

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 امحمد بوقرة بومرداس
Université De M'Hamed Bougera Boumrdès
كلية العلوم
Faculté des sciences
قسم البيولوجيا
Département de biologie



Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine: Sciences de la Nature et de la Vie

Filière: Sciences Biologiques

Spécialité: Biochimie appliquée

Thème

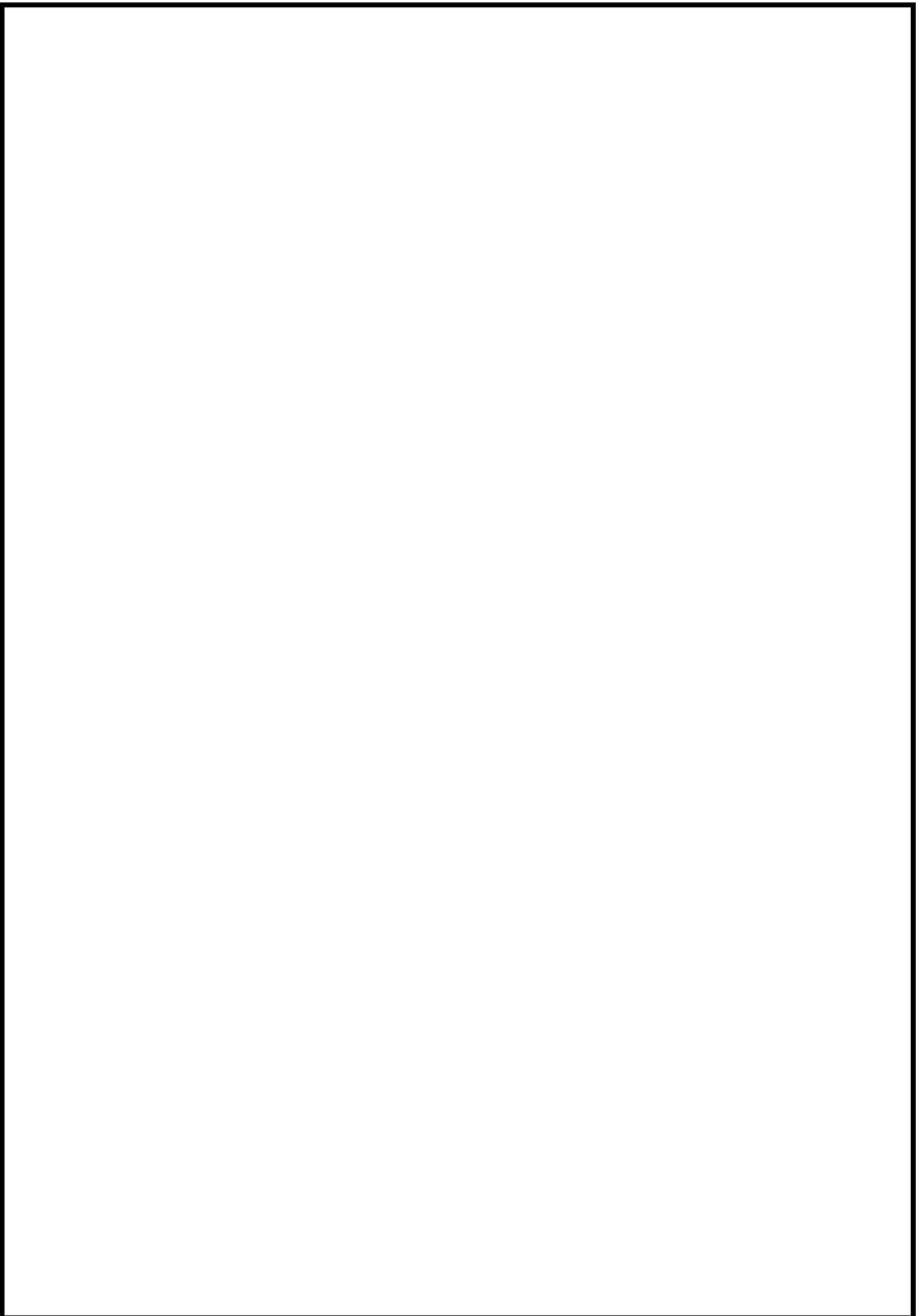
**Criblage virtuel de potentiels activateurs du récepteur A2A par les
biomolécules de *Carthamus caeruleus L.***

Présenté par : Melle. BENTERKIA Rania et Melle. MAHIEDDINE Hafsa

Soutenu le 19/09/2022 devant le jury composé de:

Mr. BENMOULOUD A	MCA	UMBB	Président
Mr. BOUDJEMA K	MCA	UMBB	Examineur
Mr. DAHMANI MM	MCB	UMBB	Promoteur
Mr. ALLALA F	MAB	USTHB	Co-promoteur

Promotion: 2021/2022



المخلص

الطب بالأعشاب هو من أقدم طرق العلاج في العالم ، يوجد في جميع الحضارات ، وقد طورت كل منها علاجاتها الخاصة على مر القرون. من بين هذه النباتات *Cartamus cearuleus L* ، الذي يستخدم مستخلص جذوره تقليديًا كندبة تساعد في التئام الحروق ، وفقًا للدراسات السابقة ، نعلم أن تنشيط مستقبلات الأدينوزين يثبط لالتهابات بشكل عام عن طريق تثبيط الخلايا الالتهابية ، مما يقلل من التعبير عن جزيئات الالتصاق البطاني ويقلل من إطلاق وسطاء السيتوكينات المنشطة للالتهابات.

لفهم آلية عمل هذه الجزيئات الحيوية التي تم استخدامها كروابط لاختبار إمكاناتها التنشيطية على مستقبل A2a ، تم إجراء الالتحام الجزيئي عن طريق برنامجي Chimera و autoDock vina احد طرق الاختبار الافتراضي الذي يسمح باظهار الروابط المتشكلة بين المستقبل والمادة الحيوية وتحديد نوعها وهي طريقة فعالة للفحص الافتراضي للجزيئات الحيوية التي سمحت بمشاهدة التفاعلات التي أجرتها المخلفات لتحديد أفضل الدرجات .

تم اختبار أحد عشر جزيئًا حيويًا ، وأظهرت دراستنا أن أربعة منها تتمتع بميزة تنشيط A2aR لأن لديها عائداً مرتفعاً من التفاعلات ، بهذا الترتيب ، أكسيد كارولينا (CO ، 1.3 سيكلوكاتادين (21A) Henicosane (COD) و له المنكر 13،1-رباعي كادين (TDD). بالإضافة إلى تنشيط المستقبلات ، لها أدوار بيولوجية أخرى مثل: مضادات الأكسدة والمضادات الحيوية ومضادات الالتهاب. وفقاً للنتائج التي تم الحصول عليها ، من المحتمل أن تلعب هذه الجزيئات الحيوية دوراً أساسياً في التئام الجروح في نباتنا الطبي.

الكلمات المفتاحية: *Carthamus cearuleus L* ، مستقبل A2A ، الالتحام الجزيئي ، الجزيئات الحيوية ، التئام الجروح.

Abstract

Herbal medicine is the oldest form of healing in the world, found in all civilizations, each of which has developed its own therapeutics over the centuries. Among these plants, *Carthamus caeruleus*, whose extract from their roots are traditionally used as a scar that helps heal burns, According to previous studies, we know that activation of adenosine receptors A2A (A2AR) reduces inflammation by generally inhibiting the activation of pro-inflammatory cells, decreasing the expression of endothelial adhesion molecules and reducing the release of pro-inflammatory cytokine mediators.

To understand the mechanism of action of these biomolecules that have been used as ligands to test their activating potential on the A2a receptor, an *in silico* study was carried out by molecular docking with Chimera and autoDock vina an effective method for the virtual screening of biomolecules that allowed to have the interactions made by the residues to select the best scores. There are eleven biomolecules tested, our study showed that four of them have the advantage of activating A2aR because they have high performance scores , in this order, Carlina oxide (CO), 1,3 cycloocatadine (COD)Henicosane (21A) and has the last 1,13-tetradecadiene (TDD). In addition to activating receptors, they have other biological roles such as antioxidants, antibiotic and anti-inflammatory .

Based on the results obtained, these biomolecules is probably has an essential role in the healing activity of our medicinal plant.

Keywords: *Carthamus cearuleus L*, A2A receptor, *in silico*, biomolecules, scarring.

Résumé

La médecine par les plantes est la plus ancienne façon au monde de se soigner, on la retrouve dans toutes les civilisations, chacune d'entre elles ayant élaboré sa propre thérapeutique au fil des siècles. Parmi ces plantes, *Carthamus caeruleus*, dont l'extrait de leurs racines sont traditionnellement utilisées comme un cicatrisant qui contribue à guérir les brûlures, Selon des études antérieures, nous savons que l'activation des récepteurs de l'adénosine A2A (A2AR) réduit l'inflammation en inhibant généralement l'activation des cellules pro- inflammatoires, en diminuant l'expression des molécules d'adhésion endothéliales et en réduisant la libération de médiateurs de cytokines pro-inflammatoires.

Pour comprendre le mécanisme d'action de ces biomolécules qui ont été utilisés comme ligands pour tester leur potentiel activateur sur le récepteur A2a , une étude *in silico* été réalisé par le docking moléculaire avec Chimera et autoDock vina une méthode efficace pour le criblage virtuelle des biomolécules qui permis de voir les interactions faites par les résidus pour sélectionne les meilleurs scores.

Il y à onze biomolécules testées, notre étude montré que quatre d'entre elles ont l'avantage d'activer le A2aR car ils ont un score élevé des scores, dans cet ordre, Carlina oxide (CO) , 1,3 cycloocatadine (COD)Henicosane (21A) et a le dernier 1,13-tetradecadiene (TDD). En plus d'activer les récepteurs, ils ont d'autres rôles biologique tels que : antioxydants, antibiotique et anti inflammatoires.

D'après les résultats obtenus, ces biomolécules est probablement a un rôle essentiel dans l'activité cicatrisant de notre plante médicinale.

Mots clés : *Carthamus ceeruleus L* , récepteur A2A , *in silico* , Biomolécules, cicatrisation.

Remerciement

En préambule à ce mémoire je remercie ALLAH qui nous aide et nous donne la patience et le courage durant ces longues années d'étude.

Nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette année universitaire. Ces remerciements vont tout d'abord au corps professoral et administratif de Faculté des Sciences Domaine SNV BOUMERDES, Juridiques et sociales, pour la richesse et la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée.

Nous tenons à remercier sincèrement Monsieur DAHMANI .M et Mr FAWZI Directeurs de mémoire, sont toujours montrés à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'ils ont bien voulu nous consacrer et sans qui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.

Nous tenons à saisir cette occasion et adresser nos profondes reconnaissances à tous nos éminents professeurs, en particulier le Docteur BOUDJEMAA , pour leur orientation et leur sincère aide.

Nous tenons à remercier monsieur BENMOULOUD, pour leur support et leurs conseils.

Dédicace

Dédicaces A l'aide d'Allah, le tout puissant, j'ai pu réaliser ce travail que j'ai le grand plaisir de dédier A mon très chers père «MOUSSA», Mon plus haut exemple et mon modèle de persévérance pour aller toujours de l'avant, pour son soutien, ses encouragements, ses conseils, et son sacrifice afin que rien n'empêche le déroulement de mes études.

A ma très chère mère «FATIHA», qui me donne toujours l'espoir de vivre et qui n'a jamais cessé de prier pour moi, que dieu vous garde Mama.

A ma très adorables sœurs «MERIEM», mon chers frère « Mohammad » Pour leur soutien et leur encouragements, qui dieu vous Bénisse et vous protège.

A mon petit ange «MATINE», ma joie et la plus belle chose qui me soit jamais arrivé c'est de l'avoir rencontré je t'aime trop fort mon poussin.

Ainsi qu'à tous mes oncles, tantes, très chers cousins et cousines ,mes dédicaces vont à toute la famille A tous mes chers amis et collègues : RANIA, FERIEL,

A ma chère amie et ma binôme « HAFSA » et à toute la promotion de Biochimie Appliquée.

A tous ceux qui ont contribués, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail A tous ceux que j'aime et qui m'aiment.

Dédicaces

Louange à Dieu, le Tout Puissant, qui nous a permis de mener à bien ce modeste travail

C'est avec un très grand honneur que je dédie ce travail aux personnes les plus chères au monde : À mes très chers parents

A mon père Ali , que Dieu lui fasse miséricorde, Mon plus haut exemple et mon modèle de Persévérance pour aller toujours de l'avant, pour son soutien, ses encouragements, ses conseils, et son sacrifice afin que rien n'empêche le déroulement de mes études jusqu'à maintenant

A ma mère Mounira ,Nulle phrases aussi expressive soient-elles ne saurait exprimer ma reconnaissance pour ton dévouement .tes précieux conseils et les efforts que tu ne cesse de déployer depuis mon enfance . Vous vous êtes dépensés pour moi sans compter. par tous et chacun pour me permettre d'atteindre cette étape de ma vie. Et en ce jour mémorable

À mes adorables sœurs HADJER et ALAa et et ISRAA mes anges et trésor, vous m'avais toujours encouragé, incité à faire de mon mieux, ton soutien m'a permis de réaliser le rêve tant attendu en signe de l'affection et du grand amour que je vous porte, les mots sont insuffisants pour exprimer ma profonde estime

À toute ma Famille Mahieddine ,les deux côtés paternelle et maternelle surtout

Mon binôme Rania pour sa patience et sa compréhension tout au long de ce travail.

Spéciale dédicace à toutes mes chers amies surtout kamila, Rihem, ,chima, kahina et Ikram .

Merci pour votre soutien, vos encouragements et surtout vos bénédictions et votre amour.

et à toute la promotion de Biochimie Appliquée.

À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail. À tous ceux qui me sont chers.

Liste des abréviations :

An : Acide nucléique.

AA : Acide aminé.

A 1 R : Récepteur d'adénosine 1.

A 2A R : Récepteur d'adénosine 2A.

A 2B R : Récepteur d'adénosine 2B.

A 3 R : Récepteur d'adénosine 3.

ACF : Acétate d'éthyle feuille

ADV : logiciel Auto Dock vina.

AMP : Adénosine mono phosphate.

ATL-146 e : agonist of A2A adenosine receptors.

ATL-313 : agonist of A2A adenosine receptors.

AQF: Extrait aqueuse feuille

BHT : Standard de référence Hydroxytoluène butylé

CMLV : Cellule musculaire lisse vasculaire.

CP II : Caryophyllenol II.

CO : Carlina oxide.

COD : 1,3-cycloocatadine.

CPO : Caryophylleneoxide.

CD4+ : Cluster of differentiation 4.

COX-2 : Cyclooxygène 2,enzyme qui bloque l'inflammation

DPPH : 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl

DHA : Decosa Hexaenoic Acide -Omega 3 fatty acide-

EPA : Eicosa penta enoic acide -omega 3 fatty acide-

eAG : La glycémie moyenne estimée

IKK : Inhibiteur de Kappa bêta kinase

IL-2 : interleukine 2.

INF- γ : Interférent gamma.

C t : Carbone terminal.

N t : N terminal.

GABA : Gamma Amino butyric acide neurotransmetteurs.

Ki : Iodure de potassium

LA : Acide linoléique.

LPS : Lipopoly-saccharide

LT : lymphocytes T.

MA : Myristic acide.

MAC : Macrophage.

MAPIC : Mitogen-Activate proteine kinase

MDR : Mandatory médical device reporting

MCE : Microscope cryo-électroméque.

NF-KB : Nucléaire factor kappa B-kinase light chaine-enhace of Activate B-cells

OMS : Organisation mondiale de la santé.

PDB : protein data bank.

PD : 1-pentadecane.

PG : protéines G.

PSB: Phosphate Solubizing bacteria.

RMN :Nuclear Magnetic Resonance.

SDF : Spatial Data File.

TCR : T cell receptor.

t-BHP : Tertiary-Butyl Hydrogène peroxyde

TDD : 1.13-tetradecadien.

17A : Heptadecan.

21A : Henicosane.

27A : Heptacosane.

Liste des figures :

Figure 01 : Aspect morphologique du <i>Carthamus caeruleus L</i>	11
Figure 02: Les poudres de rhizome de ... <i>Carthamus caeruleus L</i>	13
Figure03: La crème traditionnelle issue de rhizome de <i>Carthamus caeruleus</i>	14
Figure 04: Représentation schématique de récepteur A2a de l'Adenosine.....	20
Figure 05 : Le rôle des récepteurs de l'adénosine A2A et A2B dans la cicatrisation et l'inflammation.....	21
Figure 06 : structure chimique des ligand naturelle	23
Figure 07: agonistes et antagonistes de récepteur A2a	24
Figure 08 : structure 3D de 7PYR, Obtenue par le logiciel :BIOVIA Discovery Studio	27
Figure 09 : structure 3D de 5MZJ, Obtenue par le logiciel :BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2020.....	28
Figure 10: structure 3D de 5N2R, Obtenue par le logiciel :BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2020.....	28
Figure 11 : première étape de Doking.....	30
Figure 12 : Etape 02 pour lancer le Doking.....	30
Figure 13 : Etape 03 pour lancer le Doking.....	31
Figure 14 : dernière étape pour le Doking.....	31
Figure 15 : Mécanisme possible de l'effet du vieillissement et de l'heptadécane sur la voie NIK/MAPKs/NF-kB.....	47

Liste des tableaux

Tableau 01 : Différentes formes galéniques.....	07
Tableau 02 : classification de <i>Carthamus caeruleus L</i>	10
Tableau 03 : Tests phytochimiques des racines de <i>Carthamus caeruleus L</i>	18
Tableau 04 : interactions de 5MZJ, 7PYR, 5N2R avec leurs propres ligands.....	34
Tableau 05 : comparaison des scores et des interactions de l'ensemble des ligands avec les 3 récepteurs après docking.....	35
Tableau 06 : Résultats des calculs des propriétés physicochimiques des ligands de <i>Carthamus caeruleus L</i> selon la règle de cinq de Lipinski.....	36
Tableau 07 :Classement des ligands selon les scores de docking et interactions des résidus..	38
Tableau08 : Les structures 3D des ligands avec le récepteur 5MZJ et leurs interactions.....	39
Tableau 09 : Les structures 3D des ligands avec le récepteur 7PYR et leurs interactions.....	41
Tableau 10 : Les structures 3D des ligands avec le récepteur 5N2R et leurs interactions.....	43

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction générale.....01

Chapitre I : Synthèse bibliographique

I. Généralités sur les plantes médicinales.....03

I.1. Définition des plantes médicinales.....03

I.2. Phytothérapie.....03

I.2.1. Définition de la phytothérapie.....03

I.2.2. Différents types de la phytothérapie.....04

I.2.2.1. Herboristerie.....04

I.2.2.2. Aromathérapie.....04

I.2.2.3. Phytothérapie pharmaceutique.....04

I.2.2.4. Gemmothérapie.....04

I.3. principe actif.....05

I.4. Techniques d'extractions de drogues végétales.....05

I.4.1. Infusion.....05

I.4.2. Décoction.....06

I.4.3. Macération.....06

I.4.4. Poudre végétale.....06

I.5. Les différentes formes galéniques.....06

I.5.1. Les pommade.....	07
I.6. Importance et avantages des plantes médicinales.....	08
I.7. Conservation des plantes médicinales.....	09
I.8. Présentation de plante étudiée : <i>Carthamus caeruleus L</i>	10
I.8.1. Classification de <i>Carthamus caeruleus L</i>	10
I.8.2. Description botanique de la plante.....	11
I.8.3. Répartition géographique de la plante.....	12
I.8.4. Cycle biologique.....	12
I.8.5. Parties utilisées de la plante.....	12
I.8.6. Indication thérapeutique et usage traditionnels... ..	13
I.8.7. Travaux scientifiques réalisés sur <i>Carthamus caeruleus L</i>	14
I. 8.7.1. Evaluation de l'activité cicatrisante	15
I. 8.7.2. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire.....	16
I.8.7.3.Effet antioxydant de <i>Carthamus caeruleus L</i>	16
I.8.7.4. Effet antimicrobien de <i>Carthamus caeruleus L</i>	17
I.8.8. Composition phytochimique des racines de la plante.....	17
I.9. A2A.....	20
I. 9.1. Récepteurs A2A de l'adénosine	20
I. 9.2. Les fonctions d'A2A	21
I. 9.2.1.Dans le système immunitaire.....	21
I. 9.3.Récepteurs de l'adénosine.....	22
I. 9.4.Structure des récepteurs de l'adénosine	22
I. 9.5.Ligand de A2A.....	23

I. 9.5.1. Ligands naturels.....	23
I. 9.5.2 Ligands synthétique.....	23

Chapitre II : Matériel et méthodes :

II.1. Matériel.....	25
II.1.1.Bases de données.....	25
II.1.1.1.Protéine Data Bank (PDB)	25
II.1.1.2.PubChem.....	25
II.1.2.Les logiciels.....	25
II.1.2.2. Discovery Studio.....	25
II.1.2.3. AutoDock Vina.....	26
II.1.2.4.USCF Chimera.....	26
II.2.Méthodes.....	26
II.2.1. Préparation de la protéine (récepteur)	27
II.2.2. Préparation des ligands.	29
II.2.3. Lancer le doking	29
II.2.4. Etapes de docking moléculaire.....	32

Chapitre III : Résultats et discussion

III. Résultats de l'étude <i>in silico</i>	33
III.1. Scores Docking moléculaire.....	35
III.2. Scores des interactions des résidus	35
III.3.Règle de Linpinski.....	36
III.4.Classement des ligands selon les scores Doking-interactions des résidus.....	38
III.4. Rôles biologique des biomolécules de <i>Carthamus caeruleus L.</i>	46
Conclusion et perspectives.....	51
Références bibliographiques.....	52
Annexes.....	60

Introduction générale

Introduction générale

À travers les siècles, les traditions humaines ont su développer la connaissance et l'utilisation des plantes médicinales dans l'objectif de vaincre la souffrance et d'améliorer la santé (Iserin, 2001). Grâce à l'amélioration des techniques extractives et aux progrès des méthodes d'analyses structurales pour la découverte de nouveaux principes actifs qui sont liés aux produits des métabolites secondaires. On estime que deux tiers des médicaments actuels ont une origine naturelle ou par modification d'un produit naturel qui sont largement utilisés en thérapie, essentiellement les antioxydants qui défendent contre le stress oxydatif (Kar, 2007) ou autres comme des agents préventifs anti-inflammatoires, antimicrobiens, antiseptiques, diurétiques (Newman et *al.*, 2007).

Dans certaines régions d'Algérie, en Kabylie notamment, la médecine naturelle occupe toujours une place de choix dans le traitement de nombreuses pathologies, parmi ces remèdes naturels on cite *Carthamus caeruleus L.* Les extraits des rhizomes de cette plante sont utilisés pour traiter les brûlures grâce à ces propriétés astringentes (Hamadi et *al.*, 2014). Les extraits de plantes médicinales contiennent une variété de composés phénoliques auxquels sont attribuées diverses activités biologiques dont l'activité antioxydante et antimicrobienne (Ghazghazi et *al.*, 2013).

Des études récentes indiquent que l'adénosine est en train de devenir une molécule régulatrice clé, principalement protectrice mais dans certains scénarios nuisibles, dans la physiopathologie des maladies inflammatoires. En fait, les récepteurs de l'adénosine sont exprimés de manière dense sur pratiquement tous les types de cellules impliquées dans l'orchestration d'une réponse inflammatoire/immunitaire (Khoa et *al.*, 2001).

Grâce aux multiples récepteurs de l'adénosine sur les différentes cellules immunitaires, l'adénosine peut protéger ou endommager les tissus et les organes en fonction du récepteur stimulé. Outre la régulation de la réponse inflammatoire/immunitaire, des études récentes ont souligné le rôle de l'adénosine dans la restitution tissulaire et la cicatrisation des plaies (Linden, 2001).

Les récepteurs A2A représentent le principal bras immun régulateur du système récepteur-adénosine, et il existe également un accord général sur le fait que les récepteurs A2A servent à réguler à la baisse l'inflammation et l'immunité. De nombreuses excellentes revues ont résumé

Introduction générale

le rôle joué par les récepteurs A2A dans la régulation des fonctions des différents types de cellules qui participent à l'inflammation et à l'immunité (Thiel M, 2003).

La recherche dans l'industrie pharmaceutique est un processus qui prend du temps avec un risque élevé d'échec. Pour cela, le processus de développement des médicaments a été amélioré grâce au Docking qui est une des méthodes de modélisation moléculaire, devenu un outil indispensable dans le domaine de la conception de molécules médicamenteuses dans le but de prédire les détails de l'interaction moléculaire entre une molécule et une protéine cible ayant un intérêt thérapeutique (Kurkinen et *al.*, 2018). C'est dans ce but que s'inscrit notre travail qui consiste à évaluer les effets pharmacologiques des biomolécules de *Carthamus caeruleus L* dans l'activation des récepteurs A2A et dans l'inflammation et la cicatrisation.

Ce travail est structuré de façon classique en trois parties :

1. La première partie est une étude bibliographique sur les plantes médicinales y compris une synthèse sur la présentation du *Carthamus caeruleus L.* , sur le plan botanique et indication thérapeutique et traditionnelle plus une synthèse sur le récepteur d'adénosine A2A y compris leur rôle dans l'inflammation et la cicatrisation.
2. Une seconde partie expérimentale, qui décrit les démarches méthodologiques des études *in silico* qui permette de simuler les interactions entre les 3 récepteurs de l'adénosine ; 5MZJ ,7PYR et 5N2R avec les 11 ligands utilisés dans ce travail.
3. La troisième partie décrit les résultats expérimentaux et leur discussion. Enfin, une conclusion relatant l'essentielle des résultats, accompagnée de perspectives.

Chapitre I : Synthèse bibliographique

I. Généralités sur les plantes médicinales

I. 1. Définition des plantes médicinales

La définition d'une plante médicinale est très simple. En fait, il s'agit d'une plante qui est utilisée pour prévenir, soigner ou soulager divers maux. Les plantes médicinales sont des drogues végétales dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses.

(Farnsworth et *al.*, 1986)

Environ 35 000 espèces de plantes sont employées à l'échelle mondiale à des fins médicinales, ce qui constitue le plus large éventail de biodiversité utilisé par les êtres humains. Elles sont utilisées pour leurs propriétés particulières bénéfiques pour la santé humaine (Elqaj et al., 2007 ; Dutertre, 2011).

Selon l'organisation mondiale de la santé (O.M.S 2000), en Afrique, plus de 80% de la population à recours à la médecine traditionnelle et aux plantes médicinales pour soins de santé primaire..

I. 2. La phytothérapie

I. 2.1. Définition de la phytothérapie

Le terme de phytothérapie provient du grec phyton "plante" et therapeia "traitement». Elle se définit donc comme l'utilisation des plantes pour soigner les maladies (Roger, 1990).

La phytothérapie, c'est l'emploi des plantes ou de médicaments à base de plantes pour soigner naturellement les différents maux du corps humain (Bonneval, 2006).

La phytothérapie est passée d'une thérapie basée sur des connaissances empiriques à une thérapie basée sur des données scientifiques vérifiées et contrôlées par l'étude botanique de la plante et de ses principes actifs. En plus, on ne parle de phytothérapie que lorsqu'on utilise la drogue végétale dans sa globalité ou sous des formes galéniques en excluant les principes actifs issus de celles-ci (Gruffat, 2017).

I. 2.2. Différents types de la phytothérapie

Il existe plusieurs types de phytothérapies, à utilisées en médecine, de ces différentes branches se fait entre méthodes anciennes et modernes. La phytothérapie se subdivise en herboristerie, aromathérapie, homéopathie, phytothérapie pharmaceutique, et gemmothérapie :

I. 2.2.1. Herboristerie

C'est la méthode la plus ancienne, elle consiste à utiliser la plante entière ou une partie fraîche ou séché. La préparation se repose sur des méthodes simples (décoction, macération) le plus souvent dans l'eau. Ces préparations existantes aussi sous forme plus moderne (gélule, poudre) (Strang, 2006).

I. 2.2.2. Aromathérapie

Utilisation médicinale des extraits aromatiques des plantes, ce terme provient du latin «*aroma*» signifie odeur et du grec «*thérapeia* » signifie traitement. Il s'agit donc de soigner par les huiles essentielles (Bonnafous et Catherine, 2013).

L'aromathérapie consiste en l'utilisation de concentrés de molécules de plante, via les huiles essentielles et les essences des plantes. Ces huiles se conservent environ 3 ans et sont utilisées le plus souvent à travers la peau (Zeghad, 2009).

I. 2.2.3. Phytothérapie pharmaceutique

Utilisation des produits d'origine végétale obtenue par extraction et qui sont dilués dans différents solvants, ces extraits sont dosés puis transformés sous forme sirop, goutte, gélule (Strang, 2006).

I. 2.2.4. Gemmothérapie

La gemmothérapie est une méthode thérapeutique qui utilise des bourgeons végétaux (foliaires ou floraux) mais également d'autres tissus embryonnaires vivants en voie de croissance (jeunes pousses, radicules) .Ces tissus sont obligatoirement recueillis frais et employés sous forme de macérâtes glycérimé buvables (Téteau, 1987 ; Bildstein, 1997 ; Adrienne, 2011 ; Téteau et Scimeca, 2011).

I. 3. Principe actif

Les principes actifs sont des substances chimiques qui se trouvent dans la plante médicinale agissant de façon isolée ou en association pour une action thérapeutique (Pelt, 1980). C'est-à-dire, c'est une molécule qui est contenu dans une drogue végétale ou une préparation à base de drogue végétale présentant un intérêt thérapeutique curatif ou préventif pour l'Homme ou l'animal (Vercauteren, 2011-2012). Une plante médicinale peut contenir des centaines, des milliers de principes actifs différents. Cependant toutes les plantes ne contiennent pas le même type de principe actif, et c'est la raison pour laquelle on ne produit pas le même type d'extrait à partir de toutes les plantes (Jorite, 2015).

Les principes actifs se classent en de nombreux groupes, dont trois grands groupes chez les plantes :-les poly phénols, tels que les flavonoïdes et les tanins ; -les composés azotés : tels que les alcaloïdes ; - les terpènes et stéroïdes : tels que les saponosides, les huiles essentielles (Laurant-Berthoud et *al.*, 2016).

I. 4. Techniques d'extractions de drogues végétales

Le mode de préparation conditionne la composition et la teneur en principe actif. Il existe trois étapes préalables avant l'extraction :

- 1) Le choix de la matière première : plante fraîche, plante sèche ou plante stabilisée
- 2) Le traitement préalable de la drogue : concassée, broyée plus ou moins finement selon le degré d'extraction recherché.
- 3) Le choix du solvant : l'eau, l'alcool, la glycérine, l'acétone, le méthanol etc...

L'extraction peut être effectuée par :

I. 4.1. Infusion

Elle consiste à verser de l'eau bouillante sur des plantes au moment précis ou l'eau entre en ébullition, Il faut alors couvrir le récipient et laisser infuser le temps nécessaire en dehors du feu (de dix minutes à une heure selon les plantes). Nous pouvons battre avec un fouet à thé (en bambou) ou une cuillère en bois pour accélérer la diffusion des principes actifs et oxygéner l'infusion qui n'en sera que meilleure. En filtrant avant de déguster. Nous pouvons éventuellement sucrer avec le miel (jamais de sucre blanc) (Lacoste, 2005).

I. 4.2. Décoction

Les décoctions concernent les écorces, certaines racines ou les graines très résistantes. Leur action est souvent plus puissante que celle des infusions. Quant à leur préparation, elle se réalise en plongeant dans de l'eau froide le végétal et en portant à ébullition une quinzaine de minutes. Les décoctions ont permis également de faire naître les sirops qui sont des décoctions auxquelles on a ajouté du sucre ou du miel et des formes de pommade créées par les Romains, en mélangeant une pomme râpée et du lard à une décoction concentrée (Roger Halfon, 1926).

I. 4.3. Macération

Cette technique est réservée aux substances actives de la plante qui peuvent être altérés par la chaleur, ou nécessitent un temps très long pour se dissoudre car ce sont des substances solubles à froid (Houdret, 2004).

Elle consiste à laisser la partie de la plante à utiliser dans un solvant (l'eau, alcool ou huile) pour une durée assez longue (quelques heures à quelques jours) (Morigane, 2017).

I. 4.4. Poudre végétale

La poudre s'obtient en pulvérisant une plante, soit au moulin à café, soit au mortier et au pilon, avec du gros sucre en guise de moule (Delille, 2010).

Selon Iserin et al (2001), les poudres peuvent être conservées durant 3 à 4 mois au frais dans des récipients hermétiques en verre teinté...

I. 5. Les différentes formes galéniques

Le meilleur choix de forme galénique de drogue à base de plantes se fait en fonction de sa composition chimique et des spécificités des différentes formes galéniques. (Morel, 2008).

Tableau 01 : Différentes formes galéniques.

La forme solide	La poudre : -Extraits secs -Gélules -Comprimés
La forme semi-solide	-pommade - crème
La forme liquide	Tisanes - Sirops - Hydrolats - Teinture mère - Huile essentielle

Le meilleur choix de forme galénique de drogue à base de plantes se fait en fonction de sa composition chimique et des spécificités des différentes formes galéniques. (Morel, 2008).

I. 5.1. Les pommades

La préparation Les pommades sont constituées par un excipient, simple ou composé, dans lequel sont dissous ou dispersés habituellement un ou plusieurs principes actifs. La composition de cet excipient peut avoir une influence sur les effets de la préparation et sur la libération du principe actif. Les excipients des pommades peuvent être des substances d'origine naturelle ou synthétique et être constitués par un système à une seule ou à plusieurs phases. La préparation proprement dite est réalisée par divers procédés qui aboutissent tous au mélange et à l'homogénéisation des différents produits. Dans le cas de formes contenant plusieurs phases, la phase aqueuse et la phase huileuse sont préparées au préalable chacune de leur côté avec les composés respectivement miscibles dans chacune d'elles. D'autres agents peuvent être ajoutés à la préparation comme des agents antimicrobiens, des antioxygènes, des agents stabilisants, émulsifiants ou épaississants. (Le Hir.2001)

I. 6. Importance et avantages des plantes médicinales

Les plantes médicinales sont importantes pour la recherche pharmacologique et l'élaboration de médicaments, non seulement lorsque les constituants des plantes sont utilisés directement comme agents thérapeutiques, mais aussi comme matières premières pour la synthèse de médicaments ou comme modèles pour les composés pharmacologiquement actifs (Iserin, 2001)

Selon Sofowara (1996), la médecine traditionnelle est moins chère et accessible à la majorité de la population du tiers monde. En effet, 60% à 80% de la population de chaque pays en voie de développement doit compter sur les formes de la médecine traditionnelles.

La raison fondamentale est que les principes actifs végétaux proviennent de processus biotiques répandus dans tout le monde vivant, alors que l'essentiel des médicaments de synthèse sont des xénobiotiques aux effets secondaires très mal maîtrisés (Bruneton, 2009).

L'avantage essentiel de la phytothérapie est d'éviter les effets secondaires grâce aux faibles concentrations. Généralement, les plantes médicinales d'usage courant ne provoquent que très peu d'effets indésirables (cavalier, 2009).

D'après l'O.M. S (2009), le traitement traditionnel « enlève le mal » de manière définitive alors que le traitement moderne « calme la maladie ».

Les plantes médicinales sont facilement accessibles (Gayet, 2013). Constituent une source de principes actifs qui sont exploités dans l'industrie pharmaceutique (Wikiversité, 2016).

I. 7. Conservation des plantes médicinales

Conservation et stockage Les plantes médicinales sont conservées à l'abri de la lumière, air et au sec dans des récipients en porcelaine, faïence ou verre teinté, boîtes sec en fer blanc, sacs en papier ou des caisses. Cette technique est nécessaire pour les plantes qui subissent des transformations chimiques sous l'influence des ultraviolets. Les plantes riches en produits volatiles et qui s'oxydent rapidement sont conservées dans un milieu étanche (Djeddi, 2012 ; Delille, 2010).

La méthode de séchage est la méthode de conservation la plus répandue est sous forme des bouquets des plantes, donc il faut faire des petits bouquets et la tête être suspendue en bas sur des fils à sécher le linge. Lorsque les plantes ont des graines, on prend soin de placer un sac en papier autour du bouquet qui sèche : ceci permet de récupérer les graines dans de bonnes conditions. Les fleurs et les feuilles sont sèches à partir du moment où elles deviennent cassantes pour autant s'effriter et se réduire en poudre dès qu'on la touche. Les fleurs ne doivent pas noircir. En général, il faut que les plantes gardent leur couleur d'origine. Si elles sont odorantes, elles doivent aussi garder leur parfum. On reconnaît qu'une plante est trop « vieille » au fait qu'elle n'a plus d'odeur, qu'elle ne sent plus rien. Normalement, les plantes ne se conservent pas plus d'un an. Les racines et les écorces quant à elles conservent leurs propriétés pendant deux ans (Nogaret-Eharhart, 2003).

Alors, La règle d'or à suivre absolument pour bien conserver vos plantes consiste à éviter autant que possible l'humidité et la lumière : celles-ci en effet accélèrent l'oxydation qui altère les parties de plantes qu'on a séché. Il faut éviter de les ranger dans la cuisine, où les vapeurs de cuisson créent de l'humidité. Les petits bocaux en verre teinté, fermés par des bouchons en liège conviennent si il ya de petites quantités à conserver, et si on les place à l'abri de la lumière. Sinon, des sacs en papier kraft double épaisseur qui permet de garder nos plantes au mieux. On évite en tout cas les récipients totalement hermétiques (Nogaret-Eharhart, 2003).

I. 8. Présentation de plante étudiée : *Carthamus caeruleus L*

I. 8.1. Classification de *Carthamus caeruleus L*

Le nom *Carthamus* signifie « teinture » et *caeruleus* s'applique aux fleurs « de la couleur du ciel ». Elle fait partie de 14 espèces du genre *Carthamus* de la famille des Astéracées. C'est une plante à fleurs qui a des rapports avec les chardons dont la période de floraison est du mois d'Avril jusqu'au Juillet (Quezel et Santa, 1962). Selon (Quezel et Santa, 1963) la plante appartient au tableau 02.

Tableau 02 : classification de *Carthamus caeruleus L* (Quezel et Santa, 1963).

Règne	Plante
Sous-règne	<i>Tracheobionta</i>
Embranchement	<i>Embryophyta</i>
Sous-embranchement	<i>Spermatophyta</i>
Division	<i>Magnoliophyta</i>
Classe	<i>Dicotylédones</i>
Sous-classe	<i>Asteridae</i>
Ordre	<i>Asterales</i>
Famille	<i>Asteraceae</i>
Genre	<i>Carthamus L.</i>
Espèce	<i>Carthamus caeruleus L.</i>

I. 8.2. Description botanique *Carthamus caeruleus L.*

Carthamus caeruleus L est une herbe annuelle ou bisannuelle à tige ascendante simple ou très peu rameuse de 30 à 60 cm, non ramifiées, et n'ont pas des ailes (Figure 01). (Qenzel et Santa,)1963; Mioulane, 2004).

C'est une espèce peu commune rencontrée en méditerranée dans les clairières humides des forêts, les plaines, les bords des ruisseaux, surtout dans les terrains argileux et argilo-siliceux. La hauteur de cette plante vivace varie de 30 à 150 cm. La tige est dressée et velue.

Les feuilles sont coriaces et luisantes, les supérieures sont fortement dentées et piquantes. L'inflorescence se présente sous forme d'un capitule dont les fleurs sont bleues. Les bractées de l'involucre sont aranéeuses et très piquantes. Sa période de floraison s'étale de mai à juillet. (Mioulane, 2004).

Son Rhizome est composé de racine principale qui évolue horizontalement et des racines secondaires sortent de racine principale évoluent verticalement (Freire, 2004).

Les fruits de *Carthamus caeruleus L* sont des akènes nettement plus courts que l'aigrette, subglobuleux ou obscurément tétragones, glabres et blanchâtres (Quezel et Santa, 1963 ; Boullard, 2001)

Les fleurs sont bleues, en capitules terminaux solitaires, ont une corolle tubuleuse que prolongent 5 dents à valeur de court de lobes sommitaux (Mioulane, 2004).



Figure 01 : Aspect morphologique du *Carthamus caeruleus L.*

I. 8.3. Répartition géographique

C'est une espèce rare qui peut être trouvée dans le pays de la Provence et de la Corse. Elle préfère les endroits secs et ensoleillés de la Méditerranée. Elle est originaire de l'Asie du Sud-ouest (Milouane, 2004), très répandue en Afrique de l'Est et du Nord (Algérie, Maroc, Tunisie, Libye), Australie et les Amériques, et l'Europe (Grèce, Italie, France, Portugal, Espagne) (Boullard, 2001).

En Algérie, elle est rencontrée essentiellement dans les régions côtières notamment Tipaza, Annaba, Bejaïa, Boumerdes et Sidi Belabbes ainsi que dans les hauts plateaux (Sétif).

I. 8.4. Cycle biologique

Carthamus caeruleus L est une plante herbacée vivace. Les graines germent généralement vers fin mars début avril. Les racines participent aussi à la reproduction, car elles drageonnent régulièrement. La floraison a lieu en mai-juin. La pollinisation peut être soit entomophile (par les insectes), soit anémophile (par le vent) (Mihoub et *al.*, 2017).

I. 8.5. Parties utilisées de la plante

Les racines de la plante sont utilisées dans le traitement des brûlures cutanées sous forme de crème préparée à base des racines, lavées et épluchées, bouillies dans de l'eau. La crème obtenue est appliquée directement sur la partie brûlée.

Le rhizome est la partie la plus utilisée en phytothérapie (Figure02), en raison de sa richesse en amidon et en matière grasse (Hamadi et *al.*, 2014).



Figure 02 : Les poudres de rhizome de *Carthamus caeruleus L.*(Ayad, 2018)

-a : racines avec cortex, -b : racines avec cortex, -c : Feuilles, -d : cortex.

I. 8.6. Indication thérapeutique et usage traditionnels

Utilisation traditionnelle Certains herboristes suggèrent que les racines de *Carthamus caeruleus L* peuvent être utiles pour traiter les maladies de la peau et comme un cicatrisant qui contribue à guérir les brûlures et même pour les inflammations articulaires ; les racines sont appliquées sous forme de poudre ou de crème préparé avec du lait.(Fazouane et *al.*, 2013).

Propriété pharmacologique En corrélation avec leur usage traditionnel, deux études ont été menées afin de confirmer les effets pharmacologiques de *Carthamus caeruleus L*. La première menée en 2010 par Baghiani et collaborateurs qui ont démontré une forte activité antioxydant ainsi des études faites par Benhamou et Fazouane 2013 indique que les racines de *Carthamus caeruleus L* active le phénomène de cicatrisation en cas de brûlures à différents degrés . (Baghiani et *al.*, 2010).

Son rhizome L est largement utilisé sous forme de pommade pour le traitement de brûlures cutanées. Le rhizome est particulièrement riche en amidon et en matière grasse. De plus, la teneur en saponine, substance à activité hormonale reconnu, est 0,041g de masse humide, dépassant de loin celle de certaines plantes médicinales usuelles dont le ginseng. Les crèmes élaborées selon deux formules traditionnelles (à chaud et à froid) présente des effets similaires

à celui de Biafine pommade de pharmacie utilise pour soulager les brulures. Un test réalisé sur un volontaire a confirmé l'efficacité de la crème élaboré pour le traitement de brulures cutanées pour lesquelles la plante est destinée dans la médecine traditionnelle (Hamadi et *al.*, 2014).

Pour la Préparation de crème de *Carthamus caeruleus L* procédé traditionnel :

D'après (Benhamou et Fazouane, 2013). les racines fraîches de *Carthamus caeruleus L* sont utilisées pour préparer la crème traditionnelle; elle sont nettoyées, épluchées et coupées en petits morceaux et bouillies dans l'eau pendant 12 heures puis laissées refroidir et filtrées, pour obtenir une crème prête l'utilisation (Figure03).



Figure 03 : La crème traditionnelle issue de rhizome de *carthamus caeruleus* (Benhamou et Fazouane, 2013).

I. 8.7. Travaux scientifiques réalisés sur *Carthamus caeruleus L*.

Plusieurs études ont été réalisées sur cette plante, nous pouvons citer celle de Baghiani et *al.*, (2009), dans la wilaya de Sétif, cette étude a démontré que l'extrait de racines de *Carthamus caeruleus L* est un inhibiteur efficace de xanthine oxydase et possède des propriétés, de piégeage de radicaux libres en raison de sa teneur élevée en poly phénols et flavonoïdes, ou la teneur la plus élevée en poly phénols totaux est obtenue avec la fraction acétate d'éthyle qui est de l'ordre de 75.710 ± 4.878 mg EAG/g d'extrait, ce qui est en accord avec l'étude réalisée par Arroudj et Zitoune, (2009) à Bejaia avec une teneur de 101.46 ± 1.13

mg EAG/g d'extrait et celle réalisée à Sétif par Saffidine, (2015) qui ont trouvé une teneur de 99.94 ± 3.53 mg EAG/g d'extrait, les résultats obtenus par ces deux dernières études sont très proches et nettement supérieurs à celui de Baghiani et *al.*, (2009).

En ce qui concerne les teneurs en flavonoïdes, les teneurs les plus élevées obtenues par Baghiani et *al.*, (2009) étaient avec les fractions chloroforme et acétate d'éthyle de l'ordre de 9.984 ± 0.080 , 7.065 ± 0.336 mg EAG/g respectivement, qui sont en accord avec les résultats obtenus par Belkhiri, (2009) avec des teneurs de 9.542 ± 0.079 , 6.685 ± 0.329 mg EAG/g, ces résultats se différencient dans l'étude réalisée à Bejaia par Arroudj et Zitoune, (2009) qui ont trouvé la meilleure teneur avec la fraction acétate d'éthyle. La variabilité des résultats du dosage des polyphénols et des flavonoïdes de *Carthamus caeruleus L* qui sont obtenus par les différentes études illustrent bien que la *Carthamus caeruleus L* est riche en composés phénoliques et en flavonoïdes.

I. 8.7.1. Evaluation de l'activité cicatrisante

La procédure générale comporte sur l'induction de la plaie et de la brûlure (2ème degré) dans la région d'intérêt « région dorsolombaire » des souris, et sur laquelle les pommades de *Carthamus caeruleus L*. et de référence sont appliquées par voie topique (Bensegueni et *al.*, 2007 ; Dahmani et *al.*, 2018).

Les critères d'évaluation de l'activité cicatrisante des racines de *Carthamus caeruleus L*. sur les plaies et brûlures occasionnées sont menés comme suit :

- Suivi de l'évolution pondérale des animaux mis en expérimentation.
- Evaluation de la cicatrisation des plaies incisionnelles par le calcul de la surface de la plaie, et les pourcentages de réduction de la surface des plaies traitées avec le produit de référence et celles traitées avec la crème traditionnelle et la crème d'essai (Benhamou et Fazouane, 2013).

Pourcentage de contraction de la plaie = $(\text{zone cicatrisée} / \text{surface totale}) \times 100$ Effet cicatrisant → Selon Dahmani et *al.* (2018), les pourcentages de contraction de la plaie des différents lots indiquent une élévation chaque jour. La cicatrisation la plus rapide et la plus complète de la contraction de la plaie a été observée chez les animaux traités avec la pommade de *Carthamus caeruleus L*, par rapport au produit de référence (Madécassol) et au contrôle négatif.

Par ailleurs, Benhamou et Fazouane (2013) ont indiqué qu'une préparation traditionnelle des rhizomes de *Carthamus caeruleus L.* avec du lait a un effet de guérison des plaies et des brûlures plus puissant que la pommade pharmaceutique « Madécassol » pour les plaies et « Biafine » pour les brûlures.

I. 8.7.2. Evaluation de l'activité anti inflammatoire

Plusieurs recherches rapportent que les racines de *Carthamus caeruleus* possèdent un effet anti inflammatoire (Toubane et al. 2017 ; Dahmani et *al.*, 2018 ; Bouhenni et Benkabilia, 2019).

L'activité anti-inflammatoire des extraits peut s'expliquer par la présence de composés polyphénoliques comme les tanins et les flavonoïdes. (Gonzaleztel-Gallego et *al.*, 2010).

En effet, les chercheurs ont démontré que l'extrait méthanolique de *Carthamus caeruleus* est riche en flavonoïdes, ce qui explique leur efficacité contre l'œdème. De plus, de nombreuses études semblent indiquer que les polyphénols et les flavonoïdes sont capables de moduler le fonctionnement du système immunitaire par inhibition de l'activité des enzymes qui peuvent être responsables des inflammations, (Gallego et *al.*, 2007), d'autres flavonoïdes sont capables d'inhiber l'histamine (Kim et *al.*, 2004).

I. 8.7.3. Effet antioxydant de *Carthamus caeruleus L.*

Dans l'étude de Baghiani et *al.*, (2010) portée sur les polyphénols et les flavonoïdes extraits de racines de Carduncelle bleue, ils ont trouvé que l'extrait de ces derniers est un inhibiteur efficace de la xanthine oxydase, et possède des propriétés de piégeage de radicaux libres en raison de sa teneur élevée en acides phénoliques et en flavonoïdes.

Une autre étude de Saffidine (2015) sur les activités antioxydantes des extraits organiques et aqueux issus de *Carthamus caeruleus L.*, dans laquelle, il s'est avéré que les fractions utilisées ont la capacité de piéger le radical DPPH• avec une IC50 de $6,18 \pm 0,05$ et $9,6 \pm 0,26$ µg/ml pour les fractions AcF « acétate d'éthyle feuille » et AqF « extrait aqueuse feuille », une activité supérieure à celle du standard de référence Hydroxytoluène butylé (BHT).

I. 8.7.4. Activité antimicrobienne

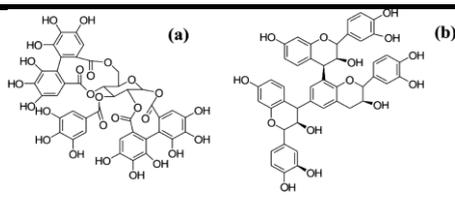
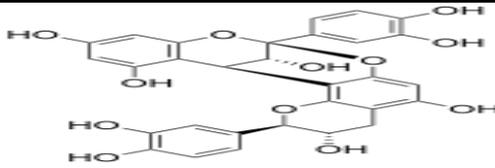
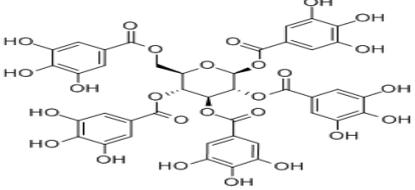
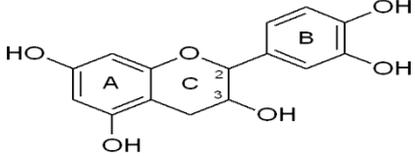
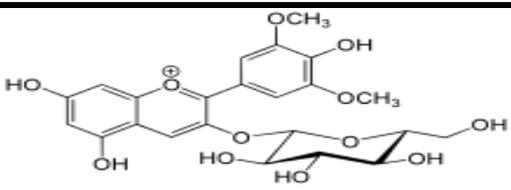
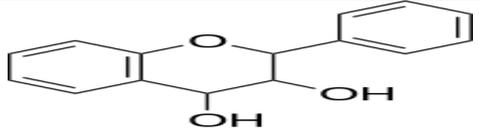
Les plantes médicinales (comme *Carthamus caeruleus L.*) constituent une source de substances bioactives pour traiter aussi bien les maladies infectieuses dans de nombreux pays du monde. En effet, grâce à leur capacité intrinsèque à résister aux microorganismes pathogènes et la large gamme d'agents antimicrobiens naturels qu'elles possèdent, les chercheurs sont menés à étudier leurs mécanismes d'action, et d'isolement des composés actifs afin de les exploiter autant qu'une bonne alternative aux médicaments chimiques pour le traitement de diverses maladies infectieuses et pour faire face aux phénomènes de résistance aux germes (Saffidine, 2013).

I. 8.8. Composition phytochimique des racines de la plante

Le criblage phytochimique de *Carthamus caeruleus L* a révélé une richesse importante en : amidon, tanins gallique, flavonoïdes, alcaloïdes, irridoides, acides gras polyinsaturés, anthocyanes, leucoanthocyanines, sennosides, saponines, glycosides et coumarines, mucilages, qui ont un pouvoir calmant sur les tissus irrigués (Hamadi et al., 2014; Dahmani et al., 2018).

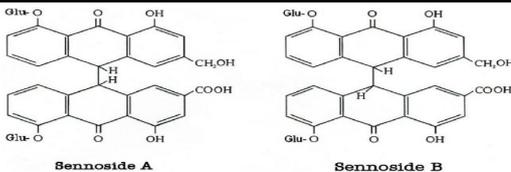
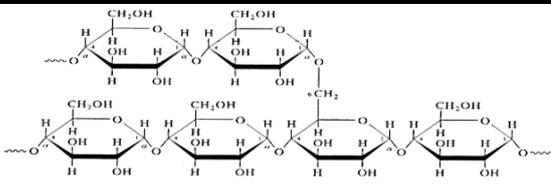
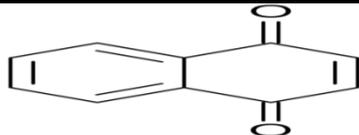
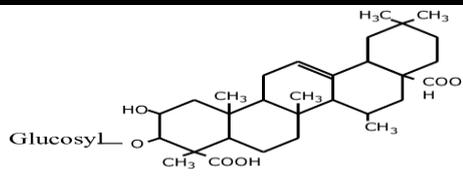
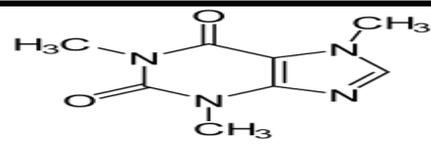
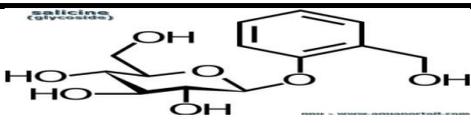
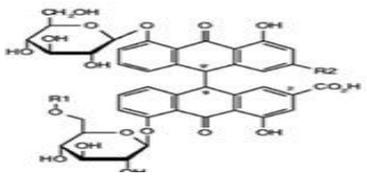
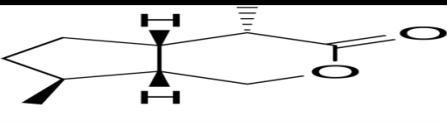
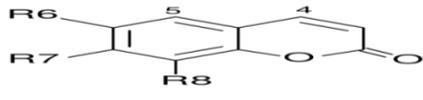
La littérature existante indique que ces composants chimiques présentent plusieurs activités pharmacologiques (Suman et al., 2010), antifongique, antirétrovirale, antitumorale, antidiabétique, anti-oxydante, anti-inflammatoire et antimicrobienne (Oh et al., 2012).

Tableau 03 : Tests phytochimiques des racines de *Carthamus caeruleus L* (Dahmani, 2018). (-) : absence de substance ; (+) : faible présence de substance ; (++) : moyenne présence de substance ; (+++) : forte présence de substance.

Substances	Précipitation ou une coloration par des réactifs spécifiques	Structure chimique
Tanins totaux	+++	
Tanins catéchiques	-	
Tanins galliques	++	
Flavonoïdes	+++	
Anthocyanes	+++	
Leucoanthocyanes	+++	

Chapitre I

Synthèse bibliographique

Sénosides	+++	 <p>Sennoside A Sennoside B</p>
Amidon	+	
Quinones Libres	+++	
Saponosides	+++	
Alcaloïdes	-	
Glucosides	+++	
Mucilage	+++	
Irridoïdes	-	
Coumarines	+++	

I. 9. A2A

I. 9.1. Récepteurs A2A de l'adénosine

L'A2AR a été cloné dans de nombreuses espèces. Sa masse moléculaire est d'environ 45 kDa et sa structure cristallographique a été récemment déterminée par rayons X (Jaakola et *al.*, 2008).

Par rapport aux A1R, les A2AR ont une affinité plus faible pour l'adénosine. Les récepteurs A2A de l'adénosine sont exprimés au niveau des poumons, de la rate, du thymus, des leucocytes, des plaquettes sanguines, des cellules endothéliales, des cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV), des myocytes cardiaques, du striatum, du bulbe olfactif ainsi que dans les neurones GABA ergique des noyaux accumbens. (sevenningsson, 1999 ; Fredholm, 2002).

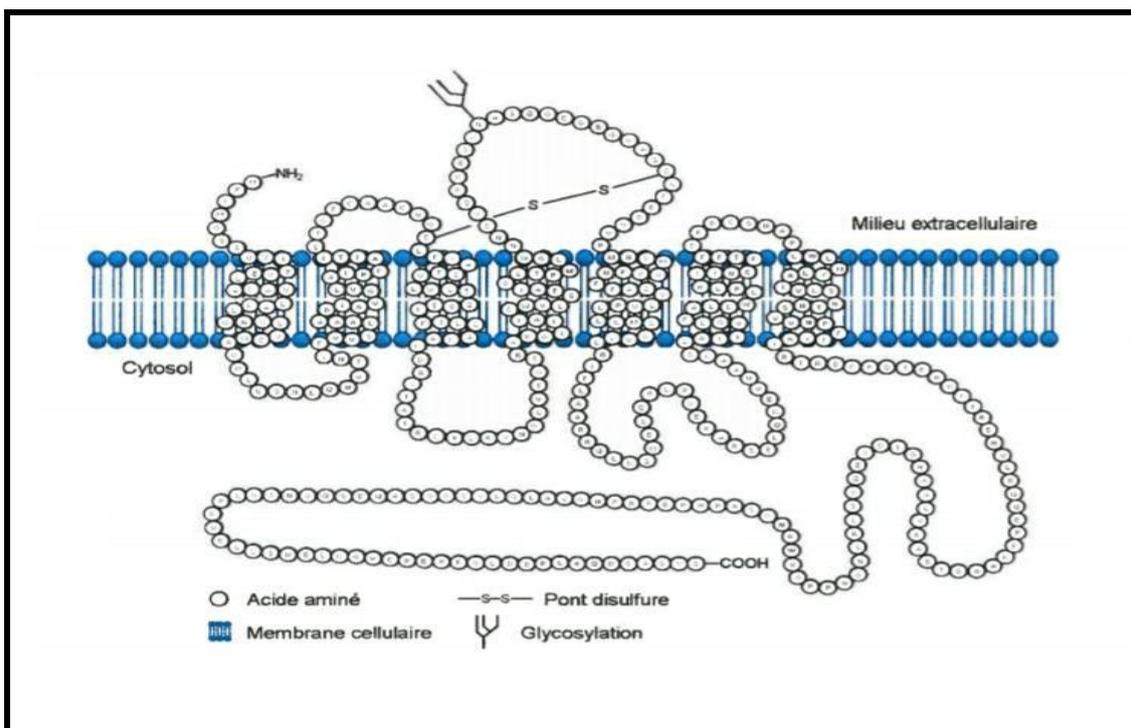


Figure 04 : Représentation schématique de récepteur A2a de L'Adénosine (Mathieu Boucher, 2005).

I.9.2. Les fonctions d'A2A

Les récepteurs A2A de l'adénosine ont plusieurs fonctions dans différents systèmes :

I.9.2.1. Dans le système immunitaire

Les A2AR sont exprimés dans presque toutes les cellules immunitaires comprenant les lymphocytes, les monocytes, les macrophages ainsi que les cellules dendritiques (Sitkovsky et al., 2004).

L'activation des A2AR inhibe l'inflammation (Figure 05) et les lésions de reperfusion dans différents tissus tels que le foie (Day et al., 2004), les reins (Day et al., 2005), le cœur et l'intestin (Odashima et al., 2005).

Via l'activation des A2AR, l'adénosine peut inhiber l'activation et la prolifération des cellules T ainsi que la production des cytokines inflammatoires comme IL-2 (Erdmann et al., 2005), en favorisant la production des cytokines anti-inflammatoires. Dans les cellules T CD4+, les agonistes ATL-146e et ATL-313 des A2AR réduisent la production d'interféron- γ (INF γ) et modulent les récepteurs des cellules T (TCR), limitant ainsi l'activation des cellules T et des macrophages pendant l'inflammation (Lappas et al., 2005).

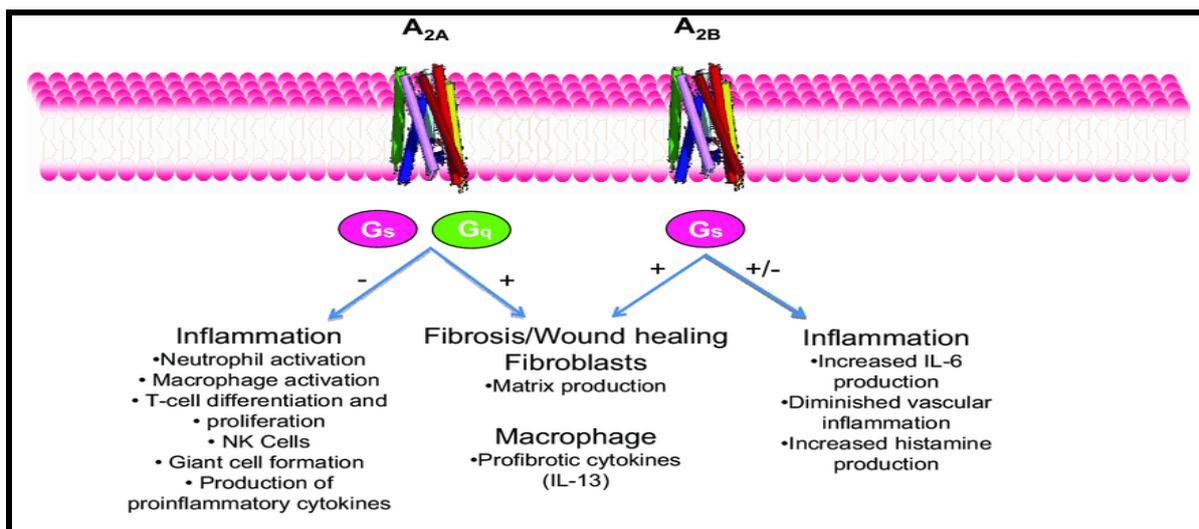


Figure 05 : Le rôle des récepteurs de l'adénosine A 2A et A 2B dans la cicatrisation et l'inflammation (Cronstein, 2011).

I.9.3. Récepteurs de l'adénosine

Les récepteurs de l'adénosine font partie de la super famille des récepteurs couplés aux protéines G. Ils ont été classés en quatre types, les A1R, A2AR, A2BR et A3R, en fonction de leur séquence primaire et de leurs propriétés pharmacologiques (Fredholm et *al.*, 2001; Ralevic and Burnstock, 1998; Sebastiao et Ribeiro, 2009).

Ces récepteurs ont été clonés à partir d'une grande variété de types cellulaires, dans plusieurs espèces, et ont pu être exprimés dans divers modèles cellulaires. Avant les années 80, on utilisait surtout des tests fonctionnels pour étudier l'effet des ligands sur l'animal ou la genèse de seconds messagers. Actuellement, on utilise des lignées cellulaires transfectées ou des animaux génétiquement modifiés pour l'étude de l'expression ou l'étude fonctionnelle de ces récepteurs (Yaar et *al.*, 2005). Dans cette travail nous avons choisi l'adénosine A2a pour étudier leur potentiel activateur à partir des biomolécules de *Carthamus caeruleus L* *in silico*.

I. 9.4. Structure des récepteurs de l'adénosine

Les récepteurs de l'adénosine sont caractérisés par une structure formée d'une seule chaîne polypeptidique comprenant sept hélices transmembranaires, avec une partie amino(N)-terminale extra-cellulaire et une partie carboxy(C)-terminale cytosolique (Costanzi S et *al.*, 2007). Ces hélices, constituées de 25 à 30 résidus d'acides aminés, sont connectées par six boucles comprenant trois boucles intra-cellulaires et trois boucles extra-cellulaires. Les régions extra-cellulaires contiennent des sites pour les modifications post- traductionnelles comme la glycosylation. Les A1R et A3R contiennent également des sites pour la palmitoylation dans le domaine C-terminal. Les A2AR possèdent un long segment C-terminal de plus de 120 acides aminés qui ne sont pas indispensables pour le couplage à la protéine G mais qui peuvent servir comme sites de fixation pour d'autres protéines accessoires (Zezula and Freissmuth, 2008). Les homologies de séquence pour les récepteurs humains de l'adénosine sont de 49 % entre les A1R et A3R, et de 59 % entre les A2AR et A2BR. Dans les A3R, le résidu Histidine dans l'hélice 6 est absent mais un autre résidu Histidine est présent, à un autre emplacement, à l'intérieur de l'hélice 3. L'implication de ces résidus Histidine dans la fonction de reconnaissance et/ou l'activation du récepteur a été démontrée par mutagenèse dirigée (Kim et *al.*, 2003 ; Costanzi S et *al.*, 2007;).

I. 9.5.Ligands d'A2a

La liaison de l'agoniste au récepteur est l'un des événements clés nécessaires pour surmonter la barrière énergétique d'activation et augmenter l'occupation du ou des états conformationnels capables de lier les protéines G hétérotrimériques (Manglik et al., 2015 ;Ye et al., 2016 ; Prosser et al., 2017).

A2A R est l'un des seuls récepteurs pour lesquels un état intermédiaire-actif lié à un agoniste a été cristallisé (Lebon et al., 2011b ; Xu et al., 2011).

I. 9.5.1.Ligands naturels

Les antagonistes xanthiques, comme la théophylline (Hauber et al,1996), la théobromine (Fischer 1882) et la caféine (Figure 06), (Rieger,J.M. et al. (2001), sont non spécifiques et ont une affinité de l'ordre du micro molaire pour les A2AR.

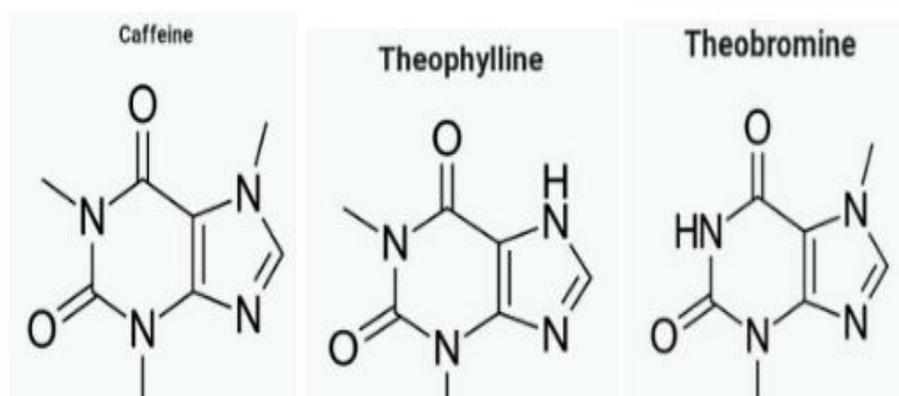


Figure 06 : structure chimique des ligand naturelle (pubchem,2022).

I. 9.5.2.Ligands synthétiques

Les agonistes des A2AR sont des dérivés de l'adénosine obtenus généralement par substitution en C2 sur son groupement adénine ou en 5' sur son groupement ribose . La substitution par des groupements amides alkyles en 5' de l'adénosine, comme dans l'agoniste non spécifique NECA (5'-N-ethylcarboxyamido adénosine)(Lebon 2011), augmente considérablement l'affinité des agonistes sur tous les récepteurs de l'adénosine. Cette approche a été utilisée également pour générer CGS21680 (2-[p-(2-carbonyl-ethyl)-phényléthylamino]-5'-N-ethylcarboxyadénosine) qui est un agoniste modérément spécifique

les A2AR chez le rat avec un K_i de 27 nM (140 fois plus spécifique pour l'A2AR que pour l'A1R) (Fredholm et al., 2001; Gao et al., 2003).

L'agoniste spécifique ATL146e (4-[3-[6-amino-9-(5-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydroxy-tetrahydro-furan-2-yl]-9H-purin-2-yl]-prop-2-ynyl] -cyclohexanecarboxylic acid methyl ester) présente, avec son K_i de 0.5 nM, une affinité 50 fois plus forte pour l'A2AR que CGS21680 qui est l'agoniste de référence (Rieger et al., 2001).

Les principaux antagonistes des A2AR sont des dérivés des bases xanthiques tels que ZM241385 (4-(2-[7-amino-2-[2-furyl]-[1,2,4]triazolo[2,3-a][triazin--5-yl-amino]ethyl)phénol) (Doré 2011) et SCH58261 (5-amino-7-(2-phenylethyl)-2(2-furyl)-pyrazolo[4,3-e]-1,2,4-triazolo [1,5-c]pyrimidine). Ce dernier est le plus spécifique avec une affinité de l'ordre du nanomolaire. ZM241385 fixe également les A2BR mais avec une affinité plus faible (Poucher et al., 1995; Ongini et al., 1999).

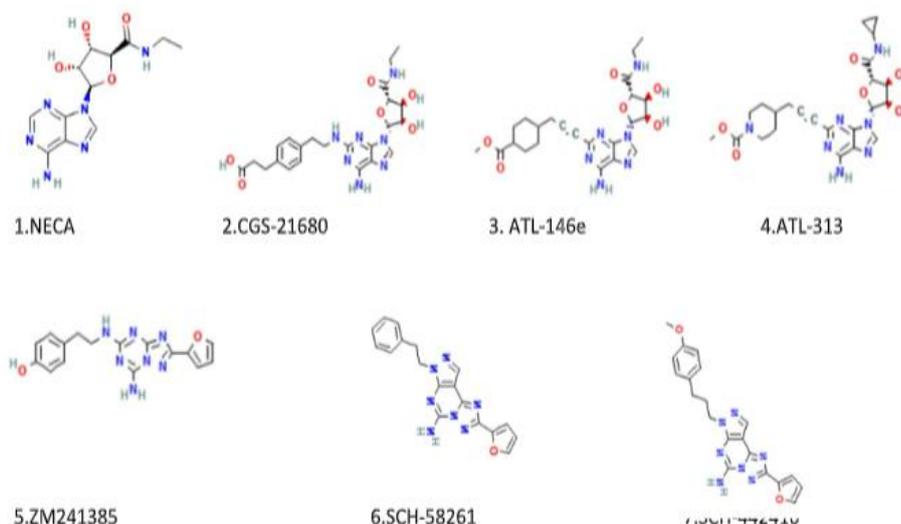


Figure 07: agonistes et antagonistes de récepteur A2a (pubchem,2022).

Chapitre II : Matériel et méthodes :

II.1. Matériels

II.1.1. Bases de données

II.1.1.1. Banque de données sur les protéines RCSB(PDB)

Cette ressource est alimentée par les informations d'archives de la Protein Data Bank sur les formes 3D des protéines, des acides nucléiques et des assemblages complexes qui aident les étudiants et les chercheurs à comprendre tous les aspects de la biomédecine et de l'agriculture, de la synthèse des protéines à la santé et aux maladies.

Le RCSB PDB s'appuie sur les données en créant des outils et des ressources pour la recherche et l'enseignement en biologie moléculaire, biologie structurale, biologie computationnelle. (RCSB PDB ,2022).

Protein Data Bank [http : http://www.pdb.org/](http://www.pdb.org/)

II.1.1.2. PubChem

La base de données PubChem a été utilisée pour retrouver les structures 3D des médicaments Utilisés dans cette étude. Elle contient principalement des petites molécules, mais aussi des molécules plus grandes comme des nucléotides, des glucides, des lipides, des peptides et des macromolécules modifiées chimiquement. PubChem rassemble des informations sur les structures chimiques, les identifiants, les propriétés chimiques et physiques, les activités biologiques, les brevets, les données sur la santé, la sécurité et la toxicité et bien d'autres encore (Pubchem ,2022). [PubChem :https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)

II.1.2. Les Logiciel

II.1.2.1. Discovery Studio visualizer

Le visualiseur BIOVIA Discovery Studio est une application de modélisation moléculaire gratuite et riche en fonctionnalités pour la visualisation, le partage et l'analyse des données sur les protéines et les petites molécules. Les experts et leurs collègues peuvent échanger des résultats de manière transparente et efficace, sans perte de temps ni d'informations scientifiques.(Biovia-discovery-studio ,2022) BIOVIA Discovery Studio Visualizer: <https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer> download.

II.1.2.2. Auto Dock Vina

AutoDock Vina est une nouvelle génération de logiciel d'accueil du Molecular Graphics Lab. Il permet des améliorations significatives de la précision moyenne des prédictions du mode de liaison, tout en étant jusqu'à deux ordres de grandeur plus rapide qu'AutoDock (AutoDock ,2022).

<http://vina.scripps.edu/download.html/>.

II.1.2.3.UCSF Chimera

UCSF Chimera est un système de visualisation et d'analyse moléculaire hautement extensible et interactif. Chimera peut lire les structures moléculaires et les données associées dans un grand nombre de formats, afficher les structures dans une variété de représentations et générer des images et des animations de haute qualité adaptées à la publication et à la présentation. De plus, Chimera fournit des outils pour : afficher des cartes de densité et analyser les données de microscopie ; utiliser les informations de symétrie pour l'affichage des structures d'ordre supérieur ; afficher plusieurs alignements de séquences, avec diaphonie entre les séquences et les structures ; et permettre l'analyse des trajectoires de dynamique moléculaire et des résultats d'amarrage.(USCF Chimera ,2022)

<https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/olddownload.html>

II.2.Méthodes

Pour suivre les recherches en cours, nos recherches actuelles visent à trouver des thérapies naturelles efficaces à partir des molécules bioactives de *Carthamus cearuleus L* pour traiter ou étudier le potentiel activateur de récepteur A2A. La méthode de docking ou d'amarrage moléculaire peut montrer un meilleur effet activateur sur les récepteurs utilisées dans cette étude.

Nous avons réalisé un docking de 11 candidats activateurs de A2A ; récepteurs de l'adénosine : Caryophyllene oxide (CPO) ; Caryophyllenol 2 (CP2) ; 1,3- cycloocatadine (COD) ; 1,13- tetradecadiene (TDD) ; Myristic acide (MA) ; Linoleic acide (LA) ; 1, Pentodecene (PD) ; Heneicosane (21A) ; Heptacosane (27A) ; Heptadecane (17A) ; Carlina oxyde (CO).

II.2.1 Préparation des protéines (récepteurs)

Notre recherche est basée sur les structures cristallines de protéine étudiée avec des molécules de ligand liées. Cette structure a été obtenue à partir de banque de données protéique (RCSB Protéine Data Bank (PDB)). Nous avons travaillé avec 3 structures 3D d'A2A récepteur de l'adénosine

1. A2A adenosine receptor A2AR-StaR2-bRIL in complexe with theophylline.
2. adenosine A2A receptor (A2A-PSB1-bRIL) in complexe with preladenant conjugate PSB-2115.
3. A2A adenosine receptor A2AR-StaR2-bRIL in complexe with PSB36 at 2.8Å° resolution.

Pour la préparation de ces récepteurs il faut :

1. Eliminer les molécules d'eau.
2. Ajouter les hydrogènes polaires par Discovery Studio visualizer.

Les 3 structures ont été téléchargées à partir de la Banque de données protéique (RCSB PDB ; 5MZJ ; 7PYR ; 5N2R) sous format PDB, Puis importées dans le programme Discovery Studio 2020, pour détecter l'emplacement du site de liaison. (Figure 08,09,10)

Ligand naturel : PSB-2115

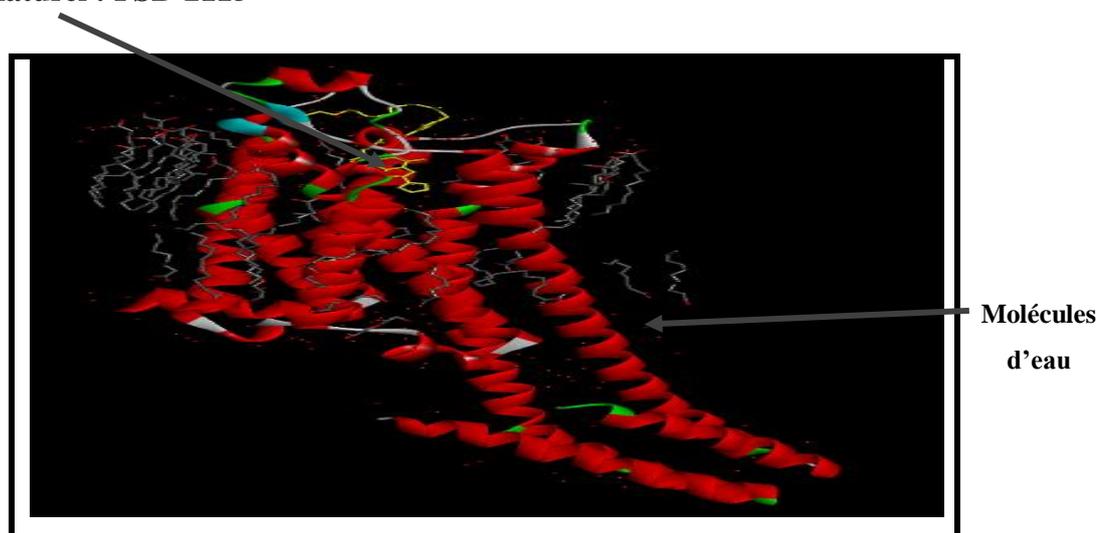


Figure 08 : structure 3D de 7PYR, Obtenue par le logiciel :BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2020.

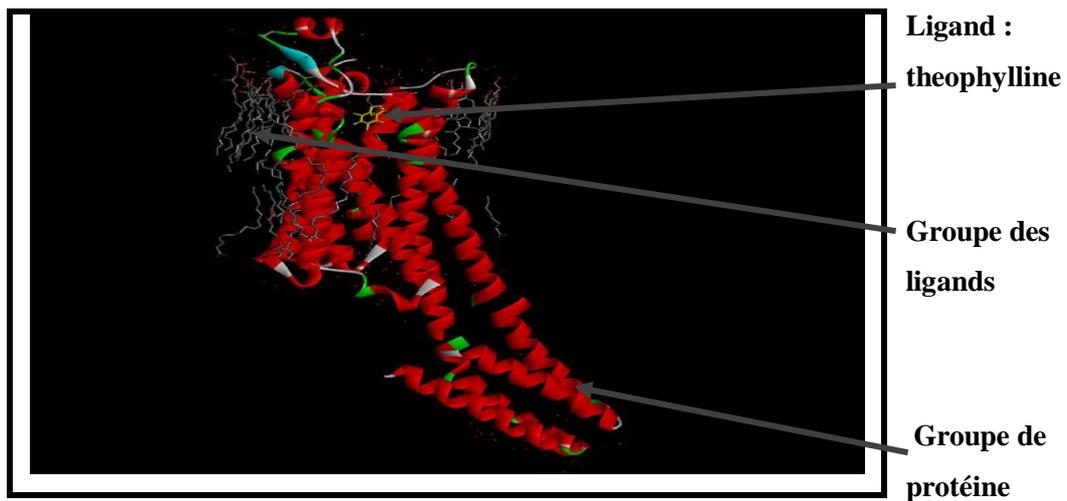


Figure 09 : structure 3D de 5MZJ, Obtenue par le logiciel :BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2020.

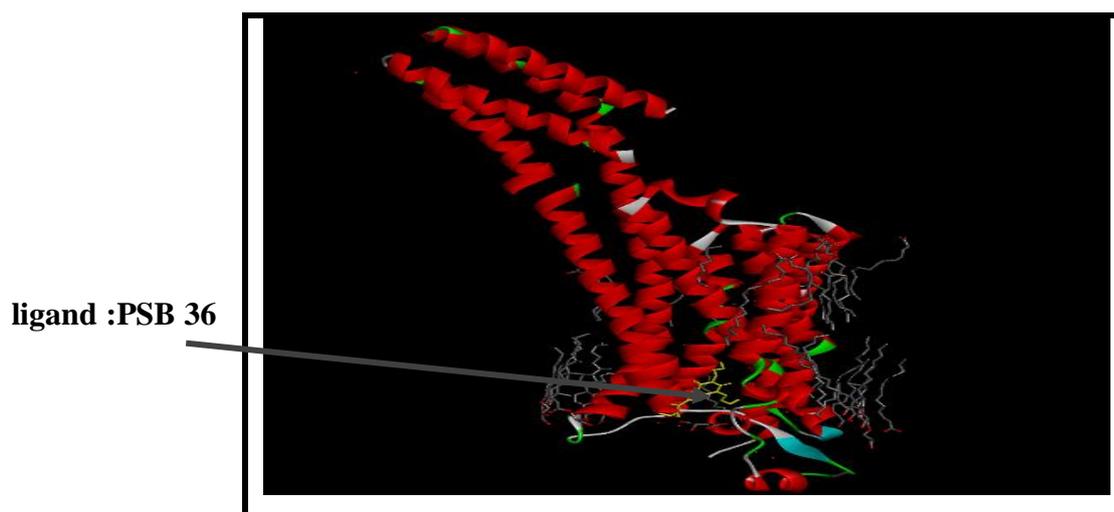


Figure 10: structure 3D de 5N2R, Obtenue par le logiciel :BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2020.

II.2.2. Préparation de ligand

Les structures 3D des ligands ou molécules thérapeutiques de la plante étudiée (les 11 structures) ont été téléchargés à partir de la banque de données PubChem au format SDF. Ensuite, tous les fichiers sdf ont été convertis en fichiers PDB à l'aide du logiciel UCSF Chimera.

II.2.3. Lancer le docking

1. ouvrir UCSF Chimera.
2. cliquer sur **files** puis **open** et choisir le dossier de récepteur et de ligands.
3. cliquer sur **Tools** puis **Surface/Binding analysis** puis ouvrir **Autodock vina**.
4. L'étape suivante c'est l'exécution des instructions pour calculer l'affinité entre les différents types d'atomes de la protéine et le ligand ; remplir les informations nécessaires pour **Autodock vina** : récepteur, ligands, taille, centre, La boîte est alors centrée sur le ligand référence et ses dimensions sont proportionnellement à la taille de ligand étudié.
5. cliquer sur OK pour lancer le docking. (Figure11,12,13,14)

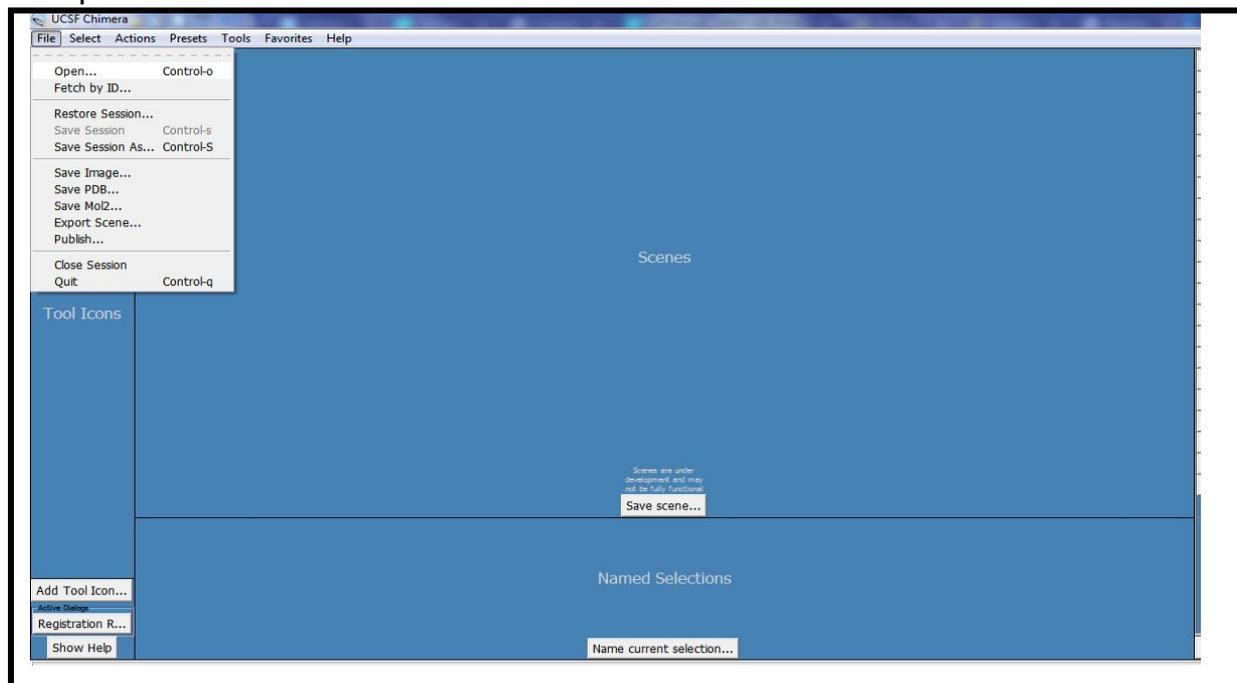


Figure 11 : première étape de Doking.

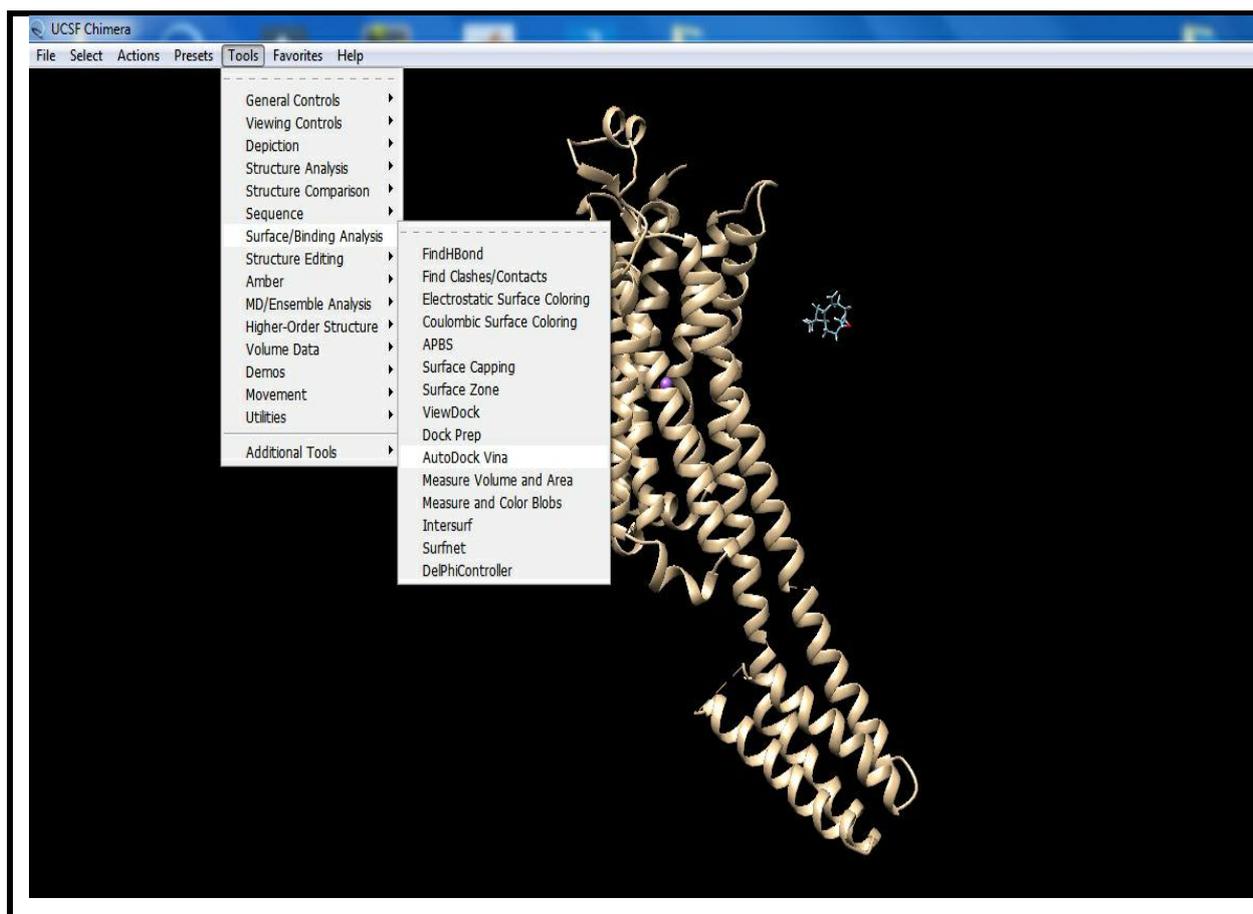


Figure 12: Etape 02 pour lancer le doking.

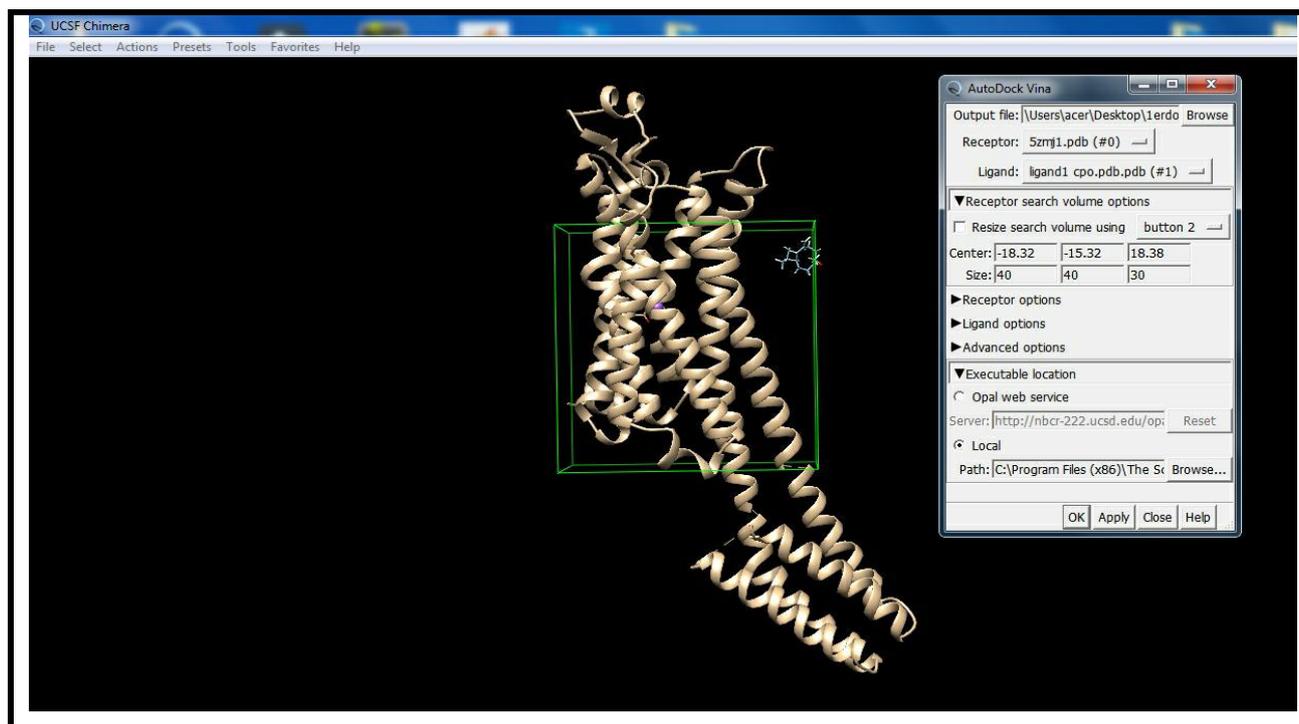


Figure 13: Etape 03 pour lancer le doking.

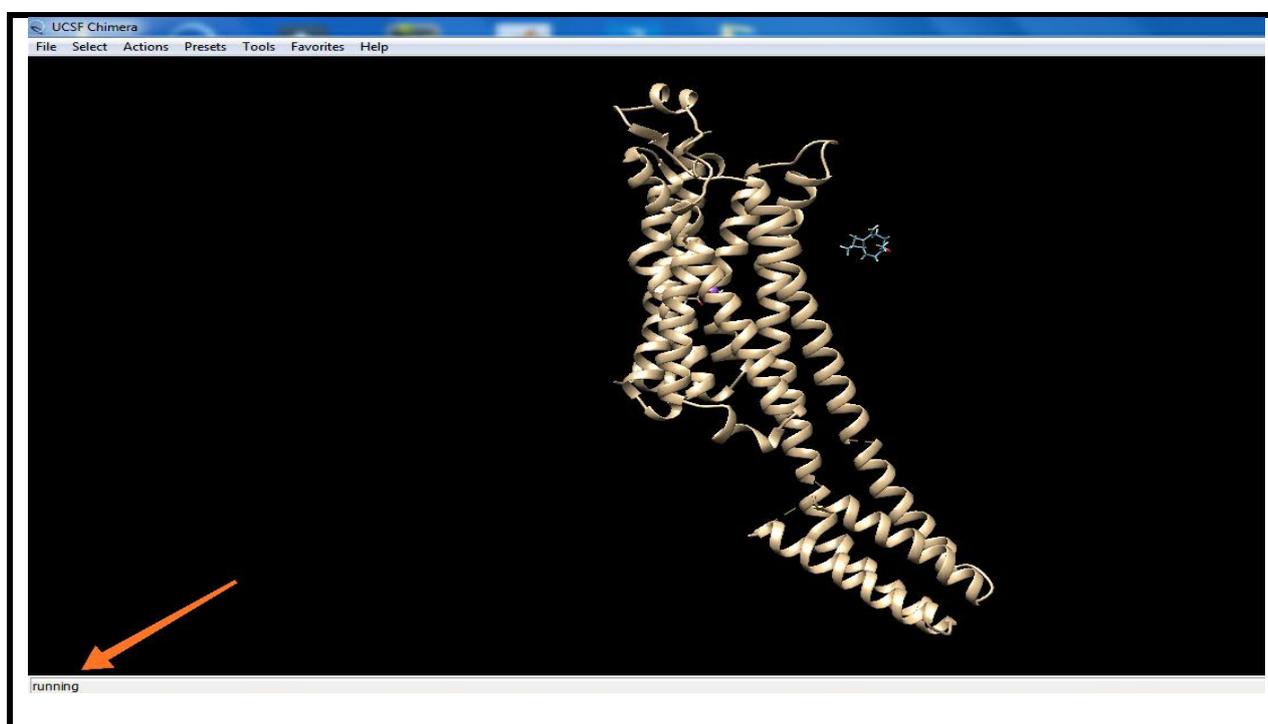
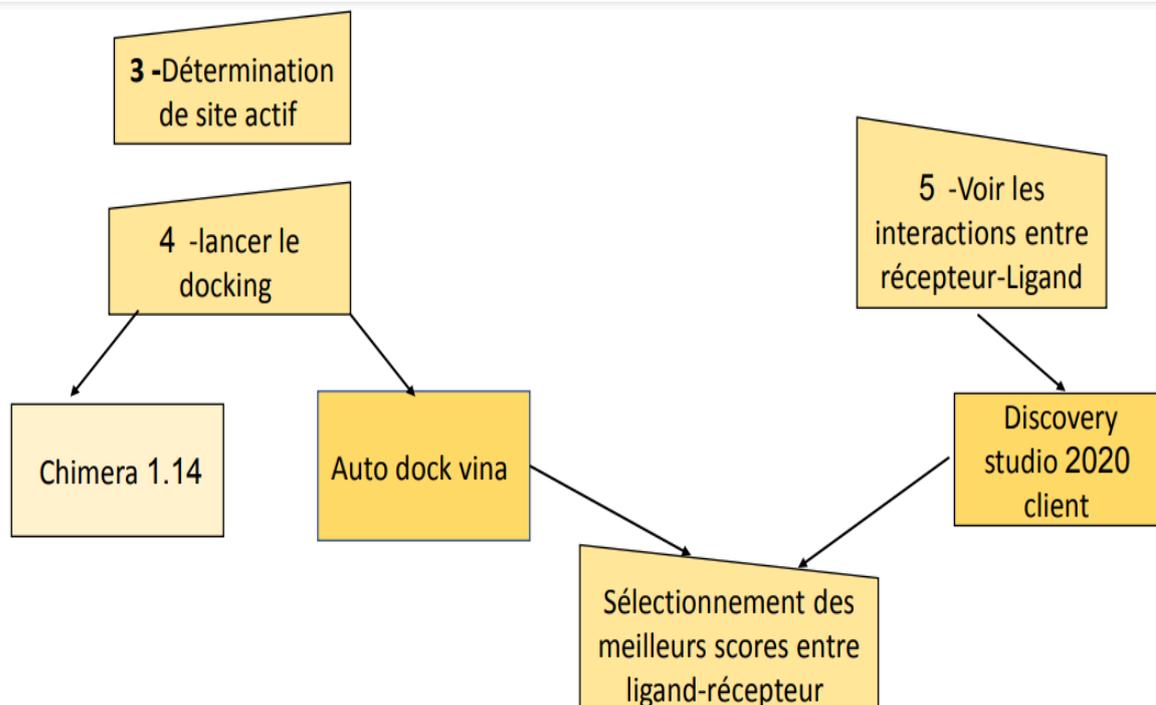
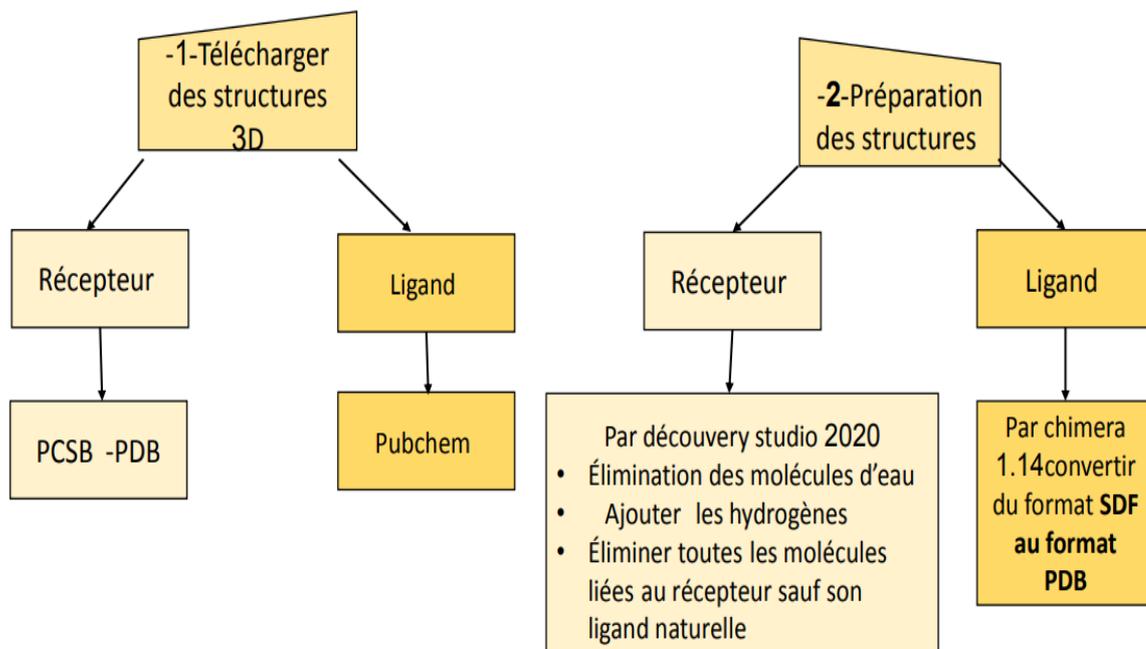


Figure 14: dernière étape pour le doking.

Les étapes de docking moléculaire :



Chapitre III : Résultats et discussion :

- Les interactions des 3 structures 5MZJ,7PYR,5N2R avec leurs propres ligands sont illustrés dans le tableau 04.
 - La comparaison des scores et des interactions de l'ensemble des ligands avec les 3 récepteurs après docking sont illustrés dans le tableau 05.
 - Les résultats des calculs des propriétés physicochimiques des ligands de *Carthamus caeruleus* L. selon la règle de cinq de Lipinski sont illustrés dans le tableau 06.
 - le classement des ligands selon les scores de docking et interactions des résidus sont illustrés dans le tableau 07.
 - Les structures 3D des 4 meilleurs ligands avec le récepteur 5MZJ et leurs interactions sont illustrées dans le tableau 08.
- Les structures 3D des 4 meilleurs ligands avec le récepteur 7PYR et leurs interactions sont illustrés dans le tableau 09.
- Les structures 3D des des 4 meilleurs ligands avec le récepteur 5N2R et leurs interactions sont illustrés dans le tableau 10.
- Les résultats des scores après le docking moléculaire des différents ligands avec le récepteur 5MZJ sont répertoriés dans Annexes 1.
- Les résultats des scores après le docking moléculaire des différents ligands avec le récepteur 7PYR sont répertoriés dans Annexes2.
- Les résultats des scores après le docking moléculaire des différents ligands avec le récepteur 5N2R sont répertoriés dans Annexes 3.

Tableau 04 : interactions de 5MZJ, 7PYR, 5N2R avec leurs propres ligands.

<u>5MZJ</u>	<u>7PYR</u>	<u>5N2R</u>	<u>×3</u>	<u>×2</u>
Ile A:66	Ile A:66	Ile A:66	Ile A:66	Ser A:67
Val A:84	Ser A:67	Ser A:67	Leu A:85	Val A:84
Leu A:85	The A:68	Val A:84	Phe A:168	His A:264
Phe A:168	Gly A:69	Leu A:85	Glu A:169	Tyr A:271
Glu A:169	Leu A:85	Phe A:168	Met A:174	
Met A:174	Phe A:168	Glu A:169	Met A:177	
Met A:177	Glu A:169	Met A:174	Trp A:246	
Trp A:246	Met A:174	Met A:177	Leu A:249	
Leu A:249	Met A:177	Trp A:246	An A:253	
Asn A:253	Trp A:246	Leu A:249	Met A:270	
Met A:270	Leu A:249	Ile A:252	Ile A:274	
Ile A:274	His A:250	Asn A:253		
	Asn A:253	Thr A:256		
	His A:264	His A:264		
	Ala A:265	Met A:270		
	Pro A:266	Tyr A:271		
	Leu A:267	Ile A:274		
	Met A:270	Ala A:277		
	Tyr A:271	His A:278		
	Ile A:274			
Nombre d'interactions ¹²	21	19	11	4

Tableau 05 : comparaison des scores et des interactions de l'ensemble des ligands avec les 3 récepteurs après docking

Ligand	Score-docking Kcal/mol			Score-interactions des résidus			Stabilités des scores dans les 3 modèles	Loie de lipinski n/5	Total
	5MZJ	7PYR	5N2R	5MZJ	7PYR	5N2R			
CPO	-6	-5	-4.3	0.8	0.75	0.33	2/3	5/5	
CP2	-6.3	-5.8	-3.7	0.8	0.7	0.22	2/3	5/5	
COD	-5.7	-5.6	-4.5	1	1	0.16	2/3	5/5	
TDD	-5.1	-5.8	-3.3	0.84	1	0	2/3	3/5	
MA	-5	-6	-3.9	0.76	0.73	0.125	2/3	3/5	
LA	-5.5	-6.8	-4.8	0.71	0.83	0.125	2/3	3/5	
PD	-5.3	-5.3	-3.6	0.75	0.92	0	2/3	3/ 5	
21A	-6	-6	-6.5	0.92	0.95	0.84	2/3	3/5	
27A	-7.2	-6.6	-2.8	0.75	0.92	0.25	2/3	3/5	
17A	-5.9	-5.1	-4.4	0.92	0.81	0.11	2/3	3/5	
CO	-6.9	-7.3	-4.1	0.91	1	0.16	2/3	5/5	

Tableau 06: Résultats des calculs des propriétés physicochimiques des ligands de *Carthamus caeruleus L.* selon la règle de cinq de Lipinski.

Ligand	Masse moléculaire (≤ 500 daltons)	Banded'hydrogène (HBD) (≤ 5)	Banded'hydrogène (HBA) (≤ 10)	LOG P (≤ 5)	Nombre de rotules (≤ 5)	
Caryophyllene oxide	220,35	0	1	3.6	0	5/5
Caryophyllenol 2	220,35	1	1	3.1	0	5/5
1,3-cycloocatadin	108,19	0	0	3.3	0	5/5
1,13-tetradecadien	194,36	0	0	6.8	11	3/5
Myristic acid	288,37	1	2	5.3	12	3/5
Linoleic acid	280,4	1	2	7.05	14	3/5
1,Pentodecen	210,4	0	0	8.4	12	3/5
Heneicosane	296,6	0	0	10.65	18	3/5
Heptacosane	380,7	0	0	13.6	24	3/5
Heptadecane	240,5	0	0	8.69	14	3/5
Carlinaoxyde	182,22	0	1	3.3	2	5/5

La règle de Lipinski fonde les propriétés pharmacocinétiques des médicaments telles que l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion sur des propriétés moléculaires spécifiques telles que :

- Pas plus de 5 donneurs de liaisons hydrogène
- Pas plus de 10 accepteurs de liaisons hydrogène
- Masse moléculaire inférieure à 500 Da
- Coefficient de partage inférieur à 5
- LogP est un élément important des recommandations de la règle des 5 de Lipinski, qui prédit

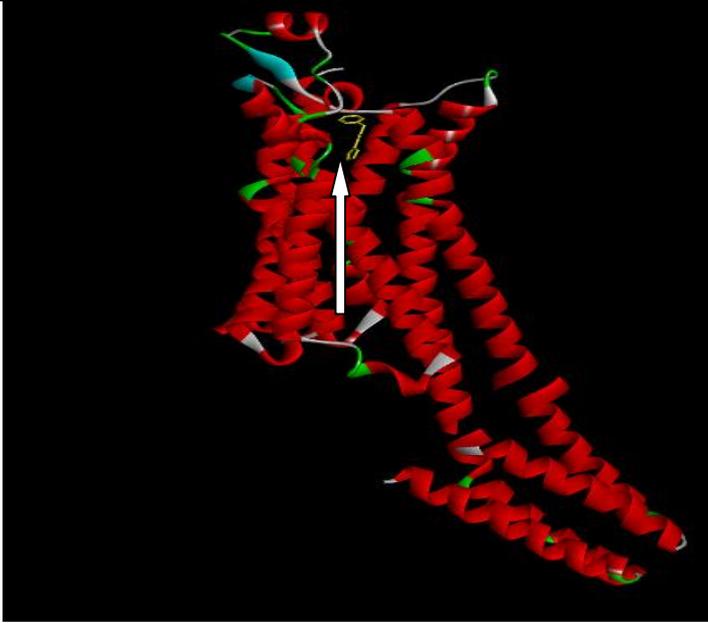
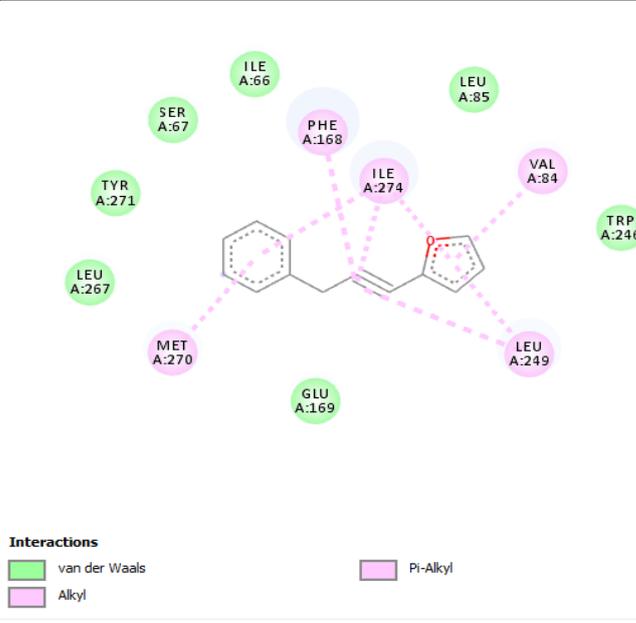
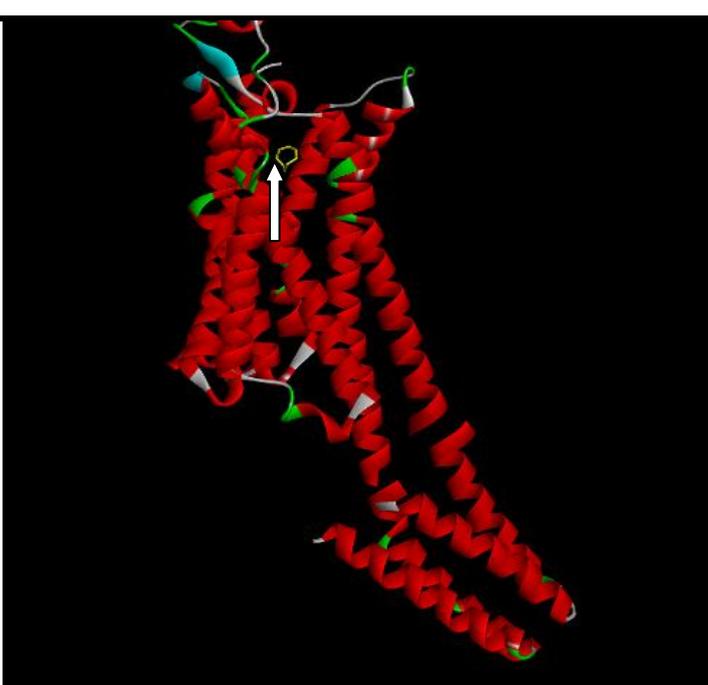
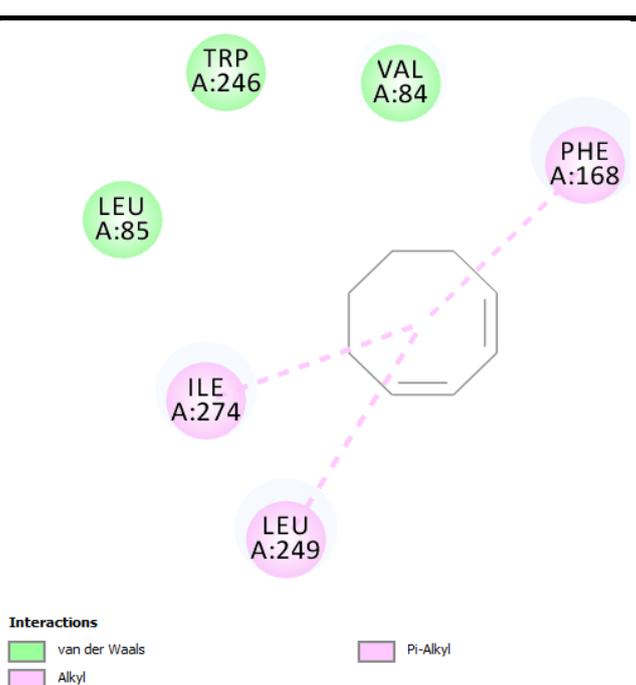
L'aspect médicamenteux d'un nouveau composé synthétique. Selon la règle de 5 de Lipinski, un médicament oral doit avoir une valeur LogP moins de 5, idéalement entre 1,35 et 1,8 pour une bonne absorption orale et intestinale.

La violation de 2 ou plus de ces conditions prédit qu'une molécule est un médicament non disponible par voie orale. Le nom de « règle de cinq » vient du fait que toutes les conditions ont des multiples de 5 comme conditions déterminantes. (Lipinski et al., 2001)

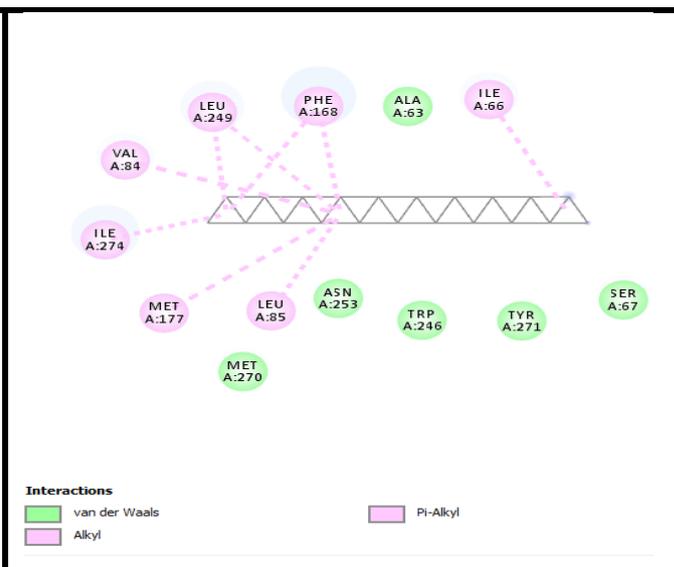
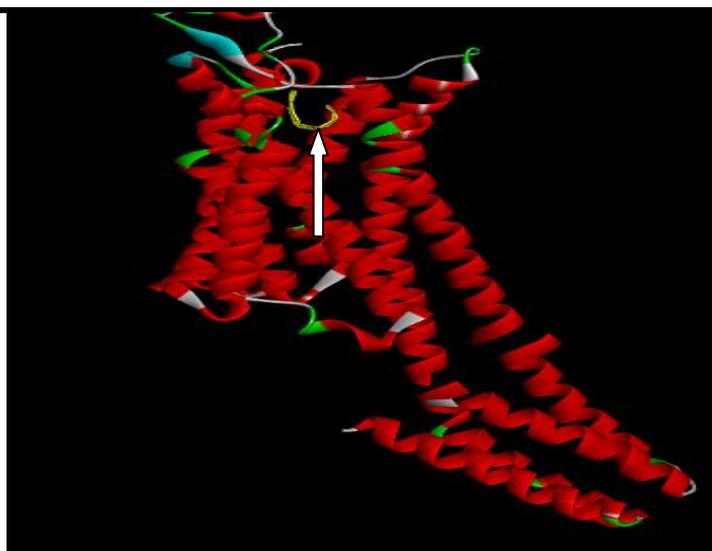
Tableau 07 : Classement des ligands selon les scores de docking et interactions des résidus.

Ligand	Score-DOCKING Kcal/mol			Score-interaction			Lipinski's rule of 5	Classement
	5ZMJ	7PYR	Moyenne	5MZJ	7PYR	Moyenne		
CO	-6.9	-7.3	-7.1	0.91	1	0.96	5/5	1/2
COD	-5.7	-5.6	-5.65	1	1	1	5/5	1/2
21A	-6	-6	-6	0.92	0.95	0.94	3/5	3
TDD	-5.1	-5.8	-5.45	0.84	1	0.92	3/5	4
17A	-5.9	-5.1	-5.5	0.92	0.81	0.87	3/5	5
27A	-7.2	-6.6	-6.9	0.75	0.92	0.84	3/5	6
PD	-5.3	-5.3	-5.3	0.75	0.92	0.84	3/5	7
LA	-5.5	-6.8	-6.15	0.71	0.83	0.77	3/5	8
CPO	-6	-5.8	-5.5	0.8	0.75	0.78	5/5	9
CP2	-6.3	-5	-6.05	0.8	0.7	0.75	5/5	10
MA	-5	-6	-5.5	0.76	0.73	0.75	3/5	11

Tableau 08 : Les structures 3D des 4 meilleurs ligands avec le récepteur 5MZJ et leurs interactions.

Structure 3D ligands-Recepteurs	Interactions ligands-Recepteurs
Carlina oxide (CO) + 5MZJ	
	 <p>Interactions</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ van der Waals ■ Alkyl ■ Pi-Alkyl
1,3-cyclooctadine (COD) + 5MZJ	
	 <p>Interactions</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ van der Waals ■ Alkyl ■ Pi-Alkyl

Henicosane (21A) + 5MZJ



1,13-tetradecadiene (TDD) + 5MZJ

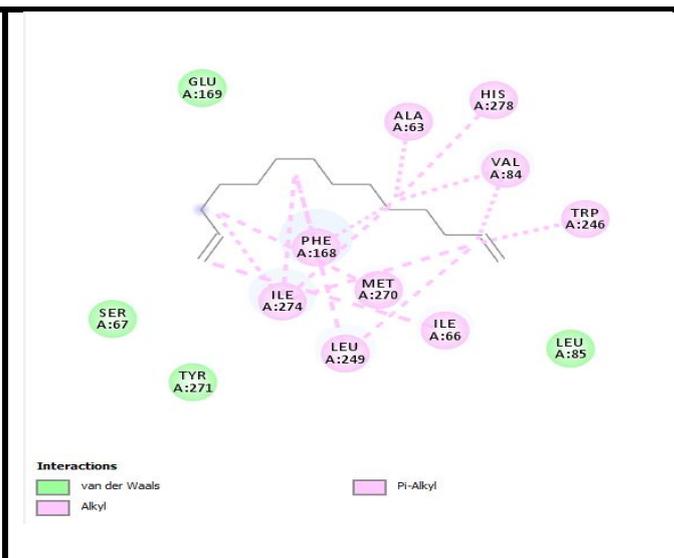
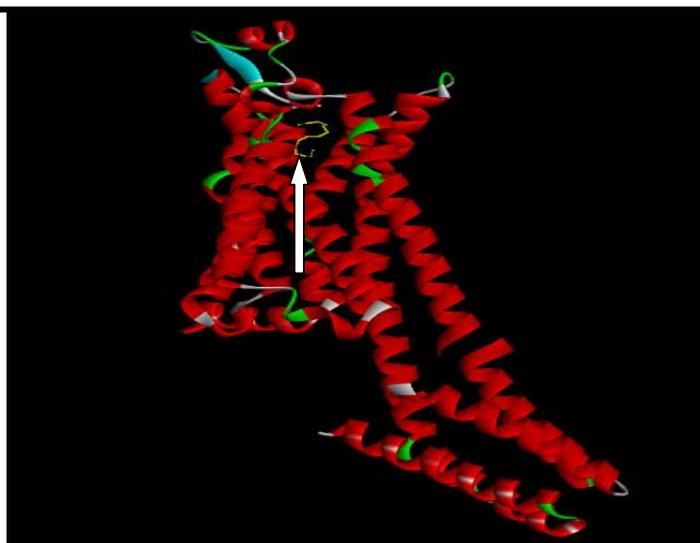
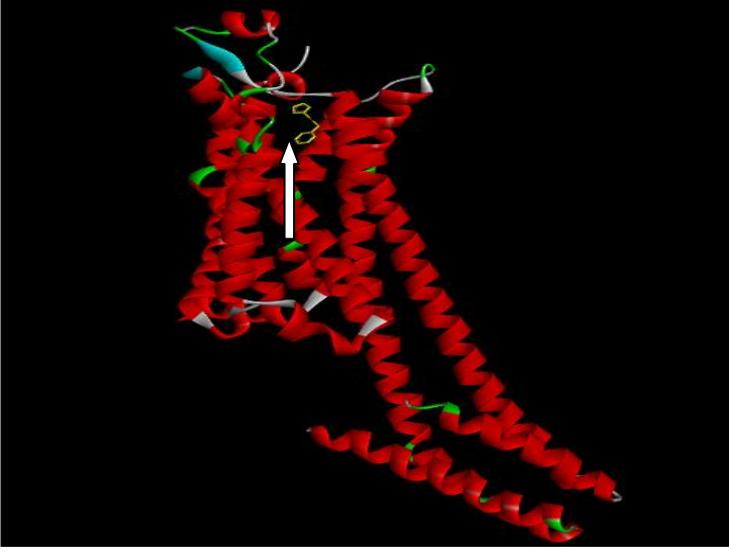
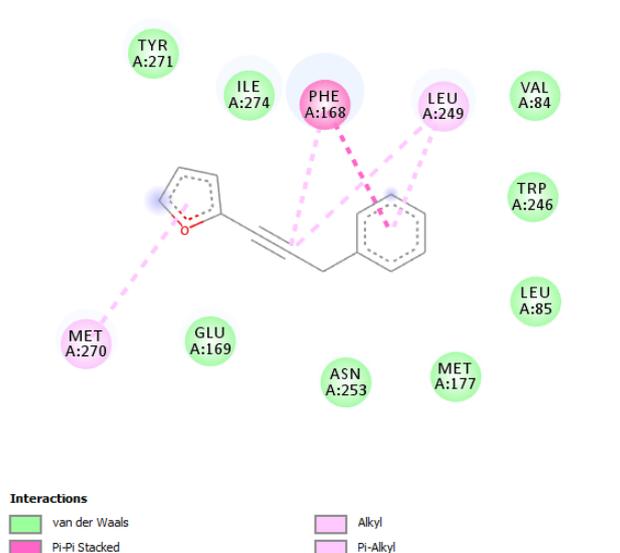
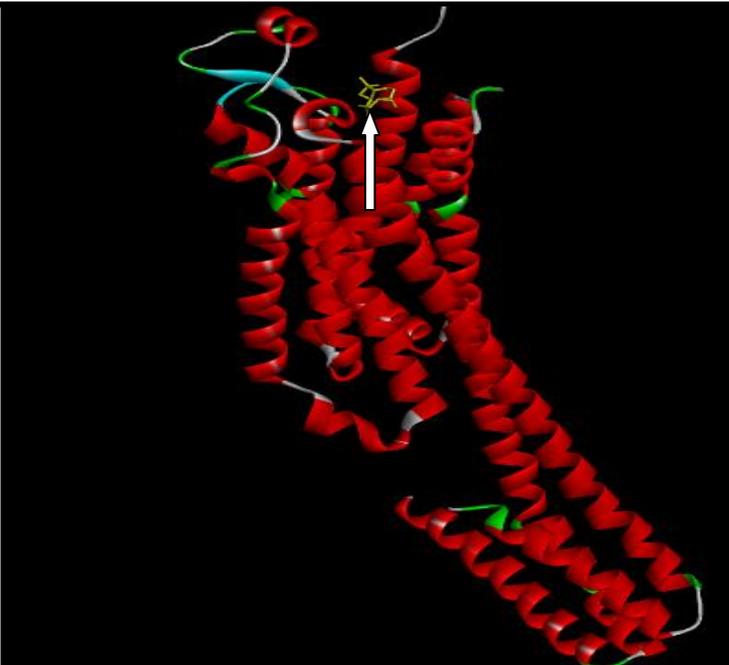
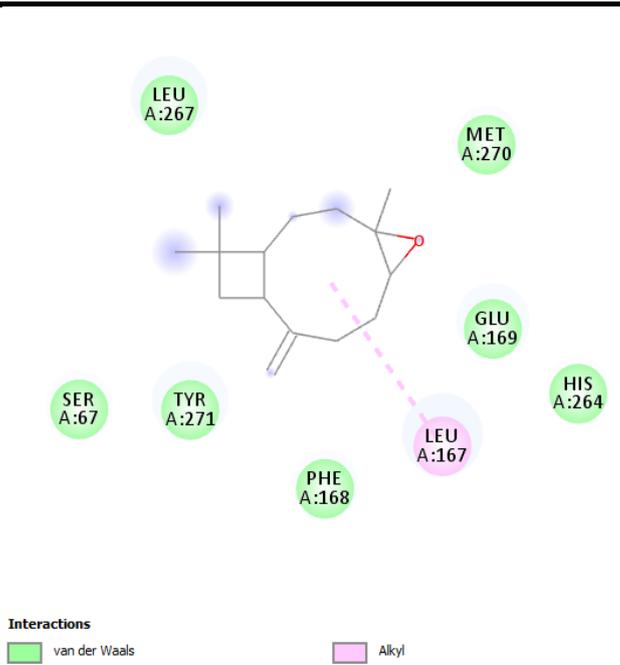
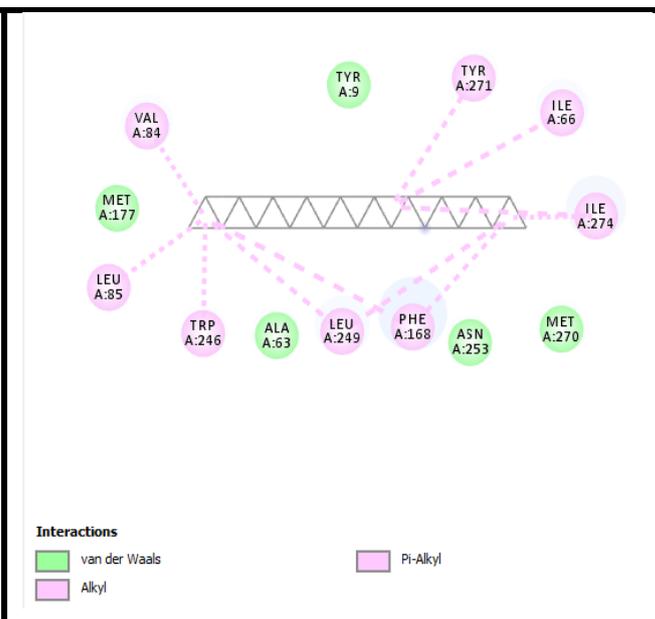
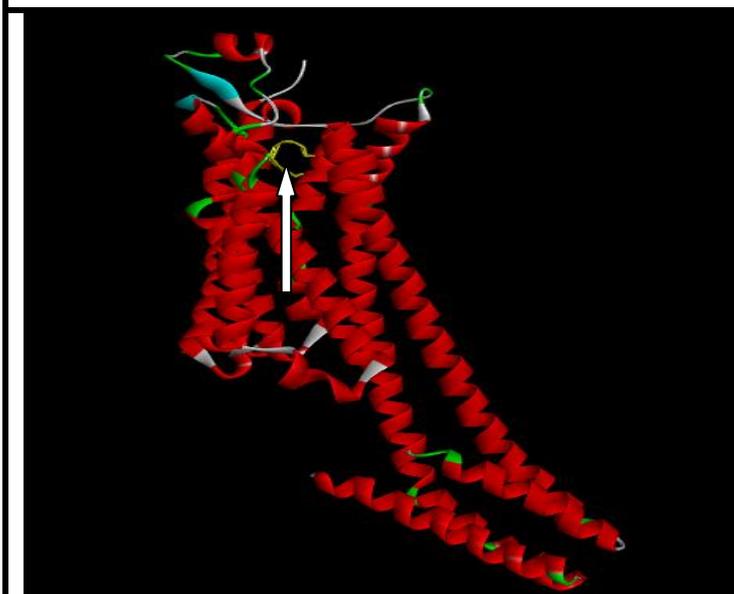


Tableau 09: Les structures 3D des 4 meilleurs ligands avec le récepteur 7PYR et leurs interactions.

Structure 3D ligands-Recepteurs	Interactions ligands-Recepteurs 7PYR
Carlina oxide (CO) + 7PYR	
	 <p>Interactions</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ van der Waals ■ Pi-Pi Stacked ■ Alkyl ■ Pi-Alkyl
1,3-cyclooctadine (COD) + 7PYR	
	 <p>Interactions</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ van der Waals ■ Alkyl

Henicosane (21A) + 7PYR



1,13-tetradecadiene (TDD)+ 7PYR

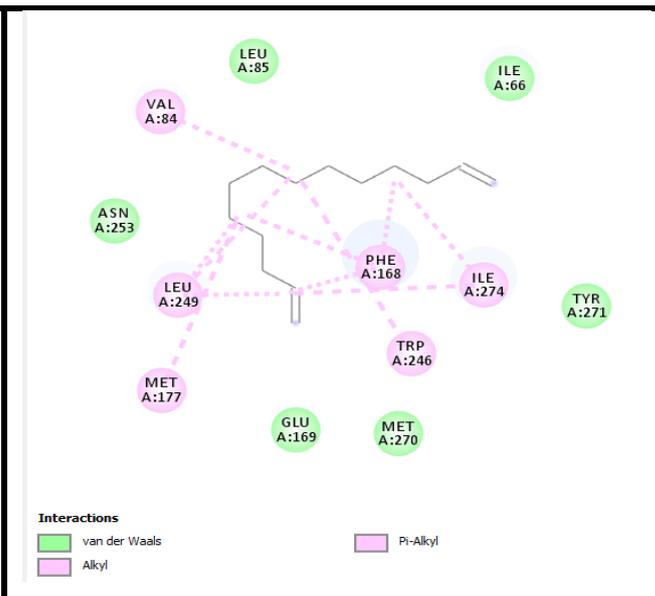
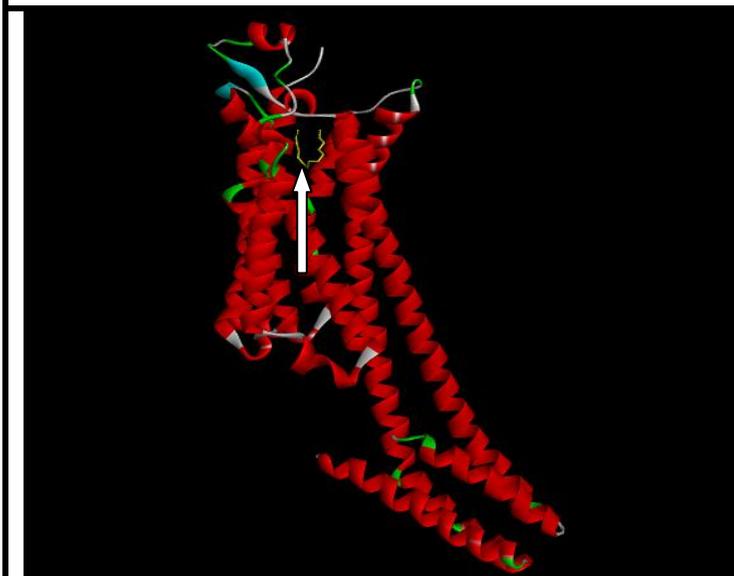
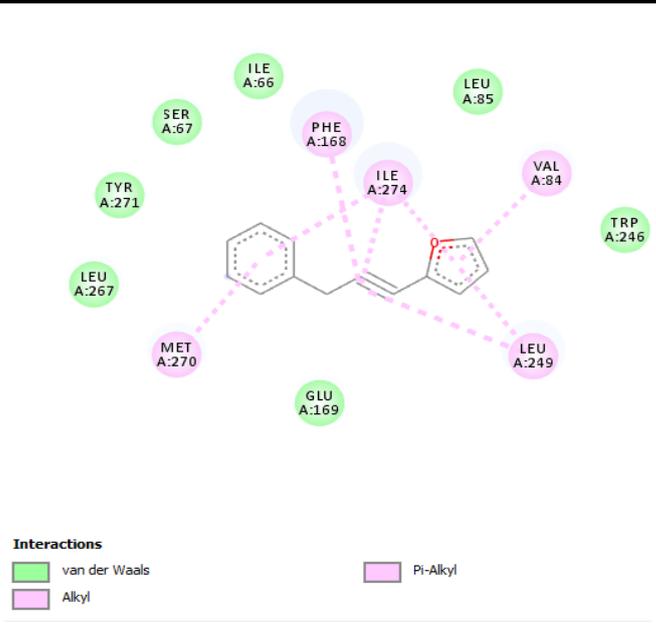
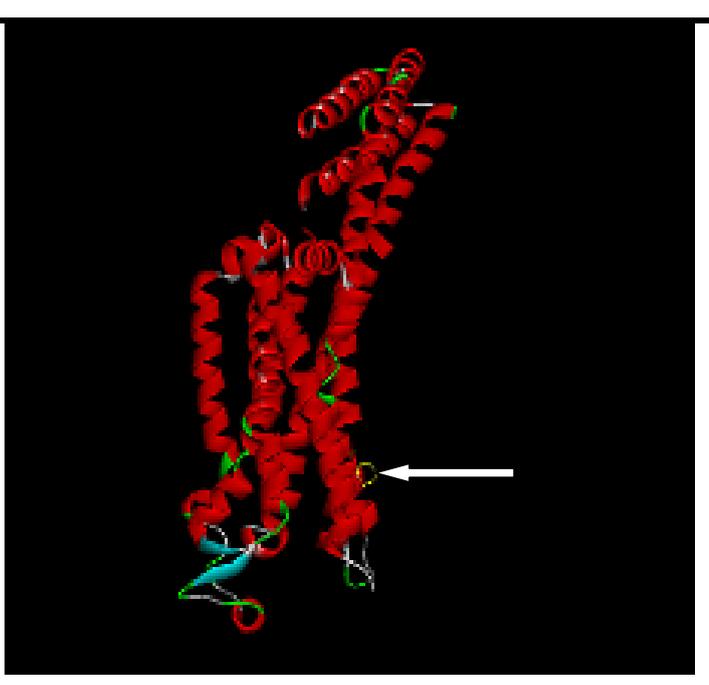
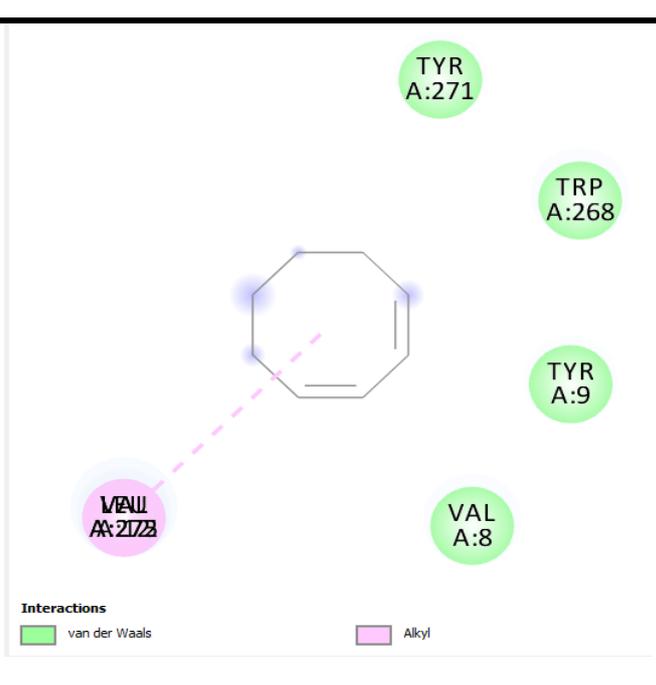
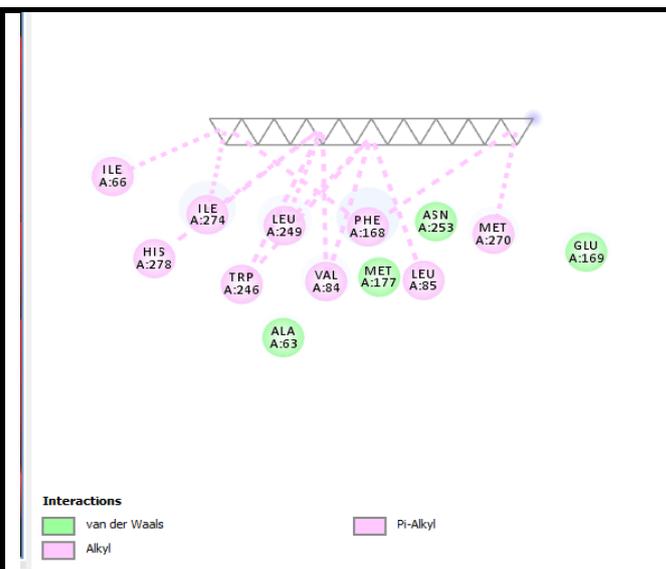
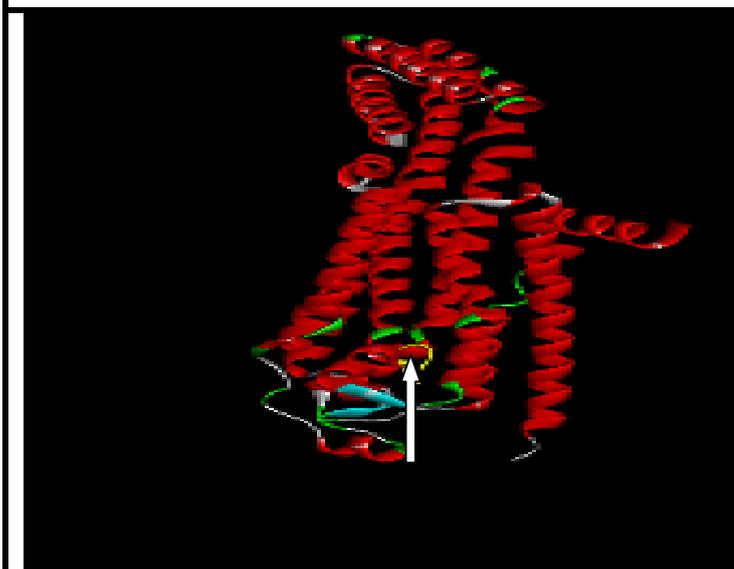


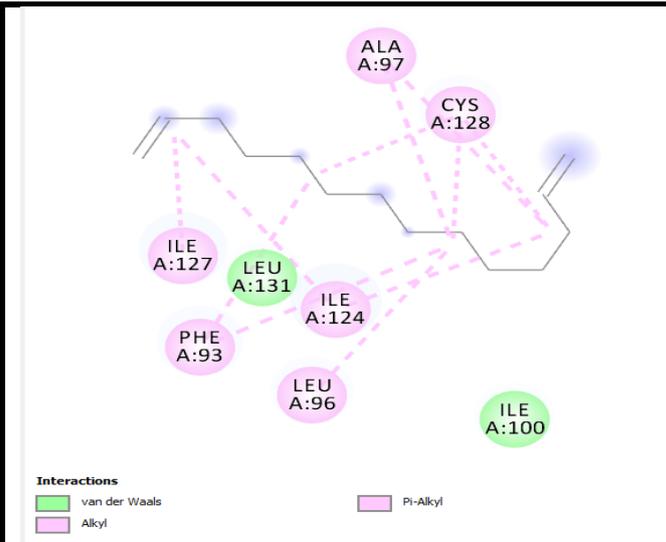
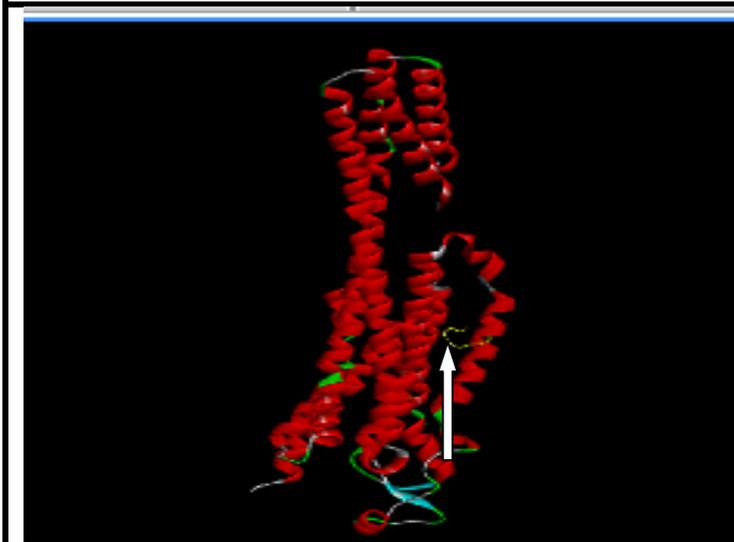
Tableau 10 : Les structures 3D des 4 meilleurs ligands avec le récepteur 5N2R et leurs interactions.

Structure 3D ligands-Recepteurs	Interactions ligands-Recepteurs 5N2R
Carlina oxide (CO) + 5N2R	
	 <p>Interactions</p> <ul style="list-style-type: none"> van der Waals (green) Alkyl (pink) Pi-Alkyl (purple)
1,3-cyclooctadine (COD) + 5N2R	
	 <p>Interactions</p> <ul style="list-style-type: none"> van der Waals (green) Alkyl (pink)

Henicosane (21A) + 5N2R



1,13-tetradecadiene (TDD)+ 5N2R



DISCUSSION :

On remarque dans le tableau 06 que le 1,13-tétradécadien ; Myristic acid ; Linoleic acid ; 1,15-pentadécane ; Hénicosane ; Heptacosane ; Heptadécane ne répondent pas à la règle de cinq de Lipinski, cela indique une mauvaise biodisponibilité *in vivo*, et donc une moindre efficacité bien que les 7 molécules montrent des scores élevés de docking et meilleures interactions avec les deux récepteurs 5MZJ et 7PYR. Les quatre autres molécules étudiées : répondent parfaitement à cette règle, ce qui suggère théoriquement qu'ils n'auraient pas des problèmes avec la biodisponibilité *in vivo*.

Les résultats des scores après le docking moléculaire mentionnés dans le tableau 07 ont montrés que les 4 composés de *Carthamus caeruleus L* présentaient les meilleures énergies des liaisons avec la protéine cible A2A à savoir, 1,3-cycloocatadin, Carlina oxyde, Hénicosane ,1,13-tétradécadien , et l'énergie de liaison est de -5.7, -6.9 -6, -5.8 Kcal/mol, avec le premier récepteur 5MZJ. Aussi des énergies de liaison est avec le récepteur 7PYR est de -5.6,-7.3, -6,-5.8 Kcal/mol. Et avec le 5N2R les scores de docking étaient faible :-4.5,-4.1 , -6.5,-3.3 Kcal/mol. L'efficacité des liaisons des 11 ligands au sein des sites actifs de la 5MZJ , 7PYR et 5N2R a été étudiée à l'aide du logiciel BIOVIA Discovery Studio Visualizer qui permet de visualiser l'interaction ligand-protéine.

Les résultats illustrés dans tableaux 08,09,10 montrent que les interactions des liaisons des 4 ligands avec les 3 récepteurs utilisés ont produit plusieurs résidus d'acides aminés, pour que l'on trouve à savoir, 1,3-cycloocatadin, Carlina oxyde, Hénicosane ,1,13-tétradécadien le nombre est de 6/6, 11/12, 12/13, 11/13 résidus avec la 5MZJ, respectivement(Annexes 01) et de 8/8,11/11,11/13,12/12 résidus avec 7PYR, respectivement (Annexes 02) et de 1/6,1/6 , 11/13 ,0/8 résidus avec 5N2R, respectivement (Annexes 03).

D'après le tableau 07 on peut classer les 4 meilleures biomolécules selon l'ordre suivant :

1. 1,3-cycloocatadin.
2. Carlina oxyde.
3. Hénicosane .
4. 1,13-tétradécadien.

Voici quelques rôles des biomolécules composants de la *Carthamus caeruleus L* utilisés comme ligands :

Acide linoléique

Les acides gras polyinsaturés (ou AGPI) se répartissent en deux séries : les $\omega 3$ et les $\omega 6$ dont les principaux représentants sont, respectivement, l'acide linoléique et l'acide linoléique. Ces acides gras sont essentiels chez l'Homme, et ils vont conduire, par élongation, respectivement, à la synthèse de l'acide arachidonique (acide linoléique) et des acides eicosapentanoïques (EPA) et docosahexanoïque (DHA), Ces acides gras vont être des précurseurs de métabolites qui sont connus sous le nom commun d'eicosanoïdes (prostaglandines, thromboxanes et leucotriènes).(Calder ,2001),alors sont impliqués dans la réponse immunitaire, donc dans la cicatrisation. Parmi ces acides gras L'acide linoléique, apporté par l'alimentation, conditionnent la synthèse des prostaglandines, qui jouent un rôle lors de l'inflammation.(Chow et al .,2014). Ce sont des constituants des membranes des cellules. Ils régulent l'expression de récepteurs à leur surface, agissant comme des « **portes d'entrée** » permettant les échanges biologiques de part et d'autre de la cellule. Ils conditionnent ainsi la fluidité et le bon fonctionnement des **membranes cellulaires**, et la qualité des échanges transmembranaires.

– Ces acides gras essentiels sont les précurseurs de médiateurs cellulaires en particulier pour mettre en jeu les protéines de l'inflammation (les prostaglandines). – Ils sont impliqués dans l'expression de gènes, qui favorisent la croissance de certaines cellules inflammatoires, la **cicatrisation**.(Calder , 2001).

L'heptadécane

L'heptadécane est un composant majeur de la spiruline, qui contient des niveaux élevés de protéines, d'acides aminés, de vitamines, de bêta-carotène et d'autres pigments . (Khan et al ., 2005) De plus, il a été rapporté que les effets antioxydants de l'heptadécane ont un potentiel thérapeutique dans le cadre des maladies rénales chez un modèle de rat (Lin et al ., 2005) et ont des effets inhibiteurs sur la prolifération des cellules cancéreuses hépatiques humaines (Wu LC et al ., 2005).

Pour étudier la modulation redox réticulée par l'action anti-oxydante de l'heptadécane, nous avons utilisé le fort oxydant t-BHP pour provoquer un déséquilibre redox et ainsi imiter l'environnement de vieillissement (LeBel et al ., 1992) ; (Ran et al., 2004) , et des inhibiteurs spécifiques de l'IKK et des MAPK pour détecter la transcription COX-2 dépendante de NF-kB (Remacle et al ., 2000) ; (Egger et al ., 2003) [. Ces expériences ont été conçues pour confirmer que la phosphorylation de la voie IKK ou MAPK est induite par le stress oxydatif lié à l'âge et que ces phosphorylations conduisent à l'activation de NF-kB. Nous avons constaté que l'heptadécane inhibait significativement NIK/IKK et les activations des MAPK et NF-kB (Fig. 15). De plus, les effets anti-inflammatoires de l'heptadécane étaient évidents dans les cellules endothéliales induites par le stress oxydatif et dans les tissus rénaux âgés.

En résumé, ces résultats révèlent que l'heptadécane est un composé anti-inflammatoire important avec des applications thérapeutiques potentielles pour le traitement des affections liées au gène lié au NF-kB ou dépendant du NF-kB chez les personnes âgées (Kim et al ., 2013)

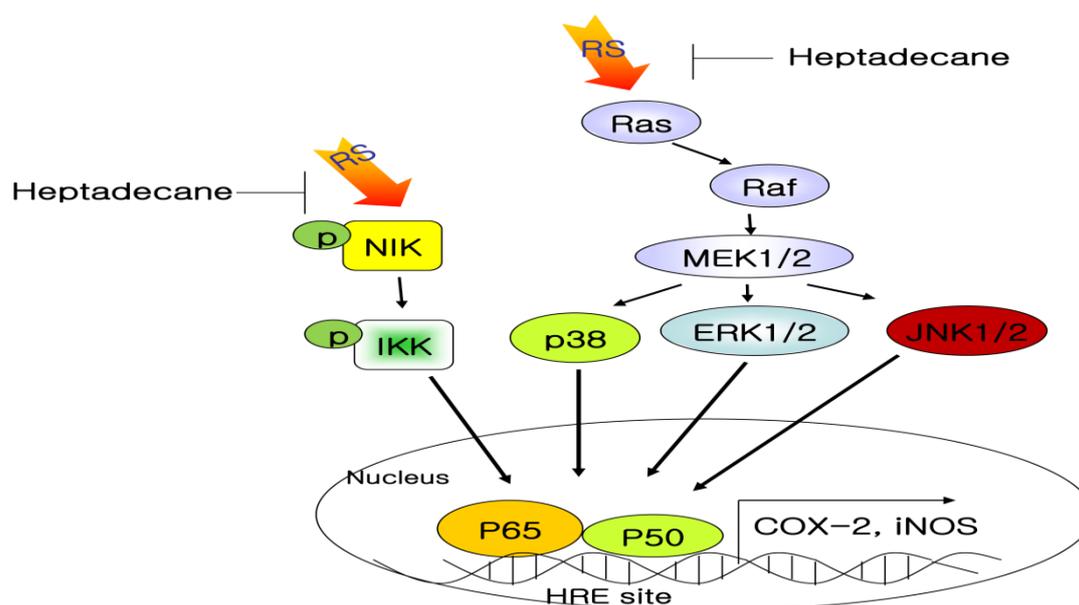


Figure 15 : Mécanisme possible de l'effet du vieillissement et de l'heptadécane sur la voie NIK/MAPKs/NF-kB. (Kim et al ., 2013).

Myristic acid

Le MA est également largement présent dans les graisses animales et les huiles végétales (Marina et al., 2009). Une étude de Alonso et al., (2021) a évalué l'effet inhibiteur de l'acide myristique (AM) sur des modèles d'inflammation et de nociception. Les activités anti-inflammatoires in vitro de l'AM ont été évaluées sur des macrophages stimulés par le LPS, un test de stabilisation de la membrane et l'inhibition de la dénaturation des protéines, tandis que l'activité inhibitrice de l'AM sur l'inflammation in vivo a été évaluée sur l'œdème de l'oreille induit par le TPA à l'aide d'essais aigus et chroniques. Chez la souris. L'effet inhibiteur de MA sur la nociception a été évalué à l'aide de trois modèles in vivo. L'AM a exercé une activité anti-inflammatoire in vitro par l'augmentation (58 %) de la production d'IL-10 dans les macrophages stimulés par le LPS. Dans le test in vivo, l'AM a montré de bons effets anti-inflammatoires sur les aigus ($DE_{50} = 62$ mg/kg) et chroniques ($DE_{50} = 77$ mg/kg) œdème de l'oreille induit par le TPA. L'activité antinociceptive du MA était liée à la participation du système nitregerique au test de léchage de patte induit par le formol Des études antérieures avec différents extraits de plantes contenant du MA, comme l'un de leurs principaux composants, ont démontré des actions anti-inflammatoires et anti nociceptives. Cependant, les actions anti-inflammatoires et antinociceptives de l'acide myristique n'ont pas été rapportées auparavant. Les résultats suggèrent que l'AM a induit des effets anti-inflammatoires dans les macrophages stimulés par le LPS grâce à la participation de l'IL-10. Les effets anti nociceptifs de l'AM sont attribués à la participation du système nitregerique.

Hénéicosane

D'après l'étude de Vanitha, V., et al (2020) qui on démontre que l'heneicosane présent une activité antimicrobienne. De plus, Priyadarshi et al. (2018) ont rapporté que Heneicos-1-ène ($C_{21}H_{42}$) présentait une bonne activité antibactérienne contre *E. coli* et *Salmonella typhi* à diverses concentrations.

L'heptacosane (27A)

L'heptacosane peut guérir les brûlures de feu, l'hémoptysie, la pneumonie (Zhiyoung et al., 2005). elle a un effet antimicrobienne surtout pour les bactéries Gram positive, antioxydant et cytotoxique et antifongique aussi (Marrufo et al,2013)

l'heptacosane inhibe la P-gp par différents mécanismes L'heptacosane agit comme un substrat et un puissant inhibiteur de la P-gp, démontrant sa capacité à retenir le substrat doxorubine à l'intérieur de la cellule et à renforcer ses effets cytotoxiques. L'heptacosane a le potentiel

d'être utilisé en association avec des médicaments de chimiothérapie (Figure 10). Nous avons démontré que dans un modèle tumoral de phénotype MDR, ces composés non toxiques peuvent également être utilisés à des concentrations élevées pour inverser la multirésistance médiée par la P-gp. (Manuela Labbozzetta ,et al , 2022).

Carlina oxide

Des études fait par (Achiri, et al, 2021) montré que L'huile essentielle de *C. hispanica* était représenté principalement par un composé acétylénique oxyde de carline (81,1 %) qui a été isolé et identifié par des méthodes spectroscopiques RMN ¹ H, RMN ¹³ C et IR. Les résultats des activités biologiques ont montré que l'huile essentielle et l'oxyde de carline avaient un pouvoir antioxydant et anti-inflammatoire intéressant. De même, les combinaisons de témoins positifs avec l'oxyde de carline ont montré de meilleures activités avec une réduction substantielle des concentrations inhibitrices et de la dose des antioxydants et anti-inflammatoires synthétiques.

Pentodecen

C'est un composant des huiles volatiles isolées d'espèces végétales comme *carthamus cearuleus* Scandix balansae. Il a un rôle de métabolite animal, de métabolite végétal et de composanthuileux volatil (chEBI). Il est utilisé en synthèse organique et comme solvant. Il est également utilisé pour la production de détergents ioniques et non ioniques. Exposition humaine et toxicité : Le pentadécane peut être nocif par inhalation, ingestion ou absorption cutanée lors d'une utilisation industrielle. (Hazardous Substances Data Bank (HSDB))

Caryophyllene oxide

Le bêta-caryophyllène est un sesquiterpène bicyclique odoriférant présent dans diverses herbes et épices. Récemment, il a été découvert que le bêta-caryophyllène est un ligand du récepteur cannabinoïde 2 (CB2). L'activation de CB2 diminuera la douleur, un signal majeur pour les réponses inflammatoires. Il peut affecter la cicatrisation des plaies en diminuant l'inflammation. Ici, nous montrons que les plaies cutanées de souris traitées avec du bêta-caryophyllène avaient une ré épithélialisation améliorée. Le tissu traité a montré une prolifération cellulaire accrue et les cellules traitées avec du bêta-caryophyllène ont montré une migration cellulaire accrue, suggérant que la ré épithélialisation plus élevée est due à une

prolifération cellulaire et à une migration cellulaire accrues. Les tissus traités présentaient également une expression génique régulée à la hausse pour les cellules souches du renflement du follicule pileux.(koyama, et *al* 2019).

1, 3-cyclooctadiene

Selon l'étude de Bagheri et al, qui ont trouvé que le 1, 3-cyclooctadiene est le douzième composé principale de la plante *Saussurea costus* avec un pourcentage de 16.10% (Bagheri et al.,2018), plus De nombreuses études in vivo et in vitro ont montrés que les molécules bioactives isolées à partir du *Saussurea costus* ont des effets anti-inflammatoires. (Cho, Baik et al. 2000). Il est constaté aussi qu'une dose de 0.1mg/ml des extraits méthanoïques de *Saussurea costus* inhibe environ 50% des facteurs induisant l'inflammation (Kamalpreet, Singh et al. 2018).

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Carthamus caeruleus L., est une plante très utilisée en médecine traditionnelle algérienne principalement dans le traitement des brûlures. Les résultats de l'étude *in silico* des molécules de *Carthamus caeruleus* ont montrés que les 4 molécules bioactive de *carthamus cearuleus L* qui son “ Carlina oxide, 1,3-cycloocatadine Heneicosane et 1,13-tetradecadiene” seront utiles pour la conception à identifier leur potentiel Activateur de récepteurs d'Adénosine A2a.

Donc, Ces biomolécules ont un effet probablement responsable de l'activation de certains récepteurs comme l'A2aR qui joue un rôle dans l'inhibition de l'inflammation et cela accéléré la cicatrisation.

Les résultats obtenus lors de cette étude sont intéressants mais il faut faire des études complémentaires pour mieux comprendre le mécanisme d'action de ces biomolécules a l'état moléculaire et cellulaire et la détermination de l'effet des composés actif extraits par la *carthamus cearuleus L*, Il serait intéressant de réaliser un certain nombre de tests à savoir :

1. Faire des tests *in vitro* et *in vivo* sur l'efficacité les 4 meilleures biomolécules trouvés dans la cicatrisation.
2. Fabrication d'une pommade à base de *carthamus cearuleus L*, pour le traitement de brûlures cutanées.
3. Test de toxicité pour vérifier les effets secondaires de ces biomolécules.
4. Tester l'impact du travail individuel, et après la collaboration entre les biomolécules sur l'activité cicatrisante

Références bibliographiques :

A

1. Marina, A. M., Che Man, Y. B., Nazimah, S. A. H., & Amin, I. (2009). Monitoring the adulteration of virgin coconut oil by selected vegetable oils using differential scanning calorimetry. *Journal of Food Lipids*, 16(1), 50-61.
2. Abbott, B. J., et al. (1966). "Screening data from the cancer chemotherapy national service center screening laboratories. XXXIV. Plant extracts." *Cancer Research*26(7): 761-928.
3. Achiri, R., Benhamidat, L., Mami, IR, Dib, MEA, Aissaoui, N., Cherif, CZ, ... & Muselli, A. (2021). Composition chimique et activités antioxydantes, anti-inflammatoires et antimicrobiennes de l'huile essentielle et de son composant majeur (oxyde de carlina) des racines de *Carlina hispanica* de l'ouest algérien. *Journal of Essential Oil Bearing Plants* , 24 (5), 1113-1124.
4. « AutoDock - AutoDock ». <http://autodock.scripps.edu/> (consulté le 15.05. 2022).
5. Alonso-Castro, A. J., Serrano-Vega, R., Pérez Gutiérrez, S., Isiordia-Espinoza, M. A., & Solorio-Alvarado, C. R. (2022). Myristic acid reduces skin inflammation and nociception. *Journal of Food Biochemistry*, 46(1), e14013.

B

6. Benet, L. Z., Hosey, C. M., Ursu, O., & Oprea, T. I. (2016). BDDCS, the Rule of 5 and drugability. *Advanced drug delivery reviews*, 101, 89-98.
7. Bagheri, S., Ebadi, N., Taghipour, Z., Manayi, A., & Toliyat, T. (2018). "Preparation of *Saussurea costus* traditional oil and investigation of different parameters for standardization. " *Research Journal of Pharmacognosy*5(2) : 51-Pharm
8. Baghiani, et al, (2010). Les composés phénoliques des végétaux.
9. Barton, G. M. (2008). "A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. " *The Journal of clinical investigation*1 l'anti-inflammatoire
10. Beautrait, A. (2008). Développement et validation de la plateforme de criblage virtuel VSM-G et étude du domaine FAT de la kinase d'adhérence focale FAK (Doctoral dissertation, Université Henri Poincaré-NancyBeaut
11. Benhamou A., Fazouane F., (2013). Technologie alimentaire université de M'HEMED BOUGERA
12. Betina-Bencharif, S. (2014). Isolement et caractérisation de saponosides extraits de deux plantes médicinales: *Cyclamen africanum*, *Zygophyllum cornutum* et évaluation de leur activité anti-inflammatoire (Doctoral dissertation, Université de Bourgogne; Université Mentouri-Constantine).
13. Bildstein L (1997). La gemmothérapie, Besançon: thèse de pharmacien
14. « biovia-discovery-studio visualization ». <https://www.3ds.com/products-services/biovia/products/molecular-modeling-simulation/biovia-discovery-studio/visualization/>(consulté le 22.05.2022)
15. Bonneval, P. (2006). L'herboristerie: manuel pratique de la santé par les plantes pour l'homme et l'animal: phytothérapie, aromathérapie, oligothérapie, vitaminothérapie. Éditions DésIris.bi
16. Bonnafous, C. (2013). Traité scientifique aromathérapie: aromatologie & aromachologie. Éditions Dangles.

Références Bibliographique

17. Boucher, M. (2005). Protection pharmacologique par les récepteurs A₂ de l'adénosine: cardioprotection et réduction des dommages amygdalaaromacho
18. Bouhenni, I., et Benkabilia, I. (2019). Evaluation d'activité anti-inflammatoire du *Carthamus caeruleus L* « Etude in vivo –chez les souris NMRI ». Diplome de master en biologie. Mostaganem : Université Abdelhamid Ibn Badis, 45 p.
19. Boullard, B. (2001). Plantes médicinales du monde: Réalités et Croyances. Estem.
20. Boukli-Hacene F. (2016). Etude de l'interaction de quelques sels de métaux avec les sucres en solution aqueuse par modélisation moléculaire. Thèse de doctorat en Chimie Organique Appliquée. Tlemcen : Université Abou Bekr Belkaid. Algérie, 104 p.
21. Bruneton, J., 2009. Pharmacognosie: Phytochimie, Plantes médicinales. 4ème édition, Lavoisier Techniques & Documentation, Paris.

C

22. Cavalier, C., Dupriez, C., Huret, JM., Louisar, L., Nebon, D., Mence, L., La phytothérapie ou « l'art de soigner par les plantes ».Unité d'enseignement 2.11 semestre 5 pharmacologie et thérapeutique.
23. ChEBI:chemical entities of biological interest: dictionnaire biologique pour les molécules chimique.
24. Cho, J. Y., Baik, K. U., Jung, J. H., & Park, M. H. (2000). "In vitro anti-inflammatory effects of cynaropicrin, a sesquiterpene lactone, from *Saussurea lappa*." *European Journal of Pharmacology*398(3) : 399-407.
25. Chow, O., & Barbul, A. (2014). "Immunonutrition: role in wound healing and tissue regeneration. " *Advances in wound care*3(1) : 46-53.
26. «Chimera UCSF ». <https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/about.html/> (consulté le 22.05.2020).
27. CoPath, C. F. d. P. (2012). La réaction inflammatoire.
28. Costanzi, S., Ivanov, A. A., Tikhonova, I. G., & Jacobson, K. A. (2007). "Structure and function of G protein-coupled receptors studied using sequence analysis, molecular modeling and receptor engineering: adenosine receptors. In *Frontiers in Drug Design & Discovery: Structure-Based Drug Design in the 21st.*" Century.Bentham Science Publishers. :

D

29. Dahmani,M.M (2018) Evaluation de l'activité biologique des polyphénols de *Carthamus caeruleus L* (Asteraceae)
30. Day, Y. J., Huang, L., Ye, H., Linden, J., & Okusa, M. D. (2005). "Renal ischemia-reperfusion injury and adenosine 2A receptor-mediated tissue protection: role of macrophages. " *American Journal of Physiology-Renal Physiology*288(4) : 722-731.
31. Day, Y. J., Marshall, M. A., Huang, L., McDuffie, M. J., Okusa, M. D., & Linden, J. (2004). "Protection from ischemic liver injury by activation of A2A adenosine receptors during reperfusion: inhibition of chemokine induction. " *American Journal of Physiology-Gast intestinal and Liver Physiology*,286(2) : G285-G293.
32. Delille, L. (2010). Les plantes médicinales d'Algérie, Ed ; Berti. Alge
33. Djeddi, S.(2012) Les huiles essentielles "Des mystérieux métabolites secondaires": Manuel de formation destiné aux étudiants de Master. ED.Presses Académiques Francophones Grece : 64.A

Références Bibliographique

34. Doré, A. S., Robertson, N., Errey, J. C., Ng, I., Hollenstein, K., Tehan, B., & Marshall, F. H. (2011). "Structure of the adenosine A2A receptor in complex with ZM241385 and the xanthines XAC and caffeine. " *Structure*19(9) : 1283-1293.
35. Dutertre, J. M. J. (2011). Enquête prospective au sein de la population consultant dans les cabinets de médecine générale sur l'île de la Réunion: à propos des plantes médicinales, utilisation, effets, innocuité et lien avec le médecin généraliste (ctoral dissertation).

E

36. Elqaj ,M. Ahami A. et Belghyti D. (2007). La phytothérapie comme alternative à la résistance des parasites intestinaux aux antiparasitaires. Journée scientifique "ressources naturelles et antibiotiques". Maroc.43 : 21-23.
37. El Hadji Said, K. (2016). Contribution à l'étude de l'inhibition d'enzyme par des tripodes pyrazoliques par modélisation moléculaire (Doctoral dissertation, thèse de master d'université de tlemcen faculté des sciences département de chimie. tlemcen. algérie).
38. Encyclopédie des plantes médicinales 2013 ,2ème édition.
39. Erdmann, A. A. Gao, Z. G. Jung, U. Foley, J. Borenstein, T. Jacobson, K. A. & Fowler, D. H. (2005). " Activation of Th1 and Tc1 cell adenosine A2A receptors directly inhibits IL-2 secretion in vitro and IL-2-driven expansion in vivo." *Blood*105(12) : 4707-4714.

F

40. Farnsworth, N. R., Akerele, O., Bingel, A. S., Soejarto, D. D., & Guo, Z. (1986). "Place des plantes médicinales dans la thérapeutique. " *Bulletin of the World Health Organization*64(2):159
41. Fredholm, B. B. Cunha, R. A., & Svenningsson, P. (2003). "Pharmacology of adenosine A2A receptors and therapeutic applications. " *Current topics in medicinal chemistry* 3(4): 413-426.; Ohisalo, J. J. (1987). " Regulatory functions of adenosine. " *Medical biology*65(4): 181-191.
42. Freire, R. S. Morais, S. M., Catunda-Junior, F. E. A., & Pinheiro, D. C. (2005). "Synthesis and antioxidant, anti-inflammatory and gastroprotector activities of anethole and related compounds. " *Bioorganic & medicinal chemistry*13(13) : 4353-4358.

G

43. Gayet, C. (2013). GUIDE DE POCHE DE PHYTOTHERAPIE. Paris : Quotidien Malin Editions.
44. Gonzalez-Gallego, J. Sánchez-Campos, S. & Tunon, M. J. (2007). " Anti-inflammatory properties of dietary flavonoids. " *Nutrición hospitalaria*22(3): 287-293.
45. Ghazghazia, H. Chediab, A. Abderrazakb, M. & Brahimia, H. (2013). "Comparaison des contenus en polyphénols et de l'activité antioxydante des extraits méthanoliques de quatre plantes collectées du nord de Tunisie. " *Microbiol Hyg Alim*25(73) : 37-41.

H

46. Hamadi, F. Boudif, K. Gougam, H., Djouab, A., Allane, T. Benmounah, A. & Benamara, S. (2014). "Caractérisation d'une préparation semi-solide traditionnelle antibrûlure." *Phytothérapie*12(3) : 149-155.
47. Hauber, W. & Mönkle, M. (1996). "The adenosine receptor antagonist theophylline induces a monoamine-dependent increase of the anticataleptic effects of NMDA receptor antagonists. " *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*354(2) : 179-186.

Références Bibliographique

48. Henry, G. E. Momin, R. A. Nair, M. G. & Dewitt, D. L. (2002). " Antioxidant and cyclooxygenase activities of fatty acids found in food. " *Journal of Agricultural and Food Chemistry*50(8) : 2231-2234.
49. Houdret, J.C. (2004). *Bien se soigner par les plantes*. Paris : Solar Editions.
50. Hazardous Substances Data Bank (HSDB).

I

51. Iserin P. (2001). " Encyclopédie des plantes médicinales." Édition Larousse : 335.

J

52. Jaakola, V. P. Griffith, M. T., Hanson, M. A., Cherezov, V., Chien, E. Y., Lane, J. R., ... & Stevens, R. C. (2008). "The 2.6 angstrom crystal structure of a human A2A adenosine receptor bound to an antagonist. " *Science* 322(5905) : 1211-1217.
53. Jorite, S. (2015). *La phytothérapie, une discipline entre passé et futur: de l'herboristerie aux pharmacies dédiées au naturel*. Sciences pharmaceutiques.

K

54. Kar , A. (2007). " Pharmacognosy and Pharmabiotechnologie. . " Ed 2: NEW AGE INTERNATIONAL PUBLISHERS : 1-30.
55. Khoa, N. D., Montesinos, M. C., Reiss, A. B., Delano, D., Awadallah, N., & Cronstein, B. N. (2001). " Inflammatory cytokines regulate function and expression of adenosine A2A receptors in human monocytic THP-1 cells. " *The Journal of Immunology*167(7) : 4026-4032.
56. Kim, D. H., Park, M. H., Choi, Y. J., Chung, K. W., Park, C. H., Jang, E. J., ... & Chung, H. Y. (2013). Molecular study of dietary heptadecane for the anti-inflammatory modulation of NF-kB in the aged kidney. *PloS one*, 8(3), e59316.
57. Kim, S. K., Gao, Z. G., Van Rompaey, P., Gross, A. S., Chen, A., Van Calenbergh, S., & Jacobson, K. A. (2003). " Modeling the adenosine receptors: comparison of the binding domains of A2A agonists and antagonists. " *Journal of medicinal chemistry*46(23) : 48474859.
58. Krid Y. Conception in silico de nouveaux flavonols inhibant potentiellement l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine pour le traitement de l'hypertension artérielle. Mémoire de Master en Biochimie Moléculaire et Santé, Université des Frères Mentouri, Constantine. Algérie. 2013. 51 p.
59. Kurkinen, S. T., Niinivehmas, S., Ahinko, M., Lätti, S., Pentikäinen, O. T., & Postila, P. (2018). " Improving docking performance using negative image-based rescoring." *Frontiers in pharmacology*9 :260.

L

60. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ: Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001 Mar 1;46(1-3):3-26.
61. Lacoste S (2008). *Les plantes qui guérissent*. Editions Leduc.S.

Références Bibliographique

62. Lappas, C. M., Rieger, J. M., & Linden, J. (2005).. "A2A adenosine receptor induction inhibits IFN- γ production in murine CD4⁺ T cells. " *The Journal of Immunology*174(2) : 1073-1080.
63. Laurant-Berthoud, C., Mollet, C., Quémoun, A.C., Carillon, A. (2016). La notion de totum de la plante. In: *Du bon usage des plantes médicinales: 57 plantes et leur meilleure forme galénique*. Saint-Julien-en-Genevois, Suisse: Editions Jouvence, DL
64. Le Hir, A., Brossard, D., Charrueau, C., Chaumeil, J. C., Crauste-Manciet, S.(2016). *Pharmacie galénique: Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*. Elsevier Health SSciences.
65. Lehmann, H. (2013). *Le médicament à base de plantes en Europe: statut, enregistrement, contrôles (Doctoral dissertation, Université de Strasbourg)*.
66. Linden, J. (2001). "Molecular approach to adenosine receptors: receptor-mediated mechanisms of tissue protection. " *Annual review of pharmacology and toxicology* 41 : 775.
67. Liu, W., Chun, E., Thompson, A. A., Chubukov, P., Xu, F., Katritch, V., ... & Stevens, R. C. (2012). "Structural basis for allosteric regulation of GPCRs by sodium ions." *Science*337(6091) : 232-236.6

M

68. Mioulane, P. (2004). *Encyclopédie universelle des 15000 plantes et fleurs de Jardin*. Larousse. IISBN.
69. Morel, J. M. (2008). *Traité pratique de phytothérapie: remèdes d'hier pour médecine de demain*. Grancher.
70. Mihoub, I., Robert, T., Ghashghaie, J., Vilatersana, R., Lamy, F., Benmrid, R., ... & Aid, F. (2017). "Phylogenetic position of two endemic *Carthamus* species in Algeria and their potential as sources of genes for water use efficiency improvement of safflower. " *Journal of Systematics and Evolution* 55(1) : 34-43.
71. Manglik, A., Kim, T. H., Masureel, M., Altenbach, C., Yang, Z., Hilger, D., ... & Kobilka, B. K. (2015). "Structural insights into the dynamic process of β 2-adrenergic receptor signaling. " *Cell*161(5) : 1101-1111.

N

72. Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2012). "Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. " *Journal of natural products*75(3) : 311-335.
73. Nitenberg, G. (2007). " Immunonutrition et agression: mythes et réalités. " *Nutrition clinique et métabolisme*21(1) : 28-32.
74. Nogaret, A. S. (2011). *La phytothérapie: se soigner par les plantes*. Editions Eyrolles.
75. Nurtamin, T., Sudayasa, I. P., & Tien, T. (2018). "In vitro anti-inflammatory activities of ethanolic extract *Elephantopus scaber* leaves. " *JKKI: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia* : 46-52.

O

76. Odashima, M., Bamias, G., Rivera-Nieves, J., Linden, J., Nast, C. C., Moskaluk, C. A., ... & Cominelli, F. (2005). " Activation of A2A adenosine receptor attenuates intestinal inflammation in animal models of inflammatory bowel disease." *Gastroenterology*129(1): 26-33.

Références Bibliographique

77. O.M.S (2000). World Health Organization. Traditional Medicine Strategy 2002-2005. WHO. Geneva, 2002. Amsterdam.
78. Oh, Y. C., Kang, O. H., Kim, S. B., Mun, S. H., Park, C. B., Kim, Y. G., ... & Kwon, D. Y. (2012). "Anti-inflammatory effect of sinomenine by inhibition of pro-inflammatory mediators in PMA plus A23187-stimulated HMC-1 Cells." *Eur Rev Med Pharmacol Sci*16(9) : 1184-1191.
79. Ongini, E., Dionisotti, S., Gessi, S., Irenius, E., & Fredholm, B. B. (1999). " Comparison of CGS 15943, ZM 241385 and SCH 58261 as antagonists at human adenosine receptors." *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*359(1) : 7-Dioniso. Pharmacopée française Xème édition.

P

80. Pelt, J.M. (1980). Les drogues. Leur histoire, leurs effets, Ed. DDoin.
81. « About PubChem ». <https://pubchemdocs.ncbi.nlm.nih.gov/about> (consulté 15.05. 2022).
82. Poucher, S. M., Keddie, J. R., Singh, P., Stoggall, S. M., Caulkett, P. W. R., Jones, G., & Collis, M. G. (1995). " The in vitro pharmacology of ZM 241385, a potent, non-xanthine, A2a selective adenosine receptor antagonist. " *British journal of pharmacology*115(6) : 1096-1102.
83. Prosser, R. S., Ye, L., Pandey, A., & Oraziotti, A. (2017). " Activation processes in ligand-activated G protein-coupled receptors: A case study of the adenosine A2A receptor." *Bioessays*39(9) : 1700072.

Q

84. Quézel, P., & Santa, S. (1963). *Daucus*. Nouvelle Flore de L'Algérie et des Régions Désertiques Méridionales. Paris: Éditions du Centre National de la Recherche Scientifique, 659-63.

R

85. Ralevic, V., & Burnstock, G. (1998). " Receptors for purines and pyrimidines." *Pharmacological reviews*50(3) : 413-492.
86. « About RSCB PDB ». <https://www.rcsb.org/> (consulté 15.05. 2022).
87. Rieger, J. M., Brown, M. L., Sullivan, G. W., Linden, J., & Macdonald, T. L. (2001). "Design, synthesis, and evaluation of novel A2A adenosine receptor agonists. " *Journal of medicinal chemistry*44(4) : 531-53Rieg.
88. Rivera-Oliver, M., & Díaz-Ríos, M. (2014). "Using caffeine and other adenosine receptor antagonists and agonists as therapeutic tools against neurodegenerative diseases : a review." *Life sciences*101(1-2) : 1-9.
89. Roger, M. (1990). *Utiliser les Plantes Médicinales à Bon Escient Broché*

S

90. Saffidine, K. (2018). Etude analytique et biologique des flavonoïdes extraits de *carthamus caeruleus L.* et de plantago major L (Doctoral dissertation).
91. Sallé, J. L. (1991). "Le totum en phytothérapie: approche de phyto-biothérapie." Éditions Frison-Roche.
92. Sebastiao, A. M., & Ribeiro, J. A. (2009). " Adenosine receptors and the central nervous system. " *Adenosine receptors in health and disease*, : 471-534.

Références Bibliographique

93. Priyadarshi, S., Harohally, N. V., Roopavathi, C., & Naidu, M. M. (2018). " Isolation, identification, structural elucidation and bioactivity of Heneicos-1-ene from *Coriandrum sativum* L." foliage. *Scientific reports*8(1) : 1-6.
94. Singh, R. and K. K. Chahal (2018). "Phytochemical analysis and in vitro antioxidant capacity of different solvent extracts of *Saussurea lappa* L. roots." *J Pharma Phytochem*7(3): 427-432.
95. Sitkovsky, M. V., Lukashev, D., Apasov, S., & Kojima, H. (2004). " Physiological control of immune response and inflammatory tissue damage by hypoxia-inducible factors and adenosine A (2A) receptors. " *Annual review of immunology*22 : 657.
96. Sofowara, E. (1996). " *Plantes Médicinales et Médecine Tropicale d’Afrique*, Vol. 1." Karthala, Paris, France :1-256.
97. Strang C. (2006). " *Larousse medical*." Ed LarousLarou
98. Singh, S. (2010). " Phytochemical investigation of *Sonchus oleraceus* leaves and *Citrullus colocynth* root. " *Journal of herbal medicine and toxicology*4 : 159-162.
99. Karima, S., Farida, S., & Mihoub, Z. M. (2013). Antimicrobial activity of an Algerian medicinal plant: *Carthamus caeruleus* L. *Pharmacognosy Communications*3(4) : 71.
100. Svenningsson P, Le Moine C, fisone G, Fredholrn BB .(1999) . " Distribution. Biochemistry and function of striatal adenosine A2A receptors." *Progress in Neurobiology* 59:355-396.

T

101. Tétau, M., & Scimeca, D. (2011). "Rajeunir nos tissus avec les bourgeons: guide pratique de gemmothérapie familiale." Guy Trédaniel éditeur.
102. Tétau, M. (1987). *Nouvelles cliniques de gemmothérapie*. Paris: Similia..
103. Thiel, M., Caldwell, C. C., & Sitkovsky, M. V. (2003). " The critical role of adenosine A2A receptors in downregulation of inflammation and immunity in the pathogenesis of infectious diseases. " *Microbes and infection*5(6) : 515-526.
104. Toubane, A., Rezzoug, S. A., Besombes, C., & Daoud, K. (2017). " Optimization of Accelerated Solvent Extraction of *Carthamus Caeruleus* L. Evaluation of antioxidant and anti-inflammatory activity of extracts." *Industrial crops and products*97 : 620-631..

V

105. Vanitha, V., Vijayakumar, S., Nilavukkarasi, M., Punitha, V. N., Vidhya, E., & Praseetha, P. K. (2020). "Heneicosane—A novel microbicidal bioactive alkane identified from *Plumbago zeylanica* L. " *Industrial Crops and Products*154 :112748.
106. Vercauteren, J. (2011-2012). *Plan, formules et illustrations du cours de pharmacognosie Université Montpellier I Laboratoire de Pharmacognosie.Médicament à base de plantes*.

W

107. Wichtl, M., Anton, R. (2009). " *Plante thérapeutiques*" ,2eme édition Lavoisier : 692pages.
108. Wikiversity. (2016). *Composition du médicament : origine du principe actif [en ligne]*. Disponible sur <https://fr.wikiversity.org>.

X

Références Bibliographique

109. Xu, F., Wu, H., Katritch, V., Han, G. W., Jacobson, K. A., Gao, Z. G., ... & Stevens, R. (2011). " Agonist bound structure of the human adenosine A2A receptor. " *Science*332 : 322-327.

Y

110. Yaar, R., Jones, M. R., Chen, J. F., & Ravid, K. (2005). "Animal models for the study of adenosine receptor function. " *Journal of cellular physiology*202(1) : 9-20.

Ye, L., Van Eps, N., Zimmer, M., Ernst, O. P., & Scott Prosser, R. " (2016). Activation of the A2A adenosine G-protein-coupled receptor bconformational selection." *Nature*533(7602) : 265*Scienc*

Z

111. Zeghad, N. (2009). Etude du contenu polyphénolique de deux plantes médicinales d'intérêt économique (*Thymus vulgaris*, *Rosmarinus officinalis*) et évaluation de leur activité antibactérienne. Constantine: université Mentouri.

112. Zezula, J., & Freissmuth, M. (2008). "The A2A-adenosine receptor: a GPCR with unique features?. " *British journal of pharmacology*153(S1) : S184-S190.

Webographie

113. Adénot, I. (2014). Le pharmacien et les plantes- le cahier de l'ordre des pharmaciens(http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/160922/784724/version/1/file/CTOP005_WEB_OK.pdf pharmaciens.

114. Conversation des l'huiles essential link:(online library). <https://www.huiles-essentielles.pro/conservation-huile-essentielle.html>.

115. Gruffat, X. (2017). .Littérature sur les plantes médicinales, Livre : "Manuel de phytothérapie écoresponsable", 2021, par Dre Aline Mercan (médecin), édition Terre vivante <https://www.creapharma.ch/phytotherapie.htm>.

116. LIMONIER, A.S.(2018) La phytothérapie de demain [En ligne]. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01840619/document>

Annexes:

Annexes 01: Interactions de 5MZJ:

Récepteur A2a	×3	×2	T 2+3	Tg	Score
<i>Lig 1</i> Caryophyllene oxide (CPO) <i>S (-6)</i>	Ile A:66 Leu A:85 Phe A:168 Glu A:169 Met A:174 Met A:177 Trp A:246 Leu A:249 Asn A:253 Met A:270 Ile A:274	Ser A:67 Val A:84 His A:264 Tyr A:271	8	10	0.8
<i>Lig 2</i> Caryophyllenol 2 (CP2) <i>S 1 (-6.8)</i>	Ile A:66 Leu A:85 Phe A:168 Glu A:169 Met A:174 Met A:177 Trp A:246 Leu A:249 Asn A:253 Met A:270 Ile A:274	Ser A:67 Val A:84 His A:264 Tyr A:271	7	10	0.8
<i>Lig 3</i> <i>1,3-</i> <i>cycloocatadine</i>	Ile A:66 Leu A:85 Phe A:168 Glu A:169	Ser A:67 Val A:84 His A:264 Tyr A:271	6	6	1

<i>(COD)</i> <i>S1 (-5.7)</i>	Met A:174 Met A:177 Trp A:246 Leu A:249 Asn A:253 Met A:270 Ile A:274				
<i>Lig 4</i> <i>1,13-</i> <i>tetradecadiene</i> <i>(TDD)</i> <i>S (-5.1)</i>	Ile A:66 Leu A:85 Phe A:168 Glu A:169 Met A:174 Met A:177 Trp A:246 Leu A:249 Asn A:253 Met A:270 Ile A:274	Ser A:67 Val A:84 His A:264 Tyr A:271	11	13	0.84
<i>Lig 5</i> <i>Myristic acide</i> <i>(MA)</i> <i>S8 (-5)</i>	Ile A:66 Leu A:85 Phe A:168 Glu A:169 Met A:174 Met A:177 Trp A:246 Leu A:249 Asn A:253 Met A:270 Ile A:274	Ser A:67 Val A:84 His A:264 Tyr A:271	10	13	0.76
<i>Lig 6</i>	Ile A:66	Ser A:67	10	14	0.71

<p><i>Linoleic acide</i> (LA)</p> <p>S 5 (- 5.5)</p>	<p>Leu A:85 Phe A:168 Glu A:169 Met A:174 Met A:177 Trp A:246 Leu A:249 Asn A:253 Met A:270 Ile A:274</p>	<p>Val A:84 His A:264 Tyr A:271</p>			
<p><i>Lig 7</i> <i>1,Pentodecene</i> (PD)</p> <p>S 4 (-5.3)</p>	<p>Ile A:66 Leu A:85 Phe A:168 Glu A:169 Met A:174 Met A:177 Trp A:246 Leu A:249 Asn A:253 Met A:270 Ile A:274</p>	<p>Ser A:67 Val A:84 His A:264 Tyr A:271</p>	9	12	0.75
<p><i>Lig 8</i> <i>Heneicosane</i> (21A)</p> <p>S 10 (- 6)</p>	<p>Ile A:66 Leu A:85 Phe A:168 Glu A:169 Met A:174 Met A:177 Trp A:246 Leu A:249 Asn A:253</p>	<p>Ser A:67 Val A:84 His A:264 Tyr A:271</p>	12	13	0.92

	Met A:270 Ile A:274				
Lig 9 Heptacosane (27A) S 1 (-7.2)	Ile A:66 Leu A:85 Phe A:168 Glu A:169 Met A:174 Met A:177 Trp A:246 Leu A:249 Asn A:253 Met A:270 Ile A:274	Ser A:67 Val A:84 His A:264 Tyr A:271	9	12	0.75
Lig 10 Heptadecane (17A) S3 (-5.9)	Ile A:66 Leu A:85 Phe A:168 Glu A:169 Met A:174 Met A:177 Trp A:246 Leu A:249 Asn A:253 Met A:270 Ile A:274	Ser A:67 Val A:84 His A:264 Tyr A:271	13	14	0.92
Lig 11 Carlina oxyde (CO) S (-6.9)	Ile A:66 Leu A:85 Phe A:168 Glu A:169 Met A:174 Met A:177 Trp A:246 Leu A:249 Asn A:253 Met A:270 Ile A:274	Ser A:67 Val A:84 His A:264 Tyr A:271	11	12	0.91

Annexes 02: interactions 7PYR-11 ligands :

Recep A2a	<i>1st check</i>	<i>2nd check</i>	<i>T I+2</i>	<i>T G</i>	<i>Score</i>
Lig 1 Caryophyllene oxide (CPO) <i>S 9 (- 5)</i>	Ile A:66 Leu A:85 Phe A:168 Glu A:169 Met A:174 Met A:177 Trp A:246 Leu A:249 Asn A:253 Met A:270 Ile A:274	Ser A:67 Val A:84 His A:264 Tyr A:271	6	8	0.75
Lig 2 Caryophyllenol 2 (CP2) <i>S 8 (- 5.8)</i>	Ile A:66 Leu A:85 Phe A:168 Glu A:169 Met A:174 Met A:177 Trp A:246 Leu A:249 Asn A:253 Met A:270 Ile A:274	Ser A:67 Val A:84 His A:264 Tyr A:271	7	10	0.7
Lig 3 1,3-cycloocatadine (COD) <i>S 1 (- 5.6)</i>	Ile A:66 Leu A:85 Phe A:168 Glu A:169 Met A:174 Met A:177	Ser A:67 Val A:84 His A:264 Tyr A:271	8	8	1

	<p>Trp A:246 Leu A:249 Asn A:253 Met A:270 Ile A:274</p>				
<p>Lig 4 <i>1,13-tetradecadiene</i> (TDD) S 1 (-5.8)</p>	<p>Ile A:66 Leu A:85 Phe A:168 Glu A:169 Met A:174 Met A:177 Trp A:246 Leu A:249 Asn A:253 Met A:270 Ile A:274</p>	<p>Ser A:67 Val A:84 His A:264 Tyr A:271</p>	12	12	1
<p>Lig 5 <i>SI(-6) Myristic acide</i> (MA) S (2)</p>	<p>Ile A:66 Leu A:85 Phe A:168 Glu A:169 Met A:174 Met A:177 Trp A:246 Leu A:249 Asn A:253 Met A:270 Ile A:274</p>	<p>Ser A:67 Val A:84 His A:264 Tyr A:271</p>	11	15	0.73
<p>Lig 6 <i>Linoleic acide</i> (LA) S 3 (-6.4)</p>	<p>Ile A:66 Leu A:85 Phe A:168 Glu A:169 Met A:174 Met A:177</p>	<p>Ser A:67 Val A:84 His A:264 Tyr A:271</p>	10	12	0.83

	Trp A:246 Leu A:249 Asn A:253 Met A:270 Ile A:274				
Lig 7 1,Pentodecene (PD) S (-5.3)	Ile A:66 Leu A:85 Phe A:168 Glu A:169 Met A:174 Met A:177 Trp A:246 Leu A:249 Asn A:253 Met A:270 Ile A:274	Ser A:67 Val A:84 His A:264 Tyr A:271	12	13	0.92
Lig 8 Heneicosane (21A) S 9 (-6)	Ile A:66 Leu A:85 Phe A:168 Glu A:169 Met A:174 Met A:177 Trp A:246 Leu A:249 Asn A:253 Met A:270 Ile A:274	Ser A:67 Val A:84 His A:264 Tyr A:271	11	13	0.75

<p>Lig 9 Heptacosane (27A) S 5 (-6.6)</p>	<p>Ile A:66 Leu A:85 Phe A:168 Glu A:169 Met A:174 Met A:177 Trp A:246 Leu A:249 Asn A:253 Met A:270 Ile A:274</p>	<p>Ser A:67 Val A:84 His A:264 Tyr A:271</p>	13	14	0.92
<p>Lig 10 Heptadecane (17A) S7 (-5.1)</p>	<p>Ile A:66 Leu A:85 Phe A:168 Glu A:169 Met A:174 Met A:177 Trp A:246 Leu A:249 Asn A:253 Met A:270 Ile A:274</p>	<p>Ser A:67 Val A:84 His A:264 Tyr A:271</p>	9	11	0.81
<p>Lig 11 Carlina oxyde (CO) S 2 (-7.3)</p>	<p>Ile A:66 Leu A:85 Phe A:168 Glu A:169 Met A:174 Met A:177 Trp A:246 Leu A:249 Asn A:253 Met A:270 Ile A:274</p>	<p>Ser A:67 Val A:84 His A:264 Tyr A:271</p>	11	11	1

Annexe 03 : interaction 5N2R-11 ligands:

<i>Récepteur A2a</i>	1 st check	2 nd check	<i>T I+2</i>	<i>T G</i>	<i>Score</i>
<i>Lig 1</i> Caryophyllene oxide (CPO) <i>S 10 (-4.3)</i>	Ile A:66 Leu A:85 Phe A:168 Glu A:169 Met A:174 Met A:177 Trp A:246 Leu A:249 Asn A:253 Met A:270 Ile A:274	Ser A:67 Val A:84 His A:264 Tyr A:271	2	6	0.33
<i>Lig 2</i> Caryophyllenol 2 (CP2) <i>S 7 (-3.7)</i>	Ile A:66 Leu A:85 Phe A:168 Glu A:169 Met A:174 Met A:177 Trp A:246 Leu A:249 Asn A:253 Met A:270 Ile A:274	Ser A:67 Val A:84 His A:264 Tyr A:271	2	9	0.22
<i>Lig 3</i> 1,3-cycloocatadine (COD) <i>S 3 (-4.5)</i>	Ile A:66 Leu A:85 Phe A:168 Glu A:169 Met A:174 Met A:177 Trp A:246 Leu A:249 Asn A:253 Met A:270 Ile A:274	Ser A:67 Val A:84 His A:264 Tyr A:271	1	6	0.16

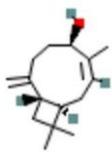
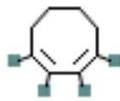
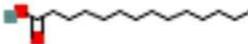
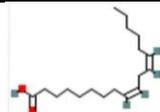
Lig 4 1,13- tetradecadiene (TDD) S (-3.3)	Ile A:66 Leu A:85 Phe A:168 Glu A:169 Met A:174 Met A:177 Trp A:246 Leu A:249 Asn A:253 Met A:270 Ile A:274	Ser A:67 Val A:84 His A:264 Tyr A:271	0	8	0
Lig 5 Myristic acide (MA) S (-3.9)	Ile A:66 Leu A:85 Phe A:168 Glu A:169 Met A:174 Met A:177 Trp A:246 Leu A:249 Asn A:253 Met A:270 Ile A:274	Ser A:67 Val A:84 His A:264 Tyr A:271	1	8	0.125
Lig 6 Linoleic acide (LA) S (-4.8)	Ile A:66 Leu A:85 Phe A:168 Glu A:169 Met A:174 Met A:177 Trp A:246 Leu A:249 Asn A:253 Met A:270 Ile A:274	Ser A:67 Val A:84 His A:264 Tyr A:271	1	8	0.125
Lig 7 1,Pentodecene (PD)	Ile A:66 Leu A:85 Phe A:168	Ser A:67 Val A:84 His A:264	0	7	0

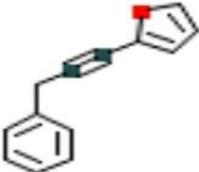
<i>S</i> (- 3.6)	Glu A:169 Met A:174 Met A:177 Trp A:246 Leu A:249 Asn A:253 Met A:270 Ile A:274	Tyr A:271			
<i>Lig 8</i> <i>Heneicosane</i> (21A) <i>S</i> (-6.5)	Ile A:66 Leu A:85 Phe A:168 Glu A:169 Met A:174 Met A:177 Trp A:246 Leu A:249 Asn A:253 Met A:270 Ile A:274	Ser A:67 Val A:84 His A:264 Tyr A:271	<i>11</i>	<i>13</i>	<i>0.84</i>
<i>Lig 9</i> <i>Heptacosane</i> (27A) <i>S 5</i> (-2.8)	Ile A:66 Leu A:85 Phe A:168 Glu A:169 Met A:174 Met A:177 Trp A:246 Leu A:249 Asn A:253 Met A:270 Ile A:274	Ser A:67 Val A:84 His A:264 Tyr A:271	<i>1</i>	<i>4</i>	<i>0.25</i>

Annexes:

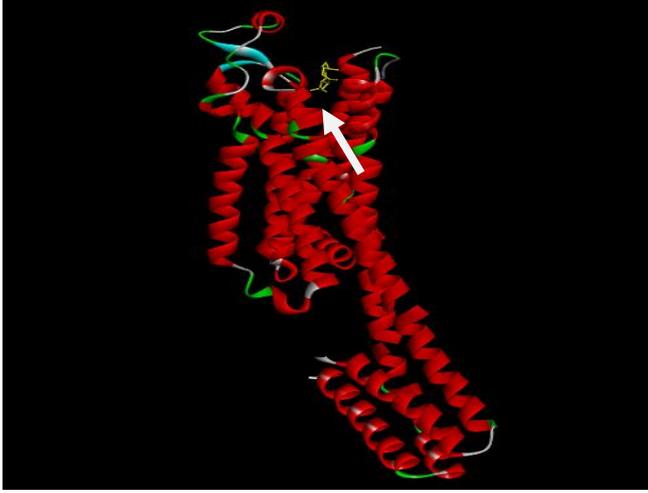
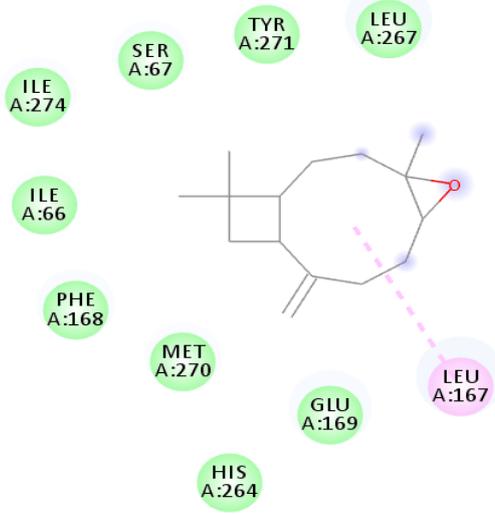
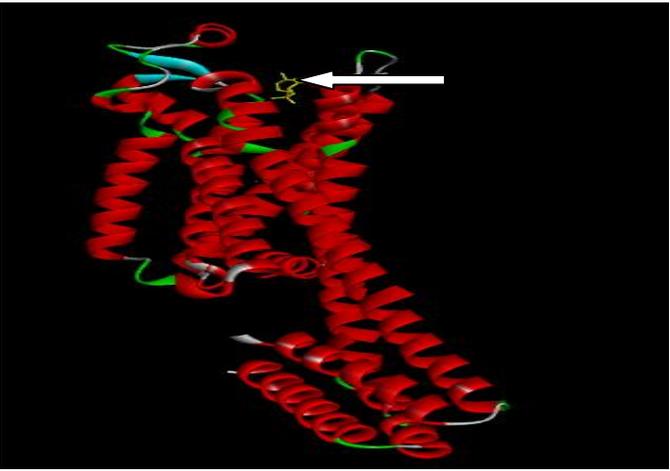
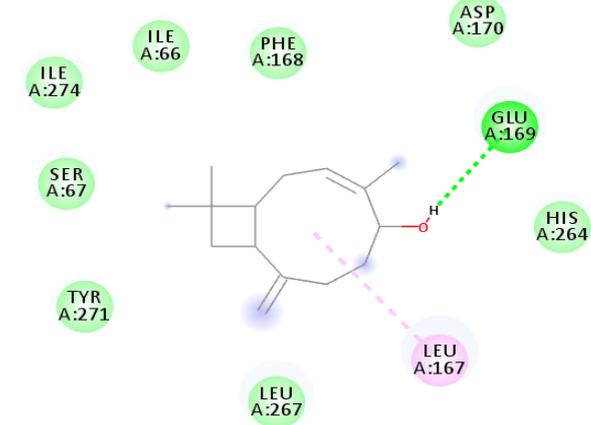
<p>Lig 10 Heptadecane (17A)</p> <p>S (-4.4)</p>	<p>Ile A:66 Leu A:85 Phe A:168 Glu A:169 Met A:174 Met A:177 Trp A:246 Leu A:249 Asn A:253 Met A:270 Ile A:274</p>	<p>Ser A:67 Val A:84 His A:264 Tyr A:271</p>	<p>1</p>	<p>9</p>	<p>0.11</p>
<p>Lig 11 Carlina oxyde (CO)</p> <p>S (- 4.1)</p>	<p>Ile A:66 Leu A:85 Phe A:168 Glu A:169 Met A:174 Met A:177 Trp A:246 Leu A:249 Asn A:253 Met A:270 Ile A:274</p>	<p>Ser A:67 Val A:84 His A:264 Tyr A:271</p>	<p>1</p>	<p>6</p>	<p>0.16</p>

Annexe 04: listes de molécules (ligands) utilisées dans le docking moléculaire.

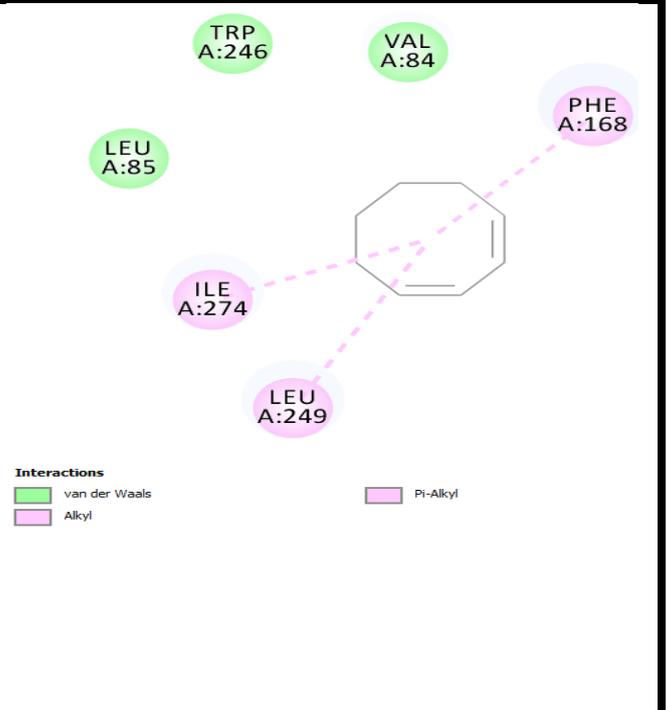
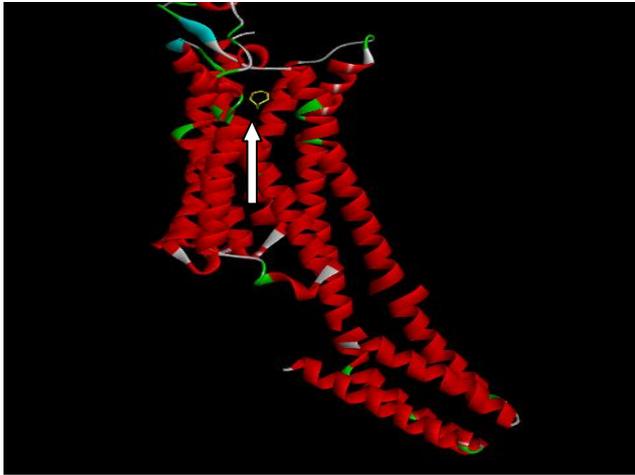
PubChem ID	Ligand	Formule chimique Et poids moléculaire	Structure 2D	Structure 3D
1742210	Caryophyllene oxide (CPO)	$C_{15} H_{24} O$ 120.35 g/mol		
6510283	Caryophyllenol 2 (CP2)	$C_{15} H_{24} O$ 220.35 g/mol		
299882	1,3-cycloocatadine (COD)	$C_8 H_{12}$ 108.19 g/mol		
30875	1,13-tetradecadiene (TDD)	$C_{14} H_{24}$ 194.36g/mol		
11005	Myristic acide (MA)	$C_{14} H_{28} O_2$ 288.37 g/mol		
5280450	Linoleic acide (LA)	$C_{18} H_{32} O_2$ 280.4 g/mol		
25913	1,Pentodecene (PD)	$C_{15} H_{30}$ 210.4 g/mol		

12403	Heneicosane (21A)	$C_{21} H_{44}$ 296.6 g/mol		
11636	Heptacosane (27A)	$C_{27} H_{56}$ 380.7 g/mol		
12398	Heptadecane (17A)	$C_{17} H_{36}$ 240.5 g/mol		
164634	Carlina oxyde (CO)	$C_{13} H_{10} O$ 182.22 g/mol		

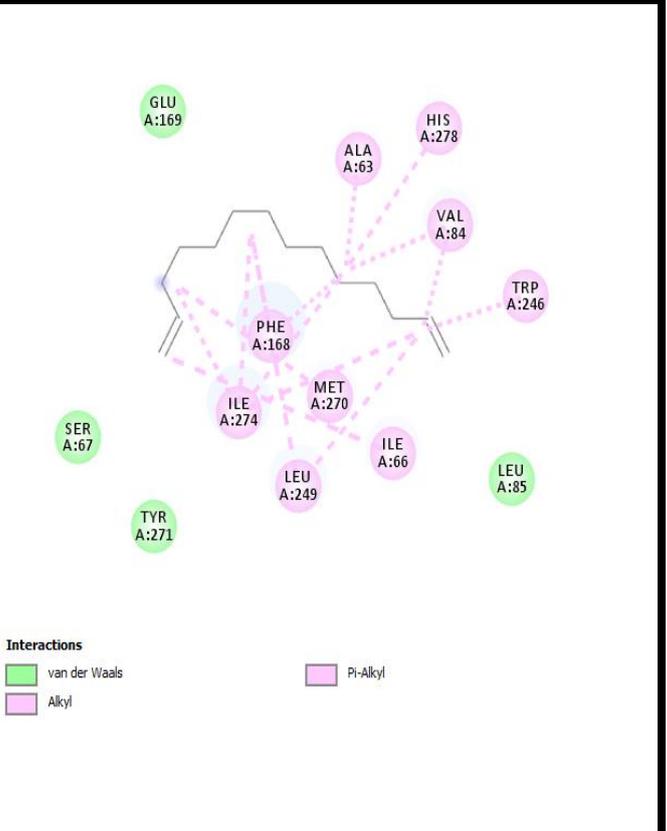
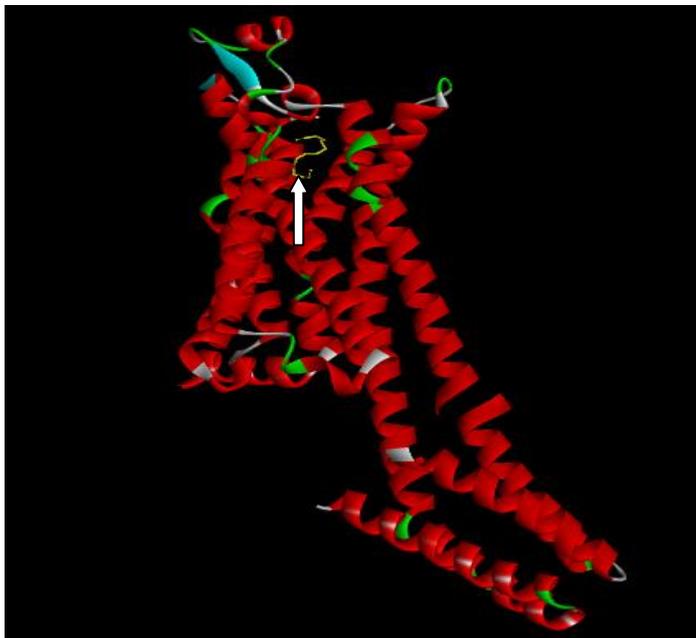
Annexe 05 : Les structures 3D des 11 ligands avec le récepteur 5MZJ et leurs interactions.

Structure 3D de ligand-récepteur	Interaction ligand-récepteur
<p>5MZJ + Caryophyllene oxide (CPO)</p> 	 <p>Residues involved in interactions: ILE A:274, SER A:67, TYR A:271, LEU A:267, ILE A:66, PHE A:168, MET A:270, GLU A:169, HIS A:264, LEU A:167.</p>
<p>5MZJ+ Caryophyllenol 2 (CP2)</p> 	 <p>Residues involved in interactions: ILE A:274, ILE A:66, PHE A:168, ASP A:170, SER A:67, TYR A:271, LEU A:169, HIS A:264, LEU A:267, LEU A:167.</p> <p>Interactions ■ van der Waals ■ Conventional Hydrogen Bond Alkyl</p>

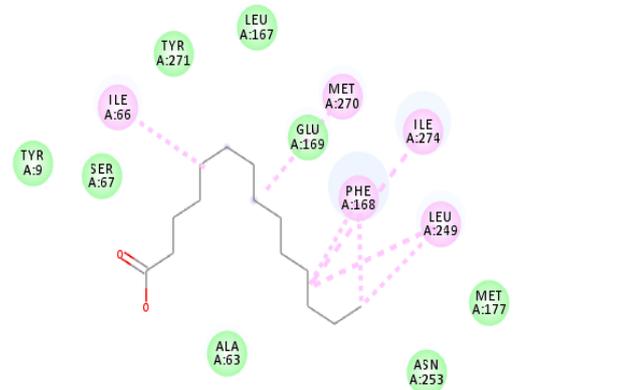
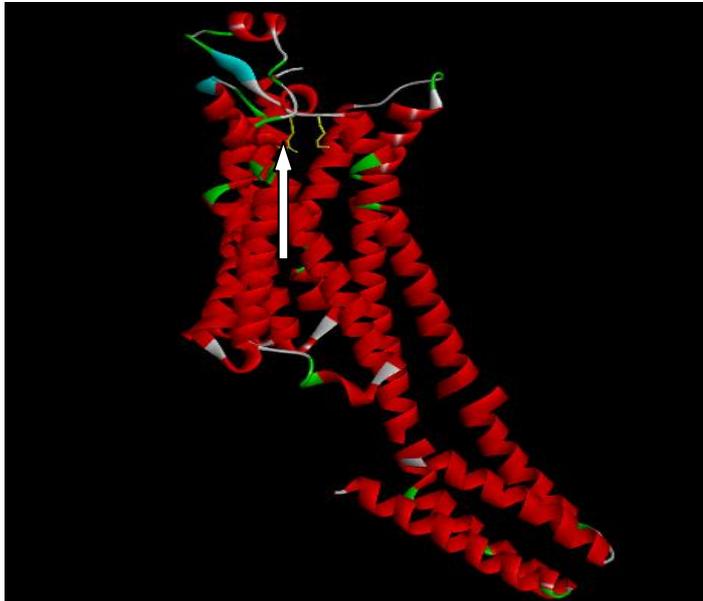
5MZJ+ cycloocatadine (COD)



5MZJ+ 1,13-tetradecadiene(TDD)



5MZJ + *Myristic acid (MA)*

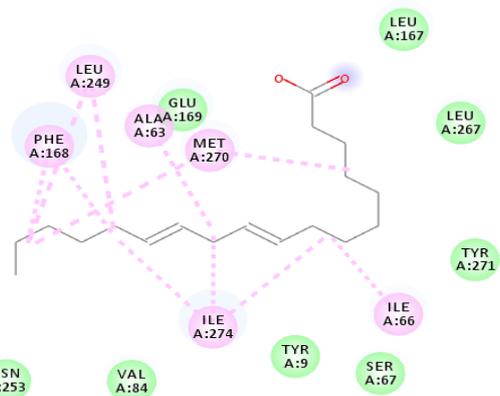
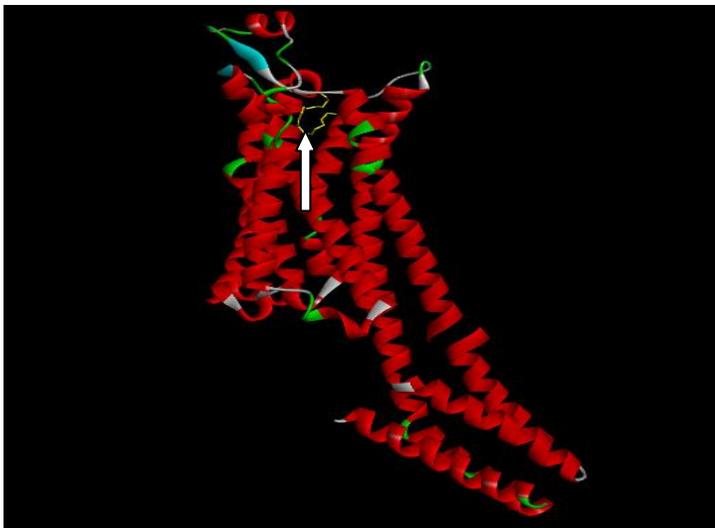


Interactions

van der Waals
Alkyl

Pi-Alkyl

5MZJ + *Linoleic acid (LA)*

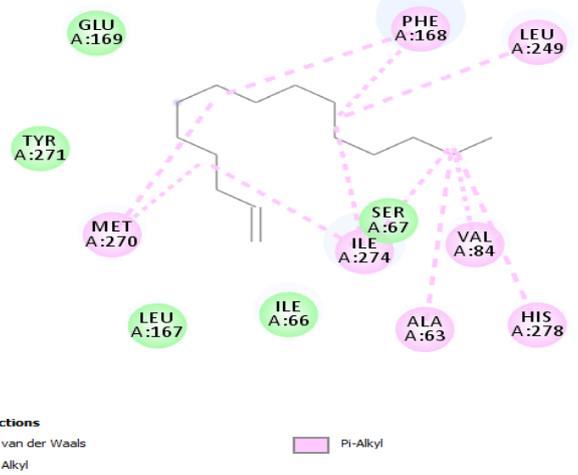
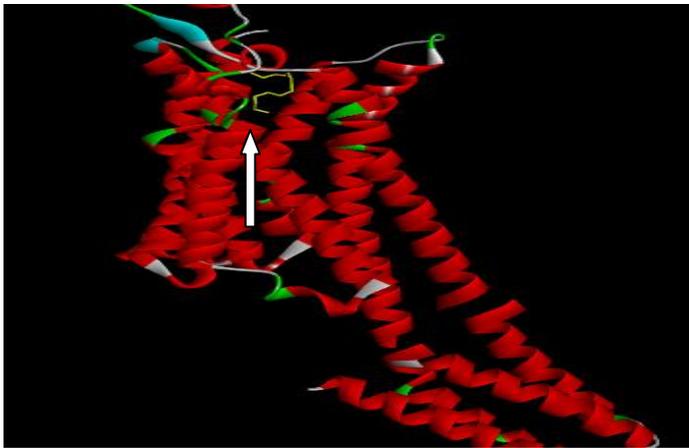


Interactions

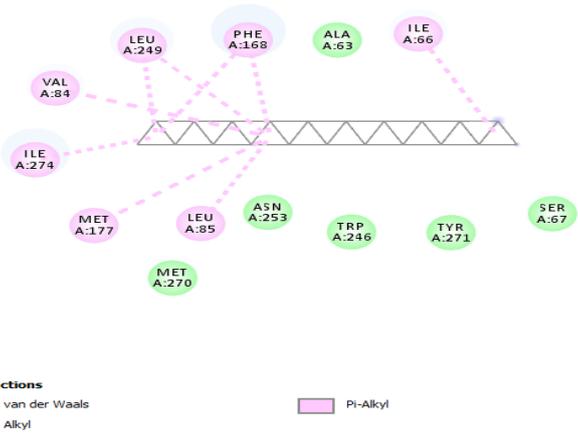
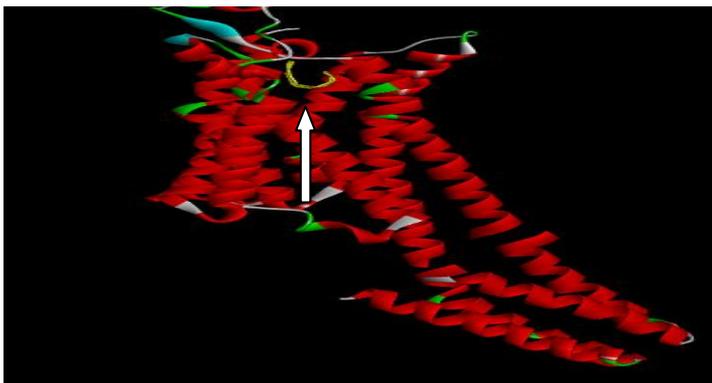
van der Waals
Alkyl

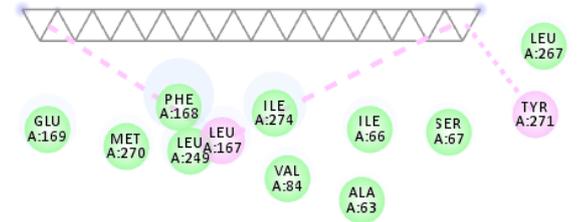
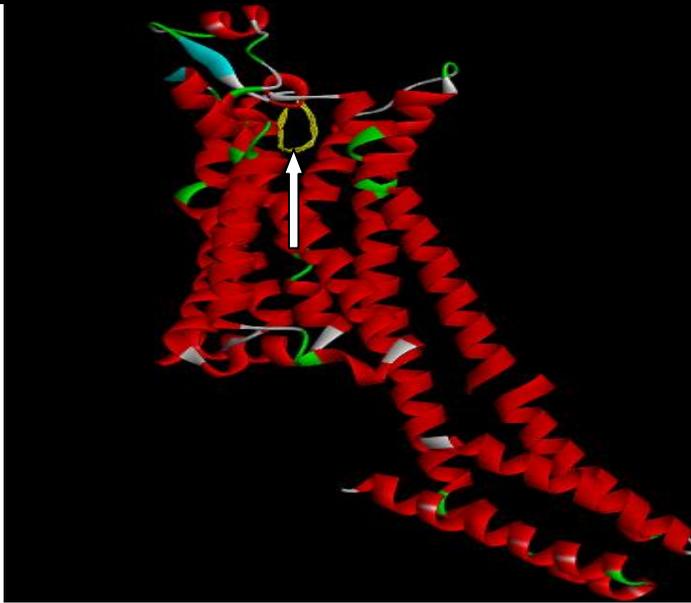
Pi-Alkyl

5MZJ+1,Pentodecene (PD)



5MZJ+ *Heneicosane*(21A)

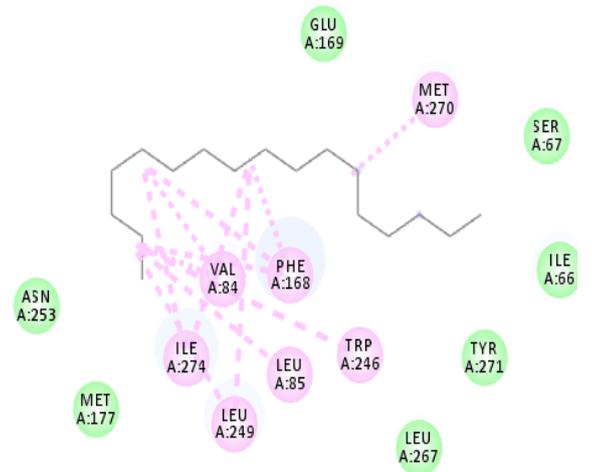




Interactions

- van der Waals
- Alkyl
- Pi-Alkyl

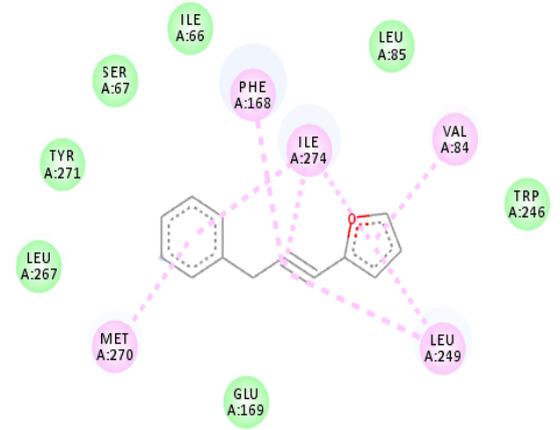
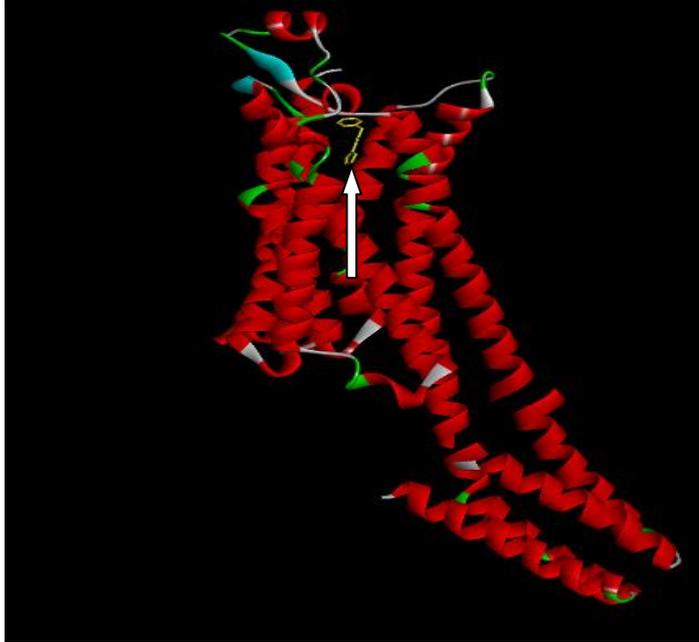
5MZJ+ Heptadecane(17A)



Interactions

- van der Waals
- Alkyl
- Pi-Alkyl

5MZJ+ *Carlina oxyde*(CO)



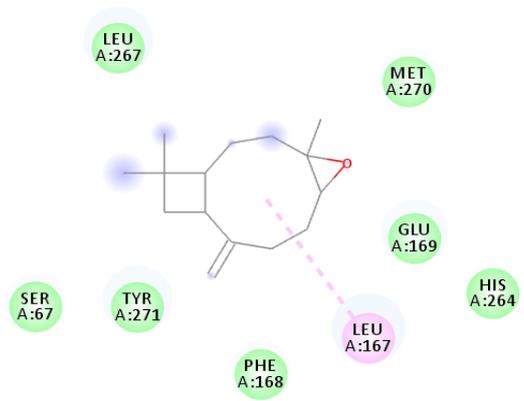
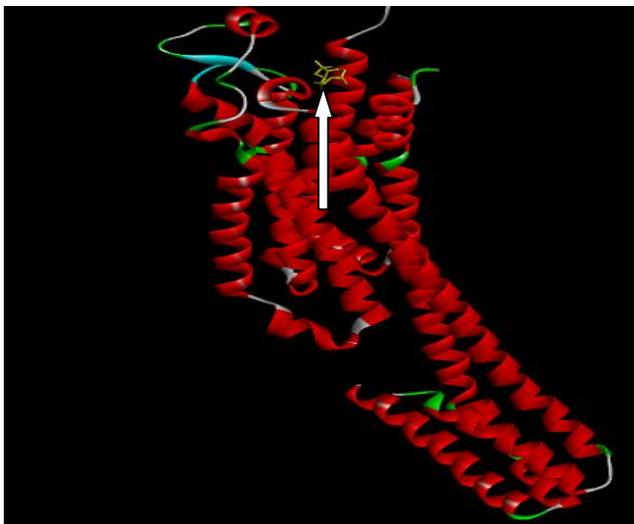
Interactions

van der Waals
Alkyl

Pi-Alkyl

Annexe 06 : Les structures 3D des 11 ligands avec le récepteur 5MZJ et leurs interactions.

7PYR+ cycloocatadine (COD)

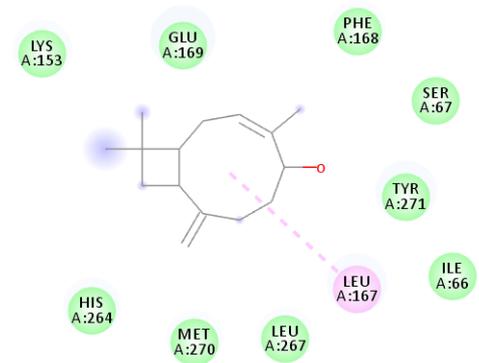
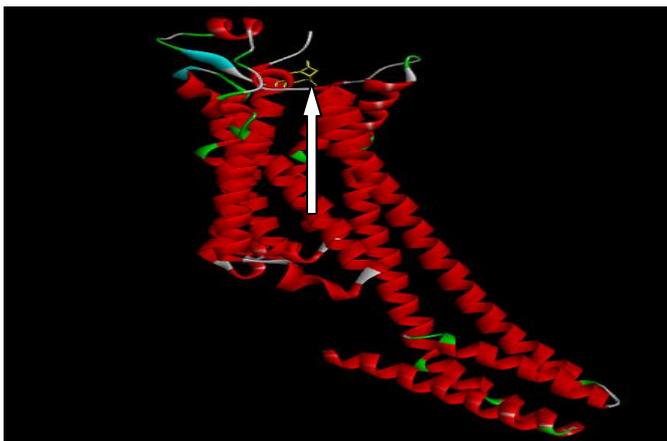


Interactions

van der Waals

Alkyl

7PYR+ Caryophyllenol 2 (CP2)

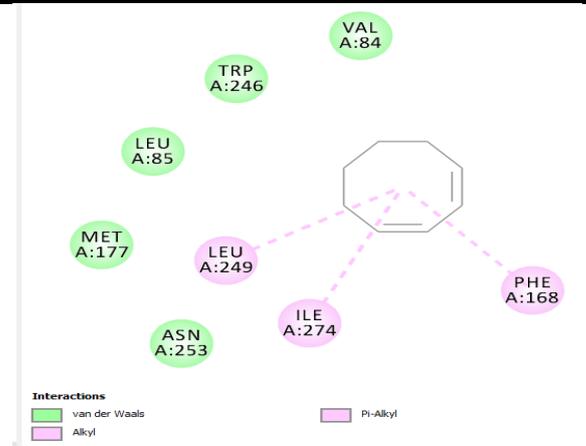
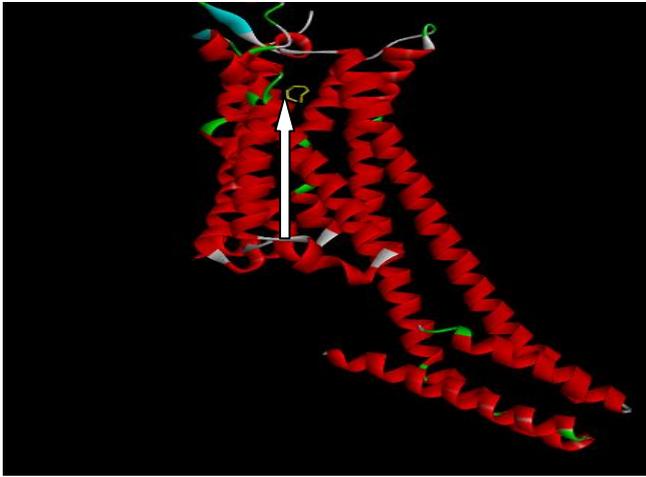


Interactions

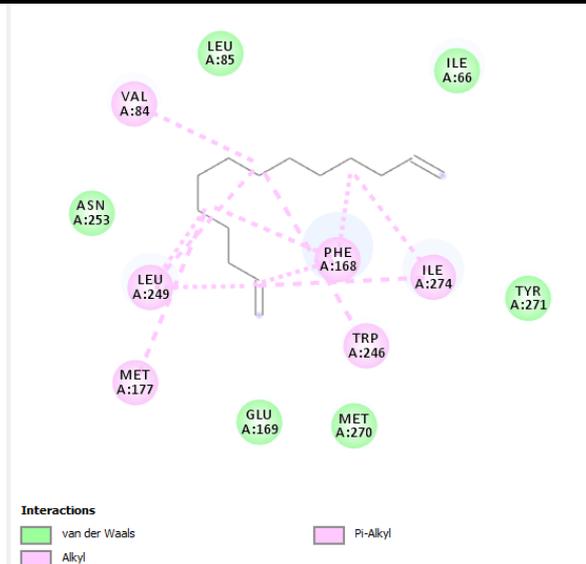
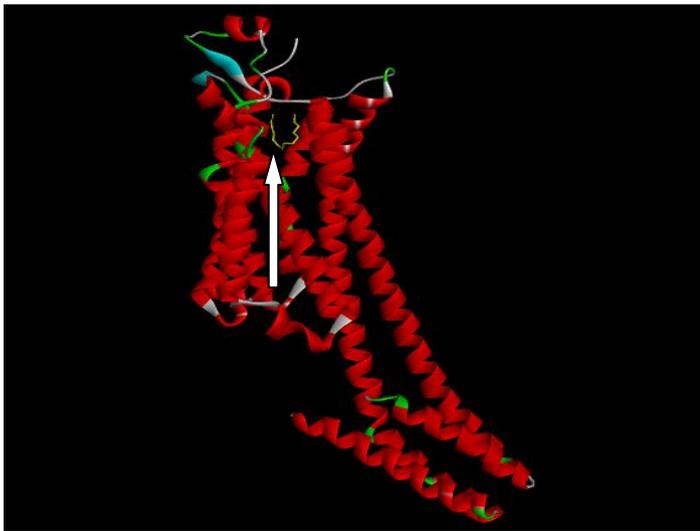
van der Waals

Alkyl

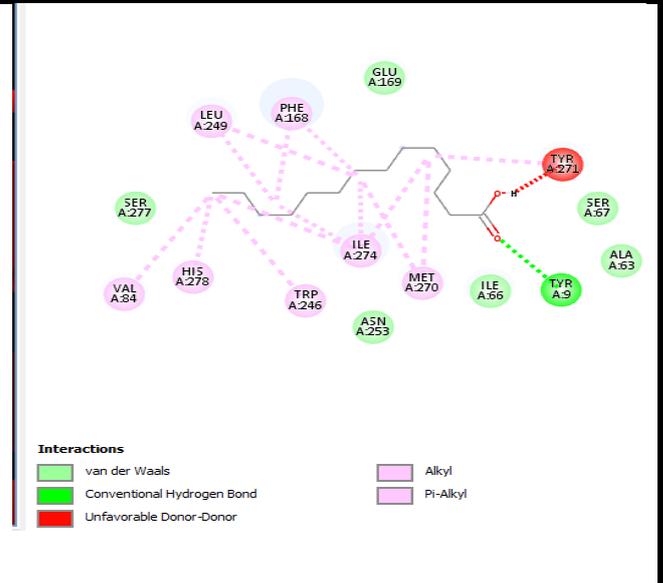
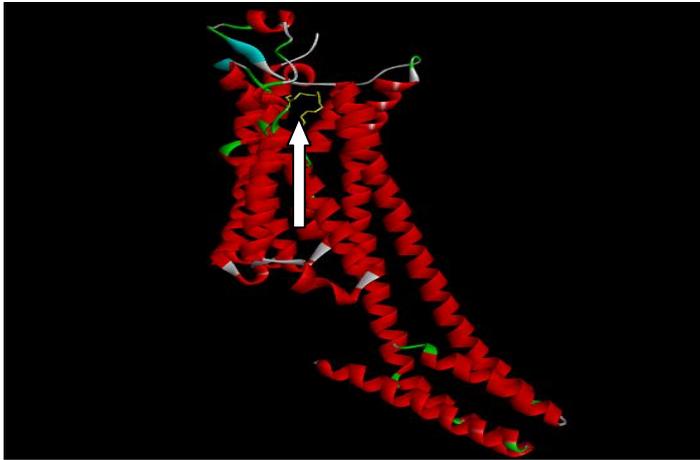
7PYR+ Caryophyllene oxide (CPO)



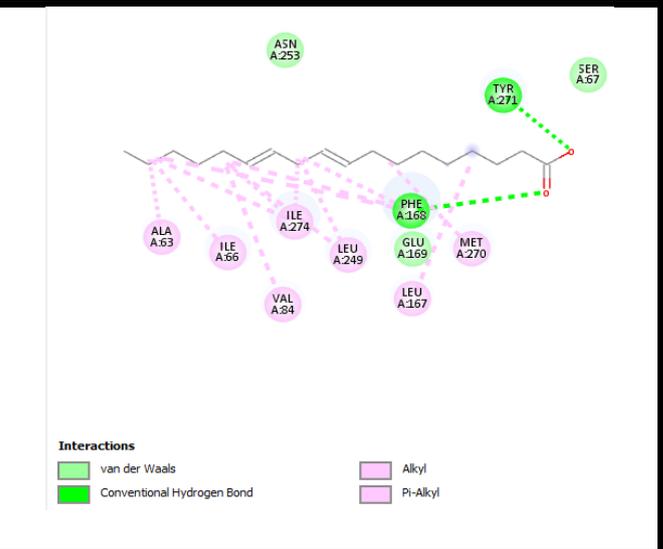
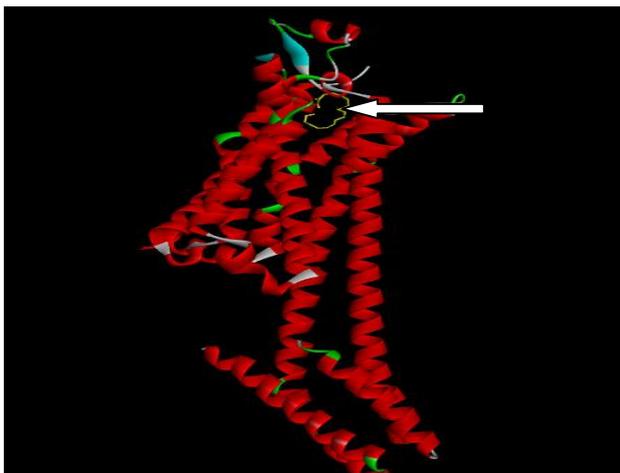
7PYR+ Tetradecadiene (TDD)



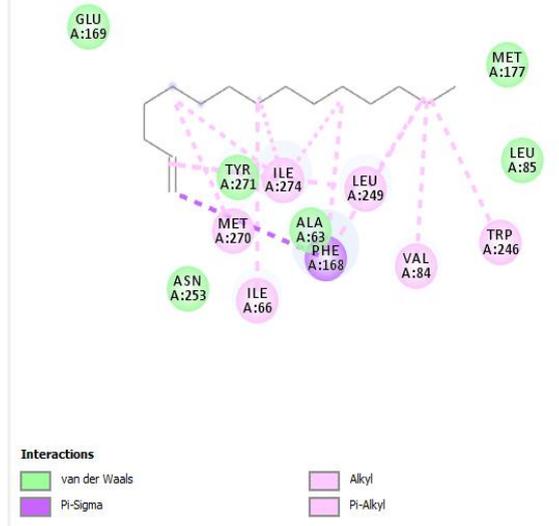
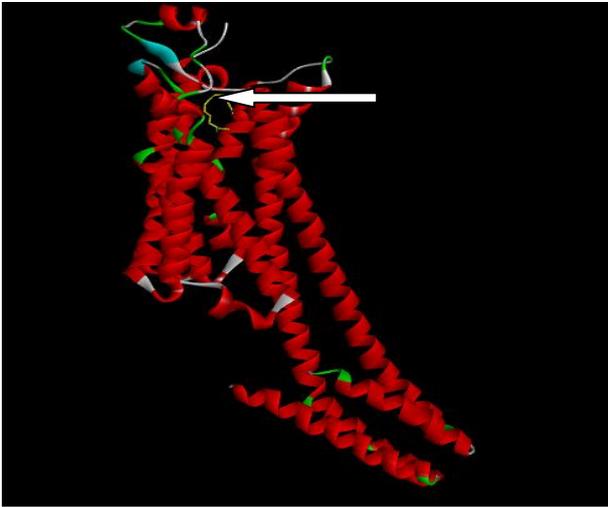
7PYR+ Myristic acide (MA)



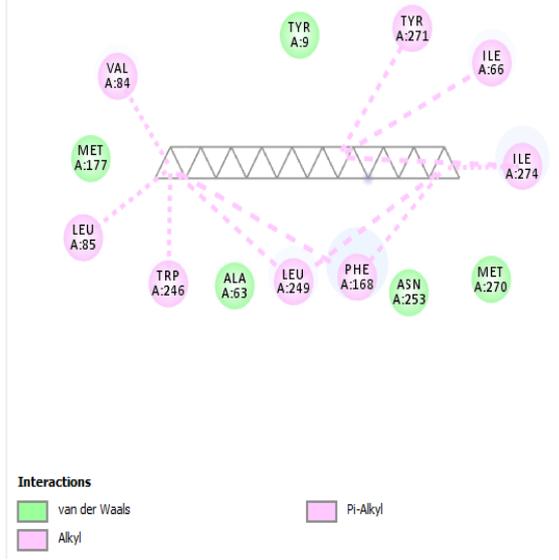
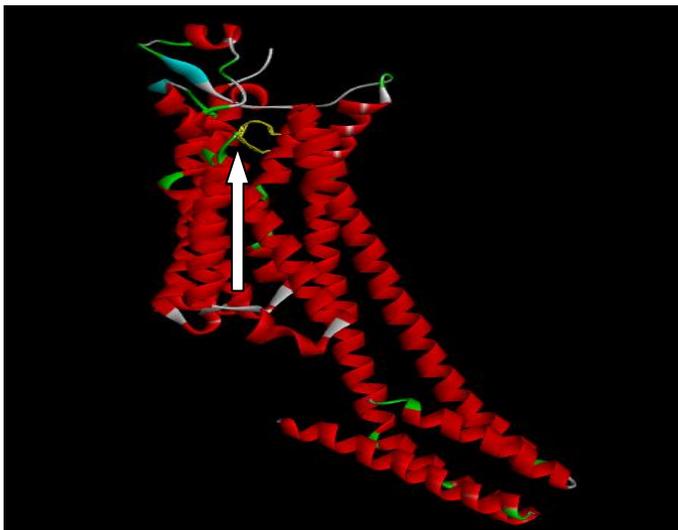
7PYR+ Linoleic acide (LA)



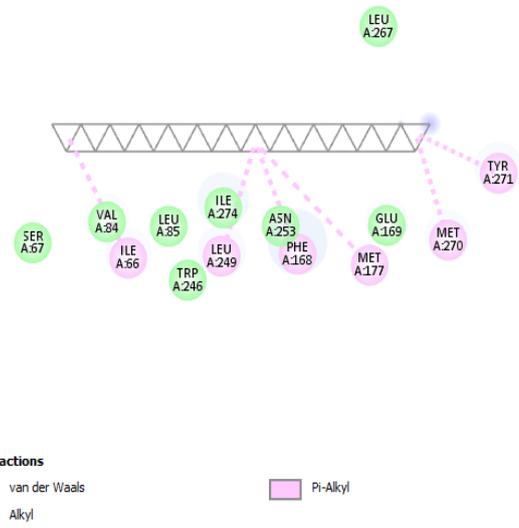
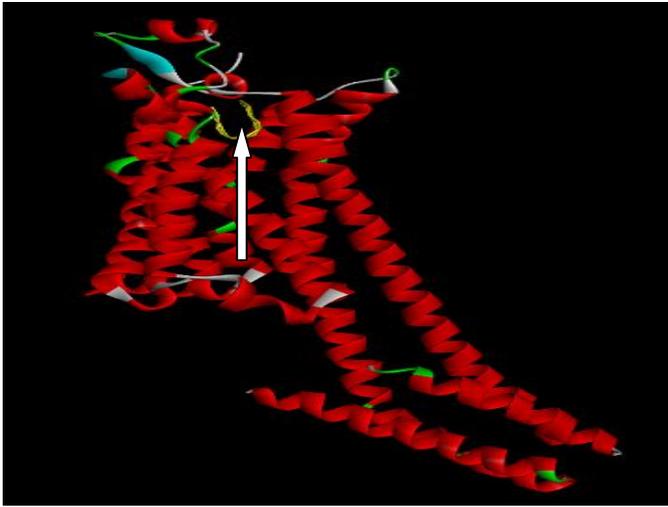
7PYR+1,Pentodecene (PD)



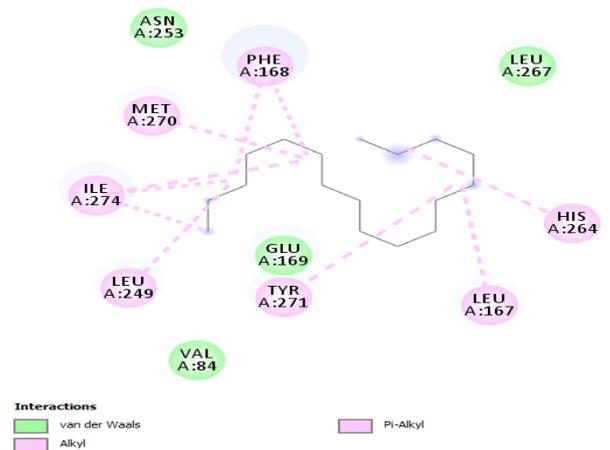
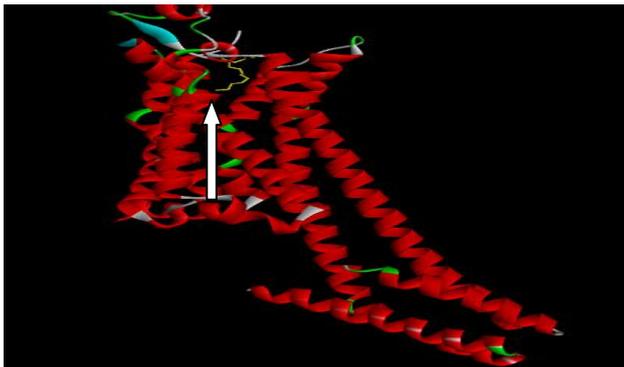
7PYR+ Heneicosane (21A)



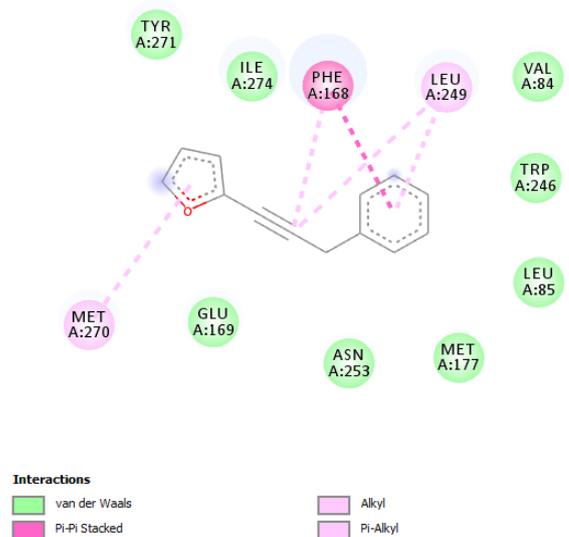
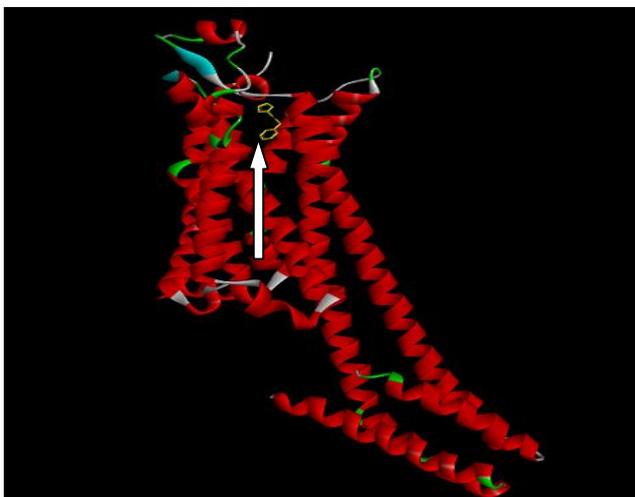
7PYR+ Heptacosane (27A)



7PYR+ Heptadecane (17A)

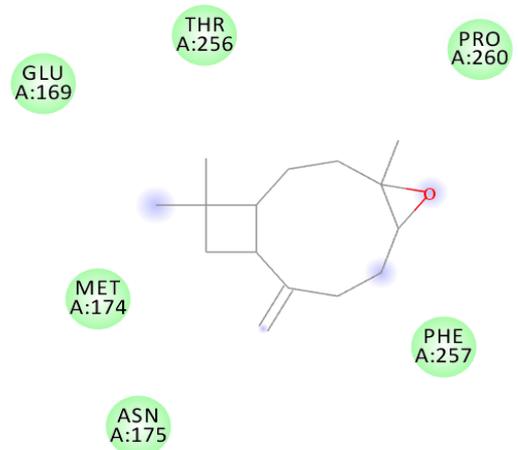
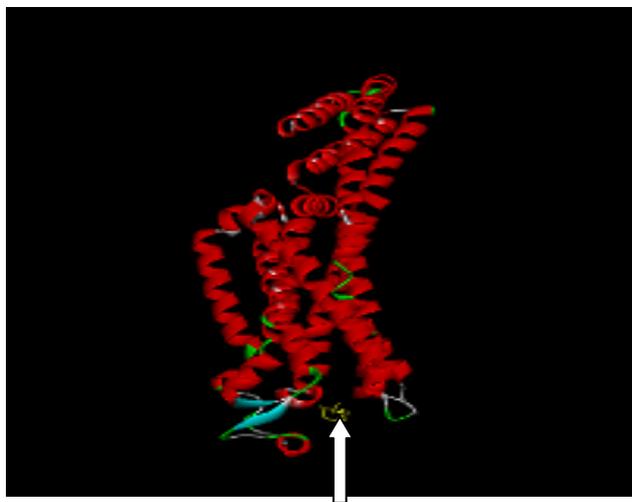


7PYR+ Carlina oxyde(CO)



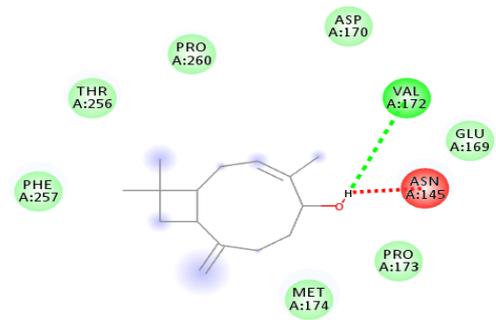
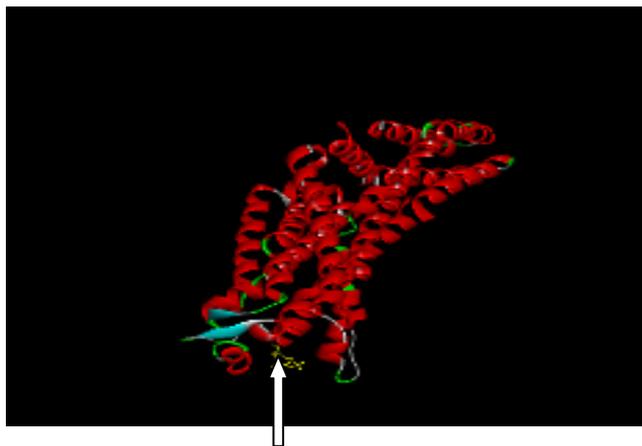
Annexe 07 : Les structures 3D des 11 ligands avec le récepteur 5N2R et leurs interactions.

5N2R+ Caryophylleneoxide (CPO)



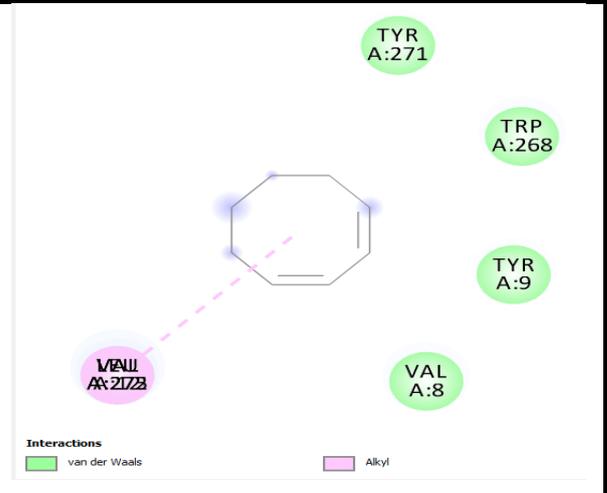
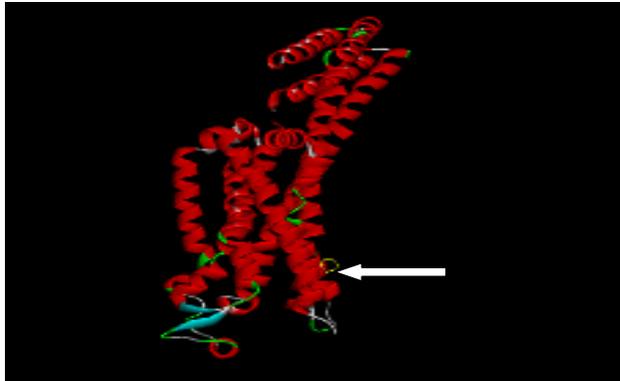
Interactions
■ van der Waals

5N2R+ Caryophyllenol 2 (CP2)

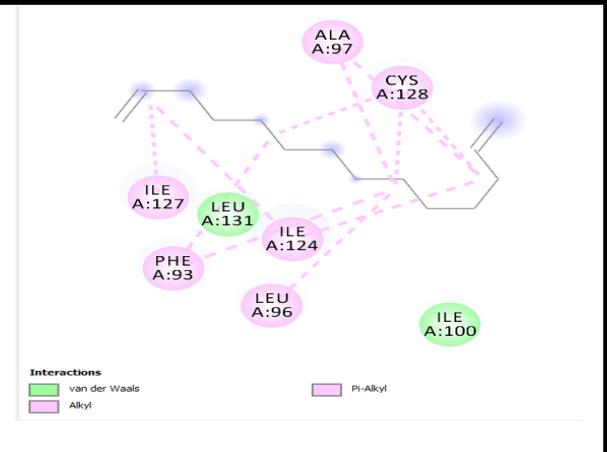
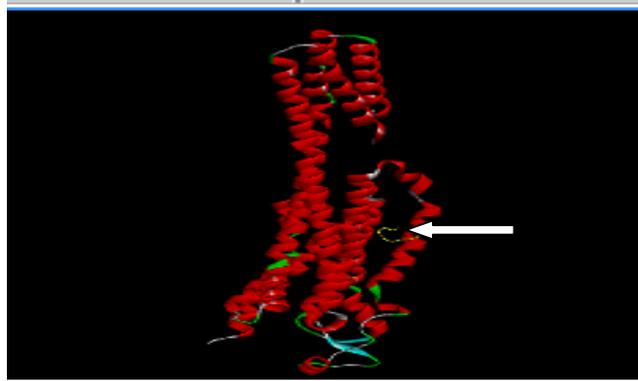


Interactions
■ van der Waals
- - - Conventional Hydrogen Bond
- - - Unfavorable Donor-Donor

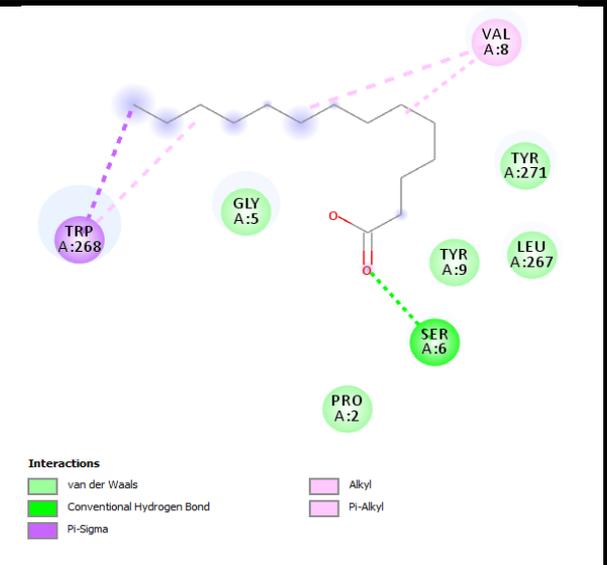
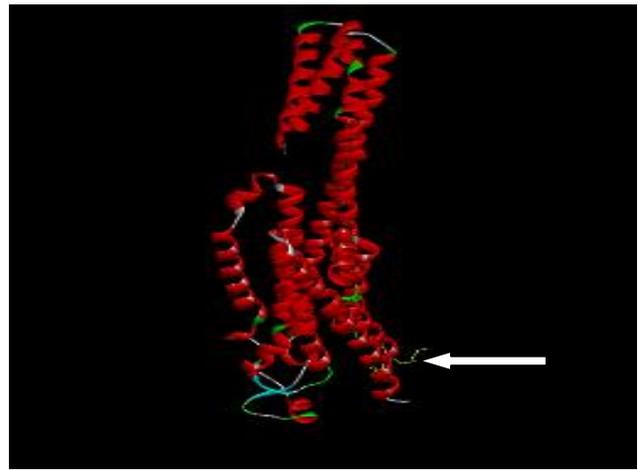
5N2R+ cycloocatadine (COD)



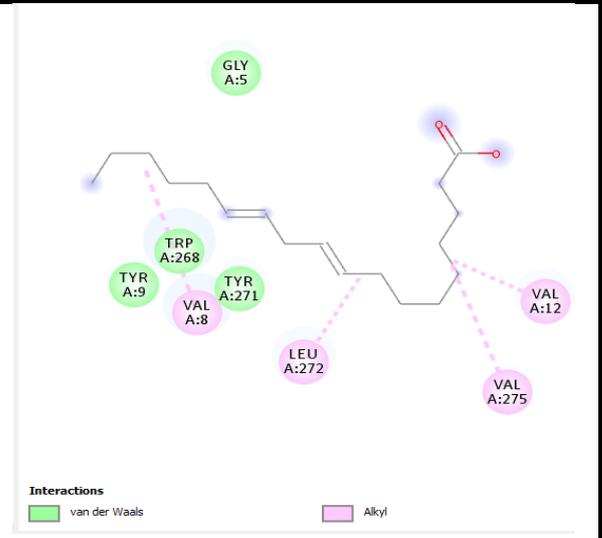
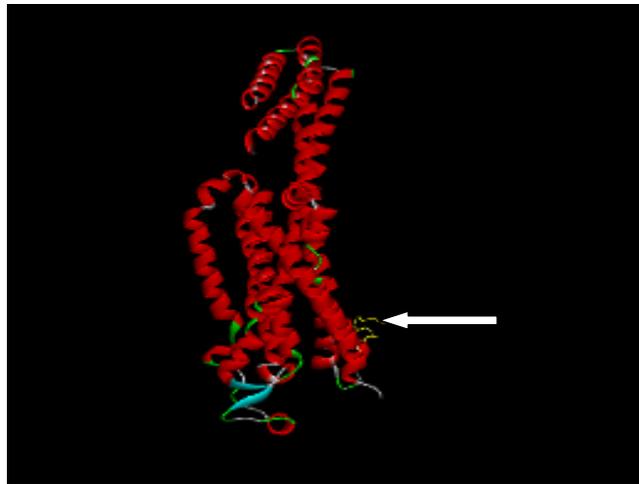
5N2R+ tetradecadiene (TDD)



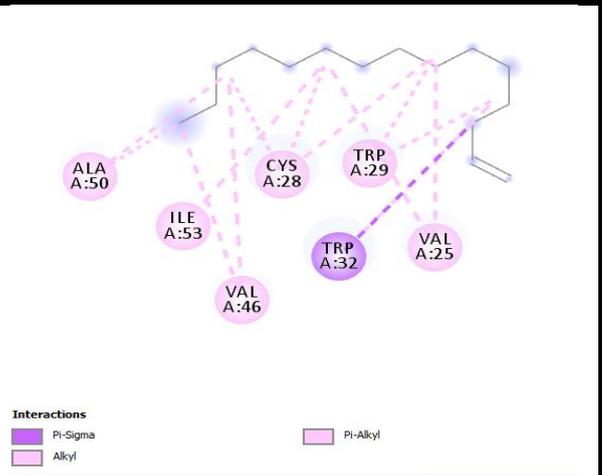
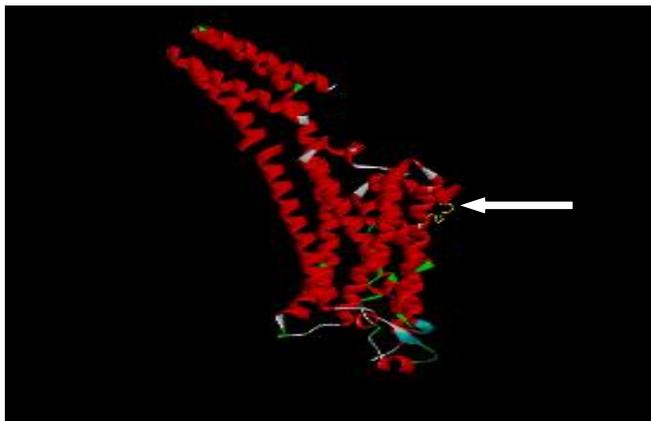
5N2R+ Myristic acide (MA)



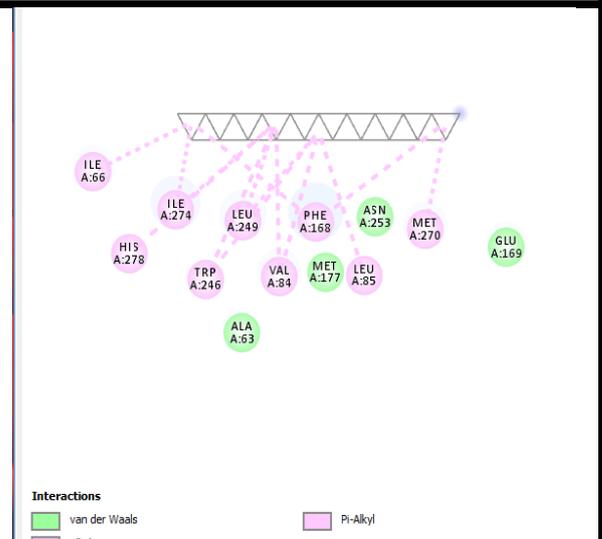
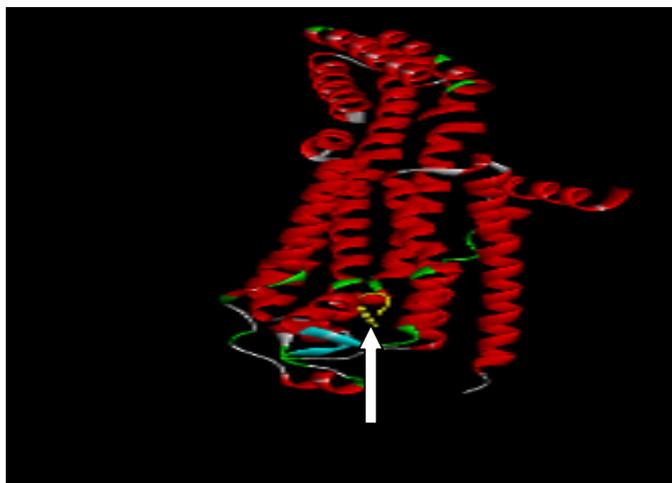
5N2R+ Linoleic acide (LA)



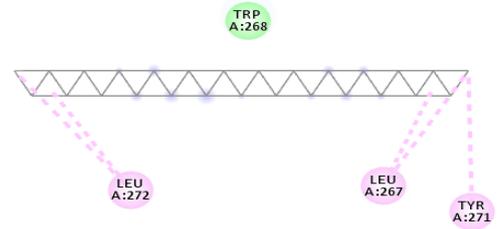
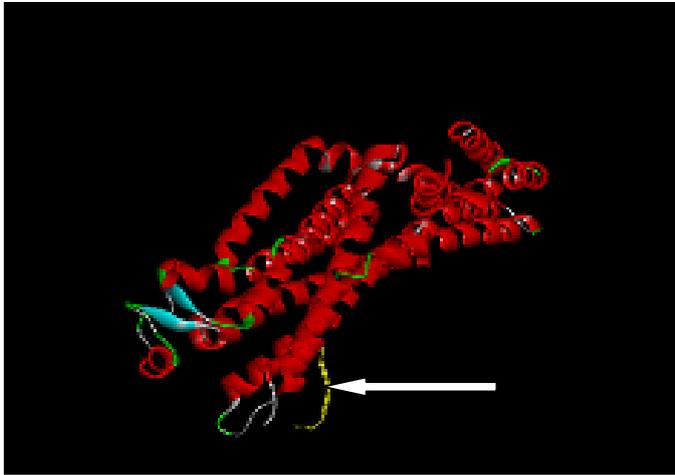
5N2R+1, Pentodecene (PD)



5N2R+ Heneicosane(21A)

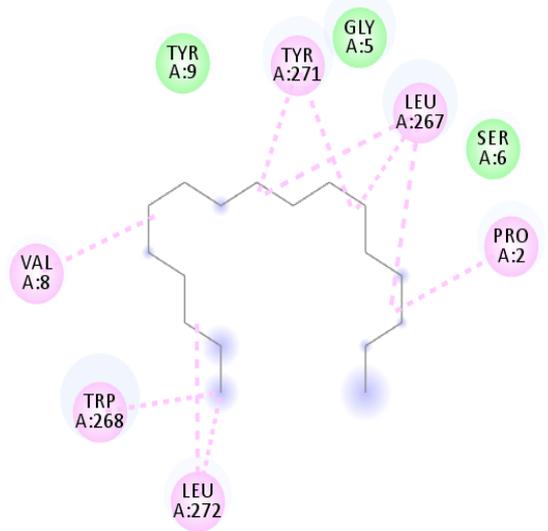
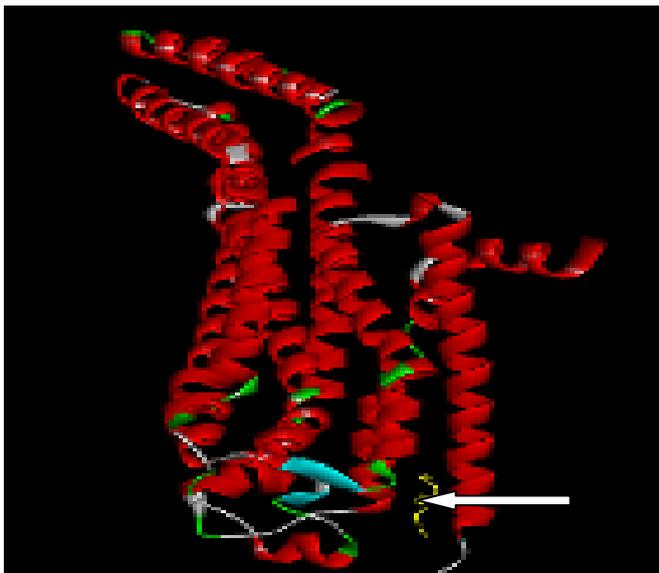


5N2R+ Heptacosane (27A)



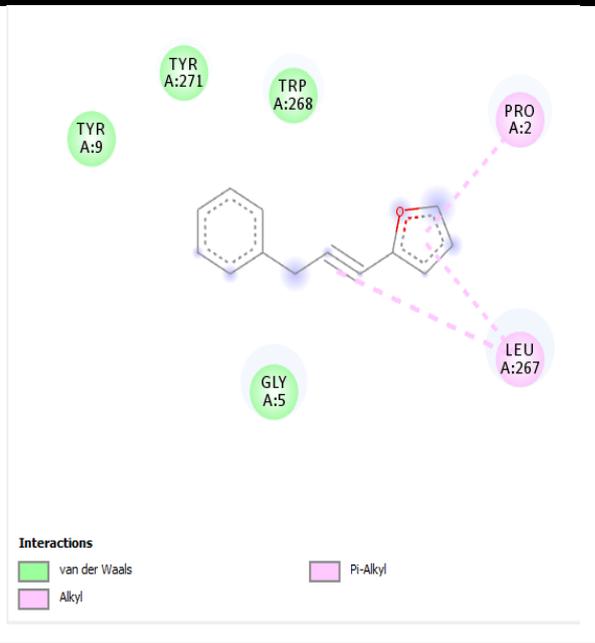
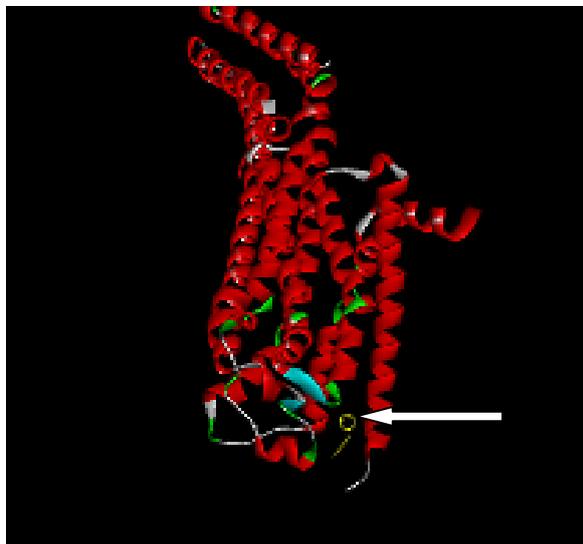
Interactions
 van der Waals
 Alkyl
 Pi-Alkyl

5N2R+ Heptadecane (17A)



Interactions
 van der Waals
 Alkyl
 Pi-Alkyl

5N2R + Carlina oxyde (CO)



Annexes: