

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة الدكتور مولاي الطاهر - سعيدة

Université Dr. MOULAY Tahar – Saida



N° d'ordre:

Faculté de Science Naturelle et de Vie

Département de Biologie

Mémoire pour l'Obtention du Diplôme de Master En :

Science Biologique

Spécialité : Biochimie

Thème :

---

La sélection de substances bioactives avec un potentiel anti-inflammatoire par l'intermédiaire d'une étude QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship).

---

Présenté par :

- Ghali Aimene Abderrezak Abdelbasset

Soutenu le : 26/06/2024

Devant le jury composé de :

Président : Pr.KAHLOULA .K

Examineur : Pr.MOSTEFAL.A

Rapporteur : Pr.SLIMANI.M

Année universitaire : 2023 / 2024

# Résumé :

L'analyse QSAR a été appliquée à huit composés bioactifs d'origine végétale pour évaluer leur potentiel d'inhibition de la COX-2, une enzyme clé impliquée dans l'inflammation. Les résultats ont révélé que les composés dont la curcumine, le gingérol, le kaempférol, la quercétine, la galangine, la chrysin, le resvératrol et l'apigénine, répondent aux critères de filtrage de Lipinski, Veber et Ghose, indiquant des propriétés physicochimiques favorables pour l'absorption, la perméabilité cellulaire, la stabilité métabolique et la biodisponibilité orale. Un modèle QSAR développé sur un ensemble d'entraînement de 11 AINS a montré une bonne précision et validité, avec un RMSE de 0,25097 et un R<sup>2</sup> de 0,82666. Cette performance valide l'efficacité du modèle QSAR pour prédire l'activité anti-inflammatoire de composés similaires. L'analyse d'importance relative des descripteurs a révélé que la masse réfractaire (mr) a l'influence la plus forte sur le log IC50 prédit, suivie par AM1\_HOMO et TPSA.

Le modèle QSAR a prédit des valeurs de CI50 prometteuses pour le curcumin (1,58 µM), le gingerol (2,115 µM) et le resvératrol (38,512 µM), suggérant une forte activité anti-inflammatoire. Ces composés présentent des structures chimiques favorables à l'interaction avec le site actif de la COX-2. Les flavonoïdes peuvent inhiber la COX-2 par divers mécanismes, notamment en bloquant l'accès du substrat, en interférant avec l'activité catalytique ou en modulant les voies de signalisation inflammatoires. La présence de groupes hydroxyle, méthoxy, carbonyles, groupes phénoliques, double liaison C2=C3 et groupes glycosides dans les flavonoïdes est cruciale pour leur activité inhibitrice. Ces éléments structuraux favorisent l'interaction avec le site actif de l'enzyme et modulent les voies de signalisation inflammatoires. Des études expérimentales approfondies sont nécessaires pour valider les résultats du modèle QSAR et évaluer l'efficacité anti-inflammatoire des composés bioactifs in vitro et in vivo. L'exploration des mécanismes d'action précis et l'optimisation de la structure chimique des composés bioactifs pourraient conduire au développement de nouvelles thérapies anti-inflammatoires efficaces, sûres et d'origine naturelle.

**Mots clés :** activité anti-inflammatoire, apigénine, cyclooxygénase-2 (COX-2), chrysin, curcumine, flavonoïdes, galangine, gingérol, kaempférol, QSAR, quercétine, resvératrol,

# Abstract:

The QSAR analysis is applied to the original vegetable composition in order to increase the effectiveness of COX-2 inhibition, a certain enzyme applied in the inflammation. The results include that the compositions do not contain curcumin, gingerol, kaempferol, quercetin, galangine, chrysin, resveratrol and apigenin, responsive to Lipinski filter filtration, fiber and gum, indicative of the properties Physicochimiques favorables For absorption, cell recovery, metabolic stability and oral bioavailability. The QSAR model was developed on a 11 AINS array with a high precision and validity, with an RMSE of 0.25097 and an  $R^2$  of 0.82666. This performance is valid for the efficiency of the QSAR model in order to activate the anti-inflammatory of similar compositions. Analyze the relative import of the scripts to determine that the mass refractory (mr) has a greater influence on the log IC50 before, with AM1\_HOMO and TPSA.

The QSAR model has the IC50 value promotions for the curcumin (1.58  $\mu\text{M}$ ), the gingerol (2.115  $\mu\text{M}$ ) and the resveratrol (38,512  $\mu\text{M}$ ), suggesting a strong anti-inflammatory activity. These components contain favorable chemical structures for interaction with the active site of COX-2. The flavonoids are exposed to COX-2 by different mechanical systems, noting the cover of the substrate, interacting with the catalytic activity or adjusting the signals of the flames. The presence of hydroxyl groups, methoxy, carbonyls, phenolic groups, double bond C2=C3 and glycosides groups in flavonoids is crucial for their activity inhibition. These elements are designed to favor the interaction with the enzyme active site and the flame signal sound module, and experimental studies have needed to validate the results of the QSAR model and improve the anti-inflammatory efficacy of bioactive compounds in vitro and in vivo. Exploration of mechanisms of action and optimization of the chemical structure of bioactive components for the purpose of developing new anti-inflammatory efficacious, natural and natural origin treatments.

**Mots clés:** anti-inflammatory activity, apigenin, cyclooxygenase-2 (COX-2), chrysin, curcumin, flavonoids, galangine, gingerol, kaempferol, QSAR, quercetin, resveratrol

## ملخص:

تم تطبيق تحليل QSAR على العديد من المركبات الحيوية ذات الأصل النباتي لتقييم إمكانات تثبيط COX-2، وهو إنزيم يتداخل مع الالتهاب. تظهر النتائج أن المركبات لا تحتوي على الكركمين والزنجبيل والكامفيرول والكيرسيتين والجلانجين والكريسين والريسفيراترول والأبيجينين، والتي تتوافق مع معايير ترشيح ليبينسكي وفبير وغوس، مما يدل على الخصائص الفيزيائية مواتية من أجل الامتصاص والنفاذية الخلوية واستقرار التمثيل الغذائي والقابلية الحيوية عن طريق الفم. تم تطوير نموذج QSAR على مجموعة من 11 AINS لتحقيق دقة جيدة وصلاحية، مع RMSE من 0,25097 و  $R^2$  من 0,82666. هذا الأداء صالح لفعالية نموذج QSAR لتحضير نشاط مضاد للالتهابات من مركبات مماثلة. أظهر تحليل الأهمية النسبية للواصفات أن الكتلة المنكسرة (mr) تؤثر بشكل أكبر على سجل IC50 المسبق، تابع بواسطة AMI\_HOMO وTPSA.

يوفر نموذج QSAR قيم CI50 التي تعزز الكركمين (1,58 ميكرومتر)، والزنجبيل (2,115 ميكرومتر)، والريسفيراترول (38,512 ميكرومتر)، مما يشير إلى نشاط قوي مضاد للالتهابات. هذه التركيبة تحتوي على هياكل كيميائية مفضلة للتفاعل مع الموقع النشط لـ COX-2. يمكن للفلافونويدات أن تمنع COX-2 باليات مختلفة، لا سيما عن طريق حجب الوصول إلى الركيزة، والتداخل مع النشاط التحفيزي أو تعديل أصوات الإشارة الملتهبة. يعد وجود مجموعات الهيدروكسيل والميثوكسي والكربونيلات ومجموعات الفينوليك والارتباط المزدوج C2=C3 ومجموعات الجليكوسيدات في الفلافونويدات أمرًا حاسمًا لتثبيط نشاطك. تعمل هذه العناصر على تنظيم التفاعل مع موقع الإنزيم النشط ووحدة أصوات الإشارات الالتهابية، وتعتبر الدراسات التجريبية المتعمقة ضرورية للتحقق من نتائج نموذج QSAR وتقييم الفعالية المضادة للالتهابات من المركبات النشطة بيولوجيًا في المختبر وما إلى ذلك. في الجسم الحي. إن استكشاف آليات العمل الدقيقة وتحسين البنية الكيميائية للمركبات النشطة بيولوجيًا يمكن أن يؤدي إلى تطوير علاجات جديدة مضادة للالتهابات فعالة وآمنة وطبيعية المنشأ.

**الكلمات المفتاحية:** نشاط مضاد للالتهابات، أبيجينين، إنزيمات الأكسدة الحلقية-2 (COX-2)، كريسين، كركمين، فلافونويدات،

جلانجين، جينجيرول، كامفيرول، QSAR، كيرسيتين، ريسفيراترول،

## *Remerciement*

*J'adresse mes remerciements d'abord à Allah, grâce à lui j'ai atteint ce niveau.*

*Ensuite, je remercie mes parents, mon père et ma mère qui m'ont apporté tout le soutien matériel et moral dont ils disposent.*

*J'adresse mes salutations à mes professeurs de faculté de sciences et de vie pour tous les efforts que vous avez déployés avec moi,*

*En particulier mon superviseur le professeur Miloud Slimani qui m'a beaucoup aidé dans mon travail*

*Je remercie les membres de jury qui me font l'honneur de juger ce travail*

*Ensuite je remercie tous qui me donnent un soutien moral*

*Et enfin je me remercie alors de tous mes efforts que j'ai fournis tout au long de ces années*

## *Dédicate*

*I have all the honor to dedicate this work to my father (ALI), the best man that I ever knew, asking Allah to a bless your soul up in the high Firdaus*

*To my mother, (Fatima.B), thank you so much for all your care, love and your support throughout this time and especially during my university life*

*To my siblings, brother and sister, I thank you for all your sweet moral or materiel support ...*

*And last but not least, to me ... I wanna thank me*

# Table de matière:

<b>Résumé :</b>	<b>2</b>
<b>Abstract:</b>	<b>3</b>
<b>ملخص:</b>	<b>4</b>
<b>Liste des figures</b>	<b>12</b>
<b>Listes des tableaux:</b>	<b>14</b>
<b>Liste des Abréviations :</b>	<b>15</b>
<b>Introduction générale</b>	<b>17</b>
<b>I. Partie Bibliographique</b>	<b>21</b>
<b>Chapitre 01 : Inflammation</b>	<b>22</b>
<i>1. L'Inflammation</i>	<i>23</i>
<i>1.2. Types d'inflammation :</i>	<i>24</i>
1.2.1. Inflammation aiguë :	24
1.2.2. Inflammation chronique :	24
<i>1.3. Processus de l'inflammation :</i>	<i>25</i>
1.3.1. Mécanisme de l'inflammation :	25
• Réponse immédiate :	25
• Réponse localisés et limités dans le temps	25
• Réponse intégrée	25
• Réponse dominée	26
• Réponse suivie de mécanisme de réparation :	26
<i>1.4. Les médiateurs de l'inflammation :</i>	<i>27</i>

1.4.1. Les médiateurs lipidiques :	28
<b>1.5. Rôle de cytokines :</b>	29
<b>1.6. Mise en place d'une réponse inflammatoire :</b>	29
1.6.1. L'histamine :	30
1.6.2. Les cytokines pro-inflammatoires :	30
1.6.3. TNF $\alpha$ (Tumor Necrosis Factor $\alpha$ ):	30
<b>Chapitre 02 : La voie cyclo - oxygénase</b>	<b>32</b>
<b>2. La voie des cyclo – oxygénase (COX)</b>	<b>33</b>
2.1.1. COX-1 :	33
2.1.2. A l'inverse, COX-2 :	33
<b>2.2. Réaction catalysée par la PGH – synthase (PGHS) :</b>	<b>34</b>
<b>2.3. Localisation :</b>	<b>36</b>
2.3.1. Cox 1 :	36
2.3.2. Cox 2 :	36
<b>2.4. La structure de COX-1 et COX-2 :</b>	<b>37</b>
<b>2.5. Site actif de cox 2 :</b>	<b>38</b>
<b>2.6. Le rôle de cox 2 :</b>	<b>40</b>
<b>Chapitre 03 : Les Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens</b>	<b>41</b>
<b>3. Anti – inflammatoire non stéroïdien (AINS) :</b>	<b>42</b>
<b>3.1. Classification des AINS</b>	<b>43</b>
3.1.1. Classification chimiques:	43
3.1.2. Classification en fonction de la SÉLECTIVITÉ D'ACTION	47
3.1.3. Classification en fonction du MÉCANISME INHIBITEUR :	48
<b>Chapitre 04 : Les Polyphénols et les Flavonoïdes</b>	<b>49</b>



<b>4. Les polyphénols et les Flavonoïdes</b>	<b>50</b>
<b>4.1. Polyphénol :</b>	<b>50</b>
<b>4.2. Classification des polyphénols :</b>	<b>50</b>
<b>4.3. Les flavonoïdes :</b>	<b>52</b>
<b>4.3.1. Classification des flavonoïdes :</b>	<b>52</b>
1. Flavanols :	54
2. Les anthocyanidines	54
3. Les flavanones	54
4. Les flavonols	54
5. Les isoflavones	55
6. Les flavones	55
<b>4.4. Activité Anti – inflammatoires des Flavonoïdes :</b>	<b>56</b>
<b>Chapitre 05 : QSAR (Quantitative structure activity relation-ship)</b>	<b>58</b>
<b>5. Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR)</b>	<b>59</b>
<b>5.1. QSAR :</b>	<b>59</b>
<b>5.1.1. La modélisation initiale :</b>	<b>59</b>
<b>5.1.2. L'équation de Hansch s'exprime comme suit</b>	<b>59</b>
<b>5.1.3. Intérêt des descripteurs</b>	<b>61</b>
<b>5.1.4. Description des différents descripteurs :</b>	<b>61</b>
<b>A.</b> Descripteurs physicochimiques :	62
<b>B.</b> Descripteurs topologiques :	62
<b>C.</b> Les descripteurs géométriques :	62
<b>D.</b> Descripteurs électroniques :	62
<b>5.2. Etapes du QSAR :</b>	<b>63</b>
<b>5.2.1. Collecte des données :</b>	<b>64</b>

5.2.2. Calcul des descripteurs :	64
5.2.3. Construction du modèle QSAR :	64
5.2.4. La validation du modèle :	64
<b>5.3. Filtrage des Composés pour les Études QSAR</b>	<b>65</b>
5.3.1. Application des Règles de Sélection :	65
<b>II. Partie Pratique</b>	<b>68</b>
<b>Matériel et méthodes</b>	<b>69</b>
<b>6. Matériels et méthodes</b>	<b>70</b>
6.1. Développement du modèle QSAR :	70
6.1.2. Rappel sur QSAR	70
6.2. Filtrage des Composés Bioactifs sur le Logiciel MOE	70
6.3. Etapes du QSAR	71
6.3.1. Collecte des données :	71
6.3.2 Description des groupes :	72
1- Le groupe d'entraînement (Training Set, TSET) :	72
2- Le groupe test (Prédiction Set (PSET) :	73
6.3.3. Importation des molécules dans le MOE :	80
1- Préparation des structures	80
6.3.4. Construction du modèle QSAR :	85
1 - Sélection des descripteurs moléculaires pertinents :	85
6.3.5. Validation du modèle QSAR :	86
6.3.6. Validation et prédiction des activités des structures des composés bioactifs :	87
<b>7. Résultats et Discussion</b>	<b>87</b>
7.1 Filtrage et sélection des composés bioactifs :	87
7.2. Analyse des données du groupe d'entraînement	88

<i>7.3. Analyse et Description des Paramètres de Validité du Modèle QSAR</i>	91
<i>7.4. Prédiction de l'activité inhibitrice de la cox2 des composés bioactifs :</i>	96
<i>8-Discussion</i>	100
<i>9 -Conclusion générale et perspectives</i>	105
<b>Référence</b>	<b>109</b>

# Liste des figures

➤	FIGURE 1:REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE MONTRE LES DIFFÉRENTS TYPES DE L'INFLAMMATION	24
➤	FIGURE 2: REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE MONTRE LES ÉTAPES DE LA RÉACTION INFLAMMATOIRE	26
➤	FIGURE 3:REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE MONTRE LES DIFFÉRENTS MÉDIATEURS DE L'INFLAMMATIO	29
➤	FIGURE 4:VOIE CYCLO OXYGÉNASE	35
➤	FIGURE 5: LA STRUCTURE DE COX 1 ET COX 2	38
➤	FIGURE 6 : SITE ACTIF DE COX 1 ET COX 2	39
➤	FIGURE 7: LES EFFETS SECONDAIRES DES AINS SONT PROVOQUÉS PAR L'INHIBITION DE L'ENZYME CONSTITUTIVE COX-1	39
➤	FIGURE 8: STRUCTURE DES AINS	42
➤	FIGURE 9: DIAGRAMME MONTRE LA CLASSIFICATION DES AINS CRÉER PAR UN SOFTWARE BASÉ SUR LES PROCHAINES CITATIONS	43
➤	FIGURE 10: AINS À FONCTION ACIDE CARBOXYLIQUE : STRUCTURE GÉNÉRALE	44
➤	FIGURE 11: OXICAMS : ACIDITÉ DU GROUPE ÉNOLIQUE	46
➤	FIGURE 12: STRUCTURE GÉNÉRALE DES COXIBS	46
➤	FIGURE 13: CONCENTRATIONS D'AINS NÉCESSAIRES POUR INHIBER DE 50 % L'ACTIVITÉ COX-1 ET COX-2 (D'APRÈS PATRIGNANI, 2015)	47
➤	FIGURE 14: STRUCTURE DE POLYPHÉNOL	50
➤	FIGURE 15: STRUCTURE DE FLAVONOIDS	53
➤	FIGURE 16: CLASSIFICATION DES FLAVONOIDS	53
➤	FIGURE 17: MÉCANISME D'ACTION SUGGÉRÉ DES FLAVONOÏDES SUR LE CYCLE DE L'INFLAMMATION	56
➤	FIGURE 18 : LES 5 ÉTAPES DE BASE DE LA CONSTRUCTION DU MODÈLE DE QSAR	63
➤	FIGURE 19 : STRUCTURE DE BASE DES FLAVONOÏDES	73

➤	FIGURE 20: STRUCTURE DE CURCUMIN	74
➤	FIGURE 21: STRUCTURE DE GINGEROL	75
➤	FIGURE 22:STRUCTURE CHIMIQUE DE LA QUERCÉTINE OU 3,3',4',5,7 - PENTAHYDROXYFLAVONE	75
➤	FIGURE 23: STRUCTURE APIGENINE	76
➤	FIGURE 24: STRUCTURE DE KAEMPFEROL	77
➤	FIGURE 25: STRUCTURE DE CHRYSINE	78
➤	FIGURE 26: STRUCTURE DE GALANGIN	78
➤	FIGURE 27: STRUCTURE DE RESVERATROL	79

# Listes des tableaux:

➤	TABLEAU 1: CELLULES ET MÉDIATEURS DE L'INFLAMMATION	27
➤	TABLEAU 2: LES RÉCEPTEURS DE CHIMIOKINES, LES CELLULES CIBLES ET LEURS SOURCES	31
➤	TABLEAU 3: LOCALISATION DES PROSTANOÏDES	36
➤	TABLEAU 4: DIFFÉRENCES ENTRE LES DEUX COX.	37
➤	TABLEAU 5: LA FAMILLE DES MOLÉCULES AINS	45
➤	TABLEAU 6: STRUCTURE DES SQUELETTES DES POLYPHÉNOLS	52
➤	TABLEAU 7: LES RÉGLES DE SÉLECTION DES COMPOSÉS	67
➤	TABLEAU 8: LES VALEURS DES CI50 DE LA COX DU GROUPE D'ENTRAÎNEMENT (TRAINING SET) EN ( $\mu\text{M}$ )	72
➤	TABLEAU 9: LES AINS ET LEURS SMILES	82
➤	TABLEAU 10: LES FLAVONOÏDES ET LEUR SMILES	84
➤	TABLEAU 11: FILTRAGE DES COMPOSÉS BIOACTIFS EN ( $\mu\text{M}$ )	87
➤	TABLEAU 12 (A): ANALYSE DES DONNÉES DU GROUPE D'ENTRAÎNEMENT	89
➤	Tableau 12 (b): Analyse des données du groupe d'entraînement (juste \$PRED et \$RES) $\mu\text{M}$	91
➤	TABLEAU 13: PRÉDICTION DE LOG CI50 DES 8 MOLÉCULES BIOACTIVES EN ( $\mu\text{M}$ )	99

# Liste des Abréviations :

- AA : acide arachidonique
- AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens
- COX : cyclooxygénase
- HBA : Num. H-bond acceptors
- HBD : Num. H-bond donors
- Log P : Log Po/w
- LOX : lipoxygénases
- MR : Molar Refractivity
- MW : Molecular Weight
- PDB : protéine Data Bank
- PG : prostaglandine
- PGD2 : prostaglandine D2
- PGE2 : prostaglandine E2
- PGF2a : prostaglandine F2a
- PGHS : prostaglandine synthèse
- PGI2 : prostaglandine I2
- PLA2 : phospholipase A2
- POX : peroxydase
- RB : Rotatable Bonds
- RMSE: Root Mean Square Error
- TPSA : Topological Polar Surface Area





# **Introduction générale**

L'inflammation est un processus physiologique complexe impliquant une cascade d'événements cellulaires et moléculaires visant à éliminer les agents nocifs et à réparer les tissus endommagés. Bien que l'inflammation soit un mécanisme de défense essentiel, une inflammation chronique non contrôlée peut entraîner des pathologies telles que l'arthrite, les maladies cardiovasculaires et le cancer. (Fitz Gerald et al.,2004 ; Serhan et al.,2004 ; Bridoux ,2005 ; Beziere, 2015 ; MAUGEIN,2015 ; Emeraux et al.,2019)

Les AINS regroupent les molécules inhibant la synthèse des prostanoïdes par une inhibition plus ou moins sélective de l'activité des cyclooxygénases. Il existe dans l'organisme deux types d'enzymes cyclooxygénases : COX-1 et COX-2.

La cyclooxygénase (COX) est une enzyme endogène qui catalyse la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines et thromboxanes. L'enzyme existe sous au moins deux isoformes, COX-1 et COX-2. Bien que les deux isoformes catalysent la même transformation biochimique, les deux isoformes sont soumises à une régulation d'expression différente (Vane et al.,1998 ; Chandrasekharan et al., 2002 ; Scheen, 2004 ; Bridoux ,2005 ; Kuwatani et al.,2006 ; Brogden et al., 2007 ; Beziere, 2015 ; MAUGEIN,2015 ; Emeraux et al.,2019)

La COX-1 est une enzyme constitutive et est responsable de l'apport de prostaglandines qui maintiennent l'intégrité de la muqueuse gastrique et assurent une homéostasie vasculaire adéquate, tandis que la COX-2 est une enzyme inductible et n'est exprimée qu'après un stimulus inflammatoire (Vane et al.,1998 ; Chandrasekharan et al., 2002 ; Scheen, 2004 ; Bridoux ,2005 ; Kuwatani et al.,2006 ; Brogden, et al., 2007 ; Beziere, 2015 ; MAUGEIN,2015 ; Emeraux et al.,2019)

La fonction de la COX-2 est de synthétiser des prostaglandines pour l'induction de l'inflammation et de la douleur. Cette découverte a conduit au développement d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2 qui constituent une classe de composés ayant une bonne activité anti-inflammatoire. (Vane et al.,1998 ; Chandrasekharan et al., 2002 ; Scheen, 2004 ; Bridoux ,2005 ; Kuwatani et al., 2006 ; Brogden, et al.,2007)

L'utilisation des plantes comme moyen thérapeutique est apparue il y a des milliers d'années et celles-ci ont longtemps été l'une des principales sources de fabrication des remèdes. Cependant, l'intérêt des bienfaits des plantes sur la santé humaine n'a cessé de croître au cours du temps grâce notamment aux

avancées scientifiques qui ont conduit progressivement à des technologies permettant d'objectiver les vertus des plantes médicinales (Baumann et al.,2000 ; Middleton, et al.,2000 ; Bravo, 2011 ; D'Mello et al., 2011 ; MAUGEIN,2015 ; Emeraux et al.,2019).

Les flavonoïdes sont une sous-classe de polyphénols et constituent le plus grand groupe de composés phénoliques présents dans de nombreux fruits, légumes, herbes et épices, ainsi que dans le thé, Ils se caractérisent par leur structure chimique particulière, qui comprend un noyau de flavane (ou de flavonol) et des groupes fonctionnels spécifiques. Ils interviennent dans la protection contre les agressions extérieures (stress oxydatif, rayons UV, herbivores), la croissance, la reproduction et la pigmentation (Baumann et al.,2000 ; Middleton, et al.,2000 ; Bravo, 2011 ; D'Mello et al., 2011 ; MAUGEIN,2015 ; Emeraux et al.,2019).

Au-delà de leur importance pour les plantes, les flavonoïdes suscitent un intérêt grandissant dans le domaine de la recherche pharmaceutique en raison de leurs propriétés biologiques potentiellement bénéfiques pour la santé humaine. De nombreuses études ont mis en lumière leurs effets antioxydants, anti-inflammatoires, anti-cancéreux, cardioprotecteurs et neuroprotecteurs. Ainsi, les flavonoïdes constituent une source de molécules d'origine naturelle avec un potentiel thérapeutique qui reste amplement à explorer. Leur mécanisme d'action sur la cyclooxygénase-2 (COX-2) est particulièrement intéressant dans le contexte de l'inflammation et des maladies inflammatoires (Baumann et al.,2000 ; Middleton, et al.,2000 ; D'Mello et al., 2011 ; MAUGEIN,2015 ; Rayar A.M ,2017 ; Emeraux et al.,2019)

Dans cette étude bibliographique, nous explorerons différents axes de recherche liés aux processeurs d'inflammation, en mettant l'accent sur plusieurs aspects clés. Premièrement, nous examinerons les enzymes COX1 et COX2, qui jouent un rôle central dans la cascade inflammatoire en catalysant la synthèse de prostaglandines. Une attention particulière sera portée à la COX2 sur le plan caractéristique structural et la composition du site actif.

Ensuite, nous aborderons les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), une classe de médicaments largement utilisée pour soulager l'inflammation et la douleur. Nous présenterons une classification des AINS ainsi qu'un aperçu de leurs mécanismes d'action.

Par la suite, nous explorerons les substances bioactives d'origine végétale possédant un potentiel anti-inflammatoire. Cette approche naturelle offre une alternative intéressante aux traitements conventionnels et suscite un intérêt croissant dans la recherche pharmaceutique.

Enfin, nous entrerons dans la partie pratique de notre étude, où nous utiliserons, Une analyse des relations structure-activité quantitative (QSAR) et son application à l'étude de l'activité anti-inflammatoire des substances bioactives d'origine végétale. Les modèles QSAR seront développés et utilisés pour prédire l'activité anti-inflammatoire des composés testés et identifier des structures chimiques prometteuses

# **I. Partie Bibliographique**

# **Chapitre 01 : Inflammation**

### 1. l'Inflammation

L'inflammation peut se définir comme un processus biologique de défense de l'organisme contre un agent agresseur. Aussi, supprimer la réaction inflammatoire ne constitue pas forcément un acte thérapeutique bénéfique. Cependant, cette réaction se manifeste par des symptômes plus ou moins pénibles décrits par Celsius puis par Galien : rougeur, chaleur, douleur, tuméfaction et gêne ou impotence fonctionnelle. Ces manifestations peuvent inciter le praticien à prescrire un anti-inflammatoire. (D. Muster,2005)

La réponse inflammatoire est un processus physiologique de défense de l'organisme contre une agression qui entraîne une altération tissulaire, la réponse première de la réaction inflammatoire est d'éliminer ou d'isoler l'agent agresseur (bactérie, virus, parasite, tissu lésé) du reste de l'organisme et de permettre, le plus rapidement possible la réparation des tissus, cette réponse, dénommée inflammation **aigüe**, est un phénomène bénéfique pour l'organisme qui peut ainsi retrouver son intégrité physiologique , l'aspect négative de la réponse inflammatoire intervient quand cette dernière pérennise et devient chronique . (Bernard Weill et al.,2003)

On distingue après cette citation qu'il existe deux types de réaction inflammatoire selon les symptômes et les signes indiqués :

- Inflammation aigüe.
- Inflammation chronique.

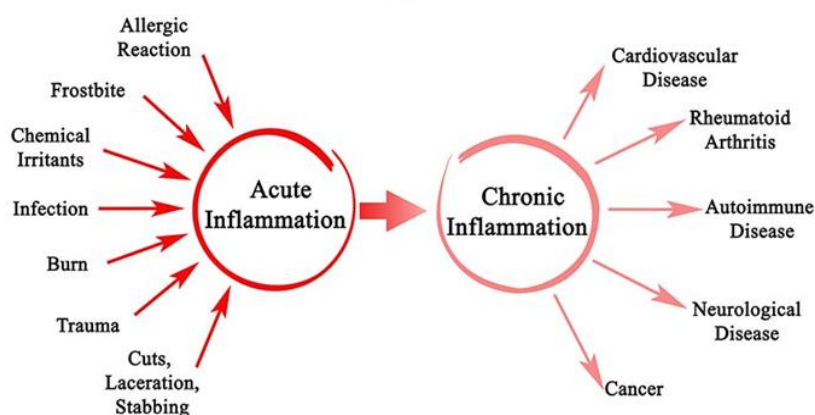


Figure 1: Représentation schématique montre les différents types de l'inflammation

[\[https://www.netmeds.com/health-library/post/inflammation-types-causes-symptoms-and-treatment\]](https://www.netmeds.com/health-library/post/inflammation-types-causes-symptoms-and-treatment)

### 1.2. Types d'inflammation :

#### 1.2.1. Inflammation aigüe :

L'inflammation aigue passe par trois phases :

- Phase vasculaire : vasodilatation, transsudation plasmatique, œdème et fibrinoformation
- Phase cellulaire : faite d'un afflux extravasculaire interstitiel de leucocyte principalement des polynucléaires neutrophiles puis des cellules mononucléées dans un deuxième temps
- Phase de résolution : avec terminaison de l'inflammation dans laquelle l'apoptose jouerait un rôle important. (O. Blétry et al.,2006)

#### 1.2.2. Inflammation chronique :

Apparaissent alors :

- Modifications vasculaires durables (infiltrat leucocytaires pariétaux et péri adventitiels, néo angiogenèse), afflux et prolifération cellulaire ou prédominent les cellules mononucléées, particulièrement les macrophages qui peuvent s'organiser sous formes du granulome avec des cellules géants et/ou cellules épithélioïdes



- Destruction du tissu conjonctif qui est remplacé par un tissu fibro-inflammatoire riche en collagène, laissant place à un tissu fibreux durant la phase de réparation. (O. Blétry et al., 2006)

### 1.3. Processus de l'inflammation :

La réponse inflammatoire est l'activation coordonnée des voies de signalisation qui régulent les niveaux de médiateurs inflammatoires dans les cellules tissulaires résidentes et les cellules inflammatoires recrutées dans le sang (Lawrence T, 2009)

#### 1.3.1. Mécanisme de l'inflammation :

Chez les organismes disposant d'un appareil locomoteur et d'un système circulatoire, les principales agressions sont de nature traumatique mais aussi infectieuse car leur capacité de déplacement les expose à des environnements peuplés de micro-organismes différents. (Jean – Pierre REVILLARD, 2001)

Ces organismes ont développé des mécanismes de défense immédiate (coagulation, angiogenèse, remodelage) pour parer aux lésions traumatiques. Parallèlement se sont développés des mécanismes de défense anti-infectieuse par mise en jeu de l'immunité naturelle (réaction inflammatoire) puis spécifique. Ces systèmes de défense contre les agressions traumatiques ou infectieuses ont en commun les caractéristiques suivantes :

- Réponse immédiate : par l'activation en cascade de protéines plasmatiques (système de contact, coagulation, complément, kinésines, fibrinolyse) et par la mise en jeu d'un ensemble de cellules et de signaux d'activation (cytokines, médiateurs lipidiques, interactions membranaires). (Jean – Pierre REVILLARD, 2001)
- Réponse localisés et limités dans le temps : grâce à un ensemble de mécanismes inhibiteurs et régulateurs, plasmatiques et cellulaires. (Jean – Pierre REVILLARD, 2001)
- Réponse intégrée : de l'organisme par la mise en jeu du **système neuroendocrinien** (réaction de stress : contraction splénique, vasoconstriction) du **système nerveux sensitif** (réaction inflammatoire, douleur) des **cytokines** et **médiateur lipidiques** (fièvres en cas d'agression par des micro-organismes, adaptation métabolique). (Jean – Pierre REVILLARD, 2001)

- Réponse dominée : par la modification des parois vasculaires et plus précisément par les interactions entre endothélium, plaquettes et leucocytes. . (Jean – Pierre REVILLARD, 2001)
- Réponse suivie de mécanisme de réparation : impliquant l'élimination des cellules lésées (phagocytose), la **cicatrisation** (fibrose, modification de la matrice extracellulaire, angiogenèse) et la **régénération tissulaire** par autorenouveaulement et remodelage, sous le contrôle de facteurs de croissance et de différenciation. (Jean – Pierre REVILLARD, 2001)

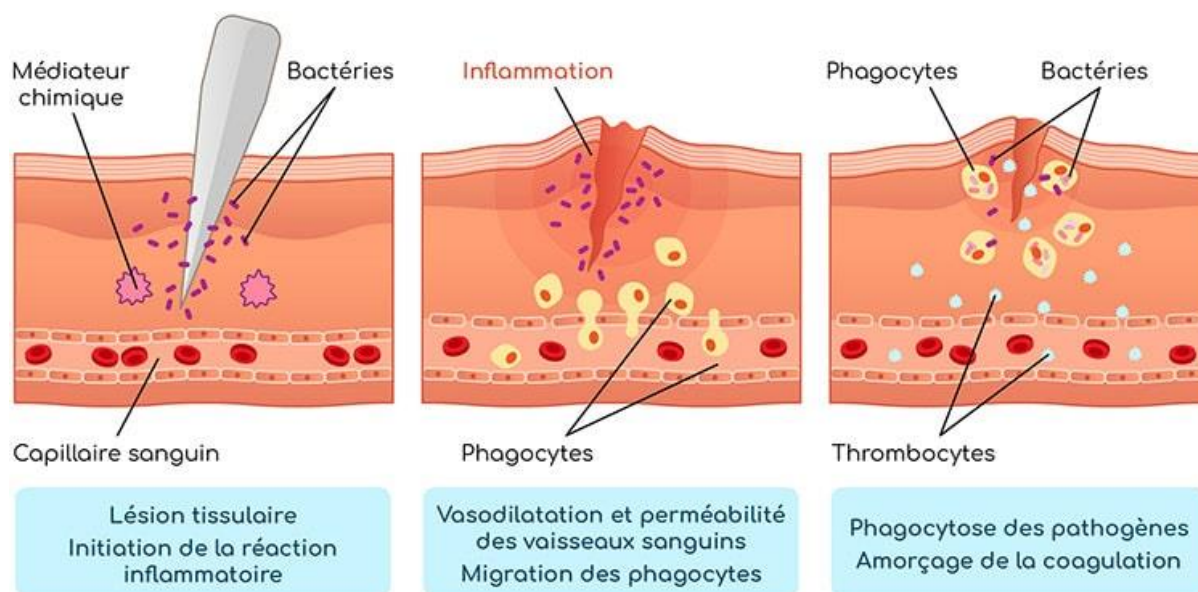


Figure 2: Représentation schématique montre les étapes de la réaction inflammatoire

[ <https://nutrixel-info.fr/index/reaction-inflammatoire/> ]

1.4. **Les médiateurs de l'inflammation :**

Une fois l'agression reconnue, se met en jeu un ensemble extraordinairement complexe de cellule et de médiateurs humoraux (tableau 1) : (O. Blétry, et al, 2006)

<b>Cellules de l'inflammation</b>	<b>Médiateurs humoraux De l'inflammation</b>
<b>Cellules sanguines circulantes</b>  <b>Basophiles</b>  <b>Lymphocytes</b>  <b>Monocytes</b>  <b>Plaquettes</b>  <b>Polynucléaires éosinophiles</b>  <b>Polynucléaires neutrophiles</b>	Systèmes d'activation plasmatique  Coagulation, fibrinofomation  Complément  Fibrinolyse  Systèmes contact
<b>Cellules résidentes tissulaires</b>  <b>Cellules endothéliales</b>  <b>Fibroblastes</b>  <b>Macrophages, histiocytes, cellules apparentées</b>  <b>Mastocytes</b>  <b>Plasmocytes</b>	Médiateurs cellulaires  Amines vasoactives (histamine, sérotonine)  Cytokines  Eicosanoïdes (prostaglandines, leucotriènes)  Neuromédiateurs  Molécules d'adhésion  Platelet Activating Factor  Protéases de destruction tissulaire

*Tableau 1: Cellules et médiateurs de l'inflammation*

À la **phase locale**, survenant immédiatement après l'agression tissulaire, va succéder dans certains cas, après mise en jeu de phénomènes d'amplification, **une réponse générale**. Il est au-delà des objectifs de ce chapitre de vouloir décrire la cascade et le réseau de réactions qui interconnecte les composants de cette réaction inflammatoire. Il semble en particulier impossible aujourd'hui de vouloir présenter un ordre d'intervention univoque, un schéma d'ensemble de la réaction inflammatoire. Une présentation analytique des différents composants cellulaires et humoraux peut être consultée dans certains ouvrages (Peltier, 2000,) par exemple) (O. Blétry, et al, 2006)

Au plan **anatomopathologique**, l'inflammation peut se définir comme la réaction à l'agression d'un tissu vivant vascularisé : c'est en quelque sorte la << réaction du vaisseau sanguin >>, aboutissant à l'extravasation de liquide et de cellules. (O. Blétry, et al, 2006)

### 1.4.1. Les médiateurs lipidiques :

Les prostanoïdes, les leucotriènes et le PAF résultent de la transformation enzymatique de l'acide arachidonique (AA). L'acide arachidonique est l'un des acides gras qui compose la couche phospholipidique de la plupart des membranes cellulaires. Il est libéré à partir des phospholipides membranaires, principalement par l'action de la phospholipase A2. La métabolisation de cet acide gras par la voie des cyclo-oxygénases produit les prostanoïdes et, par la voie des lipo-oxygénases, les leucotriènes. (Y. HENROTIN et al, 2001)

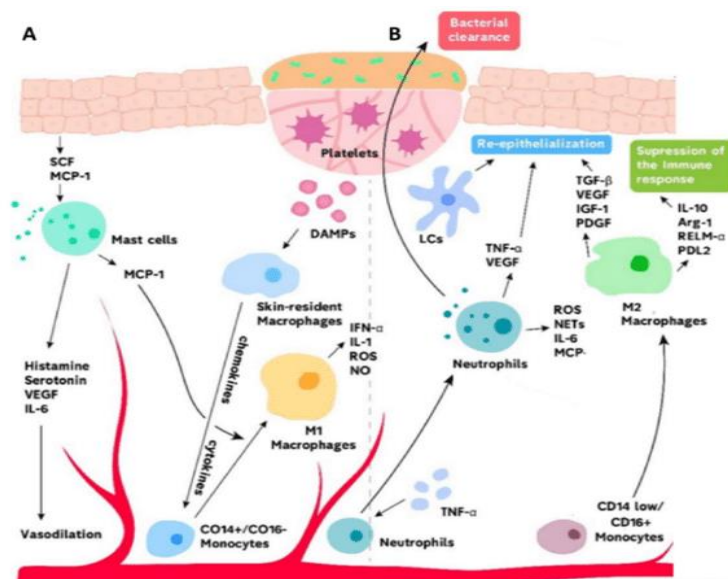


Figure 3: Représentation schématique montre les différents médiateurs de l'inflammation  
(Célia SEILLIER, 2022)

### 1.5. Rôle de cytokines :

Certaines cytokines ont un rôle central dans l'induction de la réaction inflammatoire, Les cytokines sont des polypeptides solubles qui transmettent des messages de cellules à cellules. Elles sont sécrétées par des cellules activées lors de la réaction inflammatoire. Une même cytokine peut être sécrétée par des types cellulaires variés. De même, ses cibles et ses fonctions sont le plus souvent multiples. Les principales cytokines de la réaction inflammatoire sont l'interleukine 6 (IL-6), l'interleukine 1 (IL-1), le Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  ( $TNF\alpha$ ), l'interféron  $\gamma$  ( $IFN\gamma$ ) et le Transforming Growth Factor B (TGFB). Ces cytokines, IL-6 en tête, stimulent la synthèse hépatique des protéines de l'inflammation décrites p. 10. Elles sont également responsables des signes généraux de la réaction inflammatoire tels que fièvre, anorexie, asthénie, amaigrissement, algies diffuses. (O. Blétry, et al, 2006)

### 1.6. Mise en place d'une réponse inflammatoire :

Les cellules immunitaires résidentes des tissus sont les **mastocytes**, les **macrophages** et les **cellules dendritiques**. Les cellules de l'immunité qui patrouillent dans l'organisme *via* le sang sont les neutrophiles, les éosinophiles, les basophiles, les monocytes, les cellules NK et les lymphocytes T et B. (Katia Mayol, 2019)

## Chapitre 01: Inflammation

---

Lors d'une infection, la présence de pathogène est détectée par ces cellules *via* leurs PRR, récepteurs reconnaissant les PAMP, qui sont des motifs particuliers aux agents infectieux. Les cellules immunitaires ainsi activées libèrent **des médiateurs de l'inflammation** dans le milieu extracellulaire, dont les effets combinés vont permettre **le recrutement de cellules circulantes, l'élimination du pathogène et la réparation de la lésion.** (Katia Mayol, 2019)

### 1.6.1. L'histamine :

L'histamine est une amine vasoactive stockée dans les granules des mastocytes et des basophiles. Les mastocytes activés par la reconnaissance de DAMP ou de PAMP ou par les anaphylatoxines C3a et C5a, libèrent l'histamine stockée dans leurs granules dans le milieu extracellulaire. (Katia Mayol, 2019)

L'histamine augmente la perméabilité vasculaire et permet la contraction des muscles lisses localement. Elle agit aussi au niveau de système nerveux et provoque la sensation de douleur. (Katia Mayol, 2019)

### 1.6.2. Les cytokines pro-inflammatoires :

Les cytokines (du grec « cyto » : cellules et « kinos » : mouvement) sont des petites protéines sécrétées par les cellules en réponse à divers stimuli. Au niveau de la réponse immunitaire, elles permettent la communication entre les cellules immunes et l'orientation de la réponse en fonction de la nature du signal détecté. (Katia Mayol, 2019)

### 1.6.3. TNF $\alpha$ (Tumor Necrosis Factor $\alpha$ ):

Cette cytokine est produite par les macrophages, les cellules dendritiques résidentes et les mastocytes. Ces derniers renferment dans leurs granules des stocks préformés de TNF $\alpha$ .

Le TNF $\alpha$  stimule l'expression de molécules d'adhérence et la production de chimiokines par les cellules endothéliales permettant le recrutement des leucocytes sanguins (neutrophiles, éosinophiles, monocytes ou les NK) vers le foyer inflammatoire.

Le TNF $\alpha$  active aussi les systèmes microbicides des phagocytes et est mitogène pour les lymphocytes T et B (pour la mise en place de la réponse adaptative si la réponse innée n'est pas suffisante à la résolution de l'inflammation).

Enfin, le TNF $\alpha$  active la production de facteurs de croissance, qui seront indispensables à la réparation du tissu endommagé. (Katia Mayol, 2019)

**Tableau 2** : Les récepteurs de chimiokines, les cellules cibles et leurs sources.

Chimiokines	Cellules sources		Récepteurs	Cellules cibles
<b>CXCL8</b>	Monocytes, endothélium, kératinocytes	macrophages, fibroblastes,	CXCR1 et CXCR2	Neutrophile
<b>CXCL10</b>	Monocytes, fibroblastes, lymphocytes T	endothélium, kératinocytes,	CXCR3	Monocytes, cellule NK
<b>CXCL1, 2 et 3</b>	Monocytes, fibroblastes,	endothélium,	CXCR2	Neutrophile
<b>CCL2</b>	Monocytes, fibroblastes, kératinocytes	macrophage,	CCR1 et 2	Macrophage, basophile
<b>CCL5</b>	Lymphocytes T, plaquettes	endothélium,	CCR1, 3 et 4	Basophiles, lymphocytes T

*Tableau 2: Les récepteurs de chimiokines, les cellules cibles et leurs sources (Katia Mayol, 2019)*

## **Chapitre 02 : La voie cyclo - oxygénase**



## **2. La voie des cyclo – oxygénase (COX)**

Les cyclo-oxygénases existent sous deux isoformes, la cyclo-oxygénase 1 et -2 (COX-1 et COX-2) :

**2.1.1. COX-1** : Est une enzyme constitutive impliquée dans le processus d'agrégation plaquettaire et dans l'homéostasie de nombreux organes dont le tractus gastro-intestinal et le rein.

**2.1.2. A l'inverse, COX-2** : Est induite en réponse à de nombreux stimuli comme les cytokines pro inflammatoires, les endotoxines bactériennes, certaines fractions du complément ou encore différents agents mitogènes (Donald Voet et al, 2016)

**Les cyclo-oxygénases** : assurent la transformation de l'acide arachidonique en endoperoxyde PGG<sub>2</sub> réduit ensuite en PGH<sub>2</sub>. PGH<sub>2</sub> sert alors de substrat à trois types d'enzymes les isomérases qui catalysent la transformation de la PGH<sub>2</sub> : en prostaglandines (PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>), la prostacycline synthase qui produit la prostacycline (PGI<sub>2</sub>); et (3) la thromboxane synthase qui assure la transformation de PGH<sub>2</sub> en thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>). Le métabolisme de l'AA est orienté vers l'un ou l'autre de ces composés selon le contenu enzymatique de la cellule concernée. (Donald Voet et al, 2016)

Les prostanoïdes exercent leurs activités biologiques par le biais de récepteurs membranaires, qui sont couplés à différents seconds messagers dont l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) ou l'inositol monophosphate-diacylglycérol-calcium (IP<sub>3</sub>-DAG-Ca<sup>2+</sup>). Les prostaglandines et la prostacycline sont des vasodilatateurs puissants tandis que le TXA<sub>2</sub> exerce un effet vasoconstricteur. Le TXA<sub>2</sub> est un inducteur de l'agrégation plaquettaire, alors que PGI<sub>2</sub> exhibe des propriétés anti-agrégantes. Les prostaglandines et la prostacycline contribuent aussi à la formation de l'oedème et à la genèse des influx nociceptifs Enfin, la PGE<sub>2</sub> inhibe la synthèse de cytokines activatrices des lymphocytes (IL-2, IL-12, IFN $\gamma$ , etc), ce qui lui confère des propriétés immunosuppressives. (Y. HENROTIN et al, 2001)

## **2.2. Réaction catalysée par la PGH – synthase (PGHS) :**

La voie des cyclooxygénases la première enzyme intervenant dans la biotransformation de l'acide arachidonique est la prostaglandine H synthase. Cette enzyme est présente sous deux isoformes : la cyclooxygénase-1 appelée COX-1 et la cyclooxygénase-2 ou COX-2. Dans un premier temps, les COX assurent une activité dioxygénasique sur l'acide arachidonique, permettant ainsi son oxydation et sa transformation en prostaglandines G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>). Dans un second temps, les COX assurent une activité peroxydasique provoquant la réduction de la PGG<sub>2</sub> en prostaglandine H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>). (JOUZEAU J.et al., 2004)

L'enzyme contient deux activités : une cyclo-oxygénase qui catalyse les étapes 1 à 3 et est inhibée par l'aspirine, et une peroxydase qui catalyse l'étape 4. (1) Une forme radicalaire de Tyr 385 produite par le cofacteur hème de l'enzyme enlève stéréo spécifiquement un atome d'hydrogène au C13 de l'acide arachidonique, qui se réarrange de sorte que le radical se trouve sur C11. (2) Le radical réagit avec O<sub>2</sub> pour donner un radical hydro peroxyde. (3) Le radical se cyclise et réagit avec une seconde molécule d'O<sub>2</sub> sur le C15 pour donner un radical peroxyde au cours d'un processus qui régénère le radical Tyr. (4) L'activité peroxydase de l'enzyme transforme le peroxyde sur C15 en un groupement hydroxyle (Donald Voet et al, 2016)

Les PGG<sub>2</sub> et PGH<sub>2</sub> sont transformées en PGI<sub>2</sub> (prostacyclines) par la prostacycline synthase, en TXA<sub>2</sub> (thromboxanes) par le thromboxane synthase, et en PGE<sub>2</sub> (prostaglandines série E), en PGF<sub>2</sub> $\alpha$  (prostaglandines série F  $\alpha$ ) ou en PGD<sub>2</sub> (prostaglandines série D). (JOUZEAU J.et al., 2004)

Dans certains tissus ou dans certains types cellulaires sont exprimés des isomérases et des synthases qui vont transformer de façon sélective les PGH<sub>2</sub> en prostaglandines, en thromboxanes A<sub>2</sub> ou en prostacyclines. Chaque prostanoïde (prostaglandine, thromboxane et prostacycline) est localisé de façon spécifique dans un tissu. (Tableau 03) : (JOUZEAU J.et al., 2004)

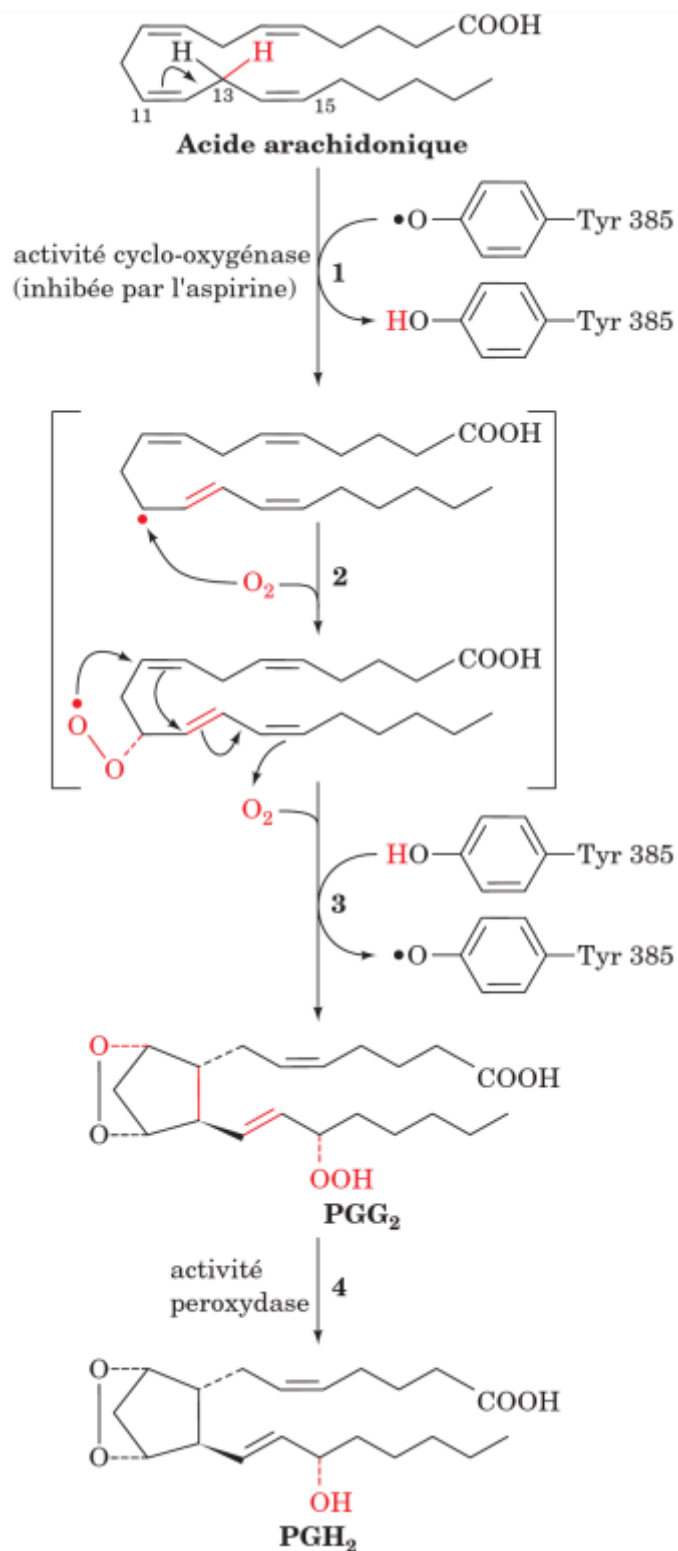


Figure 4: Voie cyclo oxygénase

(Donald Voet et al, 2016)

**Tableau 03 :**

Prostanoïdes	Tissus/Types cellulaires
<b>PGI<sub>2</sub></b>	Endothélium Reins Cerveau Plaquettes
<b>PGE<sub>2</sub></b>	Cerveau Reins Muscles lisses périvasculaires Plaquettes
<b>PGF<sub>2</sub> <math>\alpha</math></b>	Utérus Voies aériennes Muscles lisses périvasculaires Œil
<b>PGD<sub>2</sub></b>	Mastocytes Cerveau Voies aériennes
<b>TXA<sub>2</sub></b>	Plaquettes Muscles lisses périvasculaires Macrophages Reins

*Tableau 3: Localisation des prostanoïdes*

**NB :** L'indice 2 correspond au nombre de doubles liaisons présentent dans la chaîne latérale de ces molécules. Cet indice peut aller de 1 à 3.

### **2.3. Localisation :**

**2.3.1. Cox 1 :** est constitutive, c'est-à-dire constamment présente, et ce, principalement au niveau des reins, de l'estomac et des plaquettes sanguines.

**2.3.2. Cox 2 :** est formée dans les cellules inflammatoires activées et est supposée intervenir dans la production des prostaglandines impliquées dans les processus inflammatoires.

	COX-1	COX-2
<b>Type d'enzyme</b>	<b>Constitutive</b>	<b>Inductible</b>
	Maintien de l'homéostasie de l'organisme	Réponse à une réaction inflammatoire
<b>Rôle</b>	Présente dans l'estomac, le rein, le colon, les plaquettes et la plupart des autres tissus	Activée par des stimuli comme les cytokines par exemple, Présente dans les chondrocytes, les cellules synoviales, les monocytes, les macrophages et les polynucléaires

*Tableau 4: Différences entre les deux COX.*

(BATTU-ROUSSANNE C, 2007 ; FAURE S, 2009)

#### **2.4. La structure de COX-1 et COX-2 :**

La COX-1 est constitutive c'est-à-dire qu'elle est présente de façon permanente dans une grande majorité des cellules. Elle permet un maintien de l'homéostasie de l'organisme. A l'inverse la COX-2 est inductible, et n'est activée que par les facteurs d'inflammation que sont les cytokines et les polysaccharides, en réponse à une réaction inflammatoire. (KIRKIACHARIAN S et al., 2010).

La cox 2 a été découverte en 1991. La COX-2 humaine est composée de 581 acides aminés (74Kilo daltons) dont la séquence est homologue à 60% environ à celle de la COX-1. Codée par un gène qui se situe sur le chromosome 1, la COX-2 est une enzyme principalement inductible. Cependant, elle est constitutivement exprimée dans certains tissus tels que le cerveau et le rein Cette enzyme se retrouve dans la membrane du réticulum endoplasmique et dans les feuillettes internes et externes de l'enveloppe

nucléaire des monocytes, des cellules endothéliales et des fibroblastes. Cependant, COX-2 préfère se localiser dans l'enveloppe nucléaire où son activité est plus importante (Knights et al., 2010)

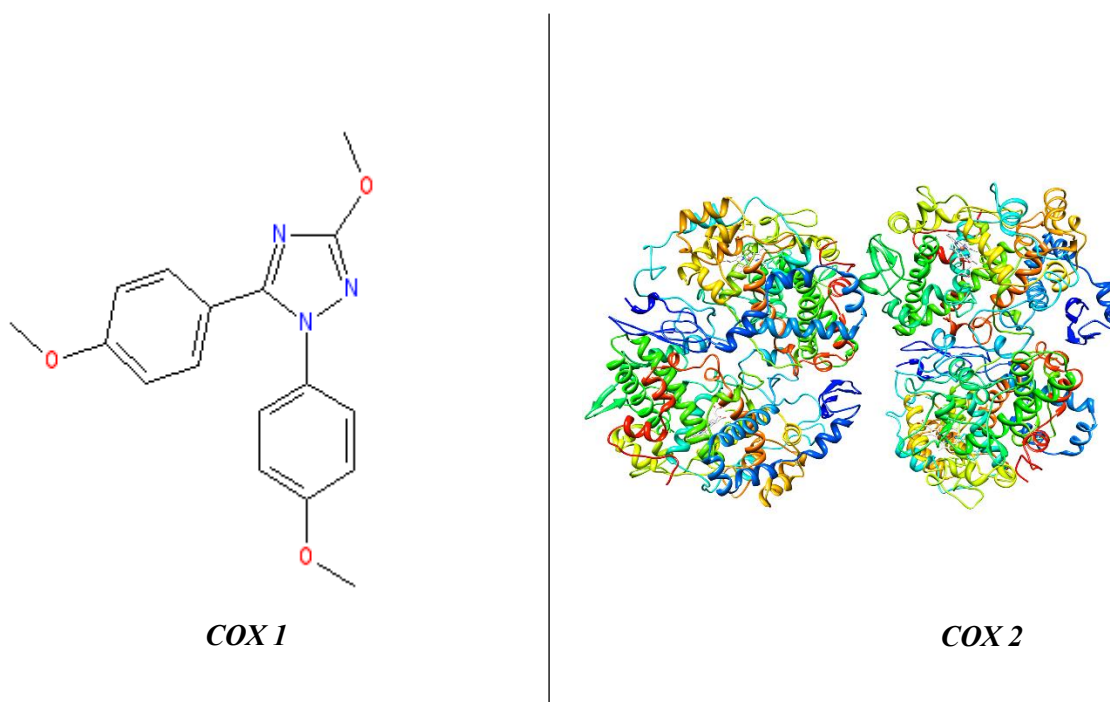


Figure 5: La structure de cox 1 et cox 2

### 2.5. Site actif de cox 2 :

Le site actif de la COX-2 se caractérise par la présence de deux résidus Valine en positions 434 et 523 (à la place des deux résidus Ile 434 et 523 dans le cas de la COX- 1), entraînant la disparition d'un groupement méthylène à chaque position

Une étude réalisée par Llorens O, et al en 2002, montre que le site actif de la COX2 est divisé en trois régions importantes : la première étant une poche hydrophobe définie par Tyr385, Trp387, Phe518, Tyr248 et Leu384. La seconde région étant l'entrée du site actif bordé avec les résidus hydrophiles Arg120, Ser530, Tyr355. La troisième est une poche latérale bordée par His90 et Val523 Arg513 (Llorens O et al., 2002).

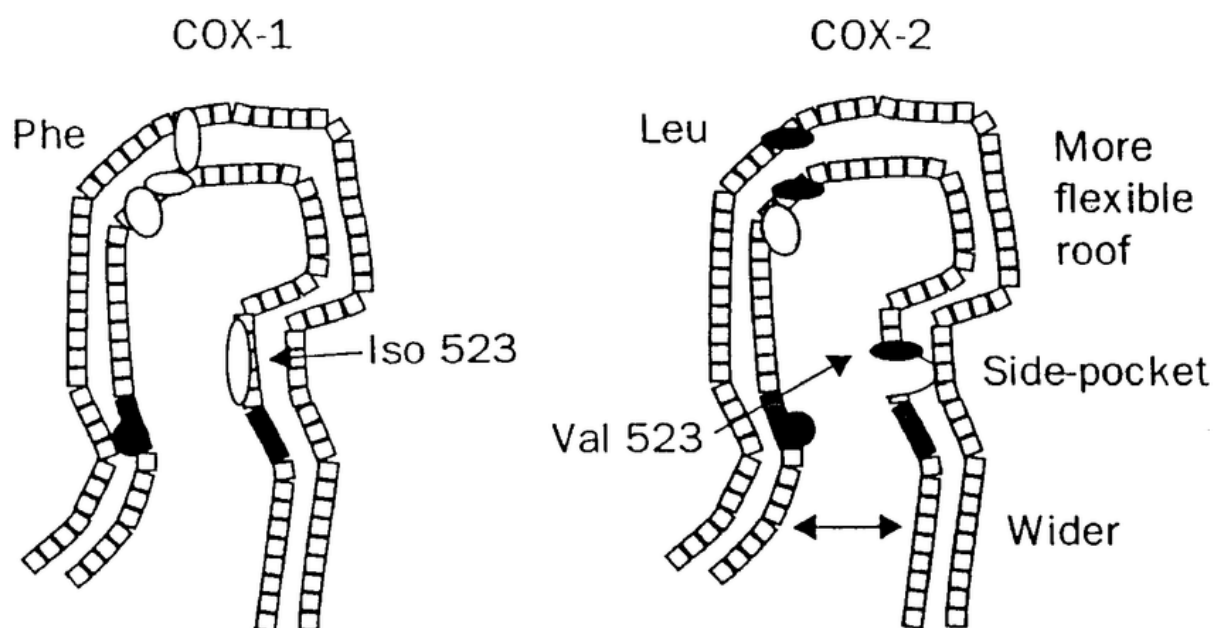


Figure 6 : site actif de cox 1 et cox 2

(Laurel J et al., 2002)

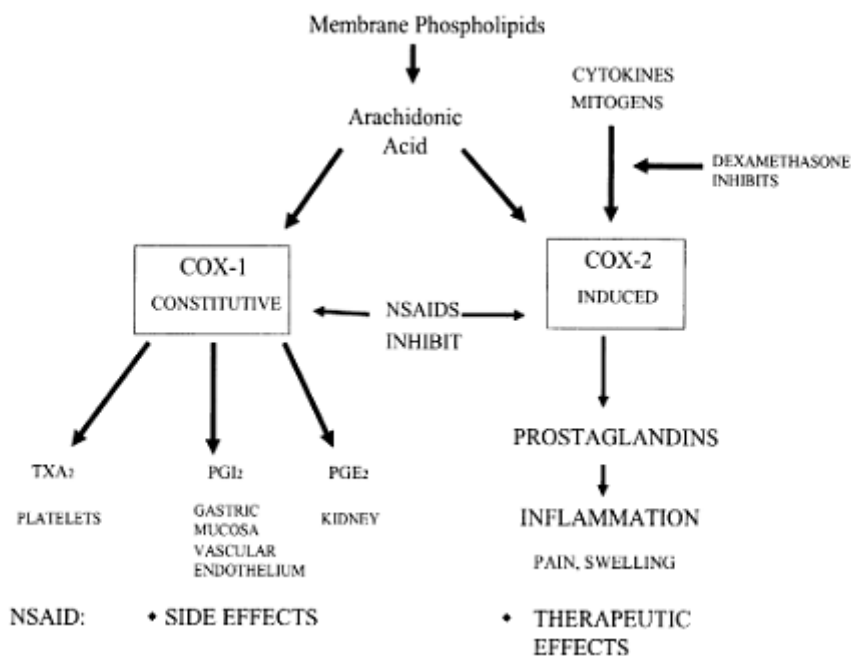


Figure 7: Les effets secondaires des AINS sont provoqués par l'inhibition de l'enzyme constitutive COX-1

(Michael J. Parnham et Jacques Bruinvels) édité par (M. Pairet et J. van Ryn, 2003)

**2.6. Le rôle de cox 2 :**

Réponse à une réaction inflammatoire, Activée par des stimuli comme les cytokines par exemple, Présente dans les chondrocytes, les cellules synoviales, les monocytes, les macrophages et les polynucléaires.



# **Chapitre 03 : Les Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens**

### 3. Anti – inflammatoire non stéroïdien (AINS) :

Après la découverte des anti-inflammatoires glucocorticoïdes, les molécules anti-inflammatoires de structure non stéroïdienne qui suivirent furent naturellement dénommées anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Historiquement, les AINS constituaient un groupe hétérogène de substances qui permettaient de réduire ou de supprimer les conséquences de la réaction inflammatoire, sans préjuger de l'étiologie, ni du mécanisme de celle-ci. On sait aujourd'hui qu'ils agissent en inhibant plus ou moins sélectivement les iso -enzymes de la cyclo-oxygénase (COX). Très largement utilisées en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques, antalgiques et pour certaines inhibitrices de l'agrégation plaquettaire, ces molécules sont malheureusement à l'origine d'effets indésirables graves qui dépendent, ou non, de leur mécanisme d'action. Au cours des 30 dernières années, de nombreux AINS ont été retirés du marché ou ont vu leur développement s'arrêter prématurément en raison d'une toxicité anormale. Les AINS restent cependant parmi les médicaments les plus fréquemment prescrits dans le monde, prescriptions auxquelles il convient d'ajouter une consommation de plus en plus importante via l'automédication (P. Tréchet et al., 2014)

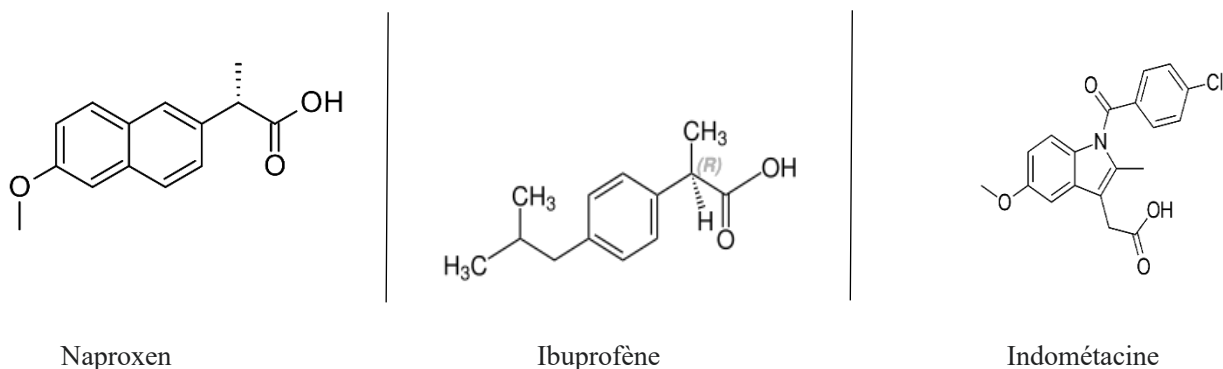


Figure 8: structure des AINS

### 3.1. Classification des AINS

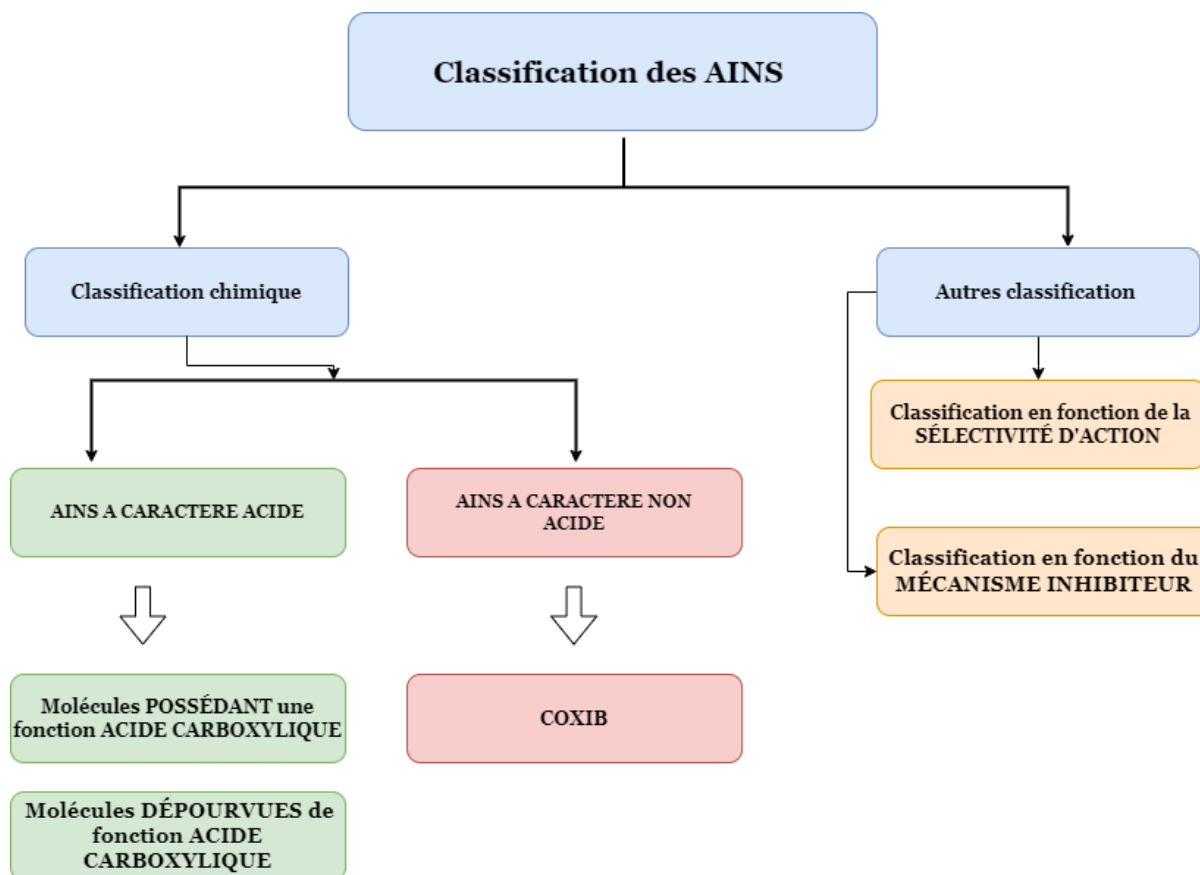


Figure 9: Diagramme montre la classification des AINS créer par un software basé sur les prochaines citations

#### 3.1.1. Classification chimiques:

Elle est classiquement fondée sur le caractère acido-basique des molécules (ALAIN NUHRICH, 2015). Deux catégories de substances peuvent être définies :

- A. D'une part, les composés à caractère acide
- B. D'autre part, les composés non acides. (ALAIN NUHRICH, 2015).

## A. AINS A CARACTERE ACIDE

- **Molécules POSSÉDANT une fonction ACIDE CARBOXYLIQUE :**

Il s'agit de la majorité des anti-inflammatoires disponibles sur le marché (= AINS conventionnels).

Schématiquement, ces molécules contiennent 3 éléments distincts :

- Un système cyclique central, de nature aromatique ou hétéro-aromatique ;
- Un motif hydrophobe, plus ou moins encombrant porté par le cycle
- Un groupement acide carboxylique, ionisable au pH physiologique. La charge anionique est fondamentale :

Elle permet l'ancrage de l'AINS dans le site catalytique grâce à l'établissement d'une interaction électrostatique avec un résidu de l'enzyme, chargé positivement (il s'agit du cation guanidinium fourni par l'Arg 120, le plus souvent). (ALAIN NUHRICH, 2015).

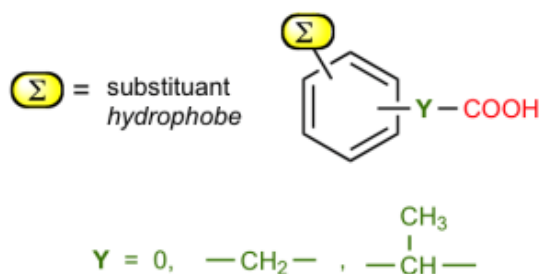


Figure 10: AINS à fonction acide carboxylique : structure générale

(ALAIN NUHRICH, 2015).

La nature du motif de jonction "Y" situé entre le système cyclique et le groupe acide permet de définir trois sous-familles d'AINS (ALAIN NUHRICH, 2015).

Famille de molécules	Nature de Y	Remarques
Dérivés salicylés et anthraniliques	Pas de motif intermédiaire (Y=0)	Composés possédant un groupement acide directement fixé sur la partie aromatique
Dérivés arylacétiques	Y= 1 chaînon mono-carboné	Présence d'un chaînon CH <sub>2</sub> séparant la fonction acide et le noyau aromatique
Dérivés arylpropioniques	Y = 1 chaînon mono-carboné substitué	Synonyme : dérivés arylacétiques ramifiés

Tableau 5: La famille des molécules AINS

- **Molécules DÉPOURVUES de fonction ACIDE CARBOXYLIQUE**

Cette particularité structurale est rencontrée dans la famille des OXICAMS.

- Ce sont des composés possédant un groupement sulfone inclus dans un système hétérocyclique et caractérisés par l'absence de fonction carboxylique.
- Les OXICAMS conservent toutefois un **caractère acide** marqué en raison de la présence d'un **groupe éoliques**. L'effet -M du carbonyle voisin augmente la stabilisation de la charge négative de la base conjuguée :

Le proton énolique s'arrache facilement, ce qui confère à ces composés des propriétés acides.

(ALAIN NUHRICH, 2015).

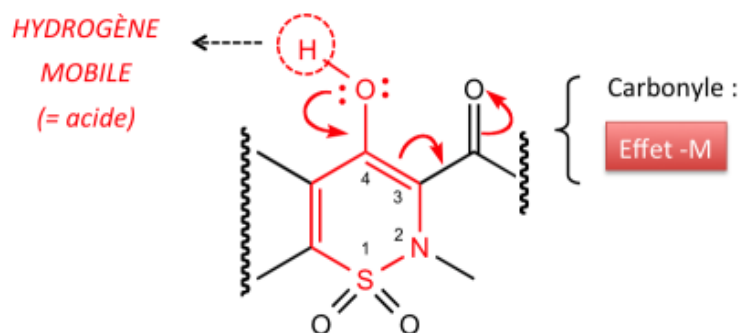


Figure 11: OXICAMS : acidité du groupe énolique

(ALAIN NUHRICH, 2015).

## B. AINS NON ACIDES

La famille des COXIBS est caractérisée par une fonction sulfone (SO<sub>2</sub>) portant un motif NH<sub>2</sub> ou CH<sub>3</sub>.

Contrairement aux OXICAMS, le groupe SO<sub>2</sub> des COXIBS n'est pas inclus dans un hétérocycle.

L'effet électro-attracteur des atomes d'oxygène est responsable d'une forte polarisation du groupe SO<sub>2</sub>. Ce mécanisme favorise des interactions de type dipôle/dipôle entre le COXIB et certains résidus polaires de la poche latérale du site COX-2 (les COXIBS présentent une haute sélectivité vis-à-vis de cette isoforme).

[ALAIN NUHRICH], [2015].

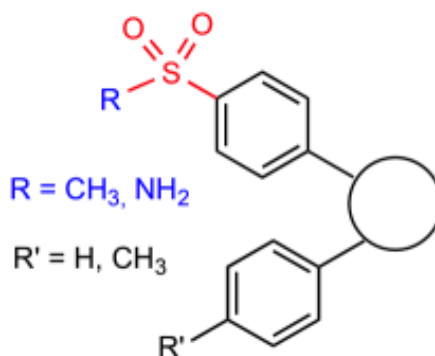


Figure 12: Structure générale des COXIBS

(ALAIN NUHRICH, 2015).

### Autres critères de classification :

Les interactions AINS/cyclooxygénase sont à l'origine de diverses classifications, indépendantes de la structure chimique des inhibiteurs.

### **3.1.2. Classification en fonction de la SÉLECTIVITÉ D'ACTION**

- **Inhibiteurs** non sélectifs (COX-1 + COX-2) Il s'agit de la majorité des AINS utilisés en clinique. Pour la plupart, ce sont des petites molécules faiblement encombrées d'un point de vue stérique et donc capables de s'adapter aussi bien sur le site actif de la COX-1 que sur celui de la COX-2.
- **Inhibiteurs** sélectifs COX-2

Ce sont des molécules généralement volumineuses qui bloquent de façon sélective la COX-2. (ALAIN NUHRICH, 2015).

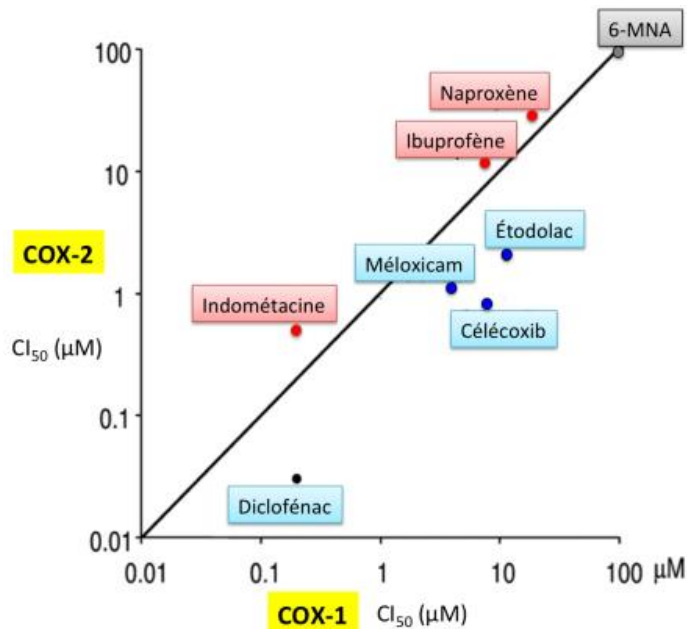


Figure 13: Concentrations d'AINS nécessaires pour inhiber de 50 % l'activité COX-1 et COX-2 (d'après PATRIGNANI, 2015)

(ALAIN NUHRICH, 2015).

### 3.1.3. Classification en fonction du MÉCANISME INHIBITEUR :

- **Inhibiteurs irréversibles** : parmi tous les AINS, seule l'ASPIRINE possède la capacité d'inactiver de manière irréversible la COX-1 et la COX-2, par acétylation du site actif enzymatique.
- **Inhibiteurs compétitifs réversibles** : ils forment avec la COX un complexe rapidement dissociable (exemples : IBUPROFÈNE, Acide MÉFÉNAMIQUE, PIROXICAM).
- **Inhibiteurs réversibles dépendant du temps** : certains AINS tels que l'INDOMÉTACINE, forment avec l'enzyme un complexe lentement dissociable (interactions ioniques avec le site enzymatique). (ALAIN NUHRICH, 2015).



# **Chapitre 04 : Les Polyphénols et les Flavonoïdes**

#### 4. Les polyphénols et les Flavonoïdes

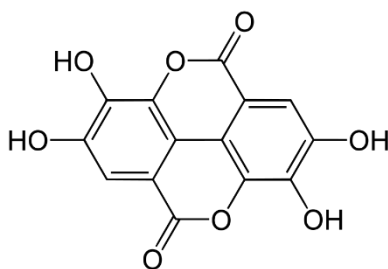
##### 4.1. Polyphénol :

Les polyphénols sont des métabolites secondaires les plus abondants dans les plantes (Bouchouka, 2016). Ils possèdent des propriétés antioxydantes qui sont capables de piéger les radicaux libres générés par notre organisme ou formé en réponse des agressions de notre environnement : pollution, tabac, infection (Belkhiri, 2009).

On les trouve dans les plantes, depuis les racines jusqu'aux fruits. Leurs fonctions ne sont pas strictement indispensables à la vie du végétal, cependant ces substances jouent un rôle majeur dans les interactions de la plante avec son environnement (Richter G ,1993).

Contribuant ainsi à la survie de l'organisme dans son écosystème. Le terme « phénol » englobe approximativement 10000 composés naturels identifiés (Martin S. et al., 2002 ; Druzyńska B et al.,2007)

L'élément structural fondamental qui les caractérise est la présence d'au moins un noyau phénolique à 6 carbones (Fig. 14), auquel est directement lié au moins un groupe hydroxyle (OH) libre ou engagé dans une autre fonction : éther, ester ou hétéroside.

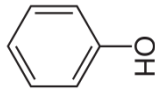
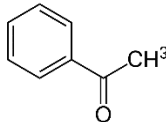
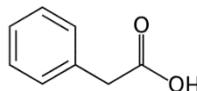
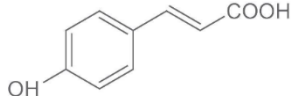
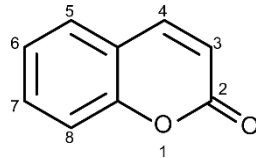
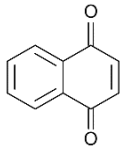
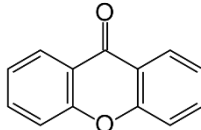


*Figure 14: structure de polyphénol*

##### 4.2. Classification des polyphénols :

Les polyphénols forment un très vaste ensemble de substances chimiques, ils peuvent être classifiés selon le nombre et l'arrangement de leurs atomes de carbones : (Crozier et al., 2006).

## Chapitre 04 : Activité Anti-inflammatoire des Phénols et Flavonoïdes

Nombre de Carbone	Squelette	Classification	Exemple	Structure de base
7	C6-C1	Acides phénols	Acide gallique	
8	C6-C2	Acétophénonnes	Gallacétophénone	
8	C6-C2	Acide phénylacétique	Acide p -hydroxyphenyl acétique	
9	C6-C3	Acide hydroxycinamique	Acide coumarique	
9	C6-c3	Coumarines	Escutinine	
10	C6-C4	Naphthoquinones	Juglone	
13	C6-C1-C6	Xanthones	Mangiferine	

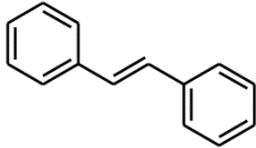
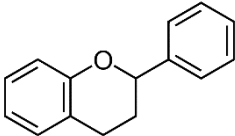
14	C6-C2-C6	Stilbènes	Resvératrol	
15	C6-C3-C6	Flavonoïdes	Naringénine	

Tableau 6 : Structure des squelettes des polyphénols

#### 4.3. Les flavonoïdes :

Le terme flavonoïde désigne une très large gamme de composés naturels appartenant à la famille des polyphénols (Seyoum et al., 2006), Ces composés sont principalement accumulés dans les parties comestibles des plantes, notamment dans les fruits et légumes. Les flavonoïdes sont responsables de la couleur rouge et bleu foncé des baies, ainsi que de la couleur orange et jaune des agrumes. Dans le corps humain, ils jouent un rôle similaire à celui des **vitamines** (Mitek M, Gasik et al., 2009 ; Ostrowska J et al., 2005)

##### 4.3.1. Classification des flavonoïdes :

Les flavonoïdes appartiennent à un grand groupe de constituants végétaux phénoliques (Erlund I, 2004). Ils se présentent comme des dérivés de la 2-phényl-benzo- $\gamma$ -pyrone. Les atomes de carbone dans les molécules de flavonoïdes sont assemblés en deux cycles benzéniques, communément désignés par A et B, qui sont reliés par un cycle pyrène contenant de l'oxygène (C). Un élément commun dans la structure chimique de tous les flavonoïdes est le squelette carboné basé sur le système flavane (C6-C3-C6) (Fig.15) (Symonowicz M ,2012). La condensation des cycles A et B

conduit à la formation de chalcone, qui subit une cyclisation impliquant l'isomérase et forme la flavanone - composé initial pour la synthèse des flavonoïdes d'autres groupes.

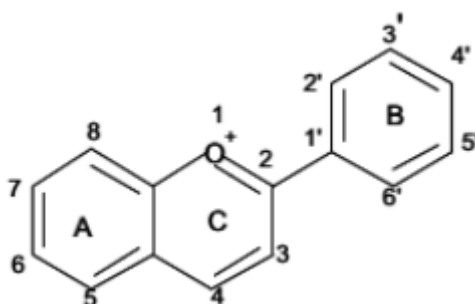


Figure 15: structure de flavonoïdes

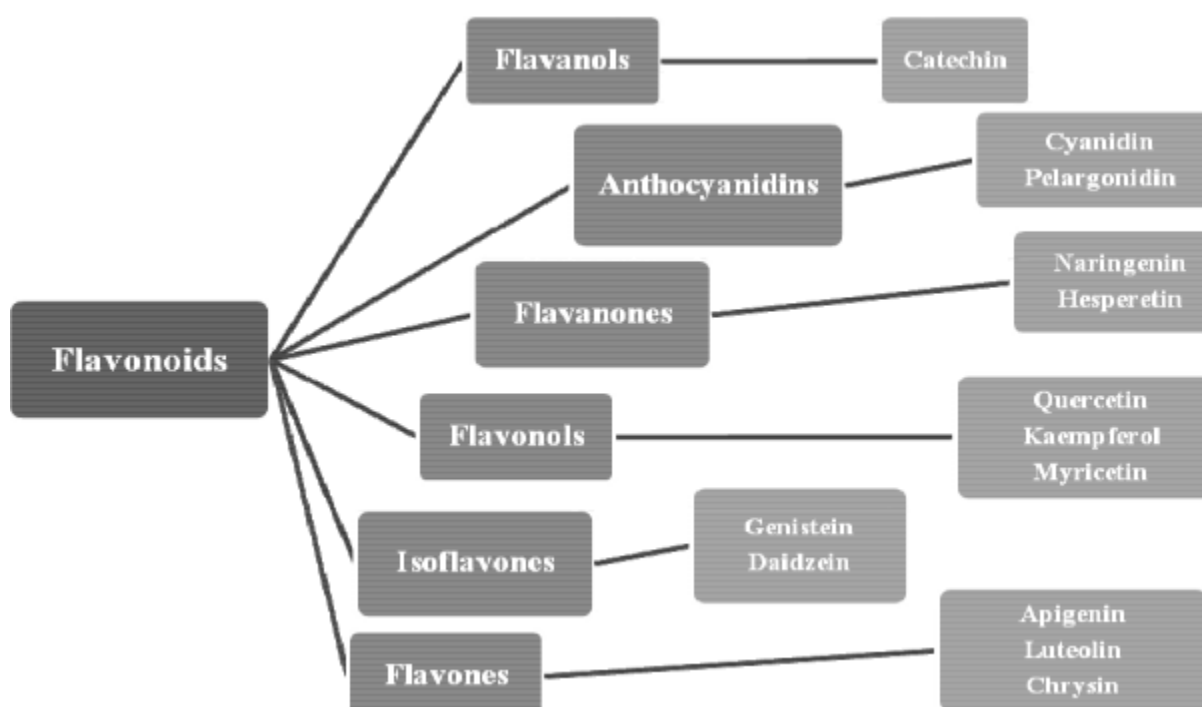


Figure 16: classification des flavonoïdes

(Katarzyna M, 2017)

### 1. Flavanols :

Les flavanols constituent un groupe très complexe de polyphénols allant des flavan-3-ols monomères (par exemple catéchine, épicatechine, gallo-catéchine) aux procyanidines polymères connues sous le nom de tanins condensés. Les flavanols sont principalement présents dans les fruits et produits dérivés, par exemple les jus de fruits ou les confitures. Ce groupe apparaît également dans le thé, le vin rouge, le cacao, les pommes, le kiwi et les céréales. Cependant, ils n'existent quasiment pas dans les légumes et légumineuses à l'exception des lentilles et des fèves. Les flavanols peuvent également être trouvés dans les écorces ou les graines des fruits et légumes, qui sont souvent éliminés lors de la consommation ou de la transformation, leur consommation est donc également limitée (Maatta-Riihinen KR et al., 2005).

### 2. Les anthocyanidines

Les anthocyanidines sont un groupe de substances phytochimiques, car les pigments naturels sont responsables des couleurs bleues, rouges, violettes et oranges présentes dans de nombreux fruits et légumes, ainsi que dans de nombreux produits alimentaires à base de fruits et légumes. Plus de 500 anthocyanidines différentes sont connues et ont été décrites dans la littérature (de Pascual-Teresa et al., 2008, 2010). Ce groupe de flavonoïdes domine dans les thés, le miel, les fruits, les légumes, les noix, l'huile d'olive, le cacao et les céréales. On les trouve également dans les baies (par exemple cassis, myrtilles, fraises, sureau), leurs jus, ainsi que le vin rouge (Roy HJ, 2009).

### 3. Les flavanones

Appartiennent aux composés flavonoïdes fréquemment trouvés dans le monde végétal, constituant l'alimentation quotidienne de l'homme, ainsi que les matières végétales médicinales. (Pobłocka-Olech, 2006). Les principales orientations de l'activité pharmacologique des flavanones sont les suivantes : effets anti-radicalaires, anti-inflammatoires, anticancéreux, cardiovasculaires et antiviraux (Khan MK, 2014).

### 4. Les flavonols

(3-hydroxyflavones) sont l'un des sous-groupes de flavonoïdes les plus analysés en raison de l'importance de leurs propriétés antioxydantes et d'autres activités biologiques. Cette classe de composés phytochimiques polyphénoliques est présente dans les légumes, les fruits et les boissons à base de plantes couramment consommés. Les principales sources de ces composés proviennent des baies de raisin, des pommes, des tomates, des oignons, du brocoli et de la laitue rouge. Outre les fruits et légumes, les boissons comme le thé vert, le thé noir et le vin rouge constituent également une source importante de flavonols (Makris DP, 2006).

### 5. Les isoflavones

Sont une sous-classe distinctive et très importante de composés flavonoïdes. Leurs structures constituent le squelette 3-phénylchromène qui est chimiquement dérivé du squelette 2-phénylchromène par un mécanisme de migration aryle. Les isoflavones se trouvent principalement dans les légumineuses, notamment dans le soja. Cependant, leur présence a également été signalés dans les pois verts cassés, les pois cassés, les pois chiches, les haricots noirs, les haricots de Lima, les pousses de trèfle et les graines de tournesol. De plus, ces composés entrent dans la composition de plusieurs aliments, de formulations végétariennes, de produits à base de soja dans les aliments pour nourrissons, etc. (Marin FR et al, 2005)

### 6. Les flavones

Sont très similaires structurellement aux composés flavonols, ayant une substitution hydroxyle supplémentaire en position carbone 3. Les principales flavones comprennent l'apigénine et la lutéoline, La lutéoline est présente dans les légumes et les fruits tels que le brocoli, le céleri, les carottes, le persil, les feuilles d'oignon, les choux, les poivrons, les fleurs de chrysanthème et les peaux de pomme (Lin Y et al. ,2008). Alors que l'apigénine peut être trouvée dans les oignons, le persil, les germes de blé, le thé, les oranges, la camomille et dans certains assaisonnements (Patel D, 2007).

#### 4.4. Activité Anti – inflammatoires des Flavonoïdes :

L'activité anti-inflammatoire des flavonoïdes a été initialement rapportée en 1980 par l'équipe de Baumann (Baumann J, et al.,1980).

Les flavonoïdes sont capables de moduler l'activité enzymatique de l'acide arachidonique (AA), acide gras produit dans le cadre d'une inflammation. Lorsque les flavonoïdes ont été testés contre le métabolisme de l'AA, nombre d'entre eux se sont révélés efficaces dans l'inhibition des enzymes métabolisantes de l'AA, (Figure 17). (Kim HP, Son KH, Chang HW, Kang SS), 2004)

La phospholipase A2 (PLA<sub>2</sub>), la cyclo-oxygénase (COX), la lipoxygénase (LOX) ainsi que la prostaglandine endoperoxyde hydrogène synthase (PGHS). Concernant cette dernière enzyme, l'étude de Harborne et Williams a révélé que la cyanidine a un effet inhibiteur sur l'isoforme PGHS-2. Pour cela, ils ont analysé la capacité de 3 anthocyanides de cerises acides et leur aglycone, la cyanidine, à inhiber la PGHS-1 et 2. Les résultats ont montré une activité inhibitrice élevée de la cyanidine sur l'isoforme PGHS-2. Ces résultats sont prometteurs puisque des effets thérapeutiques bénéfiques résultent de l'inhibition de la PGHS-2 alors qu'une inhibition de la PGHS-1 est attribuable à des effets ulcérogènes et indésirables des Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS). (Harborne JB et al.,2000)

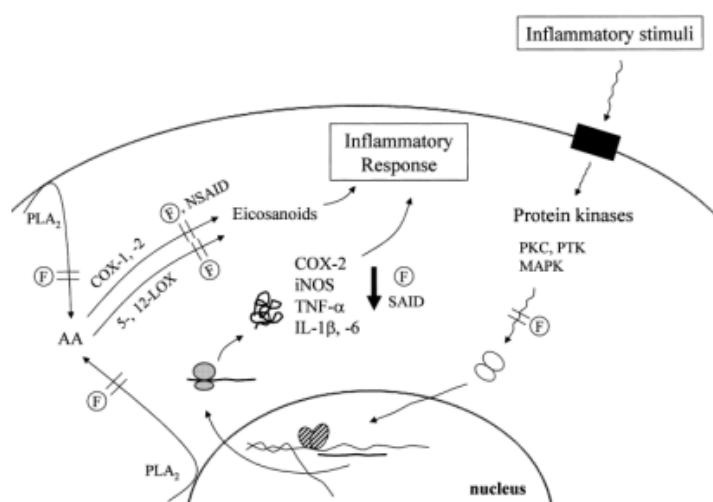


Figure 17: Mécanisme d'action suggéré des flavonoïdes sur le cycle de l'inflammation



Les flavonoïdes constituent une catégorie de composés d'origine végétale présentant une activité inhibitrice sur la COX et certains d'entre eux sont des inhibiteurs spécifiques de la COX-2 (Kim H.P et al., 2004) L'effet des flavonoïdes sur la COX-2 est complexe, plusieurs travaux réalisés in vitro révèlent que ces composés peuvent inhiber l'induction et ou l'activité de la COX-2. (Milane, 2004)

In vitro, plusieurs flavonoïdes sont capables de modifier le métabolisme de l'acide arachidonique plaquettaire. C'est ainsi que la myricétine et la quercétine bloquent l'action des cyclo-oxygénase et lipoxygénase à des concentrations relativement élevées. A faibles concentrations, c'est la lipoxygénase qui est inhibée préférentiellement. Plusieurs études démontrent que ces composés posséderaient une bonne activité antiinflammatoire. L'hespéridine, administrée par voie sous-cutanée, présente une activité antiinflammatoire significative chez le rat dans l'œdème (Ghedira k, 2005 ; Ghelati et al., 1994)

Les flavonoïdes peuvent supprimer l'activité de transcription de la COX-2 par l'inhibition de la phosphorylation de signal de voies de transduction. Structurellement, le nombre de groupes hydroxyle sur le cycle B peut être liée à la conformation moléculaire qui influe sur les interactions entre les flavonoïdes et les enzymes telles que la tyrosine kinase et de la protéine kinase C qui sont impliquées dans l'activité de transcription de la COX-2 (Athamena et al. 2009; Ghelati et al., 1994 ; Milane, 2004 ; Kim HP, et al., 2004).

# **Chapitre 05 : QSAR (Quantitative structure activity relation-ship)**

## 5. Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR)

### 5.1. QSAR :

Le QSAR, ou Quantitative Structure-Activity Relationship, est une méthodologie utilisée en chimie et en biologie pour prédire l'activité biologique ou les propriétés chimiques d'une molécule en se basant sur sa structure chimique. Il s'agit d'un outil fondamental dans le développement de nouveaux médicaments, l'évaluation des risques chimiques, et la recherche en toxicologie (Jhanwar et al.,2011 ; Mombelli, 2008 ; Phuong.,2007 ; Kubinyi., 1993)

L'activité biologique peut être exprimée de manière quantitative, comme pour la concentration de substance nécessaire pour obtenir une certaine réponse biologique. Les propriétés physico-chimique ou structures sont exprimées, une relation mathématique, ou *relation quantitative structure à activité*, entre les deux, peut être utilisée comme moyen prédictif de la réponse biologique pour des structures similaires. La QSAR la plus commune est de la forme :

$$\text{Activité} = f(\text{propriétés physico-chimiques et/ou structurales}).$$

L'objectif principal de QSAR est de rationaliser l'activité biologique des molécules en termes de leurs propriétés structurelles. Cela peut aider à la conception de nouveaux médicaments, à l'optimisation de l'activité biologique des produits chimiques existants, et à la compréhension des mécanismes d'action des médicaments (Hansch, 1969 ; Jhanwar et al.,2011; Mombelli, 2008; Phuong,2007)

#### 5.1.1. La modélisation initiale :

La première modélisation d'une activité biologique en fonction de la structure chimique est historiquement attribuée à Hansch en 1969. Dans un travail Hansch proposa une équation permettant de modéliser l'activité biologique d'une série de composés en fonction leurs propriétés physico-chimiques et les caractéristiques électroniques, en particulier leur hydrophobie et leurs constantes de substitution de Hammett (Hansch, 1969 ; Jhanwar et al.,2011; Mombelli, 2008; Phuong,2007)

#### 5.1.2. L'équation de Hansch s'exprime comme suit :

$$\log(1/C) = k_1\text{LogP} - k_2(\text{LogP})^2 + k_3\sigma + k_4$$

$\log(1/C)$ : Représente le logarithme de la concentration inverse d'un composé nécessaire pour produire un effet biologique donné. Plus la valeur est élevée, moins il faut de composé pour obtenir l'effet. C'est la variable dépendante de l'équation.

$k_1 \log P$ : Représente l'effet hydrophobe.

$k_1$ : Une constante qui caractérise la série de composés étudiés.

$\log P$ : Le logarithme du coefficient de partage octanol-eau. Le  $\log P$  mesure la tendance d'un composé à se solubiliser dans un environnement hydrophobe (octanol) plutôt que dans un environnement aqueux (eau). En général, une augmentation de  $\log P$  (plus hydrophobe) se traduit par une augmentation de l'activité biologique, jusqu'à un certain point.

Les composés avec  $P > 1$  ( $\log P > 0$ ) sont lipophiles tandis que les composés avec  $P < 1$  ( $\log P < 0$ ) sont hydrophiles

$k_2 (\log P)^2$ : Ajuste la relation entre l'hydrophobicité et l'activité.

$(\log P)^2$ : Le terme au carré introduit une courbure dans la relation. Cela signifie qu'au-delà d'un certain niveau d'hydrophobicité, l'activité biologique peut diminuer.

$\sigma$ : Le paramètre de Hammett qui quantifie l'effet donneur ou accepteur d'électrons d'un substituant. Une valeur positive de sigma indique un substituant donneur d'électrons, et une valeur négative indique un accepteur d'électrons.

$k_3$ : Indique l'importance des effets électroniques des substituants. Une valeur élevée de  $k_3$  signifie que ces effets sont importants pour l'activité biologique de la série de composés

$K_4$ : Représente une constante qui englobe tous les autres facteurs influençant l'activité biologique et qui ne sont pas explicitement pris en compte dans l'équation.

Cette équation est obtenue par analyse de régression. La valeur du coefficient de corrélation  $R^2$  obtenue après cette analyse donne des informations sur la concordance des paramètres qui sont utilisés pour former l'équation de Hansch. L'indice le plus fréquemment utilisé pour évaluer les

performances d'un modèle QSAR est le  $R^2$  (coefficient de corrélation carré).  $R^2$  mesure le degré de corrélation entre les valeurs d'activité calculées par le modèle et celles mesurées expérimentalement. La valeur de  $R^2$  peut varier entre 0 (aucune corrélation) et 1 (corrélation parfaite). (Hansch, 1969 ; Jhanwar et al.,2011; Mombelli, 2008; Phuong,2007, Kapoor and Kumar, 2019)

### 5.1.3. Intérêt des descripteurs

Les modèles QSAR utilisent des descripteurs moléculaires variables numériques pour décrire la relation entre la structure et l'activité et quantifier les caractéristiques structurales des composés. Ces descripteurs peuvent être basés sur la topologie, la géométrie, les propriétés électroniques, etc

Les descripteurs présentent de nombreux intérêts, notamment :

- Ils permettent de représenter la structure d'une molécule de manière concise et quantitative.
- Ils peuvent être utilisés pour identifier les caractéristiques structurales qui sont importantes pour l'activité.
- Ils peuvent être utilisés pour prédire l'activité de nouvelles molécules

Les descripteurs sont utilisés pour permettre de trouver une bonne corrélation entre activité et structure. Un coefficient de corrélation proche de 1 indique une corrélation forte entre les deux variables.

Plus la corrélation est forte, plus il est probable que le modèle QSAR soit capable de prédire avec précision l'activité de nouvelles molécules (Hansch, 1969 ; Jhanwar et al.,2011 ; Mombelli, 2008 ; Phuong,2007, Kapoor and Kumar, 2019 ; Kubinyi., 1993)

### 5.1.4. Description des différents descripteurs :

Les descripteurs QSAR sont des variables numériques qui représentent diverses propriétés structurales et physico-chimiques des molécules. Les descripteurs les plus utilisés dans une étude QSAR :

### A. Descripteurs physicochimiques :

Ces descripteurs sont basés sur des propriétés physiques et chimiques de la molécule, telles que La masse molaire, La polarité, La solubilité, L'indice de réfraction, Le coefficient de partage octanol-eau, L'énergie libre de solvation, L'enthalpie de vaporisation

### B. Descripteurs topologiques :

Ces descripteurs sont basés sur la structure topologique de la molécule fournissent des informations sur la structure spatiale de la molécule, telle : la longueur de chaîne, la ramification, le nombre d'atomes, le nombre de liaisons, le nombre de cycles, le nombre de groupes fonctionnels, l'indice de Wiener.

Ces descripteurs sont importants pour représenter les motifs moléculaires, qui peuvent influencer l'activité biologique en modifiant les interactions moléculaires et la stabilité des complexes ligand-récepteur Hammett (Hansch, 1969 ; Jhanwar et al.,2011; Mombelli, 2008; Phuong,2007)

### C. Les descripteurs géométriques :

Les descripteurs géométriques sont calculés à partir de la géométrie moléculaire. Ces descripteurs géométriques incluent les mesures de la taille, de la forme, et de la conformation des molécules, telles que les volumes moléculaires et les indices de forme. Ces descripteurs sont essentiels pour comprendre comment une molécule interagit spatialement avec ses cibles biologiques. Ces descripteurs peuvent influencer l'activité biologique en affectant l'accessibilité aux sites de liaison des récepteurs, la complémentarité de forme avec les cibles biologiques et les interactions stériques et les effets de solvation.

### D. Descripteurs électroniques : ces descripteurs fournissent des informations sur la distribution électronique de la molécule, reflètent les interactions électrostatiques, les liaisons hydrogène, les effets de solvation et d'autres interactions intermoléculaires qui peuvent jouer un rôle clé dans la reconnaissance moléculaire et l'activité biologique

Parmi les descripteurs électroniques : L'énergie de l'orbitale la plus haute occupée (l'énergie de HOMO :Highest Occupied Molecular Orbital) , L'énergie de l'orbitale la plus basse vacante

(l'énergie de LUMO : (Lowest Unoccupied Molecular Orbital), la polarité , la charge partielle ,la densité électronique , la constante de dissociation acide (pKa ) , etc.

### 5.2. Etapes du QSAR :

En général, pour prédire l'activité biologique par la méthode QSAR, la construction du modèle mathématique est effectuée en 5 étapes de base. L'ensemble des données utilisées dans l'étude de QSAR sont collectées soit directement à partir des mesures expérimentales, extraites de la littérature ou à partir de bases de données. (Hansch, 1969 ; Jhanwar et al.,2011; Mombelli, 2008; Phuong,2007, Kapoor and Kumar, 2019)

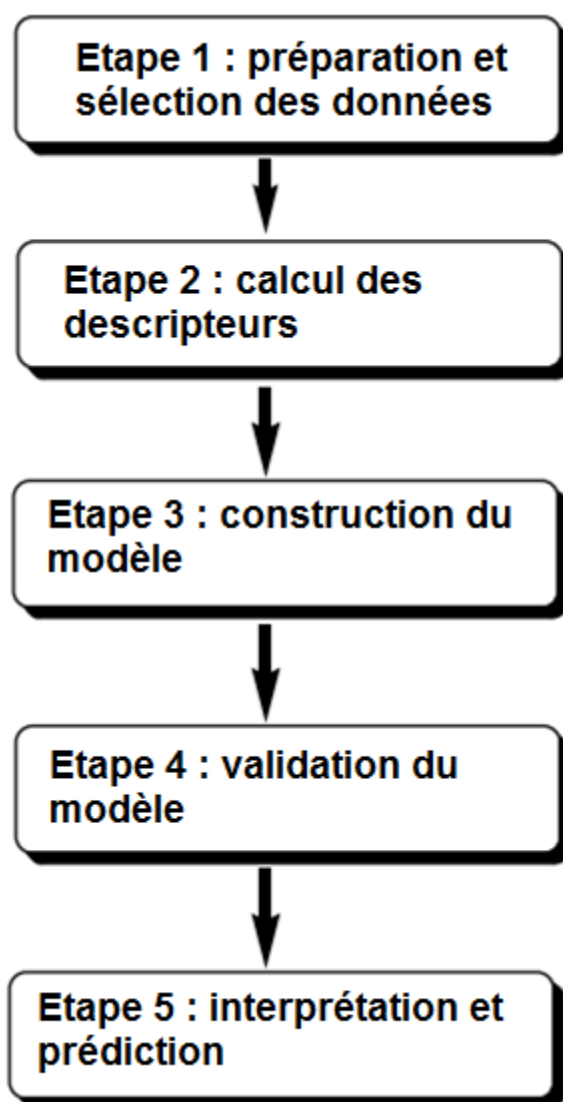


Figure 18 : Les 5 étapes de base de la construction du modèle de QSAR

**5.2.1. Collecte des données** : En pratique, le développement d'un modèle débute par la collecte de données expérimentales fiables et en nombre le plus important possible

Les données collectées sont divisées en deux parties :

- A. Les données d'apprentissage « Training Set (TSET) » : utilisées pour la construction des modèles finaux.
- B. Les données de prédiction « Prédiction Set (PSET) » : utilisées pour la validation des modèles formés

**5.2.2. Calcul des descripteurs** : Génération de descripteurs moléculaires à partir des structures chimiques. Ces descripteurs peuvent inclure des propriétés géométriques, topologiques, électroniques, physico-chimiques, et hydrophobes.

Une fois les descripteurs moléculaires sont calculés pour chaque composé de l'ensemble de données, ils peuvent être utilisés comme entrée pour construire un modèle QSAR. Le choix des descripteurs dépend souvent de la nature des données et des propriétés spécifiques des composés étudiés, ainsi que des objectifs de l'étude QSAR

**5.2.3. Construction du modèle QSAR** : Cette étape consiste à choisir un algorithme approprié (régression linéaire) et construisez un modèle mathématique reliant les descripteurs moléculaires aux activités biologiques des composés

**5.2.4. La validation du modèle** : il s'agit de vérifier la qualité et la robustesse du modèle QSAR, en utilisant des critères internes (comme le coefficient de détermination ou le coefficient de corrélation) ou externes (comme la capacité de prédiction sur des données indépendantes ou la pertinence biologique).



### 5.3. Filtrage des Composés pour les Études QSAR

#### 5.3.1. Application des Règles de Sélection :

Les études de QSAR sont utilisées pour prédire les propriétés physico-chimiques des composés chimiques. Ces propriétés peuvent avoir un impact important sur la biodisponibilité orale, la solubilité, la stabilité et la toxicité des composés.

Dans ce contexte, les règles de sélection de composés, telles que les règles de Lipinski et autres, jouent un rôle crucial en fournissant des critères pour évaluer la "drug-likeness" des molécules candidates. Ces filtres de sélection sont essentiels pour augmenter les chances de succès des études de relation quantitative structure-activité (QSAR), qui cherchent à prédire l'activité biologique de nouveaux composés à partir de leurs propriétés chimiques et structurelle. (Helma, 2005 ; Lipinski et al., 2001 ; Todeschini and Consonni, 2009).

- La sélection des composés est donc une étape cruciale qui permet de :

Éliminer les composés qui ne répondent pas à certains critères physico-chimiques ou pharmacocinétiques

Cette sélection permet d'optimiser la qualité des données utilisées pour construire les modèles QSAR et d'améliorer ainsi la pertinence et la fiabilité des prédictions de l'activité

Les règles de Lipinski, également connues sous le nom de "règle des cinq", sont un ensemble de critères empiriques développés par Christopher A. Lipinski et ses collègues en 1997. Elles stipulent que pour qu'un composé soit considéré comme ayant une bonne biodisponibilité orale, il doit satisfaire à certains seuils concernant la masse moléculaire, le nombre de liaisons hydrogène, le logP (coefficient de partage octanol/eau), et le nombre de donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène :

- Masse moléculaire (MW)  $\leq 500$  Da
- Log P (logarithme du coefficient de partage octanol-eau)  $\text{Log P} \leq 5$
- Nombre d'accepteurs de liaisons d'hydrogène (H-bond acceptors)  $\leq 10$
- Nombre de donneurs de liaisons hydrogène (H-bond donors):  $\leq 5$

Lipinski considère strictement que tous les azotes et oxygènes comme accepteurs de liaison H et tous les azotes et oxygènes avec au moins un hydrogène comme H -les donateurs d'obligations

Selon cette règle, Les composés qui répondent à la règle de Lipinski peuvent être utilisés pour générer des modèles QSAR plus précis .Un composé possède toutes les chances d'être disponible oralement s'il respecte au moins 3 des 5 critères ont de très fortes chances d'avoir des problèmes d'absorption ou de perméabilité

En complément, d'autres règles et filtres, tels que les règles de Veber et de Ghose, ainsi que d'autres critères indiqués dans le tableau 6, permettent d'affiner encore la sélection en considérant des aspects supplémentaires comme la flexibilité moléculaire et les caractéristiques structurales spécifiques ;

- Règle de Veber : évalue la flexibilité de la molécule.

Limite la surface topologique polaire d'une molécule (TPSA) et le nombre de liaisons rotatives RB (nombre de liaisons simples qui peuvent tourner librement autour d'un axe) . Cette règle stipule que le nombre de rotons (RB), liaisons simples non adjacentes à un hétéroatome) dans une molécule ne doit pas dépasser 10 pour une bonne perméabilité intestinale. Les rotons confèrent à la molécule une certaine flexibilité, ce qui peut faciliter son passage à travers la membrane intestinale

Le TPSA, ou topological polar surface area (surface polaire topologique) , est un paramètre important utilisé en chimio-informatique et en pharmacologie. Il représente la somme des aires de surface de tous les atomes polaires et leurs hydrogènes liés dans une molécule, principalement l'oxygène et l'azote, y compris également leurs atomes d'hydrogène attachés. Le TPSA est exprimé en Ångströms carrés (Å<sup>2</sup>).

- Absorption intestinale : Les molécules avec un TPSA optimal (généralement compris entre 60 et 140 Å<sup>2</sup>) sont généralement mieux absorbées par l'intestin.
- ADME guideline : Topological PSA : TPSA <140 Å<sup>2</sup> bonne absorption intestinale
- TPSA <70 Å<sup>2</sup> bonne absorption cérébrale
- Règle de Ghose: Met l'accent sur la taille, la forme, la polarité et la solubilité

Cette règle stipule que la surface topologique polaire (TPSA) d'une molécule ne doit pas dépasser 140 Å<sup>2</sup> pour une bonne absorption intestinale.

Le nombre de cycles et la longueur des liaisons peuvent influencer la TPSA d'une molécule. Les molécules avec un grand nombre de cycles aromatiques et de longues liaisons C-C ont tendance à avoir une TPSA plus élevée

Règle de Lipinski (Lipinski et al., 2001)	Veber (Veber et al., 2002)[	Ghose (Ghose et al., 1999	Egan (Egan et al., 2000)	Muegge (Muegge et al., 2001).
MW < 500Da logP < 5 DLH < 5 ALH < 10	TPSA ≤ 140 Å <sup>2</sup> FRB ≤ 10 DLH < 5	160 < MW < 480Da -0,4 < WlogP < 5,6 40 < MR < 130  20 < n.At < 70 TPSA ≤ 140 Å <sup>2</sup> FRB ≤ 10	WlogP < 5,88 TPSA ≤ 131,6 Å <sup>2</sup>	200 < MW < 600 -2 < XlogP < 5 TPSA ≤ 150 Å <sup>2</sup> No. of rings < 7 No. of carbons atoms < 4 No. of heteroatoms < 1 No. of FRB < 15 DLH < 5 ALH < 10

Tableau 7: Les règles de sélection des composés

Masse moléculaire (MW) ; Log P (logarithme du coefficient de partage octanol-eau) ; WlogP (log P calculé) ; Nombre d'accepteurs de liaisons d'hydrogène (H-bond acceptors ALH) ; Nombre de donneurs de liaisons hydrogène (H-bond donors DLH); Nombre de liaisons à libre rotation (FRB): La surface polaire de la molécule (TPSA) ; Le coefficient de réfraction molaire (MR) pour le nombre total d'atomes ; nombre d'atomes (n.At) ; Nombre de cycles. (Helma, 2005 ; Lipinski et al., 2001 ; Todeschini and Consonni, 2009).

## **II. Partie Pratique**

## **Matériel et méthodes**

### 6. Matériels et méthodes

Nous avons utilisé le matériel suivant :

#### 6.1. Développement du modèle QSAR :

- Un ensemble de données d'entraînement composé de 11 molécules AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) a été utilisé pour construire le modèle QSAR.
- Le logiciel MOE a été utilisé pour effectuer l'analyse QSAR.
- Cinq descripteurs moléculaires ont été sélectionnés : réfractivité molaire, HOMO, logP, LogS et TPSA.
- Une équation de régression linéaire a été établie entre les descripteurs moléculaires et les valeurs IC50 des molécules AINS.
- La qualité du modèle a été évaluée par le coefficient de corrélation R2 et le RMSE (Root Mean Square Error).

#### 6.1.2. Rappel sur QSAR

L'objectif principal de QSAR est de rationaliser l'activité biologique des molécules en termes de leurs propriétés structurales. Cela peut aider à la conception de nouveaux médicaments, à l'optimisation de l'activité biologique des produits chimiques existants, et à la compréhension des mécanismes d'action des médicaments.

#### 6.2. Filtrage des Composés Bioactifs sur le Logiciel MOE

Avant d'établir le modèle QSAR à l'aide du logiciel MOE (Molecular Operating Environment) nécessaire pour prédire l'activité inhibitrice des huit composés bioactifs à tester, il est important de procéder au filtrage de ces composés dont le but de sélectionner ceux qui répondent aux critères de sélection établis selon les règles de Lipinski, Veber et Ghose, qui sont des critères établis pour évaluer la "drug-likeness" et la biodisponibilité orale des molécules. Cette étape vise à identifier les molécules

qui respectent ces critères et qui sont donc susceptibles d'être des candidats prometteurs pour l'inhibition de la COX2. Les règles utilisées pour le filtrage des composés sont :

- Règle de Lipinski (**Lipinski, C. A. (2001)**) : Une molécule doit respecter les critères suivants :
  - Poids moléculaire  $\leq 500$  Da
  - Nombre d'atomes d'hydrogène donneurs  $\leq 5$  ((groupements OH et NH)
  - Nombre d'atomes d'oxygène accepteurs  $\leq 10$  ((N+O)
  - $\text{LogP} \leq 5$
  
- Règle de Veber (**Veber et al.,2000**) : Une molécule doit respecter les critères suivants :
  - Le nombre de liaisons à libre rotation  $\leq 10$
  - Surface polaire topologique  $\leq 140 \text{ \AA}^2$
  - Le nombre de liaisons à libre rotation  $\leq 10$
  - Surface polaire topologique (TPSA)  $\leq 140 \text{ \AA}^2$
  
- Règle de Ghose (**Ghose et al.,1998**) : Une molécule doit respecter les critères suivants :
  - Poids moléculaire  $\leq 480$  Da
  - $\text{LogP} \leq 4.8$
  - $40 < \text{Réfractivité molaire} < 130$  ( $\text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ )
  - $20 < \text{Nombre d'atomes} < 70$

### 6.3. Etapes du QSAR

#### 6.3.1. Collecte des données :

La première étape du QSAR consiste à collecter des composés chimiques et à les diviser en deux groupes distincts : un groupe d'entraînement (Training Set (TSET)) : utilisées pour la construction des modèles finaux. Et un groupe test (Prédiction Set (PSET)) : utilisées pour la validation des

modèles formés. Cette division permet d'entraîner un modèle statistique sur le groupe d'entraînement et d'évaluer ses performances sur le groupe de test.

Il est à noter que de nombreuses ressources en ligne, telles que DrugBank, PubChem et ChemSpider, ainsi que des logiciels comme ChemDraw, offrent la possibilité de télécharger ou de concevoir des molécules. Ces ressources et outils sont essentiels pour mener à bien des études de QSAR.

### 6.3.2 Description des groupes :

#### 1- Le groupe d'entraînement (Training Set, TSET) :

Le groupe d'entraînement est composé de 11 molécules AINS dont les activités inhibitrices (CI50) de la COX-2 sont connues et rapportées dans la littérature

(Tableau 08) en  $\mu\text{M}$

Molécule	Ci 50 Cox 1 ( $\mu\text{M}$ )	Ci50 Cox 2 ( $\mu\text{M}$ )	Cox1/Cox2	Log CI50 (COX-2) ( $\mu\text{M}$ )
1- Aspirine	0.3	50	0.006	1.68
2- Sulindac	1.02	10.43	0.097	1.019
3- Ibuprofène	4.7	15	0.31	1.176
4- kétoprofène	0.02	1.08	0.01	0.033
5- Naproxène	7.76	74	0.104	1.869
6- Tenoxicam	2.30	14	0.16	1.146
7- Etoricoxib	116	1.1	105.45	0.041
8-Fluribiprofene	0.48	2.56	0.1875	0.408
9- Etodolac	9	3.7	2.43	0.568
10-Piroxicam	0.76	9	0.08	0.954
11-Caprofene	0.087	37.7	0.002	1.576

Tableau 8 : les valeurs des CI50 de la cox du groupe d'entraînement (Training Set) en ( $\mu\text{M}$ )

(RIENDEAU et al.,2001 ; Beziere. N, 2008 ; Peregrym et al., 2021 ; Alaa et al.,2021)

La sélectivité d'une molécule envers COX-2 est définie par le calcul du ratio de son IC50sur COX-1 et de son IC50sur COX-2, l'IC50 évaluant la concentration de la molécule nécessaire pour réduire de



50% la production de PGs (*RIENDEAU et al.,2001 ; Beziere. N, 2008 ; Peregrym et al., 2021 ; Alaa et al.,2021*).

$IC_{50}(COX-1) / IC_{50}(COX-2) > 1 \Rightarrow$  inhibition préférentielle de COX-2

$IC_{50}(COX-1) / IC_{50}(COX-2) < 1 \Rightarrow$  inhibition préférentielle de COX-1

$IC_{50}(COX-2) / IC_{50}(COX-1) = 1 \Rightarrow$  inhibition non sélective

## 2- Le groupe test (Prédiction Set (PSET)) :

Le groupe test est composé de 8 composés bioactifs d'origine végétal qui appartiennent à différents des flavonoïdes et non flavonoïdes dont les activités  $IC_{50}$  des  $cox2$  ne sont pas connues.

Les flavonoïdes appartiennent à la grande famille des polyphénols. Les flavonoïdes sont constitués d'un même élément structural de base formé par deux cycles benzéniques (cycles A et B), reliés par une chaîne linéaire à trois carbones qui forme un hétérocycle oxygéné (cycle C) (Figure 19)

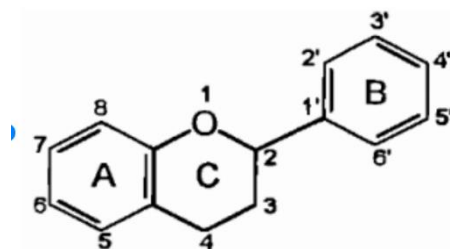


Figure 19 : structure de base des flavonoïdes

(Emeraux et al.,2019)

Les variations de structure au sein d'une même classe de composés se fait par rapport à leur structure moléculaire. Elle se fait en fonction de :

- La position de la liaison entre les cycles B et C ;
- Le degré de saturation du cycle C ;

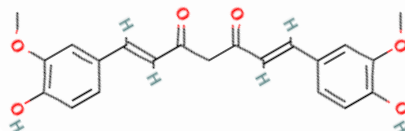
Le degré d'oxydation et d'hydroxylation de l'hétérocycle central C.

Les molécules du groupe test ont été téléchargées à partir de **PubChem**, une base de données de composés chimiques fournissant des informations structurales et physico-chimiques complètes.

Les structures chimiques des 8 composés test sont représentées comme suite :

- 1. La curcumine (Curcuma longa) :** La curcumine est un polyphénol appartenant à la sous-classe des curcuminoïdes présent dans le curcuma, une épice jaune vif couramment utilisée dans la cuisine. Figure : 20

Structure chimique de base :



*Figure 20: structure de curcumin*

La formule chimique de la curcumine est C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>.

MW: 368.4g/mol, logP(o/w) : 3.2

Le nom IUPAC de la curcumine est : 1,7-bis(4-hydroxy-3-méthoxyphényl) -1,6-heptadiène-3,5-dione.

La curcumine contient des groupes méthoxy (-OCH<sub>3</sub>) et hydroxyle (-OH) attachés aux anneaux aromatiques, ainsi que des groupes cétone (C=O) sur la chaîne centrale. Une chaîne centrale linéaire de sept atomes de carbone contenant des doubles liaisons et des groupes cétone.

- 2. Le gingerol** est le principal composé bioactif du gingembre (*Zingiber officinale*) qui lui confère ses propriétés médicinales et sa saveur piquante. Appartenant à la famille des shogaols, avec une structure de phénylpropanoïde

Structure chimique de base : La formule chimique du gingerol est C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>. MW : 294.4g/mol, logP(o/w) : 2.5

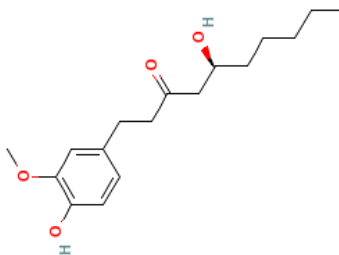


Figure 21: structure de gingerol

Le nom IUPAC du gingerol est (5S) -5-hydroxy-1-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl) décan-3-one.

Groupes fonctionnels :

Groupement phénol : Le gingerol possède un anneau benzénique substitué par un groupe hydroxyle (-OH) en position 4 et un groupe méthoxy (-OCH<sub>3</sub>) en position 3, ce qui est caractéristique des composés phénoliques.

Chaîne alkyle : Une longue chaîne alkyle à dix atomes de carbone (décane) est attachée à l'anneau benzénique.

Groupement hydroxyle : Un groupe hydroxyle (-OH) est présent sur le carbone 5 de la chaîne alkyle.

Groupement cétone : Un groupe cétone (C=O) est situé sur le carbone 3 de la chaîne alkyle.

- 3. Le Quercétine** : La quercétine appartient à la classe des flavonols, ayant un noyau de flavone avec trois groupes hydroxyle (-OH) et un groupe cétone (carbonyle)

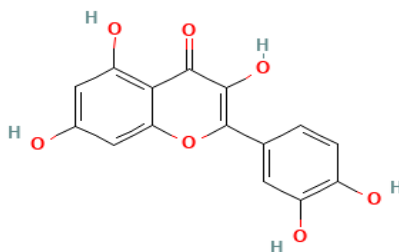


Figure 22: Structure chimique de la quercétine ou 3,3',4',5,7 - pentahydroxyflavone

## Partie pratique

---

Sa formule chimique est C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub>. MW: 302.23g/mol, log P(o/w): 1.5

Son nom IUPAC est 2-(3,4-dihydroxyphenyl) -3,5,7-trihydroxychromen-4-one.

La quercétine est composée de deux anneaux benzéniques (A et B) reliés par un hétérocycle à trois atomes (anneau C).

L'anneau A présente trois groupes hydroxyles (-OH) en position 5, 7 et 3'.

L'anneau B possède deux groupes hydroxyles en position 3' et 4'.

Hétérocycle pyrane : L'anneau central C est un hétérocycle de type pyrane (un cycle à six membres contenant un atome d'oxygène).

### 4. Apigénine :

L'apigénine est un flavonoïde du groupe flavone naturellement présent dans de nombreuses plantes, fruits et légumes, notamment dans le persil, le céleri et la camomille.

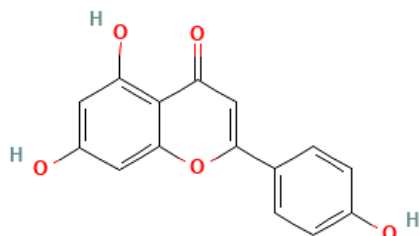


Figure 23: structure apigénine

Structure chimique de base : La formule chimique de l'apigénine est C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>. MW: 270.24g/mol, log P(o/w): 1.7

IUPAC Name: 5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) chromen-4-one

L'apigénine est un flavonoïde appartenant à la sous-classe des flavones, comprenant deux cycles aromatiques A et B reliés par un cycle pyrane C. Elle possède des groupes hydroxyle (-OH) sur les positions 4', 5 et 7 de l'anneau B

## 5. Le kaempférol

Est un flavonoïde du groupe Flavonol, présent dans de nombreuses plantes, fruits, légumes et certaines boissons comme le thé.

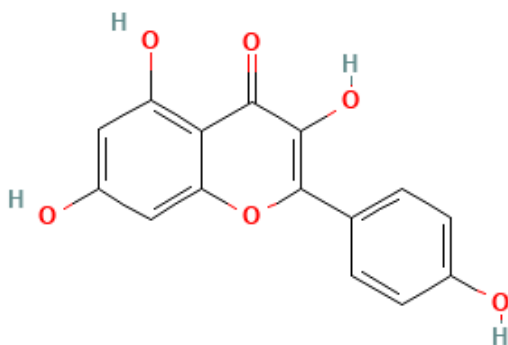


Figure 24: structure de kaempferol

Structure chimique de base : La formule chimique du kaempférol est C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>6</sub>. MW : 286.24g/mol, logP(o/w) : 1.9

Son nom IUPAC est 3,5,7-trihydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-4H-1-benzopyran-4-one.

**Structure** : Flavonoïde, caractérisé par un squelette hétérocyclique de 2-phenyl-3-chroménone substitué en 3, 5 et 7.

L'anneau A possède des groupes hydroxyles en position 5 et 7

L'anneau B est un phényl substitué en position 2 de l'anneau pyrone et présente un groupe hydroxyle en position 4.

L'anneau central C est un hétérocycle de type pyrone (un cycle à six membres contenant un atome d'oxygène et une cétone en position 4).

Groupes hydroxyles : Le kaempférol possède quatre groupes hydroxyles (-OH) en positions 3, 5, 7 et 4'. Ces groupes sont essentiels pour ses propriétés antioxydantes, permettant de neutraliser les radicaux libres.

## 6. La chryisine

Est un flavonoïde naturel trouvé dans certains fruits, légumes, champignons et notamment dans la passiflore (*Passiflora caerulea*) et le miel.

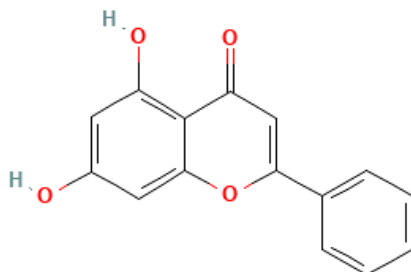


Figure 25: Structure de Chryisine

La formule chimique de la chryisine est  $C_{15}H_{10}O_4$ . MW: 254.24g/mol, logP(o/w): 2.1

IUPAC Name: 5,7-dihydroxy-2-phenylchromen-4-one.

Structure Chryisine

**Squelette hétérocyclique :** Un noyau central de flavone, constitué de deux anneaux benzéniques (A et B) fusionnés avec un hétérocycle pyrone (C).

L'anneau A possède des groupes hydroxyles en position 5 et 7.

L'anneau B est un simple phényl substitué en position 2 du cycle pyrone.

Hétérocycle pyrone : L'anneau central C est un hétérocycle de type pyrone (un cycle à six membres contenant un atome d'oxygène avec une fonction cétone en position 4).

## 7. Galangin

Est un autre flavonoïde, souvent trouvé dans le miel et dans certaines plantes comme le galanga (*Alpinia officinarum*) et dans la propolis.

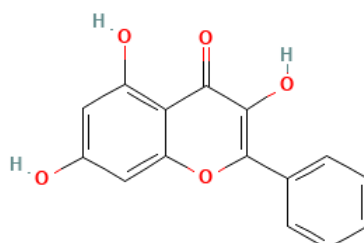


Figure 26: structure de galangin

## Partie pratique

---

Structure chimique de base :

La formule chimique de la galangine est  $C_{15}H_{10}O_5$ . MW: 270.24g/mol, logP (O/W): 2.3

Son nom IUPAC est 3,5,7-trihydroxy-2-phenyl-4H-chromen-4-one.

Le galangin possède une structure flavone de base, comprenant deux cycles aromatiques A et B reliés par un cycle pyrane C.

Anneaux aromatiques :

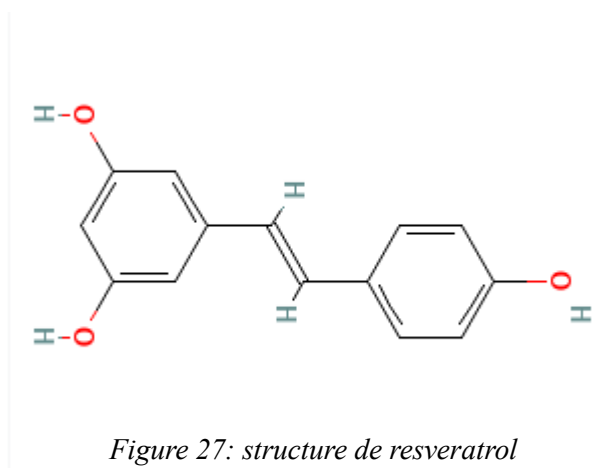
L'anneau A possède des groupes hydroxyles en position 5 et 7.

L'anneau B est un phényl substitué en position 2 du cycle pyrone.

Hétérocycle pyrone : L'anneau central C est un hétérocycle de type pyrone (un cycle à six membres contenant un atome d'oxygène avec une fonction cétone en position 4).

### 8. Le resvératrol

Est un composé polyphénolique appartenant à la classe des stilbènes. On le trouve principalement dans la peau des raisins rouges, les cacahuètes, les bleuets et certaines autres plantes.



Structure chimique de base : La formule chimique du resvératrol est  $C_{14}H_{12}O_3$ . MW : 228.24g/mol, log(o/w) : 3.1

Son nom IUPAC est 5-[(E)-2-(4-hydroxyphényl) éthényl] benzène-1,3-diol.

Le resvératrol présente une structure de base de stilbène, composée de deux unités phénoliques reliées par une double liaison éthylénique.

### **6.3.3. Importation des molécules dans le MOE :**

Les molécules des groupes d'entraînement et de test ont été téléchargées à partir de PubChem, une base de données de composés chimiques fournissant des informations structurales et physico-chimiques complètes.

Les structures moléculaires ont été importées au format SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System), un format de représentation de structures chimiques compact et facile à traiter. Ce format a été choisi pour simplifier l'importation des données dans MOE et faciliter la préparation ultérieure des molécules pour l'étude QSAR

#### **1- Préparation des structures**

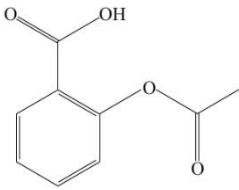
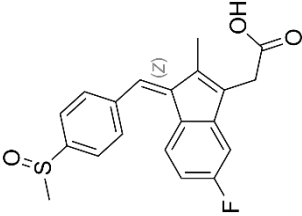
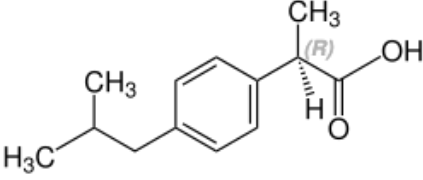
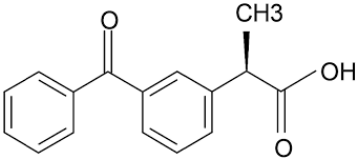
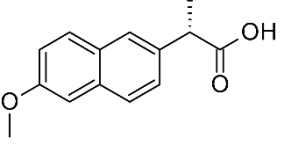
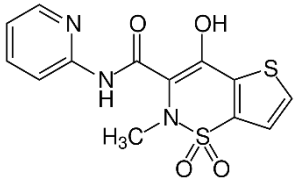
Les smiles des composés des groupes d'entraînement et de test sont copiés à partir de leur source d'origine (par exemple, PubChem).

Les smiles copiés sont ensuite importés dans le logiciel MOE en utilisant la fonction d'importation (build). Le format smile est utilisé pour simplifier l'importation et la préparation ultérieure des structures moléculaires.

Les structures moléculaires importées peuvent être visualisées en 2D ou 3D.



Partie pratique

Molécule	SMILES
 <p>1- Aspirine</p>	<chem>CC(=O)OC1=CC=CC=C1C(=O)O</chem>
 <p>2- Sulindac</p>	<chem>CC\C=C(C2=C(/C1=C\C=C3=CC=C(C=C3)S(=O)C)C=CC(=C2)F)CC(=O)O</chem>
 <p>3- Ibuprofène</p>	<chem>CC(C)CC1=CC=C(C=C1)C(C)C(=O)O</chem>
 <p>4- kétoprofène</p>	<chem>CC(C1=CC(=CC=C1)C(=O)C2=CC=CC=C2)C(=O)O</chem>
 <p>5- Naproxène</p>	<chem>C[C@@H](C1=CC2=C(C=C1)C=C(C=C2)OC)C(=O)O</chem>
 <p>6- Ténoxicam</p>	<chem>CN1C(=C(C2=C(S1(=O)=O)C=CS2)O)C(=O)NC3=CC=CC=N3</chem>

Partie pratique

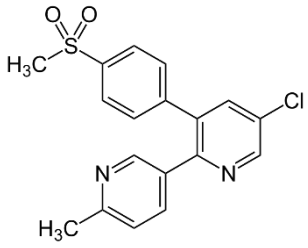
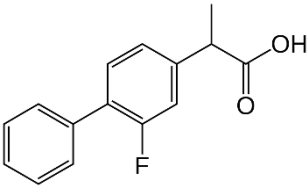
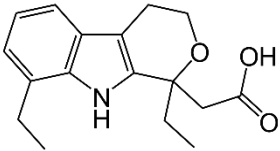
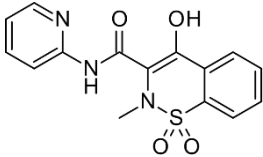
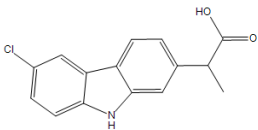
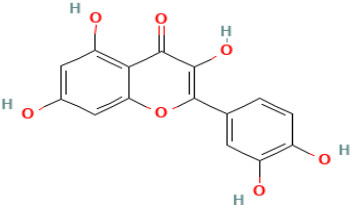
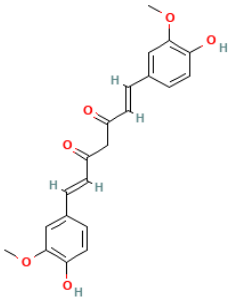
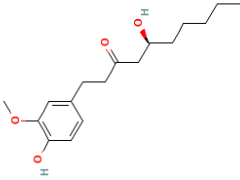
 <p>7- Etoricoxib</p>	<chem>CC1=NC=C(C=C1)C2=C(C=C(C=N2)Cl)C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)C</chem>
 <p>8- Flurbiprofene</p>	<chem>CC(C1=CC(=C(C=C1)C2=CC=CC=C2)F)C(=O)O</chem>
 <p>9- Etodolac</p>	<chem>CCC1=C2C(=CC=C1)C3=C(N2)C(OCC3)(CC)CC(=O)O</chem>
 <p>10-Piroxicam</p>	<chem>CN1C(=C(C2=CC=CC=C2S1(=O)=O)O)C(=O)NC3=CC=CC=N3</chem>
 <p>11-Caprofene</p>	<chem>CC(C1=CC2=C(C=C1)C3=C(N2)C=CC(=C3)Cl)C(=O)O</chem>

Tableau 9 : les AINS et leurs smiles

## Partie pratique

Ce tableau contient les substances bioactives d'origine végétale (polyphénols) qui présentent une activité anti-inflammatoire :

Molécules	Smiles
 <p>Quercétine</p>	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O)O</chem>
 <p>Curcumin</p>	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C=CC(=O)CC(=O)C=CC2=CC(=C(C=C2)O)OC)O</chem>
 <p>Gingerol</p>	<chem>CCCCC(CC(=O)CCC1=CC(=C(C=C1)O)OC)O</chem>

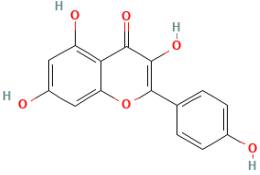
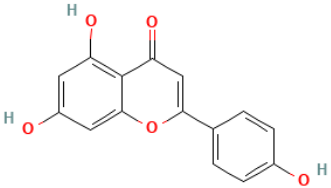
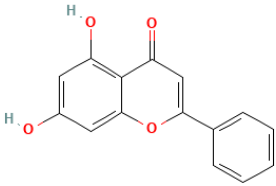
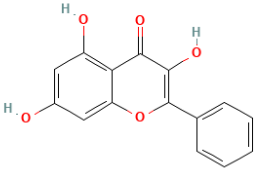
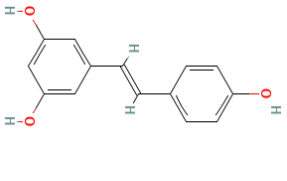
 <p><b>Kaempferol</b></p>	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O</chem>
 <p><b>Apigenine</b></p>	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O</chem>
 <p><b>Chrysin</b></p>	<chem>C1=CC=C(C=C1)C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O</chem>
 <p><b>Galangin</b></p>	<chem>C1=CC=C(C=C1)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O</chem>
 <p><b>Résveratrol</b></p>	<chem>C1=CC(=CC=C1C=CC2=CC(=CC(=C2)O)O)O</chem>

Tableau 10: les Flavonoïdes et leur Smiles

La minimisation d'énergie des ligands est réalisée à l'aide de la fonctionnalité "Compute Energy Minimize" de MOE. Cette fonction permet d'optimiser la géométrie du ligand afin de minimiser son énergie potentielle et de le rapprocher de sa conformation la plus stable

Les structures moléculaires sauvegardées sous extension.moe

Les structures moléculaires sauvegardées sont importées dans la base de données et enregistrée., sous extension .mdb

Une nouvelle base est créée en utilisant la fonction "File" puis "New Database".

Les structures moléculaires sauvegardées au format MOE sont importées dans la nouvelle base de données en utilisant la fonction "File" puis "Import" et "Add". Le nombre de molécules importées est affiché dans le tableau de la base de données.

La base de données contenant les structures moléculaires préparées est enregistrée sous exxtention mdb pour une utilisation ultérieure dans l'analyse QSAR.

Les molécules enregistrées au format .mdb seront utilisées pour la construction du modèle QSAR.

### **6.3.4. Construction du modèle QSAR :**

Cette étape consiste à utiliser le logiciel MOE pour construire un modèle mathématique reliant les descripteurs moléculaires à l'activité biologique, dans ce cas-ci l'IC50 de la COX-2.

#### **1 - Sélection des descripteurs moléculaires pertinents :**

Cette étape cruciale du QSAR débute par la sélection des descripteurs moléculaires pertinents susceptibles d'influencer l'activité biologique, ici l'IC50 de la COX-2.

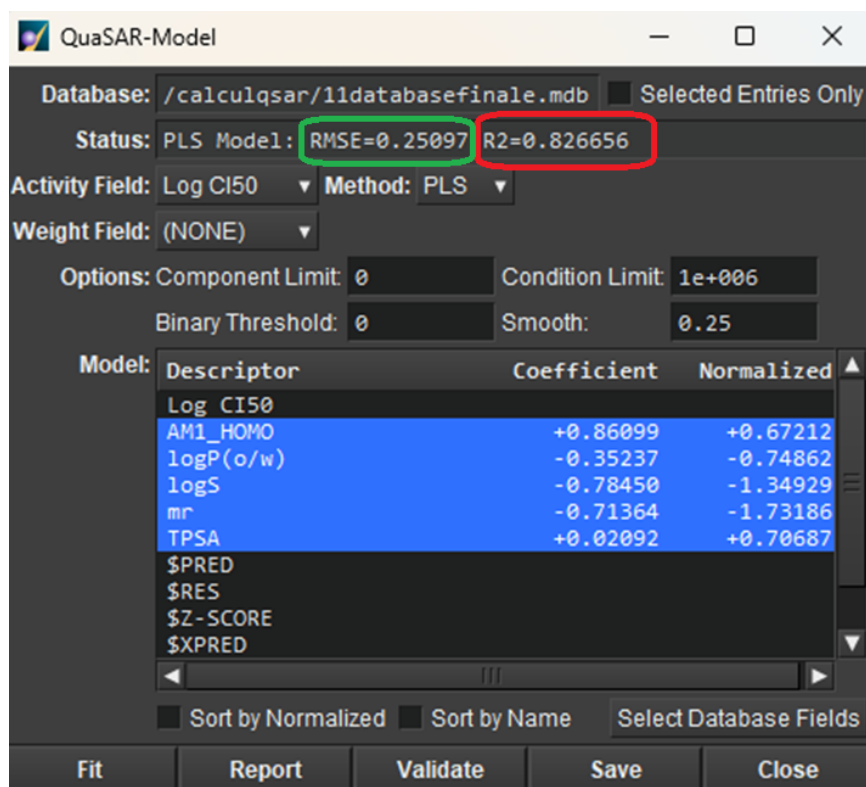
Après plusieurs itérations utilisant l'application "Descriptors ----calculate" du logiciel MOE, cinq descripteurs ont été retenus :

Après analyse des descripteurs utilisant l'application "Descriptors ----calculate" du logiciel MOE, cinq descripteurs ont été retenus comme étant les plus pertinents

- Le coefficient de partage octanol-eau (logP)
- Le logarithme de la solubilité dans l'eau (logS)
- La surface polaire totale (TPSA)
- L'indice de réfraction moléculaire (MR)
- L'énergie de l'orbitale moléculaire occupée la plus élevée (HOMO)

### 6.3.5. Validation du modèle QSAR :

Cette étape vise à évaluer la performance du modèle QSAR en établissant une équation mathématique reliant les descripteurs à l'activité biologique. La fonctionnalité "model - validate" du logiciel MOE a été utilisée à cet effet.



L'analyse a révélé que le modèle QSAR construit avec les cinq descripteurs sélectionnés présente un coefficient de corrélation ( $R^2$ ) de 0,8266 et un RMSE (Root Mean Square Deviation) de 0,25. Ces indicateurs suggèrent une bonne corrélation entre les valeurs prédites et les valeurs observées, ce qui traduit la fiabilité du modèle QSAR.

Les cinq descripteurs sélectionnés traduisent efficacement les caractéristiques importantes des composés influençant l'activité inhibitrice de la COX-2."

Cette étape de validation permet également d'évaluer en détail et de comparer les logIC50 expérimentaux aux valeurs prédites par le modèle QSAR, et d'analyser l'écart entre ces deux valeurs.

Pour plus d'informations sur ce modèle QSAR, la fonctionnalité "report" de MOE fournit des détails tels que  $R^2$ , RMSE, l'équation linéaire estimée, l'équation linéaire normalisée avec écart-type, et les caractéristiques des descripteurs sélectionnés pour cette étude.

### 6.3.6. Validation et prédiction des activités des structures des composés bioactifs :

La dernière étape du QSAR consiste à importer 8 composés bioactifs (Quercétine, Curcumin, Gingerol, Kaempferol, Apigenine, Chrysin, Glangin et Resvératrol)

Préalablement enregistrés dans MOE pour prédire leur activité inhibitrice (IC50) de la COX-2 et identifier le composé présentant la meilleure activité inhibitrice.

La fonctionnalité "model - validate" de MOE a été utilisée à cet effet, permettant d'obtenir les valeurs prédites des IC50 des 8 composés testés.

## 7. Résultats et Discussion

### 7.1 Filtrage et sélection des composés bioactifs :

Dans le cadre de cette recherche nous avons effectué le filtrage des composés à tester est une étape importante et indispensable qui vise à identifier les molécules prometteuses (Tableau 11) pour l'inhibition de la COX2.

	mol	lip_acc	lip_don	lip_druglike	logP(o/w)	Weight	TPSA	a_count	b_rotN	mr
1	<chem>O=C1C=CC(=C2C=C1C=CC2)C3=CC=CC=C3</chem>	7.0000	5.0000	1.0000	2.0320	302.2360	127.4500	32.0000	1.0000	7.2401
2	<chem>CC(=O)OC1=CC=CC=C1C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3</chem>	6.0000	2.0000	1.0000	3.7180	368.3850	93.0600	47.0000	8.0000	10.1344
3	<chem>CC(=O)OC1=CC=CC=C1C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3</chem>	4.0000	2.0000	1.0000	3.2880	294.3910	66.7600	47.0000	10.0000	8.4085
4	<chem>O=C1C=CC(=C2C=C1C=CC2)C3=CC=CC=C3</chem>	6.0000	4.0000	1.0000	2.3050	286.2390	107.2200	31.0000	1.0000	7.1252
5	<chem>O=C1C=CC(=C2C=C1C=CC2)C3=CC=CC=C3</chem>	5.0000	3.0000	1.0000	2.5340	270.2400	86.9900	30.0000	1.0000	7.0036
6	<chem>O=C1C=CC(=C2C=C1C=CC2)C3=CC=CC=C3</chem>	4.0000	2.0000	1.0000	2.8420	254.2410	66.7600	29.0000	1.0000	6.8856
7	<chem>O=C1C=CC(=C2C=C1C=CC2)C3=CC=CC=C3</chem>	5.0000	3.0000	1.0000	2.6130	270.2400	86.9900	30.0000	1.0000	7.0110
8	<chem>O=C1C=CC(=C2C=C1C=CC2)C3=CC=CC=C3</chem>	3.0000	3.0000	1.0000	3.6970	228.2470	60.6900	29.0000	2.0000	6.5342

Règle de Lipinski (Lipinski et al., (2001):  
 Poids moléculaire (weight) = 500 Da  
 Nombre d'atomes d'hydrogène donneurs (lip\_don) = 5 (groupements OH et NH)  
 Nombre d'atomes d'oxygène accepteurs (lip\_acc) = 10 (N+O)  
 LogP(o/w) = 5

Règle de Veber (Veber et al.,2000):  
 Le nombre de liaisons à libre rotation (b\_rotN) = 10  
 Surface polaire topologique (TPSA) = 140 Å²

Règle de Ghose (Ghose et al.,1998) :  
 Poids moléculaire = 480 Da  
 LogP = 4,8  
 40 < Réfractivité molaire (mr) < 130 (cm³·mol⁻¹)  
 20 < Nombre d'atomes(a\_count) < 70

Tableau 11: filtrage des composés bioactifs en (µM)

Les résultats, présentés dans le tableau 11, montrent clairement que ces huit composés répondent aux critères établis selon ces trois règles de sélection. Les règles de Lipinski stipulent qu'un composé doit avoir une masse moléculaire (MW) inférieure à 500 Da, un log P (lipophilie) inférieur à 5, moins de 5 donneurs de liaisons hydrogène et moins de 10 accepteurs de liaisons hydrogène.

Les règles de Veber se concentrent sur la flexibilité moléculaire et la surface polaire, indiquant qu'un composé doit avoir moins de 10 liaisons rotatives libres et une surface polaire topologique (TPSA) inférieure à 140 Å<sup>2</sup>. Les huit composés répondent à ces critères, ce qui suggère une bonne perméabilité cellulaire et une absorption adéquate.

Les règles de Ghose considèrent des paramètres tels que la masse moléculaire entre 160 et 480 Da, un log P entre -0,4 et 5,4, un nombre de groupes fonctionnels entre 20 et 70, et une surface polaire accessible inférieure à 140 Å<sup>2</sup>.

Les huit composés répondent à ces critères, ce qui suggère une bonne perméabilité cellulaire et une absorption adéquate.

Ces résultats indiquent que les 8 composés bioactifs présentent des propriétés physicochimiques favorables qui suggèrent une bonne absorption, une bonne perméabilité cellulaire, une bonne stabilité métabolique, une bonne biodisponibilité orale et une toxicité réduite, pour être de bons candidats pour le développement de composés potentiellement actifs pour l'inhibition de la COX2.

L'analyse QSAR suivante permettra d'évaluer plus en détail leur activité inhibitrice et de les comparer aux composés AINS training.

### **7.2. Analyse des données du groupe d'entraînement**

L'objectif assigné par cette étude est de prédire l'activité anti-inflammatoire (logIC<sub>50</sub>) de 11 composés AINS avec un modèle QSAR.

L'analyse des résultats des composés de l'ensemble d'entraînement, portant sur le modèle QSAR réalisé sur le logiciel MOE, ont révélé des concentrations inhibitrices 50 (IC<sub>50</sub>) prédites par le système QSAR **Tableau 12 (a)**.



Database Viewer : SDESKTOP/qsar4descri/databasemolecule4.mdb

File Edit Display Compute Window Help












	mol	logIC50	logS	AM1_HOMO	logP(o/w)	mr	TPSA	\$PRED	\$RES	\$Z.SCORE	\$XPRED	\$XRES	\$XZ.SCORE
1		1.6980	-1.7078	-9.8998	1.5140	4.6093	63.6000	1.7635	-0.0655	0.2996	1.9324	-0.2344	1.0381
2		1.0190	-5.3863	-9.0329	3.3700	9.7719	73.5800	1.1371	-0.1181	0.5406	1.5331	-0.5141	2.3856
3		1.1760	-3.6371	-9.3763	3.6140	6.1857	37.3000	0.8371	0.3389	1.5511	0.6563	0.5197	2.7817
4		0.0330	-3.6903	-9.8913	3.5930	7.4097	54.3700	0.1158	-0.0828	0.3790	0.2244	-0.1914	0.8482
5		1.8690	-3.5458	-8.5801	3.2930	6.6147	46.5300	1.8151	0.0539	0.2469	1.7378	0.1312	0.5763
6		1.1460	-2.5225	-9.0929	0.4860	8.3169	99.6000	1.1558	-0.0098	0.0448	1.1660	-0.0200	0.0873
7		0.0410	-4.8785	-9.4753	3.4050	9.7801	59.9200	-0.1143	0.1553	0.7105	-0.3863	0.4273	1.9948
8		0.4080	-4.3389	-9.1308	4.1890	6.9234	37.3000	0.8785	-0.4705	2.1531	1.0286	-0.6206	4.0633
9		0.5680	-3.2102	-8.3577	3.7360	8.1891	62.3200	0.7442	-0.1762	0.8063	1.0329	-0.4649	2.2082
10		0.9540	-2.7158	-9.2056	0.9560	8.4956	99.6000	0.9000	0.0540	0.2472	0.8595	0.0945	0.4144
11		1.5760	-4.4884	-8.6760	4.5080	7.5474	53.0900	1.2553	0.3207	1.4676	0.8361	0.7399	4.3603

Tableau 12 (a) : Analyse des données du groupe d'entraînement

Légende :

1. mol : Représente la structure chimique des composés.
2. logIC50 ( $\mu\text{M}$ ) : Les valeurs expérimentales de logIC50.
3. logS : logarithme de la solubilité
4. AM1\_HOMO : L'énergie de la plus haute orbitale moléculaire occupée (HOMO) calculée par la méthode AM1.
5. logP(o/w) : Le coefficient de partage octanol/eau (logP).
6. mr : La réfraction molaire.
7. TPSA : La surface polaire topologique.
8. \$PRED ( $\mu\text{M}$ ) : Les valeurs prédites de logIC50 par le modèle QSAR.
9. \$RES ( $\mu\text{M}$ ) : Les résidus, c'est-à-dire la différence entre les valeurs expérimentales et prédites de logIC50 (logIC50 expérimental - logIC50 prédit).
10. \$Z.SCORE : Le score Z pour les résidus, indiquant combien de déviations standard chaque résidu est éloigné de la moyenne des résidus.
11. \$XPRED : Les valeurs prédites de logIC50 à partir d'un modèle croisé (probablement une validation croisée).

12. \$XRES : Les résidus pour les valeurs de \$XPRED, c'est-à-dire la différence entre les valeurs expérimentales et les valeurs prédites par validation croisée.
13. \$XZ.SCORE : Le score Z pour les résidus de validation croisée, indiquant combien de déviations standard chaque résidu est éloigné de la moyenne des résidus de validation croisée.












File Edit Display Compute Window Help				
	mol	logIC50	\$PRED	\$RES
1		1.6980	1.7635	-0.0655
2		1.0190	1.1371	-0.1181
3		1.1760	0.8371	0.3389
4		0.0330	0.1158	-0.0828
5		1.8690	1.8151	0.0539
6		1.1460	1.1558	-0.0098
7		0.0410	-0.1143	0.1553
8		0.4080	0.8785	-0.4705
9		0.5680	0.7442	-0.1762
10		0.9540	0.9000	0.0540
11		1.5760	1.2553	0.3207

Tableau 12 (b) : Analyse des données du groupe d'entraînement (juste \$PRED et \$RES)  $\mu$ M

Les tableau 12 (a) et 12 (b) montrent les résultats QSAR de 11 composés AINS. Les colonnes "logIC50 expérimental" et "logIC50 prédit" donnent les valeurs de logIC50 pour chaque composé, respectivement déterminées expérimentalement et prédites par le modèle QSAR. La colonne "\$RES" donne la différence entre les valeurs expérimentales et prédites de logIC50 (logIC50 expérimental - logIC50 prédit).

Une analyse comparative entre les valeurs calculées et les valeurs prédites a montré un écart très faible, ce qui valide la précision et la validité du modèle QSAR **Tableau 12 (a et b)** (En général, les résultats présentés dans le tableau montrent une bonne corrélation entre le logIC50 expérimental et le

logIC50 prédit). Les valeurs de \$RES sont toutes inférieures à 2, ce qui indique que les différences entre les valeurs de logIC50 expérimentales et prédites ne sont pas statistiquement significatives.

A titre comparatif entre le logIC50 expérimental et le logIC50 prédit, nous notons qu'une différence positive entre le logIC50 expérimental et le logIC50 prédit indique que le modèle QSAR a surestimé l'activité du composé. Le cas du Composé 3 (IBUPROFENE) logIC50 (exp) : 1.1760 ; le logIC50 prédit \$PRED: 0.8371, écart "\$RES : 0.3389.

À l'inverse, une différence négative entre le logIC50 expérimental et le logIC50 prédit indique que le modèle QSAR a sous-estimé l'activité du composé. Cela signifie que le modèle a prédit que le composé serait moins actif qu'il ne l'était réellement le cas de l'aspirine, Log IC50 expérimental est de 1.6980, le logIC50 prédit \$PRED est de 1.7635 et écart "\$RES est de - 0,0655

Ce faible écart entre les valeurs expérimentales et les valeurs prédites indique que le modèle QSAR développé est capable de prédire avec précision l'activité inhibitrice des composés sur la COX-2.

Les résultats de cette étude suggèrent que le modèle QSAR peut être utilisé pour prédire l'activité des composés AINS avec une bonne précision.

La plupart des prédictions sont proches des valeurs expérimentales

### **7.3. Analyse et Description des Paramètres de Validité du Modèle QSAR**

Le modèle QSAR présenté a été évalué à l'aide de plusieurs paramètres de validité sa précision. Les principaux indicateurs utilisés incluent l'erreur quadratique moyenne (RMSE), le coefficient de corrélation ( $R^2$ ), les coefficients relatifs des descripteurs ainsi que des modèles linéaires et estimés avec leur écart-type, peut fournir des informations cruciales sur la performance et la fiabilité du modèle. Ces paramètres sont essentiels pour déterminer la fiabilité et l'applicabilité du modèle dans la prédiction des valeurs de Log CI50.

Le rapport QSAR présente un certain nombre de paramètres de validité du modèle. Ces paramètres permettent d'évaluer la qualité du modèle et sa capacité à prédire l'activité Log C150 des nouveaux composés.

Activité biologique : Log CI50, le logarithme de la concentration inhibitrice 50.

Nombre de composantes : 11 observations et 5 descripteurs

ROOT MEAN SQUARE ERROR (RMSE): 0.25097

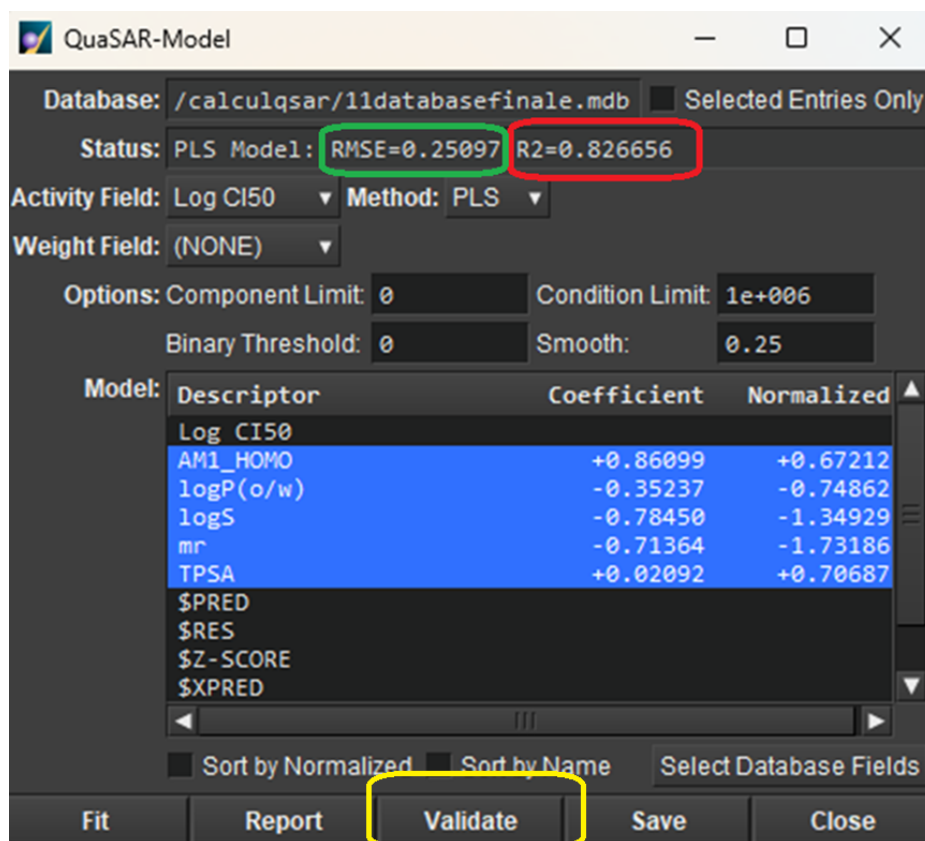
CORRELATION COEFFICIENT (R<sup>2</sup>) : 0.82666

L'erreur quadratique moyenne (RMSE) et le coefficient de corrélation (R<sup>2</sup>) sont des indicateurs cruciaux pour évaluer la qualité et la validité d'un modèle QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship).

Le RMSE mesure l'écart moyen entre les valeurs prédites par le modèle et les valeurs observées. Plus le RMSE est faible, plus les prédictions du modèle sont proches des valeurs réelles, ce qui indique une meilleure précision du modèle.

Une RMSE faible indique que le modèle est précis. Dans ce cas, la RMSE est de 0,25097, ce qui indique que le modèle est précis.

Le Coefficient de corrélation (R<sup>2</sup>) : Le R<sup>2</sup> est une mesure de la force de la relation entre les valeurs prédites par le modèle et les valeurs réelles. Un R<sup>2</sup> élevé indique que le modèle explique bien la variabilité des données. Dans ce cas, le R<sup>2</sup> est de 0,82666, indiquant une bonne corrélation entre les valeurs prédites et observées, suggérant ainsi suggérant une forte relation entre les descripteurs et l'activité biologique



Les valeurs des deux indicateurs combinés  $R^2 = 0.82666$  et  $RMSE = 0.25097$  justifient la validité et l'utilité du modèle pour réaliser des prédictions sur de nouvelles données.

Ce rapport QSAR présente également l'équation du modèle QSAR. L'équation du modèle montre comment les descripteurs moléculaires sont combinés pour prédire l'activité Log CI50.

La modélisation QSAR utilisant le modèle Linéaire Estimé :

$$\text{Log CI50} = 11.14682$$

$$-0.78450 * \log S$$

$$+0.02092 * \text{TPSA}$$

$$-0.35237 * \log P(o/w)$$

$$-0.71364 * mr$$

$$+0.86099 * \text{AM1\_HOMO}$$

Activité Log CI50 est modélisé en fonction de 5 descripteurs : logS, TPSA, logP(o/w), mr, et AM1\_HOMO, avec leurs coefficients respectifs

## Partie pratique

---

Les coefficients associés à chaque descripteur montrent l'importance relative dans l'influence de l'activité prédite.

Si un descripteur a un coefficient négatif, cela indique que ce descripteur réduit l'activité biologique.

Par exemple, pour le descripteur logS avec un coefficient de -0.78450, cela signifie qu'une augmentation de logS conduit à une diminution de Log CI50

logS : Coefficient = -0.78450

Plus la solubilité augmente (logS plus grand), plus Log CI50 diminue, plus l'activité biologique augmente

TPSA : Coefficient = +0.02092

Plus la surface polaire topologique augmente, plus Log CI50 augmente, plus l'activité biologique diminue

logP(o/w) : Coefficient = -0.35237

Plus le coefficient de partage octanol/eau augmente, plus Log CI50 diminue, plus l'activité biologique augmente

mr : Coefficient = -0.71364

Le descripteur  $\Delta M1\_HOMO$ , avec un coefficient de +0,86099, indique qu'une augmentation de  $\Delta M1\_HOMO$  conduit à une augmentation de Log CI50. Cela se traduit par une **diminution** de l'activité biologique

Ce modèle linéaire Estimé présente les coefficients des descripteurs tels qu'ils sont calculés directement à partir des données brutes. Il donne une équation de la forme Log IC50.

### Equation de Modèle Linéaire Estimé

Ce modèle présente les coefficients des descripteurs tels qu'ils sont calculés directement à partir des données brutes. Il donne une équation de la forme :

$$\text{Log IC50} = 11.14682 - 0.78450 (\text{logS}) + 0.02092 (\text{TPSA}) - 0.35237 (\text{logPo/w}) - 0.713964 (\text{mr}) + 0.86099(\text{HOMO})$$

## Partie pratique

---

Les coefficients positifs indiquent qu'une augmentation de la valeur du descripteur entraîne une augmentation du log IC50 prédit (c'est-à-dire un inhibiteur moins puissant).

Les coefficients négatifs indiquent qu'une augmentation de la valeur du descripteur entraîne une diminution du log IC50 prédit (c'est-à-dire un inhibiteur plus puissant).

Les coefficients positifs indiquent une corrélation directe, tandis que les coefficients négatifs indiquent une corrélation inverse.

-Un modèle normalisé tenant compte des écarts-types des descripteurs. (ESTIMATED NORMALIZED LINEAR MODEL (SD = Standard Deviation))

Modèle linéaire normalisé estimé

(SD = Écart-type)

Log CI50 / SD(Log CI50) = 18.49199

-1.34929 \* logS / SD(logS)

+0.70687 \* TPSA / SD(TPSA)

-0.74862 \* logP(o/w) / SD(logP(o/w))

-1.73186 \* mr / SD(mr)

+0.67212 \* AM1\_HOMO / SD(AM1\_HOMO)

Le modèle linéaire normalisé estimé est obtenu en divisant chaque terme (y compris l'intercept) par l'écart type (SD) du descripteur correspondant dans l'ensemble d'apprentissage. Cela permet une comparaison plus directe de l'influence relative de chaque descripteur sur la prédiction du modèle, quelles que soient leurs unités d'origine.

Pour le calcul de l'Intercept : Log CI50 / SD (Log CI50) = 18.49199

L'intercept est une valeur constante qui est ajoutée au modèle linéaire des termes des descripteurs pour obtenir la valeur prédite du log IC50 normalisé qui représentent les puissances relatives des composés ajustées pour les écarts-types des descripteurs moléculaires. Dans ce cas d'étude, un intercept de 18.49199 signifie que lorsque toutes les valeurs des descripteurs sont égales à leurs moyennes respectives (valeurs moyennes), le log IC50 normalisé prédit est de 18.49199.

Équation s'écrit :

### Equation de Modèle Linéaire Normalisé Estimé (SD)

Ce modèle présente les coefficients des descripteurs après normalisation par leur écart-type. Cela permet de comparer les contributions relatives de chaque descripteur de manière plus équitable.

Equation prend la forme:

$$\begin{aligned} (\text{Log IC50}) / (\text{SD} (\text{Log IC50})) = & 18.49199 - 1.34929((\text{logS}) / (\text{SD}(\text{logS}))) + 0,70687 (\text{TPSA}) / (\text{SD} \\ (\text{TPSA})) - 0.74862 (\text{logP(o/w)}) / (\text{SD}(\text{logP(o/w)})) - 1.73186 (\text{mr}) / (\text{SD}(\text{mr})) + 0.67212 (\text{AM1\_HOMO}) / \\ (\text{SD}(\text{AM1\_HOMO})) \end{aligned}$$

### Importance relative des descripteurs (RELATIVE IMPORTANCE OF DESCRIPTORS)

0.779100 logS

0.408158 TPSA

0.432264 logP(o/w)

1.000000 mr

0.388088 AM1\_HOMO

Ce paramètre décrit la relation entre l'importance relative des descripteurs et l'analyse QSAR. Cette analyse fournit des informations cruciales sur l'influence de chaque descripteur sur la prédiction du modèle de la puissance des inhibiteurs (représentée par log IC50).

Les valeurs des coefficients (0,779100 pour logS, 0.408158 TPSA, 0.432264 logP(o/w), 1.000000 mr, 0.388088 AM1\_HOMO) représentent la contribution relative de chaque descripteur au modèle. Ces valeurs ne sont pas directement comparables aux coefficients du modèle linéaire estimé.

Dans notre étude le descripteur mr (1.000000) à l'importance relative la plus élevée (1,000000), ce qui indique qu'il a la plus forte influence sur le log IC50 prédit, Les descripteurs logP(o/w) et AM1\_HOMO ont des valeurs d'importance relative plus faibles, respectivement 0.432264 et 0.388088 ce qui suggère une influence plus faible Sur la prédiction du modèle par rapport à mr égale à 1.000000

### **7.4. Prédiction de l'activité inhibitrice de la cox2 des composés bioactifs :**

Cette étude vise à identifier des composés bioactifs d'origine végétale prometteurs pour l'inhibition de la cyclooxygénase-2 (COX-2), une enzyme impliquée dans l'inflammation. L'analyse QSAR



(Quantitative Structure-Activity Relationship) a été utilisée pour prédire l'activité inhibitrice 50 (IC50) de 8 composés flavonoïdes sur la COX-2.

L'analyse QSAR réalisé à l'aide du MOE, a permis de prédire les valeurs de la CI50, (Concentration inhibitrice 50), qui est la concentration nécessaire pour inhiber 50 % de l'activité de l'enzyme COX-2 (Cyclooxygénase-2).

L'analyse QSAR des huit composés bioactifs d'origine végétale a révélé des variations significatives dans leur capacité à inhiber l'enzyme COX-2, en fonction de leurs structures

Moléculaires. Les résultats présentés dans le tableau 13, ont montré une variation des CI50 des différents composés bioactifs en fonction de leurs structures chimiques :

TABLEAU 13, prédiction de Log ci50 de 8 molécules bioactives :

- La colonne Molécule indique le composé.
- La colonne \$PRED (logIC50)  $\mu$ M indique la valeur prédite de l'activité biologique du composé.
- Le colonne CI50  $\mu$ M

Les valeurs prédites dans le tableau N° 13 représentent les logIC50 de l'inhibition de la COX-2 par les 8 composés bioactifs. Le logIC50 est une mesure de la concentration d'un composé nécessaire pour inhiber 50% de l'activité d'une enzyme. Plus le logIC50 est faible, plus le composé est un inhibiteur puissant de l'enzyme.

Dans le cas présent, les valeurs de logIC50 varient de 0,1392 à 2,0580. Cela signifie que le composé 1 (curcumin) est l'inhibiteur le plus puissant de la COX-2, suivi du composé 2 (gingerol). Les composés 3, 4, 5, 6 et 7 sont moins puissants, tandis que le composé 8 est le moins puissant des 8 composés étudiés.

Le curcumin, avec ses groupes méthoxy et phénoliques, a montré la CI50 la plus faible de l'ordre 1.58  $\mu$ M, indiquant une forte inhibition de la COX-2 grâce à des interactions hydrogènes et hydrophobes optimales.

Le gingerol, présentant une chaîne aliphatique et un groupe hydroxyle, a également démontré une inhibition de l'ordre de 2.115  $\mu$ M favorisée par des interactions similaires.

Le resvératrol, avec ses deux anneaux aromatiques et groupes hydroxyles, a montré une bonne activité inhibitrice de l'ordre 38.512  $\mu\text{M}$ , bien que légèrement inférieure.

Contrairement aux autres composés, la quercétine, malgré sa structure polyphénolique complexe, a affiché une  $\text{CI}_{50}$  beaucoup plus élevée de l'ordre de 275  $\mu\text{M}$ , suggérant une moindre affinité pour la COX-2

Ces résultats suggèrent que le curcumin, le gingerol et le resvératrol ont un potentiel d'inhibition de la cox2. Cependant, la quercétine, bien qu'ayant une  $\text{CI}_{50}$  plus élevée, peut toujours être utile en combinaison avec d'autres composés pour obtenir un effet synergique et améliorer son efficacité. Il ressort des résultats trouvés que les différences dans les  $\text{CI}_{50}$  prédites peuvent être attribuées aux variations structurelles des composés. Les éléments tels que les groupes fonctionnels, la conformation moléculaire, et les propriétés électroniques influencent leur interaction avec l'enzyme COX-2. Des structures chimiques plus favorables permettent une meilleure inhibition de l'enzyme.

L'analyse QSAR a permis de prédire les valeurs de la  $\text{CI}_{50}$  (concentration inhibitrice 50), qui est la concentration nécessaire pour inhiber 50 % de l'activité de l'enzyme COX-2 (Cyclooxygénase-2).

Molécule	SPRED (Log CI50) $\mu\text{M}$	CI50 ( $\mu\text{M}$ )
<b>1 - Curcumin</b>	<b>0.2006</b>	<b>1.587</b>
<b>2- Gingerol</b>	<b>0.3255</b>	<b>2.115</b>
<b>3- Resvératrol</b>	<b>1.5856</b>	<b>38.512</b>
<b>4- Chrysine</b>	<b>1.6788</b>	<b>47.730</b>
<b>5- Apigenin</b>	<b>1.9491</b>	<b>88.940</b>
<b>6- Galangin</b>	<b>2.0621</b>	<b>115.371</b>
<b>7- Kaempferol</b>	<b>2.2932</b>	<b>196.426</b>
<b>8- Quercétine</b>	<b>2.4407</b>	<b>275</b>

Tableau 13: prédiction de Log ci50 des 8 molécules bioactives en ( $\mu\text{M}$ )

### 8-Discussion

L'analyse QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) est une approche mathématique qui permet d'établir une relation entre la structure moléculaire d'un composé et son activité biologique. En d'autres termes, elle vise à prédire l'activité d'un composé en fonction de sa structure chimique. (Huynh, 2007 ; Jhanwar et al.,2011 ; Jitender et al., 2011 ; Schultz et al., 2013 ; Slimon et al., 2016)

Dans le cadre de cette étude, nous nous intéressons à la prédiction des activités inhibitrices (IC<sub>50</sub>) de la cyclooxygénase-2 (COX-2) par 8 composés bioactifs d'origine végétale à l'aide de l'analyse QSAR.

Le filtrage des composés à tester est une étape importante et indispensable qui vise à identifier les molécules prometteuses pour l'inhibition de la COX2

Les résultats relatifs aux filtrages des 8 composés bioactifs flavonoides et non falvonoides ((la curcumine, le gingérol, le kaempférol, la quercétine, la galangine, la chrysin, le resvératrol et l'apigénine), montrent clairement que ces huit composés répondent aux critères établis selon ces trois règles de sélection de Lipinski, Veber et de Ghose qui se concentrent sur les caractéristiques physico chimiques (MW, log P, DBH, ABH) sur la flexibilité moléculaire (TPSA, BFR)

Ces résultats indiquent que les 8 composés bioactifs présentent des propriétés physicochimiques favorables qui suggèrent une bonne absorption, une bonne perméabilité cellulaire, une bonne stabilité métabolique, une bonne biodisponibilité orale et une toxicité réduite. Ces caractéristiques font d'eux des candidats prometteurs pour l'inhibition de la COX2. L'analyse QSAR suivante permettra d'évaluer plus en détail leur activité inhibitrice et de les comparer aux composés AINS training

L'analyse des composés de l'ensemble d'entraînement, portant sur le modèle QSAR réalisé sur le logiciel MOE, ont révélé des concentrations inhibitrices 50 (IC<sub>50</sub>) prédites par le système QSAR.

Les résultats montrent une bonne corrélation entre le logIC<sub>50</sub> expérimental et le logIC<sub>50</sub> prédit. Les valeurs de \$RES sont toutes inférieures à 2, ce qui indique que les différences entre les valeurs de logIC<sub>50</sub> expérimentales et prédites ne sont pas statistiquement significatives, ce qui valide la précision et la validité du modèle QSAR

Dans notre analyse QSAR, le RMSE est de 0.25097, ce qui est relativement bas et indique que le modèle QSAR a une bonne précision prédictive.

Cela suggère que le modèle QSAR est précis et fiable, capable de prédire les valeurs de Log CI50 avec une faible marge d'erreur. Le Coefficient de corrélation ( $R^2$ ) est de l'ordre de 0.82666, indiquant une bonne corrélation entre les valeurs prédites et observées. Les valeurs des deux indicateurs combinés  $R^2 = 0.82666$  et  $RMSE = 0.25097$  justifient la validité et l'utilité du modèle pour réaliser des prédictions sur de nouvelles données.

L'analyse QSAR réalisée sur un ensemble de 11 AINS a permis de développer un modèle statistique pour prédire leur activité anti-inflammatoire (log CI50).

Le modèle repose sur cinq descripteurs moléculaires : la solubilité logarithmique (logS), la surface polaire topologique accessible (TPSA), le coefficient de partage octanol-eau (logP(o/w)), la masse réfractaire (mr) et l'énergie orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) calculée par la méthode AM1 (AM1\_HOMO). Calculée selon deux modèles de calcul.

Le modèle linéaire Estimé présente les coefficients des descripteurs tels qu'ils sont calculés directement à partir des données brutes. Il donne une équation de la forme :

### 1. Equation de Modèle Linéaire Estimé

Ce modèle présente les coefficients des descripteurs tels qu'ils sont calculés directement à partir des données brutes. Il donne une équation de la forme :

$$\text{Log IC}_{50} = 11.14682 - 0.78450 (\text{logS}) + 0.02092 (\text{TPSA}) - 0.35237 (\text{logPo/w}) - 0.713964 (\text{mr}) + 0.86099(\text{HOMO})$$

Les coefficients positifs indiquent qu'une augmentation de la valeur du descripteur entraîne une augmentation du log IC50 prédit (c'est-à-dire un inhibiteur moins puissant).

Les coefficients négatifs indiquent qu'une augmentation de la valeur du descripteur entraîne une diminution du log IC50 prédit (c'est-à-dire un inhibiteur plus puissant).

Le Modèle Linéaire Normalisé Estimé (SD)

Ce modèle présente les coefficients des descripteurs après normalisation par leur écart-type. Cela permet de comparer les contributions relatives de chaque descripteur de manière plus équitable.

L'équation prend la forme :

### 2. Equation de Modèle Linéaire Normalisé Estimé (SD)

Ce modèle présente les coefficients des descripteurs après normalisation par leur écart-type. Cela permet de comparer les contributions relatives de chaque descripteur de manière plus équitable.

Equation prend la forme:

$$\begin{aligned} (\text{Log IC50}) / (\text{SD} (\text{Log IC50})) = & 18.49199 - 1.34929((\text{logS}) / (\text{SD}(\text{logS}))) + 0,70687 (\text{TPSA}) / (\text{SD} \\ & (\text{TPSA})) - 0.74862 (\text{logP(o/w)} / (\text{SD}(\text{logP(o/w)})) - 1.73186 (\text{mr}) / (\text{SD}(\text{mr})) + 0.67212 (\text{AM1\_HOMO}) / \\ & (\text{SD}(\text{AM1\_HOMO})) \end{aligned}$$

Cette équation décrit la relation entre l'importance relative des descripteurs et l'analyse QSAR. Cette analyse fournit des informations cruciales sur l'influence de chaque descripteur sur la prédiction du modèle de la puissance des inhibiteurs (représentée par log IC50).

Ce paramètre décrit la relation entre l'importance relative des descripteurs et l'analyse QSAR. Cette analyse fournit des informations cruciales sur l'influence de chaque descripteur sur la prédiction du modèle de la puissance des inhibiteurs (représentée par log IC50).

En ce qui concerne l'importance relative des descripteurs :

Les valeurs des coefficients (0,779100 pour logS, 0.408158 TPSA, 0.432264 logP(o/w), 1.000000 mr, 0.388088 AM1\_HOMO) représentent la contribution relative de chaque descripteur au modèle.

Dans notre étude le descripteur mr (1.000000) a une influence relative la plus élevée (1,000000), ce qui indique qu'il a la plus forte influence sur le log IC50 prédit

Les descripteurs AM1\_HOMO et TPSA ont des valeurs d'importance relative plus faibles, respectivement 0.388088 et 0.408158 ce qui suggère une influence plus faible sur la prédiction du modèle par rapport à mr égale à 1.000000

Un modèle QSAR relatif au groupe d'entraînement constitué de 11 molécules AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) et a été utilisé pour prédire les valeurs IC<sub>50</sub> des composés flavonoïdes et non flavonoïdes ((la curcumine, le gingérol, le kaempférol, la quercétine, la galangine, la chrysin, le resvératrol et l'apigénine).

Les résultats portant sur la prédiction de l'activité inhibitrice IC<sub>50</sub> de la cox2, le modèle QSAR a prédit que le curcumin a une CI<sub>50</sub> de l'ordre de 1.58 µM très favorable pour l'inhibition de la COX-2, suggérant une forte activité anti-inflammatoire. Suivant le curcumin, le gingerol a montré une CI<sub>50</sub> prédites également basse de l'ordre de 2.115 µM, indiquant une bonne capacité inhibitrice de la COX-2. Le resvératrol, bien qu'un peu moins efficace que le curcumin et le gingerol, a tout de même montré une inhibition significative de la COX-2 de l'ordre de 38.512 µM.

Ces résultats suggèrent que le curcumin, le gingerol et le resvératrol ont un potentiel significatif pour le développement de nouveaux AINS d'origine végétale. La quercétine, bien qu'ayant une CI<sub>50</sub> plus élevée, peut toujours être utile en combinaison avec d'autres composés pour obtenir un effet synergique et améliorer son efficacité. Il ressort des résultats trouvés que les différences dans les CI<sub>50</sub> prédites peuvent être attribuées aux variations structurelles des composés. Les éléments tels que les groupes fonctionnels, la conformation moléculaire, et les propriétés électroniques influencent leur interaction avec l'enzyme COX-2. Des structures chimiques plus favorables permettent une meilleure inhibition de l'enzyme.

De nombreuses recherches se sont penchées sur les mécanismes d'action des flavonoïdes sur l'enzyme COX-2 et sur la relation entre leur structure et leur activité. En effet, des études ont démontré que les flavonoïdes exercent leur action inhibitrice par le biais de plusieurs mécanismes. Les flavonoïdes partagent une structure de base commune composée de deux anneaux benzéniques (A et B) reliés par un hétérocycle de trois carbones (anneau C). Les variations dans la substitution des groupes fonctionnels sur ces anneaux influencent significativement leur activité biologique, (Baumann, et al.,1980 ; Middleton et al., 2000 ; Ross et al., 2002 ; Castellano et al.,2013 ; Panche, et al., 2016) ; Rayar A.M ,2017 ; Emeraux, Eet al., 2019).

De nombreuses études se sont penchées sur les mécanismes d'action des flavonoïdes en tant qu'inhibiteurs de la COX-2, révélant une diversité de modes d'action. Il a été rapporté que les flavonoïdes peuvent agir selon plusieurs mécanismes

Les flavonoïdes peuvent inhiber la COX-2 par différents mécanismes, notamment en bloquant l'accès du substrat à l'enzyme ou en interférant avec son activité catalytique et empêcher la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines. Cette liaison peut être compétitive ou non compétitive, selon le flavonoïde spécifique, (Surh, et al.,2004 ; Liu et al., 2005 ; Seyoum, et al.,2006 ; Abd-El-Azizet al.,2011 ; Kumar et al.,2013 ; Liu et al., 2017 ; Rayar A.M ,2017 ; Emeraux, Et al., 2019)

La COX-2 nécessite plusieurs co-facteurs pour fonctionner, notamment le fer hémique et le peroxyde de nitrogène. Les flavonoïdes peuvent chélater le fer hémique ou inhiber la production de peroxyde de nitrogène, ce qui peut empêcher l'activité de la COX-2, (Surh, et al.,2004 ; Seyoum, et al.,2006, Abd-El-Azizet al.,2011 ; Zhang et al., 2015 ; Rayar A.M ,2017) ; Emeraux, et al., 2019)

La COX-2 est une enzyme membranaire et son activité peut être affectée par la composition des lipides de la membrane. Les flavonoïdes peuvent modifier la composition des lipides membranaires, ce qui peut perturber l'activité de la COX-2 (Seyoum, et al.,2006 ; Calderón-Montaño et al.,2011 ; García-Lafuente et al., 2013 ; Rayar A.M ,2017 ; Emeraux, et al., 2019). Il existe des similitudes structurales entre les AINS et les flavonoïdes dans leur capacité à inhiber la COX-2. Les deux types de composés ont des interactions potentielles avec les sites actifs de l'enzyme COX-2. Ils peuvent tous les deux former des liaisons avec des résidus clés de la COX-2, perturbant ainsi son activité enzymatique (Liu et al., 2005 ; Calderón-Montaño et al., 2011 ; Zhang, et al.,2015 ; Liu et al., 2017 ; Rayar A.M ,2017). En effet, des études ont montré que la capacité de ces composés à inhiber COX-2 est largement influencée par la présence des motifs aromatiques et la position des groupes hydroxyle et méthoxy sur leurs structures chimiques. Ces motifs peuvent leur permettre de se lier à la COX-2 de manière similaire aux AINS, mais avec des interactions plus étendues en raison de leur taille et de leur complexité. (Middleton et al.,2000 ; Kim et al., 2004 ; Seyoum, et al.,2006 ; Tamaoki et al.,2006 ; Rayar A.M ,2017)



Les flavonoïdes se lient souvent au site actif de COX-2 via des interactions hydrogène et hydrophobes. Les groupes hydroxyle peuvent former des liaisons hydrogène avec les résidus d'acides aminés dans le site actif de l'enzyme, tandis que les groupes méthoxy peuvent interagir hydrophobiquement. La présence de groupes hydroxyle (-OH) sur les anneaux A, B et C peut augmenter l'activité inhibitrice sur COX-2 (Kim et al., 2004 ; Tamaoki et al.,2006 ; Emeraux, et al., 2019). Les flavonoïdes avec plusieurs groupes hydroxyle, tels que la quercétine, montrent souvent une meilleure activité anti-inflammatoire. Les groupes hydroxyle en position 5 et 7 de l'anneau A et en position 3' et 4' de l'anneau B sont souvent associés à une activité inhibitrice plus forte (Seyoum, et al.,2006 ; García-Lafuente et al.,2009 ; Russo et al.,2012) ; Kumar et Pandey, 2013 ; Rayar A.M ,2017)

L'introduction de groupes méthoxy sur le noyau flavonoïde peut augmenter la lipophilicité, permettant une meilleure pénétration cellulaire et éventuellement une interaction plus efficace avec le site actif de COX-2. La méthylation des groupes hydroxyle, c'est-à-dire leur conversion en groupes méthoxy (-OCH<sub>3</sub>), peut affecter l'activité ., L'apigénine (avec une structure 4',5,7-trihydroxyflavone) a des groupes hydroxyle spécifiques qui sont importants pour son interaction avec COX-2.( Baumann, et al.,1980 ; Middleton et al., 2000 ; Surh, et al.,2004 ; D'Mello et al.,2011 ;Wang et al.,2014; Raju Dashet al.,2015 ; Emeraux, et al., 2019) Les variations structurelles flavonoïdes par rapport aux AINS, modulent également leur efficacité en tant qu'inhibiteurs de COX-2.

### **9 -Conclusion générale et perspectives**

La méthode Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) est une approche qui permet d'établir une relation entre la structure chimique d'une molécule et son activité biologique. Cette relation est exprimée sous forme d'une équation mathématique qui permet de prédire l'activité d'une nouvelle molécule à partir de sa structure. En identifiant les descripteurs moléculaires les plus corrélés à l'activité, le QSAR permet de comprendre les mécanismes d'action des molécules et de prédire l'activité de nouvelles molécules.

Cette étude vise à identifier des composés bioactifs d'origine végétale prometteurs pour l'inhibition de la cyclooxygénase-2 (COX-2), une enzyme impliquée dans l'inflammation. L'analyse QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) a été utilisée pour prédire l'activité inhibitrice 50 (IC50) de 8 composés flavonoïdes sur la COX-2.

L'analyse QSAR réalisée à l'aide du MOE, a permis de prédire les valeurs de la CI50 (concentration inhibitrice 50), qui est la concentration nécessaire pour inhiber 50 % de l'activité de l'enzyme COX-2 (Cyclooxygénase-2).

Les huit composés bioactifs, flavonoïdes et non flavonoïdes (la curcumine, le gingérol, le kaempférol, la quercétine, la galangine, la chrysin, le resvératrol et l'apigénine). Répondent aux critères de filtrage de Lipinski, Veber et Ghose, indiquant des propriétés physicochimiques favorables pour une bonne absorption, perméabilité cellulaire, stabilité métabolique et biodisponibilité orale.

L'analyse QSAR a permis de développer un modèle statistique précis et fiable pour prédire l'activité anti-inflammatoire (log IC50) de 11 composés AINS dans le groupe d'entraînement. Ce modèle repose sur cinq descripteurs moléculaires : la solubilité logarithmique (logS), la surface polaire topologique accessible (TPSA), le coefficient de partage octanol-eau (logP(o/w)), la masse réfractaire (MR) et l'énergie orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO). Le modèle QSAR développé sur un ensemble d'entraînement de 11 AINS a montré une bonne précision et validité, avec un RMSE de 0,25097 et un R<sup>2</sup> de 0,82666. Les comparaisons entre les valeurs expérimentales et prédites de log IC50 pour ces 11 composés montrent que les résidus sont faibles, avec un écart type de 0,2248 et un coefficient de corrélation (R) de 0,84. Cela indique une faible dispersion et une bonne précision des prédictions, validant ainsi l'efficacité du modèle QSAR pour la prédiction des valeurs de log IC50 pour des composés similaires.

L'analyse d'importance relative des descripteurs a révélé que la masse réfractaire (mr) a l'influence la plus forte sur le log IC50 prédit, suivie par AM1\_HOMO et TPSA.

Le modèle QSAR a prédit des valeurs de CI50 prometteuses pour le curcumin (1,58  $\mu\text{M}$ ), le gingerol (2,115  $\mu\text{M}$ ) et le resvératrol (38,512  $\mu\text{M}$ ), suggérant une forte activité anti-inflammatoire. Les différences de CI50 prédites entre les composés peuvent être attribuées à des variations structurales, notamment aux groupes fonctionnels, à la conformation moléculaire et aux propriétés électroniques. Les flavonoïdes peuvent inhiber la COX-2 par divers mécanismes, notamment en bloquant l'accès du substrat, en interférant avec l'activité catalytique ou en modulant les voies de signalisation inflammatoires. La présence de groupes hydroxyle, méthoxy, carbonyles, groupes phénoliques, double liaison C2=C3 et groupes glycosides dans les flavonoïdes est cruciale pour leur activité inhibitrice.

L'analyse QSAR présentée offre des résultats intéressants et prometteurs concernant l'activité anti-inflammatoire des huit composés bioactifs étudiés. Cependant, plusieurs perspectives d'amélioration pourraient être envisagées pour approfondir les connaissances et renforcer la précision du modèle QSAR

### **Perspectives**

Des recherches futures pourraient être menées pour :

- Améliorer la précision du modèle QSAR et mieux élucider la relation entre la structure chimique et l'activité biologique :
- Augmenter la taille de l'ensemble d'entraînement : Cela permettrait d'inclure une plus grande diversité de composés bioactifs, ce qui pourrait améliorer la capacité du modèle à généraliser à de nouveaux composés.
- Élargir la batterie des descripteurs : Cela pourrait inclure des descripteurs basés sur la topologie moléculaire, les interactions intermoléculaires, les propriétés de surface, ou d'autres aspects physico-chimiques et pharmacologiques importants des composés bioactifs.

- Étudier en détail les interactions moléculaires entre les composés bioactifs et la COX-2 par Docking moléculaire. Cette technique permettrait de simuler l'interaction entre les composés bioactifs et la COX-2 au niveau atomique, fournissant des informations précieuses sur les mécanismes d'inhibition.

Ces recherches futures pourraient contribuer à mieux comprendre les mécanismes d'action des composés bioactifs et à identifier de nouveaux agents thérapeutiques potentiels pour le traitement des maladies inflammatoires.

## Référence :

1. Abd-El-Aziz, A. S., Benaisha, M. R., Abdelghani, A. A., Bissessur, R., Abdel-Rahman, L. H., Fayez, A. M., & Abou El-ezz, D. (2021). Aspirin-Based Organoiron Dendrimers as Promising Anti-Inflammatory, Anticancer, and Antimicrobial Drugs. *Biomolecules*, 11, 1568.
2. Ali, B. H., Blunden, G., Tanira, M. O., & Nemmar, A. , 2008 . Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): A review of recent research. *Food and Chemical Toxicology*, 46(2), 409-420.
3. Athamena S., - Étude quantitative des flavonoïdes des graines de *Cuminum cyminum* et les feuilles de *Rosmarinus officinalis* et l'évaluation de l'activité biologique. Thèse de magister de l'Université de Batna, 2009. (Algérie)
4. BATTU-ROUSSANNE C. , 2007 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, *Actualités pharmaceutiques*, n°460, 8-19.
5. Baumann, J., von Bruchhausen, F., & Wurm, G. (1980). Flavonoids and related compounds as inhibitors of arachidonic acid peroxidation. *Prostaglandins*, 2004, 627-639.
6. Belkhiri F. 2009. Activité antimicrobienne et antioxydante des extraits du *Tamus communis* L. et *Carthamus caeruleus* L. mémoire de Magister, Université de Sétif.(Algérie)
7. Bernard Weill, Frédéric batteux, *immunopathologie et réaction inflammatoire* (2003), page 12
8. Beziere, N. (2008). Optimisation du concept d'inhibition de Cyclooxygénase dans le traitement du cancer de la prostate. Université de Lille (France).
9. Bharat B. Aggarwal, Arvind Ichikawa, Haruyo Garodia, Pooja Sethi, Girija B. Bhatt, Sushovan G. Rumi, 2007, Curcumin: A review of its effects on human health, *Advances in Experimental Medicine and Biology* Volume: 595, Pages 1-75
10. Bharat Jhanwar, Vandana Sharma, Rajeev K Singla, Birendra Shrivastava , 2011 ? QSAR - Hansch Analysis and Related Approaches in Drug Design, *Pharmacologyonline* 1: 306-344
11. Bouchouka E. 2016. Extraction des polyphénols et étude des activités antioxydante et antibactérienne de quelques plantes Sahariennes. Thèse de doctorat. Université de Annaba.
12. Biswas, K., et al. (2017). Gingerols: emerging role in inflammatory disease and pain management. *Journal of inflammation research*, 10(1), 375-382.
13. Boots, A. W., Haenen, G. R., & Bast, A. (2008). Health effects of quercetin: From antioxidant to nutraceutical. *European Journal of Pharmacology*, 585(2-3), 325-337
14. Bravo, L. (2011). Polyphenols: fate in the human body. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 10(4), 427-449.

15. Bridoux, A. (2005). Conception, synthèse et évaluation pharmacologique de  $\gamma$ -carbolines, inhibiteurs potentiels de 5-lipoxygénase et de cyclooxygénases. Thèse de Doctorat, Université de Lille 2 (France).
16. Brogden, K. A., et al. (2007). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: mechanism of action and side effects. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 82(5), 589-600.
17. Calderón-Montaña, J. M., Burgos-Morón, E., Pérez-Guerrero, C., & López-Lázaro, M. (2011). A review on the dietary flavonoid kaempferol. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 11(4), 298-344
18. Chandrasekharan, N. V., et al. (2002). COX-2—the role of COX-2 in inflammation and pain. *British Journal of Pharmacology*, 135(5), 1068-1096.
19. de Pascual-Teresa S, Moreno DA, Garcia-Viguera C. Flavanols and anthocyanins in cardiovascular health: a review of current evidence. *Int J Mol Sci* 2010; 11:1679-1703.
20. de Pascual-Teresa S, Sanchez-Ballesta MT. Anthocyanins: from plant to health. *Phytochem Rev*. 2008; 7: 281-299.
21. Devillers, J., & Balaban, A. T. (1999). *Topological Indices and Related Descriptors in QSAR and QSPR*. Gordon and Breach.
22. D’Mello, P., Gadhwal, M. K., Joshi, U., & Shetgiri, P. (2011). Modeling of COX-2 inhibitory activity of flavonoids. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(4).
23. D. Muster, EMC stomatologie, volume 1, issue 1 Médicaments de l’inflammation Anti-inflammatory drugs, (2005), pages 21-29.
24. Dugasani, S., Pichika, M. R., Nadarajah, V. D., Balijepalli, M. K., Tandra, S., & Korlakunta, J. N. (2010). Comparative antioxidant and anti-inflammatory effects of [6]-gingerol, [8]-gingerol, [10]-gingerol, and gingerol on IL-1 $\beta$ -stimulated human monocytes. *Food and Chemical Toxicology*, 48(10), 2967-2974.
25. El-Shitany, Nagla A., El-Bastawissy, Eman A., et al. 2019 , Chrysin: A Promising Anticancer Agent , *Life Sciences Volume* : 235 Pages : 116
26. Emeraux, E. (2019). Propriétés biologiques des flavonoïdes : étude bibliographique et évaluation de l’activité antioxydante. Thèse de Doctorat, Université de Lorraine (France).
27. Erlund I. Review of the flavonoids quercetin, hesperetin, and naringenin. *Dietary sources, bioactivities, bioavailability, and epidemiology. Nutr Res*. 2004;24:851-874.
28. FAURE S. ; Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, *Actualités pharmaceutiques*, 2009, n°489, 53-58.
29. Fitzgerald, G. A. (2004). Coxibs and cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine*, 351(17), 1709-1711.
30. García-Lafuente, A., Guillamón, E., Villares, A., Rostagno, M. A., & Martínez, J. A. (2009). “Flavonoids as Anti-Inflammatory Agents: Implications in Cancer and Cardiovascular Disease.” *Inflammation Research*, 58(9), 537-552. DOI: 10.1007/s00011-009-0037-3.

31. Galati E.M., Monforte M.T., Kirjavainen S., Forestieri A.M., Trovato A., Tripodo M.M et al., - Effets biologiques de l'hespéridine, un flavonoïde d'agrumes. *Activité anti-inflammatoire et analgésique*, 1994, 40(11): 709-12.
32. Ghose, A. K., V. N. Viswanadhan, and J. D. Shumee (1998). A knowledge-based approach to estimate solubility, log P, and melting point of chemicals on an IBM PC. *Journal of physical chemistry*, 102(25), 5772-5779.
33. Ghedira K., - Les flavonoïdes : propriétés biologiques, rôle prophylactique et applications thérapeutiques. *Bio .med.*, 2005, 4: 162-169.
34. Girgis HK "Anti-inflammatoires non Stéroïdiens une vieille classe innovante pour le traitement du traumatismecrânien". Thèse de doctorat d'université Pharmacologie. Paris: Université Paris Descartes. France. (2012).
35. Guardia, T., Rotelli, A. E., Juarez, A. O., & Pelzer, L. E. (2001). Anti-inflammatory properties of plant flavonoids. Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat. *Il Farmaco*, 56(9), 683-687.
36. Hansch C., 1969. Une approche quantitative des relations structure-activité biochimiques. *Comptes rendus de la recherche chimique*, 2, 232-239.
37. Harborne JB, Williams CA. Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry*. 1 nov 2000;55(6):481-504.
38. Hartung, T., & Hoffmann, S. (2009). Food for thought... sur les méthodes in silico en toxicologie. *ALTEX-Alternatives to animal experimentation*, 26(3), 155-166.
39. Havsteen, BH. - La biochimie et la signification médicale des flavonoïdes en pharmacologie et en thérapeutique. 2002, 96: 67-202.
40. Jacob, V., Hagai, T., & Soliman, K. (2011). Structure-activity relationships of flavonoids. *Current Organic Chemistry*, 15(15), 2641-2657
41. Janatun Na'imah, 2019, In silico study of COX-2 on indomethacin and diclofenac as nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), *JURNAL FARMASI DAN ILMU KESEHATAN* , Volume 4, Nomor 1, p-ISSN : 2086-3373 | e-ISSN : 2620-987X
42. Jhanwar.B, Sharma .V, et Singla .R ,2011, QSAR - Analyse Hansch et approches connexes dans la conception de médicaments. *Pharmacologyonline* 1: 306-344.
43. Jean – Pierre REVILLARD, *IMMUNOLOGIE Boeck* (4 -ème édition), (2001), pages 219.
44. Jitender K Malik , Himesh Soni , Singhai A K and al.,2013 ,QSAR - Application in Drug Design, *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*, Volume 2, issue 1 1-13
45. JOUZEAU J. ; DAOPHARS M. ; BENANI A. ; NETTER P. ; *Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclooxygénase, Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2004, vol. 28, n°3, 7-17.

46. Katarzyna Małgorzata Brodowska , Natural flavonoids: classification, potential role, and application of flavonoid analogues , *European Journal of Biological Research* 2017; 7 (2): 108-123 (2017) , page : 110.
47. Katritzky, A. R., Kuanar, M., Slavov, S., Hall, C. D., Karelson, M., Kahn, I., and Dobchev, D. A. (2010). Quantitative structure–activity relationship (QSAR) modeling of diverse chemical endpoints by abbreviated QSAR. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 50(10), 1829-1848
48. Khan MK, Huma Z, Dangles O. A comprehensive review on flavanones, the major citrus polyphenols. *J Food Compos Anal.* 2014; 33: 85-104.
49. KIRKIACHARIAN S. ; *Guide de chimie médicinale et médicaments*, Paris : TEC et DOC. 2010, Chap. 13.4, Anti-inflammatoire non stéroïdiens et antirhumatismaux, p. 498-515.
50. Kim H.P., Son K.H., Chang H.W., Kang S.S.,- Flavonoïdes végétaux anti-inflammatoires et mécanismes d'action cellulaire. *Pharmacol Sci.*, 2004, 96(3): 229-45.
51. Knights, K. M., Mangoni, A. A., & Miners, J. O. (2010). Defining the COX inhibitor selectivity of NSAIDs: implications for understanding toxicity. *Expert review of clinical pharmacology*, 3(6), 769-776.
52. Kubinyi .H *QSAR: Analyse Hansch et approches connexes*, 1993, Weinheim- ; New York ; Basil ; Cambridge ; Tokyo : VCH, 1993.
- 53.
54. Kumar, S., & Pandey, A. K. (2013). “Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview.” *The Scientific World Journal*. DOI: 10.1155/2013/162750.
55. Kuwatani, S., et al. (2006). Cyclooxygenases: new frontiers in inflammation and its related diseases. *Journal of biomedical science*, 13(4), 653-660.
56. Lawrence T. The Nuclear Factor NF-κB Pathway in Inflammation. *CSH Perspect Biol.* 2009 <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001651>. [PMC free article] [PubMed].
57. Lin Y, Shi R, Wang X, Shen HM. Luteolin, a flavonoid with potentials for cancer prevention and therapy. *Curr Cancer Drug Targets.* 2008; 8(7): 634-646.
58. Llorens O., Perez J., Palomer A., Mauleon D. Differential binding mode of Diverse cyclooxygenase inhibitors. *Journal of Molecular Graphics and Modelling.* 2002; 20: 359–371.
59. Lipinski, C. A. (2001). Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 23(4-5), 201-226.
60. Lipinski, C. A., et al. (2001). Approches expérimentales et computationnelles pour estimer la solubilité et la perméabilité dans la découverte et le développement de médicaments. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46(1-3), 3-26.
61. Maatta-Riihinen KR, Kahkonen MP, Torronen AR, Heinonen IM. Catechins and procyanidins in berries of *Vaccinium* species and their antioxidant activity. *J Agric Food Chem.* 2005; 53: 8485-8491.



62. Makris DP, Kallithraka S, Kefalas P. Flavonols in grapes, grape products and wines: Burden, profile and influential parameters. *J Food Compos Anal.* 2006; 19: 396-404.
63. Marin FR, Perez-Alvarez JA, Soler-Rivas C. Isoflavones as functional food components. *Bioact Natural Prod.* 2005; 32: 1177-1207.
64. Martin, S., & Andriantsitohaina, R. (2002). Mécanismes de la protection cardiaque et vasculaire des polyphénols au niveau de l'endothélium. In *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* (Vol. 51, No. 6, pp. 304-315). Elsevier Masson.
65. MAUGEIN .M, 2015, La Rutine et ses dérivés : Perspectives thérapeutiques et applications à l'officine, thèse de Doctorat, Université de Limoges (France)
66. Middleton, E., Kandaswami, C., & Theoharides, T. C. (2000) ; The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological reviews*, 52(4), 651–674.
67. Milane ., 2004, - La quercétine et ses dérivés : molécules à caractère pro-oxydant ou capteurs de radicaux libres, études et applications thérapeutiques. Thèse de doctorat, Strasbourg (France).
68. Mombelli .E, la modélisation QSAR, INERIS RAPPORT SCIENTIFIQUE, 2008.
69. Mitek M, Gasik A. Polyphenols in food. The impact on organoleptic characteristics of food [in Polish]. *Przem Spoż.* ( 2009) ; 5: 34-39.
70. Mombelli.E ,La modélisation QSAR, 2008, Rapport Scientifique INERIS, pp.36-37.
71. NUHRICH .A , 2015 , ANTIINFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS), UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES UNIVERSITÉ DE BORDEAUX ( France ),
72. O. Blétry, J-E Kahn, A. Somogyi, immunopathologie réaction inflammatoire (2006) ; pages 5 - 6 – 7.
73. Ostrowska J, Skrzydlewska E. Biological activity offlavonoids [in Polish]. *Post Fitoter.* (2005); 3-4: 71-79.
74. Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: An overview. *Journal of Nutritional Science*, 5,41
75. Panickar, K., et al. (2016). Anti-inflammatory activity of curcumin: a review. *Journal of herbal medicine*, 6(4), 272-278.
76. Patel D, Shukla S, Gupta S. Apigenin and cancer chemoprevention: progress,potential and promise. *Int J Oncol.* 2007; 30: 233-245.
77. Peluso, I., et al. (2015). “Flavonoids and Immune Function in Human: A Systematic Review.” *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 55(3), 383-400. DOI: 10.1080/10408398.2012.656770.
78. Phuong.H.T.N, 2007, Synthèse et étude des relations structure/activité quantitatives (QSAR 2D) d'analogues benzo[c,] phénanthridiniques, thèse de doctorat, Université d'Angers (France).

79. Pobłocka-Olech L, Marcinkowska K, Krauze-Baranowska M. Naringenin and its derivatives-flavanones with multidirectional pharmacological activity [in Polish]. *Post Fitoter.* (2006); 1: 16-22.
80. P. Tréchet, J -Y. Jouzeau, Bases chimiques et pharmacologiques des AINS Chemical and pharmacological basics of NSAIDs.
81. Rayar A.M ,2017, In silico drug design et chimie médicinale : développement de nouvelles molécules coumariniques, sélectives de la cyclooxygénase-2, thèse de Doctorat , Conservatoire national des arts et métiers – CNAM(France )
82. Riendeau.D., Percival. M. D, Brideau.C, Charleson.C, Dub.D et al., 2001, Etoricoxib (MK-0663): Preclinical Profile and Comparison with Other Agents That Selectively Inhibit Cyclooxygenase-2, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* · Vol. 296, No. 2
83. Roy HJ, Lundy S, Eriksen C, Kalicki B. Anthocyanins. Pennigton Nutrition Series, 2009.
84. Russo, M., Spagnuolo, C., Tedesco, I., & Russo, G. L. (2012). The flavonoid quercetin in disease prevention and therapy: Facts and fancies. *Biochemical Pharmacology*, 83(1), 6-15.
85. Scheen, A.2004, Withdrawal of rofecoxib (Vioxx): What about cardiovascular safety of COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs , *Rev. Med. Liege* , 59, 565–569
86. Schultz, H. P., & Roy, K. (2013). Advances in QSAR modeling of drug transport and permeation. *Pharmaceutical research*, 30(12), 2277-2285
87. Serhan, C. N., et al. (2004). Novel pathways in inflammation: the resolution phase and its role in the regulation of inflammation. *The Journal of Experimental Medicine*, 200(12), 1577-1589.
88. Seyoum, A., Asres, K., & El-Fiky, F. K. (2006). Structure–radical scavenging activity relationships of flavonoids. *Phytochemistry*, 67(18), 2058-2070.
89. Shih C.M., Lin H., Liang Y.C., Lee W.S., Bi W.F., Juan S.H., - Effets différentiels dépendants de la concentration de la quercétine sur les cellules musculaires lisses aortiques de rat. 2004, 496 (1-3): 41-8.
90. Silverstein, F.E.; Faich, G.; Goldstein, J.L.; Simon, L.S.; Pincus, T.; Whelton, A.; Makuch, R.; Eisen, G.; Agrawal, N.M.; Stenson, W.F.; et al.2000 , *Gastrointestinal*
91. Slimon, D., et al. (2016). QSAR and machine learning approaches for predicting anti-inflammatory activity of natural products. *Molecules*, 21(12), 1679
92. Surh, Y.-J., Seo, H., & Kim, S. H. (2004). Anti-inflammatory properties of [6]-gingerol: Molecular targets and mechanisms. *Biochemical Pharmacology*, 68(10), 2047-2057.
93. Symonowicz M, Kolanek M. Flavonoids and their properties to form chelate complexes. *Biotechnol Food Sci.* 2012; 76(1): 35-41.
94. Thi Ngoc Phuong Huynh, 2007, Synthèse et études des relations structure/activité quantitatives (QSAR/2D) d'analyse benzo[c]phenanthridiniques, thèse de Doctorat, Université d'Angers (France)

95. Todeschini, R., & Consonni, V. (2009). Descripteurs moléculaires pour la chémoinformatique. Wiley-VCH.
96. Vane, J. R., et al. (1998). The cyclooxygenase family: new insights on inflammation and pain. *British journal of pharmacology*, 135(1), 204-215.
97. Veber, U. F., J.-M. Ghose, R. C. Sinkule, and P. C. Ijzerman (2000). Molecular properties that influence oral bioavailability. *Journal of medicinal chemistry*, 43(17), 3987-4001.
98. Wang, Y., Wu, J., Lin, F., Liu, L., Yan, L., Tang, J., Chen, Y., Su, X., Yuan, Z., Zhang, L., & Zou, Z. (2014). Kaempferol inhibits angiogenesis by suppressing HIF-1 $\alpha$  and VEGFR2 activation via ERK/p38 MAPK and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways in endothelial cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(27), 6438-6448.
99. Weerasak Samee, Patcharawee Nunthanavanit and Jiraporn Ungwitayatorn , 2008,3D-QSAR Investigation of Synthetic Antioxidant
100. Yang, H., Sun, L., Li, W., Liu, G., & Tang, Y. (2018). Prédiction in silico de la toxicité chimique pour la conception de médicaments à l'aide de méthodes d'apprentissage automatique et d'alertes structurales. *Frontiers in chemistry*, 6, 30.
101. Y.HENROTIN (1), G DEBY-DUPONT (2), J-Y REGINSTER (3) - LES MEDIEATEURS BIOCHIMIQUES DE L'INFLAMMATION (2001).
102. Young-Joon Surh, Han Seo, Seong Hyeon Kim, 2004, Anti-inflammatory properties of [6]-gingerol: Molecular targets and mechanisms, *Biochemical Pharmacology Volume: 68*, Numéro 10, Pages 2047-2057
103. Zhang, Y. M., Zhang, Z. Y., & Wang, R. X. (2020). Protective mechanisms of quercetin against myocardial ischemia reperfusion injury. *Frontiers in Physiology*, 11, 956.