

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE DE SAÏDA - Dr MOULAY TAHAR



FACULTE DES SCIENCES  
Département de Chimie

## MEMOIRE

Présenté par:

***Khaouani Ikram***

*En vue de l'obtention du*

**Diplôme de Master en Chimie**

**Spécialité:** Chimie théorique et computationnelle

***Thème:***

**Criblage virtuel par Docking moléculaire des composés bioactives  
issues des plantes médicinales de la région de Saïda pour une mise  
en évidence d'un potentiel antiviral**

Soutenu le : 22/09/2020

*Devant le jury composé de:*

Président	<b><i>Dr. YAHIA CHERIF FATIMA</i></b>	<b>MCB</b>	<i>Université de Saida</i>
Encadreur	<b><i>Dr. BOUCHENTOUF SALIM</i></b>	<b>MCA</b>	<i>Université de Saida</i>
Examineur	<b><i>Dr. TOUHAMI MOUFIDA</i></b>	<b>MCB</b>	<i>Université de Saida</i>

*Année Universitaire*  
**2020-2021**

## **Remerciements**

*Au Nom de Dieu le Très Miséricordieux - le Tout Miséricordieux Que Dieu bénisse le Prophète Mohammed, Imam des Bienheureux et Sauvegarde Des Purifiés - ainsi que sa Noble Famille et ses Satisfaisants compagnons-*

*Amin Nous rendons grâce à Allah le Tout Puissant de nos avoir donné*

*La santé, le courage et la force, la patience et la volonté*

*Pour achever Ce travail.*

*Je tiens particulièrement à remercier mon encadrant*

*Mr BOUCHENTOUF SALIM, maître de conférences*

*À l'Université Moulay Taher de Saida, et chercheur au laboratoire*

*Des Substances naturelles et bioactives (LASNABIO)*

*De l'université de Tlemcen,*

*De m'avoir proposé le sujet de Mon mémoire. Pour ses conseils et pour tout*

*les Heures qu'il a Consacrées à diriger cette recherche.*

*Je le remercie aussi de son suivi permanent de mon travail*

*Ses remarques et suggestions*

*Nous remercions très sincèrement les membres de jury de ce mémoire mon*

*enseignante YAHIA CHERIF FATIMA et Mme TOUHAMI MOUFIDA*

*Pour avoir accepté d'examiner ce mémoire.*

*Enfin, un vif remerciement à tous mes enseignants surtout Mon enseignante*

*KADARI REKIA.*

***Khaouani Ikram***

## **Dédicace**

*Je dédie ce modeste travail qui est le fruit  
De mes efforts A ceux que j'aime le plus au  
Monde mes très chers parents pour leurs sacrifices  
Et leurs encouragements toute ma vie,  
Je Ne saurais jamais comment exprimer  
Mes sentiments Pour avoir veillé sur mon éducation,  
Jamais je ne peux les remercier assez de m'avoir donné le meilleur.  
Je dédie à toute ma famille en particuliers mes très chers frères  
Sid Ahmed Hichem Sofiane et mes adorables amis Nawal, Touta.  
Tous mes camarades de la promotion  
2020-2021 Chimie théorique et computationnelle  
Et a tous mes enseignants  
Qui M'ont enseigné durant mes années d'études.*

*A tous ceux qui me sont chères  
A tous ceux que j'aime.  
Je dédie ce travail*

**Khaouani Ikram**

## *Table des matières*

<b>INTRODUCTION GENERALE</b>	<b>01</b>
------------------------------	-----------

### **CHAPITRE I : La Chimie médicinale**

<b>1 Définitions et Objectifs, phases d'activité médicamenteuse, médicament</b>	<b>04</b>
1.1 Définitions et objectifs	04
1.2 Chimie médicinale et disciplines connexes	04
1.3 Médicaments et substances médicamenteuses	04
1.4 Étapes de développement des médicaments	04
<b>2 Phases d'activité médicamenteuse</b>	<b>05</b>
2.1 La phase pharmaceutique	05
2.2 La phase pharmacocinétique	05
2.3 La phase pharmacodynamique	05
2.4 La voie du développement de médicaments réussi	05
<b>3 Stratégies de recherche d'un nouveau prospect, composé, ou hypothèses de travail originales</b>	<b>06</b>
3.1 Technologies biophysiques	06
3.2 Méthodes computationnelles	06
<b>4 produits naturels en tant que produits pharmaceutiques</b>	<b>06</b>
Introduction	06
4.1 L'importance des produits naturels dans les médicaments; Découverte et développement	06
4.2 L'origine des produits naturels	07
4.3 L'impact des nouvelles méthodes de dépistage	07
4.4 Stratégie de découverte de principe actif	08
4.5 Screening in-silico depuis Database Mining	08
4.5.1 Introduction	08
4.5.2 Criblage à haut débit comme moyen robuste pour le Drug Discovery	09
4.5.3 L'informatique moléculaire dans la découverte de médicaments	09

<b>5 La mécanique moléculaire dans l'étude des molécules thérapeutiques</b>	<b>09</b>
<b>5.1 Principe</b>	<b>09</b>
<b>5.2 Le champ de force</b>	<b>10</b>
<b>5.3 Les différents termes énergétiques d'un champ de force</b>	<b>10</b>
<b>5.4 Energie intermoléculaire (termes liés)</b>	<b>11</b>
<b>5.4.1 Énergie de liaison</b>	<b>11</b>
<b>5.4.2 Énergie de flexion</b>	<b>12</b>
<b>5.4.3 Énergie de torsion</b>	<b>12</b>
<b>5.5 Energie intermoléculaire (termes non liés)</b>	<b>13</b>
<b>5.5.1 Energie d'interaction de Van der Waals</b>	<b>13</b>
<b>5.5.2 Energie d'interaction électrostatique</b>	<b>13</b>
<b>5.5.3 Energie des liaisons hydrogène</b>	<b>14</b>
<b>5.6 Les différents champs de force de la modélisation moléculaire</b>	<b>14</b>
<b>5.6.1 Merck Molecular Force Field (MMFF94)</b>	<b>14</b>
<b>5.6.2 Chemistry at HARvard Molecular Mechanics (CHARMM)</b>	<b>14</b>
<b>5.6.3 Optimized Potentials for Liquid Simulations (OPLS)</b>	<b>15</b>
<b>5.6.4 Generalized AMBER Force Field (GAFF)</b>	<b>15</b>
<b>6 La dynamique moléculaire</b>	<b>15</b>
<b>6.1 Principe</b>	<b>15</b>
<b>7 Les méthodes quantiques</b>	<b>16</b>
<b>7.1 Méthode Semi-empirique</b>	<b>16</b>
<b>7.1.1 Approximation Zero Differential Overlap (ZDO)</b>	<b>17</b>
<b>7.1.2 Approximation Complete Neglect of Differential Overlap (CNDO)</b>	<b>17</b>
<b>7.1.3 Approximation INDO (intermediate Neglect of Differential Overlap)</b>	<b>17</b>
<b>7.1.4 Approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap)</b>	<b>18</b>
<b>7.1.4.1 MNDO (Modified Neglect Diatomic Overlap)</b>	<b>18</b>
<b>7.1.4.2 AM 1 (Austin Model 1)</b>	<b>18</b>
<b>7.1.4.3 PM 3 (Parametric Method 3)</b>	<b>18</b>
<b>7.2 Méthode ab-initio</b>	<b>18</b>

7.2.1 Calcul Hartree Fock (HF)	19
7.2.2 Quantum Monte Carlo (QMC)	19
8 Docking moléculaire Nouvel outil pour la découverte de médicament	19
8.1 La théorie du Docking	19
8.2 Méthodologie de docking	20
8.3 Les algorithmes utilisés en Docking moléculaire	20
8.3.1 Le Docking rigide (ligand)-rigide (récepteur)	20
8.3.2 Le Docking rigide (ligand)-flexible (récepteur)	21
8.3.3 Les méthodes de Docking flexibles (ligand) – flexible (récepteur)	21
8.4 Le score du Docking	21
8.4.1 Les fonctions de score basées sur le champ de forces	22
8.4.2 Les fonctions de score empiriques	22
8.4.3 Les fonctions de score basées sur la connaissance	23
8.4.4 Les fonctions de score par consensus (ensemble)	23
8.5 Les programmes de docking les plus populaires	23
8.6 Exemple d'application du docking moléculaire pour la découverte de médicament ; cas du COVID-19	23

## **CHAPITRE II : Herpès virus et plantes médicinales**

1 L'herpès	26
1.1 Herpès simplex virus type 1 (HSV-1)	26
1.2 Herpès simplex virus type 2 (HSV-2)	27
2 Dépistage de l'herpès	27
3 Traitement virus de l'herpès	28
4 Les enzymes sont impliquées dans la maladie de l'herpès	28
5 Plantes médicinales et virus de l'herpès	28
5.1 Artemisia campestris	29
5.1.1 Systématique d'Artemisia campestris	29
5.1.2 Description d'Artemisia campestris	30
5.1.3 L'utilisation traditionnelle d'Artemisia campestris	30

<b>5.1.4 Composants phytochimique d'Artemisia campestris</b>	<b>31</b>
<b>5.2 Atriplex Halimus</b>	<b>31</b>
<b>5.2.1 Systématique de l'espèce Atriplex Halimus</b>	<b>31</b>
<b>5.2.2 Description d'Atriplex Halimus</b>	<b>32</b>
<b>5.2.3 L'utilisation traditionnelle d'Atriplex Halimus</b>	<b>32</b>
<b>5.2.4 Composants phytochimique d'Atriplex Halimus</b>	<b>33</b>
<b>5.3 Menthe Pulegium</b>	<b>35</b>
<b>5.3.1 Systématique de l'espèce Menthe Pulegium</b>	<b>35</b>
<b>5.3.2 Description Menthe Pulegium</b>	<b>35</b>
<b>5.3.3 L'utilisation traditionnelle Menthe Pulegium</b>	<b>35</b>
<b>5.3.4 Composants phytochimique de Menthe Pulegium</b>	<b>36</b>
<b>6 Matériel et méthodes</b>	<b>37</b>
<b>6.1 Préparation des ligands et du récepteur</b>	<b>37</b>
<b>6.1.1 Le choix des ligands</b>	<b>37</b>
<b>6.1.2 La minimisation d'énergie des ligands</b>	<b>38</b>
<b>6.1.3 La préparation de base de données</b>	<b>38</b>
<b>6.2 Le choix du code PDB de l'enzyme</b>	<b>38</b>
<b>6.2.1 Préparation de l'enzyme et identification du site actif</b>	<b>39</b>
<b>6.2.2 Les étapes de docking</b>	<b>42</b>
<b>6.3 Résultat et discussion</b>	<b>43</b>
<b>6.3.1 Interprétation des résultats des composés dès les trois plantes avec l'enzyme 2C36</b>	<b>49</b>
<b>6.3.1.1 Interprétation des résultats d'interaction des composés de d'Artemisia campestris avec l'enzyme 2C36</b>	<b>49</b>
<b>6.3.1.2 Interprétation des résultats d'interaction des composés de d'Atriplex Halimus avec l'enzyme 2C36</b>	<b>53</b>
<b>6.3.1.3 Interprétation des résultats d'interaction des composés de Menthe Pulegium avec l'enzyme 2C36</b>	<b>54</b>
<b>6.3.2 Interprétation des résultats des composés dès les trois plantes avec l'enzyme 2GIY</b>	<b>57</b>
<b>6.3.3 Interprétation des résultats des composés dès les trois plantes avec l'enzyme 3U82</b>	<b>57</b>
<b>6.3.4 Interprétation des résultats des composés dès les trois plantes avec l'enzyme 4MYV</b>	<b>57</b>

<b>6.3.4.1</b> Interprétation des résultats d'interaction des composés de d'Artemisia campestris avec l'enzyme 4MYV	<b>57</b>
<b>6.3.4.1</b> Interprétation des résultats d'interaction des composés de d'Artemisia campestris avec l'enzyme 4MYV	<b>57</b>
<b>6.3.4.2</b> Interprétation des résultats d'interaction des composés de d'Atriplex Halimus avec l'enzyme 4MYV	<b>58</b>
<b>6.3.4.3</b> Interprétation des résultats d'interaction des composés de avec Menthe Pulegium l'enzyme 4MYV	<b>60</b>
<b>7</b> Le Drug likeness	<b>61</b>
<b>7.1</b> Règle de Lipinski	<b>62</b>
<b>7.2</b> Discussion des résultats	<b>63</b>
<b><i>CONCLUSION GENERALE</i></b>	<b>65</b>

## Liste Des Figures

Figure 01	Les cinq types de potentiels clés de champ de force (mécanique moléculaire)	11
Figure 02	Elongation	11
Figure 03	Flexion	12
Figure 04	Torsion	12
Figure 05	Simulation du Docking et scoring	21
Figure 06	L'infection de L'herpès simplex	26
Figure 07	L'herpès simplex	26
Figure 08	Herpès simplex virus	27
Figure 09	Feuille Artemisia campestris	30
Figure 10	Artemisia campestris	30
Figure 11	Artemisia campestris d'Algérie	30
Figure 12	d'Atriplex Halimus	32
Figure 13	feuille d'Atriplex Halimus	32
Figure 14	Répartition de l'Atriplex Halimus en Algérie	33
Figure 15	Fleur de Menthe Pulegium	35
Figure 16	feuille de Menthe Pulegium	35
Figure 17	La structure 3D de la glycoprotéine d'enveloppe du HSV	39
Figure 18	Le ligand de référence Cl (photo personnelle)	39
Figure 19	Le ligand de référence FMN (photo personnelle)	39
Figure 20	Le ligand de référence PG6 (photo personnelle)	40
Figure 21	Le ligand de référence NAG (photo personnelle)	40
Figure 22	Le site actif de l'enzyme 2C36 (photo personnelle)	40
Figure 23	Le site actif de l'enzyme 3GIY (photo personnelle)	41
Figure 24	Le site actif de l'enzyme 3U82 (photo personnelle)	41
Figure 25	Le site actif de l'enzyme 4MYV (photo personnelle)	42
Figure 26	Interactions 2D et 3D entre Linalool et 2C36	49
Figure 27	Interactions 2D et 3D entre Camphene et 2C36	50
Figure 28	Interactions 2D et 3D entre $\alpha$ - pinene et 2C36	50
Figure 29	Interactions 2D et 3D entre Carvone et 2C36	51

Figure 30	Interactions 2D et 3D entre Spathulenol et 2C36	51
Figure 31	Interactions 2D et 3D entre Germacrene D et 2C36	52
Figure 32	Interactions 2D et 3D entre $\alpha$ -Cadinol et 2C36	52
Figure 33	Interactions 2D et 3D entre Octane et 2C36	53
Figure 34	Interactions 2D et 3D entre Pelargonaldehyde et 2C36	53
Figure 35	Interactions 2D et 3D entre $\beta$ -ionone et 2C36	54
Figure 36	Interactions 2D et 3D entre Carvone et 2C36	54
Figure 37	Interactions 2D et 3D entre Octanol-3 et 2C36	55
Figure 38	Interactions 2D et 3D entre Dihydrocarvone et 2C36	55
Figure 39	Interactions 2D et 3D entre Menthone et 2C36	56
Figure 40	Interactions 2D et 3D entre Peperitenone et 2C36	56
Figure 41	Interactions 2D et 3D entre Pulegone et 2C36	56
Figure 42	Interactions 2D et 3D entre Neo-menthol et 2C36	57
Figure 43	Interactions 2D et 3D entre Linalool et 4MYV	57
Figure 44	Interactions 2D et 3D entre Spathulenol et 4MYV	58
Figure 45	Interactions 2D et 3D entre Germacrene D et 4MYV	58
Figure 46	Interactions 2D et 3D entre Myristicin et 4MYV	58
Figure 47	Interactions 2D et 3D entre $\beta$ -ionone et 4MYV	59
Figure 48	Interactions 2D et 3D entre 3-oxo- $\alpha$ -ionol et 4MYV	59
Figure 49	Interactions 2D et 3D entre p-Menthan-3-one, cis-p-et 4MYV	59
Figure 50	Interactions 2D et 3D entre Octanol-3 et 4MYV	60
Figure 51	Interactions 2D et 3D entre Menthone et 4MYV	60
Figure 52	Interactions 2D et 3D entre Peperitenone et 4MYV	60
Figure 53	Interactions 2D et 3D entre Pulegone et 4MYV	61
Figure 54	Légende du diagramme 2D	61

## Liste Des Tableaux

Tableaux 01	Composition chimique de l'huile essentielle d' <i>Artemisia campestris</i>	31
Tableaux 02	Composition chimique de l'huile essentielle d' <i>Atriplex Halimus</i>	34
Tableaux 03	Les composants phytochimiques du <i>Menthe Pulegium</i>	36
Tableaux 04	valeur de docking du ligand de référence (enzyme 2C36-Paracétamol)	40
Tableaux 05	valeur de docking du ligand de référence (enzyme 2GIY-FMN)	41
Tableaux 06	valeur de docking du ligand de référence (enzyme 3U82-PG6)	41
Tableaux 07	valeur de docking du ligand de référence (enzyme 4MYV-NAG)	42
Tableaux 08	Energie des complexes formés (enzyme 2C36-ligands naturels) en Kcal/mol Des ligands de la plante <i>Artemisia campestris</i>	43
Tableaux 09	Energie des complexes formés (enzyme 2C36-ligands naturels) en Kcal/mol des ligands de la plante <i>Atriplex Halimus</i>	44
Tableaux 10	Energie des complexes formés (enzyme 2C36-ligands naturels) en Kcal/mol des ligands de la plante <i>Menthe Pulegium</i>	44
Tableaux 11	Energie des complexes formés (enzyme 2GIY -ligands naturels) en Kcal/mol des ligands de la plante <i>Artemisia campestris</i>	45
Tableaux 12	Energie des complexes formés (enzyme 2GIY -ligands naturels) en Kcal/mol des ligands de la plante <i>Atriplex Halimus</i>	45
Tableaux 13	Energie des complexes formés (enzyme 2GIY -ligands naturels) en Kcal/mol des ligands de la plante <i>Menthe Pulegium</i>	46
Tableaux 14	Energie des complexes formés (enzyme 3U82 -ligands naturels) en Kcal/mol des ligands de la plante <i>Artemisia campestris</i>	46
Tableaux 15	Energie des complexes formés (enzyme 3U82-ligands naturels) en Kcal/mol des ligands de la plante <i>Atriplex Halimus</i>	47
Tableaux 16	Energie des complexes formés (enzyme 3U82-ligands naturels) en Kcal/mol des ligands de la plante <i>Menthe Pulegium</i>	47
Tableaux 17	Energie des complexes formés (enzyme 4MYV -ligands naturels) en Kcal/mol des ligands de la plante <i>Artemisia campestris</i>	48
Tableaux 18	Energie des complexes formés (enzyme 4MYV -ligands naturels) en Kcal/mol des ligands de la plante <i>Atriplex Halimus</i>	48
Tableaux 19	Energie des complexes formés (enzyme 4MYV -ligands naturels) en Kcal/mol des ligands de la plante <i>Menthe Pulegium</i>	49
Tableaux 20	les propriétés physico-chimiques (drug-likeness) des ligands	63

## Liste Des Abréviations

QSAR	Relations quantitatives structure activité
HTS	High-throughput screening
VdW	Van der Waals
MMFF	Merck Molecular Force Field
CHARMM	Chemistry at HARvard Molecular Mechanics
OPLS	Optimized Potentials for Liquid Simulations
GAFF	Generalized AMBER Force Field
MM	Mécanique Moléculaire
DM	Dynamique Moléculaire
QM	Mécanique Quantique
HF	Hartree Fock
HFR	Hartree-Fock Roothaan
DFT	Théorie Fonctionnelle de la Densité
INDO	Intermediate Neglect of Differential Overlap
NDDO	Neglect of Diatomic Differential Overlap
MNDO	Modified Neglect of Diatomic Overlap
AM 1	Austin Model 1
PM 3	Parametric Method 3
QMC	Quantum Monte Carlo
VMC	Méthode de Monte Carlo Variable
DMC	Méthode de Diffusion de Monte Carlo
3D	Trois dimensionnelle
COVID-19	Coronavirus disease 19
VIH	Virus de l'immunodéficience Humaine
SRAS-CoV-2	Syndrome respiratoire aigu sévère - Coronavirus
HSV	Herpès simplex virus
HSV-1	Herpès simplex virus type 1
HSV-2	Herpès simplex virus type 2
MOE	Molecular Operating Environment

<b>MW</b>	<b>Molecular weight</b>
<b>HBA</b>	<b>Hydrogen bond acceptor</b>
<b>HBD</b>	<b>Hydrogen bond donneur</b>
<b>RB</b>	<b>Rotatable bonds</b>
<b>MR</b>	<b>Molar refractivity</b>

# ***Introduction générale***

Le monde assiste à un développement étonnant et rapide dans le domaine de la technologie, qui ne s'est jamais arrêté un instant, car la technologie a travaillé pour résoudre de nombreux problèmes dans nos vies, et pour parler de problèmes, l'humanité était toujours plus exposée à des pandémies, maladies chroniques, pour cette raison il fallait développer des médicaments pour sauver l'humanité de divers maladies, mais le temps et le cout était le handicap, c'est là où la modélisation moléculaire joue son rôle.

Dans ce mémoire de master nous avons utilisé le docking moléculaire comme méthodes de modélisation moléculaire pour étudier les interactions entre un récepteur (enzyme) et des molécules bioactives (ligands) issues de plantes médicinales.

La modélisation moléculaire est un ensemble de techniques bioinformatiques et biophysiques qui permettent de représenter et de visualiser la forme des molécules dans l'espace (3D), et de simuler leurs mouvements et leurs comportements. Elle est un ensemble de méthodes théoriques à base de données expérimentales, comprenant la mécanique moléculaire et ses champs de force, la dynamique moléculaire, les méthodes quantiques ab-initio et semi-empirique, et le docking, Chacune de ses méthodes repose sur des ensembles d'équations spécifiques et des logarithmes mathématiques permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée. On l'utilise pour concevoir de nouveaux médicaments.

La chimie médicinale a pour but la découverte et la mise au point de nouveaux principes actifs donc de nouveaux médicaments, à partir des plantes médicinales susceptibles d'être capable de donner des résultats équivalents ou supérieurs à celle des molécules synthétiques afin d'éviter les effets secondaires de ces derniers.

Notre travail a pour but d'identifier les meilleures molécules issues de quelques plantes médicinales capables d'inhiber les enzymes responsables de Herpès simplex virus (HSV) et ceci par le docking moléculaire.

Le mémoire est subdivisé en deux chapitres :

Le premier chapitre concerne les méthodes de modélisation moléculaire les plus fréquemment utilisés pour la conception des médicaments.

- La mécanique moléculaire et ses champs de force.
- La dynamique moléculaire.
- Les méthodes quantiques, semi-empirique et ab-initio.
- Le docking moléculaire.

## *Introduction générale*

Dans le deuxième chapitre nous présentons des généralités sur l'Herpès simplex virus. Nous abordons aussi la relation entre l'Herpès simplex virus et les enzymes impliquées dans cette maladie.

Nous avons considéré quelques plantes médicinales célèbres en Algérie et dans la région de Saïda et ses environs, notamment avec quelques statistiques avec nos ancêtres, les personnes âgées et les herboristes et qui sont le *Artemisia campestris*, *Atriplex Halimus* et *Menthe Pulegium*. Les résultats obtenus de l'interaction des composés bioactives avec les enzymes de la glycoprotéine, par le docking ont été comparé avec le ligand de référence en considérant les normes drug-like.

# ***Chapitre 1***

## ***La Chimie médicinale***

## **1 Définitions et Objectifs, phases d'activité médicamenteuse, médicament :**

### **1.1 Définitions et objectifs :**

La chimie médicinale (ou thérapeutique) est une discipline scientifique à l'interaction de chimie et de pharmacie incluant la conception de médicaments et leur développement [1]. La chimie médicinale pour but la découverte et la mise au point de nouveaux principes actifs donc de nouveaux médicaments. La chimie médicinale consiste en l'identification, la synthèse et le développement de nouvelles entités moléculaires ayant une activité biologique ou thérapeutique. Elle étudie en particulier leurs propriétés biologiques et le rapport structure-activité (QSAR) [1]. Le rôle de la chimie médicinale dans le développement d'un médicament est divisé en trois étapes suivantes : découverte, amélioration et développement.

### **1.2 Chimie médicinale et disciplines connexes :**

La chimie est une science et une étude qui jouit un rôle important dans notre vie car la chimie comprend plusieurs disciplines interdépendantes les unes des autres, y compris la chimie médicinale qui vise à concevoir et développer de nouveaux composés, et est liée à de nombreuses disciplines et comprend dans son aspect général la chimie organique industrielle, la chimie informatique et son association avec la biologie et l'enzymologie est à l'interface de deux disciplines qui sont la pharmacologie et de la toxicologie

### **1.3 Médicaments et substances médicamenteuses :**

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines. En pharmacologie, un médicament est une substance chimique et c'est une branche de la médecine et des sciences pharmaceutiques qui s'intéresse à l'étude de l'effet d'un médicament sur le corps humain, où un médicament peut être défini comme toute molécule d'origine naturelle qui exerce un effet chimique biologique ou physiologique sur une cellule ou un tissu ou un organe ou un organisme. Plus spécifiquement c'est l'étude des interactions qui se produisent entre un organisme et des produits chimiques qui affectent la fonction biochimique normale ou anormale. Si les substances ont des propriétés médicinales, elles sont alors considérées comme des médicaments. La consommation de médicaments peut se faire par inhalation, injection, ingestion, absorption via un patch sur la peau, suppositoire ou dissolution sublinguale [2].

### **1.4 Étapes de développement des médicaments :**

Le point de départ est de définir des cibles de traitement susceptibles d'interagir avec la maladie. Une fois la cible identifiée, une série de tests biologiques et chimiques sont

développés afin de trouver les molécules qui l'activeront ou l'inhiberont, pour que la molécule soit produite dans un premier temps puis que le candidat médicament soit testé pour évaluer son efficacité et ses effets indésirables (études préclinique) [3] et étudier le devenir du médicament dans l'organisme, puis rendre la molécule gérable sous une forme appropriée (capsule, comprimé solution, seringue, sirop... etc.), Optimiser les doses à administrer, et en dernière étape, tester le médicament chez l'homme dans des essais cliniques [4].

## **2 Phases d'activité médicamenteuse :**

### **2.1 La phase pharmaceutique :**

Il y a d'abord la phase pharmaceutique, où le médicament est ingéré et se dissout dans l'estomac pour pouvoir être absorbé, Dans la phase pharmaceutique, le PH de l'estomac peut affecter la façon dont les médicaments sont dissous [5].

### **2.2 La phase pharmacocinétique :**

La phase pharmacocinétique veut dire comment le médicament est traité par l'organisme. La pharmacocinétique peut être comprise comme ce que le corps fait au médicament, y compris l'absorption [5].L'étape d'absorption est directement liée au mode d'administration choisi pour que la molécule atteigne sa cible via la circulation générale, Le médicament va devoir traverser des membranes cellulaires pour cette étape d'absorption [6].

### **2.3 La phase pharmacodynamique :**

La pharmacodynamique c'est les effets qu'un principe actif produit sur l'organisme, cela comprend les interactions avec les nutriments, les aliments et d'autres médicaments, c'est l'étude détaillée de l'interaction entre la substance active et sa cible (récepteur, protéine libre canal ionique, etc.) Cette réponse est une composante de l'effet thérapeutique recherché [7].

### **2.4 La voie du développement de médicaments réussi :**

Sur le chemin du développement de nouveaux médicaments, les chercheurs doivent acquérir une compréhension de base des génomes bactériens, animaux et humains ils étudient les gènes impliqués dans des maladies spécifiques, ils examinent également comment les produits génique- ou protéines- contribuent au déraillement dans les processus cellulaires qui entraînent le déclenchement ou le maintien d'une maladie [8]. Dans une sorte de mission de reconnaissance médicale, les biologistes recherchent et identifient des cibles qui pourraient être attaquées avec un nouveau médicament, une fois que les chercheurs ont identifié une Cible, ils la valident en déterminant si la cible est pertinente pour la maladie qu'ils étudient, ils doivent ensuite déterminer si un médicament pourrait suffisamment affecter la cible pour modifier le cours de la maladie. Pour ce faire, ils utilisent des modèles chimiques,

biochimiques, cellulaires ou animaux pour valider le mécanisme biologique du gène ou de la protéine cible [8].

### **3 Stratégies de recherche d'un nouveau prospect, composé, ou hypothèses de travail originales :**

#### **3.1 Technologies biophysiques :**

La biophysique [9] est le domaine qui applique les théories et les méthodes de la physique pour comprendre le fonctionnement des systèmes biologiques, et pour comprendre les mécanismes de fabrication des molécules, comment les différentes parties d'une cellule se déplacent et fonctionnent. La biophysique est un domaine scientifique dynamique où les scientifiques de nombreux domaines, notamment la chimie, la physique, la pharmacologie et les sciences des matériaux, utilisent leurs compétences pour explorer et développer de nouveaux outils et technologies [9].

#### **3.2 Méthodes computationnelles :**

Les méthodes de calcul computationnelles et les modèles informatiques sont des modèles mathématiques utilisés pour étudier numériquement le comportement de systèmes complexes au moyen d'une simulation informatique. Un modèle de calcul peut être utilisé pour faire des prédictions du comportement du système dans différentes conditions, souvent pour les cas où des solutions analytiques intuitives ne sont pas disponibles [10].

### **4 produits naturels en tant que produits pharmaceutiques :**

#### **Introduction :**

Un produit naturel est un composé ou un produit chimique produit par un organisme vivant c'est-à-dire trouvé dans la nature. Les produits naturels sont destinés à des fins commerciales comme le domaine des cosmétiques, des compléments nutritionnels et des aliments produits à partir de sources naturelles sans ajout d'ingrédients artificiels [11]. Les produits naturels ont souvent un effet thérapeutique bénéfique en tant que médicaments traditionnels pour le traitement des maladies, ce qui permet d'obtenir des connaissances pour en tirer des composants actifs en tant que composés principaux pour la découverte de médicaments [12].

#### **4.1 L'importance des produits naturels dans les médicaments ; Découverte et développement :**

L'importance d'un produit naturel se limite au fait que la plupart de nos médicaments sont dérivés ou inspirés d'ingrédients. Leur développement pharmaceutique et leurs diverses

applications thérapeutiques sont chaque histoire de parangon unique le fruit d'un long travail plein d'échecs et de découvertes inattendues [13].

Par le passé, la transmission des savoirs ancestraux en médicament traditionnelle a été pendant longtemps un facteur déterminant de la découverte d'un grand nombre de médicament tout simplement grâce à l'identification de principe actifs extraits de substance naturelles d'origine végétale, minérale ou animale, qui est utilisées et sélectionnées par l'observation empirique de leurs effets sur le cours des maladies. Tout cela était par hasard. Le chemin qui mènent à la découverte de médicaments ne sont pas tout gravés dans le nombre de la science au de l'orthodoxie des procédures. Loin s'en faut un fabuleux hasard est souvent intervenu servi par l'intuition au l'attention de chercheur [14]. Il faut bien reconnaître que nombre d'entre elles ont été utilisées sans preuve réelle d'efficacité. La médecine dite des signatures attribuait aux remèdes de couleur vert et de saveur acide un effet favorable pour le foie. Les vers luisaient dans la composition des collyres, les haricots guérissaient les reins et on utilisait le safran jaune contre l'ictère. A la fin du XIX<sup>e</sup> siècle on assiste, d'une part à l'isolement des premiers principes actifs d'origine végétale dont la morphine et d'autre part la synthèse totale de molécules médicamenteuse simple comme l'aspirine [15].

#### **4.2 L'origine des produits naturels :**

L'origine des produits naturels sont des ingrédients naturels un produit végétal, minéral ou animal qui provient directement de la production agricole, de l'exploitation ou de sélection sauvage et qui n'est pas prétraité. Précision qui apporte immédiatement une nuance : il n'y a pratiquement aucune substance naturelle dans la nature qui puisse être utilisé telle quelle en cosmétique. Les traitements simples et nécessaires (comme le broyage ou le filtrage, par exemple) n'affectent pas la nature. Les ingrédients d'origine naturelle même un œuf doit être Cassé pour qu'une partie soit incorporée dans la formule cosmétique. Vous devez planifier une extraction si seule l'albumine ou ses protéines doivent être utilisées. La même chose s'applique aux ingrédients botaniques. Presque rien ne peut être utilisé tel quel. Fleur, graine, écorce de fruit...doivent être transformées pour obtenir un extrait, une huile végétale ou une huile essentielle [16].

#### **4.3 L'impact des nouvelles méthodes de dépistage :**

Identifier tôt une maladie pour intervenir précocement et améliorer son pronostic, Appliqué aux individus asymptomatiques, ce concept s'appelle un dépistage [17]. La définition de l'examen est un processus en trois volets : la première consiste à déterminer la probabilité que L'individu souffre d'une infection (souvent une maladie, mais aussi une maladie ou un facteur de risque), Le deuxième processus vise à établir le diagnostic, et le troisième est d'intervenir

En cas de diagnostic positif, cette intervention, est souvent curative (médicale ou chirurgicale) mais elle peut aussi viser un suivi (par exemple, en répétant régulièrement la dose de biomarqueur). Un test de dépistage est en général simple. En revanche, le programme de dépistage est une intervention complexe dans les populations humaines, qui va du recrutement des personnes à dépister jusqu'à la prise en charge des malades. C'est le médecin, praticien hospitalier ou ambulatoire, praticien de premier recours ou spécialiste, qui est souvent en première ligne pour affronter cette complexité. Durant les décennies à venir, le domaine des dépistages verra son importance croître encore, avec de nouvelles propositions de pathologies à dépister, de nouveaux tests facilement accessibles [17].

#### **4.4 Stratégie de découverte de principe actif :**

Dans le passé, la découverte de molécule pharmacologiquement active qui pourrait être utilisées en médecine aurait coûté beaucoup de temps de travail pour un grand nombre de composés. En montrant la structure tridimensionnelle des divers liens internes, récepteurs et enzymes qui sont impliqués dans le développement de certaines maladies, mais plus tard, il est devenu possible de lancer la recherche sur un grand nombre de composés avec un meilleur ciblage par le biais de méthodes computationnelles. Ces stratégies ont conduit à l'émergence de nouvelles molécules à des fins thérapeutiques pouvant être identifiées en fonction de l'évolution de différentes connaissances dans plusieurs domaines de recherche. L'évolution de nos connaissances au cours de la fin du siècle passé sur le rôle et la structure des protéines, ainsi que les phénomènes régissant les interactions drogue-récepteur, ont permis d'établir les bases essentielles à l'élaboration de nouvelles composées efficaces en thérapeutique [15]. Si l'avènement de la biochimie tissulaire fut à l'origine dans les années 1950 de la mise au point des anti-inflammatoires, c'est la biochimie cellulaire qui, à la fin des années 1970, amena l'essor des thérapies anticancéreuses. Aujourd'hui, la priorité est donnée aux structures moléculaires les quelles associée sont à la création de logiciels performants offrant la possibilité de concevoir de nouvelles substances médicamenteuses grâce à l'outil informatique [15].

#### **4.5 Screening in-silico depuis Database Mining:**

##### **4.5.1 Introduction :**

Dans la science et la découverte de médicaments et le développement d'un domaine que l'on peut appeler internationalement la pharmacologie in-silico, cela comprenait le développement de méthode et de bases de données, de relations quantitatives structure activité (QSAR), de recherches de similitude, de méthode de symétrie et d'autres outils de modélisation moléculaire d'exploration de données et d'analyse de données qui utilisent tous un ordinateur [18]. La découverte ciblée et primaire constitue aujourd'hui les principales composantes de la recherche

pharmaceutique précoce. Le but de la détection ciblée est l'identification des bonnes cibles médicamenteuses pour une intervention thérapeutique.

#### **4.5.2 Criblage à haut débit comme moyen robuste pour le Drug Discovery :**

Le criblage à haut débit High-throughput screening, (HTS) est l'utilisation d'équipements automatisés pour tester rapidement des milliers à des millions d'échantillons pour l'activité biologique au niveau de l'organisme modèle, cellulaire, ou moléculaire. Dans sa forme la plus courante, le HTS est un processus expérimental dans lequel  $10^3$  à  $10^6$  composés (petites molécules) sont criblés en parallèle [19].

Le criblage à haut débit (HTS) est l'une des techniques les plus récentes utilisées dans la conception de médicaments et peut être appliquée aux sciences biologiques et chimiques, Cette méthode, grâce à l'utilisation de robots, de détecteurs et de logiciels régulant l'ensemble du processus, permet de réaliser en peu de temps une série d'analyses de composés chimiques et de définir l'affinité des structures biologiques souvent liées à la toxicité [20].

#### **4.5.3 L'informatique moléculaire dans la découverte de médicaments :**

Les méthodes de découverte et de conception de médicaments assistées par ordinateurs et l'informatique en générale ont joué un rôle majeur dans le développement de petites molécules thérapeutiquement importantes pendant plus de trois décennies, Ces méthodes sont globalement classées soit sur une base structurale, soit sur une base interconnectée. Les méthodes basées sur la structure sont en principe similaires au criblage à haut débit dans la mesure où les informations sur la cible et la structure de liaison sont impératives[21]. Les méthodes basées sur la structure comprennent les méthodes d'ancrage des ligand et les méthodes de conception des liaisons pharmaceutiques [21]. Tout cela avec une grande aide du côté informatique.

### **5 La mécanique moléculaire dans l'étude des molécules thérapeutique :**

#### **5.1 Principe :**

La mécanique moléculaire est apparue en 1930, mais s'est développée à partir des années 1960 La mécanique moléculaire est une méthode de calcul qui calcule la surface d'énergie potentielle pour un arrangement particulier d'atomes à l'aide de fonction potentielles dérivées de la physique classique [22].

La mécanique moléculaire a pour but de prédire l'énergie associée à une conformation donnée d'une molécule. Le résultat obtenu est comparé aux propriétés physique de la molécule observées expérimentalement (structure cristallographique) [23].

C'est une méthode empirique qui utilise un modèle mathématique et divers paramètres de potentiels : l'ensemble [modèle mathématique / paramètres de potentiels] s'appelle un champ

de force. Les protéines sont constituées de centaines ou de milliers d'atomes et les seules méthodes de calculs pour des systèmes de cette taille sont les calculs de mécanique moléculaire [23].

### 5.2 Le champ de force :

Le champ de force est la somme des forces (répulsion et attraction) qui s'exercent sur l'interaction, c'est-à-dire sur les atomes qui composent la réaction. Chacune de ces forces est décrites par leur énergie potentielle qui dépend des constantes décrites par les méthodes expérimentales et des variables qui dépendent du modèle structurel. Il existe de nombreux champs de force et chacun diffère par la valeur des constantes décrivant le type d'interaction qui lui est associé. Elles sont fournies par la spectroscopie infrarouge, la RMN ou par des calculs quantiques [24].

L'énergie totale du système d'après [25] est une énergie potentielle multidimensionnelle décrivant les interactions intramoléculaires (termes liantes) et les interactions intermoléculaires (termes non-liantes) :

$$V_{\text{totale}} = V_{\text{intermoléculaire}} + V_{\text{intramoléculaire}} \quad (1)$$

### 5.3 Les différents termes énergétiques d'un champ de force :

Les champs de force sont d'une part l'expression des différentes fonctions contribuant au calcul énergétique et d'autre part les valeurs des différentes constantes paramétrant ces fonctions.

$$E_{\text{stériq}} = E_{\text{stretch}} + E_{\text{bending}} + E_{\text{torsion}} + E_{\text{Van der Waals}} + E_{\text{électro}} \quad (2)$$

Définissez tous les termes de l'équation (2)

Bond stretching : L'étirement des liaisons

L'étirement des liaisons (bond stretching)

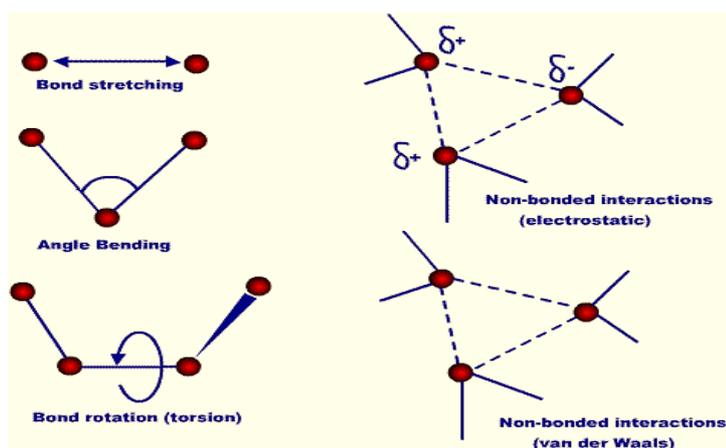
Le fléchissement ou courbure des angles (angle bending)

La torsion (torsional terms)

Les interactions hors liaisons : interaction de van de Waals (non-banded interaction)

Les interactions hors liaisons : interaction électrostatique (non-banded interaction)

Le schéma ci-contre représente les cinq types de potentiels clés de champ de force (figure1) :[23]



**Figure 1** : Les cinq types de potentiels clés de champ de force (mécanique moléculaire) [23]

L'énergie du champ de force se compose de deux types d'énergie :

**1-Energie intermoléculaire (entre atomes liés)** : Énergie de liaison, Énergie de flexion, Énergie de torsion.

**2-Energie intramoléculaire (entre atomes non-liés)** : Énergie d'interaction de VdW, Énergie d'interaction électrostatique, Énergie des liaisons hydrogène

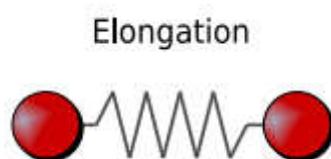
#### 5.4 Énergie intermoléculaire (termes liés) :

Les termes  $v$  intermoléculaires sont la somme des  $v$  élongations (énergie de liaisons covalentes)  $v$  courbures (énergie d'angles se valences),  $v$  Torsion (énergie de torsion) et  $v$  croisé (énergie impropres) implique des atomes reliés par des liaisons explicites :

$$V_{\text{inter}} = \sum_{\text{liaison}} V_{\text{élongation}} + \sum_{\text{angles}} V_{\text{courbure}} + \sum V_{\text{torsion}} + \sum V_{\text{croisé}} \quad (3)$$

##### 5.4.1 Énergie de liaison :

La variation d'énergie potentielle résultante de l'étirement des liaisons chimique.



**Figure 2** : Elongation

$$E_{\text{Elong}} = \sum k_r (r - r_0)^2 \quad (4)$$

$kr$  : Est la constante d'élongation ou constante de Hooke.

$r_0$ : La longueur de la liaison de référence.

$r$ : La longueur de la liaison dans.

### 5.4.2 Énergie de flexion :

La variation de l'angle de valence est décrite par la loi de Hooke

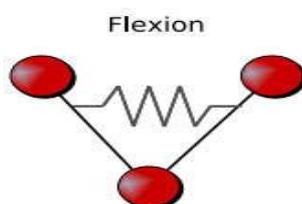


Figure 3 : Flexion

$$E_{\text{Flexion}} = \sum k_{\theta}(\theta - \theta_0)^2 \quad (5)$$

$k_{\theta}$ : Constante de flexion.

$\theta$ : Angle de valence de référence.

$\theta_0$ : Angle de valence dans la molécule.

### 5.4.3 Énergie de torsion :

Le terme énergétique de déformation des dièdres  $f$  concerne trois liaisons et donc quatre atomes A, B, C et D consécutifs. L'angle dièdre  $f$  correspond à l'angle entre les liaisons AB et CD donc à la rotation autour de la liaison BC. Ce terme contribue à la barrière d'énergie lors de la rotation d'une liaison.

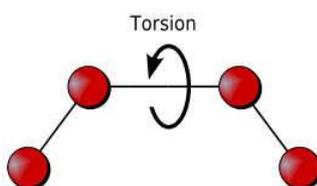


Figure 4 : Torsion

$$E_{\text{Torsion}} = \sum_i V_{n,i} \mathbf{1} + \cos(n_i \varphi_i - \varphi_{0,i}) \quad (6)$$

$\varphi_i$  : est l'angle dièdre considéré.

$\varphi_{0,i}$ : est l'angle de phase.

$n_i$  : est la périodicité de la rotation.

$V_{n,i}$  : est la constante de torsion, elle s'exprime en  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  (ou  $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ).

Ces paramètres ( $\varphi_{0,i}$ ,  $n_i$  et  $V_{n,i}$ ) dépendent de la nature de la liaison et de celle des atomes liés.

Pour une molécule la sommation porte sur tous les angles dièdres de la molécule [26].

### 5.5 Energie intermoléculaire (termes non liés) :

Toutes ces interactions non liées concernent les atomes qui appartiennent à des molécules différentes ou qui sont liés par plus de trois liaisons covalentes. Les interactions sont décrites par deux termes : un terme qui appelé terme de Van Der Waals et un terme électrostatique.

$$E_{\text{non-liés}} = E_{\text{VDW}} + E_{\text{Elec}} + E_{\text{liaison-hydrogène}} \quad (7)$$

#### 5.5.1 Energie d'interaction de Van der Waals :

Interaction de Van der Waals ou liaison de Van der Waals est un potentiel interatomique dû à une interaction électrique de faible intensité entre deux atomes ou molécules [27].

$$E_{\text{VDW}} = \sum_{ij} [A_{ij} \left(\frac{r_{ij}^0}{r_{ij}}\right)^{12} - B_{ij} \left(\frac{r_{ij}^0}{r_{ij}}\right)^6] \quad (8)$$

**r<sub>ij</sub>**: Distance séparant les deux atomes non liés i et j.

**r<sub>ij</sub><sup>0</sup>**: Somme des rayons de Van der Waals des deux atomes i et j.

**A<sub>ij</sub>, B<sub>ij</sub>**: constante de Van der Waals.

**r<sup>6</sup>**: Terme attractif.

**r<sup>12</sup>**: Terme répulsif.

En fait, il s'agit de la combinaison pour l'essentiel de trois types de forces distinctes résultat de différents effets :

- Force de Keesom (effets d'orientation).
- Force de Debye (effets d'induction).
- Force de London (effets de dispersion).

#### 5.5.2 Energie d'interaction électrostatique :

La molécule est décrite par des charges ponctuelles centrées sur les atomes. Ces charges sont généralement déterminées par des calculs ab-initio ou semi empiriques.

$$E_{\text{Ele}} = \sum_{ij} \frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}} \quad (9)$$

**Q<sub>i</sub> et q<sub>j</sub>**: sont les charges partielles des atomes i et j.

**R<sub>ij</sub>**: distance séparant deux atomes i et j.

**ε<sub>ij</sub>**: constante diélectrique comptant dans l'atténuation de l'interaction électrostatique par l'environnement (solvant ou molécule).

### 5.5.3 Energie des liaisons hydrogène :

La liaison hydrogène est la plus forte des interactions intermoléculaires. Elle joue un grand rôle dans la cohésion des phases condensées solides et liquides. Elle est aussi responsable de la formation d'agrégats dans la phase gazeuse, elle se rencontre principalement dans les composés comportant une liaison F--- H, O--- H ou N--- H.

L'énergie d'une liaison hydrogène est de l'ordre de quelques dizaines de kJ/Mol, soit environ dix fois moins intense que celle d'une liaison covalente. Elle est supérieure à celle d'une liaison de van der Waals [28].

### 5.6 Les différents champs de force de la modélisation moléculaire :

Dans le cadre de la simulation de la dynamique moléculaire des protéines, le terme «champ de force» fait référence à un ensemble de formules mathématiques et de paramètres associés qui sont utilisés pour décrire l'énergie d'une protéine en de fonction de ses coordonnées [29].

Parmi les champs de forces disponibles, MMFF94, CHARMM, OPLS et GAFF, ils se démarquent par le fait qu'ils sont conçus pour simuler des molécules organiques en solution.

#### 5.6.1 Merck Molecular Force Field (MMFF94):

Merck Molecular Force est une famille de champs de force développés par les laboratoires de recherches Merck. Il s'agit d'un champ de force (MMFF94) spécialement conçu pour simuler l'interaction de liaisons avec des protéines [30]. Les comparaisons présentées montrent qu'il reproduit avec précision les données pour définir les paramètres et il est montré que sa dérivation et à partir de ces données transmet en même temps la capacité de reproduire l'expérience, En particulier, le MMFF94 reproduit des longueurs et des angles de liaison déterminés expérimentalement pour 30 molécules organique avec des écarts efficaces.

#### 5.6.2 Chemistry at HARvard Molecular Mechanics (CHARMM):

Est un programme de modélisation et de simulation moléculaire conçu pour fournir une large application à la simulation de systèmes à plusieurs particules, et comprend un ensemble complet de champs de force pour simuler des biomolécules [31]. A travers [32] CHARMM combine des capacités standard de minimisation et de dynamique avec des fonctionnalités expertes notamment des calculs en mode combinées de mécanique quantique et moléculaire(QM / MM) développé à l'origine dans le laboratoire du professeur Martin Karplus de l'université Harvard ce programme permet d'effectuer des calculs d'énergie empiriques classiques sur une variété de petit et grand système moléculaire, y compris les protéines, les acides nucléiques et les glucides.

### 5.6.3 Optimized Potentials for Liquid Simulations (OPLS):

C'est un champ de force qui a été développé pour la première fois par Jorgensen spécifiquement pour la simulation des molécules organiques et des peptides en phase liquide. Les classes de composés auxquelles OPLS fait référence sont notamment : les alcanes et alcènes, Les aldéhydes et Les alcools [33].

### 5.6.4 Generalized AMBER Force Field (GAFF):

Le General AMBER Force Field (GAFF) a été largement utilisé par des chercheurs du monde entier pour effectuer des simulations et des modélisations in-silico sur une variété de sujets scientifiques, en particulier dans le domaine de la conception de médicaments assistée par ordinateur. Il a été spécifiquement développé pour la simulation de molécules organiques [34].

## 6 La dynamique moléculaire :

### 6.1 Principe :

Les simulations de dynamique moléculaire sont devenues un outil standard pour l'étude des biomolécules. Il est devenu une technologie mature qui peut être utilisée efficacement pour comprendre les relations entre la structure moléculaire et la fonction [35]. Ces simulations permettent de connaître la position et la vitesse des particules à chaque pas de temps, en utilisant les lois classiques de la dynamique de Newton. La dynamique moléculaire peut également être utilisée pour découvrir un espace harmonique, et c'est souvent la méthode préférée pour les grosses molécules telles que les protéines [36]. Le principe de la dynamique moléculaire est basé sur l'intégration des équations de Newton (Et donc le classique) régissant l'évolution d'un système de N particules en interaction [36].

$$\frac{dr_i}{dt} = \frac{p_i}{m_i}, i = 1, \dots, N \quad (10)$$

$$\frac{dp_i}{dt} = -\nabla_{r_i} U_{total}(r_1, \dots, r_m), i = 1 \dots N \quad (11)$$

**t** : le temps.

**r<sub>i</sub>, p<sub>i</sub>** et **m<sub>i</sub>** : la position, le moment et la masse de l'atome i

**∇r<sub>i</sub>** : le gradient par rapport à la position de l'atome i.

**N** : correspond au nombre d'atomes dans le système.

## 7 Les méthodes quantiques :

Les méthodes de chimie quantique permettent de calculer la structure électronique de systèmes tels que les atomes et molécules. Ce sont des algorithmes de calcul très précis utilisés pour réduire l'énergie totale en fonction des paramètres structuraux et prédire la structure la plus stable des composés étudiés [37].

Il est actuellement possible d'utiliser le calcul quantitatif pour évaluer diverses propriétés moléculaires avec une grande précision et simuler des processus de réaction complexes. Diverses méthodes de résolution de l'équation de Schrödinger, celles basées sur le théorème de Hartree Fock (HF), sont présentées avec les dernières technologies qui produisent des solutions précises à l'équation. Ceux basés sur la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) sont parmi les principaux outils de la chimie computationnelle actuelle [37].

$$\mathbf{H}\Psi = \mathbf{E}\Psi \quad (12)$$

$\Psi$  : Fonction d'onde de la molécule.

$\mathbf{H}$  : Hamiltonien total d'une molécule comportant  $\mathbf{N}$  noyaux et  $\mathbf{n}$  électrons.

$\mathbf{E}$  : Energie totale d'une molécule.

Il est défini par la somme de cinq termes (cinétique des électrons, cinétique des noyaux, répulsion entre électrons, répulsion entre noyaux et le terme d'attraction électrons-noyaux).

Cette équation ne peut être résolue exactement que dans un nombre très limité de systèmes très simple (par exemple, l'ion moléculaire  $H_2^+$ ) et ce, à cause du terme de répulsions électroniques [38].

Selon [39] l'utilisation de paramètres théoriques présente deux principaux avantages: Premièrement, les composés et leurs divers fragments et substituant peuvent être caractérisés directement sur la base de leur structure moléculaire uniquement. Deuxièmement, le mécanisme d'action proposée peut être directement pris en compte en termes de réactivité chimique de composé étudié.

### 7.1 Méthode Semi-empirique :

Les méthodes de chimie quantique quasi-expérimentale sont basées sur les formalités de Hartree Fock, mais font de nombreuses approximations et obtiennent certains paramètres à partir de données expérimentales [40].

Ces méthodes sont généralement désignées par des acronymes codant certaines des hypothèses théoriques sous-jacentes. Les méthodes les plus fréquemment utilisées (MNDO, AM1, PM3) sont toutes basées sur l'approximation intégrale NDDO (Neglect of Differential Diatomic Overlap), tandis que les méthodes plus anciennes utilisent des schémas intégraux plus simples tels que CNDO et INDO. Les trois approches appartiennent à la classe des méthodes ZDO (Zero Differential Overlap), dans lesquelles toutes les intégrales à deux centres sont négligées [41].

### 7.1.1 Approximation Zero Differential Overlap (ZDO):

Une approche de la négligence systématique des intégrales de répulsion d'électrons de petite valeur qui sont utilisées dans un certain nombre de diagrammes orbitaux de champ moléculaire auto-cohérents impliquant une forte diminution du nombre d'intégrales. Cela signifie que tous les produits des orbitales atomiques sont mis à zéro [42]. Elle est exprimée par la relation suivante :

$$\varphi_r(\mathbf{i})\varphi_s(\mathbf{i})d\tau_i = \delta_{rs}\varphi_r(\mathbf{i})\varphi_s(\mathbf{i})d\tau_i \quad (13)$$

Où  $\delta_{rs}$  est le symbole de Kronecker [43].

### 7.1.2 Approximation Complete Neglect of Differential Overlap (CNDO):

La méthode de la négligence complète des interférences différentielles, souvent désignée par l'acronyme CNDO, est l'une des premières méthodes quantiques quasi-expérimentales, bien qu'elle soit basée sur la chimie quantique. Dans cette approximation, l'hypothèse du ZDO est appliquée d'une manière stricte, à toutes les intégrales bioélectroniques, l'hypothèse du ZDO est appliquée d'une manière stricte, à toutes les intégrales bi-électroniques.

$$\varphi_r(\mathbf{i})\varphi_s(\mathbf{i})d\tau_i = 0 \forall r \neq s \quad (14)$$

L'invariance rotationnelle des équations de (HFR) est préservée en supposant que ces intégrales ne dépendent que de la nature des atomes sur lesquels sont centrées les orbitales atomiques. Cette approximation a donné naissance aux paramétrisations CNDO/1 et CNDO/2 [43].

### 7.1.3 Approximation INDO (intermediate Neglect of Differential Overlap):

Elle peut être considérée comme une amélioration de la méthode CNDO, dans laquelle les divisions au niveau du terme atomique et les distributions de spin non appariées sont mieux prises en compte et l'approximation INDO préserve l'interférence différentielle des intégrales monoatomiques [44].

$$\varphi_r(\mathbf{1})\varphi_s(\mathbf{1})d\tau_1 = 0 \quad (15)$$

Sauf si « r » et « s » appartiennent au même atome R [43].

### 7.1.4 Approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap):

D'après [43] dans cette approximation, toutes les intégrales bi-électroniques, à un ou deux centres, sont prises en compte; on applique donc le ZDO uniquement à des orbitales atomiques (OA) appartenant à des atomes différents.

$$\varphi_r(\mathbf{1})\varphi_s(\mathbf{2})d\tau_1 = 0, \text{ si: } r \in R \text{ et } s \in R \text{ avec } R \neq S \quad (16)$$

Cette approximation a donné naissance à la méthode MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap). Les méthodes semi-empiriques peuvent être optimisées et améliorés en ce qui concerne leur précision et leur plage d'applicabilité, sans compromettre leur efficacité de calcul. Alors un grand nombre de méthodes avec différents acronymes ont été développées y compris :

#### **7.1.4.1 MNDO (Modified Neglect Diatomic Overlap):**

Cette méthode est une extension de l'approximation NDDO, elle a été développée en 1977 par [45], est considérée comme l'une des méthodes semi-empirique. Elle consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbital atomique sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués [46].

#### **7.1.4.2 AM 1 (Austin Model 1) :**

Sur la base de l'approximation NDDO, un nouveau modèle moléculaire de mécanique quantique, AM1 (Austin Model 1), a été décrit, méthode proposée par Dewar en 1985 [47]. Il a tenté de corriger les défauts du NDDO, dont les principales faiblesses, étaient notamment et en particulier la non-reproduction des liaisons hydrogène, sans aucune augmentation du temps de calcul. Des résultats pour 167 molécules ont été rapportés. Les paramètres sont actuellement disponibles pour C, H, O et N [47].

#### **7.1.4.3 PM 3 (Parametric Method 3) :**

Il a été développé par Stewart [48] sur la base du même formalisme que AM1 et consiste à remesurer la méthode basée sur la procédure d'optimisation pour tous les paramètres qui se chevauchent dans MNDO et AM1, et présente de nombreux points communs avec la méthode AM1 et les résultats ont montré que l'ingénierie PM3 est supérieure à MNDO et AM1, les seules différences sont que PM3 utilise deux fonctions gaussiennes pour la fonction de répulsion de base [49].

### **7.2 Méthode ab-initio :**

Les méthodes ab-initio de chimie quantique sont des méthodes de chimie numérique basées sur la chimie quantique, Le terme latin ab-initio signifie « depuis le début ». Ce nom est donné Aux calculs qui dérivent directement de principes théoriques (tels que l'équation de Schrödinger) sans inclusion de données expérimentales. Les approximations effectuées sont généralement des approximations mathématiques, comme l'utilisation d'une forme fonctionnelle plus simple pour une fonction ou l'obtention d'une solution approximative à une équation différentielle [50].

Les types de calcul ab-initio les plus courants sont appelés :

- Calcul Hartree Fock (HF).
- Quantum Monte Carlo (QMC).

### 7.2.1 Calcul Hartree Fock (HF) :

La méthode de Hartree-Fock (HF) est l'application du principe variationnel à la minimisation de l'énergie avec utilisation de fonctions d'onde construites sur la base d'un déterminant de Slater. Les équations d'HF peuvent donc être considérées comme étant des équations de Schrödinger décrivant un électron se déplaçant dans un potentiel moyen créé par les noyaux et les autres électrons restant. Les valeurs propres seront les énergies mono-électroniques associées aux fonctions d'ondes qui correspondent dans ce cas à des orbitales [51].

### 7.2.2 Quantum Monte Carlo (QMC) :

C'est une méthode qui évite les erreurs HF, appelée Quantum Monte Carlo (QMC), l'ensemble du système est décrit par une fonction d'onde multi-corps et l'équation de Schrödinger multi-corps est résolue en utilisant certaines techniques de Monte Carlo telles que la méthode de Monte Carlo variable (VMC) ou la méthode de diffusion de Monte Carlo (DMC). Ces calculs peuvent prendre beaucoup de temps, mais ils constituent peut-être la méthode la plus précise connue aujourd'hui [52].

## 8 Docking moléculaire Nouvel outil pour la découverte de médicament :

### 8.1 La théorie du Docking :

Essentiellement, le but de l'amarrage moléculaire (Docking moléculaire) est de donner une prédiction de la structure du complexe ligand-récepteur en utilisant des méthodes de calcul. Le Docking peut être réalisé grâce à deux étapes interdépendantes : d'abord en échantillonnant les conformations du ligand dans le site actif de la protéine ; puis classer ces conformations via une fonction de score. Idéalement, l'échantillonnage par algorithmes devrait être capable de reproduire le mode de liaison. La fonction de liaison et la fonction de score doivent également classer le plus élevé parmi toutes les conformations générées [53].

Le domaine du Docking moléculaire a émergé au cours des trois dernières décennies sous l'impulsion des besoins de la biologie moléculaire structurale et de la découverte de médicaments basée sur la structure, Il a été grandement facilité par la croissance spectaculaire de la disponibilité et de la puissance des ordinateurs. Historiquement, les premiers outils de docking obéissaient au principe dit « Lock and key » (principe « clef-serrure ») [54] selon lequel le ligand qui représente la clef, est complémentaire au niveau géométrique du site actif du récepteur, qui représente la serrure, Le Docking moléculaire a une grande variété

d'utilisations et d'applications dans la découverte de médicaments, des ligands, la recherche de prospects par criblage virtuel en fournissant des hypothèses pour faciliter les pertitions des études d'inhibition et ceci à l'aide de la cristallographie aux rayons X dans la mise en place de substrats et d'inhibiteurs [55].

## 8.2 Méthodologie de docking :

Le Docking est une méthode de modélisation moléculaire qui a de larges applications dans l'identification, l'optimisation et la découverte de médicaments modernes basée sur la structure. C'est une méthode arithmétique, elle vise à prédire la zone la plus appropriée pour le ligand dans la cible dans un premier temps. Par une recherche consensuelle, l'algorithme explore les correspondances possibles des liens dans la poche des protéines. Dans la deuxième étape la fonction scoring est appliquée pour évaluer et déterminer la position la plus favorable [56].

## 8.3 Les algorithmes utilisés en Docking moléculaire :

La solution au problème de Docking comprend une procédure de recherche efficace et une bonne fonction de score, en d'autres termes, une combinaison d'un meilleur algorithme de recherche qui devrait créer un nombre optimal de configurations et la fonction de résultat qui est utilisée pour évaluer et filtrer ces configurations. Les algorithmes de docking ont été développés pour rechercher rapidement et efficacement les modes d'associations protéine-ligand les plus favorables [57].

Les algorithmes de docking peuvent être séparés en deux grandes classes : ceux qui ne tiennent pas compte de la flexibilité de la protéine, en traitant celle-ci comme un corps rigide, et ceux qui sont capables de prendre en compte, partiellement la flexibilité du récepteur.

### 8.3.1 Le Docking rigide (ligand)-rigide (récepteur) :

Auparavant, les premières procédures de Docking respectaient la soi-disant « serrure et clé » selon laquelle le collage qui représente la clé fait partie intégrante de la géométrie du site actif du récepteur, qui est la serrure, par conséquent les deux entités sont considérées comme statiques. La recherche de la position optimale se limite au positionnement en listant tous les cycles et traductions possibles du lien au sein du site d'interaction. Après cela, tous les modes incompatibles avec le site actif sont éliminés. Enfin, les positions suggérées sont notées et les meilleures sont affinées [58].

Cette approche de Docking, peu coûteuse en temps de calcul, est aujourd'hui utilisée comme premier filtre lors du criblage hypothétique.

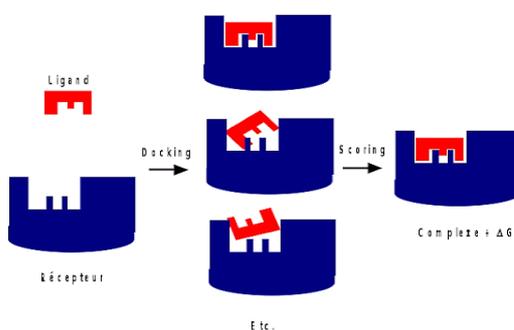
### 8.3.2 Le Docking rigide (ligand)-flexible (récepteur) :

C'est la possibilité que dans l'avenir les ligands subissent des changements conformationnel importants. Cette représentation simpliste du problème a donc été améliorée par l'introduction de la flexibilité sur le ligand avec l'essor des moyens de calcul. C'est ce qu'on appelle Le docking semi-flexible, où seule la flexibilité du ligand est traitée. Ainsi, l'échantillonnage des degrés de liberté du ligand s'ajoutent aux explorations translationnelles et rotationnelles. Ce type de docking repose sur l'hypothèse sommaire que la conformation du récepteur utilisée est apte à reconnaître le ligand [59].

### 8.3.3 Les méthodes de Docking flexibles (ligand) – flexible (récepteur) :

Le docking flexible considère à la fois la flexibilité du ligand et du récepteur. Ce type de docking représente une approche plus réaliste en considérant des modèles de liaison du ligand au récepteur de type "ajustement induit" et/ou "sélection conformationnel". En revanche l'exploration de l'ensemble des degrés de liberté du ligand et du récepteur implique des difficultés importantes liées au temps de calculs nécessaires pour exploiter le docking flexible efficacement [59].

### 8.4 Le score du Docking :



**Figure 2 :** Simulation du Docking et scoring [52]

Dans la dernière étape d'un protocole de docking, les poses issues de l'échantillonnage doivent être évaluées en termes d'énergie d'interaction afin de récupérer les complexes susceptibles de reproduire au mieux le mode d'association réel, Cette étape s'effectue par une estimation quantitative de l'énergie libre de liaison. La fonction de scoring est l'une des composantes les plus importantes de la conception de médicaments basée sur la structure [60]. Malgré un succès considérable, la prédiction précise et rapide des interactions protéine-ligand reste un défi pour le Docking moléculaire. Dans cette perspective, trois types de base de fonction de scoring existent; champ de force, empirique et celle basé sur la connaissance [60].

### 8.4.1 Les fonctions de score basées sur le champ de forces :

Les fonctions de scoring basée sur le champ de force sont développées sur la base des interactions atomiques physiques. En mécanique moléculaire (MM), un champ de force correspond à un ensemble de paramètres et de fonctions permettant de définir un système et de décrire son paysage d'énergie potentielle. Les paramètres inclus classiquement sont ; la masse des atomes, leur charge, leur rayon de Van der Waals ainsi que différentes valeurs de référence correspondant à des longueurs de liaisons inter-atomiques et d'angles plans et dièdres [59].

La fonction de score du programme de docking DOCK est un exemple typique de fonction basse sur champ de force. Cette fonction de score dont les paramètres sont dérivés d'AMBER estime une énergie de liaison approximée par la somme d'énergies non-liées entre paires d'atomes du ligand et de la protéine : une énergie de Van der Waals ( $E_{vdw}$ ) et une énergie électrostatique ( $E_{elec}$ ) [59] :

$$\Delta G = E_{vdw} + E_{elec} \quad (17)$$

Avec :

$$E_{vdw} = \sum_{i=1}^{ligand} \sum_{j=1}^{protéine} \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \quad (18)$$

Et :

$$E_{elec} = \sum_{i=1}^{ligand} \sum_{j=1}^{protéine} \frac{q_i q_j}{\epsilon(r_{ij})_{ij}} \quad (19)$$

Où  $r_{ij}$  représente la distance séparant un atome  $i$  de la protéine d'un atome  $j$  du ligand,  $A_{ij}$  et  $B_{ij}$  sont les rayons de Van der Waals des atomes,  $q_i$  et  $q_j$  leur charge respective, et  $\epsilon(r_{ij})$  une constante Diélectrique dépendante de la distance.

### 8.4.2 Les fonctions de score empiriques :

Les fonctions de score empiriques estiment l'affinité de liaison  $\Delta G$  entre un couple récepteur ligand sur la base d'un ensemble de descripteurs énergétique  $\Delta G_i$ , chacun étant pondéré par un Coefficient  $W_i$  :

$$\Delta G = \sum W_i \times \Delta G_i \quad (20)$$

Où  $\Delta G$  représente les différents termes d'énergie comme l'énergie de Van der Waals électrostatique, liaison hydrogène, désolvation, entropie, hydrophobicité, etc. Les coefficients  $W_i$  Correspondants sont déterminés en ajustant les données de l'affinité de liaison d'un ensemble de complexes protéine-ligand dont les structures tridimensionnelles sont connues.

Ces fonctions de score sont calculées rapidement en raison de la moindre complexité des conditions à évaluer capable de capturer des informations implicitement équivalentes [59].

#### **8.4.3 Les fonctions de score basées sur la connaissance :**

Ces fonctions de score sont construites à partir de règles fondées sur une analyse statistique des complexes protéine-ligand résolus expérimentalement. Les potentiels interagissant entre une paire d'atomes sont obtenus à partir de leur fréquence relative dans une base de données, leurs paramétrisations dépendent de la quantité d'informations expérimentales disponibles et on doit leur apparition à la profusion de données structurales accessibles dans des bases de données [61].

#### **8.4.4 Les fonctions de score par consensus (ensemble) :**

De nombreuses fonctions de score ont été développées, mais aucune n'est universellement applicable en termes de précision et d'applicabilité générale. Chaque fonction de score possède ses propres avantages et inconvénients au regard du modèle formulé pour décrire le processus d'association d'un ligand à son récepteur. Ces caractéristiques suggèrent néanmoins que plusieurs fonctions de score doivent capturer des informations différentes [59].

#### **8.5 Les programmes de docking les plus populaires :**

Les programmes les plus fréquemment cités dans la littérature sont : AutoDock [62], GOLD [63], FlexX [64], DOCK [65], Glide [66], AutoDock Vina [67], Surflex [68], MOE-Dock [69], LeDock [70].

#### **8.6 Exemple d'application du docking moléculaire pour la découverte de médicament ; cas du COVID-19 :**

Le dépistage virtuel offre une alternative approche pour répondre au dépistage de millions de composés en quelques jours. Le Docking moléculaire est l'un des systèmes virtuels les plus appliqués comme méthodes de dépistage, en particulier, lorsque la structure 3D de la protéine cible est disponible. Cette méthode pourrait prédire à la fois l'affinité de liaison entre ligand et protéine et la structure du complexe protéine-ligand [71]. En effet, le Docking moléculaire a été appliqué pour plus de trois décennies et un grand nombre de nouveaux médicaments ont été découverts et développés, en conséquence, découvert de nouveaux composés, des sites de liaison ou des conformations, et même la possibilité de réutilisation du médicament pour traiter d'autres maladies. L'épidémie du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans le monde a incité les chercheurs d'utiliser des moyens rentables pour trouver la nouvelle thérapie de VIH. Alors elle était réalisable grâce à le docking moléculaire [72].

Le virus COVID-19 récemment apparu à causer des centaines de milliers de morts et suscité une peur généralisée, menaçant la sécurité sanitaire la plus avancée du monde en 2020, qui se propage activement dans le monde entier. COVID-19 qui est causée par le virus (SRAS-CoV-2), peut provoquer des symptômes tels que la fièvre, toux, pneumonie, nausée et la fatigue. Apparemment ce virus est étroitement lié au SRAS CoV, Plusieurs composés ont été déterminés à partir des modèles in-silico en utilisant le docking qui pourraient s'avérer être des inhibiteurs efficaces du SRAS-CoV-2. Plusieurs médicaments antiviraux: le zanamivir, l'indinavir, le saquinavir et le remdesivir présentent un potentiel comme inhibiteur principal de la protéinase 3CLPRO et comme traitement du COVID-19 [73].

## ***Chapitre 2***

# ***Herpès virus et plantes médicinales***

## 1 L'herpès :

L'herpès [74] c'est une maladie virale et contagieuse due au virus de l'herpès simplex (HSV) de type 1 ou 2 qui se manifeste par des affections de la peau et des muqueuses. Membres de la famille Herpes virales des virus à ADN double brin.

Après l'épisode primaire d'infection, le HSV réside à l'état latent dans les nerfs de la racine dorsale de la colonne vertébrale qui fournissent une sensation à la peau. Lors d'une récurrence, le virus suit les nerfs jusqu'à la peau ou les muqueuses, où il se multiplie, provoquant la lésion clinique. Après chaque attaque et tout au long de sa vie, il entre dans l'état de repos. En cas d'herpès, des vésicules groupées apparaissent sur la zone touchée. L'herpès est bénin, mais il peut être plus embêtant lors d'une grossesse, chez les nourrissons, ou les personnes immunodéprimées et responsables d'infections pulmonaires ou d'encéphalite notamment [74].

Herpesviridae est subdivisé en trois sous-familles : Alphaherpesvirinae, Betaherpesvirinae et Gammaherpesvirinae, Les virus simplex (HSV-1 et -2) appartiennent aux Alphaherpesvirinae Les virus de l'herpès simplex sont des agents pathogènes omniprésents et adaptés à l'hôte qui provoquent une grande variété d'états pathologiques. Il existe 9 types de virus de l'herpès humain, à savoir les virus de l'herpès simplex de types 1 et 2, le virus varicelle-zona, le virus d'Epstein-Barr, le cytomégalovirus, les roseolovirus HHV-6 (A et B) et HHV-7, et le virus de l'herpès associé au sarcome de Kaposi (HHV -8), dont seulement deux sont sélectionnés pour cette étude-HSV 1 et HSV 2, le HSV1 plutôt de manifestation orale et le HSV2 touchant les zones génitales [75].

### 1.1 Herpès simplex virus type 1 (HSV-1) :

Le VHS se transmet par contact direct ou indirect avec une personne atteinte d'herpès simplex actif, qui est infectieux pendant 7 à 12 jours. Après une première rencontre avec le virus qui peut passer inaperçue ou être bruyante notamment chez l'enfant avec la gingivo-stomatite herpétique, regroupant de nombreuses vésicules, autour et dans la bouche, responsables de douleur et de baisse de l'alimentation, le virus reste présent dans l'organisme. Il peut alors entraîner des récurrences, prenant fréquemment la forme d'herpès labial ou bouton [76].



**Figure 6:** L'infection de L'herpès simplex [77].

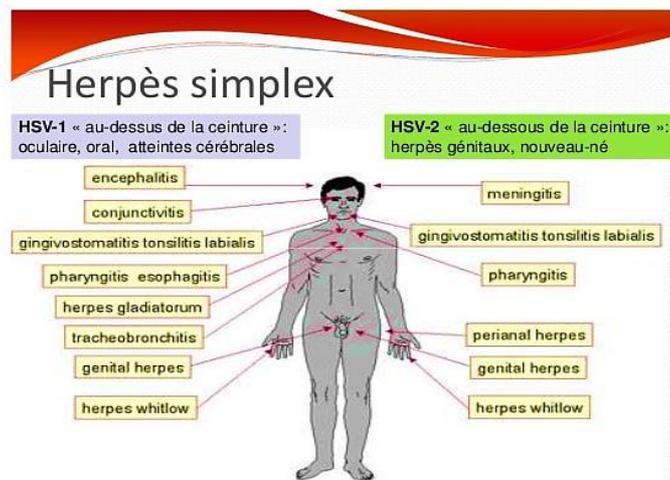


**Figure 7:** L'herpès simplex [78].

## 1.2 Herpès simplex virus type 2 (HSV-2) :

L'infection à HSV-2 est fréquente dans le monde entier et se transmet presque exclusivement par voie sexuelle, entraînant un herpès génital. Le HSV-2 est la principale cause d'herpès génital, mais celui-ci peut être dû aussi au virus Herpès simplex de type 1 (HSV 1). On estime que, dans le monde, 491 millions de personnes âgées de 15 ans à 49 ans (13 % de la population) sont infectées par le HSV-2 [79].

Autres infections et complications l'herpès génital provoque la formation de vésicules douloureuses au niveau génital et anal. Des vésicules internes peuvent se développer dans le vagin ou le col de l'utérus des femmes. Les vésicules internes sont moins douloureuses et ne sont pas visibles. Les vésicules se développent 4 à 7 jours après que les personnes ont été infectées. Les vésicules disparaissent, mais elles peuvent réapparaître car le virus ne quitte jamais réellement l'organisme. Les vésicules provoquées par une primo-infection génitale sont généralement plus douloureuses [80].



**Figure 8 :** Herpès simplex virus [81].

## 2 Dépistage de l'herpès :

Le diagnostic de l'herpès se fait lorsque les symptômes apparaissent. Un prélèvement à l'aide d'un coton-tige permet de procéder à une culture des lésions d'herpès pour déterminer le type de VHS (1 ou 2). Pour obtenir un diagnostic plus précis, il est préférable d'effectuer la culture dans les 24 à 48 premières heures suivant l'apparition des lésions. Lorsque les cloques ont éclaté ou qu'elles sont présentes depuis plus de 48 heures. Le diagnostic peut également se faire par le biais d'une prise de sang [82].

### 3 Traitement virus de l'herpès :

Deux formes de traitements existent à ce jour, à base de crèmes à appliquer ou de médicaments antiviraux. Le traitement est conseillé généralement pendant quelques jours sous forme de comprimé dont la posologie varie selon qu'il s'agisse d'un herpès labial ou d'un herpès génital. Afin d'obtenir une efficacité maximale, il est nécessaire de prendre ce traitement lors de l'apparition des premières manifestations de la crise comme par exemple les brûlures et les démangeaisons. Certaines mesures d'hygiène doivent accompagner le traitement antiviral pour éviter au virus de s'étendre, et de le transmettre à ses proches. Des anti-inflammatoires et des antalgiques peuvent être aussi prescrits afin les douleurs [82].

### 4 Les enzymes sont impliquées dans la maladie de l'herpès :

Les virus herpès simplex 1 et 2 sont classés dans la famille des virus herpès alpha, qui provoque des lésions muqueuses des organes buccaux et reproducteurs. À l'échelle mondiale, 1,6 million de nouveaux cas de VHS ont été signalés chaque année. Les HSV 1 et 2 sont tous deux des agents pathogènes hautement contagieux provoquant des lésions récurrentes. Les infections herpétiques sont causées par l'entrée dans les cellules pour déclencher la combinaison cellule-cellule d'enveloppe [82].

Il existe quatre grandes glycoprotéines d'enveloppe virale gD, gE, gB et gH qui aident à induire une infection chez l'hôte par entrée et réplication dans les cellules. La glycoprotéine D (gD) est la protéine réceptrice qui se lie et active l'autre hétérodimère tel que gH/gL pour provoquer la gB pour médier la fusion des membranes cellulaires virales et hôtes. Les glycoprotéines sont des machines moléculaires clés avec des domaines communs hautement conservés comme cible pour la nouvelle découverte de médicaments antiherpès [83].

On dit que les médicaments synthétiques ont certains effets secondaires tels que des maux d'estomac, des troubles du goût et des éruptions cutanées. Par conséquent, il existe un besoin de recherche et de développement pour trouver des inhibiteurs du virus de l'herpès simplex plus sûrs, innovants et économiques pour la prévention et le traitement du virus de l'herpès. Pour obtenir l'inhibiteur de HSV requis, des recherches ont été menées sur le terrain pour obtenir des inhibiteurs de HSV à partir de plantes naturelles, de sources microbiennes.

### 5 Plantes médicinales et virus de l'herpès :

Près de 85 % de la population mondiale est infectée par le virus de l'herpès simplex (HSV). Les infections par le virus de l'herpès simplex sont décrites dans la littérature médicale depuis des siècles, pourtant les médicaments disponibles aujourd'hui pour la thérapie sont largement inefficaces et la faible biodisponibilité orale joue un rôle important sur l'inefficacité des

Traitements. De plus, les détails de l'inhibition du virus de l'herpès de type 1 ne sont toujours pas entièrement compris [75].

Les produits à base de plantes médicinales ont été utilisés comme remèdes populaires pour différents types de maladies, y compris les maladies virales. En Algérie, les plantes médicinales occupent une place très importante dans la phytothérapie, et ce dernier est largement employé dans les divers domaines de la santé [83].

Il existe un besoin de rechercher de nouveaux composés pour le traitement des infections virales car il existe une résistance croissante aux médicaments antiviraux. En outre, l'utilisation généralisée de médicaments chimiques a montré une résistance, en particulier chez les patients immunodéprimés et les receveurs de greffe de moelle osseuse. Pour contourner le problème de la résistance virale, le développement de nouveaux produits antiviraux avec un mécanisme d'action différent est très nécessaire [75].

Dans ce travail, nous nous sommes concentrés sur le traitement de virus de l'herpès avec les plantes médicinales

- *Artemisia campestris*
- *Atriplex Halimus*
- *Menthe Pulegium*

La sélection a été faite après une enquête sur la tradition algérienne des meilleures plantes aux propriétés antivirales. Nous avons dû demander à des grands-mères, des herboristes et même quelques spécialistes des plantes médicinales pour choisir ces plantes. Plusieurs plantes m'ont été suggérées et ces trois plantes ont le plus retenu mon attention. Il est largement utilisé.

## **5.1 Artemisia campestris :**

### **5.1.1 Systématique d'Artemisia campestris :**

Genre : *Artemisia*

Espèce : *campestris*

Famille : *Asteraceae*

Embranchement : *Spermatophyta*

Sous embranchement : *Magnoliophyta*

Classe : *Magnoliopsida*

Nom scientifique : *Artemisia campestris*

Nom arabe : الشعال أو التقففت, الشيح الحقلي

Nom français : Armoise champêtre, Armoise des champs, armoise rouge

Nom anglais: field wormwood, field southernwood, Sagewort

Nom vernaculaires: Dgouft, Alala, التقففت



**Figure (9):** Feuille *Artemisia campestris*[84]



**Figure(10) :** *Artemisia campestris*[85]



**Figure (11) :** *Artemisia campestris* d'Algérie [86].

### 5.1.2 Description d'*Artemisia campestris*:

Le genre *Artemisia*, répandu dans le monde avec jusqu'à 500 espèces, appartient aux Astéracées famille, il est représenté avec 11 *Artemisia* spontanées espèce *Artemisia campestris* communément appelée « dgouft » pousse à l'état sauvage dans les régions arides et semi-arides d'Algérie. C'est une plante herbacée vivace à peine aromatique ou petit utilisé en médecine populaire pour soigner plusieurs digestifs problèmes [87].

C'est une plante spontanée forme des touffes ou des buissons ramifiés de 20 à 80cm de haut ses rameaux sont rougeâtres et ses feuilles vert foncé, ses petites fleurs jaune vert se réunissent en grappes au sommet de la plante et aux aisselles des feuilles supérieures [88].

### 5.1.3 L'utilisation traditionnelle d'*Artemisia campestris* :

En usage local *Artemisia campestris* est utilisée pour traiter les troubles digestives, les ulcères et les douleurs [89]. Largement utilisée en médecine traditionnelle grâce à ses propriétés Bactéricides, antifongiques, anti-inflammatoires, antihelminthiques, anti venins et analgésique [73].

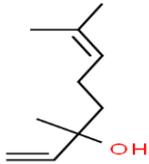
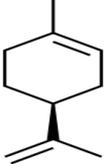
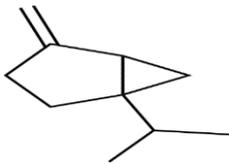
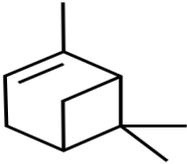
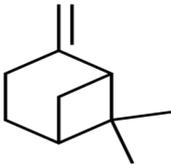
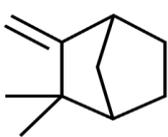
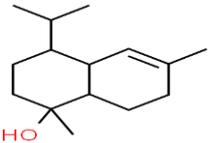
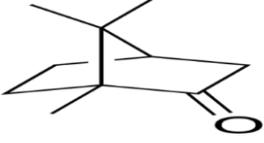
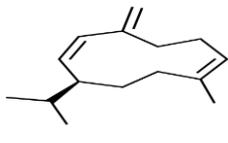
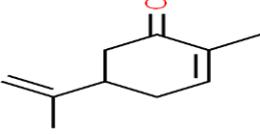
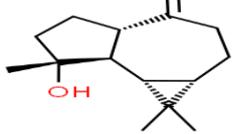
A. *Campestris* possède de nombreux usages traditionnels, beaucoup d'entre eux ont été mis en évidence pharmacologiquement, comme l'antihypertenseur antidiabétique antihyperlipidémique, anti leishmaniose, cicatrisant, hépato protecteur, et effets protecteurs des reins, La partie aérienne est utilisée dans le traitement de brûlures, de la diarrhée, les morsures

de serpents, les piqûres de scorpions, l'eczéma, la gastroentérite, la dysenterie, le rhumatisme elle est utilisée également pour traiter les infections urinaires, la fièvre et la toux [90].

#### 5.1.4 Composants phytochimique d'*Artemisia campestris* :

Les composants chimiques majeurs d'*Artemisia campestris* sont cités dans le tableau (1).

**Tableau (1) :** Composition chimique de l'huile essentielle d'*Artemisia campestris* [73] [74].

		
<b>Linalool</b> CID : 6549	<b>Limonene</b> CID : 22311	<b>Sabinene</b> CID : 18818
		
<b><math>\alpha</math>-Pinene</b> CID : 6654	<b><math>\beta</math>-Pinene</b> CID : 14896	<b>Camphene</b> CID : 6616
		
<b><math>\alpha</math>-Cadinol</b> CID : 10398656	<b>Camphor</b> CID : 2537	<b>Germacrene D</b> CID : 5317570
		
<b>Borneol</b> CID : 64685	<b>Carvone</b> CID : 7439	<b>Spathulenol</b> CID : 92231

## 5.2 Atriplex Halimus :

### 5.2.1 Systématique de l'espèce Atriplex Halimus :

D'après [91] la classification de l'espèce Atriplex Halimus dans le

Règne végétal est la suivante :

Genre : plante

Espèce : Atriplex Halimus

Famille : Chénopodiaceae

Embranchement : Spermaphytes (phanérogames)

Sous embranchement : Angiosperme

Classe : Magnoliopsida

Nom scientifique : Atriplex Halimus

Nom arabe : عشبة القطف البري, G'ttaf

Nom vernaculaire français: Arroche halim ou pourpier de mer, Arroche maritime

Nom anglais : Sea-orache



**Figure (12)** : d' Atriplex Halimus [92]. **Figure(13)** : feuille d' Atriplex Halimus[93].

### 5.2.2 Description d' Atriplex Halimus :

Atriplex Halimus (noms usuels : guettaf, arroche, pourpier de mer) un arbrisseau halophyte (qui pousse en terrain salé) de 1 à 3 m de haut, très rameux, formant des touffes pouvant atteindre 1 à 3 m de diamètre [94]. Arbuste persistant (haut : 200-300 cm), vert grisâtre. Feuilles alternes, ovales deltoïdes ou oblongues ovales (long : 60 mm, large : 40 mm), à la base subhastée, à l'apex obtus à mucronulé, aux marges grossièrement lobées, au pétiole glabrescent (long : 3-10 mm). Fleurs unisexuées (dioecie), groupées en glomérules assemblés en panicules terminaux. Utricules axillés par des bractéoles triangulaires à orbiculaires (long : 3-5 mm), aux marges entières ou dentées serratulées [95].

### 5.2.3 L'utilisation traditionnelle d' Atriplex Halimus :

La médecine traditionnelle et la phytothérapie restent encore les premiers recours pour la population surtout au niveau du continent africain à cause de l'inaccessibilité et le cout élevé

des médicaments conventionnels. Notre étude a pour but d'identifier les principaux usages de la plante « *Atriplex Halimus* » et ces effets thérapeutiques majeurs. Dans ce sens, une enquête a été menée sur le terrain en se basant sur des réponses obtenues de différentes wilayas de l'Algérie : comme la wilaya de Saida. L'étude montre que 5 affections majeures sont résolues Par *Atriplex Halimus* : le kyste ovarien (88% des réponses), le goitre (53% des réponses), le cancer (59% des réponses), le diabète (18% des réponses) et l'obésité (12% des réponses). La fréquence d'utilisation de la plante est bien supérieure chez les femmes (100% des réponses) que chez les hommes (35% des réponses) [96]. Les phytothérapeutes d'Arabe indigène utilisent les feuilles pour traiter les maladies cardiaques [97]. Dans le cadre de la présente étude, aucun effet indésirable associé à l'utilisation de cette plante n'a été signalé par les utilisateurs. A la lumière de ce travail, le recours à la médecine traditionnelle est largement répondu, l'utilisation conventionnelle de cette plante peut être rationalisée en raison de sa richesse en composants actifs

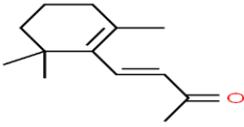
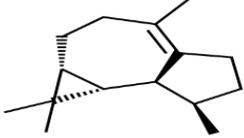
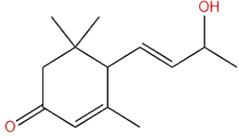
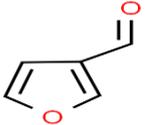
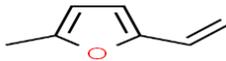
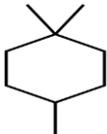
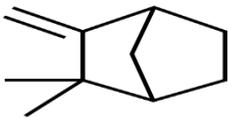
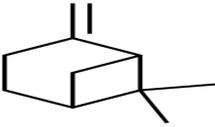
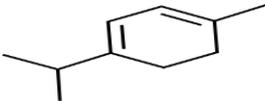
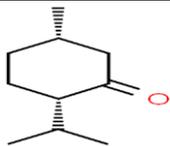
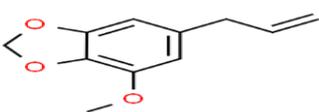
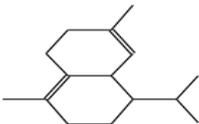


**Figure (14) :** Répartition de l'*Atriplex Halimus* en Algérie [98].

#### 5.2.4 Composants phytochimique d'*Atriplex Halimus* :

Plusieurs phytocomposants présentant des activités pharmacologiques peuvent être isolés à partir d'huiles essentielles et d'extraits d'*Atriplex Halimus*. Les phytocomposants les plus signalés sont répertoriés dans le Tableau (2)

Tableau (2) : Composition chimique de l'huile essentielle d'Atriplex Halimus [99],[100].

		
<b><math>\beta</math>-ionone</b> CID : 638014	<b>Viridiflorene</b> CID : 10910653	<b>3-oxo-<math>\alpha</math>-ionol</b> CID : 5370052
		
<b>Octane</b> CID : 356	<b>3-Furancarboxaldehyde</b> CID : 10351	<b>2-Vinyl-5-methylFuran</b> CID : 3014647
		
<b>1, 1,4-Trimethylcyclohexane</b> CID : 35365	<b>Camphene</b> CID : 6616	<b>Beta-pinene</b> CID : 14896
		
<b>Myrcene</b> CID : 31253	<b><math>\alpha</math>-Terpinene</b> CID : 7462	<b>Pelargonaldehyde</b> CID : 31289
		
<b>p-Menthan-3-one, cis-p-</b> CID : 6432469	<b>Myristicin</b> CID : 4276	<b>Cadina-1(10),4-diene</b> CID : 10223

### 5.3 Menthe Pulegium :

#### 5.3.1 Systématique de l'espèce Menthe Pulegium :

Genre : plante

Espèce : Menthe Pulegium

Famille : labiées, lamiacées

Embranchement : Spermaphytes.

Sous embranchement : Angiospermes

Classe : Dicotylédones

Nom scientifique : *Mentha Pulegium*

Nom arabe/kabyle : Fliou/ Felgou، النعناع البري

Nom français: Menthe pouliot



**Figure (15) :** Fleur de Menthe Pulegium [101] **Figure (16) :** feuille de Menthe Pulegium [102]

#### 5.3.2 Description Menthe Pulegium :

La menthe Pulegium est une plante vivace aromatique, fertile. La tige est dressée, ramifiée quadrangulaire. Elle peut atteindre jusqu'à 10-50 cm de hauteur. Est une plante herbacée de la Famille des Labiées qui pousse dans des endroits humides et qui possède diverses propriétés médicinales dont notre organisme peut bénéficier.

#### 5.3.3 L'utilisation traditionnelle Menthe Pulegium :

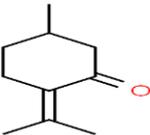
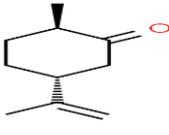
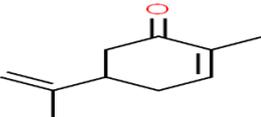
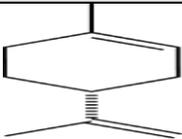
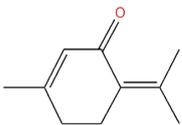
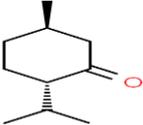
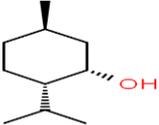
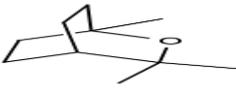
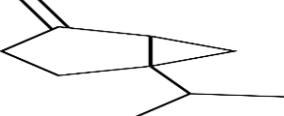
La menthe Pulegium présente des propriétés très intéressantes, pour l'effet relaxant qu'elles génèrent et pour le fait qu'elles aident à soulager les douleurs à l'estomac, pour son action "ventre plat" car elle favorise une bonne digestion, Facilite l'élimination du surplus d'eau dans le Corp. Élimine les vers intestinaux [103]. La menthe est une plante efficace pour lutter contre les flatulences ou l'intestin irritable. Elle est aussi reconnue pour son efficacité en inhalations lors des épisodes de toux ou les rhumes. Utilisée par voie cutanée, elle permet de réduire les douleurs musculaires, les maux de tête et de lutter contre les petites démangeaisons (piqûres de moustique, eczéma [104]. En plus elle est utilisée contre les maladies des yeux (éclaircir la

vue) ; et contre les taches de rousseur, On l'utilise aussi pour les voies respiratoires en infusion et même en inhalation car elle a une action bénéfique et apaisante Pour la gorge et la poitrine Son goût est tellement agréable qu'elle devrait venir compléter la panoplie des épices et tisanes sur l'étagère de notre cuisine.

### 5.3.4 Composants phytochimique de Menthe Pulegium :

A partir de l'analyse chromatographique 18 composés ont été identifiés dans l'huile essentielle de Mentha Pulegium où le pulégone est le principal constituant [105] avec un pourcentage de (97.71 %) suivi du carvone (5,66%) et du dihydrocarbone (4,64%).

**Tableau (3) :** Les composants phytochimiques du Menthe Pulegium [105],[106].

	
<b>Pulegone</b> CID : 442495	<b>Dihydrocarvone</b> CID : 24473
	
<b>Carvone</b> CID : 7739	<b>Octanol-3</b> CID : 11527
	
<b>Limonen</b> CID : 22311	<b>Peperitenone</b> CID : 381152
	
<b>Menthone</b> CID : 26447	<b>neo-menthol</b> CID : 439263
	
<b>Eucalyptol</b> CID : 2758	<b>Sabinene</b> CID : 18818

## 6 Matériel et méthodes :

Dans cette partie nous avons visé à positionner les ligands un par un dans le site actif de l'enzyme avec ce qu'on appelle docking moléculaire qui permet de trouver la conformation la plus stable entre le ligand et l'enzyme afin de former un complexe ayant l'énergie la plus basse possible (le score) à l'aide de logiciel du docking Molecular Operating Environment (MOE).

Molecular Operating Environment (MOE) est une plate-forme de simulation qui intègre la visualisation, la modélisation et les simulations, ainsi que le développement de la méthodologie.

Les principaux domaines d'application du MOE comprennent la conception basée sur la structure, la conception basée sur les fragments, la découverte de pharmacophores, les applications de chimie médicinale, les applications biologiques, la modélisation des protéines et des anticorps, la modélisation et les simulations moléculaires, la chimie et le QSAR [107].

### 6.1 Préparation des ligands et du récepteur :

#### 6.1.1 Le choix des ligands :

Les ligands ont été collectés à partir de la littérature et ceci selon la composition phytochimique des plantes choisies. Pour les plantes *Artemisia campestris*, *Atriplex Halimus*, *Menthe Pulegium* nous nous sommes basés sur l'étude de l'activité antiherpès.

A partir de la recherche bibliographique, tout en s'appuyant sur les études de Belhattab R et ses collaborateurs [87], [88], T. Dob et al [89], Dib et El Alaoui [90],[91], Nedjimi et al [94], Ayat et ses collaborateurs [96], Walker et al [97], L et al [99], Chikhi [100], [104], Yahiaoui et al [105], Chraïbi et al, leur études nous a permis de recueillir toute la composition chimique de chaque plante.

Après avoir collecté les molécules de la littérature, nous avons consulté la base de données la plus fiable "PubChem" pour télécharger la structure 3D des liens clés, dont certains ont été obtenus à partir de la base de données ChemSpider. Les fichiers des molécules téléchargées étaient sous format \*.sdf, nous les avons convertis au format \*.mol.

- Présentation de PubChem : PubChem un référentiel ouvert pour les données expérimentales identifiant les activités biologiques des petites molécules est une ressource publique d'information sur les produits chimiques, développée et maintenue par le Centre national d'information sur la biotechnologie (NCBI) de la National Library of Médecine (NLM). Le public gratuitement. Depuis son lancement en 2004 en tant que composante des Initiatives de feuille de route des bibliothèques moléculaires du NIH PubChem a été une ressource d'information clé pour les communautés de recherche biomédicale dans de nombreux domaines tels que la chimie, la biologie chimique, la

chimie médicinale et la Découverte de médicaments. Il existe trois bases de données connexes c'est-à-dire Substance, Composé et BioAssay inclus dans PubChem. La base de données des substances (primary accession-SID) comprend des descriptions d'échantillons fournies par les déposants, tandis que la base de données des composés (primary accession-CID) constitue des structures chimiques uniques extraites des dépôts de substances [108].

- **Présentation de ChemSpider :** ChemSpider est une base de données Web de données chimiques et de liens vers des articles et des brevets connexes. La gamme de données stockées dans ChemSpider comprend des structures chimiques, des identifiants (IUPAC/noms communs/commerciaux, synonymes, SMILES, InChIs), des propriétés (expérimentales et prédites), spectrales, cristallographiques et des images, Le site Web ChemSpider est une ressource disponible gratuitement développée pour la communauté scientifique qui permet aux utilisateurs de rechercher, de déposer et de conserver des données; ChemSpider a une large base d'utilisateurs qui comprend des étudiants, des enseignants, des conférenciers, des scientifiques (chimistes, biochimistes, matériaux médecine légale, contrôle qualité, analystes), des agents de brevets, des éditeurs et des fabricants de produits chimiques [109].

### 6.1.2 La minimisation d'énergie des ligands :

Afin de procéder au docking, nous devons minimiser l'énergie des ligands en utilisant le MOPAC. La théorie de la minimisation de l'énergie du ligand avant d'entamer le docking consiste à éliminer les conflits entre les atomes du ligand et à développer une pose de départ raisonnable. Chaque logiciel de docking utilise cette théorie à l'aide de son propre algorithme. Et avec le logiciel « MOE » nous avons choisis d'utiliser le champ de force AM1.

### 6.1.3 La préparation de base de données :

La préparation de la base de données est le moyen d'ajouter beaucoup de ligands en même temps afin de les préparer tous ensemble, et les répertoriés dans un tableau pour faciliter le processus de docking et ne pas faire la répétition, par exemple :

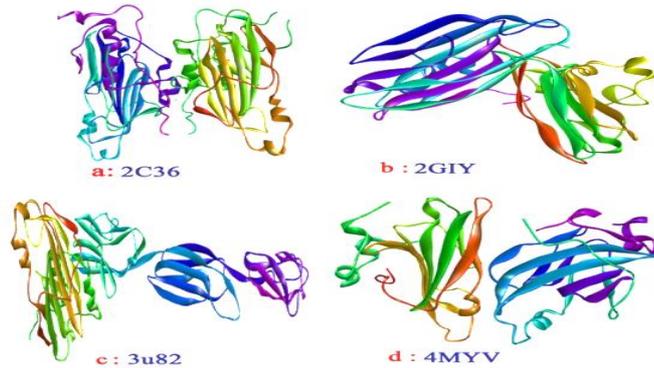
Base de données 1 (les ligands de plante1), Base de données 2 (les ligands de plante2) extr...

### 6.2 Le choix du code PDB de l'enzyme :

Nous avons constaté selon [110] de docking moléculaire sur l'herpès virus, que le code PDB de l'enzyme impliquant l'HSV le plus étudié était 2C36, 3U82, 2GIY et 4MYV. Les enzymes été téléchargé de la base de données RCSP (Protein Data Bank) sous la forme PDB.

La Protéine réceptrice a été analysée en utilisant la chaîne latérale emballage, minimisation et optimisation de l'énergie à l'aide de protéines outils de préparation. Les atomes d'hydrogène ont été ajoutés, les ordres de liaison ont été attribués et les molécules d'eau ont été retirées de

L'extérieur au site 5Å. Le P ionisation, optimisation, énergie une minimisation a été faite pour la géométrie 3D des récepteurs ciblés (figure 17).

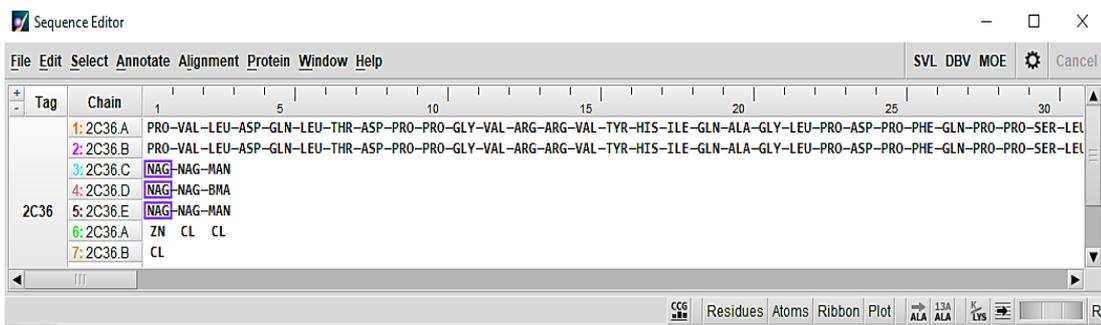


**Figure 17** : La structure 3D de la glycoprotéine d'enveloppe du HSV-1 représentée sous forme de ruban et la représentation CPK est utilisée pour l'actif prédit des sites. (a) glycoprotéine HSV gD avec des sites actifs (PDB ID : 2C36) ; (b) Domaine C-terminal du domaine ecto gE du HSV-1 avec des sites actifs (PDBID : 2GIY); (c) glycoprotéine D avec des sites actifs (PDB ID : 3U82); (d) gD HSV-2 avec des sites actifs (PDB ID : 4MYV) [110].

### 6.2.1 Préparation de l'enzyme et identification du site actif :

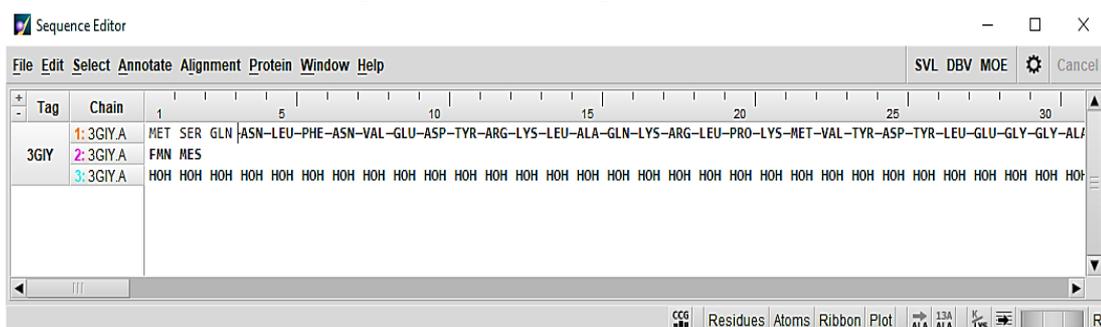
L'étape de préparation de l'enzyme consiste en l'élimination des molécules d'eaux et des ligands de co-cristallisation pour chaque enzyme (maintenir une seule molécule de co-cristallisation)

-Pour l'enzyme 2C36 un seul ligand de référence qui est le Cl



**Figure 18** : Le ligand de référence Cl (photo personnelle).

-Pour l'enzyme 2GIY un seul ligand de référence qui est le FMN



**Figure 19** : Le ligand de référence FMN (photo personnelle).

-Pour l'enzyme 3U82 un seul ligand de référence qui est le PG6

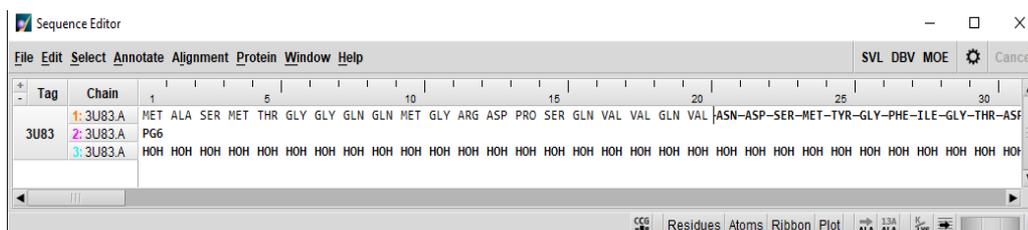


Figure 20 : Le ligand de référence PG6 (photo personnelle).

-Pour l'enzyme 4MYV un seul ligand de référence qui est le NAG

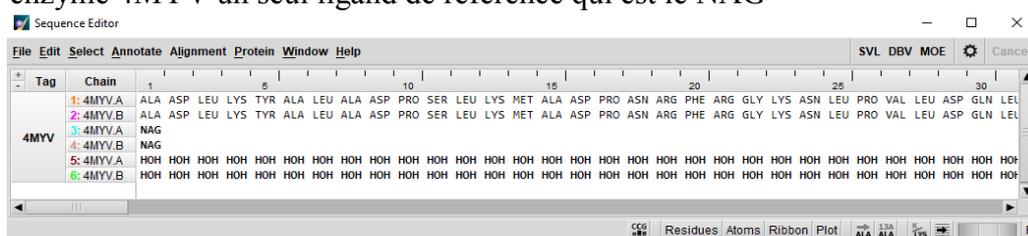


Figure 21 : Le ligand de référence NAG (photo personnelle).

Le site actif d'une enzyme est la région où des substrats spécifiques se lient à l'enzyme. En utilisant le module « site Finder » implanté dans MOE nous avons identifié le site actif le plus volumineux de l'enzyme comme montré dans la figure 15. A la fin nous sauvegardons nos données pour entamer l'étape suivante.

Tableau (4) : valeur de docking du ligand de référence (enzyme 2C36-Paracétamol).

Poses	CID	Score (Kcal/mol)	RMSD
1	1983	-3.8842	3.5244
2	1983	-3.4812	2.5625
3	1983	-3.3912	2.7809
4	1983	-3.3253	7.5404
5	1983	-3.3215	0.7763
6	1983	-3.3190	4.4273
7	1983	-3.2493	3.5146
8	1983	-3.1841	3.1772
9	1983	-3.4284	0.8625

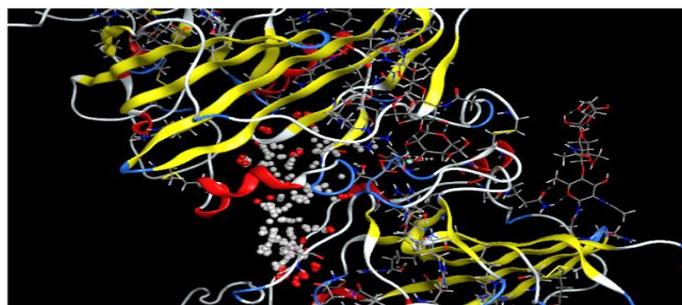
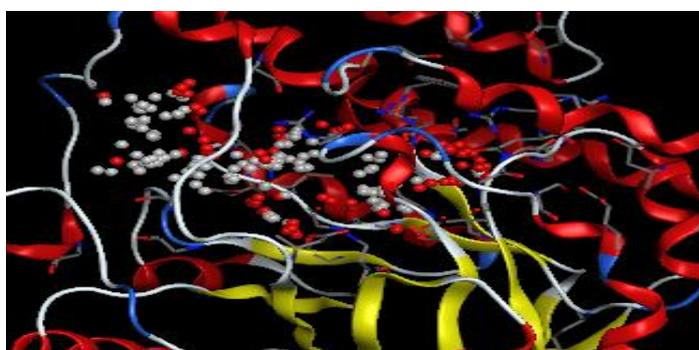


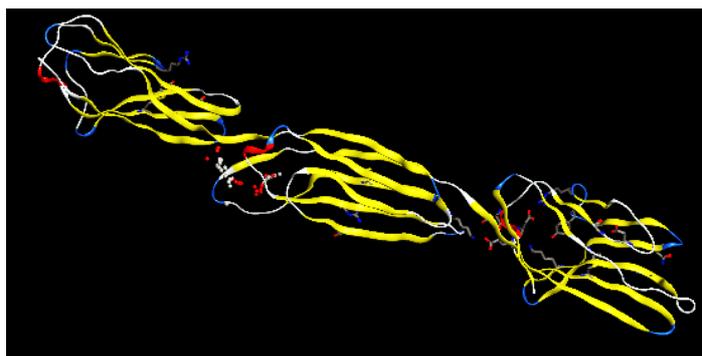
Figure 22 : Le site actif de l'enzyme 2C36 (photo personnelle).

**Tableau (5) :** valeur de docking du ligand de référence (enzyme 2GIY-FMN).

Poses	CID	Score (Kcal/mol)	RMSD
1	643976	-8.2939	1.1030
2	643976	-7.4077	1.8646
3	643976	-7.3855	1.5638
4	643976	-6.5660	0.9318
5	643976	-6.3177	2.2094
6	643976	-6.2089	2.8110
7	643976	-6.1064	1.6722
8	643976	-5.9285	1.6967
9	643976	-3.7967	1.1765
10	643976	6.8807	1.1982

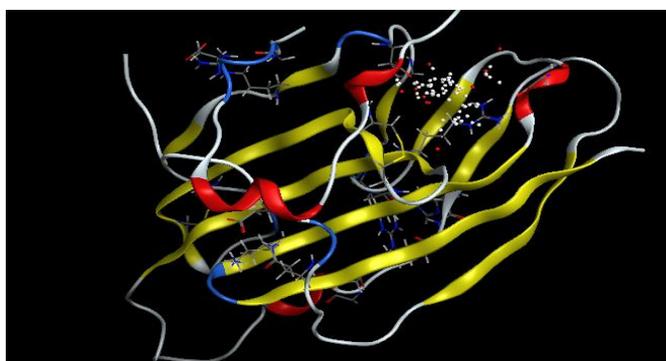
**Figure 23 :** Le site actif de l'enzyme 2GIY (photo personnelle).**Tableau (6) :** valeur de docking du ligand de référence (enzyme 3U82-PG6).

Poses	CID	Score (Kcal/mol)	RMSD
1	70391	-4.7320	8.0392
2	70391	-4.6849	4.0738
3	70391	-4.6461	3.6388
4	70391	-4.5994	3.3928
5	70391	-4.5951	9.6397
6	70391	-4.3987	8.0274
7	70391	-4.2758	9.9401
8	70391	-3.9936	3.1320

**Figure 24 :** Le site actif de l'enzyme 3U82 (photo personnelle).

**Tableau (7) :** valeur de docking du ligand de référence (enzyme 4MYV-NAG).

Poses	CID	Score (Kcal/mol)	RMSD
1	439174	-4.8164	1.0649
2	439174	-4.8127	1.8859
3	439174	-4.6835	1.4365
4	439174	-4.6569	1.6878
5	439174	-4.5043	1.9663
6	439174	-4.4344	2.0990
7	439174	-4.3975	1.9695
8	439174	-3.9421	0.8504

**Figure 25 :** Le site actif de l'enzyme 4MYV (photo personnelle).

Enfin, nous sauvegardons nos données pour entamer l'étape suivante, le docking.

### 6.2.2 Les étapes de docking :

Après avoir préparé notre enzyme nommé 'enzyme préparé' et nos ligands de toutes les trois plantes se forme de Database 1, Database 2, et database3, dans l'interface du MOE Nous choisirons Compute→Dock et sur le tableau on clique sur Ligand →MDB File →browse et on choisit la database à docker→ Run.

Nous répétons cette étape jusqu'à ce que nous finissions le docking de toutes les bases de données.

### 6.3 Résultat et discussion :

Le docking moléculaire a donné plusieurs résultats après avoir simulé toutes les poses possibles que les ligands peuvent avoir dans le site actif de l'enzyme. Nous nous sommes intéressés au score le plus important (énergie de complexe la plus basse).

**Tableau (8) :** Energie des complexes formés (enzyme 2C36-ligands naturels) en Kcal/mol  
Des ligands de la plante *Artemisia campestris*.

Ligand	Composé	CID	Score
<b>Réf</b>	<b>Ligand de référence</b>	<b>1983</b>	<b>-3.8842</b>
1	Camphor	2537	-3.8362
2	Linalool	6549	<b>-4.3093</b>
3	Camphene	6616	<b>-3.9571</b>
4	$\alpha$ -pinene	6654	<b>-3.9829</b>
5	Carvone	7439	<b>-4.0563</b>
6	$\beta$ -pinene	14896	-3.6042
7	Sabinene	18818	-3.6977
8	Limonene	22311	-3.8342
9	Borneol	64685	-3.6694
10	Spathulenol	92231	<b>-4.2845</b>
11	Germacrene D	5317570	<b>-4.2066</b>
12	$\alpha$ -Cadinol	10396856	<b>-4.5197</b>

**Tableau (9):** Energie des complexes formés (enzyme 2C36-ligands naturels) en Kcal/mol des ligands de la plante **Atriplex Halimus**.

Ligand	Composé	CID	Score
<b>Réf</b>	<b>Ligand de référence</b>	<b>1983</b>	<b>-3.8842</b>
1	Octane	356	<b>-4.1235</b>
2	Myristicin	4276	<b>-4.4727</b>
3	Camphene	6616	<b>-3.9567</b>
4	$\alpha$ -Terpinene	7462	<b>-3.9421</b>
5	Cadina-1(10)-4-diene	10223	<b>-4.3999</b>
6	3-Furancarboxaldehyde	10351	-3.2568
7	$\beta$ -pinene	14896	-3.5952
8	Myrcene	31253	<b>-4.0960</b>
9	Pelargonaldehyde	31289	<b>-4.1652</b>
10	11,4-Trimethylcyclohexane	35365	-3.4721
11	$\beta$ -ionone	638014	<b>-4.4852</b>
12	2-Vinyl-5-methylFuran	3014647	-3.8565
13	3-oxo- $\alpha$ -ionol	5370052	<b>-4.4698</b>
14	p-Menthan-3-one, cis-p-	6432469	-3.6643
15	Viridiflorene	10910653	<b>-4.4653</b>

**Tableau (10):** Energie des complexes formés (enzyme 2C36-ligands naturels) en Kcal/mol des ligands de la plante **Menthe Pulegium**.

Ligand	Composé	CID	Score
<b>Réf</b>	<b>Ligand de référence</b>	<b>1983</b>	<b>-3.8842</b>
1	Eucalyptol	2758	-3.7270
2	Carvone	7439	<b>-4.0610</b>
3	Octanol-3	11527	<b>-3.9368</b>
4	Sabinene	18818	-3.7294
5	Limonene	22311	-3.8296
6	Dihydrocarvone	24473	<b>-4.0250</b>
7	Menthone	264447	<b>-4.0236</b>
8	Piperitenone	381152	<b>-4.1474</b>
9	Neo-menthol	439263	<b>-4.1511</b>
10	Pulegone	442495	<b>-4.1152</b>

**Tableau (11)** : Energie des complexes formés (enzyme 2GIY -ligands naturels) en Kcal/mol des ligands de la plante **Artemisia campestris**.

Ligand	Composé	CID	Score
<b>Réf</b>	<b>Ligand de référence</b>	<b>643976</b>	<b>-8.2139</b>
1	Camphor	2537	-3.7915
2	Linalool	6549	-6.1211
3	Camphene	6616	-4.6491
4	$\alpha$ -pinene	6654	-4.8242
5	Carvone	7439	-5.1951
6	$\beta$ -pinene	14896	-4.8248
7	Sabinene	18818	-5.3499
8	Limonene	22311	-5.4623
9	Borneol	64685	-3.9971
10	Spathulenol	92231	-4.5350
11	Germacrene D	5317570	-4.8491
12	$\alpha$ -Cadinol	10396856	-5.2221

**Tableau (12)**: Energie des complexes formés (enzyme 2GIY -ligands naturels) en Kcal/mol des ligands de la plante **Atriplex Halimus**.

Ligand	Composé	CID	Score
<b>Réf</b>	<b>Ligand de référence</b>	<b>643976</b>	<b>-8.2139</b>
1	Octane	356	-5.1346
2	Myristicin	4276	-5.7621
3	Camphene	6616	-4.2140
4	$\alpha$ -Terpinene	7462	-5.4461
5	Cadina-1(10)-4-diene	10223	-6.1917
6	3-Furancarboxaldehyde	10351	-3.8663
7	$\beta$ -pinene	14896	-4.2722
8	Myrcene	31253	-5.7389
9	Pelargonaldehyde	31289	-5.7953
10	1, 1,4-Trimethylcyclohexane	35365	-3.3315
11	$\beta$ -ionone	638014	-5.2796
12	2-Vinyl-5-methylFuran	3014647	-4.5055
13	3-oxo- $\alpha$ -ionol	5370052	-5.4509
14	p-Menthan-3-one, cis-p-	6432469	-3.6695
15	Viridiflorene	10910653	-4.8695

**Tableau (13):** Energie des complexes formés (enzyme 2GIY -ligands naturels) en Kcal/mol des ligands de la plante **Menthe Pulegium**.

Ligand	Composé	CID	Score
<b>Réf</b>	<b>Ligand de référence</b>	<b>643976</b>	<b>-8.2139</b>
1	Eucalyptol	2758	-3.9179
2	Carvone	7439	-5.3446
3	Octanol-3	11527	-4.7872
4	Sabinene	18818	-4.2531
5	Limonene	22311	-5.3804
6	Dihydrocarvone	24473	-5.1760
7	Menthone	264447	-4.7576
8	Piperitenone	381152	-5.2167
9	Neo-menthol	439263	-3.8785
10	Pulegone	442495	-5.0609

**Tableau (14) :** Energie des complexes formés (enzyme 3U82 -ligands naturels) en Kcal/mol des ligands de la plante **Artemisia campestris**.

Ligand	Composé	CID	Score
<b>Réf</b>	<b>Ligand de référence</b>	<b>70931</b>	<b>-4.7320</b>
1	Camphor	2537	-3.3744
2	Linalool	6549	-4.1102
3	Camphene	6616	-3.4024
4	$\alpha$ -pinene	6654	-3.4445
5	Carvone	7439	-3.7679
6	$\beta$ -pinene	14896	-3.4666
7	Sabinene	18818	-3.8530
8	Limonene	22311	-3.7685
9	Borneol	64685	-3.4746
10	Spathulenol	92231	-3.8730
11	Germacrene D	5317570	-3.5794
12	$\alpha$ -Cadinol	10396856	-4.1053

**Tableau (15):** Energie des complexes formés (enzyme 3U82-ligands naturels) en Kcal/mol des ligands de la plante **Atriplex Halimus**.

<b>Ligand</b>	<b>Composé</b>	<b>CID</b>	<b>Score</b>
<b>Réf</b>	<b>Ligand de référence</b>	<b>70931</b>	<b>-4.7320</b>
1	Octane	356	-4.1533
2	Myristicin	4276	-4.5636
3	Camphene	6616	-3.4847
4	$\alpha$ -Terpinene	7462	-4.0138
5	Cadina-1(10)-4-diene	10223	-4.2255
6	3-Furancarboxaldehyde	10351	-3.4113
7	$\beta$ -pinene	14896	-3.7916
8	Myrcene	31253	-4.0394
9	Pelargonaldehyde	31289	-4.2210
10	1, 1,4-Trimethylcyclohexane	35365	-3.7206
11	$\beta$ -ionone	638014	-4.0834
12	2-Vinyl-5-methylFuran	3014647	-3.9129
13	3-oxo- $\alpha$ -ionol	5370052	-4.2536
14	p-Menthan-3-one, cis-p-	6432469	-3.9230
15	Viridiflorene	10910653	-3.8616

**Tableau (16):** Energie des complexes formés (enzyme 3U82-ligands naturels) en Kcal/mol des ligands de la plante **Menthe Pulegium**.

<b>Ligand</b>	<b>Composé</b>	<b>CID</b>	<b>Score</b>
<b>Réf</b>	<b>Ligand de référence</b>	<b>70931</b>	<b>-4.7320</b>
1	Eucalyptol	2758	-3.9158
2	Carvone	7439	-3.9771
3	Octanol-3	11527	-3.9721
4	Sabinene	18818	-3.7528
5	Limonene	22311	-3.9119
6	Dihydrocarvone	24473	-4.0761
7	Menthone	264447	-3.7784
8	Piperitenone	381152	-3.8659
9	Neo-menthol	439263	-4.0888
10	Pulegone	442495	-3.8280

**Tableau (17):** Energie des complexes formés (enzyme 4MYV -ligands naturels) en Kcal/mol des ligands de la plante *Artemisia campestris*.

Ligand	Composé	CID	Score
<b>Réf</b>	<b>Ligand de référence</b>	<b>439174</b>	<b>-4.8164</b>
1	Camphor	2537	-4.1109
2	Linalool	6549	<b>-5.7301</b>
3	Camphene	6616	-4.5702
4	$\alpha$ -pinene	6654	-4.4923
5	Carvone	7439	-4.4659
6	$\beta$ -pinene	14896	-4.6145
7	Sabinene	18818	-4.7635
8	Limonene	22311	-4.8070
9	Borneol	64685	-4.4368
10	Spathulenol	92231	<b>-4.8242</b>
11	Germacrene D	5317570	<b>-4.8491</b>
12	$\alpha$ -Cadinol	10396856	-4.6180

**Tableau (18):** Energie des complexes formés (enzyme 4MYV -ligands naturels) en Kcal/mol des ligands de la plante *Atriplex Halimus*.

Ligand	Composé	CID	Score
<b>Réf</b>	<b>Ligand de référence</b>	<b>439174</b>	<b>-4.8164</b>
1	Octane	356	-4.7218
2	Myristicin	4276	<b>-4.9895</b>
3	Camphene	6616	-4.5655
4	$\alpha$ -Terpinene	7462	-4.5108
5	Cadina-1(10)-4-diene	10223	<b>-5.4395</b>
6	3-Furancarboxaldehyde	10351	-3.5510
7	$\beta$ -pinene	14896	-4.6112
8	Myrcene	31253	-4.6808
9	Pelargonaldehyde	31289	-4.7163
10	1, 1,4-Trimethylcyclohexane	35365	-4.6692
11	$\beta$ -ionone	638014	<b>-5.3425</b>
12	2-Vinyl-5-methylFuran	3014647	-4.1833
13	3-oxo- $\alpha$ -ionol	5370052	<b>-5.7098</b>
14	p-Menthan-3-one, cis-p-	6432469	-4.9145
15	Viridiflorene	10910653	-4.1774

**Tableau (19):** Energie des complexes formés (enzyme 4MYV -ligands naturels) en Kcal/mol des ligands de la plante **Menthe Pulegium**.

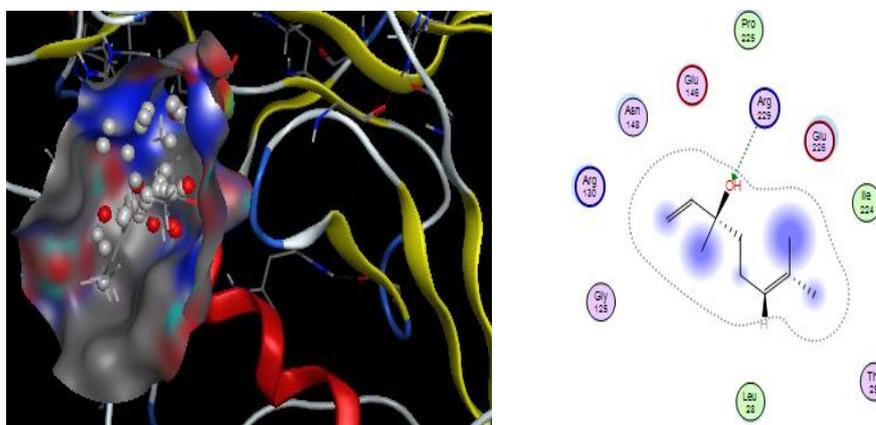
Ligand	Composé	CID	Score
Réf	Ligand de référence	439174	-4.8164
1	Eucalyptol	2758	-4.6168
2	Carvone	7439	-4.4660
3	Octanol-3	11527	<b>-4.9157</b>
4	Sabinene	18818	-4.7583
5	Limonene	22311	-4.7999
6	Dihydrocarvone	24473	-4.7714
7	Menthone	264447	<b>-5.2473</b>
8	Piperitenone	381152	<b>-4.9419</b>
9	Neo-menthol	439263	-4.6059
10	Pulegone	442495	<b>-4.8872</b>

### 6.3.1 Interprétation des résultats des composés des trois plantes avec l'enzyme 2C36 :

#### 6.3.1.1 Interprétation des résultats d'interaction des composés de d'Artemisia campestris avec l'enzyme 2C36 :

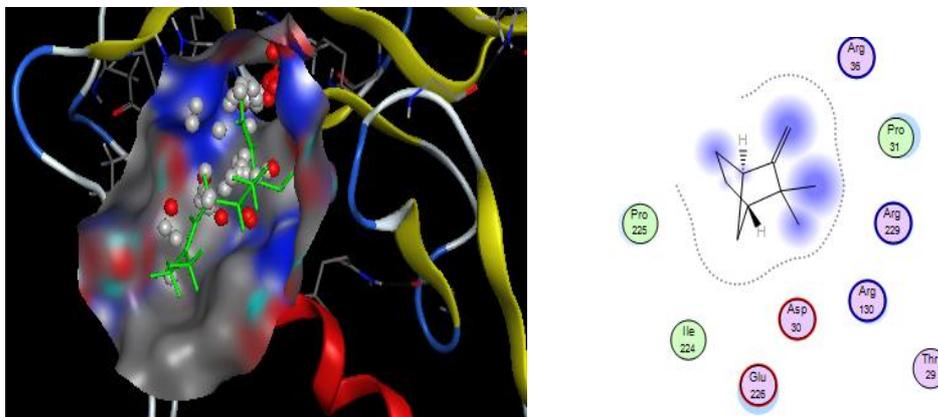
Les résultats pour d'Artemisia campestris, ont révélé que plusieurs ligands ont un score plus important que celui du ligand de référence, on commence par :

**Ligand 2:** Linalool donne un score de -4,3093 Kcal/mol. Dans la figure 26 on constate qu'il y a une interaction de type H-accepteur avec l'Arginine (229) par une distance de 4.5Å avec énergie égale a -0.5 kcal/mol.



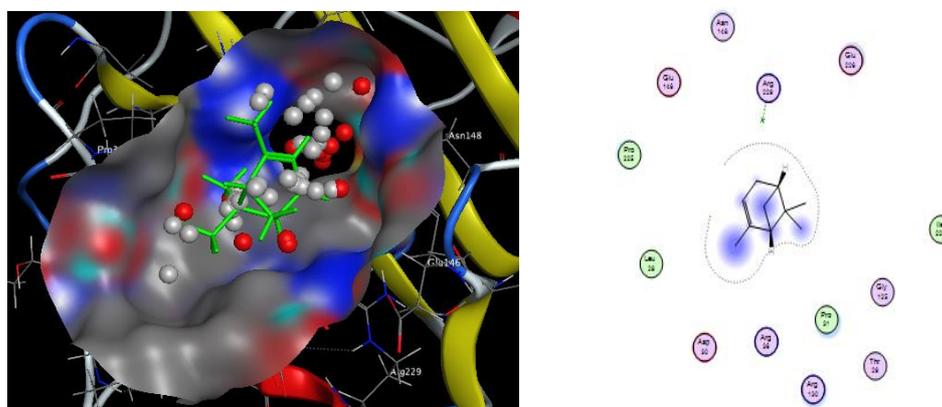
**Figure 26 :** Interactions 2D et 3D entre Linalool et 2C36.

**Ligand 3:** Camphène donne <sup>2</sup> un score de -3,9571 Kcal/mol. Dans la figure 27 on constate qu'il y a une interaction de type H-accepteur avec l'Arginine (229) par une distance de 3.07Å avec énergie égale à -3,4 kcal/mol.



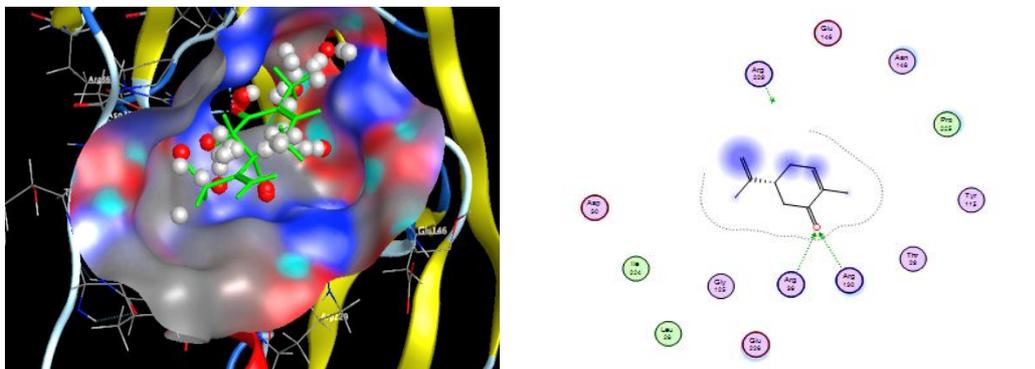
**Figure 27 :** Interactions 2D et 3D entre Camphène et 2C36.

**Ligand 4 :**  $\alpha$  – pinène donne un score de -3,9829 Kcal/mol. Dans la figure 28 on constate qu'il y a une interaction de type H-accepteur avec l'Arginine (229) par une distance de 3.07Å avec énergie égale à -3,4 kcal/mol.



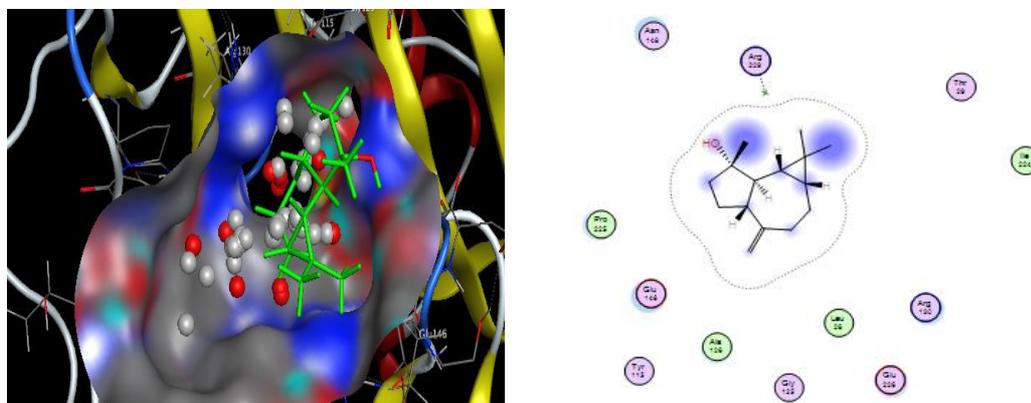
**Figure 28 :** Interactions 2D et 3D entre  $\alpha$  – pinène et 2C36.

**Ligand 5:** Carvone donne un score de -4,0563 Kcal/mol. Dans la figure 29 on constate qu'il y a une interaction de type H-accepteur avec l'Arginine (229) par une distance de 3.07Å avec énergie égale à -3,4 kcal/mol, une autre interaction type H-accepteur avec l'Arginine (36) avec une distance de 2,81Å et une énergie de -5,1 kcal/mol, et une même interaction de type H-accepteur avec l'Arginine (130) avec une distance de 2,94 Å et énergie de -0,9 kcal/mol.



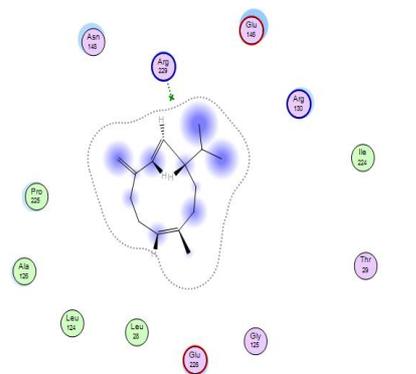
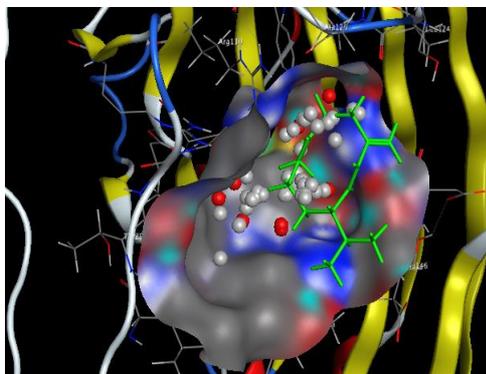
**Figure 29 :** Interactions 2D et 3D entre Carvone et 2C36.

**Ligand 10:** Spathulenol donne un score de -4,2845 Kcal/mol. Dans la figure 30 on constate qu'il y a une interaction de type H-accepteur avec l'Arginine (229) par une distance de 3.07 Å avec énergie égale à -3,4 kcal/mol.



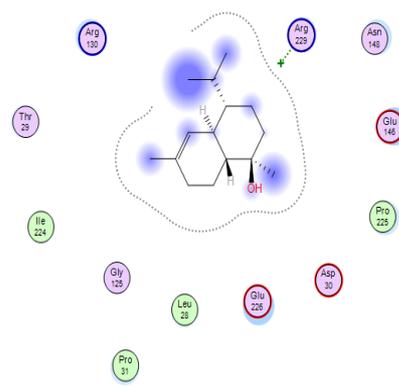
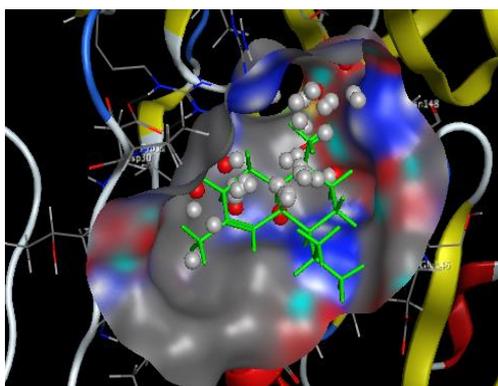
**Figure 30 :** Interactions 2D et 3D entre Spathulenol et 2C36.

**Ligand 11:** Germacrene D donne un score de -4,2066 Kcal/mol. Dans la figure 31 on constate qu'il y a une interaction de type H-accepteur avec l'Arginine (229) par une distance de 3.07 Å avec énergie égale a -3,4 kcal/mol.



**Figure 31:** Interactions 2D et 3D entre Germacrene D et 2C36.

**Ligand 12:**  $\alpha$ -Cadinol donne un score de -4.5197 Kcal/mol. Dans la figure 32 on constate qu'il y a une interaction de type H-accepteur avec l'Arginine (229) par une distance de 3.07 Å avec énergie égale a -3,4 kcal/mol.

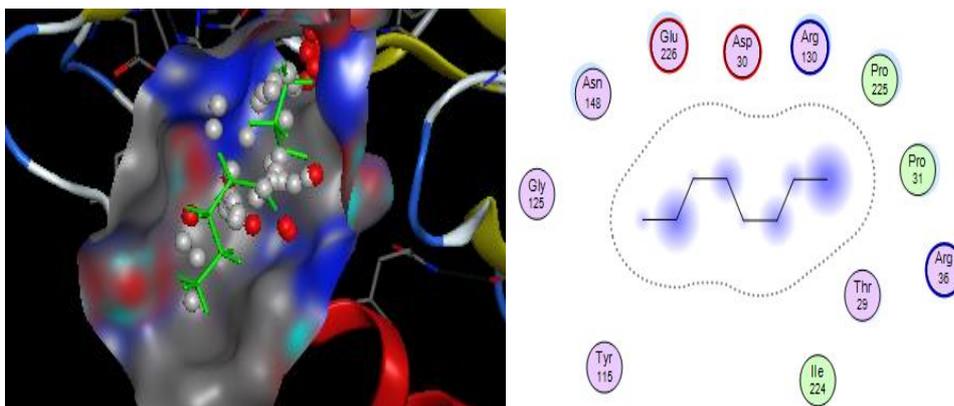


**Figure 32:** Interactions 2D et 3D entre  $\alpha$ -Cadinol et 2C36.

### 6.3.1.2 Interprétation des résultats d'interaction des composés de d'Atriplex Halimus avec l'enzyme 2C36 :

Les résultats pour l'Atriplex Halimus, ont révélé que plusieurs ligands ont un score plus important que celui du ligand de référence, on commence par :

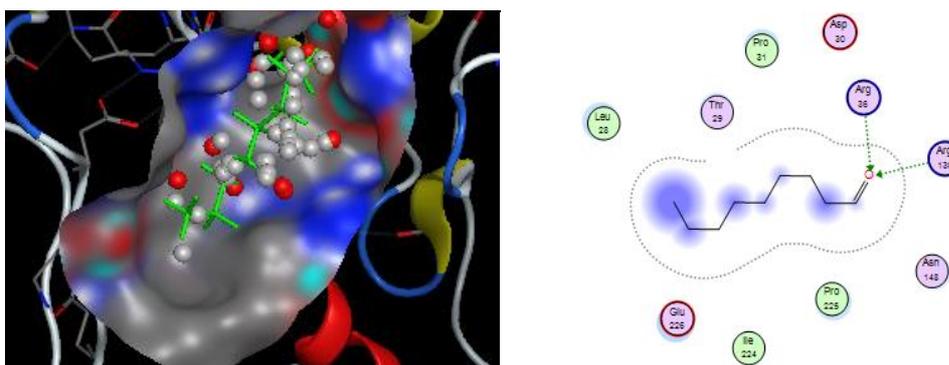
**Ligand 1:** Octane donne un score de -4,1235Kcal/mol. Mais dans la figure 33 on ne remarque pas d'interactions faite par l'octane.



**Figure 33:** Interactions 2D et 3D entre Octane et 2C36.

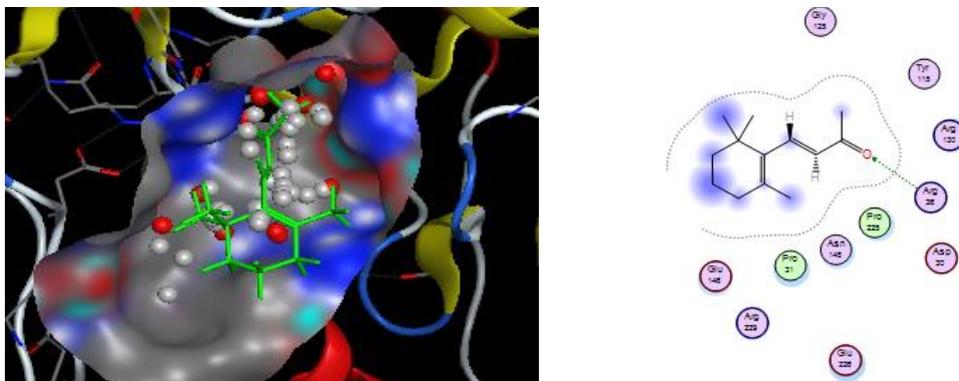
**Les ligands (2, 3, 4, 5, 8, 13, 15):** Donne un score plus important que celui du ligand de référence. Mais on ne remarque pas d'interactions.

**Ligand 9 :** Pelargonaldehyde donne un score de -4.1652 Kcal/mol. Dans la figure 34 on constate qu'il y a une interaction de type H-accepteur avec l'Arginine (36) par une distance de 3.04 Å avec énergie égale à -3,7 kcal/mol, et une même interaction de type H-accepteur avec l'Arginine (130) avec une distance de 2,96 Å et énergie de -1,4 kcal/mol.



**Figure 34:** Interactions 2D et 3D entre Pelargonaldehyde et 2C36.

**Ligand 11:**  $\beta$ -ionone donne un score de -4.4852 Kcal/mol. Dans la figure 32 on constate qu'il y a une interaction de type H-accepteur avec l'Arginine (36) par une distance de 3,33 Å avec énergie égale à -1,9 kcal/mol.

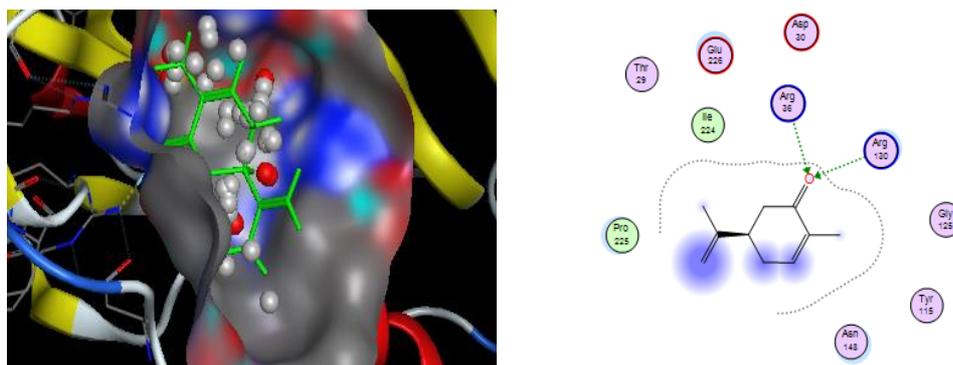


**Figure 35:** Interactions 2D et 3D entre  $\beta$ -ionone et 2C36.

### 6.3.1.3 Interprétation des résultats d'interaction des composés de Menthe Pulegium avec l'enzyme 2C36 :

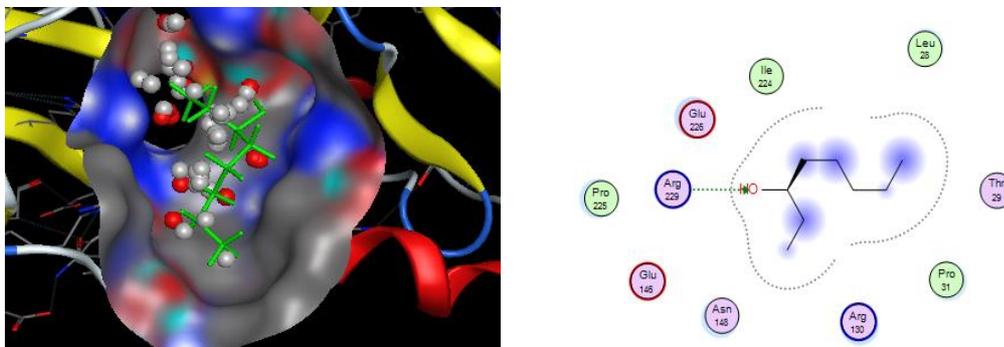
Les résultats pour Menthe Pulegium, ont révélé que plusieurs ligands ont un score plus important que celui du ligand de référence, on commence par :

**Ligand 2:** Carvone donne un score de -4.0610 Kcal/mol. Dans la figure 36 on constate qu'il y a une interaction de type H-accepteur avec l'Arginine (36) par une distance de 2,81 Å avec énergie égale à -5,1 kcal/mol, et une même interaction de type H-accepteur avec l'Arginine (130) avec une distance de 2,94 Å et énergie de -0,9 kcal/mol.



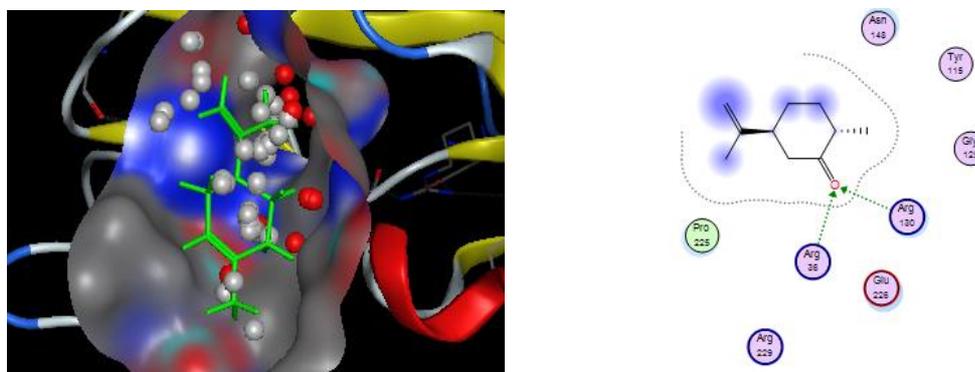
**Figure 36:** Interactions 2D et 3D entre Carvone et 2C36.

**Ligand 3:** Octanol-3 donne un score de  $-3,9368$  Kcal/mol. Dans la figure 37 on constate qu'il y a une interaction de type H-accepteur avec l'Arginine (229) par une distance de  $3,14$  Å avec énergie égale a  $-3,0$  kcal/mol.



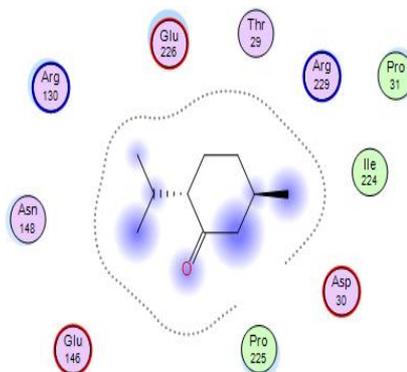
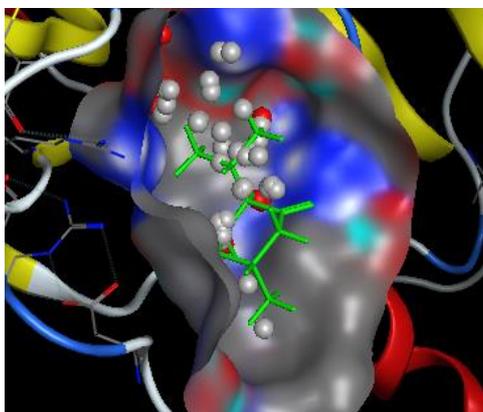
**Figure 37:** Interactions 2D et 3D entre Octanol-3 et 2C36.

**Ligand 6:** Dihydrocarvone donne un score de  $-4,0250$  Kcal/mol. Dans la figure 38 on constate qu'il y a une interaction de type H-accepteur avec l'Arginine (36) par une distance de  $3,00$  Å avec énergie égale à  $-3,9$  kcal/mol, et une même interaction de type H-accepteur avec l'Arginine (130) avec une distance de  $2,91$  Å et énergie de  $-1,0$  kcal/mol.

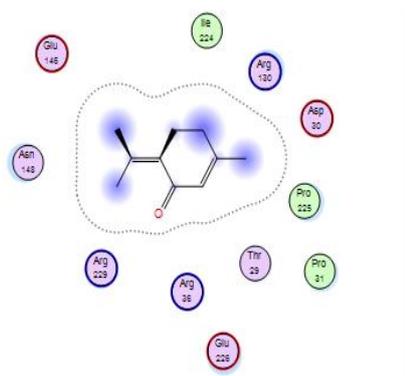
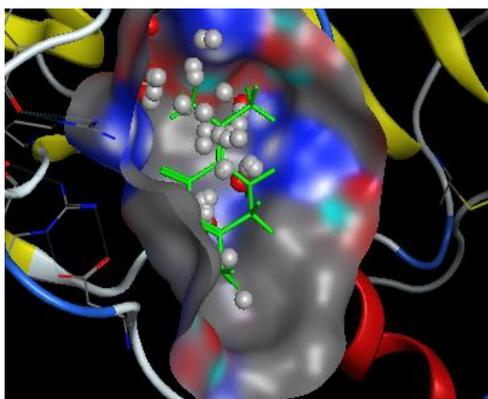


**Figure 38:** Interactions 2D et 3D entre Dihydrocarvone et 2C36.

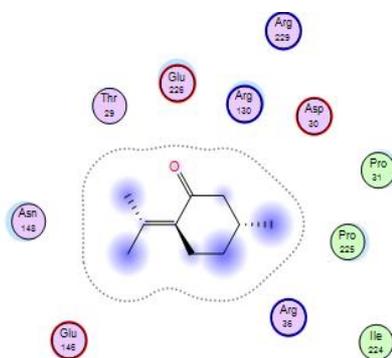
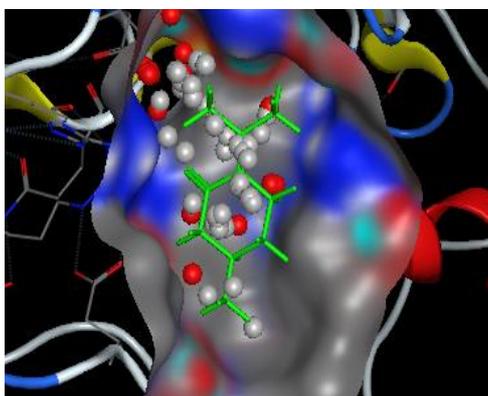
Les ligands 7, 8, 10 : Menthone, Piperitenone et Pulegone donne un score de  $-4,0236$  Kcal/mol  $4,1474$  Kcal/mol et  $-4.1152$  Kcal/mol. Mais dans les figures 39 40 et 41 on ne remarque pas d'interactions faite par l'Menthone.



**Figure 39:** Interactions 2D et 3D entre Menthone et 2C36.

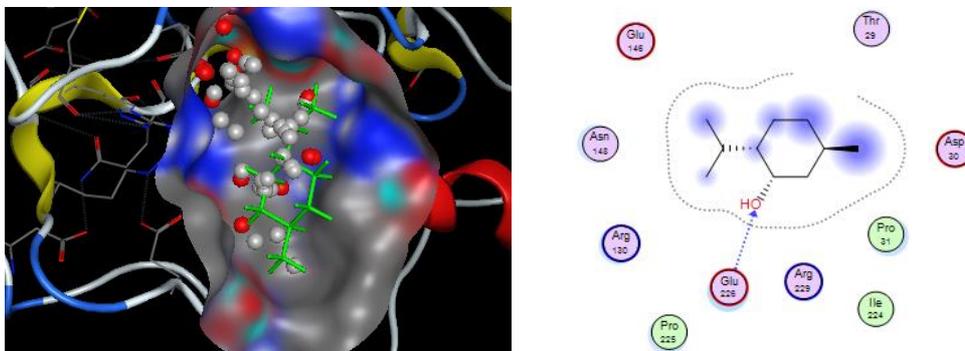


**Figure 40 :** Interactions 2D et 3D entre Peperitenone et 2C36.



**Figure 41 :** Interactions 2D et 3D entre Pulegone et 2C36.

**Ligand 9:** Neo-menthol donne un score de -4.1511 Kcal/mol. Dans la figure 42 on constate qu'il y a une interaction de type H-accepteur avec l'acide Glutamique (226) par une distance de 3,32 Å avec énergie égale à -0,4 kcal/mol.



**Figure 42 :** Interactions 2D et 3D entre Neo-menthol et 2C36.

### 6.3.2 Interprétation des résultats des composés dès les trois plantes avec l'enzyme 2GIY :

Les résultats pour les trois plantes, ont révélé que tous les ligands ont un score moins important que celui du ligand de référence

### 6.3.3 Interprétation des résultats des composés dès les trois plantes avec l'enzyme 3U82 :

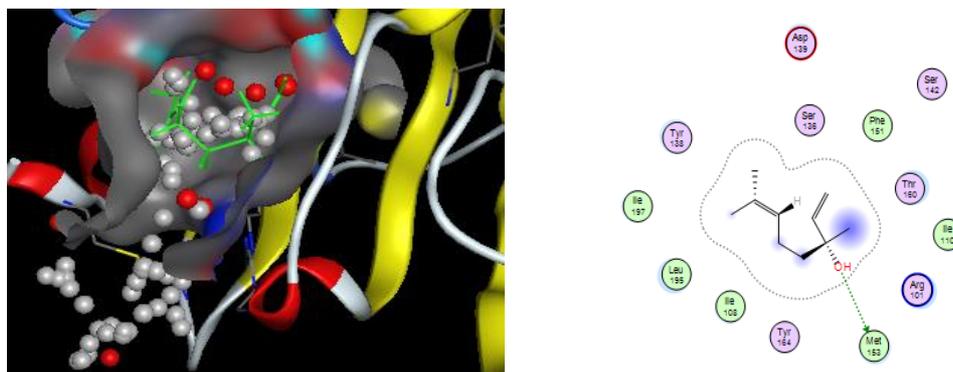
Les résultats pour les trois plantes, ont révélé que tous les ligands ont un score moins important que celui du ligand de référence

### 6.3.4 Interprétation des résultats des composés dès les trois plantes avec l'enzyme 4MYV :

#### 6.3.4.1 Interprétation des résultats d'interaction des composés de d'Artemisia campestris avec l'enzyme 4MYV :

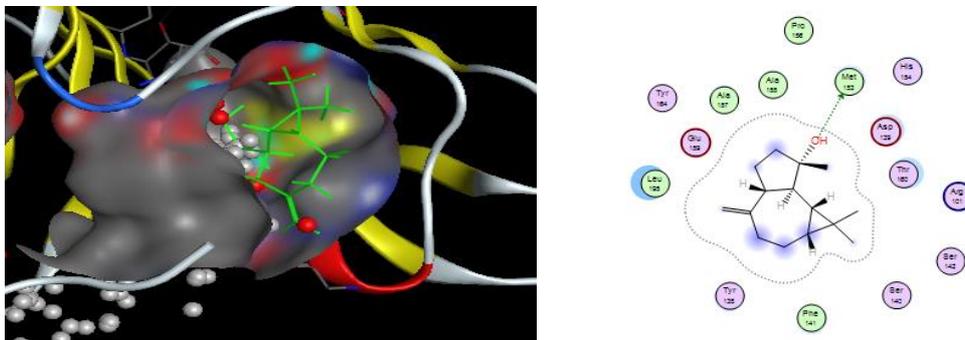
Les résultats pour d'Artemisia campestris, ont révélé que plusieurs ligands ont un score plus important que celui du ligand de référence, on commence par :

**Ligand 2:** Linalool donne un score de -5,7301 Kcal/mol. Dans la figure 43 on constate qu'il y a une interaction de type H-donneur avec Methionine (153) par une distance de 3.92 Å avec énergie égale à -1.2 kcal/mol.



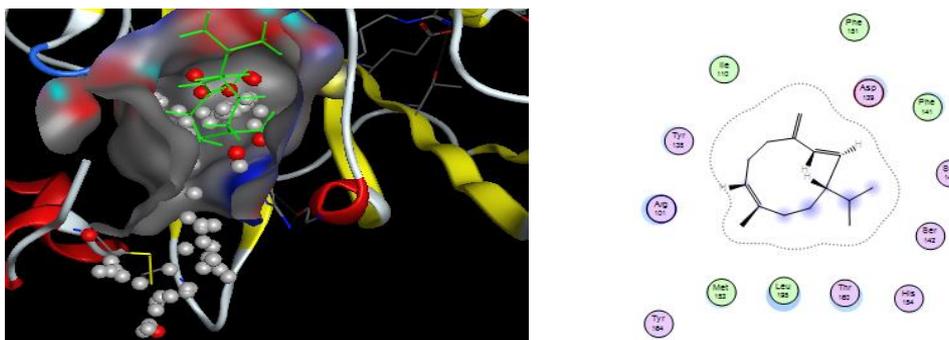
**Figure 43 :** Interactions 2D et 3D entre Linalool et 4MYV.

**Ligand 10:** Spathulenol donne un score de -4,8242 Kcal/mol. Dans la figure 44 on constate qu'il y a une interaction de type H-donneur avec Methionine (153) par une distance de 3.93 Å avec énergie égale à -1.1 kcal/mol.



**Figure 44 :** Interactions 2D et 3D entre Spathulenol et 4MYV.

**Ligand 11:** Germacrene D donne un score de -4,8491 Kcal/mol. Mais dans la figure 45 on ne remarque pas d'interactions faite par Germacrene D.

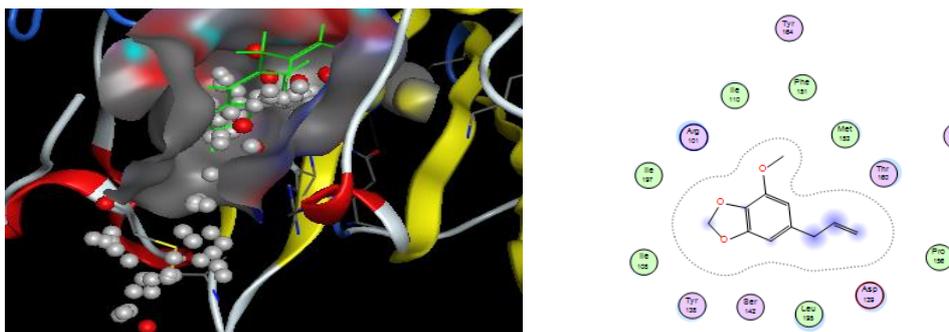


**Figure 45 :** Interactions 2D et 3D entre Germacrene D et 4MYV.

#### 6.3.4.2 Interprétation des résultats d'interaction des composés de d'Atriplex Halimus avec l'enzyme 4MYV :

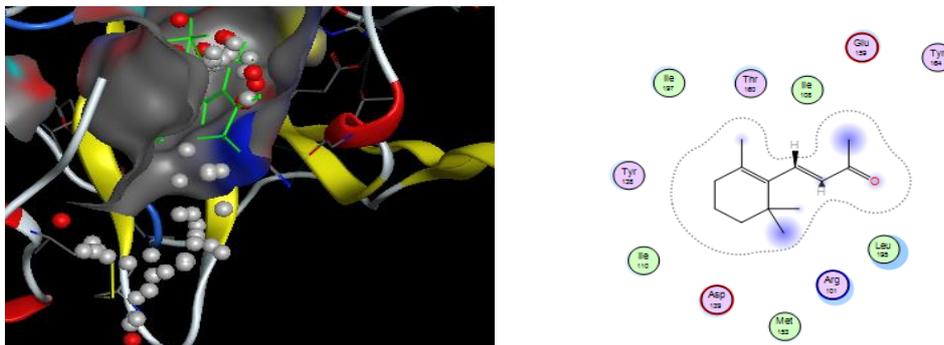
Les résultats pour d'Atriplex Halimus, ont révélé que plusieurs ligands ont un score plus important que celui du ligand de référence, on commence par :

**Ligand 2:** Myristicin donne un score de -4,9895 Kcal/mol. Mais dans la figure 46 on ne remarque pas d'interactions faite par Myristicin.



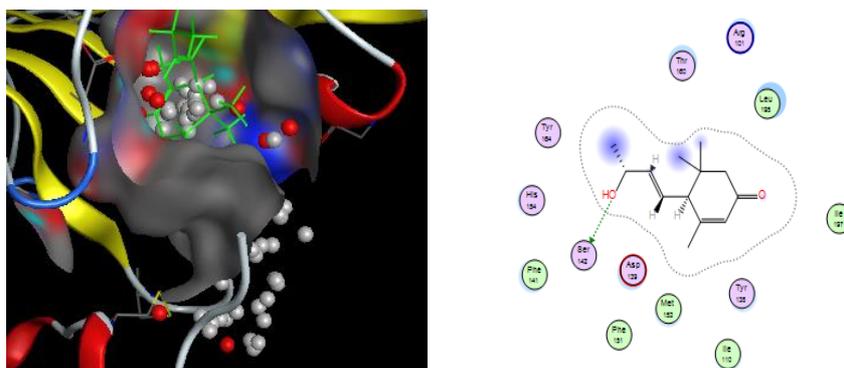
**Figure 46 :** Interactions 2D et 3D entre Myristicin et 4MYV.

**Ligand 11:**  $\beta$ -ionone donne un score de -5,3425 Kcal/mol. Mais dans la figure 47 on ne remarque pas d'interactions faite par  $\beta$ -ionone.



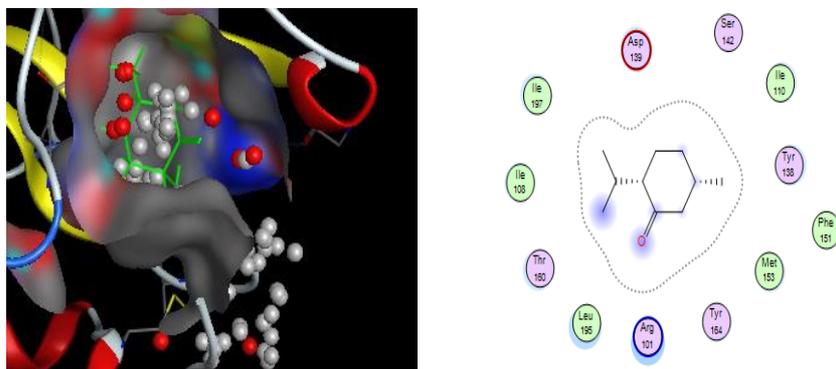
**Figure 47 :** Interactions 2D et 3D entre  $\beta$ -ionone et 4MYV.

**Ligand 13:** 3-oxo- $\alpha$ -ionol donne un score de -5,7098 Kcal/mol. Dans la figure 48 on constate qu'il y a une interaction de type H-donneur avec Sérine (142) par une distance de 2.87 Å avec énergie égale a -1.1 kcal/mol.



**Figure 48 :** Interactions 2D et 3D entre 3-oxo- $\alpha$ -ionol et 4MYV.

**Ligand 14:** p-Menthan-3-one, cis-p- donne un score de -5,3425 Kcal/mol. Mais dans la figure 49 on ne remarque pas d'interactions faite par p-Menthan-3-one, cis-p-.

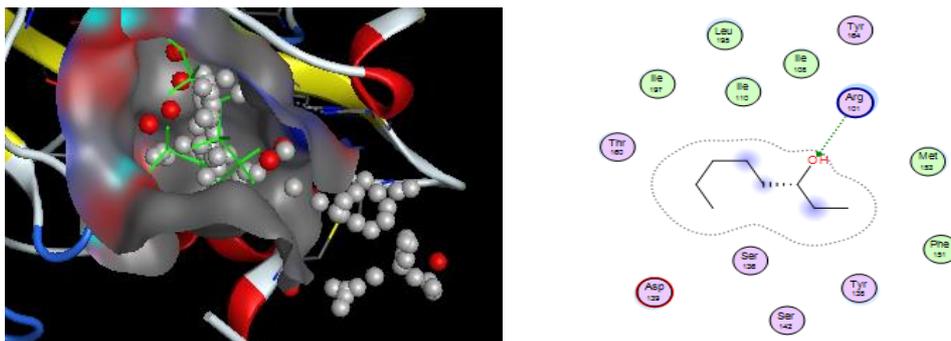


**Figure 49 :** Interactions 2D et 3D entre p-Menthan-3-one, cis-p- et 4MYV.

### 6.3.4.3 Interprétation des résultats d'interaction des composés d'avec Menthe Pulegium l'enzyme 4MYV :

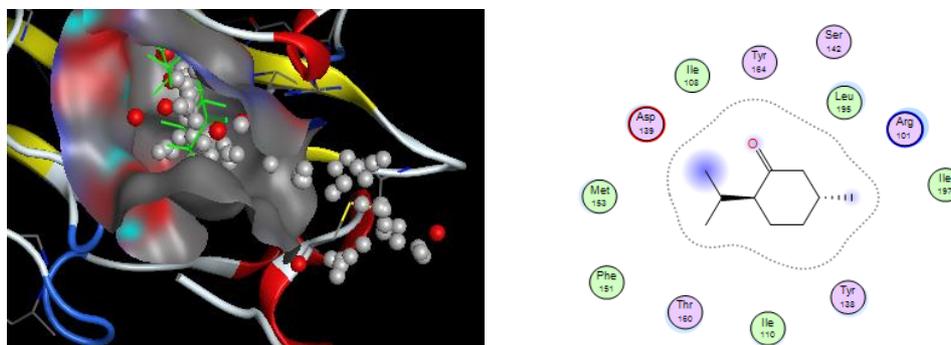
Les résultats pour Menthe Pulegium, ont révélé que plusieurs ligands ont un score plus important que celui du ligand de référence, on commence par :

**Ligand 3:** Octanol-3 donne un score de -4,9157 Kcal/mol. Dans la figure 50 on constate qu'il y a une interaction de type H-accepteur avec l'Arginine (101) par une distance de 3.03 Å avec énergie égale a -1.9 kcal/mol.



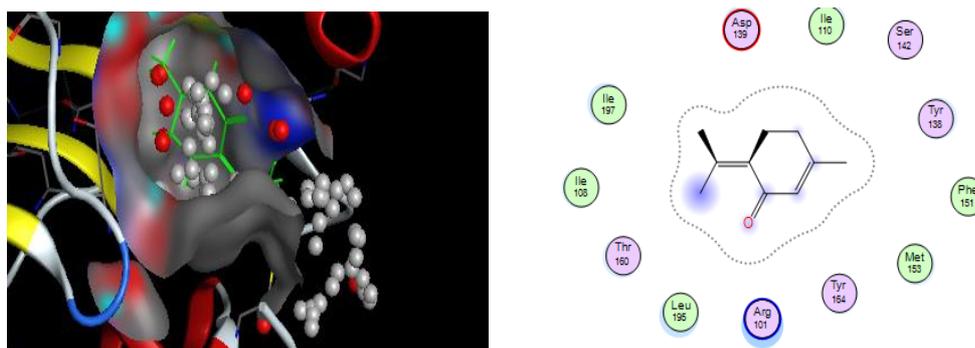
**Figure 50 :** Interactions 2D et 3D entre Octanol-3 et 4MYV.

**Ligand 7:** Menthone donne un score de -5,2473 Kcal/mol. Mais dans la figure 51 on ne remarque pas d'interactions faite par l'Menthone.



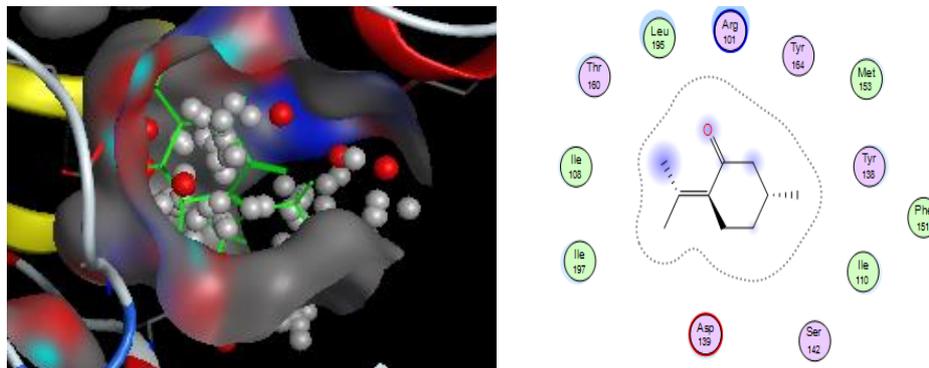
**Figure 51 :** Interactions 2D et 3D entre Menthone et 4MYV.

**Ligand 8:** Peperitenone donne un score de -4,9419 Kcal/mol. Mais dans la figure 52 on ne remarque pas d'interactions faite par l'Peperitenone.

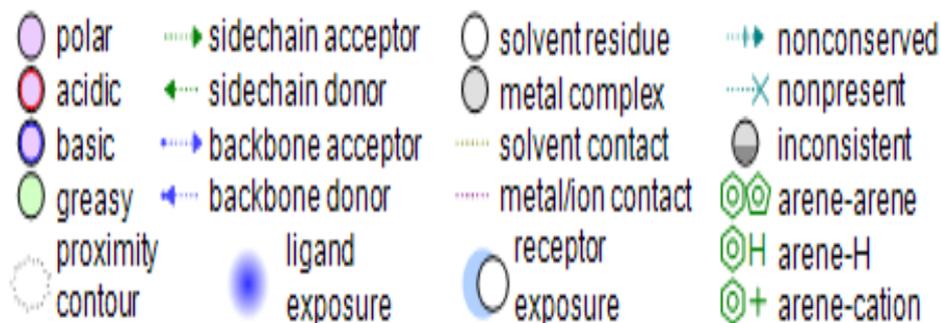


**Figure 52 :** Interactions 2D et 3D entre Peperitenone et 4MYV.

**Ligand 10:** Pulegone donne un score de -4,8872 Kcal/mol. Mais dans la figure 53 on ne remarque pas d'interactions faite par l'Pulegone.



**Figure 53 :** Interactions 2D et 3D entre Pulegone et 4MYV.



**Figure 54 :** Légende du diagramme 2D.

## 7 Le Drug likeness :

Le Drug likeness à un médicament est un concept qualitatif utilisé dans la conception de médicaments pour déterminer à quel point une substance est « pharmaceutique » par rapport à Des facteurs tels que la biodisponibilité. Le concept de ressemblance à un médicament aide à optimiser les propriétés pharmacocinétiques et pharmaceutiques, par exemple, la solubilité, la stabilité chimique. Un certain nombre de descripteurs moléculaires ont émergé comme étant raisonnablement informatifs et prédictifs, par exemple, la règle de cinq [111]

Les molécules drug-like comme "des composés qui possèdent des propriétés ADME/T suffisamment acceptables pour une bonne absorption orale" [112].

Walters et Murcko en 2002 [113] définissent un composé drug-like comme "une molécule qui contient des groupes fonctionnels et/ou qui possède des propriétés physicochimiques cohérentes avec la majorité des médicaments connus"

Et Muegge [114] propose que "le critère drug-like soit un descripteur général qui définit le potentiel d'une petite molécule à devenir un médicament".

### 7.1 Règle de Lipinski :

Bien que l'absorption et la biodisponibilité soient des paramètres distincts, les informations sur l'absorption peuvent être utiles pour la modélisation de la biodisponibilité. Une façon de filtrer les composés présentant des problèmes d'absorption probables est la « règle des cinq » de Lipinski [115]. La règle stipule qu'une mauvaise absorption d'un médicament est plus probable lorsque la structure chimique remplit au moins deux des critères suivants :

- Masse moléculaire (MW)  $\leq 500$  Dalton.
- Degré d'hydrophobie (log P)  $\leq 5$ .
- Nombre d'atomes donneur de liaisons hydrogènes (HBD)  $\leq 5$ .
- Nombre d'atomes accepteurs de liaisons hydrogènes (HBA)  $\leq 10$ .

Lipinski indique que si au moins deux de ces conditions ne sont pas vérifiées, la molécule pourra avoir une faible absorption ou une faible perméabilité.

En 2002, Veber et ses collaborateurs [116] ont complété la règle de 5 avec deux nouveaux paramètres :

- Surface polaire de la molécule (TPSA)  $\leq 140 \text{ \AA}^2$ .
- Nombre de liaisons tournantes (RB)  $\leq 10$ .

La solubilité est l'une des propriétés les plus importantes de la découverte de médicaments, une faible solubilité dans l'eau peut entraîner une mauvaise absorption et une biodisponibilité orale [117]. La solubilité est exprimée en log S et des valeurs log S  $> -4$  sont acceptables pour un médicament [118].

L'outil SwissADME est un web en accès libre permet de calculer des descripteurs physico-chimiques ainsi que de prédire les paramètres ADME, les propriétés pharmacocinétiques, la nature médicamenteuse et la convivialité de la chimie médicinale d'une ou plusieurs petites molécules pour soutenir la découverte de médicaments [119]. Pour saisir une molécule sois on dessine la molécule puis il l'a converti à un code SMILES, ou bien on ajoute le code SMILES d'une molécule directement depuis la base de données PubChem, et on exécute le calcul des propriétés.

Les résultats de SwissADME sont répertoriés dans le tableau 11 suivant :

**Tableau 20** : les propriétés physico-chimique (drug-likeness) des ligands.

Propriétés/ Molécules	MW g/mol	Log p	Log S	HBA	HBD	TPSA Å <sup>2</sup>	RB	MR
Linalool	154.25	2.70	-2.40	1	1	20.23	4	50.44
Camphene	136.23	2.58	-3.34	0	0	0.00	0	45.22
$\alpha$ -pinene	136.23	2.63	-3.51	0	0	0.00	0	45.22
Carvone	150.22	2.27	-2.41	1	0	17.07	1	47.32
Spathulenol	220.35	3.04	-3.17	1	1	20.23	0	68.34
Germacrene D	204.35	3.32	-4.03	0	0	0.00	1	70.68
$\alpha$ -Cadinol	222.37	3.15	-3.26	1	1	20.23	1	70.72
Octane	114.23	2.88	-3.48	0	0	0.00	5	40.57
Myristicin	192.21	2.67	-3.00	3	0	27.69	3	53.10
$\alpha$ -Terpinene	136.23	2.70	-3.30	0	0	0.00	1	47.12
Cadina-1(10)-4-diene	204.35	3.32	-3.43	0	0	0.00	1	69.04
Myrcene	136.23	2.89	-3.05	0	0	0.00	4	48.76
Pelargonaldehyde	142.24	2.44	-2.31	1	0	17.07	7	45.58
$\beta$ -ionone	192.30	2.77	-2.73	1	0	17.07	2	61.48
Viridiflorene	204.35	3.29	-3.65	0	0	0.00	0	67.14
Octanol-3	130.23	2.55	-2.307	1	1	20.23	5	41.73
Dihydrocarvone	152.23	2.28	-2.51	1	0	17.07	1	47.80
Menthone	154.25	2.40	-2.65	1	0	17.07	1	48.27
Piperitenone	150.22	2.31	-2.18	1	0	17.07	0	47.32
Pulegone	152.23	2.32	-2.72	1	0	17.07	0	47.80
Neo-menthol	156.27	2.44	-2.88	1	1	20.23	1	49.23
p-Menthan-3-one, cis-p-	154.25	2.36	-2.65	1	0	17.07	1	48.27
3-oxo- $\alpha$ -ionol	208.30	2.52	-2.03	2	1	37.30	2	62.64

## 7.2 Discussion des résultats :

On remarque que toutes les molécules ont passés l'examen de drug-likeness, C'est-à-dire qu'ils ont tous des propriétés physico-chimiques compatibles (semblables à un médicament) qui ont été développées en un médicament oral.

# ***Conclusion générale***

## Conclusion

Dans le présent travail nous avons étudié les interactions entre récepteur responsable de l'herpès simplex virus (les quatre enzymes de la glycoprotéine) et des molécules bioactives de l'*Artemisia campestris*, *Atriplex Halimus* et *Menthe Pulegium* et ceci par le docking moléculaire en utilisant le logiciel (Molecular Operating Environment) (MOE Software).

D'après les résultats obtenus de docking moléculaire, les molécules qui ont donné les meilleurs scores sont :

- $\alpha$ -Cadinol de la plante *Artemisia campestris* avec enzyme 2C36 : -4,5197 Kcal/mol.
- $\beta$ -ionone de la plante *Atriplex Halimus* avec enzyme 2C36 : -4,4852 Kcal/mol.
- Neo-Menthol de la plante *Menthe Pulegium* avec enzyme 2C36 : -4,1511 Kcal/mol.
- Linalool de la plante *Artemisia campestris* avec enzyme 3GIY : -6,1211 Kcal/mol.
- Cadina-1(10)-4-diene de la plante *Atriplex Halimus* avec enzyme 3GIY : -6,1917 Kcal/mol.
- Limonene de la plante *Menthe Pulegium* avec enzyme 3GIY : -5,3804 Kcal/mol.
- Linalool de la plante *Artemisia campestris* avec enzyme 3U82 : -4,1053 Kcal/mol.
- Myristicin de la plante *Atriplex Halimus* avec enzyme 3U82 : -4,5636 Kcal/mol.
- Neo-Menthol de la plante *Menthe Pulegium* avec enzyme 3U82 : -4,0888 Kcal/mol.
- Linalool de la plante *Artemisia campestris* avec enzyme 4MYV : -5,7301 Kcal/mol.
- 3-oxo- $\alpha$ -ionol de la plante *Atriplex Halimus* avec enzyme 4MYV : -5,7301 Kcal/mol.
- Menthone de la plante *Menthe Pulegium* avec enzyme 4MYV : -5,2473 Kcal/mol.

L'investigation des normes de Drug-like en utilisant le SwissADME nous a permis de conclure que les résultats du docking ne sont pas l'unique condition pour qualifier une molécule à être développée comme médicament, en particulier les médicaments à administration orale, car ces médicaments obéissent à des critères et normes de drug-likeness telle la règle de cinq de Lipinski et les normes de Veber. On remarque que toutes les molécules ont passés l'examen de drug-likeness. Ces molécules bioactives peuvent être considérées comme des probables inhibiteurs potentiels de l'enzyme de la glycoprotéine pour traiter l'herpès virus.

# ***Références bibliographiques***

## Références bibliographiques

- [1] S. KIRKIACHARIAN, Chimie médicinale - Structure et activité du médicament, Ref : TIP598WEB - “Médicaments et produits pharmaceutiques.” (2007).  
<https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/biomedical-pharma-th15/chimie-pharmaceutique-42609210/chimie-medicinale-p3280/> (accessed April 14, 2021).
- [2] Les différentes formes de médicaments - VIDAL, (n.d.).  
<https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles-bon-usage/formes-medicament.html> (accessed April 14, 2021).
- [3] Les phases de développement de médicaments, (n.d.).  
<https://www.labtoo.com/fr/page/les-phases-de-developpement-de-medicaments-de-la-drug-discovery-a-la-mise-sur-le-marche> (accessed August 3, 2021).
- [4] Le développement d'un médicament, (2012). <https://www.pierre-fabre.be/fr/le-developpement-dun-medicament> (accessed February 18, 2021).
- [5] Nutrient Depletions and Drug Action Phases | Integrative Therapeutics, (n.d.).  
<https://www.integrativepro.com/articles/nutrient-depletions-and-drug-action-phases> (accessed February 20, 2021).
- [6] Etapes du devenir du médicament, (n.d.).  
<https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament> (accessed February 20, 2021).
- [7] Pharmacodynamique, Wikipédia. (2020).  
<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Pharmacodynamique&oldid=175974594> (accessed February 21, 2021).
- [8] B. Lo, M.J. Field, E. Institute of Medicine (US) Committee on Conflict of Interest in Medical Research, The Pathway from Idea to Regulatory Approval: Examples for Drug Development, National Academies Press (US), 2009.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22930/> (accessed February 21, 2021).
- [9] What Is Biophysics? | The Biophysical Society, (n.d.). <https://www.biophysics.org/what-is-biophysics> (accessed February 22, 2021).
- [10] Computational methods - Latest research and news | Nature, (n.d.).  
<https://www.nature.com/subjects/computational-methods> (accessed February 23, 2021).
- [11] Le rôle prometteur des produits naturels dans la découverte de médicaments, CRSP. (n.d.). <http://crsp.dz/le-role-prometteur-des-produits-naturels-dans-la-decouverte-de-medicaments/> (accessed August 3, 2021).
- [12] Produit naturel — Wikipédia, (n.d.). [https://fr.wikipedia.org/wiki/Produit\\_naturel](https://fr.wikipedia.org/wiki/Produit_naturel) (accessed February 23, 2021).

- [13] P.P.J.D. Silva, L. Meijer, Recherche de substances naturelles à activité thérapeutique - Pierre Potier (1934-2006), *Med Sci (Paris)*. 28 (2012) 534–542.  
<https://doi.org/10.1051/medsci/2012285020>.
- [14] C. Bohuon, C. Monneret, *Fabuleux hasards: histoire de la découverte de médicaments*, EDP sciences, 2012.
- [15] P. COUDERT, Sources actuelles et futures des médicaments, Ref : TIP598WEB - “Médicaments et produits pharmaceutiques.” (2020). <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/biomedical-pharma-th15/chimie-pharmaceutique-42609210/sources-actuelles-et-futures-des-medicaments-pha1005/> (accessed February 23, 2021).
- [16] Quand “naturel”... n’est pas simple ! - L’Observatoire des Cosmétiques - Apprendre à lire les étiquettes, (n.d.). <https://cosmeticobs.com/fr/articles/apprendre-a-lire-les-etiquettes-4/quand-naturel-nest-pas-simple-285> (accessed February 23, 2021).
- [17] Netgen, Dépistage : principes et méthodes, *Revue Médicale Suisse*. (n.d.).  
<https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-256/Depistage-principes-et-methodes> (accessed February 24, 2021).
- [18] S. Ekins, J. Mestres, B. Testa, In silico pharmacology for drug discovery: applications to targets and beyond, *British Journal of Pharmacology*. 152 (2007) 21–37.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707306>.
- [19] High Throughput Screening - an overview | ScienceDirect Topics, (n.d.).  
<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/high-throughput-screening> (accessed March 4, 2021).
- [20] P. Szymański, M. Markowicz, E. Mikiciuk-Olasik, Adaptation of High-Throughput Screening in Drug Discovery—Toxicological Screening Tests, *Int J Mol Sci*. 13 (2011) 427–452. <https://doi.org/10.3390/ijms13010427>.
- [21] G. Sliwoski, S. Kothiwale, J. Meiler, E.W. Lowe, Computational Methods in Drug Discovery, *Pharmacol Rev*. 66 (2014) 334–395. <https://doi.org/10.1124/pr.112.007336>.
- [22] Molecular Mechanics, (n.d.).  
[http://bohr.winthrop.edu/molecular\\_modeling/molecular\\_mechanics.html](http://bohr.winthrop.edu/molecular_modeling/molecular_mechanics.html) (accessed February 25, 2021).
- [23] Mécanique modélisation moléculaire champ force énergie potentielle protéine dynamique conférence biophysique Connaissances Scientifiques Générales Cours module niveau L1 Angers Emmanuel Jaspard biochimej, (n.d.). <http://biochimej.univ->

- angers.fr/Page2/COURS/8ModuleL1CSG/4ConfBioPhysique/3PresHTMLbioPHYS/2Figures/9PEFR/1PEFR.htm (accessed February 25, 2021).
- [24] wj, Champs de force, énergie potentielle et autres joyeusetés en modélisation moléculaire, blog bioinformatique communautaire scientifique. (2016). <https://bioinfo-fr.net/champs-de-force-energie-potentielle-et-autres-joyeusetes-en-modelisation-moleculaire> (accessed February 25, 2021).
- [25] Rachel Schurhammer / Alexandre Varnek, Introduction à la Modélisation Moléculaire (n.d.). <https://masterchemoinfo.u-strasbg.fr/Documents/Modelisation/modelisation.pd>.
- [26] Energie de torsion et termes non-liés [La mécanique moléculaire], (n.d.). [https://uel.unisciel.fr/chimie/modelisation/modelisation\\_ch02/co/1-3\\_energie\\_de\\_torsion.html](https://uel.unisciel.fr/chimie/modelisation/modelisation_ch02/co/1-3_energie_de_torsion.html) (accessed August 3, 2021).
- [27] Prof, Liaisons de Van der Waals | Définition - cours de chimie, physique et chimie. (2018). <http://webphysique.fr/liaison-van-der-waals/> (accessed March 4, 2021).
- [28] Liaison hydrogène intermoléculaire [Forces intermoléculaires], (n.d.). [https://uel.unisciel.fr/chimie/strucmic/strucmic\\_ch09/co/apprendre\\_ch09\\_2\\_03.html](https://uel.unisciel.fr/chimie/strucmic/strucmic_ch09/co/apprendre_ch09_2_03.html) (accessed August 10, 2021).
- [29] O. Guvench, A.D. MacKerell, Comparison of Protein Force Fields for Molecular Dynamics Simulations, in: A. Kukol (Ed.), Molecular Modeling of Proteins, Humana Press, Totowa, NJ, 2008: pp. 63–88. [https://doi.org/10.1007/978-1-59745-177-2\\_4](https://doi.org/10.1007/978-1-59745-177-2_4).
- [30] T.A. Halgren, Merck molecular force field. III. Molecular geometries and vibrational frequencies for MMFF94, Journal of Computational Chemistry. 17 (1996) 553–586. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(199604\)17:5/6<553::AID-JCC3>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(199604)17:5/6<553::AID-JCC3>3.0.CO;2-T).
- [31] Chemistry at HARvard Molecular Mechanics (CHARMM), (n.d.). <https://projects.iq.harvard.edu/karplusgroup/charmm> (accessed March 12, 2021).
- [32] Structural Biology Software Database, (n.d.). <https://www.ks.uiuc.edu/Development/biosoftdb/biosoft.cgi?&category=6> (accessed March 12, 2021).
- [33] S.W.I. Siu, K. Pluhackova, R.A. Böckmann, Optimization of the OPLS-AA Force Field for Long Hydrocarbons, J. Chem. Theory Comput. 8 (2012) 1459–1470. <https://doi.org/10.1021/ct200908r>.
- [34] X. He, V.H. Man, W. Yang, T.-S. Lee, J. Wang, A fast and high-quality charge model for the next generation general AMBER force field, J. Chem. Phys. 153 (2020) 114502. <https://doi.org/10.1063/5.0019056>.

- [35] T. Hansson, C. Oostenbrink, W. van Gunsteren, Molecular dynamics simulations, *Current Opinion in Structural Biology*. 12 (2002) 190–196.  
[https://doi.org/10.1016/S0959-440X\(02\)00308-1](https://doi.org/10.1016/S0959-440X(02)00308-1).
- [36] Dynamique moléculaire : définition et explications, *Techno-Science.net*. (n.d.).  
<https://www.techno-science.net/definition/5101.html> (accessed March 14, 2021).
- [37] G. BOUCEKKINE, A. BOUCEKKINE, Méthodes de la chimie quantique, Ref : TIP053WEB - “Physique Chimie.” (2017). <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/sciences-fondamentales-th8/fondamentaux-en-chimie-42106210/methodes-de-la-chimie-quantique-af6050/> (accessed February 26, 2021).
- [38] Équation de Schrödinger dans le cas d’une molécule, *Techniques de l’Ingénieur*. (n.d.).  
<https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/sciences-fondamentales-th8/fondamentaux-en-chimie-42106210/methodes-de-la-chimie-quantique-af6050/equation-de-schrodinger-dans-le-cas-d-une-molecule-af6050v2niv10001.html> (accessed March 16, 2021).
- [39] G. Gece, The use of quantum chemical methods in corrosion inhibitor studies, *Corrosion Science*. 50 (2008) 2981–2992. <https://doi.org/10.1016/j.corsci.2008.08.043>.
- [40] Méthode de chimie quantique semi-empirique - Semi-empirical quantum chemistry method - qaz.wiki, (n.d.). [https://fr.qaz.wiki/wiki/Semi-empirical\\_quantum\\_chemistry\\_method](https://fr.qaz.wiki/wiki/Semi-empirical_quantum_chemistry_method) (accessed March 16, 2021).
- [41] Semiempirical Methods, (n.d.). <https://www.cup.uni-muenchen.de/ch/compchem/energy/semi1.html> (accessed February 26, 2021).
- [42] T.I.U. of P. and A. Chemistry (IUPAC), IUPAC - zero differential overlap (ZDO) approximation (ZT07132), (n.d.). <https://doi.org/10.1351/goldbook.ZT07132>.
- [43] Y. Bitar, Etude théorique des propriétés d’optique linéaire et non linéaire de composés octupolaires., (n.d.) 122.
- [44] J.A. Pople, D.L. Beveridge, P.A. Dobosh, Approximate Self- Consistent Molecular-Orbital Theory. V. Intermediate Neglect of Differential Overlap, *J. Chem. Phys.* 47 (1967) 2026–2033. <https://doi.org/10.1063/1.1712233>.
- [45] Neglect of Diatomic Differential Overlap - an overview | ScienceDirect Topics, (n.d.). <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/neglect-of-diatomic-differential-overlap> (accessed August 4, 2021).
- [46] L.B.-B. Hacene, U.A.B. Belkaid, Etude par modélisation moléculaire des mécanismes de complexation., (n.d.) 110.

- [47] M. Dewar, E. Zoebisch, E. Healy, J. Stewart, AM1 a New General Purpose Quantum Mechanical Molecular Model, *Journal of the American Chemical Society*. 107 (1985). <https://doi.org/10.1021/ja00299a024>.
- [48] *Semiempirical Quantum Chemistry: Introduction.*, (n.d.). [https://people.chem.ucsb.edu/kahn/kalju/chem226/public/semiemp\\_intro.html](https://people.chem.ucsb.edu/kahn/kalju/chem226/public/semiemp_intro.html) (accessed August 4, 2021).
- [49] J.J.P. Stewart, Optimization of parameters for semiempirical methods II. Applications, *J. Comput. Chem.* 10 (1989) 221–264. <https://doi.org/10.1002/jcc.540100209>.
- [50] K.I. Ramachandran, G. Deepa, K. Namboori, *Computational Chemistry and Molecular Modeling: Principles and Applications*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2008. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-77304-7>.
- [51] R.P. Neto, Développement et application de méthodes corrélées pour la description de systèmes moléculaires, (n.d.) 126.
- [52] Quantum Monte Carlo Methods - an overview | ScienceDirect Topics, (n.d.). <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/quantum-monte-carlo-methods> (accessed February 9, 2021).
- [53] X.-Y. Meng, H.-X. Zhang, M. Mezei, M. Cui, Molecular Docking: A Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery, *CAD*. 7 (2011) 146–157. <https://doi.org/10.2174/157340911795677602>.
- [54] A. Tripathi, V.A. Bankaitis, Molecular Docking: From Lock and Key to Combination Lock, *J Mol Med Clin Appl*. 2 (2017) 10.16966/2575-0305.106.
- [55] G.M. Morris, M. Lim-Wilby, Molecular docking, *Methods Mol Biol*. 443 (2008) 365–382. [https://doi.org/10.1007/978-1-59745-177-2\\_19](https://doi.org/10.1007/978-1-59745-177-2_19).
- [56] A. Bortolato, M. Fanton, J.S. Mason, S. Moro, Molecular Docking Methodologies, in: L. Monticelli, E. Salonen (Eds.), *Biomolecular Simulations: Methods and Protocols*, Humana Press, Totowa, NJ, 2013: pp. 339–360. [https://doi.org/10.1007/978-1-62703-017-5\\_13](https://doi.org/10.1007/978-1-62703-017-5_13).
- [57] Consensus scoring for ligand/protein interactions, *Journal of Molecular Graphics and Modelling*. 20 (2002) 281–295. [https://doi.org/10.1016/S1093-3263\(01\)00125-5](https://doi.org/10.1016/S1093-3263(01)00125-5).
- [58] E. Yuriev, M. Agostino, P.A. Ramsland, Challenges and advances in computational docking: 2009 in review, *Journal of Molecular Recognition*. 24 (2011) 149–164. <https://doi.org/10.1002/jmr.1077>.

- [59] N. Chevrollier, Développement et application d'une approche de docking par fragments pour modéliser les interactions entre protéines et ARN simple-brin, (n.d.) 198.
- [60] S.-Y. Huang, S.Z. Grinter, X. Zou, Scoring functions and their evaluation methods for protein–ligand docking: recent advances and future directions, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 12 (2010) 12899–12908. <https://doi.org/10.1039/C0CP00151A>.
- [61] H. Gohlke, M. Hendlich, G. Klebe, Knowledge-based scoring function to predict protein-ligand interactions | Edited by R. Huber, *Journal of Molecular Biology*. 295 (2000) 337–356. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1999.3371>.
- [62] G.M. Morris, D.S. Goodsell, R.S. Halliday, R. Huey, W.E. Hart, R.K. Belew, A.J. Olson, Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function, *Journal of Computational Chemistry*. 19 (1998) 1639–1662. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(19981115\)19:14<1639::AID-JCC10>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(19981115)19:14<1639::AID-JCC10>3.0.CO;2-B).
- [63] Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking - ScienceDirect, (n.d.). <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022283696908979> (accessed April 10, 2021).
- [64] A Fast Flexible Docking Method using an Incremental Construction Algorithm, *Journal of Molecular Biology*. 261 (1996) 470–489. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1996.0477>.
- [65] C.M. Venkatachalam, X. Jiang, T. Oldfield, M. Waldman, LigandFit: a novel method for the shape-directed rapid docking of ligands to protein active sites, *Journal of Molecular Graphics and Modelling*. 21 (2003) 289–307. [https://doi.org/10.1016/S1093-3263\(02\)00164-X](https://doi.org/10.1016/S1093-3263(02)00164-X).
- [66] Glide: A New Approach for Rapid, Accurate Docking and Scoring. 1. Method and Assessment of Docking Accuracy | *Journal of Medicinal Chemistry*, (n.d.). <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm0306430> (accessed April 11, 2021).
- [67] AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading - Trott - 2010 - *Journal of Computational Chemistry* - Wiley Online Library, (n.d.). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcc.21334> (accessed April 11, 2021).
- [68] Molecular regulation of vessel maturation | *Nature Medicine*, (n.d.). <https://www.nature.com/articles/nm0603-685> (accessed April 11, 2021).
- [69] Variability in docking success rates due to dataset preparation - PubMed, (n.d.). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22566074/> (accessed August 5, 2021).

- [70] LeDock - gaz.wiki, (n.d.). <https://gaz.wiki/wiki/fr/LeDock> (accessed August 5, 2021).
- [71] G. Wang, W. Zhu, Molecular docking for drug discovery and development: a widely used approach but far from perfect, *Future Medicinal Chemistry*. 8 (2016) 1707–1710. <https://doi.org/10.4155/fmc-2016-0143>.
- [72] Has Molecular Docking Ever Brought us a Medicine? | IntechOpen, (n.d.). <https://www.intechopen.com/chapters/59054> (accessed August 5, 2021).
- [73] D.C. Hall, H.-F. Ji, A search for medications to treat COVID-19 via in silico molecular docking models of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein and 3CL protease, *Travel Medicine and Infectious Disease*. 35 (2020) 101646. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101646>.
- [74] S. Crimi, L. Fiorillo, A. Bianchi, C. D’Amico, G. Amoroso, F. Gorassini, R. Mastroieni S. Marino, C. Scoglio, F. Catalano, P. Campagna, S. Bocchieri, R. De Stefano, M.T. Fiorillo, M. Cicciù, Herpes Virus, Oral Clinical Signs and QoL: Systematic Review of Recent Data, *Viruses*. 11 (2019) 463. <https://doi.org/10.3390/v11050463>.
- [75] IN-SILICO DOCKING ANALYSIS OF PHYTOCHEMICALS FROM VERBASCUM PHLOMOIDES L. AS AN ANTIVIRAL AGENTS AGAINST HERPES SIMPLEX VIRUS TYPE I AND TYPE II | INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES AND RESEARCH, (2019). <https://ijpsr.com/bft-article/in-silico-docking-analysis-of-phytochemicals-from-verbascum-phlomoides-l-as-an-antiviral-agents-against-herpes-simplex-virus-type-i-and-type-ii/> (accessed July 16, 2021).
- [76] Herpes simplex virus, (n.d.). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus> (accessed June 28, 2021).
- [77] Herpes Simplex Virus (Hsv) Infection Of The Mouth – European Association of Oral Medicine, (n.d.). <https://eaom.eu/education/eaom-handbook/herpes-simplex-virus-hsv-infection-of-the-mouth/?v=fa3c7f2b5dae> (accessed August 6, 2021).
- [78] A third of new sexually transmitted HIV infections directly due to infection with herpes simplex | aidsmap, (n.d.). <https://www.aidsmap.com/news/jan-2020/third-new-sexually-transmitted-hiv-infections-directly-due-infection-herpes-simplex> (accessed August 6, 2021).
- [79] J.T. Schiffer, B.T. Mayer, Y. Fong, D.A. Swan, A. Wald, Herpes simplex virus-2 transmission probability estimates based on quantity of viral shedding, *J R Soc Interface*. 11 (2014). <https://doi.org/10.1098/rsif.2014.0160>.

- [80] Infections par le virus herpès simplex (HSV) - Infections, Manuels MSD pour le grand public. (n.d.). <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/infections/infections-%C3%A0-virus-herp%C3%A8s/infections-par-le-virus-herp%C3%A8s-simplex-hsv> (accessed June 28, 2021).
- [81] Herpes virus, (n.d.). <https://fr.slideshare.net/belaibzino/herpes-virus-39961175> (accessed August 7, 2021).
- [82] Herpès : symptômes, types, comment en guérir ?, (n.d.). <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2508615-herpes-virus-symptomes-guerir-definitivement/> (accessed June 28, 2021).
- [83] V. Hammiche, K. Maiza, Traditional medicine in Central Sahara: pharmacopoeia of Tassili N'ajjer, *J Ethnopharmacol.* 105 (2006) 358–367. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.11.028>.
- [84] *Artemisia campestris*: Sistematica, Etimologia, Habitat, Coltivazione ..., (n.d.). <http://antropocene.it/2020/04/20/artemisia-campestris/> (accessed August 7, 2021).
- [85] *Artemisia Campestris* Banque d'image et photos - Alamy, (n.d.). <https://www.alamyimages.fr/photos-images/artemisia-campestris.html> (accessed August 7, 2021).
- [86] Armoise des champs - *Artemisia campestris* - plante vivace rustique | Armoise, Vivaces, Plante vivace, (n.d.). <https://www.pinterest.fr/pin/536350636842026795/> (accessed July 17, 2021).
- [87] Essential oil composition from *Artemisia campestris* grown in Algeria, (2011) 4.
- [88] ARMOISE CHAMPETRE, (n.d.). <https://www.crstra.dz/plantes/artemisia-campestris.php> (accessed July 18, 2021).
- [89] T. Dob, D. Dahmane, T. Berramdane, C. Chelghoum, Chemical Composition of the Essential Oil of *Artemisia campestris* . L. from Algeria, *Pharmaceutical Biology.* 43 (2005) 512–514. <https://doi.org/10.1080/13880200500220664>.
- [90] I. Dib, F.E. El Alaoui-Faris, *Artemisia campestris* L.: review on taxonomical aspects, cytogeography, biological activities and bioactive compounds, *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 109 (2019) 1884–1906. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.149>.
- [91] Présentation d'*Atriplex halimus*, *Agronomie.* (2021). <https://agronomie.info/fr/presentation-datriplex-halimus/> (accessed July 22, 2021).
- [92] Arroche de mer - *Atriplex halimus* - arbuste persistant de bord de mer, GAEC Les Senteurs du Quercy. (n.d.). <https://www.senteursduquercy.com/plantes-pour-haies/2230-atrilex-halimus-arroche-de-mer.html> (accessed July 22, 2021).

## Références bibliographiques

- [93] *Atriplex halimus* L., 1753 - Halime, Arroche halime, Inventaire National du Patrimoine Naturel. (n.d.). [https://inpn.mnhn.fr/espece/cd\\_nom/85068](https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/85068) (accessed July 22, 2021).
- [94] B. Nedjimi, B. Guit, M. Toumi, B. Beladel, A. Akam, Y. Daoud, *Atriplex halimus* subsp. *schweinfurthii* (Chenopodiaceae) : Description, écologie et utilisations pastorales et thérapeutiques, (2013) 7.
- [95] Plantes et botanique : Genre des *Atriplex*, Plantes et botanique. (2020). <https://www.plantes-botanique.org/> (accessed July 22, 2021).
- [96] Z. Ayat, Enquête sur l'utilisation phyto-thérapeutique de la plante « *Atriplex halimus* », Thesis, École Nationale Supérieure Vétérinaire, 2020. <http://archive.ensv.dz:8080/jspui/handle/123456789/1562> (accessed July 22, 2021).
- [97] D.J. Walker, S. Lutts, M. Sánchez-García, E. Correal, *Atriplex halimus* L.: Its biology and uses, *Journal of Arid Environments*. 100–101 (2014) 111–121. <https://doi.org/10.1016/j.jaridenv.2013.09.004>.
- [98] RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE (n.d.) 92.
- [99] Z. L, D. M, M. A, ANTIBACTERIAL ACTIVITY AND GAS CHROMATOGRAPHY–MASS SPECTROMETRY STUDIES OF ALGERIAN ATRIPLEX HALIMUS L., *Asian J Pharm Clin Res*. (2020) 84–86. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2020.v13i3.36638>.
- [100] I. Chikhi, COMPOSITION CHIMIQUE ET ACTIVITES BIOLOGIQUES DES EXTRAITS DE CINQ PLANTES AROMATIQUES ET MEDICINALES DE L'OUEST D'ALGERIE., Thesis, 2014. <http://dspace.univ-tlemcen.dz/handle/112/3726> (accessed July 26, 2021).
- [101] Plante médicinale de Menthe pouliot (feuille), *Mentha pulegium*, (n.d.). <https://www.france-nature.com/boutique/phytotherapie/plantes-medicinales/menthe-pouliot-feuille.html> (accessed July 25, 2021).
- [102] Quels sont les bienfaits de la menthe pouliot - 6 étapes, *toutcomment.com*. (n.d.). <https://sante.toutcomment.com/article/quels-sont-les-bienfaits-de-la-menthe-pouliot-3075.html> (accessed July 25, 2021).
- [103] A Modern Herbal | Pennyroyal, (n.d.). <http://www.botanical.com/botanical/mgmh/p/pennyr23.html> (accessed July 25, 2021).
- [104] Doctissimo, Menthe, Doctissimo. (n.d.). <https://www.doctissimo.fr/html/sante/phytotherapie/plante-medicinale/menthe.htm> (accessed July 25, 2021).
- [105] F. Yahiaoui, Q. Benameur, M.H. Ben-mahdi, ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF MENTHA PULEGIUM ESSENTIAL OIL AGAINST AVIAN ISOLATED ESBL

- PRODUCING BACTERIA AND ITS SYNERGISTIC POTENTIAL WITH ANTIBIOTICS, *Int J Pharm Pharm Sci.* 9 (2017) 35.  
<https://doi.org/10.22159/ijpps.2017v9i6.17092>.
- [106] M. Chraïbi, K. Fikri Benbrahim, M. Amrani, A. Farah, A. Bari, Z. Ouaritini, Etude Ethnobotanique Sur L'utilisation De Mentha Pulegium, Mentha Piperita Et Pelargonium Graveolens Au Nord Du Maroc (Taounate) Et Évaluation De Leur Pouvoir Antimicrobien, *European Scientific Journal.* 14 (2018) 114–134.  
<https://doi.org/10.19044/esj.2018.v14n24p114>.
- [107] Molecular Operating Environment (MOE) | MOEsaic | PSILO, (n.d.).  
<https://www.chemcomp.com/Products.htm> (accessed August 2, 2021).
- [108] PubChem - an overview | ScienceDirect Topics, (n.d.).  
<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/pubchem> (accessed August 2, 2021).
- [109] ChemSpider |, (n.d.). <https://www.chemspider.com/help-what-can-i-do-with-chemspider.aspx> (accessed August 2, 2021).
- [110] Department of Virology, King Institute of Preventive Medicine and Research, Chennai, India, N. Saran, Molecular docking analysis of a secondary metabolite with the glycoprotein receptors of HSV 1 and HSV 2, *Bioinformation.* 15 (2019) 887–893.  
<https://doi.org/10.6026/97320630015887>.
- [111] Prediction of 'drug-likeness' - ScienceDirect, (n.d.).  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169409X02000030> (accessed August 27, 2021).
- [112] J. Dubois-Chevalier, Chimiothèque: vers une approche rationnelle pour la sélection de sous-chimiothèques, (n.d.) 244.
- [113] G. Vistoli, A. Pedretti, B. Testa, Assessing drug-likeness – what are we missing?, *Drug Discovery Today.* 13 (2008) 285–294. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.11.007>.
- [114] I. Muegge, Selection criteria for drug-like compounds, *Medicinal Research Reviews.* 23 (2003) 302–321. <https://doi.org/10.1002/med.10041>.
- [115] Lipinski's Rule of Five - an overview | ScienceDirect Topics, (n.d.).  
<https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/lipinskis-rule-of-five> (accessed August 28, 2021).
- [116] D.F. Veber, S.R. Johnson, H.-Y. Cheng, B.R. Smith, K.W. Ward, K.D. Kopple, Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates, *J Med Chem.* 45 (2002) 2615–2623. <https://doi.org/10.1021/jm020017n>.

- [117] Drug-Like Property Concepts in Pharmaceutical Design: Ingenta Connect, (n.d.).  
<https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cpd/2009/00000015/00000019/art00003>  
(accessed August 28, 2021).
- [118] N.A. Meanwell, The Influence of Bioisosteres in Drug Design: Tactical Applications to Address Developability Problems, *Tactics in Contemporary Drug Design*. 9 (2015) 283.  
[https://doi.org/10.1007/7355\\_2013\\_29](https://doi.org/10.1007/7355_2013_29).
- [119] SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules | *Scientific Reports*, (n.d.).  
<https://www.nature.com/articles/srep42717> (accessed August 28, 2021).

## Résumé :

Dans ce travail nous avons étudié par docking moléculaire les interactions entre les enzymes de la glycoprotéine impliquée dans l'herpès virus et des molécules bioactive issues de plantes comme l'Artemisia campestris, Atriplex Halimus et Menthe Pulegium. Les résultats obtenus montrent que les molécules ayant le meilleur score sont : ( $\alpha$ -Cadinol, Linalool) de l'Artemisia campestris avec (-4,5197 Kcal/mol, -6,1211 Kcal/mol), ( $\beta$ -ionone, Cadina-1(10)-4-diene Myristicin et 3-oxo- $\alpha$ -ionol) de l'Atriplex Halimus avec (-4,4852 Kcal/mol, -6,1917 Kcal/mol -4,5636 Kcal/mol et -5,7301 Kcal/mol) et (Neo-Menthol, Limonene et Menthone) de la Menthe Pulegium avec (-4,1511 Kcal/mol, -5,3804 Kcal/mol et -5,2473 Kcal/mol). L'étude des propriétés physico-chimiques par SwissADME a permis d'identifier les molécules les plus favorables à être développer en médicament à administration orale.

## Abstract:

In this work, we studied by molecular docking the interactions between the enzymes of the glycoprotein involved in herpes virus and bioactive molecules from plants such as Artemisia campestris, Atriplex Halimus and Mint Pulegium. The results obtained show that the molecules with the best score are: ( $\alpha$ -Cadinol, Linalool) from Artemisia campestris with (-4.5197 Kcal / mol, -6.1211 Kcal / mol), ( $\beta$ -ionone, Cadina -1 (10)-4-diene, Myristicin and 3-oxo- $\alpha$ -ionol) from Atriplex Halimus with (-4.4852 Kcal / mol, -6.1917 Kcal / mol, -4.5636 Kcal / mol and -5.7301 Kcal / mol) and (Neo-Menthol, Limonene and Menthone) of Pulegium mint with (-4.1511 Kcal / mol, -5.3804 Kcal / mol and -5.2473 Kcal / mol). The study of the physicochemical properties by SwissADME made it possible to identify the molecules most favorable to be developed into medicinal products for oral administration.

## ملخص:

درسنا في هذا العمل، عن طريق الالتحام الجزيئي التفاعلات بين إنزيمات البروتين السكري المتضمن في فيروس الهربس والجزيئات النشطة بيولوجيًا من نباتات مثل: عشبة الشيح الحقلي، عشبة القطف البري، النعناع البري. أظهرت النتائج أن الجزيئات التي حصلت على أفضل نتيجة هي: (لينالول، ألفا كاد ينول من عشبة الشيح الحلقي بتقييم 6.1211- سعرة حرارية /مول، 4.5197- سعرة حرارية /مول)، (بيتا إيونون، كدينا-1(10)-ديان، ميريسيتيسين من عشبة القطف البري بتقييم 4.4852- سعرة حرارية /مول، 6.1917- سعرة حرارية /مول، 4.5636- سعرة حرارية /مول)، (نيو-مونثول، ليمونان، مونثون من عشبة النعناع البري بتقييم 4.1511- سعرة حرارية /مول، 5.3804- سعرة حرارية /مول). أتاحت دراسة الخصائص الفيزيائية والكيميائية التي أجرتها SwissADME تحديد الجزيئات الأكثر ملائمة لتطويرها إلى منتجات طبية للإعطاء عن طريق الفم.