anormales pour former des tumeurs malignes. Ces cellules ont la capacité d'envahir les tissus voisins et de se propager dans le corps pour former des métastases (**Chamandy, 2022**).

Selon l'OMS, le cancer constitue la deuxième cause de mortalité et le nombre de cas a doublé par rapport au début du siècle et devrait tripler d'ici 2030 (**Asses, 2011** ; **Chamandy, 2022**).

I.1.1. Caractéristique d'une cellule cancéreuse

La prolifération anarchique se manifeste par le fait que les cellules cancéreuses ont de moindres besoins en facteurs de croissance extra cellulaires et ne manifestent plus d'inhibition de contact. Beaucoup d'entre elles ne se différencient plus normalement, ce qui explique leur prolifération continue *in vivo*. Le fait que ces cellules échappent au phénomène d'apoptose contribue aussi notablement à la croissance des tumeurs (**Cooper, 1997**).

I.1.2. Les étapes de la cancérogenèse

I.1.2.1. L'initiation

Elle correspond à l'apparition des cellules transformées possédant des caractéristiques cancéreuses (**Adjailia, 2018**).

I.1.2.2. La promotion

La multiplication des cellules augmente en parallèle avec les mutations de l'ADN du noyau (**Adjailia, 2018**).

I.1.2.3. La progression

Etape finale dans le développement du cancer et le néoplasie, elle est cliniquement détectable (**Adjailia, 2018**).

I.1.3. Les cause du cancer

I.1.3.1. Les facteurs extrinsèques

Il est difficile de cibler la cause exacte du cancer. Il existe plusieurs facteurs environnementaux bien connus. Parmi lesquels, on retrouve l'hygiène impliquant la qualité de l'alimentation ainsi que l'activité physique (Aim-eusebi *et al.*, 2018). La consommation d'alcool et le tabagisme sont aussi d'importants facteurs (Jégu, 2014). 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, notamment les rayons ultra-violet, peuvent aussi causer un cancer en fonction du degré d'exposition (Mathias, 2006).

I.1.3.2. Les facteurs intrinsèques

Il existe également des facteurs de risque intrinsèques, liés à des facteurs génétiques impliquant l'âge et le sexe. La détection de ces facteurs de risque permet également d'adapter le dépistage de la pathologie (Aim-eusebi *et al.*, 2018).

I.1.4. Les catégories du cancer

Contrairement aux tumeurs bénignes, les tumeurs malignes entraînent la mort spontanée du patient. Cette différence évolutivement significative est fortement corrélée aux critères macroscopiques et histologiques (Bouchemella *et al.*, 2018).

I.1.4.1. Tumeurs bénignes

Les tumeurs bénignes apparaissent localement et restent confinées au tissu d'origine. Leur croissance est lente. Cependant, elle peut atteindre un volume et un poids considérables. Dans certains cas, du fait de leur localisation et des perturbations métaboliques, elles peuvent entraîner des complications graves (Bouchemella *et al.*, 2018).

I.1.4.2. Tumeurs malignes

Les tumeurs malignes se développent généralement rapidement. Elles conduisent à une dissémination tumorale à distance notamment via le système lymphatique et sanguin avec éclosion et développement de tumeurs secondaires : métastases. Si elles ne sont pas traitées, l'évolution se poursuit naturellement vers la mort (Bouchemella *et al.*, 2018).

I.1.5. Traitements du cancer

Le choix d'un traitement dépend du type de cancer, de son stade d'évolution et du patient, cela inclut des traitements tels que la radiothérapie, la chimiothérapie ou l'immunothérapie... etc. (Chamandy, 2022).

-La chirurgie : Le but de la chirurgie est d'enlever la tumeur et d'évaluer sa gravité et son étendue (Sehil *et al.*, 2021).

-Radiothérapie : Elle consiste à utiliser des rayonnements pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier, tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants (Genoux, 2011).

-Chimiothérapie : C'est un traitement général, qui repose sur l'utilisation de médicaments pour éliminer les cellules cancéreuses. 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 (stades: II, III et IV) (Van vuuren, 2015).

-Immunothérapie : Ce traitement consiste à administrer des substances qui vont stimuler les défenses immunitaires de l'organisme afin d'accroître l'élimination de cellules cancéreuses (Esfahani, 2020).

-Thérapie ciblée :
Le terme "thérapie ciblée" fait référence à une thérapie dirigée contre une cible moléculaire existante ou proposée pour jouer un rôle dans la transformation néoplasique de la cellule cancéreuse cible (Blay, 2006).

-Phytothérapie : La phytothérapie est le traitement le plus large et le plus ancien, elle repose sur l'utilisation de différentes parties de plantes, telles que les feuilles, les fleurs, les racines et les graines, pour leurs propriétés médicinales (Bouhaous, 2022).

I.2. Généralités sur le système rénine - angiotensine

Le système rénine angiotensine a été découvert et largement étudié dans la régulation physiologique de la pression artérielle. L'angiotensine II est un octapeptide bien connu dans le RAS (Talia *et al.*, 2013). Par son effet vasoconstricteur, l'AngII induit l'hypertension artérielle, favorisant ainsi la propagation des métastases en modulant la cancérogénèse. Des études épidémiologiques ont rapporté les effets bénéfiques et potentiels de l'inhibiteur de

l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), qui en bloquant les récepteurs de l'AngII, contribue dans la diminution des métastases cancéreuses (Shin,2018).

I.2.1. Mécanisme d'action de l'angiotensine

L'angiotensine est un peptide vasoconstricteur produit dans le corps humain à partir d'un précurseur qui est synthétisé principalement par le foie. L'angiotensine est produite en plusieurs étapes (Figure 01). Au départ, l'angiotensinogène est converti en angiotensine I par une enzyme appelée rénine, qui est sécrétée par les cellules spécialisées du rein en réponse à divers signaux. L'angiotensine I est convertie par la suite en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Cette conversion se produit principalement dans les poumons (Corvol, 2004 ; Acconcia, 2020).

L'angiotensine II est impliqué dans plusieurs processus physiologiques, tels que la vasoconstriction, l'activité du système nerveux sympathique et la sécrétion de l'aldostérone par les glandes surrénales. En agissant sur ces différents mécanismes, l'angiotensine II augmente la pression artérielle dans l'organisme, ce qui est considérée comme un facteur affectant la progression du cancer (Shin,2018).

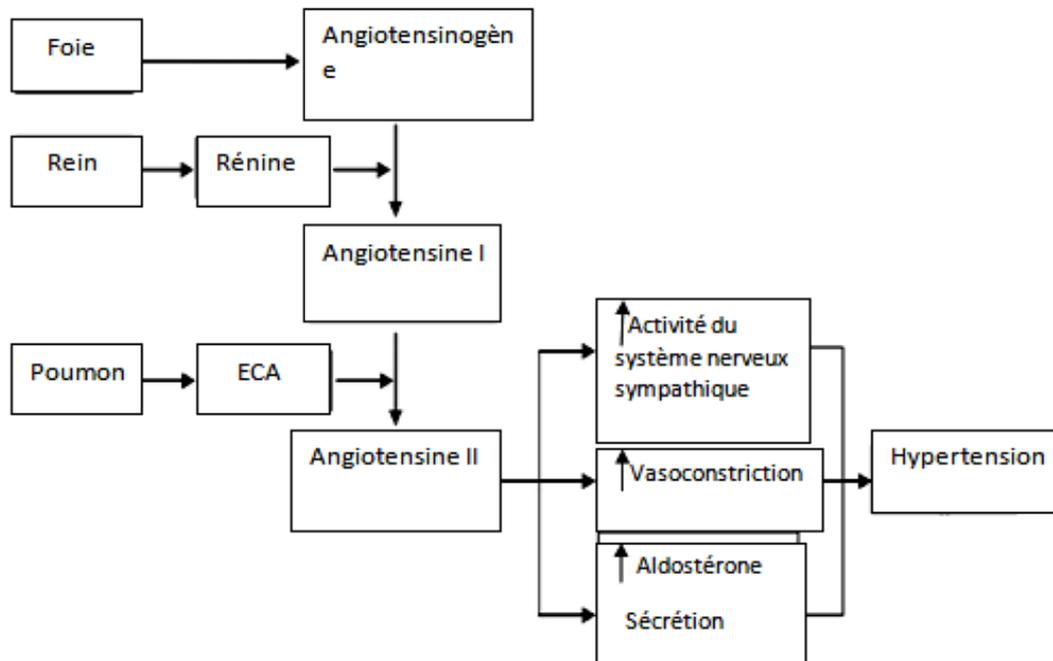


Figure 01 : Système rénine angiotensine aldostérone (RAAS) (Nileeka et al ., 2011).

I.2.3. Rôle de l'angiotensine

L'angiotensine II est reconnue depuis longtemps comme un produit bioactif majeur du système endocrinien.

Il contribue de manière significative à la pathogenèse de l'hypertension artérielle, du dysfonctionnement rénal et de l'insuffisance cardiaque congestive (Talía *et al.*, 2013). Il induit la vasoconstriction des artérioles, ce qui augmente la pression artérielle. Il déclenche la sécrétion de l'aldostérone par les glandes surrénales et antidiurétiques par l'hypophyse (Dany, 2012).

L'angiotensine II (ANG) induit aussi les métastases de divers cancers en régulant l'adhésion, l'invasion migratoire, la prolifération et l'angiogenèse (Shin, 2018).

I.3. Généralités sur les composés phénoliques

Les polyphénols sont des métabolites végétaux secondaires caractérisés par la présence d'au moins un noyau benzénique, avec au moins un groupe hydroxyle directement attaché, libre ou impliqué dans une autre fonction ester, éther ou hétéroside (Bruneton, 1999; Laguna, 2019) (Figure 02).

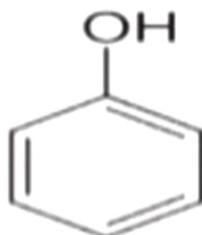


Figure 02 : Structure chimique de groupement phénolique (Alara *et al.*, 2021).

I.3.1. Voies de synthèse des composés phénoliques

La synthèse des polyphénols dans la plante s'effectue par deux voies principales : shikimate et acétate (Chira *et al.*, 2008 ; Truzzi *et al.*, 2021) ; certains phénols sont issus de la combinaison de ces deux voies élaborant ainsi des composés d'origine mixte (voie mixte) comme les flavonoïdes (Martin et Andriantsitohaina, 2002 ; Frédéric, 2022).

I.3.1.1. Voie deshikimate

C'est la principale voie de biosynthèse des composés aromatiques. Cette voie est hautement spécifique aux plantes et conduit à la synthèse de trois acides aminés essentiels : la phénylalanine, la tyrosine et le tryptophane (Keningetal., 1995). Après transamination et désamination, il y a formation de l'acide cinnamique, précurseur de la plupart des acides phénoliques (Croteauetal., 2002 ; Frédéric, 2022).

I.3.1.2. Voie d'acétate

Il s'agit de la cyclisation des chaînes polycétone résultant de la condensation des groupements acétate qui sont obtenus près la carboxylation de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA (Frédéric, 2022).

I.3.2. Classification des composés phénoliques

La classification des polyphénols est essentiellement basée sur leur structure, le nombre de noyaux aromatiques et les groupements fonctionnels reliant ces noyaux (Clifford, 1999; D'Archivioetal., 2007).

Les composés phénoliques sont classés (Tableau I) en phénols simples, acides phénoliques (les dérivés des acides benzoïques et acides cinnamiques), les coumarines, les flavonoïdes, les lignanes, les stilbènes et les tanins (Nacz et Shahidi, 2004 ; Boros et al., 2010).

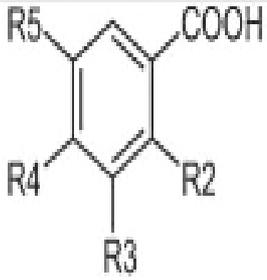
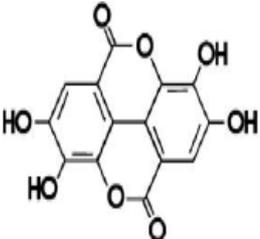
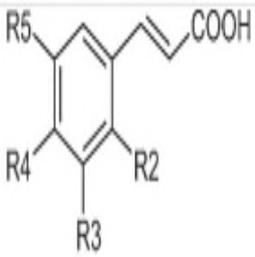
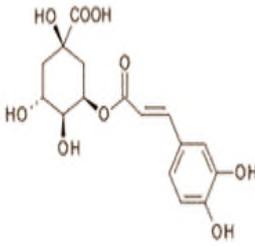
Tableau I : Principales classes des composés phénoliques (Macheix et al., 2005).

Squelette carboné	Classe	Exemple	Origine (exemple)
C6	Phénols simples	Catéchol	Thé, fruit
C6-C1	Acides hydroxybenzoïques	<i>p</i> -hydroxybenzoïque	Epices, fraise

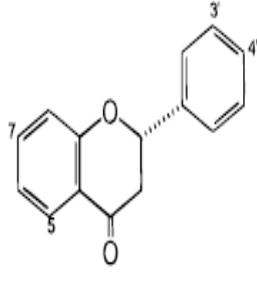
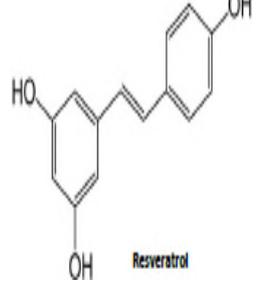
C₆-C₃	Acides hydroxycinnamiques	Acide caféique, férulique	Pomme de terre, pomme
	Coumarines	Scopolétine	<i>Citrus</i>
C₆-C₄	Naphtoquinones	Juglone	Noix
C₆-C₁-C₆	Xanthones	Mangiferine	/
C₆-C₂-C₆	Stilbènes	Resvératrol	Vigne
C₆-C₃-C₆	Flavonoïdes * Flavonols * Anthocyanes * Flavanols * Flavanones	Kaempférol, quercétine Cyanidine, pélargonidine Catéchine, épicatechine Naringénine	Fruit, légumes, fleurs Fleurs, fruits rouges Pomme, raisin <i>Citrus</i>
	Isoflavonoïdes	Daidzéine	Soja, pois
(C₆-C₃)₂	Lignanes	Pinorésinol	Pin
(C₆-C₃-C₆)₂	Biflavonoïdes	Amentoflavone	/
(C₆-C₃)_n	Lignines	/	Bois, noyaux des fruits
(C₆-C₃-C₆)_n	Tanins condensés	/	Raisin rouge, kaki

Les composés phénoliques cités dans le tableau II font l'objet de la présente étude.

Tableau II : Les vingt composées phénoliques étudiées (Barrero et Roldan, 1990; Labieniec et al., 2003; Han et al., 2007; Chira et al., 2008).

Classes	Composés phénoliques	Substituant	Structure générale
Acides Hydroxy-benzoïque (C6-C1)	Acide protocatéchique	R2, R5-H, R3-OH, R4-H	
	Acide vanillique	R2=R5=H, R3-OCH3, R4=OH	
	Acide gallique	R2=H, R3=R4=R5=OH	
	Acide syringique	R2=H, R3=R5-OCH3, R4=OH	
	Acide ellagique	/	
Acides Hydroxy-cinnamiques (C6-C3)	Acidecaféique	R2=R5=H R3=R4=OH	
	Acidechlorogénique	/	
F1		5, 7,3',4'-OH	

a v o n o ï d e s	Flavonols			
		Kaempférol	5, 7,4'-OH	
		Myricétine	5,7, 3',4',5'-OH	
		Rutine	3-Rut, 5, 7,5',4',3'-OH	
		Isoquercétine	3-Glc, 5, 7,5',4',3'-OH	
		Quercitrine	3-Rha, 5, 7,5',4',3'-OH	
		Schaftoside	6-Glc, 8-Ara	
	Flavones	Apigénine	5, 7,4'-OH	
		Lutéoline	5,7,3',4'-OH	
	Flavanols (Flavan- 3- ol)	Catéchine	5,7,3',4'-OH	
		Épigallocatechin e	5, 7,3',4',5'-OH	

	Flavanones	Hespéridine	5, 7,3'-OH ,4'-OCH3	
	Stilbènes (C6-C2-C6)	Resvératrol	3,5,4'-OH	

I.4. Généralité sur Docking moléculaire

Les interactions entre molécules sont à la base de la plupart des mécanismes biologiques. Le détail de ces interactions au niveau moléculaire, est donc d'un grand intérêt, il peut être étudié par cristallographie aux rayons X ou résonance magnétique nucléaire (RMN). Ces techniques expérimentales coûteuses et peu accessibles, ne permettent pas de détailler la totalité de ces interactions étant donné le nombre important de molécules différentes au sein d'une seule cellule (Saoussene, 2016).

La voie informatique

est une bonne alternative aux contraintes expérimentales. Pour cette raison, la recherche informatique est actuellement basée sur le docking moléculaire *in silico* dans le processus de conception de nouvelles molécules actives, afin d'étudier les modes d'interaction des ligands avec la cible biologique. Ce qui est considérablement plus facile à mettre en œuvre, moins cher et plus rapide que l'utilisation d'une méthode expérimentale (Grosdidier, 2007 ; Brut, 2009).

I.4.1. Définition de docking moléculaire

Le docking moléculaire, également appelé "ancrage ou amarrage moléculaire", est une méthode empirique qui permet de prédire l'affinité entre deux molécules. Il est généralement utilisé pour prédire l'affinité du ligand pour la protéine, y compris la position et la direction les plus favorables de l'interaction entre le ligand et la protéine cible (Figures 03 et 04) (Agarwal et Mehrotra, 2016). Ces outils sont actuellement très

importants dans la conception de médicaments ou la simulation assistée par ordinateur pour trouver de nouvelles molécules à visée thérapeutique (Duhovny *et al.*, 2002 ; Raval et Ganatra, 2022). Il permet de réaliser des criblages très rapides pour identifier des molécules pouvant avoir une forte activité sur la cible enzymatique, ou au contraire, pour identifier la cible de molécule ayant une activité biologique intéressante (Traore, 2016).

L'objectif essentiel de l'amarrage moléculaire est de prédire la conformation et l'orientation des ligands dans le site actif des protéines, et de prédire les affinités de liaison, déterminant ainsi énergétiquement les modes d'interaction de liaison possible (Kitchen *et al.*, 2004 ; Morris et Lim-Wilby, 2008; Soudani *et al.*, 2022).

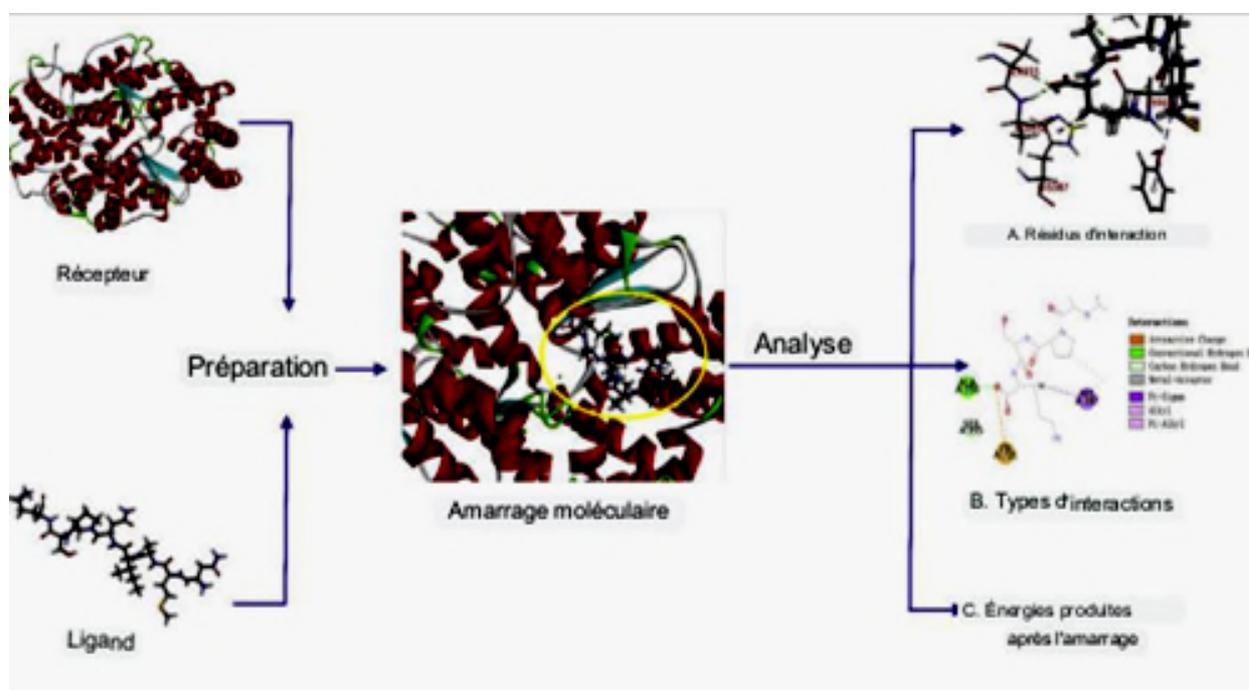


Figure 03: Procédures générales pour l'amarrage moléculaire (Maolin *et al.*, 2018).

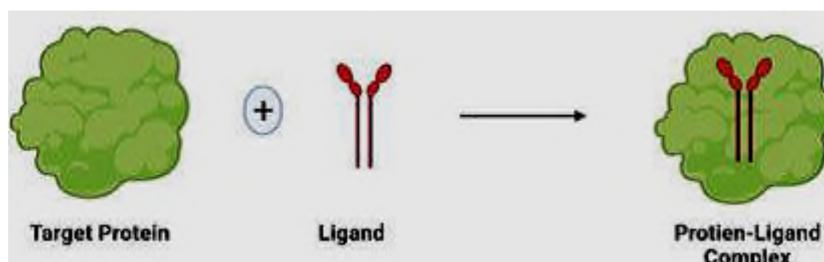


Figure 04 : La représentation schématique du docking de deux molécules (Raval et Ganatra, 2022).

I.4.2. Principe de docking moléculaire

L'amarrage décrit le processus consistant à placer une molécule (ligand) sur le site actif d'une protéine cible dans un espace tridimensionnel (3D). Il se déroule par deux aspects importants (Figure 05), la prédiction de l'affinité des complexes protéine-ligand, et du bon positionnement des ligands dans le site actif de la protéine (Schulz-Gaschet *et al.*, 2004; Wan *et al.*, 2004 ; Guedes *et al.*, 2014).

Le processus de docking moléculaire comprend deux étapes fondamentales : le docking et le Scoring (Helperin *et al.*, 2002 ; Jain, 2006).

- La première, docking :

C'est une étape de sélection, dans laquelle le ligand est placé dans le site actif de la protéine et à échantillonner les conformations, positions et orientations possibles (poses) pour sélectionner uniquement celles qui représentent le mode d'interaction le plus favorable.

- La deuxième étape, scoring : C'est l'étape de classification, elle permet d'évaluer les conformations obtenues lors de la première étape par le calcul de l'énergie d'interaction entre le ligand et les protéines. Le score est une donnée numérique utile pour quantifier le degré avec lequel un ligand se complexe à un récepteur.

Ce score nous permet de garder la meilleure pose parmi toutes les poses proposées (Saoussens, 2016).

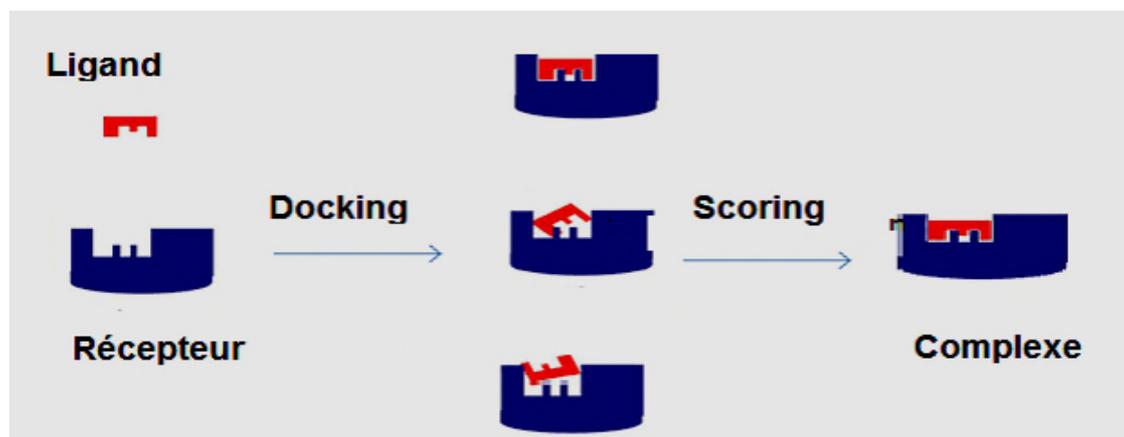


Figure 05 : Les deux étapes fondamentales (docking et scoring) (Errahmane, 2020).

I.4.3. Les outils du docking moléculaire

Le logiciel de docking est donc un outil très utilisé en biologie, en pharmacie et en médecine, car la plupart des médicaments sont de petites molécules (ligands) qui interagissent avec des cibles biologiques.

ques d'intérêt thérapeutique, généralement des protéines (récepteurs), afin d'influencer le mécanisme dans lequel cette protéine est impliquée (**Boucher et al., 2013**).

I.4.3.1. Récepteur

En termes de molécules, le récepteur est une protéine qui peut se lier spécifiquement et de manière réversible à une autre molécule appelée ligand. La structure de la protéine cible doit être déterminée expérimentalement, généralement par cristallographie aux rayons X ou RMN. Cette dernière technique est responsable de la majorité des structures 3D issues d'une base de données de structures accessible gratuitement appelée PDB (Protein Data Bank, en anglais) qui est la principale source de données dans ce domaine (**Stephen et al., 2017; Fan et al., 2019**). Il contient des informations sur la structure et les coordonnées atomiques (**Berman et al., 2000**).

I.4.3.2. Ligand

Un ligand est défini comme une molécule chimique composée de plusieurs fragments. Ils peuvent être des substrats, des coenzymes, des activateurs ou des inhibiteurs (**Zsoldos et al., 2006**) et se lient généralement de manière réversible aux macromolécules, protéines et acides nucléiques cibles. Ils ont un rôle fonctionnel tel que la stabilisation structurelle, la catalyse, la régulation de l'activité enzymatique et la transduction du signal (**Shibata et al., 1994**).

Dans l'amarrage moléculaire, la sélection des ligands est une étape très importante. Il existe des milliers de ligands, ce choix doit être lié à la spécificité du site actif de la cible (**Monge, 2006**) qui est disponible dans la base de données PubChem sous divers formats (**Glaab, 2016**).

I.4.4. Les étapes de docking moléculaire

La technique de docking moléculaire se compose de quatre étapes principales (Figures 06 et 07) :

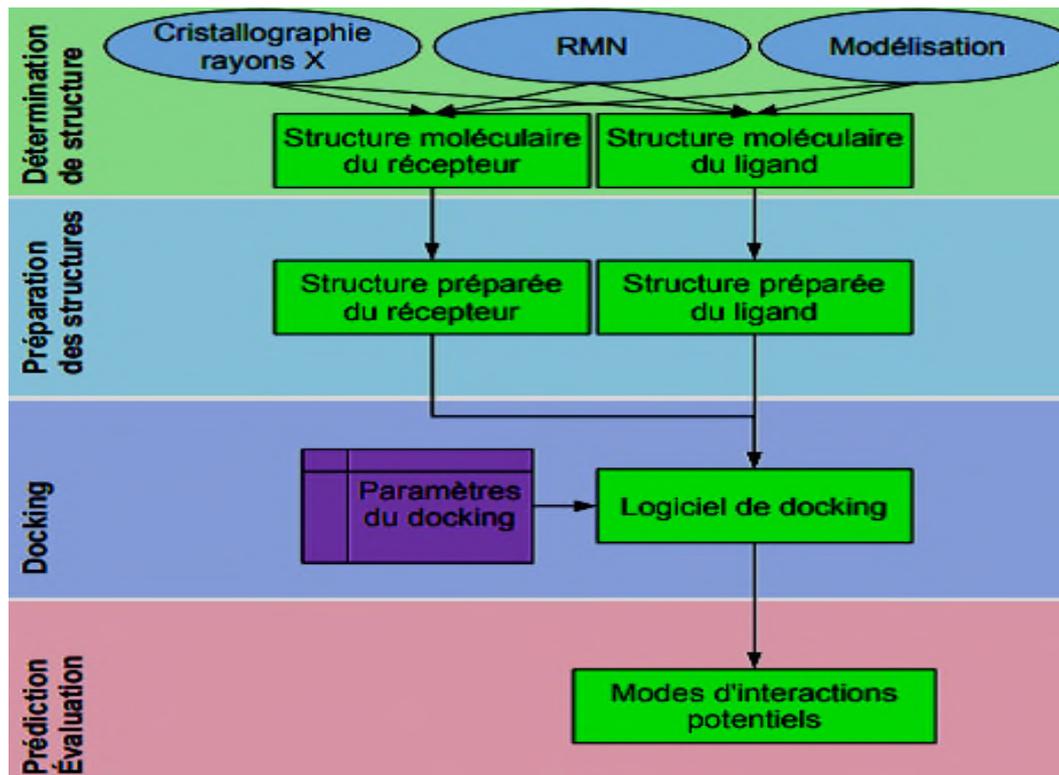


Figure 06 : Protocole général de docking moléculaire (Errahmane, 2020).

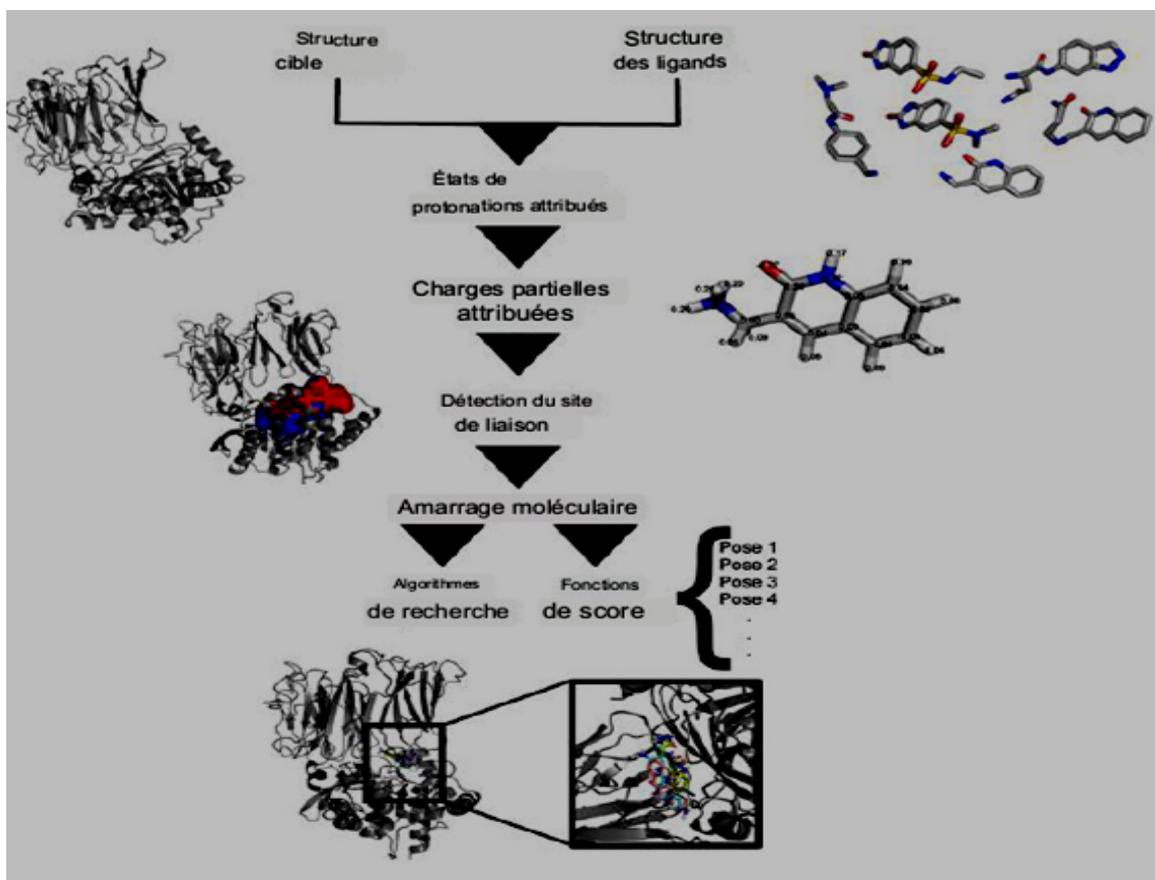


Figure 07: Procédure globale d'un calcul de docking moléculaire (Torres et al., 2019).

I.4.5. Programme de docking moléculaire

Plus de 30 programmes de Docking moléculaire (commerciaux ou non commerciaux) ont été utilisés dans la modélisation moléculaire (Grosdidier, 2007), qui sont développés au cours des dernières années tels que Auto Dock, Auto Dock Vina, Dock Thor, GOLD, FlexX, ArgusLab et PyRx (Ounthaisong et al., 2017 ; Pedro et al., 2019) (figure 08). Ces programmes ont été développés dans le but d'obtenir une procédure rapide capable d'identifier un nouveau composé principale (Heberlé et Azevedo, 2011; Goyzueta-Mamani et al., 2022).

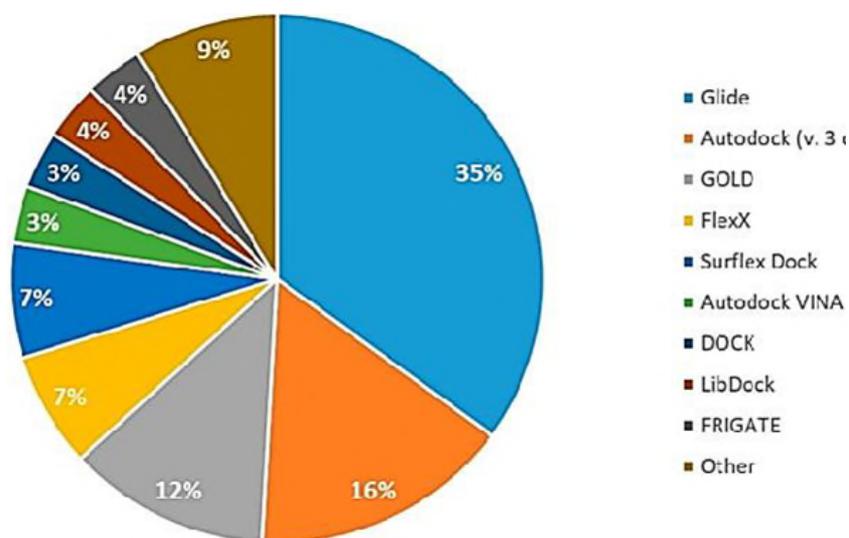


Figure 08: Comparaison des programmes de docking les plus cités (Sousa et al., 2006 ; Timo et al., 2019).

I.5. Les interactions intermoléculaires

Le processus d'interaction se produit par la liaison complémentaire du ligand à la structure protéique au niveau site actif. Cette association est assurée grâce à plusieurs types de liaisons faibles (Xavier et Soliva, 2006; Thiriou, 2009; Gerald, 2010).

I. 5.1. Les liaisons hydrogènes

Une liaison hydrogène est une charge électrostatique entre un atome électronégatif appelé accepteur A (charge partielle δ^-) et un atome d'hydrogène polaire (charge partielle δ^+) lié à

manière covalente à un atome électronégatif (Figure 09) appelé donneur (charge partielle δ^-). Origine fonctionnelle sur de courtes distances (0,8 à 2,8 Å). Les liaisons hydrogènes sont peu nombreuses et très bien adaptées à la flexibilité (les angles peuvent varier de 120° à 180°) (Xavier et Soliva, 2006; Thiriot, 2009; Gerald, 2010).

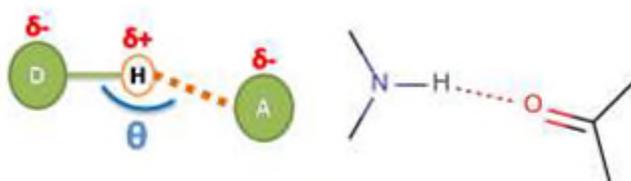


Figure 09 : Liaison hydrogène (Hoffer, 2013).

I.5.2. Les interactions hydrophobes

Les molécules dépourvues de groupes chargés ou d'atomes capables de former des liaisons hydrogènes ne peuvent pas être hydratées (Figure 10). L'effet hydrophobe est la tendance de ces groupes à se combiner pour minimiser le contact avec l'eau (Guibedj, 2020).

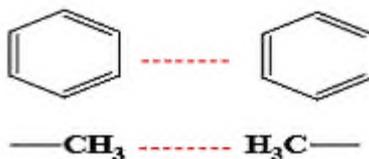


Figure 10 : Interaction hydrophobes (Guibedj, 2020).

I.5.3. Les liaisons ioniques

Les liaisons ioniques ou ponts salins concernent les fortes interactions électrostatiques attractives entre des charges de signe opposé (Figure 11). La distance entre les centres chargés doit être inférieure à environ 4,0 à 4,5 Å pour que les interactions électrostatiques soient considérées comme de telles liaisons ioniques. Bien que, plus faibles que les énergies des liaisons covalentes, les énergies des liaisons ioniques et des interactions non covalentes restent très importantes (de l'ordre de $10 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$) (Hoffer, 2013).

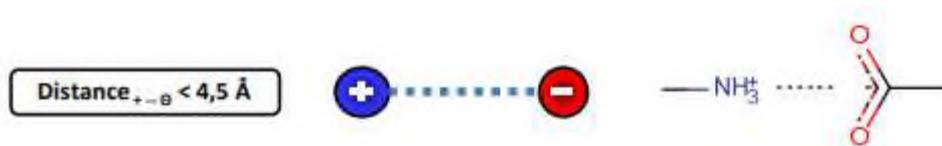


Figure 11: La liaison ionique (Hoffer, 2013).

Matériel
Et
Méthodes

II.1.1. Micro-ordinateur

Cette étude a été effectuée en utilisant un micro-ordinateur de marque *hp* ayant les caractéristiques suivantes :

- Mémoire intégrée (RAM): 2,00 Go.
- Processeur: Intel(R) Core (TM) i3 CPU M 370 à 2,40 GHz.
- Type de système : Système d'exploitation 32 bits.
- Système d'exploitation : Windows 7 Professionnel.

II.1.2. Banques de données et sites internet

II.1.2.1. PDB

Protein Data Bank (PDB) est une banque de données protéiques qui recueille des structures tridimensionnelles de protéines d'intérêt pharmaceutique. Ces structures sont principalement déterminées par des techniques telles que la cristallographie aux rayons X ou la résonance magnétique nucléaire (RMN). Dans cette étude, la protéine Angiotensine (1O86) a été téléchargée à partir de la banque de données PDB (**Helen et al., 2000; Stephen et al., 2017**).

II.1.2.2. PubChem

PubChem est une banque de données de molécules chimiques gérée par NCBI (National Centre Nationale de la Biotechnologie et de l'Information) qui fait partie de la NLM (National Library of Médecine) aux Etats-Unis sous l'autorité de la NIH (Institut National de santé), cette banque de données à été utilisée pour obtenir les vingt ligands étudiés dans la présente étude (**Kim et al ., 2019 ; Kim et al., 2022**).

II.1.3. Programme

Open Babel

Open Babel (2,3.2), a été utilisé pour convertir les ligands étudiés de format SDF (Structure Data File) au format PDB (**Hutchison et al., 2021**).

PyRx

Le programme AutoDock Vina intégré à l'interface graphique PyRx, a été utilisé pour réaliser le docking moléculaire après la préparation du ligand et de la protéine étudiée (**Rutujaetal.,2021**).

PyMol

L'interface graphique de PyMol(2.5.5) payant est utilisée pour visualiser et analyser les complexes ligand-protéine résultant du docking(Rosignoli et Paiardin, 2022).

Excel 2007

Ce logiciel a été utilisé pour tracer la courbe de corrélation entre les énergies d'interaction obtenues par le docking et log IC50 des inhibiteurs issus de la littérature, afin d'évaluer la fiabilité du programme de docking.

ChemDraw Ultra

ChemDraw (12.0) est un logiciel de dessin et de représentation des structures chimiques en 2D et 3D, il a été utilisé pour minimiser l'énergie intermoléculaire des ligands (Kerwin, 2010).

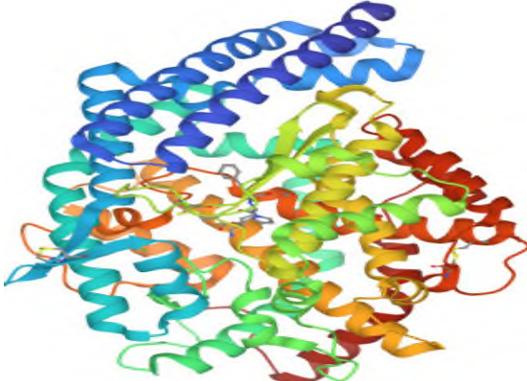
II.2. Méthodes

II.2 .1.Préparation des molécules au docking moléculaire

II.2.1.1. Préparation de la protéine

La structure tridimensionnelle de l'ANG (tableau III), objet de cette étude, à été téléchargée sous format PDB via la banque de donnée Protein Data Bank sous le code 1O86. L'angiotensine contenant un récepteur et un ligand de référence (LPR). Parmi plusieurs complexes proposés par PDB, nous avons sélectionné la meilleure résolution inférieure à 2,5Å (angströms) et d'autres caractéristiques qui sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau III : Les caractéristiques de l'angiotensine.

L'information	Angiotensine	Structure 3D d'angiotensine
Code	1O86	
Méthodes	X-ray diffraction	
Résolution	2,00 Å	
Mutation	Aucune mutation	
Nombres de résidus	589	

Puis tous les hydrogènes manquants ont été rajoutés et les molécules d'eau ont été retirées grâce au programme Auto Dock Tools. Enfin, le fichier de la protéine ainsi préparée a été enregistrée en format PDBQT.

II.2.1.2. Préparation du ligand

Les vingt ligands bidimensionnels (2D) ont été téléchargés via la base de données PubChem sous format SDF converties au format PDB à l'aide de programme Open Babel. Par la suite, l'énergie des molécules ont été minimisées en utilisant le logiciel ChemDraw.

II.2.2. Criblage virtuel par Auto Doc Vina

Après la préparation des ligands et de la protéine et la détermination du site actif englobé par Grid Box (figure 12), le docking moléculaire a été réalisé par le programme Auto Dock Vina intégré dans le PyRx. Le centre de la boîte a été attribuée pour 1O86 déterminée par les coordonnées X= 41,25 ; Y= 33,60 et Z = 43,58 et porte les dimensions X = 21,53, Y= 25,35 et Z= 25,00 Å (Angstrom) ainsi que l'exhaustivité égale à 8. La boîte est alors centrée sur le ligand et ses dimensions sont proportionnelles à la taille de tous les ligands étudiés.

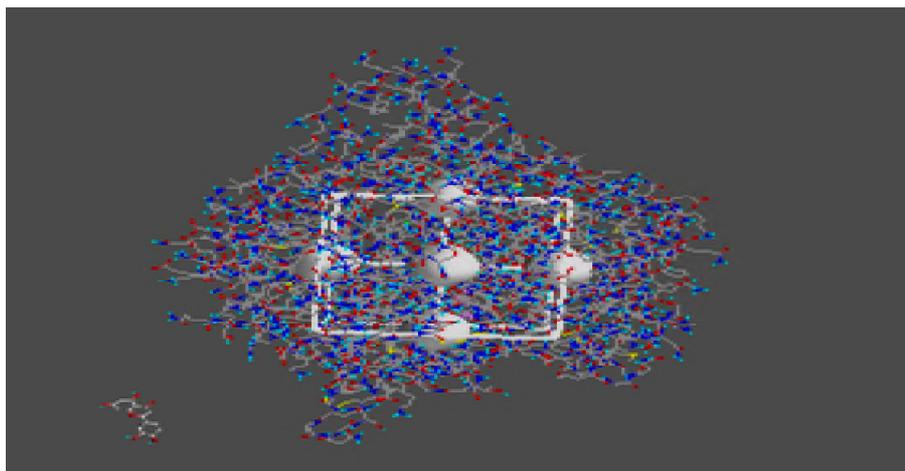


Figure 12: Position de la boîte d’amarrage dans le site de la 1O86.

II.2.3. Tests d’évaluation de la fiabilité du docking

Avant de se lancer dans le travail de recherche *in silico*, il est indispensable tout d’abord d’évaluer la fiabilité du programme de docking moléculaire. La performance de ce programme est jugée au moyen de deux critères différents :

- L’écart quadratique moyen ou le RMSD (RootMean Square Deviation) ;
- Le coefficient de corrélation linéaire (R).

II.2.3.1. RMSD

Le test de déviation quadratique moyenne (RMSD) est un outil de validation couramment utilisé pour évaluer l’exactitude des programmes de docking. Il permet de mesurer la différence entre les conformations prédites du ligand docké et les conformations expérimentales connues (**Velazquez-Libera et al., 2020**), en utilisant le RMSD comme mesure quantitative de cet écart. L’objectif est d’évaluer la précision et l’efficacité du programme de docking dans la prédiction des interactions ligand-protéine (**Merzoug et al., 2012**).

Dans cette étude, le test de RMSD a été réalisé à l’aide du logiciel PyMol. Il a été utilisé pour comparer le ligand de référence de la littérature (LPR) avec les ligands utilisés dans la présente étude. La comparaison a été effectuée en utilisant la commande suivante :

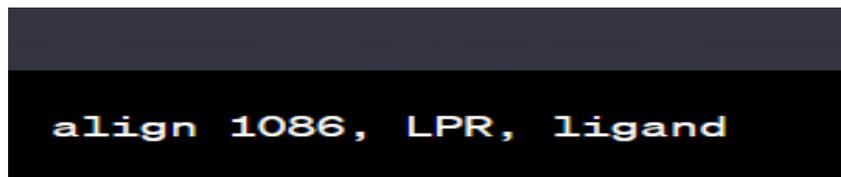


Figure 13: La commande utilise pour calcule RMSD.

II.2.3.2. Coefficient de corrélation linéaire (R)

Le test de corrélation linéaire peut également être employé afin d'évaluer la concordance entre les scores de liaison prédits par le programme de docking et les valeurs d'IC50 issues des tests expérimentaux. Ce test de fiabilité est crucial pour vérifier la corrélation entre ces deux concepts et garantir la validité des résultats obtenus lors des études de docking moléculaire.

II.2.4. Filtrage ADME

Chaque médicament potentiel doit se conformer à plusieurs critères de base, tels que le faible coût de production, solubilité, stabilité, mais doit aussi se conformer à des barèmes associés à ses propriétés pharmacologiques d'absorption, de distribution, du métabolisme et d'excrétion (filtre ADME) (Miteva *et al* ,2006) qui est basée sur la règle de 5 de formulée de Christophe Lipinski :

- ✚ Le poids moléculaire (PM) du composé ne doit pas être supérieur à 500 daltons (Da) ;
- ✚ Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 5 ;
- ✚ Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 10 ;
- ✚ Le nombre de liaisons rotatives inférieur à 15 ;
- ✚ Le coefficient de partage eau /1-octanol, noté LogP ou lipophile ≤ 5 .

Dans cette étude, les différents paramètres de la règle de Lipinski sont déterminés par le serveur **Molinspiration** (Kanouni, 2020). Ces règles permettent de déterminer l'efficacité thérapeutique d'un composé chimique possédant les propriétés adéquates généralement pour devenir un médicament susceptible d'être administré par voie orale (Mokrani *et al.*, 2012).

II.2.5. Analyse visuelle

L'étude comprenait une analyse visuelle des complexes formés entre les meilleurs ligands, qui présentaient une faible énergie d'interaction (ΔG) et la protéine cible, tout en respectant au moins 3 des 5 règles de Lipinski. Cette analyse visuelle a été effectuée à l'aide du logiciel PyMol. Le logiciel a été utilisé pour examiner la conformation des ligands dans le site actif de la protéine, ainsi que, les interactions spécifiques formées entre les résidus de la protéine et les ligands.

Résultats
Et
Discussion

Résultats et discussion

III.1. Tests de fiabilité du programme de docking

L'évaluation de la fiabilité du programme a été effectuée en utilisant le test de RMSD et le test de coefficient de corrélation linéaire (R).

III.1.1. Test RMSD

Le test RMSD (RootMean Square Deviation) est une méthode couramment utilisée en bioinformatique et en chimie computationnelle pour évaluer la similitude entre deux ensembles de coordonnées tridimensionnelles, tels que les structures moléculaires. Il permet de mesurer la déviation moyenne entre les positions atomiques prédites ou modélisées et celle d'une structure de référence expérimentale ou connue. En utilisant, le RMSD, il est possible de quantifier de manière précise et objective la concordance entre différentes structures et de comprendre leur degré de similarité (**Meiler et Baker, 2006**).

Ce test revêt une grande importance pour orienter la sélection des ligands candidats et guider les études ultérieures. Un faible RMSD (RootMean Square Deviation) entre les structures indique une bonne concordance, ce qui suggère une précision élevée dans les prédictions de docking (**Kramer et al., 1999**). Le critère de réussite du test RMSD est également fixé à une valeur inférieure ou égale à 2 Å, ce qui est considéré comme une indication favorable de la qualité de la prédiction du docking (**Vieth et al., 1998; Chikhi et Bensegueni, 2008; Mihasan, 2012**). Les résultats de ce test sont présentés dans le tableau IV.

Tableau IV : Les valeurs du RMSD des vingt complexes protéine-ligand.

Composés phénoliques	RMSD	ΔG
Acide syringique	1,54	-5,8
Acide vanillique	1,47	-6
Acide gallique	1,31	-6,1
Acide caféique	1,12	-6,4
Acide protocatéchique	1,14	-6,4
Epigallocatechine	1,07	-7,3
Quercitrine	0,98	-7,6
Catéchine	0,75	-7,7
Isoquercétine	0,75	-7,9

Acide ellagique	0,64	-8
Resvératrol	0,59	-8,1
Acide chlorogénique	0,54	-8,2
Myricétine	0,51	-8,4
Rutine	0,52	-8,4
Kaempférol	0,48	-8,6
Quercétine	0,49	-8,8
Lutéoline	0,45	-8,9
Apigénine	0,37	-8,9
Hespéridine	0,23	-9,2
Schaftoside	0,22	-9,3

Le tableau démontre que toutes les valeurs du RMSD sont en accord avec les résultats de **Chikhi et Bensegueni (2008)** et **Tahir et al. (2023)**, qui démontrent que le programme de docking est performant lorsque le RMSD est inférieur ou égal à 2 Å. Une valeur de RMSD plus faible indique une plus grande similarité entre le ligand étudié et le ligand de référence de la littérature (**Teniou, 2012**).

À partir de ces résultats, on observe que lorsque l'affinité de liaison est élevée, la valeur de RMSD est faible. Cela suggère une relation inversement proportionnelle entre l'affinité de liaison et le RMSD. Une valeur de RMSD de 0,22 Å pour le schaftoside indique une superposition parfaite de sa conformation par rapport aux autres ligands. Il présente une grande similarité à celle déterminée expérimentalement (ligands de la littérature).

III.1.2. Test de coefficient de corrélation (R)

Le coefficient de corrélation de Pearson permet d'évaluer l'intensité et le sens de la corrélation qui existe entre deux variables. La valeur du coefficient de corrélation est située entre -1 et 1. Plus le coefficient de corrélation est proche des valeurs extrêmes -1 et 1, plus la corrélation linéaire entre les variables est forte (**Held, 2010**).

Ce test consiste à calculer le coefficient de corrélation linéaire en traçant la droite de régression linéaire entre les valeurs des énergies d'interaction (ΔG) des inhibiteurs de l'ANG calculés par Auto Dock vina et les valeurs de log de IC50 déterminées expérimentalement dans la littérature par des essais *in vitro*.

Les résultats des énergies d'interaction des inhibiteurs étudiés ainsi que leur IC50 sont représentés dans le tableau V.

Tableau V: Résultats des énergies d'interactions des 20 inhibiteurs de l'ANG et leur activité biologique (IC50).

Inhibiteurs	Affinité ΔG (Kcal/mol)	IC50 μM	Log IC50	Références
Acide syringique	-5,8	9300	3,97	https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf404641v
Acide vanillique	-6	8000	3,9	https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf404641v
Acide gallique	-6,1	3700	3,56	https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf404641v
Acide caféique	-6,4	5704	3,75	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299914001769
Acide protocatéchique	-6,4	5070	3,7	https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf404641v
Épigallocatechine	-7,3	2175	3,33	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299914001769
Quercitrine	-7,6	670	2,83	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711396800754
Catéchine	-7,7	1495	3,17	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0023643810004111
Isoquercétine	-7,9	71	1,85	http://ffhdj.com/index.php/ffhd/article/view/132

Acide ellagique	-8	2000	3,3	https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf404641v
Resvératrol	-8,1	970	2,99	https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf404641v
Acide chlorogénique	-8,2	21,53	1,33	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299914001769
Myricétine	-8,4	40,9	1,61	https://link.springer.com/article/10.1007/s11418-017-1095-4
Rutine	-8,4	70,56	1,85	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756464617302803
Kaempférol	-8,6	50	1,69	https://theses.hal.science/tel-02003490
Quercétine	-8,8	58,8	1,77	https://indexmedicus.afro.who.int/iah/fulltext/BIA YEMamadou.pdf
Lutéoline	-8,9	20,2	1,31	https://doi.org/10.1007/s13659-020-00250-4
Apigénine	-8,9	21,2	1,33	https://link.springer.com/article/10.1007/s11418-017-1095-4
Hespéridine	-9,2	166,35	2,22	https://link.springer.com/article/10.1007/s11418-017-1095-4
Schaftoside	-9,3	58,37	1,76	https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.09.027

Les résultats obtenus sont illustrés dans la figure 14.

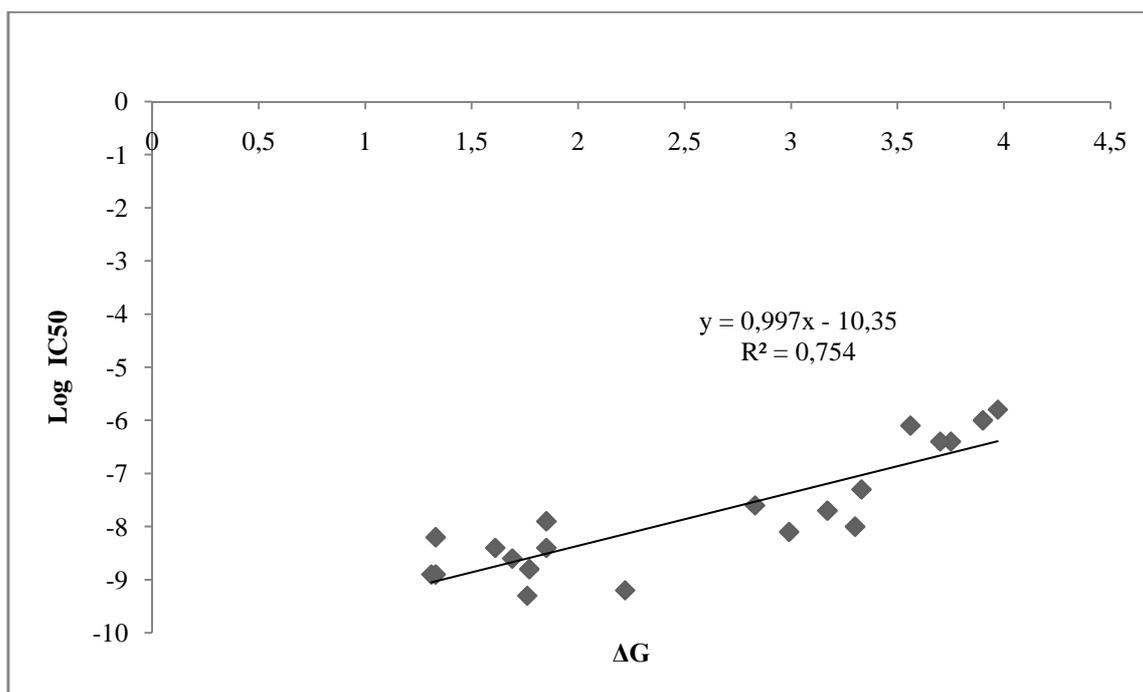


Figure 14: La courbe graphique représente l'énergie d'interaction (ΔG) de 20 inhibiteurs de l'ANG en fonction de l'activité biologique (IC50).

D'après l'analyse par régression linéaire, le coefficient de corrélation obtenu est égal à 0,86 qui est une valeur supérieure à la norme (0,5) montrant qu'il existe une bonne corrélation entre les valeurs expérimentales des inhibiteurs (IC50) et leurs énergies d'interaction.

D'après **Bensegueni (2007)** et **Mohsen et al., (2010)**, un programme de docking moléculaire est considéré comme performant lorsque la valeur absolue du coefficient de corrélation dépasse 0,5, ce qui est cohérent avec les résultats obtenus dans cette étude.

La figure N°14 met en évidence une corrélation forte entre les énergies d'interaction et les IC50 des inhibiteurs étudiés, avec un coefficient de corrélation évalué à 0,86. Les résultats obtenus confirment une corrélation significative entre la structure moléculaire des inhibiteurs et leur activité inhibitrice.

Après avoir réalisé les deux tests, à savoir le test de corrélation et le test de RMSD, le programme de docking est validé. Les résultats obtenus indiquent une corrélation significative entre les scores de liaison prédits par le programme et les valeurs expérimentales, ainsi qu'une

superposition précise des conformations entre les ligands étudiés et ceux de référence. Cette validation renforce la confiance dans les performances du programme de docking utilisé dans cette étude.

III.2. Analyse des énergies d'interaction (ΔG)

Les résultats du docking pour chaque ligand, présente huit poses possibles et généralement la première pose correspond à la plus faible énergie d'interaction entre le ligand et la protéine cible, cela suggère que cette pose pourrait être la plus favorable en terme de liaison et d'interaction entre le ligand et le site actif de la protéine (Annexe 1).

Les interactions entre le site actif de l'enzyme ANG et les 20 inhibiteurs ont été calculées lors de docking moléculaire, les ligands sont classés en fonction de leurs affinités de liaison, ils sont présentés dans le tableau VI suivant :

Tableau VI : Résultats de Docking moléculaire des 20 inhibiteurs de l'ANG.

Ligands	Affinité (ΔG) Kcal/mol	Ligands	Affinité (ΔG) Kcal/mol
Schaftoside	-9,3	Acide ellagique	-8
Hespéridine	-9,2	Isoquercétine	-7,9
Lutéoline	-8,9	Catéchine	-7,7
Apigénine	-8,9	Quercitrine	-7,6
Quercétine	-8,8	Epigallocatechine	-7,3
Kaempférol	-8,6	Acide protocatéchique	-6,4
Rutine	-8,4	Acide caféique	-6,4
Myricétine	-8,4	Acide gallique	-6,1
Acide chlorogénique	-8,2	Acide vanillique	-6
Resvératrol	-8,1	Acide syringique	-5,8

D'après ce tableau on remarque que, les flavonoïdes présentent une énergie d'interaction plus faible par rapport aux acides phénoliques (Tableau VI).

Donc cela indique que les flavonoïdes présentent une meilleure affinité pour l'enzyme angiotensine, cela est expliqué par la structure chimique des flavonoïdes qui présente des groupements fonctionnels très importants par rapport aux acides phénoliques (Mahapatra, 2015).

Les résultats de cette étude montrent que parmi les 20 ligands qui figurent dans le tableau VI les quatre meilleurs ont été retenues, c'est-à-dire ceux qui présentent un meilleur score de docking notamment L1(Schaftoside), L2 (Hespéridine), L3 (Lutéoline) et L4 (Apigénine) selon leurs énergies d'interaction les plus faibles s'évaluant à -9,3 Kcal/mol,-9,2 kcal/mol,-8,9 Kcal/mol et -8,9 Kcal/mol respectivement.

III.3.Filtrage ADME

Les principales raisons de l'échec des molécules en cours de développement d'un médicament sont le manque d'efficacité chez l'homme et les problèmes de pharmacocinétique. En effet, les propriétés d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion d'une molécule peuvent être estimées à partir de sa structure chimique, ce qui contribue à réduire les échecs dus à ces mauvaises propriétés d'ADME. Dans ce travail, il était très important de compléter cette étude par l'application de la méthode de filtre ADME qui est basée sur la règle de cinq de Lipinski afin de nous renseigner sur les propriétés pharmacocinétiques des 04 composées étudiées précédemment.

Ces paramètres ont été calculés en utilisant le serveur **Molinspiration**. Les résultats sont montrés dans le tableau VII (Annexe 2).

Tableau VII : Critères de la règle de Lipinski pour les différents inhibiteurs.

N°	Composés phénoliques	Donneurs de ponts hydrogène (≤ 5)	Accepteurs de ponts hydrogène (≤ 10)	Masse moléculaire (≤ 500 Da)	Log P (-2 et 5)	Liaisons rotatives (≤ 15)
01	Schaftoside	10	14	564,50	-1,68	4
02	Hespéridine	8	15	610,57	-0,55	7

03	Lutéoline	4	6	286,24	1,97	1
04	Apigénine	3	5	270,24	2,46	1

D'après le tableau VII, les composés 01 et 02 ne sont pas validés car ils présentent un poids moléculaire supérieur à 500 Da et un nombre de donneurs et d'accepteurs de ponts hydrogène supérieur à la norme. En revanche, les composés 03 et 04 respectent parfaitement ces règles, en plus de présenter une forte affinité (-8,9 kcal/mol).

Pour choisir la meilleure molécule entre les deux, nous nous sommes basés sur leurs valeurs d'IC₅₀. Le composé 03 (Lutéoline) présente une IC₅₀ de 20,2 µM, tandis que le composé 04 (Apigénine) présente une IC₅₀ de 21,2 µM. Ainsi, le ligand 03 (Lutéoline) est considéré comme le meilleur inhibiteur par rapport au ligand 04 (Apigénine).

Ces résultats, conformes aux critères de Lipinski *et al.* (1997), suggèrent que les composés présentent une activité biologique sans rencontrer de problèmes d'absorption par voie orale. Par conséquent, le composé 03 (Lutéoline), avec sa forte affinité de -8,9 kcal/mol, présente une bonne biodisponibilité. Il peut donc être envisagé comme un nouveau candidat théorique pour des inhibiteurs de l'angiotensine. Ces résultats prometteurs ouvrent la voie à des recherches supplémentaires sur le potentiel thérapeutique de la Lutéoline en tant qu'inhibiteur de l'angiotensine.

III.4. Analyse visuelle

Les résultats des interactions entre la lutéoline et les résidus de l'angiotensine, déterminés à l'aide du logiciel PyMol, sont présentés dans la figure 15 (A et B).

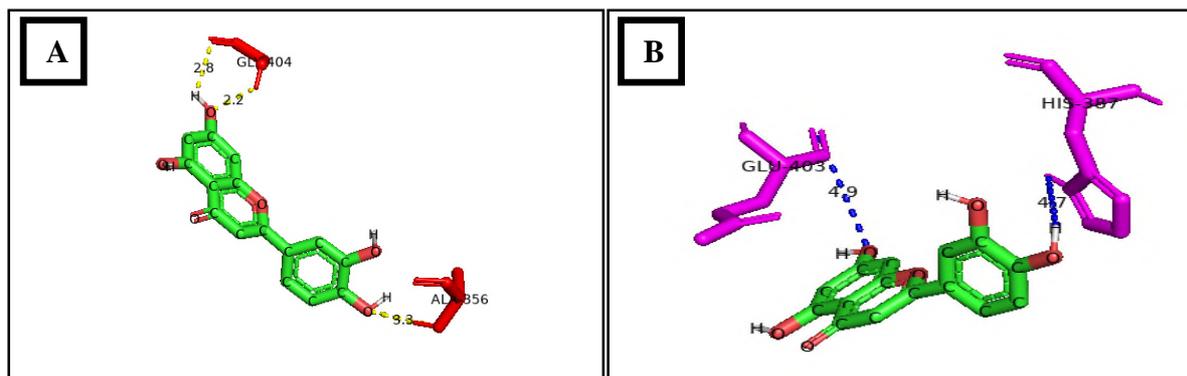


Figure 15: Interaction hydrogène (A) et électrostatique (B).

Comme c'est illustré dans la figure 15 (A), deux liaisons hydrogène ont été détectées entre la lutéoline et deux acides aminés, à savoir l'acide aminé ALA (Alanine) où $d=3,3\text{Å}$ et la glycine (Gly) où $d=2,2\text{Å}$.

L'interaction entre la lutéoline et les acides aminés ALA et Gly se produit grâce à la formation de liaisons hydrogène. Les liaisons hydrogène sont des interactions chimiques qui se produisent entre un atome d'hydrogène lié à un élément électronégatif, tel que l'oxygène ou l'azote, et un autre élément électronégatif.

Dans le cas de la lutéoline, elle contient plusieurs groupes fonctionnels qui peuvent participer à la formation de liaisons hydrogène. La lutéoline possède notamment un groupe hydroxyle (OH) et un groupe cétonique (C=O). Ces groupes fonctionnels contiennent des atomes d'oxygène qui sont électronégatifs et capables de former des liaisons hydrogène.

Les acides aminés ALA et Gly possèdent également des groupes fonctionnels qui peuvent accepter ou donner des liaisons hydrogène. Dans ce cas, les groupes fonctionnels des acides aminés qui interagissent avec la lutéoline sont les groupes amine (NH₂) et les groupes carboxyle (COOH). Ces groupes contiennent des atomes d'azote et d'oxygène, respectivement, qui peuvent participer à la formation de liaisons hydrogène.

La figure 14 (B) montre les résultats des interactions électrostatiques entre la lutéoline et les acides aminés HIS (histidine) où $d=4,7\text{Å}$ et GLU (glutamate) où $d=4,9\text{Å}$. Lors de l'analyse, il a été observé que la lutéoline forme des interactions électrostatiques avec les résidus HIS et GLU. La lutéoline, grâce à ses groupes fonctionnels, peut interagir avec les acides aminés chargés comme HIS et GLU. HIS possède un résidu imidazole qui contient un atome d'azote chargé positivement à un pH physiologique, tandis que GLU présente un groupe carboxylique chargé négativement. Les interactions électrostatiques entre la lutéoline et les acides aminés HIS et GLU sont le résultat d'attractions entre les charges opposées. Les

groupes fonctionnels de la lutéoline, tels que les groupes phénoliques (OH) et cétoniques (C=O), peuvent établir des interactions électrostatiques avec les charges opposées des résidus HIS et GLU.

Ces interactions électrostatiques peuvent contribuer à la stabilité des complexes moléculaires formés entre la lutéoline et les acides aminés HIS et GLU. Elles peuvent également jouer un rôle dans la reconnaissance moléculaire, la liaison aux récepteurs ou d'autres processus biologiques dans lesquels ces acides aminés sont impliqués. Ces résultats mettent en évidence les interactions électrostatiques comme un mécanisme potentiel par lequel la lutéoline peut interagir avec les acides aminés HIS et GLU, ce qui peut avoir des implications dans la compréhension des effets biologiques de la lutéoline et son rôle potentiel dans diverses voies métaboliques et processus physiologiques.

Conclusion

Conclusion

L'objectif primordial de ce travail est de développer *in silico* par le biais du docking moléculaire de nouveaux composés phénoliques agissant comme inhibiteurs plus puissants de l'angiotensine, cible enzymatique récente jouant un rôle dans la diminution de la progression des cellules cancéreuses.

Dans ce contexte, nous avons utilisé le programme de docking moléculaire en particulier AutoDock Vina afin d'étudier les interactions intervenant dans l'inhibition de l'angiotensine par divers inhibiteurs.

Au préalable, nous avons testé la performance du programme de docking selon deux critères : le RMSD pour comparer le ligand de référence de la littérature (LPR) avec les ligands spécifiques utilisés dans l'étude de docking et le coefficient de corrélation entre l'activité biologique (IC50) des molécules étudiées (provenant de la littérature) et le score de liaison prédits par le programme de docking moléculaire (Affinité).

Le programme de docking, peut être considéré suffisamment performant puisqu'il reproduit assez bien les résultats expérimentaux avec des valeurs de RMSD inférieures à 2Å, ce qui indique une bonne superposition des ligands simulés et expérimentaux. De plus, une corrélation positive avec $r = 0.860$. Ces tests nous ont bien démontré que le programme AutoDock Vina est hautement performant et peut être utilisé en toute fiabilité pour simuler les interactions d'autres inhibiteurs.

Enfin, il est important de noter que, les différents inhibiteurs de l'angiotensine testés au cours de cette étude sont, en général, conformes aux critères imposés par la règle de *Lipinski*. L'application de ces règles de 5 nous renseigne de manière positive sur les propriétés ADME du composé 03 (Lutéoline) qui se présente comme l'inhibiteur le plus actif vis-à-vis de l'angiotensine.

En termes de perspectives, ce travail pourra être complété et prolongé par une étude expérimentale *in vitro* et/ou *in vivo* afin de valider nos résultats et vérifier l'efficacité de l'approche *in silico*.

***Références
Bibliographique***

Références bibliographiques

A

- **Acconcia F.** (2020). The Network of Angiotensin Receptors in Breast Cancer, cells: 2-14.
- **Adjailia H.** (2018). Facteurs de risque nutritionnel de cancer du sein, sciences de la nature et de la vie. Mémoire de master, université abdelhamid ibn badis- mostaganem, 68p.
- **Agarwal S and Mehrotra R.** (2016). An overview of Molecular. JSM Chemistry, 4(2):1024.
- **Aïm-Eusébi A, Prothon E, Majerholc C, Barger D, Yazdanpanah Y and Aubert J.** (2018). The acceptability and effectiveness of a questionnaire for the identification of risk factors for hiv and hepatitis b and c: an observational study in general practice, European journal of general practice, 24:60-67.
- **Alara OR, Abdurahman NH and Ukaegbu CI.** (2021). Extraction of phenolic compounds: A review. Current Research in Food Science, 4: 200-214.
- **Asses Y.** (2011). Conception par modélisation et criblage in silico d'inhibiteurs du récepteur c-met. Thèse de doctorat : faculté de chimie informatique et théorique. Université hanripoincare.

B

- **Barrero AF and Roldan EJAM.** (1990). Flavonoids en el Género Achillea. ARS Pharmaceutica, (1-2):1-9.
- **Bensegueni A.** (2007). Etude théorique des métabolites secondaires des végétaux et des composés de synthèse sur le plan de l'activité biologique: simulation par docking (arrimage) moléculaire sur la lipoxygénase et la cyclooxygénase. Thèse de doctorat : Biochimie appliqué: Université Mentouri de Constantine. Algérie .P :76.
- **Berman HM , Westbrook J, Feng Z, Gilliland G, Bhat TN, Weissig H...& Bourne PE.** (2000). The Protein Data Bank. Nucleic Acids Research, 28(1):235-242.
- **Birot Y.** (2018). Les forêts, sources de compléments alimentaires, suppléments nutritionnels et alicaments. Santé Publique HS1(S1) : 33 à 34.
- **Blay J.** (2006). Les thérapeutiques ciblées du cancer : not lost in translation, John libbey, 93 :799-804.

Références bibliographiques

- **Boros B, Jakabova S, Dornyei A, Horvath G, Pluhar Z, Kilar F and Felinger A.** (2010). Détermination de composés poly phénoliques par chromatographie liquide-spectrométrie de masse chez les espèces *Thymus*, *Journal de chromatographie A*, 1217(51) :7972-7980.
- **Bouchemella N.** (2018). Contribution à l'étude et à la cartographie de quelques types de cancer (cancer du sein, cancer de la prostate et cancer colorectal) répertoriés dans la Wilaya de Jijel. Mémoire de master, Université Med-SeddikBenyahia – Jijel.
- **Boucherit H, Chikhi A, Bensegueni A, Merzoug A, Hioual KS and Mokrani H.** (2013). L'amarrage moléculaire: une nouvelle approche pour lutter contre le développement de la tuberculose. *Rev. Microbiol. Ind. san et environn*, 7(2), 133-149.
- **Bouhaous L.** (2022). Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de quelques plantes utilisées contre le cancer dans la phytothérapie traditionnelle en Algérie. Thèse de doctorat Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. Université ibn khaldountiaret(Algérie).
- **Brennan P, Davey-Smith GMD, FRS.** (2022). Identifying Novel Causes of Cancers to Enhance Cancer Prevention: New Strategies Are Needed. *JNCI J Natl Cancer Inst*, 114(3): 359.
- **Bruneton J.** (1999). Pharmacognosie et photochimie des plantes médicinales. Paris: Edition (3^{ème}) TEC ET DOC, EM inters .P:228.
- **Brut M.** (2009). Nouvelle approche méthodologique pour la prise en compte de la flexibilité dans les interactions entre molécules biologiques : Les Modes Statique. Thèse de doctorat en Nano physique. Université de l'université Toulouse III-Paule Sabatier. France: 146.

C

- **Chamandy A.** (2022). Etude des molécules bioactives et de leurs activités chez deux espèces d'astragales utilisées dans la médecine traditionnelle : *Astragalusemarginatus* Labill et *Astragaluscoluteoides* Will. thèse de doctorat : faculté des sciences chimiques. Université de Strasbourg.
- **Chikhi A et Bensegueni A.** (2008). Docking Efficiency Comparison of Surflex, a Commercial Package and Arguslab, a Licensable Freeware. *Journal of Computer Science & Systems Biology*, 1:081-086.

Références bibliographiques

- **Chira K, Suh J, Saucier C and Teissèdre PL.** (2008).Les poly phenols du raisin. *Phytothérapie*, 6 (2):75-82.
- **Clifford MN.** (1999).Appendix 1.A nomenclature for phenols with special reference to tea Washington, DC, CRC Press, Boca Raton Florida, 41(5):393-397.
- **Cooper G.** (1997).La cellule une approche moléculaire (3 éd.).Paris.
- **Corvol P.** (2004).82 - Peptidyl-dipeptidase A/angiotensin I-converting enzyme, academic press: 332-346.
- **Croteau R , Kutchan MT, Lewis NG, Buchanan B, Gruissem WJ.** (2002).Natural products (secondary metabolites).*Biochemistry & Molecular Biology of Plants*. California: Edition American Society of Plant Physiologists: 1250-1318.

D

- **D'Archivio M, Filesi C, Di Benedetto R , Giovannini C and Masella R.** (2007).Poly phenols, dietary sources and bioavailability.*Annali-dellistituto-Superiore-Di-Sanita*, 43(4):348-361.
- **Doulton TWR, He FJ, Mac Gregor GA.** (2005). Systematic review of combined angiotensin – converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension.*Hypertension* (45):880-886.
- **Drobni Z , Michielin O, Quinaglia T , Zlotoff D , Zubiri L , Gilman H , Supraja S , Merkely B , Muller V , Sullivan R , Reynolds K , Pittet M , Jain R , Neilan T.**(2022). Renine angiotensin aldosterone system inhibitors and survival in patients with hypertension treated with immune checkpoint inhibitors. *European journal of cancer*, 108-118.
- **Duhovny D, Nussinov R and Haim JW.** (2002).Efficient Unbound Docking of Rigid Molecules. *International workshop on algorithms in bioinformatics*, Springer: 185-200.

E

- **Errahmane KK.** (2020).Conception de nouvelles molécules bioactives à activité antiémétique par des méthodes basées sur la modélisation moléculaire. Thèse doctorat : Science et technologie, Université Ferhat Abbas-Sétif.

Références bibliographiques

- **Esfahani K , Roudaia L , Buhlaiga N ,Del Rincon SV , Papneja N and Miller WH.**(2020). A review of cancer immunotherapy: from the past, to the present, to the future.Oncology .P:87-97.

F

- **Fan J, Fu A and Zhang L.** (2019).Progress in molecular docking .Quantitative Biology,7:83-89.
- **Frédéric E.** (2022).Les phénols et polyphénols, site <http://fred.elie.fr> 1-38.

G

- **Genoux E.** (2011).Dérivés de flavonoïdes et de vérapamil comme ligands des transporteurs MRP1 et ABCG 2 : de la conception à l'activité anticancéreuse .Thèse doctorat : Faculté de Biochimie. Université de Grenoble (France).
- **Gerald K.** (2010).Biologie cellulaire et moléculaire :Concepts and expériences. De Boeck Supérieur.
- **Glaab E.** (2016).Building a virtual ligand screening pipeline using free software: a survey. Briefings in Bioinformatics, 17 (2):352-366.
- **Goyzueta-Mamani LD, Barazorda-Ccahuan HL, Chavez-Fumagalli MA, Alvarez KL, Aguilar-Pineda JA, Vera-Lopez KJ. et al** (2022).In silico Analysis of Metabolites from Peruvian Native Plants as Potential therapeutics against Alzheimer Disease.Molecules,27(3):918.
- **Grosdidier A.**(2007).Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives. Thèse de doctorat en pharmacie .Grenoble : Université Joseph Fourier .France. P:90.
- **Guedes IA, Magalhaes CA and Dardenne LE.**(2014).Receptor-ligand molecular docking .Biophysical Reviews,6:75-87.
- **Guibedj D.** (2020).Les complexes métallique du methoxyphenyl N-sulfamoyloxazolidinone avec Cu (II) et Co (II) : Mise en évidence étude par DFT/B3LYP(B2PLYP) et docking moléculaire. Thèse doctorat : Chimie .Université de Guelma.

H

- **Han XH, Hong SS, Hwang JS, Lee M and Ro JS.** (2007). Monoamine Oxidase Inhibitory Components from *Cayratia japonica*. *Archives of Pharmacological Research*, 30(1):13-17.
- **Hanif AU, Lukis PA and Fadlan A.** (2020). Pengaruh Minimizes Energies MMFF94 dengan MarvinSketch dan Open Babel PyPxl pada Penambatan Molecular Turunan Oksindolol Tersubstitusi. *Alchemy: Journal of Chemistry*, 8(2):33-40.
- **Heberlé G and Azevedo WF.** (2011). Bio-inspired algorithms applied to molecular docking simulations. *Current medicinal chemistry*, 18(9):1339-1352.
- **Hejmadi M.** (2014). Introduction to cancer biology. P: 5-38.
- **Held U.** (2010). Pièges des corrélations : les coefficients de Pearson et de Spearman. *Forum Med Suisse*, 10 (38):652-653.
- **Helen M, Westbrook J, Feng Z, Gilliland G, Bhat T, Weissig H, Llya N and Philip E.** (2000). The protein data bank. *Nucleic Acids Research*, 28(1):235-242.
- **Helperin I, Ma B, Wolfson H, Nussinov R.** (2002). Principles of dockings: an overview of search algorithms and a guide to scoring functions. *Proteins: Structure, Function and Bioinformatics*, 47: 409-443.
- **Hoffer L.** (2013). Développement et validation du logiciel S4MPLE : Application au docking moléculaire et à l'optimisation de fragments assistée par ordinateur dans le cadre du fragment-based drug design. *Médecine humaine et pathologie. Thèse doctorat : Chimie, Université de Strasbourg .France .P :165.*
- **Hutchison GH, Morle C, James C, Swain C, DeWinter H, Vandermeersch T, O'Boyle NM.** (2021). Open Babel Documentation: 239.

I

- **Ishikane S and Takahashi-Yanaga F.** (2018). The role of angiotensin II in cancer metastasis: Potential of rennin-angiotensin system blockade as a treatment for cancer metastasis. *Biochemical Pharmacology*, 151:96-103.

J

- **Jain A.** (2006). Scoring Functions For Protein-ligand Docking. *Current Protein and peptide Science*, 7(5):407-420.

Références bibliographiques

- **Jégu J.** (2015).Cancer ultérieur chez les survivants d'un premier cancer: incidence et impact sur la survie. Thèse de doctorat : école doctorale des sciences de la vie et de la santé, université de Strasbourg.

K

- **Kanouni KE.** (2020).Conception de nouvelles molécules bioactives à activité antiémétique par des méthodes basées sur la modélisation moléculaire. Thèse du doctorat : Faculté de Sciences et technologie. Université Ferhat ABBAS-SETIF1.
- **Kening Y, Vincenzo DL, Normand B.** (1995).Creation of metabolic sink for tryptophan alters the phenylpropanoid pathway and the susceptibility of potato to phytophthora infestans. *The plant cell* 7:1787-1799.
- **Kerwin SM.**(2010).ChemBioOffice Ultra 2010 Suite. *Journal of the American Chemical Society*, 132(7):2466-2467.
- **Khasmi M and Farh M.** (2023).Impact des plantes médicinales sur le rein. *Biologie médicale*, 2(5):100.
- **Kim S, Cheng T, He S, Thiessen PA, Li Q, Gindulyte A and Bolton E.** (2022).PubChem Protein, Gene, Pathway, and Toxonomy Data Collections: Bridging Biology and Chemistry through Target-Centric Views of PubChem Data. *Journal of Molecular Biology*, 434:167514.
- **Kim S, Jie C, Tiejun C, Asta G, Jia H, Siqian H, Qingliana L, Benjamin A, Paul SA, Yu B, Zaslavsky L, Jian Z and Evan E.**(2019).PubChem 2019 update: improved access to chemical data *Nucleic Acids Res*,47(D1):D1102-9.
- **Kitchen DB, Decornez H, Furr JR and Bajorath J.**(2004).Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and application. *Drug discovery*, 3:935-949.
- **Kramer B, Rarey M and Lengauer T.**(1999).Evaluation of the FlexX Incremental Construction Algorithm for Protein-Ligand Docking. *PROTENIS: Structure, Function, and Genetics*, 37:223-241.

L

- **Labieniec M, Gabryelak T, Falcioni G.**(2003).Antioxidant and pro-oxidant effects of tannins in digestive cells of the freshwater mussel, *Unio tumidus*, *Mutation Research*,539:19-28.
- **Laguna O.** (2019).Valorisation des composés phénoliques des tourteaux colza et tournesol: du fractionnement des matières premières vers la synthèse de molécules

multifonctionnelles. Thèse doctorat : Biochimie et physicochimie alimentaire.

Université de Montpellier.

- **Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW and Feeney PJ.** (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 23:3-25.

M

- **Macari G, Toli D, Pasquadibisceglie A and Polticelli.** (2022). Docking App RF: A State-of-the-Art Novel Scoring Function for Molecular Docking in a User-Friendly Interface to AutodockVina. *International Journal of Molecule Sciences*, 21:9548.
- **Macheix J, Fleuriet A and Jay-Allemand C.** (2005). Les composés phénoliques des végétaux : un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. *Presses polytechniques et universitaires romandes*:1-76.
- **Mahapatra S, Prasad A, Haque F, Ray S, De B, Sekhar Ray S.** (2015). *In silico* investigation of black tea components on α -amylase, α -glucosidase and lipase, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, Vol. 5 (12): 042-047.
- **Maolin T, Shuzhen C, Weihong L and Ming D.** (2018). Advancement and prospects of bioinformatics analysis for studying bioactive peptides from food-derived protein Sequence, structure and functions. *Trends in analytical Chemistry*, 105:1-17.
- **Martin A and Andriantsitohaina R.** (2002). Mécanismes de la protection cardiaque et vasculaire des polyphénols au niveau de l'endothélium cellular mechanism of vasculo-protection induced by polyphénols on the endothélium, *Annales de Cardiologie et d'Angéologie*, 51(6) :304-315.
- **Mathias L.** (2006). Larousse Médical: une encyclopédie médicale sur CD-ROM <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/cancer/11745>.
- **Meiler J and Baker D.** (2006). RosettaLigand : Small Molecule Docking With Full Side-Chain Flexibility. *PROTENIS: Structure, Function, and Bioinformatics*, 65:538-548.
- **Merzoug A, Chikhi A, Bensegueni A, Boucherit H, Hioual KS, Mokrani EH and Teniou S.** (2012). Conception *in silico* de nouveaux anti pneumocoques par l'inhibition de la peptide. *Les technologies de laboratoire*, 7(27).
- **Mihasan M.** (2012). What *in silico* molecular docking can do for the 'bench-working biologists'. *Journal Biosci*, 37(6):1089-1095.

Références bibliographiques

- **Miteva AM, Violas S, Montes M, Gomez D, Tuffery P and Villoutreix BO.** (2006).FAF-Drugs: free ADME/tox filtering of compound collections. *Nucleic Acids Research*, 34:738-744.
- **Mohsen M, Hamed A, Anwar M, Mohamed N and Soliman AM.**(2010).Synthesis,antitumor activity and molecular docking study of novel Sulfonamide-Schiff's bases ,thiazolidinones ,benzothiazinones and their C-nucleoside derivatives. *European Journal of medicinal chemistry*, 45572-580.
- **Mokrani EH, Bensegueni A, Chikhi A, Teniou S, Merabti B, Boucherit H.** (2012).Mise en évidence par criblage virtuel d'un nouveau inhibiteur xanthinique de la DPP4 pour le traitement du diabète de types 2 .Les technologies de laboratoire ,7(27) :1-48.
- **Monge A.** (2006).Création et utilisation de chimio thèque optimisées pour la recherché "In silico" de composés bioactifs. Thèse de doctorat en chimie Informatique et théorique. Université d'Orléans. France. P: 154.
- **Morris GM and Lim-Wilby M.**(2008).Molecular Docking, Molecular Modeling of Proteins,(443):365-382.

N

- **Nacz M and Shahidi F.**(2004).Extraction and analysis of in food. *Journal of chromatography A*, 1054(2):95- 111.
- **Nileeka B.** (2011). Plant Flavonoids as angiotensin converting enzyme inhibitors in regulation of hypertension, *Functional Foods in Health and Disease*, 1(5):172-188.

O

- **Ounthaisong U and Tanguenvongwatana P.**(2017).Cross-docking study of Flavonoids against tyrosinase enzymes using PyRx 0,8 Virtual screening tool .*Thai Journal of pharmaceutical sciences (TJPS)*,41 :189.

P

- **Pedro HM, Torres A, Ana CR, Sodero Paula J, Floriano P and Silva J.**(2019).Key Topics in molecular docking for drug design. *International Journal of molecular Science*, (20):4574.

R

- **Ravall and KGanatra T.** (2022).Basics types and application of molecular docking :A review .IP International Journal of Comprehensive and Advanced Pharmacology,7(1) :12-16.
- **Rosignoli S and Paiardini A.**(2022).Boosting the Full Potential of PyMol with Structural Biology Plugins,Biomolécules,12(12):1212-1764.
- **Rutuja P, Sachin H, Rohane.**(2021).Role of auto dock vina in PyRx Molecular Docking. Asian. Journal Research chemistry, 14(2):132.

S

- **Saoussens L.**(2016).Etude docking et synthèse de dérivés de xanthone:voie d'accès à de nouveaux inhibiteurs de l'alpha-glucosides. Thèse du doctorat : Chimie Organique Appliquée .Université BADJI MOKHTAR-ANNABA.
- **Schulz-Gasch T and Stahl M.**(2004).Scoring Functions for Protein-Ligand Interactions: A Critical Perspective .Drug Discovery Today :Technologies ,1:231-239.
- **Sehil M.** (2021) .Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de la tyrosine kinase EGFR .Mémoire de master, Université Mohamed khider de Biskra.
- **ShenJ,Huang Y ,Huang Y ,Wang M ,Hong X, Song X ,Zou X ,Pan Y ,Ling W ,Zhu M ,Zhang X ,Sui Y and Zhao H.** (2016).Renine angiotensin system blockade for the risk of cancer and death. Journal of the Renine angiotensin aldosterone system.P:1-14.
- **Shibata D, Slusarenko A, Casey R, Hildebrand D and Bell E.**(1994).Lipoxygenases. Plant Molecular Biology Reporter P: 12.41.
- **Shin I and Takahashi-Yanga F.**(2018).The role of angiotensin II in cancer metastasis: Potential of renin-angiotensin system blockade as a treatment for cancer metastasis, elsevier, 151:96-103.
- **Soudani W, Bouachrine M, Zaki H, ZohraHadjadj FA.**(2022).Docking moléculaire de 2-Chloroéthylnitrososulfamides à potentiellanticancéreuxcytotoxiquealkylant. RHAZES: Green and Applied Chemistry, 15:24-26.
- **Sousa SF, Fernandes PA and Ramos MJ.**(2006).Protein-ligand docking :Current status and future challenger.proteins,65:15-26.

Références bibliographiques

- **Stephen K, Helen BM, Berman Gerard J, Kleywegt John L, Nakamura MH and Velankar S.**(2017).Protein Data Bank(PDB):The single global macromolecular structure archive. Protein Crystallography: Methods and protocols, methods in molecular biology, 1607:627-641.

T

- **Tahir M, Baharuddin M and Najib A.**(2023).In silico screening of brotowali (*Tinosporacrispa* L.) chemical compounds as alpha-glycosidase inhibitor using the pyrprogram.AIP Conference Proceedings 2595,050009.
- **Teniou S.** (2012).Conception in silico de nouveaux anti pneumocoque par l'inhibition de la peptide déformylase. Les technologies de laboratoires, 7(27):1-40.
- **Thiriou E.** (2009).Modélisation de la reconnaissance et de la catalyse enzymatiques : Développements méthodologiques et détermination du mécanisme des méthionines Sulfoxyde réductases de classe A. Thèse de doctorat : Chimie informatique et théorique. Université de Nancy. France P: 291.
- **Timo GO, Reis R, Melo AF and Costa TV.**(2019).Predictive power of in silicoapproche to evaluate chemicals against M tuberculosis: A systematic review. Pharmaceuticals 12(3):135.
- **Torres PHM, Sodero ACR , Jofily P and Silva-Jr FP.** (2019). Key Topics in Molecular Docking for Drug Design. International Journal of Molecular Sciences, 20(18):4574.
- **Traore M.**(2016).Synthèse et études de modélisation dans l'optimisation de la sélectivité de nouveaux agents antiparasitaires inspirés de produits naturels. Thèse de doctorat : Génétique. University Grenoble Alpes. France: 188.
- **Truzzi F, Tibaldi C, Zhang Y, Dinelli G and D'Amen E.**(2021).An Overview on Dietary Polyphénols and Their Biopharmaceutical Classification System (BCS).International Journal of Molecular Sciences,22:5514.

V

- **Van vuuren R.J, Michelle H V,Anne ET and Annie MJ.** (2015).Antimitotic drugs in the treatment of cancer. Cancer ChemotherPharmaco, 76:1101-1112.
- **Velazquez-Libera JL, Duran-verdugo F, Valdes-Jimenez A, Nunez-vivanco G and Julio C.** (2020).Lig RMSD :Un serveur Web pour l'appariement automatique des

Références bibliographiques

structures et les calculs de RMSD entre des composés identiques et similaires dans l'amarrage protéine-ligand .Bioinformatique, 36(9) :2912-2914.

- **Vieth M, Hirst JD, Kolinski A and Brooks CL.**(1998).Assessing energy functions for flexible docking. Journal of Computational Chemistry, 19 (14):1612-1622.

W

- **Wang R, Lu Y, Fang X and Wang S.**(2004).An Extensive test of 14 Scoring functions using the PDB bind refined set of 800 protein-ligand complexes. Journal Chemistry Info .Comp. Science, 44:2114-2125.

X

- **Xavier B and Soliva R.** (2006).Molecular modeling molecular biosystems, (2):660-681.

Y

- **Yaseen Khan et Kumar.** (2019).Mécanisme et cinétique d'inhibition de fractions guidées par bio essai de plantes médicinales et d'aliments indiens en tant qu'inhibiteurs de l'ECA. Journal de médecine traditionnally et complementary, 9(1):73-84.

Z

- **Zsoldos Z, Reid D, Simon A, Sadjad B and Peter Johnson A.**(2006).EHITS: An innovative approach to the docking and scoring function problems. Current Protein and peptide Science, 421-435.

Annexes

Annexe N° 1

Quercétine (-8 ,8)

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
Angiotenion_quercetin_miniz	-8.8	0	0.0	0.0
Angiotenion_quercetin_miniz	-8.1	1	1.535	6.59
Angiotenion_quercetin_miniz	-7.9	2	18.048	22.051
Angiotenion_quercetin_miniz	-7.8	3	1.649	3.109
Angiotenion_quercetin_miniz	-7.6	4	1.689	6.798
Angiotenion_quercetin_miniz	-7.2	5	2.002	3.606
Angiotenion_quercetin_miniz	-6.9	6	17.611	20.677
Angiotenion_quercetin_miniz	-6.9	7	3.121	6.494
Angiotenion_quercetin_miniz	-6.9	8	7.182	8.993

Rutine (-8 ,4)

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
Angiotenion_Rutine_miniz_	-8.4	0	0.0	0.0
Angiotenion_Rutine_miniz_	-8.3	1	2.451	6.85
Angiotenion_Rutine_miniz_	-7.6	2	2.122	6.266
Angiotenion_Rutine_miniz_	-6.6	3	2.365	6.547
Angiotenion_Rutine_miniz_	-5.7	4	1.514	1.984
Angiotenion_Rutine_miniz_	-5.6	5	1.574	2.275

Isoquercétine (-7 ,9)

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
Angiotensine_isoquercetine	-7.9	0	0.0	0.0
Angiotensine_isoquercetine	-7.9	1	1.976	7.88
Angiotensine_isoquercetine	-7.5	2	1.659	2.517
Angiotensine_isoquercetine	-7.1	3	2.894	7.144
Angiotensine_isoquercetine	-7.0	4	2.157	7.547
Angiotensine_isoquercetine	-6.9	5	2.946	6.417
Angiotensine_isoquercetine	-6.8	6	2.54	4.22
Angiotensine_isoquercetine	-6.8	7	2.647	4.349
Angiotensine_isoquercetine	-6.7	8	2.652	4.74

Acideellagique (-8 ,0)

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
Angiotensin_acide_ellagique_miniz	-8.0	0	0.0	0.0
Angiotensin_acide_ellagique_miniz	-8.0	1	0.054	6.03
Angiotensin_acide_ellagique_miniz	-7.8	2	1.15	4.955
Angiotensin_acide_ellagique_miniz	-7.8	3	1.135	3.633
Angiotensin_acide_ellagique_miniz	-7.6	4	8.877	11.351
Angiotensin_acide_ellagique_miniz	-7.4	5	2.902	6.228
Angiotensin_acide_ellagique_miniz	-7.4	6	3.181	6.718
Angiotensin_acide_ellagique_miniz	-7.4	7	8.586	11.345
Angiotensin_acide_ellagique_miniz	-7.4	8	1.074	4.674

Acidegallique (-6 ,1)

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
Angiotenion_acide_gallique.miniz	-6.1	0	0.0	0.0
Angiotenion_acide_gallique.miniz	-6.1	1	0.035	2.33
Angiotenion_acide_gallique.miniz	-6.1	2	1.527	4.575
Angiotenion_acide_gallique.miniz	-5.8	3	1.091	4.002
Angiotenion_acide_gallique.miniz	-5.8	4	2.431	3.081
Angiotenion_acide_gallique.miniz	-5.7	5	2.069	3.315
Angiotenion_acide_gallique.miniz	-5.6	6	15.572	17.134
Angiotenion_acide_gallique.miniz	-5.5	7	15.582	17.039
Angiotenion_acide_gallique.miniz	-5.4	8	1.938	4.345

Resvératrol (-8 ,1)

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
Angiotenion_acide_resveratrol_miniz	-8.1	0	0.0	0.0
Angiotenion_acide_resveratrol_miniz	-8.0	1	0.142	1.97
Angiotenion_acide_resveratrol_miniz	-7.8	2	1.543	7.201
Angiotenion_acide_resveratrol_miniz	-7.6	3	1.663	7.142
Angiotenion_acide_resveratrol_miniz	-7.3	4	15.973	19.089
Angiotenion_acide_resveratrol_miniz	-7.2	5	16.507	20.098
Angiotenion_acide_resveratrol_miniz	-7.1	6	15.993	19.16
Angiotenion_acide_resveratrol_miniz	-7.1	7	16.828	20.328
Angiotenion_acide_resveratrol_miniz	-6.6	8	2.533	3.151

Acide syringique (-5 ,8)

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
Angiotenion_acide_syringique.miniz	-5.8	0	0.0	0.0
Angiotenion_acide_syringique.miniz	-5.7	1	0.28	3.425
Angiotenion_acide_syringique.miniz	-5.7	2	1.49	2.044
Angiotenion_acide_syringique.miniz	-5.6	3	18.382	20.729
Angiotenion_acide_syringique.miniz	-5.5	4	18.726	21.071
Angiotenion_acide_syringique.miniz	-5.5	5	19.32	21.769
Angiotenion_acide_syringique.miniz	-5.5	6	1.663	4.734
Angiotenion_acide_syringique.miniz	-5.5	7	1.411	3.823
Angiotenion_acide_syringique.miniz	-5.4	8	4.635	7.017

Acide vanillique (-6,0)

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
Angiotenion_acide_vanillique_miniz	-6.0	0	0.0	0.0
Angiotenion_acide_vanillique_miniz	-5.8	1	1.278	2.132
Angiotenion_acide_vanillique_miniz	-5.7	2	2.137	2.787
Angiotenion_acide_vanillique_miniz	-5.6	3	2.457	3.349
Angiotenion_acide_vanillique_miniz	-5.4	4	1.966	4.118
Angiotenion_acide_vanillique_miniz	-5.3	5	14.72	16.137
Angiotenion_acide_vanillique_miniz	-5.2	6	14.561	15.381
Angiotenion_acide_vanillique_miniz	-5.1	7	13.982	15.626
Angiotenion_acide_vanillique_miniz	-5.1	8	14.595	15.229

Quercitrine (-7,6)

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
Angiotenion_quercitrine_miniz	-7.6	0	0.0	0.0
Angiotenion_quercitrine_miniz	-7.2	1	4.953	9.147
Angiotenion_quercitrine_miniz	-6.9	2	4.136	7.715
Angiotenion_quercitrine_miniz	-6.7	3	2.856	6.309
Angiotenion_quercitrine_miniz	-6.6	4	1.939	5.0
Angiotenion_quercitrine_miniz	-6.6	5	1.697	5.096
Angiotenion_quercitrine_miniz	-6.3	6	3.044	7.685
Angiotenion_quercitrine_miniz	-6.1	7	2.261	6.525
Angiotenion_quercitrine_miniz	-6.0	8	1.64	4.803

Schaftoside (-9, 3)

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
Angiotenion_Schaftoside	-9.3	0	0.0	0.0
Angiotenion_Schaftoside	-8.9	1	1.711	4.361
Angiotenion_Schaftoside	-8.6	2	2.3	4.574
Angiotenion_Schaftoside	-8.5	3	1.932	4.871
Angiotenion_Schaftoside	-8.5	4	1.698	4.637
Angiotenion_Schaftoside	-8.3	5	1.877	4.6
Angiotenion_Schaftoside	-8.2	6	2.104	9.385
Angiotenion_Schaftoside	-8.0	7	1.403	2.357
Angiotenion_Schaftoside	-8.0	8	2.004	9.173

Apigénine (-8,9)

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
1o86(S)_Apeginin_minimized	-8.9	0	0.0	0.0
1o86(S)_Apeginin_minimized	-8.1	1	1.634	3.622
1o86(S)_Apeginin_minimized	-8.0	2	1.237	2.575
1o86(S)_Apeginin_minimized	-7.9	3	17.86	21.753
1o86(S)_Apeginin_minimized	-7.6	4	16.582	19.631
1o86(S)_Apeginin_minimized	-7.4	5	1.898	6.922
1o86(S)_Apeginin_minimized	-7.3	6	16.908	20.221
1o86(S)_Apeginin_minimized	-7.0	7	16.41	19.916
1o86(S)_Apeginin_minimized	-7.0	8	3.479	6.624

Acide caféique (- 6,4)

Ligand »	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
1o86(S)_Caffeic_acid_minimized	-6.4	0	0.0	0.0
1o86(S)_Caffeic_acid_minimized	-6.3	1	1.247	2.021
1o86(S)_Caffeic_acid_minimized	-6.3	2	2.749	6.985
1o86(S)_Caffeic_acid_minimized	-6.2	3	14.785	16.806
1o86(S)_Caffeic_acid_minimized	-6.2	4	1.505	2.086
1o86(S)_Caffeic_acid_minimized	-6.0	5	17.621	19.388
1o86(S)_Caffeic_acid_minimized	-6.0	6	15.318	16.136
1o86(S)_Caffeic_acid_minimized	-6.0	7	17.579	19.533
1o86(S)_Caffeic_acid_minimized	-5.9	8	16.805	18.718

Acide chlorogénique (-8,2)

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
1o86(5)_chlorogenic_acid_minimized	-8.2	0	0.0	0.0
1o86(5)_chlorogenic_acid_minimized	-8.2	1	18.513	21.207
1o86(5)_chlorogenic_acid_minimized	-7.2	2	18.125	21.839
1o86(5)_chlorogenic_acid_minimized	-7.1	3	18.361	20.865
1o86(5)_chlorogenic_acid_minimized	-7.0	4	19.244	22.013
1o86(5)_chlorogenic_acid_minimized	-6.8	5	18.807	21.717
1o86(5)_chlorogenic_acid_minimized	-6.8	6	17.326	22.33
1o86(5)_chlorogenic_acid_minimized	-6.6	7	23.87	26.149
1o86(5)_chlorogenic_acid_minimized	-6.5	8	17.66	23.323

Hespéridine (-9,2)

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
1o86(5)_Hesperidine_minimized	-9.2	0	0.0	0.0
1o86(5)_Hesperidine_minimized	-9.1	1	1.884	2.596
1o86(5)_Hesperidine_minimized	-8.8	2	2.292	4.456
1o86(5)_Hesperidine_minimized	-8.4	3	2.758	9.374
1o86(5)_Hesperidine_minimized	-8.0	4	2.629	10.121
1o86(5)_Hesperidine_minimized	-8.0	5	2.386	9.824
1o86(5)_Hesperidine_minimized	-6.6	6	2.734	5.184
1o86(5)_Hesperidine_minimized	-6.6	7	3.086	9.146

Acide Apigénine (-8 ,9)

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
1o86(5)_Apiginin_minimized	-8.9	0	0.0	0.0
1o86(5)_Apiginin_minimized	-8.1	1	1.634	3.622
1o86(5)_Apiginin_minimized	-8.0	2	1.237	2.575
1o86(5)_Apiginin_minimized	-7.9	3	17.86	21.753
1o86(5)_Apiginin_minimized	-7.6	4	16.582	19.631
1o86(5)_Apiginin_minimized	-7.4	5	1.898	6.922
1o86(5)_Apiginin_minimized	-7.3	6	16.908	20.221
1o86(5)_Apiginin_minimized	-7.0	7	16.41	19.916
1o86(5)_Apiginin_minimized	-7.0	8	3.479	6.624

Acide protocatéchuque (-6,4)

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
1o86(5)_protocatechuc_acid	-6.4	0	0.0	0.0
1o86(5)_protocatechuc_acid	-5.8	1	1.164	4.062
1o86(5)_protocatechuc_acid	-5.8	2	1.245	4.428
1o86(5)_protocatechuc_acid	-5.7	3	1.53	4.138
1o86(5)_protocatechuc_acid	-5.6	4	1.439	4.318
1o86(5)_protocatechuc_acid	-5.5	5	14.014	15.356
1o86(5)_protocatechuc_acid	-5.4	6	2.097	2.673
1o86(5)_protocatechuc_acid	-5.3	7	14.456	15.762
1o86(5)_protocatechuc_acid	-5.2	8	13.62	15.074

Myricétine (-8,4)

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
1o86(5)_Myrecetin_minimezd	-8.4	0	0.0	0.0
1o86(5)_Myrecetin_minimezd	-8.1	1	0.4	1.686
1o86(5)_Myrecetin_minimezd	-7.9	2	1.455	6.749
1o86(5)_Myrecetin_minimezd	-7.8	3	1.394	6.972
1o86(5)_Myrecetin_minimezd	-7.6	4	18.273	22.452
1o86(5)_Myrecetin_minimezd	-7.3	5	1.447	3.194
1o86(5)_Myrecetin_minimezd	-7.0	6	2.117	7.188
1o86(5)_Myrecetin_minimezd	-7.0	7	2.475	4.526
1o86(5)_Myrecetin_minimezd	-7.0	8	2.616	4.377

Lutéoline (-8,9)

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
1o86(S)_luteoline_minimezed	-8.9	0	0.0	0.0
1o86(S)_luteoline_minimezed	-8.4	1	1.673	3.489
1o86(S)_luteoline_minimezed	-7.8	2	1.986	7.052
1o86(S)_luteoline_minimezed	-7.8	3	16.635	19.775
1o86(S)_luteoline_minimezed	-7.8	4	17.657	21.576
1o86(S)_luteoline_minimezed	-7.5	5	1.508	2.792
1o86(S)_luteoline_minimezed	-7.5	6	16.912	20.213
1o86(S)_luteoline_minimezed	-7.1	7	8.639	12.22
1o86(S)_luteoline_minimezed	-7.0	8	16.523	20.075

Kaempférol (-8,6)

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
1o86(S)_kaempferol_minimezed	-8.6	0	0.0	0.0
1o86(S)_kaempferol_minimezed	-8.0	1	1.35	2.945
1o86(S)_kaempferol_minimezed	-7.8	2	17.848	21.916
1o86(S)_kaempferol_minimezed	-7.7	3	1.613	6.383
1o86(S)_kaempferol_minimezed	-7.7	4	2.061	6.613
1o86(S)_kaempferol_minimezed	-7.4	5	1.5	3.341
1o86(S)_kaempferol_minimezed	-6.8	6	17.321	20.463
1o86(S)_kaempferol_minimezed	-6.8	7	3.254	6.408
1o86(S)_kaempferol_minimezed	-6.7	8	3.571	6.578

Épigallocatechine (-7,3)

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
Angiotensine_Epigallocatechin	-7.3	0	0.0	0.0
Angiotensine_Epigallocatechin	-6.9	1	1.581	3.145
Angiotensine_Epigallocatechin	-6.5	2	21.43	24.649
Angiotensine_Epigallocatechin	-6.3	3	22.373	25.519
Angiotensine_Epigallocatechin	-6.3	4	22.299	25.731
Angiotensine_Epigallocatechin	-6.2	5	22.327	25.763
Angiotensine_Epigallocatechin	-6.1	6	23.669	26.505
Angiotensine_Epigallocatechin	-5.6	7	23.34	27.269
Angiotensine_Epigallocatechin	-5.5	8	8.135	11.584

Catéchine (-7,7)

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
Angiotensine_catechine	-7.7	0	0.0	0.0
Angiotensine_catechine	-7.5	1	0.987	1.625
Angiotensine_catechine	-7.4	2	2.073	2.918
Angiotensine_catechine	-7.2	3	2.298	7.216
Angiotensine_catechine	-7.2	4	2.289	3.598
Angiotensine_catechine	-6.8	5	2.517	2.986
Angiotensine_catechine	-6.7	6	3.299	5.631
Angiotensine_catechine	-6.3	7	5.151	7.59
Angiotensine_catechine	-6.1	8	22.377	25.761

Annexe N° 2 :

N°	Composés phénoliques	Donneurs de ponts hydrogène (≤5)	Accepteurs de ponts hydrogène (≤10)	Masse moléculaire (≤500 Da)	Log P (-2 et 5)	Liaisons rotables (≤15)
01	Acide syringique	2	5	198,17	1,20	3
02	Acide vanillique	2	4	168,15	1,19	2
03	Acide gallique	4	5	170,12	0,59	1

Annexes

04	Acide caféique	3	4	180,16	0,94	2
05	Acide protocatéchique	3	4	154,12	0,88	1
06	Épigallocatechine	6	7	306,27	1,08	1
07	Quercitrine	7	11	448,38	0,64	3
08	Catéchine	5	6	290 ,27	1, 37	1
09	Isoquercétine	8	12	464,38	-0,36	4
10	Acide ellagique	4	8	302,19	0 ,94	0
11	Resvératrol	3	3	228,25	2,99	2

12	Acide chlorogénique	6	9	354,31	-0,45	5
13	Myricétine	6	8	318,24	1,39	1
14	Rutine	10	16	610,52	-1,06	6
15	Kaempférol	4	6	286,24	2,17	1
16	Quercétine	5	7	302,24	1,68	1
17	Lutéoline	4	6	286,24	1,97	1
18	Apigénine	3	5	270,24	2,46	1
19	Hespéridine	8	15	610,57	-0,55	7

20	Schaftoside	10	14	564,50	-1,68	4
-----------	--------------------	----	----	--------	-------	---

Abstract

Cancer is a very widespread disease in the world, with the number of people suffering from it constantly increasing. This disease is the second leading cause of death worldwide. In our work, we focused on the study of molecular docking used for the search for new angiotensin (ANG) inhibitors. For this we have used this technique. This study was assisted by the Auto Dock Vina program to understand the mode of interaction of 20 compounds with the enzyme angiotensin.

The results of molecular docking show that the ligands Schaftoside, Hesperidin, Luteolin and Apigenin are the best compounds selected which give the smallest value of the energies of interaction with the enzyme angiotensin. ADME filtering is used to predict and analyze pharmacokinetic properties. The results obtained show that the luteolin and apigenin ligands are within the acceptable range.

The *in silico* approach by Auto Dock Vina is therefore a reliable method that can contribute effectively to the development of new inhibitors of a given enzyme.

Keywords: Cancer, Angiotensin, Phenolic compounds, Molecular docking.

Résumé

Le cancer est une maladie très répandue dans le monde dont le nombre de personnes atteintes est en progression constante. Cette maladie constitue la deuxième cause de mortalité mondiale. Dans notre travail, nous nous sommes focalisés sur l'étude de docking moléculaire employé pour la recherche de nouveaux inhibiteurs de l'angiotensine (ANG). Pour cela nous avons fait appel à cette technique. Cette étude a été assistée par le programme Auto Dock Vina pour comprendre le mode d'interaction de 20 composés vis-à-vis l'enzyme angiotensine.

Les résultats de docking moléculaire montrent que les ligands Schaftoside, Hespéridine, Lutéoline et Apigénine sont les meilleurs composés sélectionnés qui donne la plus petite valeur des énergies d'interaction avec l'enzyme l'angiotensine. On utilise le filtrage ADME pour prédire et analyser les propriétés pharmacocinétiques. Les résultats obtenus montrent que les ligands lutéoline et apigéninesont dans la gamme acceptable.

L'approche *in silico* par Auto Dock Vinaet donc une méthode fiable pouvant contribuer de manière efficace au développement de nouveaux inhibiteurs d'un enzyme donnée.

Mots clés : Cancer, Angiotensine, Composés phénolique, Docking moléculaire.

ملخص

يعد السرطان من الأمراض المنتشرة في العالم ، حيث يتزايد باستمرار عدد الأشخاص الذين يعانون منه. هذا المرض هو السبب الرئيسي الثاني للوفاة في جميع أنحاء العالم. ركزنا في عملنا على دراسة الالتحام الجزيئي المستخدم للبحث عن مثبطات لفهم طريقة تفاعل Auto Dock Vina الجديدة. لهذا استخدمنا هذه التقنية. ساعد في هذه الدراسة برنامج (ANG) الأنجيوتنسين مركبًا مع إنزيم أنجيوتنسين.

هي أفضل Ligands Schaftoside و Hesperidin و Luteolin و Apigenin أظهرت نتائج الالتحام الجزيئي أن مركبات للتنبؤ بخصائص الحرائك ADME المركبات المختارة والتي تعطي أقل قيمة لطاقات التفاعل مع إنزيم أنجيوتنسين. تُستخدم تصفية الدوائية وتحليلها. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن تراكبات اللوتولينوالأبيجينين في النطاق المقبول ، وبالتالي فإن النهج في هو طريقة موثوقة يمكن أن تسهم بشكل فعال في تطوير مثبطات جديدة لإنزيم Auto Dock Vina السيليكو من قبل لإنزيم معين

الكلمات المفتاحية: السرطان ، الأنجيوتنسين ، المركبات الفينولية ، الالتحام الجزيئي