

N° d'ordre :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

-----  
UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU

Faculté des Sciences  
Département de Chimie



*Domaine :* **Science de la matière**  
*Filière :* **Chimie**  
*Spécialité :* **Chimie Pharmaceutique**

## Mémoire de Master

*Thème*

**Etude théorique de l'activité anti-oxydante de quelques  
composés de Gingembre**

*Présenté par :*

**NOM : HALLICHE**  
**Prénom : Lydia**

*Soutenu publiquement, le 26/06/2024, devant le Jury composé de :*

<b>Mme HIKEM Djamila</b>	<b>Professeur</b>	<b>UMMTO</b>	<b>Présidente</b>
<b>Mme BOUAKOUK Zohra</b>	<b>MCB</b>	<b>UMMTO</b>	<b>Promotrice</b>
<b>Mme AMAR Anissa</b>	<b>MCA</b>	<b>UMMTO</b>	<b>Examinatrice</b>

Session 2023 / 2024



# *Dédicaces*

*En premier lieu je remercie Allah de m'avoir donné le courage et la force pour aller jusqu'au bout de ce cursus.*

*Je dédie ce modeste travail à...*

*Mes très chers parents, à qui je dois ma vie, ma réussite et tout mon respect.*

*A mes sœurs Sonia et Tina qui se trouvent loin de moi mais près du cœur et Melissa ma petite et mon frère Belkacem.*

*A la chère personne qui m'a soutenu tout au long de mes études, et mes travaux de mémoire : Ouali.*

*A tous les membres de ma chère famille qui m'ont toujours encouragé à faire de mon mieux pour aller plus loin.*

*A mes amis avec qui j'ai partagé d'adorables moments pendant ce joli parcours universitaire.*

*Je présente mes remerciements à tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin.*

*Merci.*

## REMERCIEMENTS

*Ce travail a été effectué à la salle informatique de département de chimie, faculté des sciences de l'UMMTO.*

*Avant tout je tiens à exprimer mes vifs remerciements à ma promotrice Madame **BOUAKOUK Zohra**, Maitre de conférences à l'université MOULOUD MAMMERRI de TIZI-OUZOU, pour avoir accepté de me diriger tout au long de mon travail et pour tout le temps et l'aide qu'elle m'a fournie avec sa grande rigueur scientifique. Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à Madame **HIKEM Djamila** Professeur à l'université MOULOUD MAMMERRI de TIZI-OUZOU, pour l'honneur qu'elle m'a fait, en acceptant de présider ce jury.*

*Ainsi Je tiens à remercier respectueusement Madame **AMAR. Anissa** Maitre de conférences à l'université MOULOUD MAMMERRI de TIZI-OUZOU, pour avoir accepté de juger ce travail et d'apporter sa critique de spécialiste en chimie théorique.*

*Je tiens à remercier ainsi l'ensemble de nos enseignants, en particulier ceux de master chimie pharmaceutique, ainsi que le personnel de département de chimie.*

# SOMMAIRE

<b>Introduction générale</b> .....	1
<b>Chapitre 1 : Stress Oxydatif et antioxydants</b>	
<b>1. Introduction</b> .....	4
<b>2. Stress oxydatif</b> .....	4
2.1 Définition.....	4
2.2 Radicaux libres .....	4
2.3 Espèces réactives d'oxygène .....	4
2.3.1 Radical superoxyde ( $O_2^-$ ).....	4
2.3.2 Peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ).....	5
2.3.3 Oxygène singulet ( $1O_2$ ) .....	5
2.3.4 Radicale Hydroxyle (OH) .....	5
<b>3. Enzyme impliquée dans le stress oxydatif : Xanthine oxydoréductase</b> .....	5
3.1 Structure .....	5
3.2 Mécanisme d'action .....	6
3.3 Rôle pathologique de la Xanthine-oxydase .....	7
<b>4. Antioxydants</b> .....	7
4.1 Antioxydants endogènes .....	7
4.1.1 Antioxydants enzymatiques .....	7
4.1.2 Antioxydants non-enzymatiques .....	8
4.2 Antioxydants exogènes .....	8
4.2.1 Antioxydants synthétiques .....	8
4.2.2 Antioxydants naturels .....	8
<b>5. Antioxydant naturel : Le Gingembre «Zingiber officinale »</b> .....	8
5.1 Historique .....	9
5.2 Description botanique .....	9
5.2.1 Partie Souterraine .....	10
5.2.2 Partie aérienne .....	10
5.3 Formes de gingembre .....	10

5.4 Compositions chimiques et molécules bioactives de gingembre .....	11
5.5 Usages thérapeutiques .....	12
5.5.1 Action anti-inflammatoire .....	12
5.5.2 Activité anti- bactérienne et antivirale .....	12
5.5.3 Action antioxydante .....	13
5.5.4 Autres utilisations .....	13
Références bibliographiques .....	14
<b>Chapitre 2 : Matériels et Méthodes utilisées</b>	
<b><i>Introduction</i></b> .....	17
<b>1. Méthodes de la chimie théorique</b> .....	17
1.1 Mécanique Quantique.....	17
1.1.1 Equation de Schrödinger.....	17
1.1.2 Approximation de Born-Oppenheimer.....	18
1.1.3 Méthodes de calcul en chimie quantique .....	18
1.1.3.1 Méthode ab-initio.....	18
1.1.3.2 Méthodes Semi-empiriques.....	19
1.1.3.3 Différence entre les méthodes ab-initio et semi-empirique .....	19
1.1.3.4 Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) .....	19
1.1.4 Propriétés électroniques .....	21.
1.2 Mécanique Moléculaire (MM) .....	22
1.2.1 Principe .....	22
1.2.2 Champ de forces .....	22
<b>2. Méthodes de Drug design</b> .....	24
2.1 Principe du Docking moléculaire .....	24
2.2 Différents types de Docking .....	25
2.3 Principales Etapes d'un docking moléculaire .....	26
<b>References bibliographiques</b> .....	29
<b>Chapitre 3 : Résultats et Discussions</b>	
<b><i>Introduction</i></b> .....	31
<b>Partie 1 : Propriétés électroniques</b> .....	31

## ***1. Protocole de modélisation***

1.1 Composés utilisé.....	31
1.1.1 Molécules étudiées d'origine naturelle .....	32
1.1.2 Molécule synthétique .....	32

## ***2. Résultats et discussions des propriétés électroniques***.....33

2.1 Energies des orbitales moléculaires frontières (OMFs) .....	33
2.2 Illustrations des orbitales moléculaire HOMO .....	35
2.3 Indices de Fikui.....	37
2.4 Illustrations de fonctions de fikui ( $f^+$ ) .....	39

## **Partie 2 : Etude par Docking moléculaire des modes de reconnaissance**

### **Des composés actifs de gingembre inhibant la Xanthine oxydase**

<b><i>1. Méthodologie et matériaux utilisés</i></b> .....	42
1.1 Ligand .....	42
1.2 Récepteur .....	42
1.3 Protocole du docking .....	43
1.3.1 Préparation de la cible .....	43
1.3.2 Génération de la grille de recepteur .....	43
1.3.3 Préparation des ligands .....	44
1.3.4 Docking moléculaire .....	44
<b><i>2. Résultats de discussions</i></b> .....	44
<b>Conclusion générale</b> .....	50

### **Résumé**



# Liste des Abréviations

**3NVY** : Structure de la Xanthine-oxidase Codée

**AM1** : Austin Model 1

**B3** : Becke 3-parameter exchange functional

**B-3LYP** : Becke, 3-paramètre de Lee-Yang-Parr

**B95** : Becke 95

**BHA** : Butylhydroxyanisole

**BP86** : Becke-Perdew 1986

**DFT** : Théorie de fonctionnelle de densité

**E** : énergie potentiel

**ERO** : Espèces Réactives de l'Oxygène

**GGA** : Generalized Gradient Approximation

**GPx** : Glutathion peroxydase

**H** : Hamiltonien

**HOMO** : Orbitale moléculaire occupée et de plus haute énergie

**KCIS** : Knowledge-Centered Information System

**LDA** : Local Density Approximation

**LUMO** : Orbitale moléculaire inoccupée et de plus basse énergie

**LYP** : Lee, Yang , Parr

**MM** : Mécanique Moléculaire

**MMFF94** : merck molecular force field

**MNDO** : Modified Neglect of Diatomic Overlap

**NAD+** : Nicotinamide adénine dinucléotide

**OA** : orbitales atomiques

**OM** : orbitales moléculaires

**OMF** : Orbitales moléculaires frontières

**OPLS** : Optimized Potentials for Liquid Simulations

**PDB** : Protein Data Bank

**PM3** : Parametric Method 3

**PW91** : Perdew-Wang 1991

**QSAR** : Quantitative Structure-Activity Relationships

**RMN** : Résonance Magnétique Nucléaire

**SOD** : Super Oxyde Dismutase

**SP** : Standard Precision

**TPSS** : The Perdew, Burke, and Ernzerhof (PBE-like) generalized gradient approximation

**VSXC** : Vosko, Wilk, Nusair (X-Alpha) correlation functional

**XDH** : Xanthine déshydrogénase

**XO** : Xanthine oxydase

**XOR** : Xanthine oxydoréductase

**XP** : Extra Precision

**ZIP** : Zone Improvement Plan

# Liste des tableaux

<b>Tableau 2.1</b> : Tableau comparatif entre les méthodes ab-initio et semi-empiriques.....	19
<b>Tableau 2.2</b> : Ensemble des propriétés électroniques.....	21
<b>Tableau 3.1</b> : Structures (2D) des molécules étudiées.....	32
<b>Tableau 3.2</b> : Energies des OMFs, Gap d'énergie, Moment dipolaire.....	34
<b>Tableau 3.3</b> : Illustrations des orbitales moléculaire HOMO des composés étudiés.....	35
<b>Tableau 3.4</b> : Valeurs des indices de Fikui des molécules étudiées.....	37
<b>Tableau 3.5</b> : Résultats du docking relatifs aux composés étudiés.....	45

# Liste de Figures

<b>Figure 1.1</b> : Structure cristalline de la xanthine oxydoréductase ;en rouge le domaine du Fe <sub>2</sub> / S <sub>2</sub> , en vert le domaine du FAD et en bleu le domaine Mo .....	6
<b>Figure 1.2</b> :Schéma réactionnel du processus enzymatique catalysé par la XO et XDH.....	7
<b>Figure 1.3</b> : Zingiber officinale Frais.....	9
<b>Figure 1.4</b> :Zingiber officinale (Description) .....	10
<b>Figure 1.5</b> : Quelques composants bioactifs de gingembre responsables de ses effets thérapeutiques .....	12
<b>Figure 2.1</b> : Illustration des Interactions intramoléculaires entre atomes liés et non liés .....	23
<b>Figure 2.2</b> : Approches de conception de médicaments par techniques de drug design .....	24
<b>Figure 2.3</b> :Illustration schématique du processus de Docking .....	25
<b>Figure 2.4</b> :Principales étapes d'un Docking moléculaire .....	26
<b>Figure 3.1</b> : Structure 2D de Febuxostat.....	33
<b>Figure 3.2</b> : Illustrations des surfaces des fonctions de Fikui ( <i>F</i> <sup>-</sup> ) des molécules étudiées...	40
<b>Figure 3.3</b> : Représentation 3D de Xantine-oxydase.....	42
<b>Figure 3.4</b> : Structure chimique de la Quecétine .....	43
<b>Figure 3.5</b> : Représentation de la grille de récepteur .....	44
<b>Figure 3.6</b> : Mode de liaison du M7 dans Xanthine-oxydase.....	46
<b>Figure 3.7</b> : Mode de liaison du M1 dans Xanthine-oxydase .....	46
<b>Figure 3.8</b> : Mode de liaison du M2 dans Xanthine-oxydase.....	47
<b>Figure 3.9</b> : Mode de liaison du M3 dans Xanthine-oxydase.....	47
<b>Figure 3.10</b> : Mode de liaison du M4 dans Xanthine-oxydase.....	48
<b>Figure 3.11</b> : Mode de liaison du M5 dans Xanthine-oxydase .....	48.
<b>Figure 3.12</b> : Mode de liaison du M6 dans Xanthine-oxydase .....	49



# Introduction générale

Dans un monde où les maladies liées au stress oxydatif sont en constante augmentation, la recherche de composés naturels dotés de propriétés antioxydantes revêt une importance cruciale et un sujet d'actualité. Parmi les nombreuses sources de ces composés, le gingembre (*Zingiber officinale*) émerge comme un candidat prometteur grâce à son rhizome qui est reconnu depuis des siècles pour ses propriétés médicinales, notamment ses effets anti-inflammatoires, anti-nauséux et antioxydants [1].

De nos jours, la recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques sont souvent associées à une étude de modélisation moléculaire. Cette discipline qui est une technique basée sur les méthodes de la chimie théorique (mécanique moléculaire, mécanique quantique et méthodes de drug design) et utilisant les techniques infographiques, permet d'élaborer des modèles réalistes pouvant prédire et comprendre les structures, les propriétés des systèmes chimiques, les interactions moléculaires voire atomiques et la réactivité.

Cependant, malgré les dernières recherches en chimie théorique et les études effectuées sur les composés actifs de gingembre, la compréhension détaillée de la réactivité globale et locale de ces composés reste incomplète.

Dans ce travail de mémoire, notre tâche consiste d'une part à déterminer, analyser et expliquer la réactivité de six composés actifs de gingembre sélectionnés de la littérature [2]. La réactivité de ces composés sera comparée à la réactivité d'un antioxydant synthétique qui est le Febuxostat, connu par son pouvoir à inhiber la xanthine oxydase enzyme impliqué dans la production de radicaux libres [3]. D'autre part, dans la deuxième partie de ce travail, nous réalisons une étude de docking moléculaire permettant l'exploitation du mode de liaison des sept composés sélectionnés dans le site actif de la xanthine oxydase.

Après cette introduction générale, positionnant le contexte de nos travaux et posant la problématique, ce mémoire s'articule autour de trois chapitres suivis d'une conclusion générale.

## Introduction générale

---

Dans le premier chapitre, nous résumons les résultats de notre recherche bibliographique concernant le stress oxydatif, les espèces et les médiateurs impliqués dans cette situation, ainsi que les antioxydants connus pour cet effet.

Le second chapitre est consacré à la présentation des approches de la modélisation moléculaire et, en particulier celles utilisées dans nos travaux de recherche.

Le dernier chapitre de ce mémoire est structuré en deux parties, présentant les résultats suivis de discussions des travaux réalisés. La première est consacrée à une étude des propriétés électroniques relatives à la réactivité d'une série de composés actifs de gingembre. La deuxième partie est réalisée au moyen du docking moléculaire, dans le but de visualiser les modes de reconnaissance de ces composés avec les acides aminés composant le site actif de la Xanthine-Oxydase.

La conclusion générale porte sur les principaux résultats et apports de nos travaux, permettant de dégager la voie à de nouvelles applications potentielles de ces composés étudiés dans le domaine pharmaceutique.

### **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1] Mashhadi., NafisehShokri., et al., (2013). Anti-Oxidative and Anti-Inflammatory Effectsof Ginger in Health and PhysicalActivity.Review of Current Evidence. International Journal of PreventiveMedicine,vol. 4, suppl 1, pp. S36-S42.
- [2] Banerjee S., Mullick H. I., Banerjee J., (2011). Zingiber officinale: a natural gold.International Journal of Pharma and Bio Sciences; 2: 0975-6299 p.
- [3] Yasuhiro T., Kumiko H.A., Hideki H., Lin Z., Yoshinori K., Shiro K. and MichaelA.B., (2005). Life Sciences. 76, 1835-1847.

# **Chapitre 1**

## ***Stress Oxydatif et antioxydants***

## 1. Introduction

Dans le contexte actuel de l'augmentation croissante des maladies liées au stress oxydatif, la recherche de composés naturels dotés d'activité antioxydante est devenue un domaine d'intérêt majeur [1]. Les antioxydants se trouvent dans une grande variété d'aliments, notamment les fruits, les légumes, les épices et les herbes, issus d'une origine naturelle. Parmi ces sources d'antioxydants ; le gingembre une plante originaire d'Asie, est largement reconnu pour ses propriétés antioxydantes et ses composés bioactifs bénéfiques pour la santé [2].

Nous présentons dans ce chapitre d'une part, l'essentiel de notre recherche bibliographique sur le stress oxydatif et ses médiateurs et, d'autre part, nous donnons une présentation botanique de gingembre suivie des profils des composés actifs de cet épice.

## 2. Stress oxydatif

### 2.1 Définition

Le stress oxydatif est un déséquilibre entre la production de radicaux libres, ou espèces réactives de l'oxygène (ERO), et la capacité de système biologique à neutraliser ces substances potentiellement nocives, ce qui peut entraîner des dommages cellulaires et des altérations fonctionnelles. Cela peut conduire à diverses maladies et au vieillissement prématuré [3].

### 2.2 Radicaux libres

Les radicaux libres sont des molécules très réactives qui possèdent un ou plusieurs électrons non appariés dans leur couche externe, les rendant instables et capables d'initier des réactions d'oxydation dans les cellules. Ces réactions peuvent entraîner des dommages cellulaires et contribuer au développement de diverses maladies [4].

### 2.3 Espèces réactives d'oxygène

Ce sont des molécules possédant un atome d'oxygène avec un électron non apparié qui sont plus réactives que l'oxygène présent dans l'air [5]. On les retrouve sous forme de :

- **Radical superoxyde  $O_2^-$**

C'est l'un des radicaux qui possèdent la réactivité la plus faible. Il est formé par l'addition d'un électron à l'oxygène moléculaire ( $O_2$ ) [6].

Il se dismute spontanément au PH physiologique en produisant du peroxyde d'hydrogène.



### ▪ Peroxyde d'hydrogène H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

C'est un composé chimique et agent blanchissant, qui signifie qu'il contient un groupement peroxyde [7]. Il est généré souvent par la réaction suivante :



### ▪ Oxygène singulet (1O<sub>2</sub>)

L'oxygène singulet (1O<sub>2</sub>) est une forme d'oxygène dans laquelle deux électrons ont été placés dans la même orbitale moléculaire, généralement par absorption d'un photon. Cette configuration électronique instable confère à l'oxygène singulet des propriétés réactives particulières, notamment en tant qu'espèce hautement oxydante capable de réagir avec des composés organiques et inorganiques [8].

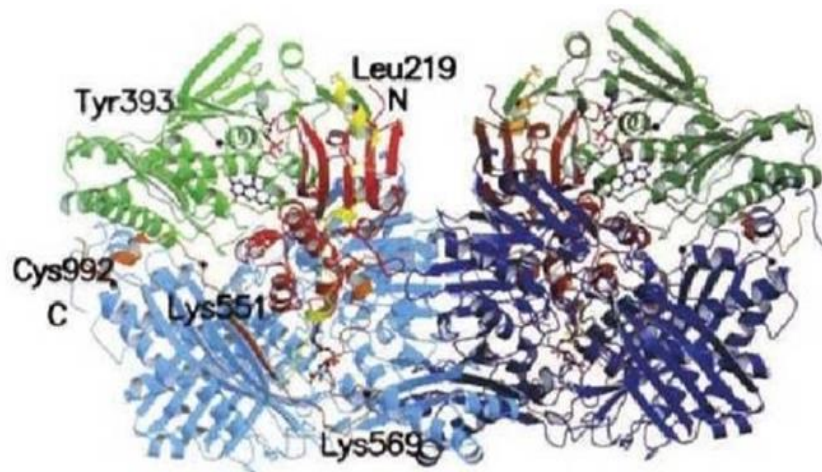
### ▪ Radicale Hydroxyle (OH)

Le radical hydroxyle est un groupe chimique fonctionnel composé d'un atome d'oxygène lié à un atome d'hydrogène (-OH). Il est souvent représenté par la formule HO• pour indiquer son caractère radicalaire, ainsi c'est le radical le plus toxique des espèces réactives d'oxygène [9].

## 3. Enzyme impliquée dans le stress oxydatif : Xanthine oxydoréductase

### 3.1 Structure

La xanthine oxydoréductase (XOR) est une molybdo-enzyme de 300KDa, qui a été découverte la première fois au niveau du lait bovin par Schardinger (1902), sa structure cristalline a été déterminée en 2000 par Enroth et coll [10-12]. La XOR est composée de deux sous-unités identiques (**Figure 1.1** ; claire pour le monomère à gauche, et plus foncées pour celui à droite). Chaque sous unité est organisée en trois domaines : le domaine N-terminal contient deux centres (**Fe<sub>2</sub>/S<sub>2</sub>**), le domaine central est une molécule de flavine adénine dinucléotides (FAD) et le domaine C-terminal contient un centre molybdoptérine (Mo) [12].

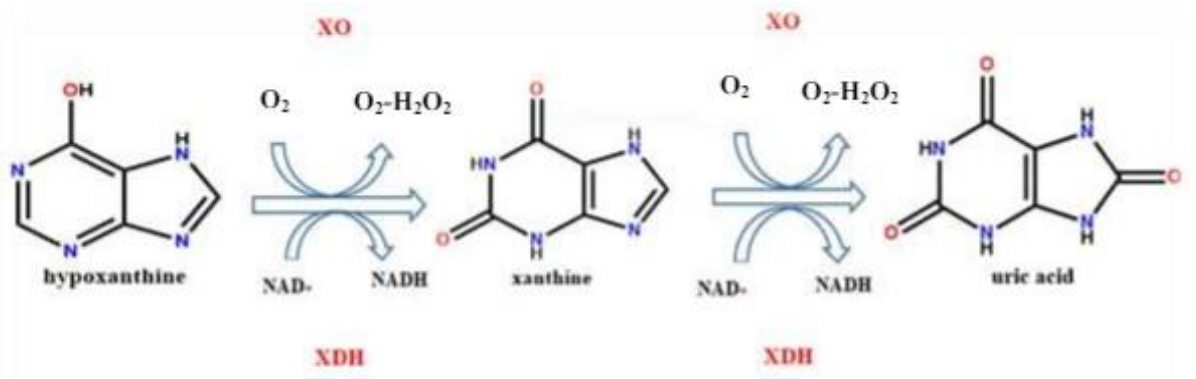


**Figure 1.1** : Structure cristalline de la xanthine oxydoréductase ;en rouge le domaine du Fe<sub>2</sub> / S<sub>2</sub>, en vert le domaine du FAD et en bleu le domaine Mo [12].

La XOR est une enzyme présente chez la plus part des êtres vivants. Chez les mammifères, l'activité de cette enzyme est largement distribuée, avec des niveaux les plus élevés étant trouvés dans le foie et l'intestin [13], ainsi détectée dans l'épithélium et l'endothélium des glandes mammaires, et l'endothélium du cœur, poumons, et reins [14].

### 3.2 Mécanisme d'action

Chez les mammifères XOR existe sous deux formes interconvertibles: la *xanthine déshydrogénase* (XDH) est la forme la plus dominant in vivo, et la *xanthine oxydase* (XO) dépendante de l'O<sub>2</sub>. La XOR catalyse la conversion de l'hypoxanthine en xanthine et la xanthine en acide urique. Les études ont montré que l'oxydation de la xanthine et de l'hypoxanthine se fait au niveau (Mo) de l'enzyme en donnant deux électrons, qui sont transférés au centre FAD par l'intermédiaire des centres (Fe<sub>2</sub>/S<sub>2</sub>) qui sont considérés comme réservoirs d'électrons. Par la suite, le Nicotinamide adénine dinucléotide (NAD<sup>+</sup>), ou l'O<sub>2</sub> accepte les électrons à partir du centre FAD. En présence de XO, l'oxygène moléculaire (O<sub>2</sub>) peut être réduit d'une manière divalente pour donner le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), ou d'une manière univalent pour donner le radical superoxyde (O<sub>2</sub><sup>-</sup>). Par contre en présence de XDH, le NAD<sup>+</sup> se fixe au centre FAD pour le réduire en NADH [15].



**Figure 1.2 :** Schéma réactionnel du processus enzymatique catalysé par la XO et XDH.

### 3.3 Rôle pathologique de Xanthine oxydase

La xanthine oxydase est l'une des principales sources de radicaux libres. Elle est responsable des activités pro-inflammatoires et pro-thrombotiques des cellules endothéliales [16]. La XO cause la goutte qui est une maladie inflammatoire due à des concentrations élevées de cristaux d'acide urique dans le sérum [17]. D'autre part, les produits oxydants de l'enzyme sont impliqués dans le développement des maladies cardiovasculaires et métaboliques, qui sont les principaux facteurs de risque de l'athérosclérose. Ces ERO sont également responsables de la cytotoxicité et des lésions tissulaires induites par l'ischémie/reperfusion dans l'intestin grêle, l'estomac, le pancréas, le foie, la peau, le muscle squelettique, le cœur, les poumons, les reins et le système nerveux central [16].

## 4. ANTIOXYDANTS

L'antioxydant est une substance naturelle ou synthétique capable de neutraliser ou de réduire les effets nocifs des radicaux libres, qui sont des molécules instables contenant un ou plusieurs électrons non appariés. L'organisme dispose d'un ensemble complexe de défenses antioxydantes. On distingue deux sources d'antioxydants : l'une est endogène et la deuxième est exogène [18].

### 4.1 Antioxydants endogènes

#### 4.1.1 Antioxydants enzymatiques

Les antioxydants enzymatiques sont des enzymes qui protègent les cellules contre les dommages oxydatifs en neutralisant les espèces réactives de l'oxygène. Ces enzymes agissent en catalysant des réactions qui convertissent les radicaux libres en formes moins réactives

[19]. Les antioxydants enzymatiques principaux sont : superoxydodismutase, glutathion peroxydase, et la catalase.

### 4.1.2 Antioxydants non-enzymatiques

Il provient de molécules présentes dans le sang, leur rôle est de désactiver les radicaux libres. Parmi ces antioxydants, on retrouve, certaines protéines, le coenzyme Q10, l'albumine, l'acide urique et l'acide ascorbique [19].

## 4.2 Antioxydants exogènes

Les antioxydants exogènes sont des composés que nous obtenons principalement à partir de notre alimentation ou de suppléments, on les retrouve sous formes naturelles ou synthétisés.

### 4.2.1 Antioxydants synthétiques

Les antioxydants synthétiques sont des composés chimiques fabriqués en laboratoire qui ont la capacité de ralentir ou d'empêcher l'oxydation des substances. Le BHA (butylhydroxyanisole) est efficacement utilisé comme antioxydant synthétique [20].

### 4.2.2 Antioxydants naturels

Les antioxydants naturels sont des composés chimiques présents dans les aliments d'origine végétale et animale, comme les Vitamines, les Minéraux, les Polyphénols et les Flavonoïdes.

Dans le travail qui suit nous envisageons une étude théorique dans la but comprendre et d'expliquer l'activité antioxydante de quelques composés actifs extraits d'un antioxydant naturel, qui est le *Gingembre*.

## 5. Antioxydant naturel : Le *Gingembre* «*Zingiber officinale* »

Le gingembre (*Zingiber officinale Roscoe*) est une plante herbacée vivace appartenant à la famille des *Zingiberaceae*, largement cultivée pour ses rhizomes comestibles et ses propriétés médicinales. Les rhizomes de gingembre sont utilisés depuis des siècles dans diverses traditions culinaires et médicinales à travers le monde pour leurs effets bénéfiques sur la santé[21].



**Figure1.3** : Zingiber officinale frais.

### 5.1 Historique

Le terme « Gingembre » est dérivé du nom Anglais ginvere. Cette plante est aussi appelé *Zingiberis* en grec et *Zingiberi* en latin [22], bien que dans la médecine indienne le *Zingiber officinale* est connu en tant que «*vishwabhesaj*», qui veut dire «remède universel» [23].

Depuis plus de 3000 ans, cette plante médicinale ou bien épice orientale a traversé la mer Méditerranée pour la première fois grâce aux phéniciens pour arriver à l'Europe. Le gingembre s'est répandu après dans l'Egypte antique comme un composant des techniques de momification. La production de gingembre comme une racine tonique est apparue depuis plus de 5000 ans chez les Indiens et les Chinois pour traiter de nombreuses affections. Aujourd'hui cette plante est cultivée dans les régions tropicales humides, bien que l'Inde reste le plus grand producteur [22].

### 5.2 Description botanique

Le gingembre est une plante vivace tropicale herbacée d'environ 0,90 m à 1 m<sup>3</sup> de haut issue d'un rhizome . Les feuilles persistantes sont lancéolées, bisériées, longues et odorantes. Les fleurs sont blanches et jaunes, ponctuées de rouge sur les lèvres, les bractées sont vertes et jaunes. Après la floraison, un court épi axillaire renfermant les graines noires enfermées dans des capsules trivalves apparaît au bout d'une tige couverte d'écailles.

Il apprécie une exposition ensoleillée et une atmosphère humide. La croissance est rapide et la multiplication se fait par division des rhizomes [23].



**Figure 1.4** :Zingiber officinale [24].

### 5.2.1 Partie souterraine

Il est composé essentiellement des rhizomes ramifiés horizontaux qui est la partie la plus utilisée de la plante, de couleur beige pale et d'une odeur est très aromatique avec une saveur chaude et piquante [24].

### 5.2.2 Partie aérienne

La partie aérienne du gingembre se réfère généralement aux feuilles et aux tiges de la plante, Les fleurs de cette plante sont parfumées, blanches et jaunes, avec des traînées rouges sur les lèvres [24].

## 5.3 Formes de Gingembre

Le Gingembre peut se retrouver sous différentes formes, ce qui lui offre une variété d'options pour son utilisation à des fins médicinales.

### 5.3.1 Rhizome frais

C'est la forme la plus utilisée en divers domaines et spécialités pour son arôme et ses propriétés médicinales.

### 5.3.2 Gingembre séché

Dans ce cas le Rhizome frais est séché pour une conservation plus longue et est souvent utilisé pour faire de thé, tisanes, ou des mélanges d'épices.

### 5.3.3 Gingembre en poudre

La poudre est obtenue à partir du Rhizome séché qui est broyé finement en une poudre utilisée pour des préparations médicinales.

### 5.3.4 Gingembre confit

Dans ce cas le rhizome est confit dans du sucre, créant une délicieuse friandise, qui est souvent utilisé pour la pâtisserie.

### **5.3.5 Huiles essentielle de gingembre**

Elle est extraite par distillation complète du rhizome frais ou séché, par entrainement à la vapeur d'eau, Le rendement varie, selon le lot, entre 1,5 % et 3 %, soit 1/2 kg à 3kg pour 100kg de plante, elle est utilisée en aromathérapie pour ses propriétés stimulantes et anti-inflammatoires [25].

### **5.3.6 Teinture de gingembre**

Une extraction alcoolique du rhizome, traditionnellement utilisée dans les troubles digestifs, notamment sur les nausées et vomissements.

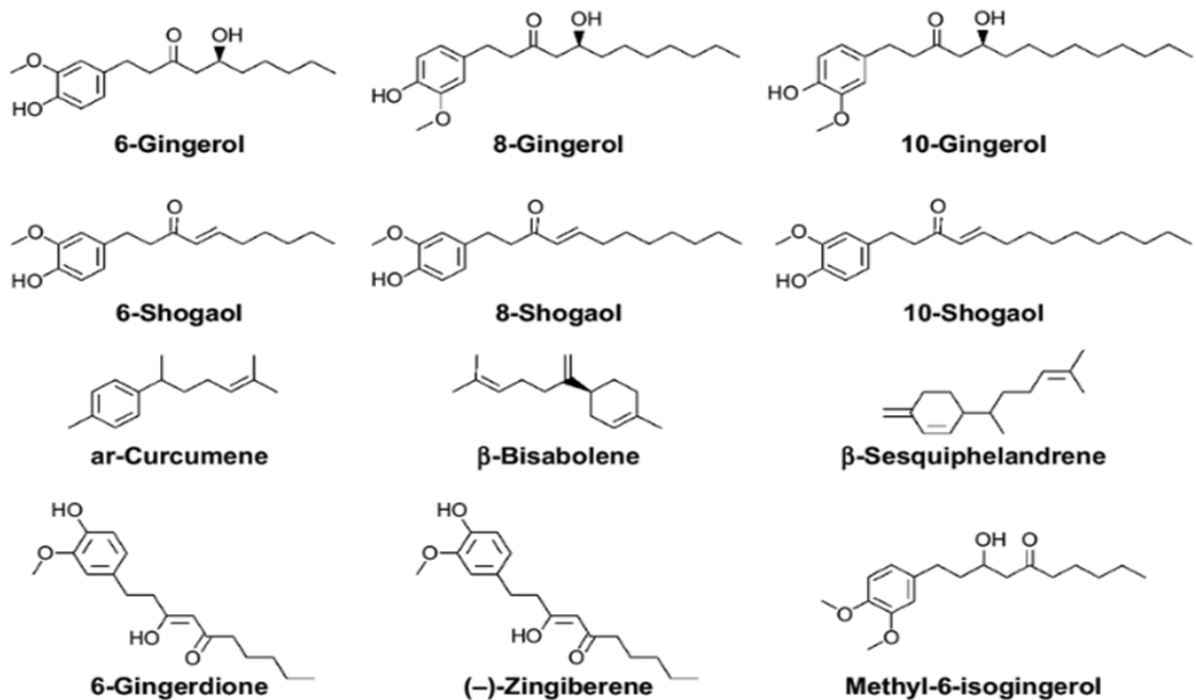
### **5.3.7 Capsules de gingembre**

Elle s'agit des suppléments sous formes de gélules contenant de la poudre de gingembre, souvent prescrit pour ses effets anti-inflammatoires et anti-nauséux.

## **5.4 Compositions chimiques et molécules bioactives de gingembre**

La majorité des composants chimiques sont situés principalement dans le rhizome, ce dernier contient essentiellement plus de 400 composés chimiques qui ont été isolés et identifiés. Ce dernier contient essentiellement : l'amidon (60%), des protéines et des lipides (10%) et 10 à 40 ml /kg d'huile essentielle (volatile) qui englobe la majorité des composants chimiques bioactifs [26].L'impression de feu (pseudo-chaleur) lors de la consommation de gingembre est due à la présence de shogaol, deparadol et de zingérone. La concentration de gingérol - constituant majeur du gingembre frais, est plus faible dans le gingembre séché, tandis que la concentration en shogaol augmente.

À partir du rhizome du gingembre sont extraites une oléorésine (6 %) et une huile essentielle (1-3 %). L'oléorésine contient les composés chimiques à l'origine de la saveur piquante, tels que le gingérol (15 %). La composition de l'huile essentielle varie beaucoup suivant l'origine géographique mais on retrouve des composés odorants comme le zingiberène, le curcumène, le camphène, le bisabolène, le citral et le linalol. Ces deux extraits sont destinés à l'aromatisation des aliments.



**Figure 1.5 :** Quelques composants bioactifs de gingembre responsables de ses effets thérapeutiques.

## 5.5 Usages thérapeutiques

### 5.5.1 Action anti-inflammatoire

Le gingembre est connu pour ses propriétés anti-inflammatoires, qui sont attribuées à ses composés bioactifs tels que les gingérols et les shogaols. Ces substances ont démontré des effets bénéfiques dans la modulation des processus inflammatoires dans le corps humain [27].

### 5.5.2 Activité anti- bactérienne et antivirale

Le gingembre possède des propriétés antibactériennes et antivirales qui peuvent contribuer à son potentiel bénéfique pour la santé. Des études ont montré que certains composés du gingembre, tels que les gingérols et les shogaols, ont une activité contre certaines bactéries et Virus [28].

### **5.5.3 Action antioxydante**

Le gingembre est également connu pour ses propriétés antioxydantes, qui sont attribuées à sa teneur en composés phénoliques tels que les gingérols. Ces composés peuvent aider à neutraliser les radicaux libres et à réduire les dommages oxydatifs dans le corps [29].

### **5.5.4 Autres utilisations**

Ainsi le gingembre est utilisé dans diverses applications médicales et culinaires, en raison de ses multiples propriétés et effets bénéfiques pour la santé tels que :

#### ➤ **Effets gastro-protecteurs**

Le gingembre peut avoir des effets protecteurs sur le système gastro-intestinal, aidant à réduire les symptômes tels que les nausées et les troubles digestifs [30].

#### ➤ **Amélioration de la fonction cognitive**

Certains composés du gingembre ont montré des effets positifs sur la fonction cognitive, offrant un potentiel pour la prévention des troubles neurologiques [31].

#### ➤ **Propriétés anti-diabétiques**

Des études ont suggéré que le gingembre peut avoir des effets bénéfiques dans la régulation de la glycémie, ce qui en fait un complément potentiel pour la gestion du diabète [32].

### REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Halliwell B., (2007). Oxidative stress and cancer. *Biochemical Journal*, 401(1), 1-11.
- [2] Semwal D. K., Combrinck S., Viljoen A. M., (2015). Gingerols and shogaols. Important nutraceutical principles from ginger. *Phytochemistry*, 117, 554-568.
- [3] Sies-Helmut., (1985). Oxidative Stress. Introductory Remarks. *Academic Press*, vol, 186, pp. 1-8.
- [4] Halliwell B., Gutteridge J. M., (2015). *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford University Press.
- [5] Sies-Helmut., (1985). Oxidative Stress. Introductory Remarks. *Academic Press*, vol. 186, pp. 1-8
- [6] Gardès-Albert M., Jore D., (2005). Aspects physicochimiques des radicaux libres.
- [7] Lide D.R., (Ed.), (2005). *CRC Handbook of Chemistry*. 86th ed. CRC Press
- [8] Bonnefont-Rousselot D., Thérond P., Delattre J., (2003). Radicaux libres et antioxydants. *Biochimie pathologique*. Flammarion. Paris, 317 p.
- [9] Halliwell B., Gutteridge J.M., (2015). *Les radicaux libres en biologie et en médecine*. Presse de l'Université d'Oxford.
- [10] Schardinger F., (1902). Über das Verhalten der Kuhmilch gegen Methyleneblau und seine Verwendung zur Unterscheidung von ungekochter und gekochter Milch. *Untersuchung Nahrungs-Genussmittel*. 5:1113–1121
- [11] Atmani D., Baghiani A., Harrison R and Benboubetra M., (2005). NADH oxidation and superoxide production by milk xanthine oxidoreductase. *International Dairy Journal*, 15: 1 113-1121.
- [12] Enroth C., Eger B.T., Okamoto K., Nishino T., Pai. E/F., (2000). Crystal Structures of bovine milk xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase: structure-based mechanism of conversion. *Proceedings of National Academy of Sciences USA*. 97: 10723-10728.
- [13] Parks D.A., Granger D.N., (1986). Xanthine oxidase: biochemistry, distribution, and physiology. *Acta Physiologica Scandinavica*. 548:87–99.
- [14] Frederiks W.M., Vreeling-Sindelarova H., (2002). Ultrastructural localization of xanthine oxidoreductase activity in isolated rat liver cells. *Acta Histochemica*. 104. 29–37
- [15] Atmani D., Baghiani A., Harrison R., and Benboubetra M., (2005). NADH oxidation and superoxide production by milk xanthine oxidoreductase. *International Dairy Journal*,

- 15: 1113-1121.
- [16] Battelli M.G., Bolognesi A., Polito L., (2014). Pathophysiology of circulating xanthine oxidoreductase: New emerging roles for a multi-tasking enzyme. *Biochimica et Biophysica Acta* 1842, 1502-1517.
- [17] Masuda T., Nojima S., Miura Y., Honda S., Masuda A., (2015). An Oxidative coupling product of luteolin with cysteine ester and its enhanced inhibitory activity for xanthine oxidase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 1-3
- [18] Delattre J., Beaudoux J.L., Bonnefont D., Rousselot., (2005). Radicaux libres et stress oxydant. *Aspects biologiques et pathologiques*, 87-108 p.
- [19] Higashi Y., Noma K., Yoshizumi M., et Kihara Y., (2009). Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ. J*, 73, 411-418 p.
- [20] Mancini A., Ulivi P., (2018). BHA et BHT. Un examen de leur chimie, de leurs applications alimentaires, de leur sécurité et de leurs effets sur la santé. *Examens complets de la science alimentaire et de la sécurité alimentaire*, 17(5), 1461-1480.
- [21] Fazli N. A., El-Desouky., (2017). Gingembre. Histoire et utilisation. Dans *Ginger. Le genre Zingiber* (pp. 1-19). Presse CRC.
- [22] Bode A. M., Dong I. F. F., Wachtel-Galor S., (2011). *Herbal Medicine-Biomolecular and chemical Aspects*. 2ed Edition CRC Press.
- [23] Jean Guillaume., (2010). Ils ont domestiqué plantes et animaux. Prélude à la civilisation. Versailles. Éditions Quæ, 456 p.
- [24] Gigon F., (2012). Le gingembre. Une épice contre la nausée. *Phéto*, 10:87-91 p.
- [25] Rhind J.P., (2016). *Huiles essentielles. Un manuel pour la pratique de l'aromathérapie*. 2ed. Dragon chantant.
- [26] Banerjee S., Mullick H I., Banerjee J., (2011). Zingiber officinale. A natural gold
- [27] Grzanna Reinhard., et al., (2005). Ginger—An Herbal Medicinal Product with Broad Anti-Inflammatory Actions. *Journal of Medicinal Food*. vol. 8, no. 2, pp. 125-132
- [28] Mashhadi., Nafiseh Shokri., et al., (2013). Anti-Oxidative and Anti-Inflammatory Effects of Ginger in Health and Physical Activity. *Review of Current Evidence. International Journal of Preventive Medicine*, vol. 4, suppl 1, pp. S36-S42.
- [29] Akhtar., Muhammad Sayeed et al., (2018). Ginger Its Role in Oxidative Stress and Inflammation. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, vol.8, no.3, pp. 361-366.

- [30] Hu., Ming-Luen., et al.,(2012).Ginger extract and polaprezinc exert gastroprotective actions by anti-oxidant and growth factor induction. World Journal of Gastroenterology. vol.18, no. 47, pp. 7059-7066.
- [31] Attari., VahidEhsani., et al.,(2017). Neuroprotective effects of ginger extract against the toxicity of cytarabine on the hippocampus. Molecular Neurobiology, vol. 54, no. 10, pp.7678-7688.
- [32] Oludoyin., Adebawale Emmanuel., et al.,(2012). The antidiabetic activity of ginger powder (*Zingiber officinale*) in streptozotocin-induced diabetic rats. Journal of Medicinal Plants Research, vol. 6, no.8, pp. 1381-1386.

# **Chapitre 2**

## ***Méthodes utilisées***

### *Introduction*

La modélisation moléculaire est un domaine de recherche scientifique multidisciplinaire, qui exploite les lois de la chimie, de la physique et de la biologie via des programmes informatiques spécifiques dans le but de construire un modèle moléculaire représentatif du système réel. Ce modèle est ensuite utilisé, à l'aide des méthodes de la chimie théorique et des techniques de drug design, pour calculer des propriétés physico-chimiques du système étudié et prédire des informations à différentes échelles de complexité.

Dans ce chapitre nous présentons, d'une part, les principes de base des méthodes de la chimie théorique à savoir la mécanique quantique et la mécanique moléculaire et, d'autre part, la technique de drug design utilisés dans le cadre des travaux présentés dans ce mémoire.

### *1. Méthodes de la chimie théorique*

Les méthodes de la chimie théorique sont un ensemble d'outils et de techniques utilisés pour étudier le comportement des molécules et des réactions chimiques à un niveau atomique et subatomique. Ces méthodes sont étroitement liées à la mécanique quantique, une branche de la physique qui décrit le comportement des particules subatomiques, comme les atomes et les molécules.

#### **1.1 Mécanique quantique**

##### **1.1.1 Equation de Schrödinger**

L'équation de Schrödinger est l'un des piliers de la mécanique quantique, basée sur la recherche de la meilleure répartition des électrons dans le champ engendré par les noyaux du système. Elle permet de déterminer la fonction d'onde d'un système quantique, qui contient toute l'information nécessaire pour décrire l'état quantique du système [2]. Elle est générée par l'équation suivante :

$$\hat{H}\Psi(\mathbf{r}) = E\Psi(\mathbf{r}) \quad (1)$$

$\hat{H}$  : L'opérateur Hamiltonien

$\Psi$  : La fonction d'onde

$E$  : L'énergie du système

$(\mathbf{r})$ : représente les coordonnées spatiales du système.

L'opérateur hamiltonien  $\hat{H}$  est défini comme la somme de l'énergie cinétique  $E$  et de l'énergie potentielle  $V$ .

## Chapitre 2 : Méthodes utilisées

---

$$\hat{H} = T + V \quad (2)$$

Il s'écrit en  $(\mathbf{u}, \mathbf{a})$  pour un système moléculaire comprenant des électrons de coordonnées  $(\mathbf{r})$  et des noyaux de coordonnées  $(\mathbf{R})$

$$\hat{H} = \hat{T}_E(\mathbf{r}) + \hat{T}_N(\mathbf{R}) + \hat{V}_{EE}(\mathbf{r}) + \hat{V}_{NN}(\mathbf{R}) + \hat{V}_{EN}(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \quad (3)$$

$(\hat{T}_E)$  et  $(\hat{T}_N)$  : Les opérateurs énergie cinétique des électrons et des noyaux.

$(\hat{V}_{EE})$  et  $(\hat{V}_{NN})$  et  $(\hat{V}_{EN})$  : Sont respectivement les opérateurs énergie potentielle électron-électron, noyau-noyau et électron-noyau.

La fonction d'onde totale du système  $\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R})$  est également fonction des coordonnées électroniques  $(\mathbf{r})$  et nucléaires  $(\mathbf{R})$  ; ce qui rend la résolution mathématique de l'équation de Schrödinger pour les systèmes moléculaires, très complexe. Donc elle nécessitera des approximations.

### 1.1.2 Approximation de Born-Oppenheimer

Born et Oppenheimer (1927), ont montré qu'une bonne approximation était de traiter isolément les distributions nucléaires et électroniques d'une molécule. Cette approximation s'appuie sur la grande différence de masse entre le noyau et les électrons (Les noyaux sont beaucoup plus lourds et lents que les électrons), et la séparation de leurs mouvements (L'électron voit un noyau immobile)[3]. Cette approximation conduit à séparer les variables et à rechercher  $\Psi_{\text{tot}}$  comme le produit d'une fonction nucléaire  $\Psi_{\text{nucl}}$  et une autre électronique  $\Psi_{\text{elec}}$ .

### 1.1.3 Méthodes de calcul en chimie quantique

En Mécanique quantique les méthodes de calcul sont diverses et différentes, chacune avec ses propriétés, Il est nécessaire de se référer à leurs avantages et inconvénients avant de choisir laquelle utiliser pour identifier celle qui se prêtera le mieux aux études envisagées, et garantir leurs succès.

#### 1.1.3.1 Méthodes Ab-initio

Les méthodes non empiriques en chimie théorique font référence à des approches qui reposent sur des principes fondamentaux de la physique quantique et de la mécanique statistique pour étudier les propriétés des systèmes chimiques. Contrairement aux méthodes empiriques toutes les intégrales y sont calculées rigoureusement avec aucune approximation supplémentaire autre que celles de Born Oppenheimer et orbitale [9].

## Chapitre 2 : Méthodes utilisées

---

La méthode ab-initio [4]. désigne une approche de modélisation qui résout les équations de la physique quantique sans recourir à des paramètres ajustés expérimentalement. Elle repose sur les principes fondamentaux de la mécanique quantique pour prédire les propriétés des systèmes chimiques, en particulier des molécules.

### 1.1.3.2 Méthodes semi-empiriques

Les méthodes semi-empiriques sont des approches qui combinent des aspects empiriques avec des calculs théoriques [5]. Elles utilisent des paramètres ajustés à partir de données expérimentales pour approximer certaines parties des calculs, tandis que d'autres aspects sont traités de manière théorique. Ces méthodes offrent une bonne balance entre précision et coût computationnel, les rendant utiles pour étudier des systèmes de taille moyenne à grande, les exemples courants de méthodes semi-empiriques incluent la méthode MNDO (ModifiedNeglect of DiatomicOverlap), la méthode AM1 (Austin Model 1), et la méthode PM3 (ParametricMethod 3).

### 1.1.3.3 Différence entre les méthodes ab-initio et semi-empirique

Pour pouvoir différencier entre les méthodes ab-initio et semi-empiriques le **Tableau 2.1** nous permet de comparer entre ces dernières en mentionnant pour chacune ses avantages et inconvénients [6].

**Tableau 2.1** : Tableau comparatif entre les méthodes ab-initio et semi-empiriques

Calcul ab-initio	Calcul Semi-empirique
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Précis avec l'utilisation de minimum d'approche</li><li>○ Purement théorique</li><li>○ Peut calculer la corrélation électronique</li><li>○ Prend plus de temps</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Calcul qualitatif dans lequel sont introduits les paramètres expérimentaux</li><li>○ Ne prend pas en considération les corrélations électroniques</li><li>○ Ne prend pas beaucoup de temps</li></ul>

### 1.1.3.4 Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

L'idée de recourir à la densité électronique plutôt qu'à la fonction d'onde pour décrire les systèmes électroniques, tels les atomes et les molécules, date depuis des siècles. Ainsi, Thomas

## Chapitre 2 : Méthodes utilisées

---

et Fermi avaient employé la densité électronique pour calculer l'énergie cinétique des électrons. Leur modèle s'est avéré d'être une approximation particulière au modèle exact connu sous le nom de la théorie de la fonctionnelle de la densité (TFD) [7].

Le but des méthodes (DFT) est de prédire et comprendre les propriétés électroniques des systèmes quantiques en utilisant son principe présenté en 1964 par Hohenberg et Kohn, qui dit que les propriétés exactes de l'état fondamental d'un système formé de noyaux et d'électrons sont totalement déterminées par sa densité électronique[8].

$$\rho(\vec{r}) = n \int \dots \int |\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N)|^2 d^3\vec{r}_1 \dots d^3\vec{r}_N \quad (4)$$

L'énergie de l'état fondamental est exprimée comme suivant pour un potentiel donné  $v(\mathbf{r})$  :

$$E[\rho] = \int v(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + F[\rho] \quad (5)$$

Pour un système constitué d'électrons et de noyaux,  $v(\mathbf{r})$  correspond à l'attraction coulombienne électron-noyaux et  $F[\rho]$  à la somme des contributions des énergies cinétique, coulombienne électron-électron, d'échange et de corrélation. Les formules de ces deux derniers termes sont inconnues.

Ainsi des expressions empiriques approchées de  $V_{xc}$  calculées sur un ensemble standard de molécules sont proposées on distingue 4 grandes familles de fonctionnelles :

### ➤ Densité locale (Local Density Approximation, (LDA))

Dans le système réel, la densité au point ( $\mathbf{r}_i$ ) est supposée localement uniforme. L'approximation locale conduit généralement à des énergies d'atomisation trop élevées et à des distances interatomiques trop courtes [9].

### ➤ Gradient généralisé (Generalized Gradient Approximation, (GGA))

L'expression de la fonctionnelle locale a été corrigée par des termes dépendant de la densité et de son gradient au point ( $\mathbf{r}_i$ ). Cette correction améliore considérablement les résultats de la fonctionnelle LDA. Les fonctionnelles GGA connues : BP86, PW91, et BLYP. [10].

### ➤ Fonctionnelle méta-GGA

Cette approximation présente un progrès important par rapport à la fonctionnelle GGA dans la détermination de nombreuses propriétés telles que les énergies d'atomisation. Parmi les fonctionnelles méta-GGA, on peut citer : B95, KCIS, TPSS et VSXC. [11].

### ➤ Fonctionnelle hybride

## Chapitre 2 : Méthodes utilisées

Elle est introduite en 1993 par Axel Becke, a la caractéristique d'avoir une partie d'échange basée sur la théorie Hartree-Fock dépendante des orbitales, alors que le terme corrélation est basé sur une autre approche, issue des théories ab-initio ou semi empirique. Cette approximation conduit à la fonctionnelle hybride la plus utilisée est la fonctionnelle B3LYP : expression de Becke sous forme de 3 paramètres "B3" pour l'échange et celle de Lee, Yang et Parr "LYP" pour la corrélation [12].

### 1.1.4 Propriétés électroniques

Les propriétés électroniques calculées dans le cadre de la mécanique quantique relatives à la détermination de la réactivité globale et locale des composés étudiés dans ce travail sont présentées dans le **Tableau 2.2**.

**Tableau 2.2** : Propriétés électroniques calculées

Propriété	Définition
<b>OMF</b>	Orbitales moléculaires frontières liées à des mouvements spécifiques d'électrons et pourraient être associées à la réactivité et aux propriétés pharmaceutiques d'un composé.
<b>HOMO</b>	(HighestOccupiedMolecular Orbital) orbitale moléculaire occupée et de plus haute énergie. Plus l'énergie de cette OM est haute (ou faible en valeur absolue), plus la molécule cédera facilement des électrons et donc son potentiel antioxydant serait élevé.
<b>LUMO</b>	(LowestUnoccupiedMolecular Orbital), orbitale moléculaire inoccupée et de plus basse énergie, qui renseigne donc sur le caractère accepteur d'électrons.
<b>Gap énergétique</b>	Ecart d'énergie entre les énergies de la HOMO et de la LUMO qui informe sur la réactivité de certains fragments et l'instabilité globale de la molécule.
<b>Moment dipolaire</b>	Propriété reflétant la dissymétrie de la distribution de charges sur l'ensemble d'une molécule et donc sa polarité.
<b>Fonctions de Fukui</b>	Propriétés moléculaires calculées comme des différences de densité électronique entre le système d'électrons N, d'une part, et les systèmes $N + \delta$ et $N - \delta$ , d'autre part. (N : nombre d'électrons, $\delta$ : une fraction d'électrons) [9].

<b>Indice de Fukui</b>	Les indices atomiques de Fukui sont dérivés des populations de Mulliken pour les orbitales HOMO et LUMO. Pour un atome de référence donné dans une série de molécules de la même famille, on peut classer la réactivité de ces molécules en fonction des valeurs d'un indice de Fukui particulier pour cet atome [9].
------------------------	---

### 1.2 Mécanique Moléculaire (MM)

#### 1.2.1 Principe

La mécanique moléculaire (MM) est apparue en 1930, mais s'est développée à partir des années soixante quand les ordinateurs furent plus accessibles. Elle est basée sur l'approximation de Born-Oppenheimer, elle permet de traiter les grandes systèmes (comme le cas des systèmes biologiques).

Le principe de calcul est de considérer que les électrons des atomes du système adoptent une distribution optimale ; ce qui permet de décrire l'énergie d'une molécule en fonction de la position des noyaux. Les atomes sont assimilés à des particules sphériques chargées et les liaisons chimiques à des ressorts flexibles. La distance d'équilibre entre les noyaux est déterminée soit par les méthodes quantiques, soit par les méthodes expérimentales (rayons X, RMN, ..). L'énergie potentielle du système moléculaire est exprimée en fonction des paramètres géométriques des atomes liés et les interactions avec les atomes non liés de type électrostatique, van der Waals et liaison hydrogène [13]. L'expression mathématique de cette énergie est connue sous le nom de champ de force.

#### 1.2.2 Champ de forces

Champ de forces est un modèle mathématique empirique représentant l'énergie potentiel d'une molécule en mécanique moléculaire. Cette énergie est exprimée sous la forme d'une somme de contributions associées aux écarts de la structure par rapport à des paramètres structuraux de référence ajustés pour reproduire une série de données expérimentales ou obtenues par des méthodes de chimie quantique. Cette énergie potentielle peut être écrite comme une somme de termes décrivant les interactions covalentes et non-covalentes [13].

$$\mathbf{E} = \mathbf{E}_l + \mathbf{E}_a + \mathbf{E}_t + \mathbf{E}_{vdw} + \mathbf{E}_{elec} + \mathbf{E}_{HB}(6)$$

Où :

$\mathbf{E}_l$  : est l'énergie de liaison covalente entre deux atomes,

## Chapitre 2 : Méthodes utilisées

---

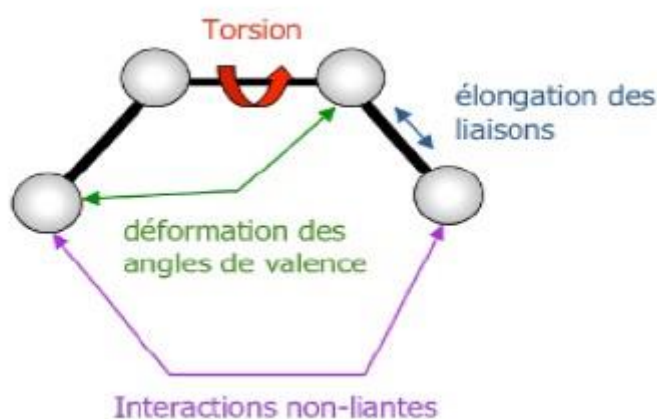
$E_a$  : l'énergie associée aux angles formés par deux liaisons consécutives,

$E_t$ : est associée aux angles de torsion,

$E_{vdw}$ : est l'énergie des interactions non-covalentes de van der Waals,

$E_{elec}$ : est l'énergie des interactions électrostatiques,

$E_{HB}$ : est associée aux liaisons hydrogènes.



**Figure 2.1** : Illustration des Interactions intramoléculaires entre atomes liés et non liés

Différents champs de force sont proposés dans la littérature, qui se distinguent les uns des autres par les termes dans le développement de l'expression de l'énergie stérique.

Les champs de force les plus fréquemment utilisés sont [13] :

- **MM2/MM3/MM4**

**MM2** a été conçu au début pour les molécules simples (alcane, alcène, alcyne non conjugués, amine...), il est le premier champ de force développé par le groupe d'Allinger, mais ses versions améliorées **MM3** (1989) et **MM4** (1996) peuvent traiter des molécules organiques de plus en plus complexes. [14]

- **OPLS**

Il est développé par Jorgensen et Tirado Rives en (1988), qui veut dire : (Optimized Potentials for Liquid Simulations), il est conçu pour optimiser le potentiel qui permet la description des propriétés de solvatation [15].

- **MMFF94**

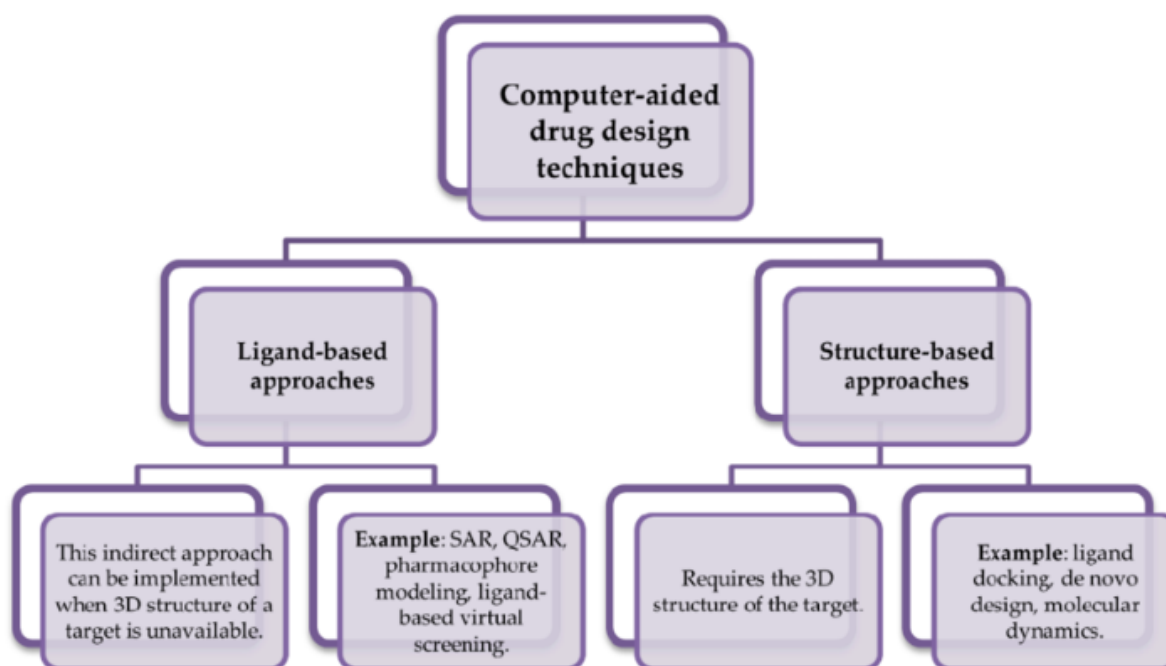
## Chapitre 2 : Méthodes utilisées

(MerckMolecular Force Field) il a été développé par Tom Halgren, c'est l'un des champs de force de mécanique moléculaire les plus récents. Les termes d'énergie d'élongation, de valence et de torsion sont les mêmes que ceux de MM3. MMFF94 comprend des termes croisés de liaison-valence [16]. Les paramètres de ce dernier préviennent de calculs ab initio et non pas d'observations expérimentales. **MMFF94s** est une variante du champ de force MMFF94 (s: statique) qui incorpore des paramètres éliminant la flexion des géométries concernant les systèmes à azote trigonal délocalisés [17].

### 2. Méthodes de Drug design

Le protocole qui nous sert à découvrir de nouveaux médicaments à travers la synthèse chimique est très coûteux ainsi qu'il prend beaucoup de temps, puisqu'il nécessite la sélection de milliers de molécules afin d'aboutir à seulement quelques candidats. Les derniers avancements dans les domaines de la chimie informatique et de la bio-informatique structurale ont ouvert la voie à une nouvelle approche de calcul appelée « Drug Design » permettant la sélection des molécules désirées à caractère candidat médicament.

Les méthodes de Drug Design sont regroupées en deux grandes classes : la première approche fondée sur la connaissance des ligands (ligand-based ou QSAR) et la deuxième approche est basée sur la structure du récepteur (receptor-based, ou Docking)(**figure 2.2**) [18].



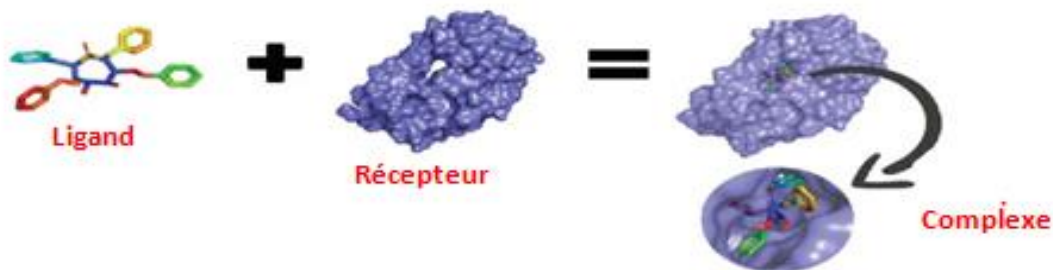
**Figure 2.2** : Approches de conception de médicaments par techniques de drug design

#### 2.1 Principe du Docking moléculaire

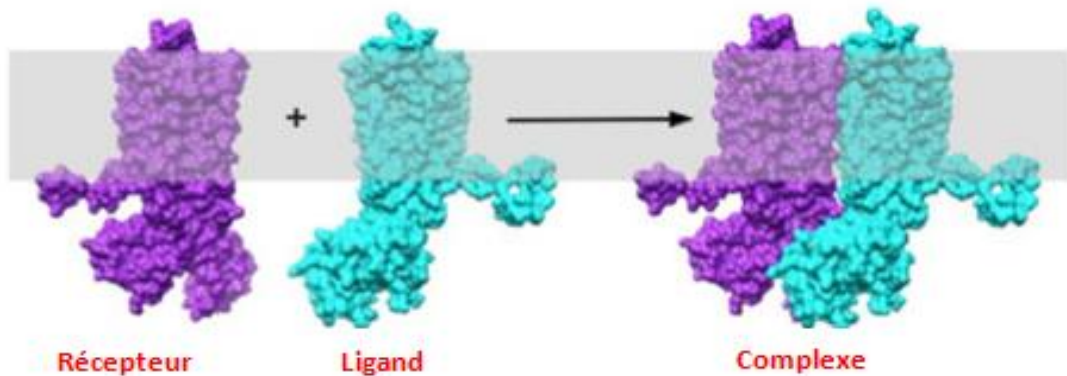
## Chapitre 2 : Méthodes utilisées

Le docking moléculaire est une méthode informatique utilisée pour prédire la structure tridimensionnelle des complexes moléculaires et c'est l'une des techniques de recherche les plus importantes dans le domaine de conception du médicament assistée par ordinateur. Ainsi c'est une méthode bio-informatique qui permet de prédire la structure d'un complexe formé à partir d'un récepteur et un ligand. Le récepteur est généralement une protéine ou une enzyme ou un acide nucléique et le ligand est soit une petite molécule soit une autre protéine, comme l'indique la **figure 2.3** [19].

**1<sup>er</sup> Cas : Le ligand est une petite molécule :**



**2<sup>ème</sup> Cas : Le ligand est une macromolécule :**



**Figure 2.3 :** Illustration schématique du processus de Docking

### 2.2 Différents types de Docking

Il existe trois catégories du docking, selon la prise en compte de la flexibilité du ligand et/ou du récepteur :

#### **+** *Docking rigide*

Le ligand et la protéine sont tous les deux considérés comme étant rigides. Le docking rigide prend en compte uniquement les rotations et les translations du ligand ce qui limite la spécificité

## Chapitre 2 : Méthodes utilisées

---

et la précision des résultats. C'est une méthode qui reflète le principe de clé et la serrure, seul le ligand (la clé) qui possède la bonne taille et la bonne forme peut ouvrir la protéine ou la cible (la serrure).

### *Docking Flexible*

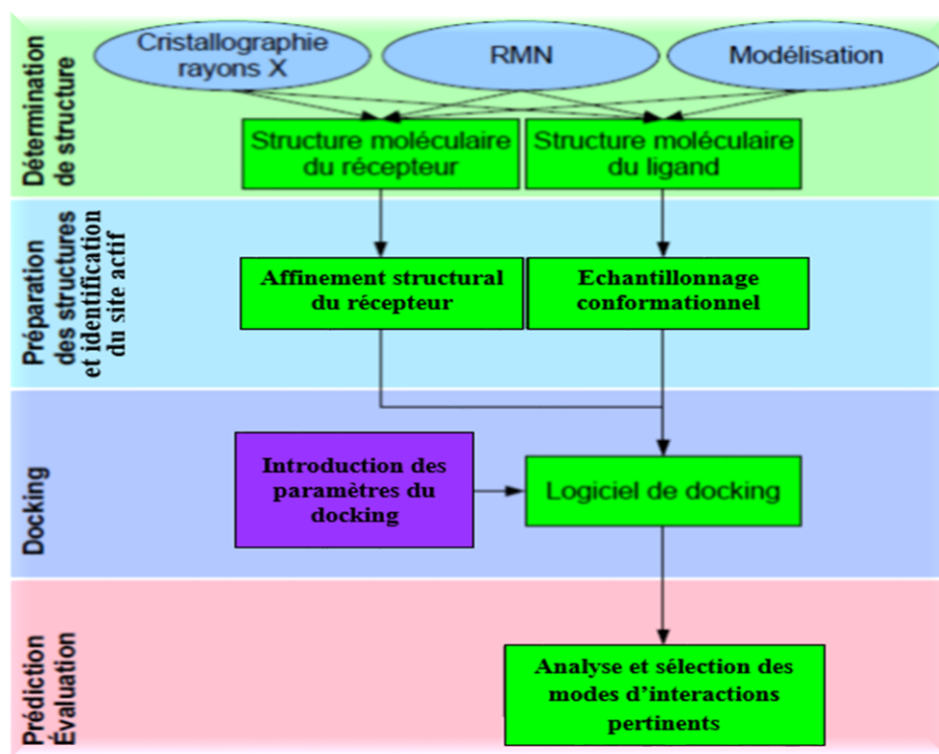
Les deux entités; *ligand* et *récepteurs* sont considérés par les logiciels de docking comme étant flexibles. Cependant, la flexibilité est partielle concernant la cible ; elle est limitée aux résidus entourant le site actif dont certains sont dits pertinents car révélés jouant un rôle favorable dans l'interaction avec le ligand. Ce type de docking a l'avantage de mieux simuler la réalité mais présente un coût trop élevé, en termes de temps de calcul.

### *Docking semi-flexible*

Cette approche est utilisée dans la plupart des logiciels de docking car elle nécessite un temps de calcul relativement court. Néanmoins, elle reste approximative, du fait qu'elle ne tient pas compte de la flexibilité de la cible. La raison pour laquelle la flexibilité est souvent limitée au ligand est directement liée à la capacité informatique, car la prise en compte de la flexibilité du récepteur augmente considérablement le degré de liberté et donc la complexité du système étudié. Dans l'arrimage semi-flexible, le ligand est considéré comme flexible, la protéine est maintenue rigide. Il est important de considérer cette flexibilité dans un docking, car ça permet d'explorer les conformations adoptées par un ligand lors de sa fixation au site du récepteur.

### **2.3 Principales Etapes d'un docking moléculaire**

Le processus à mettre en place pour prédire les interactions entre un ligand et son récepteur, passe par plusieurs étapes **figure 2.4** [20].



**Figure 2.4** :Principales étapes d'un Docking moléculaire

### ✚ Détermination de la structure des ligands et celle de la protéine ciblée

Pour déterminer les informations de ces structures on utilise la cristallographie aux rayons X et de la RMN. Il est important de noter que les principaux paramètres considérés pour évaluer la qualité de la structure d'une cible sont ; la résolution et le facteur R. La résolution mesure la précision avec laquelle le modèle cristallographique reproduit les données expérimentales. En général, une structure cristallographique présentant une résolution  $< 2\text{\AA}$  est considérée comme une source de donnée fiable qu'on peut utiliser [20].

### ✚ Détermination du site actif

Dans les approches basées sur la structure d'une macromolécule cible l'identification du site actif est une étape cruciale. Une structure du récepteur co-cristallisé avec un ligand existe, son site de liaison peut être utilisé. Un ligand cristallisé avec un récepteur est susceptible de renseigner sur l'emplacement du site actif et les acides aminés le constituant pouvant intervenir dans le mode de reconnaissance du ligand docké [20].

### ✚ Orientation du ligand dans le site du récepteur

## Chapitre 2 : Méthodes utilisées

---

Dans le docking cette étape consiste en la génération de différentes poses du ligand. Ces poses correspondent aux différentes conformations favorables, que le ligand peut adopter au sein du site actif de la cible ainsi qu'il existe plusieurs types d'algorithmes de recherche conformationnelle pour la déterminer [20].

### Evaluation des conformations du ligand dans le site du récepteur

-**Scoring** : Le scoring dans le Docking constitue une étape cruciale dédiée au classement et l'évaluation des poses du ligand dans le site actif du récepteur, en leur attribuant un score. Le score permettra, d'une part, de retenir la meilleure pose d'un même ligand parmi toutes celles proposées et, d'autre part, de classer la meilleure pose de différents ligands pour identifier les meilleurs d'entre eux.

- **Fonctions de scores de consensus** : A de compenser partiellement les faiblesses de chacune des fonctions de score employées, ces fonctions hybrides combinent les résultats issus de diverses fonctions de score, en évitant leurs erreurs individuelles. La combinaison de deux ou plusieurs fonctions de score peut ainsi améliorer l'évaluation des conformations d'un ligand dans le site du récepteur.

### Références Bibliographiques

- [1] Akhtar., Muhammad Sayeed et al.,(2018). GingerItsRole in Oxidative Stress and Inflammation. Journal of Traditional and ComplementaryMedicine, vol.8, no.3, pp. 361-366.
- [2] Schrodinger., (1926).QuantisierungalsEigenwertproblem ; von Erwin Schrödinger. Ann. Physik. 79: 361-377.
- [3] Born D., Oppenheimer J.R.,(1927). Zur Quantentheorie der Molekeln. Ann. Phys. Rev. 84: 457.
- [4] Griffiths, David J., (2005). Introduction to Quantum Mechanics, 2nd Edition, Cambridge UniversityPress.
- [5] Benmensour., (2024). Examen Master (2) chimie informatique. Département de chimie. UMMTO.
- [6] Radom L., (1977). Semi empiricalmethodes of quantum cheminstery. Accounts of chemical Research, vol.10, no.11, pp.332-338.
- [7] Nathalie Godbout., (1996).Ensembles de base pour la théorie de la fonctionnelle de la densité&Structures moléculaires, propriétés mono-électroniques etmodèles de zholites. Thèreprésent de B la Faculté des études supérieures en Chimie. Montréal.
- [8] Henerycheremette.,(1996). La théorie de la fonctionnelle de densité :un outil pour l'étude théorique de l'outil complexe de coordination. L'actualité chimique. PP. 10-15
- [9] Bouakouk-Chitti Zohra., (2020). Contribution a l'étude de molécule d'origines naturelles dotées de bienfaits sur la santé et sur l'environnement. Thèse Doctorat.
- [10] White J .A., Bird D.M., (1994). Implementation of gradient-corrected exchange-correlations potentials in Car-Parrinello total-energy calculations. Pys .Rev. B. 50 (70):4957.
- [11] Mazzolari A., Nunes-Alves A., Wahab H.A., Amaro RE, Cournia Z, Merz K.M., (2020). Impact of the Journal of Chemical Information and Modeling Special Issue on Women in Computational Chemistry. J Chem Inf Model. 27;60(7):3328-3330.
- [12] Hassanzadeh K., Akhtari K., Hassanzadeh H., Zarei S.A., Fakhraei N., Hassanzadeh K., (2014). The role of structural C--H compared with phenolic OH sites on the antioxidant activity of oleuropein and its derivatives as a great non-flavonoid family of the olive components: a DFT study. Food Chem.1;164:251-8.
- [13] Benmensour., (2024). Mécanique moléculaire. Cours Master2 chimie pharmaceutique. Departement de chimie. UMMTO.

## Chapitre 2 : Méthodes utilisées

---

- [14] Allinger NL, Zhou X, Bergsma J. (1994) Molecular mechanics parameters. *Journal of Molecular Structure : THEOCHEM*, 312(1) ; 69-83.
- [15] Jorgensen W.L., Tirado-Rives J., (1988) The OPLS Potential Functions for Proteins ; Energy Minimization for Crystals of Cyclic Peptides and Crambin. *J. Am. Chem. Soc.* 110, 1657.
- [16] Halgren TA (1996) Merck Molecular Force Field. I. Basis, Form, Scope, Parameterization and Performance of MMFF94. *J. Comput. Chem.* 17, 490-519.
- [17] Halgren TA (1999) MMFF VII. Characterization of MMFF94, MMFF94s and Other Widely Available Force Fields for Conformational Energies and for Intermolecular Interaction Energies and Geometries. *J. Comput. Chem.* 20, 730-748.
- [18] Patrick G.L.,(2003). *Chimie Pharmaceutique*, Bruxelles, de boeck.
- [19] Zerdaoui S, Bounasla S.,(2020). Docking moléculaire de deux flavones naturels contre l'acétylcholinestérase et le butylcholinestérase. Thèse de Doctorat, Université Mohamed Boudiaf-M'sila.
- [20] Aurélien G.,(2007). Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives. Université Joseph Fourier, faculté de pharmacie de Grenoble.

# **Chapitre 3**

## ***Résultats et Discussions***

## Chapitre 3 : Résultats et discussions

---

### Introduction

Dans ce chapitre nous présentons les résultats de notre étude théorique réalisée sur une série de six composés actifs de gingembre, ainsi qu'un inhibiteur synthétique de la xanthine oxydase enzyme impliqué dans le stress oxydatif. Cette étude constituée de deux parties. Dans la première, nous avons entrepris une investigation théorique dans le but de déterminer les propriétés électroniques relatives à la réactivité globale et locale qui devrait aider à examiner et comprendre l'activité anti-oxydante de ces composés. La deuxième partie de notre travail est consacrée à une étude de docking moléculaire permettant l'exploitation du mode de liaison des composés sélectionnés dans le site actif de la xanthine oxydase.

Les résultats obtenus seront discutés en détails en mettant l'accent sur les paramètres clés, permettant de nous fournir une compréhension approfondie de l'activité antioxydante des composés étudiés à l'échelle atomique.

### Partie 1 : Propriétés électroniques relatives à la réactivité chimique

#### *1. Protocole de modélisation*

Les structures 2D des sept composés étudiés ont été dessinées à l'aide de l'interface graphique du logiciel utilisé. Dans un premier temps, nous avons pré-optimisé ces structures dans le champ de force OPLS-2005. Cette stratégie a pour but d'éliminer les mauvais contacts ; ce qui permet d'accélérer la convergence de l'optimisation complète de la géométrie dans le cadre de la mécanique quantique. La simulation quantique est réalisée au niveau théorique de la fonctionnelle de la densité (DFT) en utilisant la fonctionnelle B3LYP et la base 6-31G\*\*. Notons que le choix de la méthode DFT est conforté par l'excellent compromis observé entre le temps de calcul et la description de la corrélation électronique. La stabilité des conformères obtenus est soutenue par les valeurs positives de toutes les fréquences calculées.

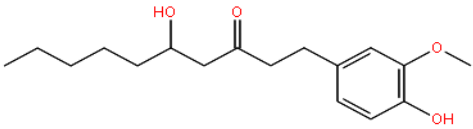
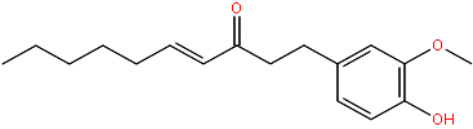
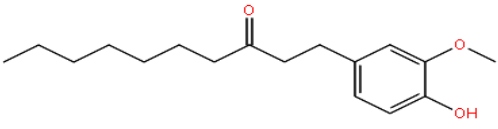
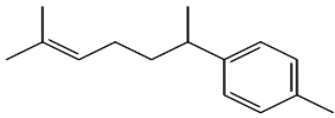
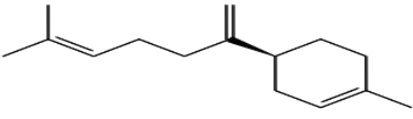
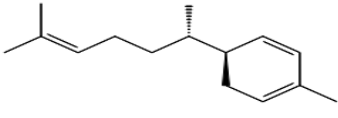
#### *1.1 Composés utilisés*

##### **1.1.1 Molécules étudiées d'origine naturelle**

La série des molécules étudiées est sélectionnées de la littérature [ref]. Ces molécules sont les composés actifs de gingembre connus pour leurs divers profils pharmacologiques. Nous présentons dans le **tableau 2.3**, le nom, l'indice et la structure 2D de ces composés.

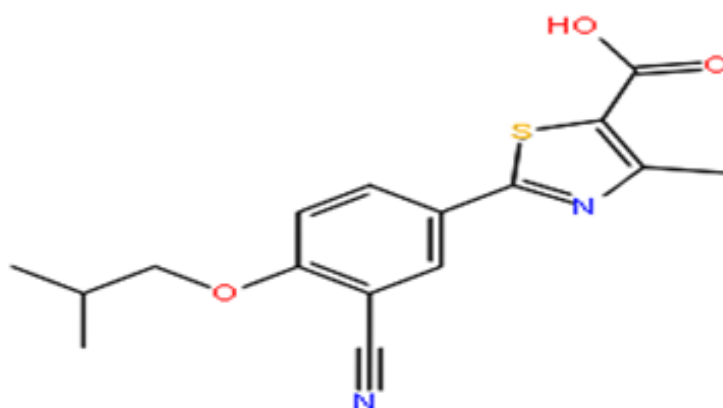
## Chapitre 3 : Résultats et discussions

Tableau 3.1 : Structures 2D des molécules étudiées.

Nom du composé	Code	Structure 2D
6-gingérol	M1	
6-shogaol	M2	
6-paradol	M3	
Curcumene	M4	
Bisabolène	M5	
Zingiberène	M6	

### 1.1.2 Molécules synthétique : Febuxostat

Le TEI-67202- (3-cyano-4-isobutoxyphényl) -4-méthyl-5-thiazolecarboxylique) connu sous le nom de Febuxostat (**figure 2.5**), inhibe sélectivement les deux formes de la XOR mais pas les autres enzymes catalyseurs du métabolisme des purines.



**Figure 3.1:** Structure 2D de Febuxostat.

## 2. Résultats et discussions des propriétés électroniques

### 2.1 Energies des orbitales moléculaires frontières (OMFs)

Le calcul des énergies des orbitales moléculaires frontières est crucial dans la **prédiction de la réactivité** des composés étudiés. Nous avons déterminé sur les conformations issues de l'optimisation de géométrie en mécanique quantique, les énergies des orbitales moléculaires frontières (OMFs): HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) et LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital), le Gap d'énergie ( $\Delta E = |E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}|$ ) et le moment dipolaire. Ces propriétés sont présentées dans le **tableau 3.1**.

## Chapitre 3 : Résultats et discussions

**Tableau 3.2:** Energies des OMFs, Gap d'énergie et Moment dipolaire des composés étudiés.

Molécule	$E_{\text{HOMO}}$ (eV)	$E_{\text{LUMO}}$ (eV)	$\Delta E = [E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}]$	Moment dipolaire (Debye)
M1	-5.683	-0.306	0.197	2.9748
M2	-5.674	-1.130	<u>0.163</u>	<u>2.2305</u>
M3	-5.718	-0.269	0.200	2.6827
M4	-6.038	0.155	<u>0.227</u>	<u>0.2499</u>
M5	-5.999	0.816	0.256	0.5630
M6	<u>-5.456</u>	-0.354	0.187	0.3214
M7	<u>-6.199</u>	-2.195	<u>0.147</u>	<u>3.585</u>

**Unité :** Ha = Hartree, avec 1 Ha = 27, 2114 eV

- L'énergie de la HOMO traduit le pouvoir électro-donneur d'un composé qui est associé à son caractère **antioxydant** ; une valeur élevée de l'énergie de la HOMO correspond à une forte capacité à donner les électrons. D'après les valeurs insérées dans le **Tableau 3.1** ;

Les résultats montrent que l'ordre croissant du pouvoir donneur d'électrons des composés étudiés serait le suivant :

$$M7 < M5 < M4 < M3 < M1 < M2 < M6$$

- Le **Gap énergétique** est l'énergie minimale nécessaire pour exciter un électron dans une molécule. Plus la valeur de  $\Delta E$  est faible, plus la molécule est réactive ; ce qui se traduit par

## Chapitre 3 : Résultats et discussions

un pouvoir antioxydant important. Les résultats montrent le classement des inhibiteurs étudiés selon l'ordre de réactivité décroissante suivant :

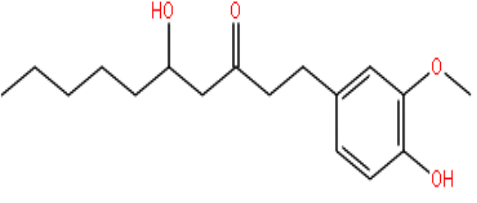
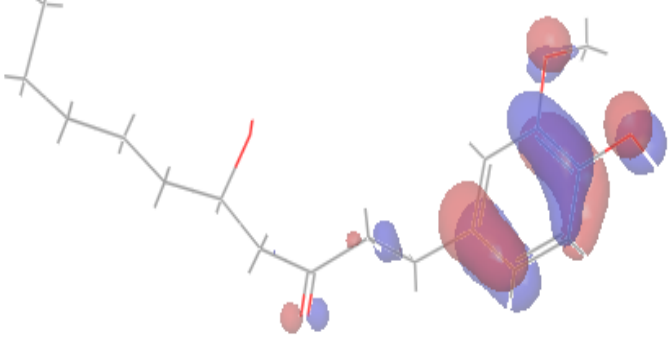


- Le moment dipolaire ( $\mu$ ) résulte d'une répartition non uniforme des charges sur les différents atomes de la molécule. Certaines zones sont légèrement positives, certaines zones légèrement négatives, cela influence fortement les interactions avec les espèces réactives. Un moment dipolaire élevé est nécessaire pour assurer une meilleure réactivité. D'après les données de **tableau 3.1**, on remarque que **M7** a une valeur de moment dipolaire ( $\mu$ ) supérieure à celle des autres composés.
- **Le classement de la réactivité chimique des composés étudiés selon des valeurs de gap énergétique est en accord avec le classement donné par les valeurs les plus élevées de moment dipolaire.**

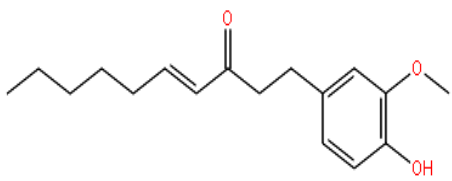
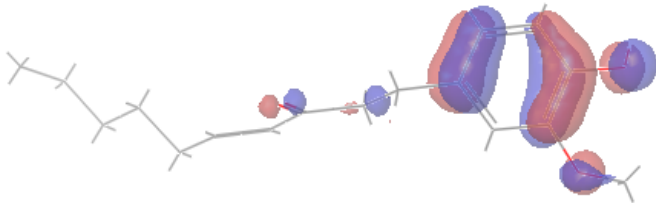
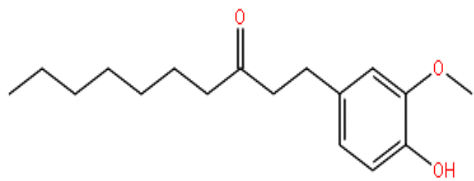
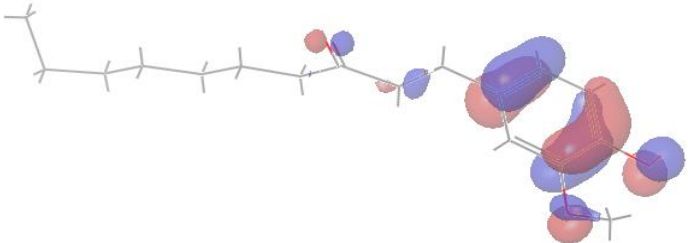
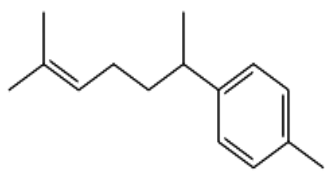
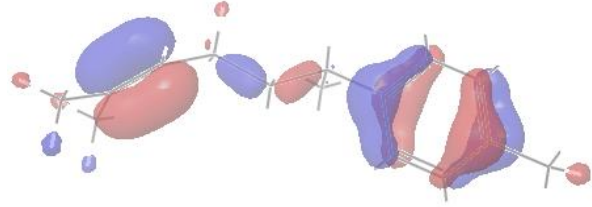
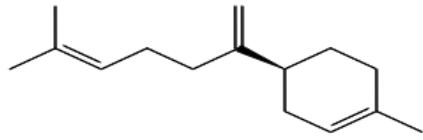
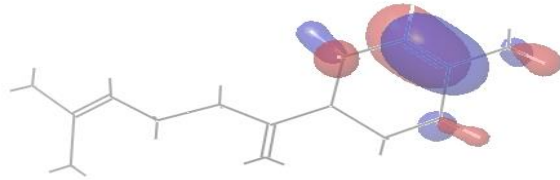
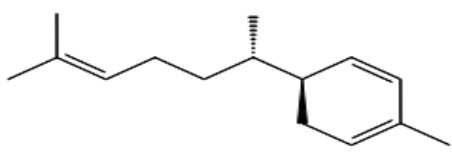
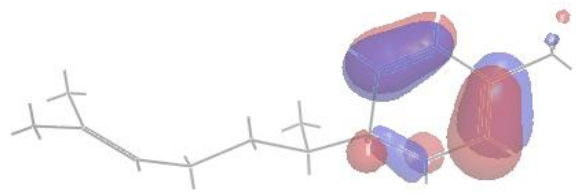
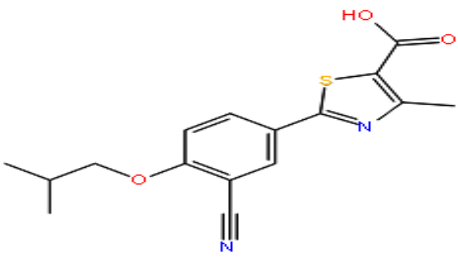
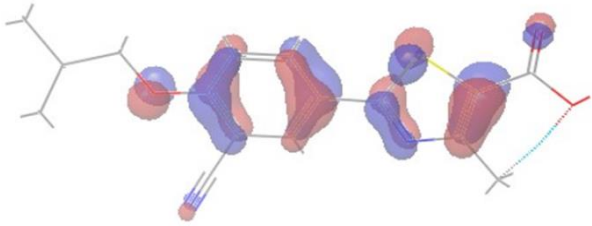
### 2.2 Illustrations des orbitales moléculaire HOMO

La visualisation de l'orbitale moléculaire HOMO permet d'examiner les régions, de chaque composé étudié, porteuses de cette orbitale. Les illustrations de ces orbitales sont présentées dans le **tableau 3.2**.

**Tableau 3.3 :** Illustrations des orbitales moléculaire HOMO des composés étudiés.

Structure 2D	Illustrations de l'orbitale moléculaire HOMO
<p><b>M1</b></p>  <p>The 2D chemical structure of compound M1 shows a long aliphatic chain with a hydroxyl group (HO) and a carbonyl group (C=O). This chain is connected to a benzene ring that has a methoxy group (-OCH3) and a hydroxyl group (-OH) attached to it.</p>	 <p>The 3D visualization of the HOMO orbital for compound M1 shows the electron density distribution. The orbitals are represented by red and blue lobes, indicating positive and negative phases of the wavefunction. The highest electron density is concentrated on the oxygen atoms of the hydroxyl and methoxy groups, and the carbonyl oxygen.</p>

## Chapitre 3 : Résultats et discussions

<p><b>M2</b></p>  <chem>CCCCC/C=C/C(=O)CCc1ccc(OC)c(O)c1</chem>	
<p><b>M3</b></p>  <chem>CCCCCCCCC(=O)CCc1ccc(OC)c(O)c1</chem>	
<p><b>M4</b></p>  <chem>CC(C)C/C=C/C(C)Cc1ccc(C)cc1</chem>	
<p><b>M5</b></p>  <chem>CC(C)C/C=C/C(C)C1=CC=CC=C1</chem>	
<p><b>M6</b></p>  <chem>CC(C)C/C=C/C[C@H]1C=CC=C1C</chem>	
<p><b>M7</b></p>  <chem>CC(C)COc1ccc(C#N)cc1-c2nc(C)c(O)c2S</chem>	

## Chapitre 3 : Résultats et discussions

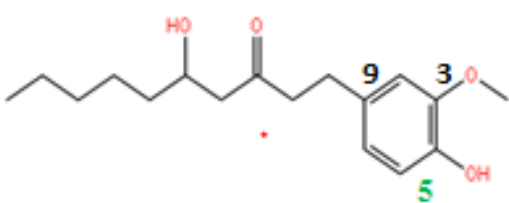
L'analyse des illustrations montre que :

- Pour les composés **M1**, **M2**, et **M3** qui sont des composés phénoliques appartiennent à la famille des vanilloïdes, les sites porteurs des orbitales moléculaires HOMO sont localisés sur le groupe vanillyle composé d'un noyau benzylique substitué par un groupe hydroxyle en position para et un groupe méthoxy en position méta.
- Pour le composé **M4** qui appartient à la famille des sesquiterpènes, les sites porteurs des orbitales moléculaires HOMO sont localisés sur la double liaison C<sub>11</sub>=C<sub>12</sub> et sur l'ensemble du noyau benzylique.
- Pour les composés **M5** et **M6** les sites porteurs des orbitales moléculaires HOMO sont localisés sur les doubles liaisons du cycle.
- Pour le composé **M7** les sites porteurs d'orbitale moléculaire HOMO sont situés sur le noyau benzylique, ainsi que sur les doubles liaisons du deuxième cycle, et au niveau des groupements portant l'atome d'oxygène, d'azote et le soufre.
- Puisque l'énergie de la **HOMO** traduit le pouvoir électro-donneur d'un composé qui est associé à son caractère antioxydant, on constate que la molécule **M4** et **M7** sont les plus antioxydantes selon les résultats des illustrations, car elles contiennent plus de sites porteurs des orbitales moléculaires **HOMO**.

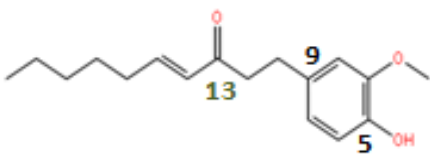
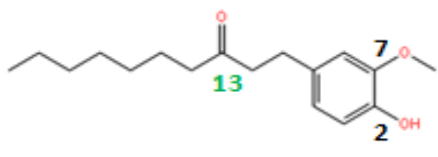
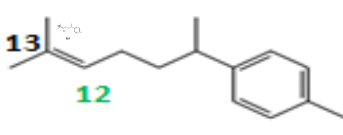
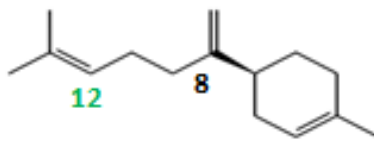
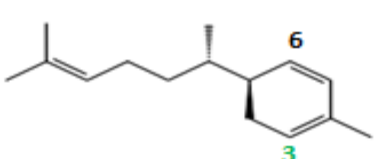
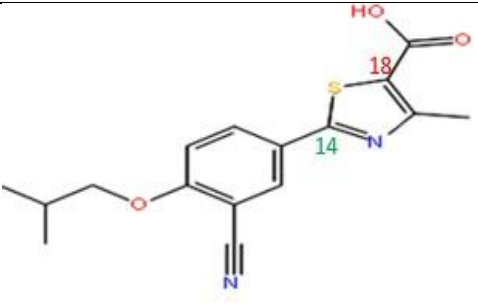
### 2.3 Indice de Fukui

Les indices de Fukui fournissent des informations précieuses sur les sites réactifs d'une molécule qui peuvent prédire un comportement chimique spécifique. Dans le but de pousser l'investigation de nos résultats, nous avons calculé les indices de Fukui relatifs à une attaque radicalaire  $f^\bullet$  (tableau 3.3).

Tableau 3.4 : Valeurs des indices de Fukui ( $f^-$ ,  $f^+$ ,  $f^\bullet$ ) des molécules étudiées.

Structure 2D	Liaison	$f^-$	$f^+$	$f^\bullet$
 <b>M1</b>	C <sub>3</sub> -(O-CH <sub>3</sub> )	0.15	0.01	0.08
	<b>C<sub>5</sub>-(OH)</b>	<b>0.2</b>	<b>0.001</b>	<b>0.10</b>
	C <sub>9</sub>	0.19	0.001	0.09

## Chapitre 3 : Résultats et discussions

 <p style="text-align: center;"><b>M2</b></p>	<p>C<sub>5</sub>-(OH) C<sub>9</sub> <b>C<sub>13</sub>-(O)</b></p>	<p><b>0.02</b> <b>0.19</b> <b>0.02</b></p>	<p><b>0.0001</b> <b>0.0001</b> <b>0.18</b></p>	<p><b>0.01</b> <b>0.09</b> <b>0.11</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>M3</b></p>	<p>C<sub>2</sub>-(OH) C<sub>7</sub>-(O-CH<sub>3</sub>) <b>C<sub>13</sub>-O</b></p>	<p><b>0.2</b> <b>0.02</b> <b>0.03</b></p>	<p><b>0.001</b> <b>0.15</b> <b>0.22</b></p>	<p><b>0.10</b> <b>0.08</b> <b>0.12</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>M4</b></p>	<p><b>C<sub>12</sub>-C<sub>13</sub></b> C<sub>13</sub>-CH<sub>3</sub></p>	<p><b>0.21</b> <b>0.19</b></p>	<p><b>0.00</b> <b>0.00</b></p>	<p><b>0.10</b> <b>0.09</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>M5</b></p>	<p>C<sub>8</sub>-C<sub>9</sub> <b>C<sub>12</sub>-C<sub>13</sub></b></p>	<p><b>0.01</b> <b>0.21</b></p>	<p><b>0.01</b> <b>0.06</b></p>	<p><b>0.01</b> <b>0.13</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>M6</b></p>	<p><b>C<sub>3</sub>-C<sub>2</sub></b> C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub></p>	<p><b>0.31</b> <b>0.24</b></p>	<p><b>0.30</b> <b>0.34</b></p>	<p><b>0.30</b> <b>0.29</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>M7</b></p>	<p><b>C<sub>18</sub>-C<sub>16</sub></b> C<sub>14</sub>-N</p>	<p><b>0.17</b> <b>0.06</b></p>	<p><b>0.11</b> <b>0.18</b></p>	<p><b>0.14</b> <b>0.12</b></p>

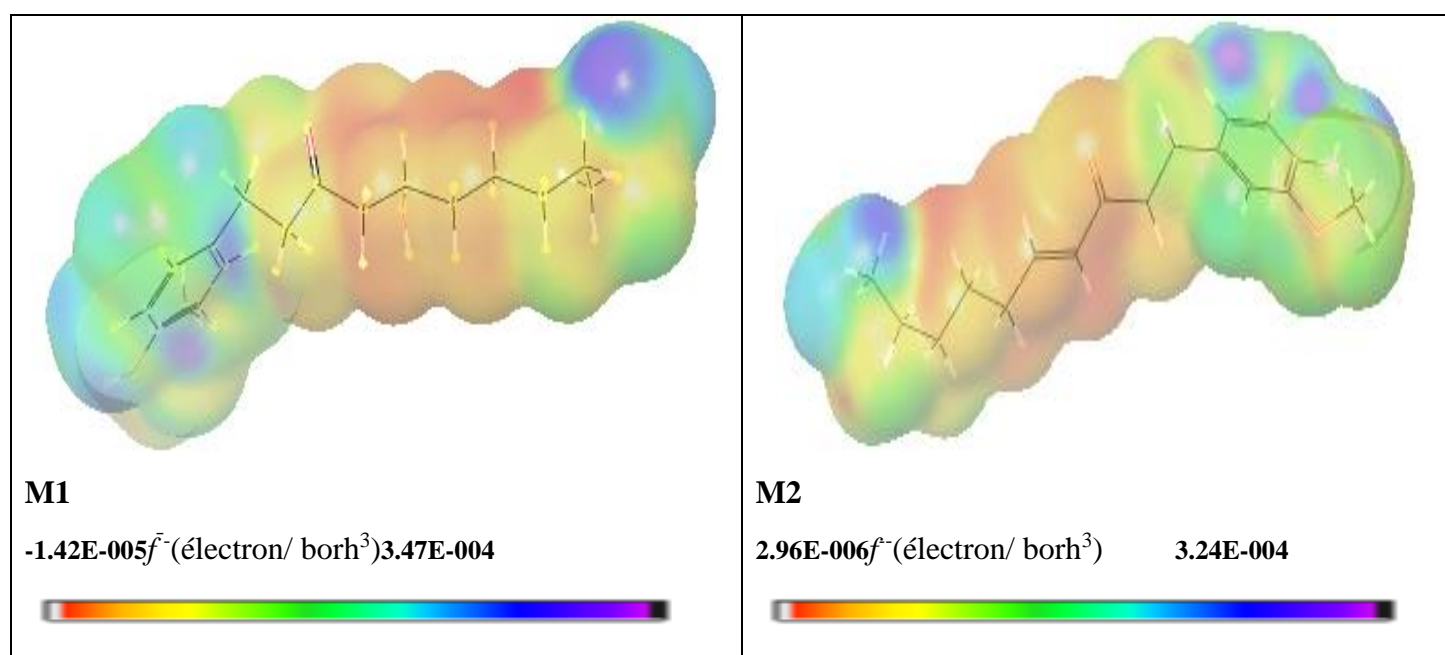
## Chapitre 3 : Résultats et discussions

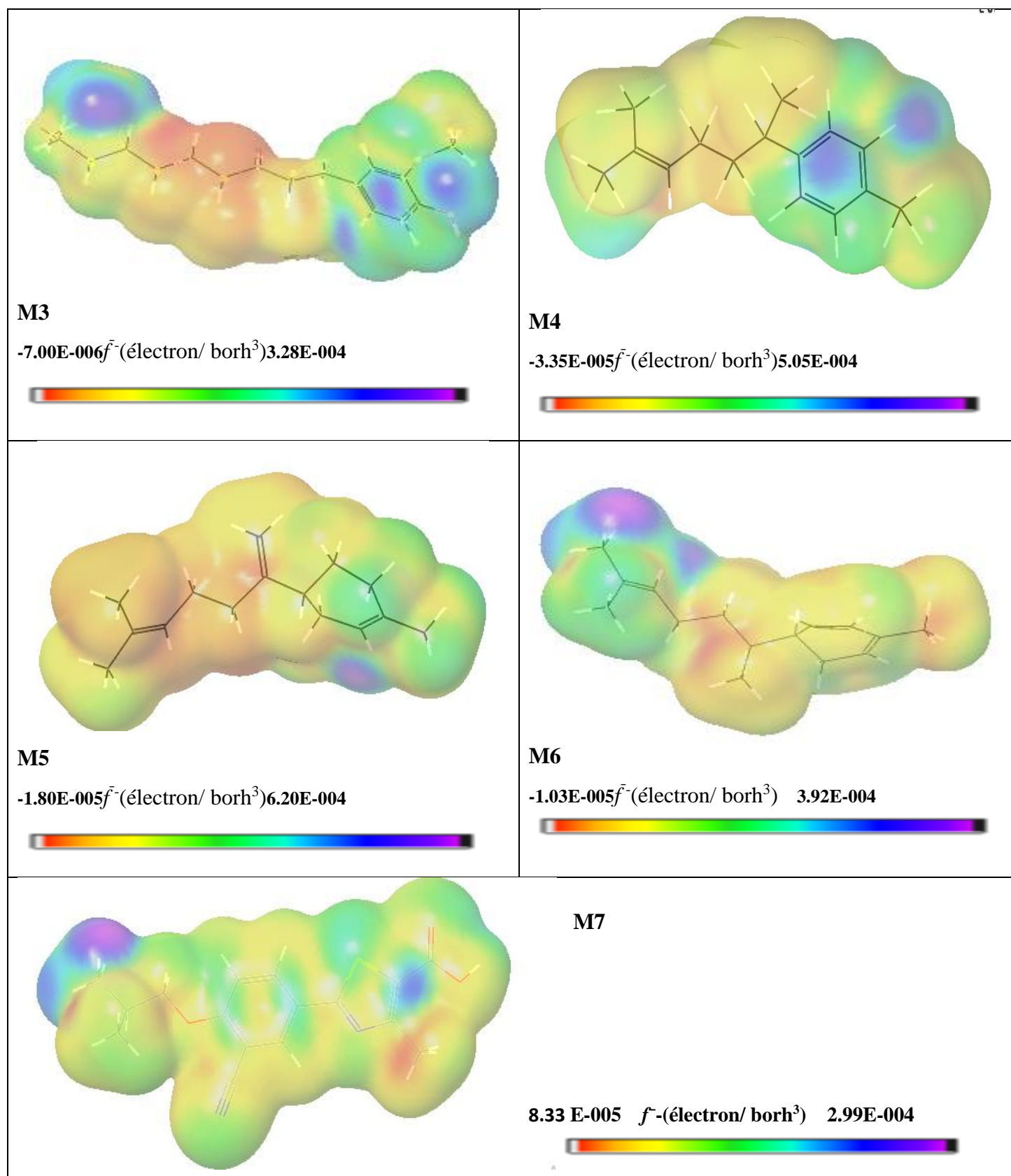
L'atome avec l'indice de Fukui le plus élevé serait le plus réactif par rapport aux autres atomes de même nature dans la molécule. D'après les valeurs insérées dans le tableau 3.3, l'indice de Fukui relatif à une attaque radicalaire le plus élevé est :

- Pour **M1** : le carbone (5) lié à un groupe hydroxyle. Ce résultat est en accord avec d'autres travaux de recherche affirmant que la présence de groupe (-OH) en position para augmente la stabilité du radical formé.
- Pour **M2** : le carbone (13) porteur de double liaison de la chaîne aliphatique.
- Pour **M3** : Le site atomique le plus réactif est détecté au niveau de carbone (13) lié à l'atome d'oxygène.
- Pour **M4 et M5** : le carbone (12) porteur de la double liaison.
- Pour **M6** : le carbone (3) porteur de double liaison.
- Nous remarquons que la variation de la réactivité de ces composés selon les valeurs les plus élevées des indices de Fukui ne correspond pas à l'ordre de la réactivité selon le gap énergétique.

### 2.4 Illustrations des fonctions de Fukui ( $f^-$ )

Dans la suite de notre étude, nous avons déterminé les surfaces des fonctions de Fukui ( $f^-$ ) que nous présentons dans la **figure 3.1**. La fonction de Fukui  $f^-$ , cartographiée sur la densité électronique, représente les modifications de cette densité lors d'un départ d'une fraction d'électrons ; ce qui illustrerait le caractère anti-oxydant de la molécule. Les régions négatives (en rouge) correspondent aux valeurs minimales de la fonction de Fukui, alors que les régions positives (en bleu) correspondent aux valeurs maximales.





**Figure 3.1:** Illustrations des surfaces des fonctions de Fukui ( $F^-$ ) des molécules étudiées.

L'analyse des illustrations des surfaces de Fukui ( $f^-$ ) des composés étudiés montre que :

## Chapitre 3 : Résultats et discussions

---

- les régions en rouge déficitaires en électrons correspondent aux sites favorisés par l'indice de Fukui relatif à l'attaque radicalaire le plus élevé pour les molécules : M2, M3, M4 et M5.
- Pour les molécules M1, M6 et M7 : les régions rouges déficitaires en électrons ne correspondent, né aux sites favorisés par l'indice de Fukui, né par la localisation de la HOMO.

### **Partie 2 : Etude par docking moléculaire des modes de reconnaissance des composés actifs de gingembre inhibant la Xanthine oxydase.**

#### ***1. Méthodologie et matériaux utilisés***

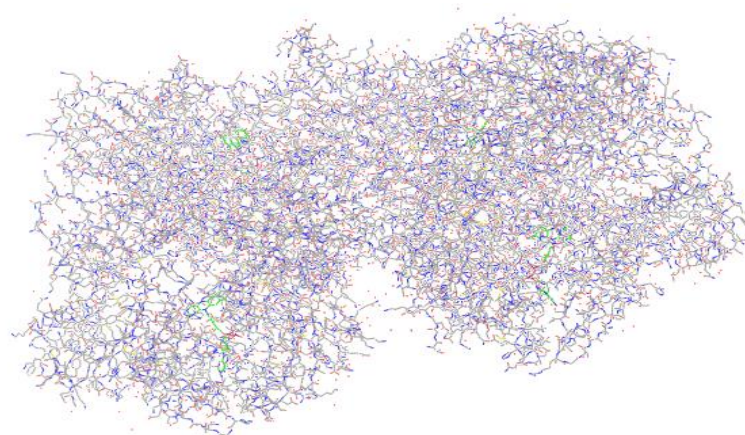
##### **1.1 Ligand**

Les sept composés que nous avons étudiés dans la partie 1 sont utilisés dans cette étude de docking moléculaire. Nous avons relaxé ces molécules dans le cadre de la mécanique moléculaire et dans le champ de force OPLS-2005. Dans l'étape suivante, nous avons généré un échantillonnage conformationnel des structures optimisées, qui sera ensuite soumis au docking, en simulant le milieu physiologique ( $\text{pH} = 7 \pm 2$ ).

##### **1.2 Récepteur**

Les structures des protéines proviennent de la cristallographie aux rayons X, sont les plus commodes à utiliser dans le cadre de la modélisation et donnent de meilleurs résultats. La qualité des structures des récepteurs obtenues est donc évaluée à l'aide de différents paramètres, en particulier la résolution et le facteur R. En général, une structure cristallographique présentant une résolution inférieure à 2Å est considérée comme une source de données fiable.

En tenant compte des critères cités, nous avons extrait de la protéine data bank (PDB) la structure de la Xanthine-oxydase codée **3NVY**. (**Figure 3.2**).

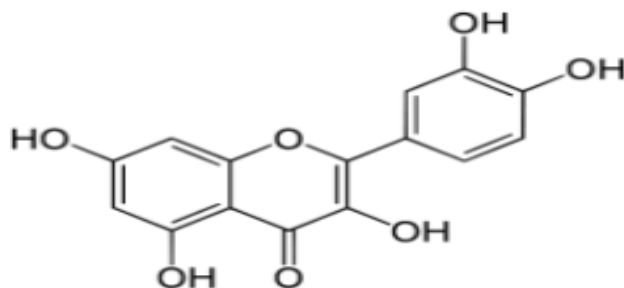


**Figure 3.2 :** Représentation 3D de Xanthine-oxydase.

## Chapitre 3 : Résultats et discussions

---

Cette cible présente une bonne résolution (2,00Å) et un facteur R de 0,19. En plus de satisfaire les critères décrits dans la littérature, la cible choisie est co-cristallisée avec le ligand Quercétine qui est un composé organique de la famille des flavonoïdes, plus précisément du sous-groupe des flavonols qui est connu pour son action anti-oxydante. Nous l'avons choisi par rapport à sa structure chimique qui contient une longue chaîne complexe qui est semblable à celle des molécules étudiées. (**Figure 3.3**).



**Figure 3.3 : Structure chimique de la Quercétine**

### 1.3 Protocole du docking

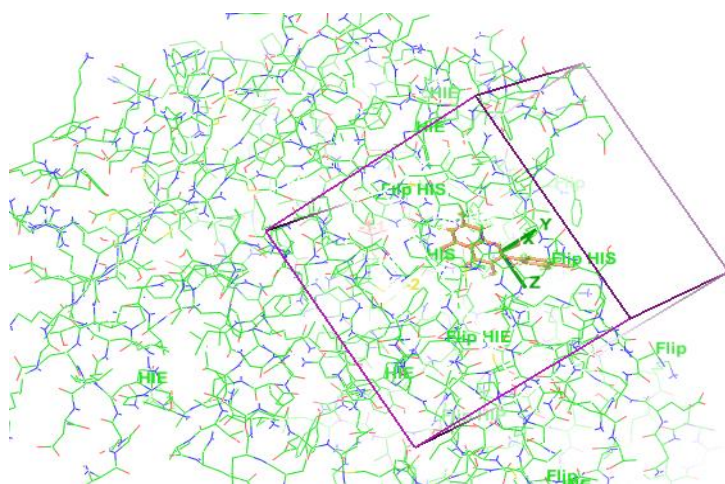
#### 1.3.1 Préparation de la cible

Afin d'aboutir à une structure sans défauts et facile à manipuler nous avons suivi les étapes suivantes :

- la structure PDB de la protéine constituée de (6) chaînes A, B, C, K, J, K et L, a été simplifiée. Nous n'avons retenu que la chaîne (C) qui contient le ligand à l'intérieur. Les autres chaînes ont donc été supprimées.
- Puis on a retiré l'eau en cliquant sur (Remove water).
- La minimisation est enfin réalisée en utilisant le champ de force OPLS-2005.

#### 1.3.2 Génération de la grille de récepteur

Afin de faciliter le positionnement du ligand dans le récepteur, nous avons créé une grille. Cette opération consiste à localiser le site actif en se basant sur le site du ligand (Quercetin). La grille ainsi générée est sauvegardée dans un fichier de format zip. , tant qu'il est enregistré ce fichier est utilisable autant de simulations de docking que l'on veut. (**Figure 3.4**).



**Figure 3.4 :** Représentation de la grille de récepteur

### 1.3.3. Préparation des ligands

Dans cette étape, nous avons généré un échantillonnage conformationnel des structures optimisées, qui sera ensuite soumis au module LigPrep en vue de préparer les conformations possibles pour le docking.

### 1.3.4. Docking moléculaire

En premier lieu, nous avons réalisé le docking avec le mode SP (Standard Precision) qui consiste à ancrer, d'une manière flexible, l'échantillonnage conformationnel dans la protéine, maintenue rigide. Les différentes poses obtenues sont classées selon leur glide score (SP GScore) et sont ensuite soumises à un deuxième docking via le mode XP (Extra Precision) qui donne des résultats plus précis. Les poses les mieux classées seront analysées pour étudier les interactions ligand/récepteur

## 2. Résultats et discussions :

Les sept composés étudiés s'insèrent bien dans le site actif de la 3NVY. Les interactions entre la meilleure conformation dockée de chaque ligand et les résidus du site actif sont récapitulées dans le **tableau 3.4**. Nous donnons également les valeurs de glide score et glide énergie permettant d'expliquer le classement des composés étudiés de meilleur docké au moins docké.

## Chapitre 3 : Résultats et discussions

**Tableau 3.5 : Résultats du docking relatifs aux composés étudiés.**

Molécule	Gscore (XP) (Kcal/mol)	Énergie de Glide (kcal/mol)	Pont Hydrogène			Interaction Hydrophobe	
			Atome du ligand	Résidu de cible	Distance (Å)	$\tau$ - $\tau$	
<b>M7</b>	<b>-11.838</b>	-36.197	=O -OH N≡	ARG880 THR1010 ASN768	2.0803 2.1379 2.7654	/	/
<b>M1</b>	-9.599	-32.867	-O-CH <sub>3</sub> -OH	ARG880 THR1010	2.3547 2.0463	PHE1009 PHE914	/
<b>M2</b>	-9.044	-39.682	-O-CH <sub>3</sub> -OH -OH	ARG880 ARG880 THR1010	2.1779 2.4927 2.0921	PHE1009 PHE914	/
<b>M3</b>	-8.725	<b>-42.357</b>	-OH -OH	ARG880 THR1010	2.6155 2.0915	PHE1009 PHE914	/
<b>M4</b>	-6.206	-25.012	/	/	/	PHE1009 PHE914	/
<b>M5</b>	-6.026	-22.979	/	/	/	/	/
<b>M6</b>	<b>-5.887</b>	<b>-22.963</b>	/	/	/	/	/

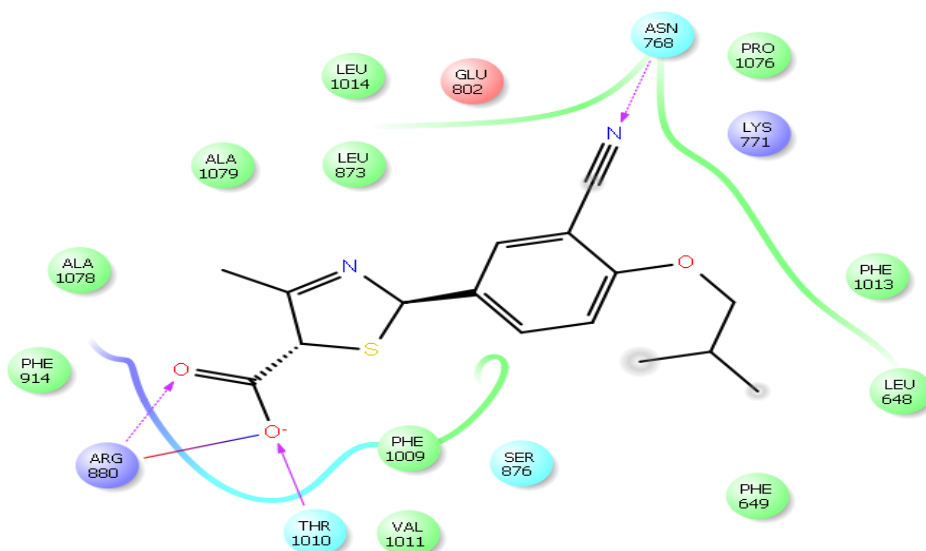
D'après les résultats de docking, parmi les molécules testées, Mol7 qu'est un inhibiteur synthétique de la XO est le meilleur inhibiteur de la cible choisi, car il possède la valeur de glide score la plus faible (-11.838 Kcal/mole).

- Parmi les six composés actif de gingembre, M1 serait le meilleur inhibiteur de la XO car in possède la valeur de glide score la plus faible par rapport aux autres molécules (-9.599 Kcal/mole).
- M6 aurait une activité faible sur la XO, car elle est la moins dockée (la valeur de glide score est -5.887 Kcal/mole).

La visualisation et l'exploration des sites de liaison des complexes 'viables' obtenus permettent de déterminer les éléments de reconnaissance de chaque complexe ligand-

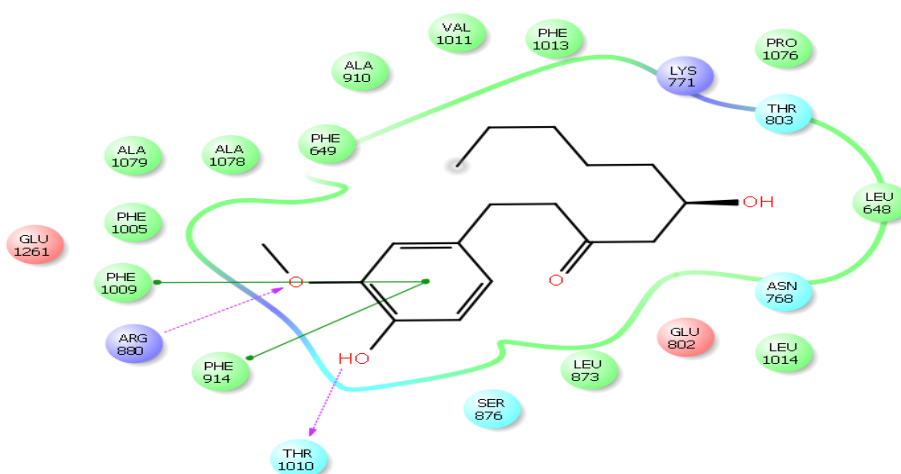
## Chapitre 3 : Résultats et discussions

récepteur. Notons que les liaisons hydrogène sont représentées en pointillés mauves et les interactions  $\pi$ - $\pi$  en pointillés vert. La flèche rouge montre la formation du pont salin avec le résidu chargé Arg120.

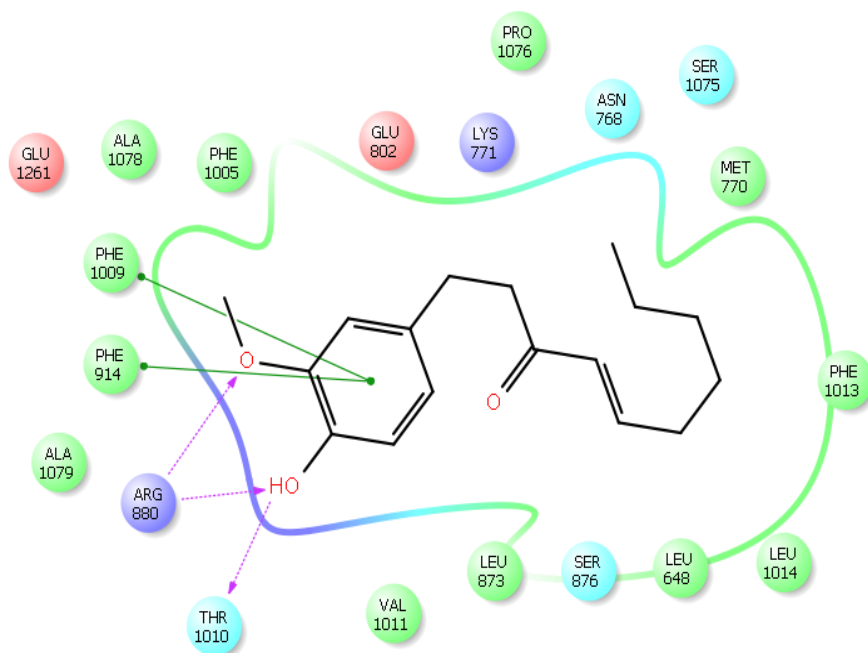


**Figure 3.5** : Mode de liaison du M7 dans la 3NVY

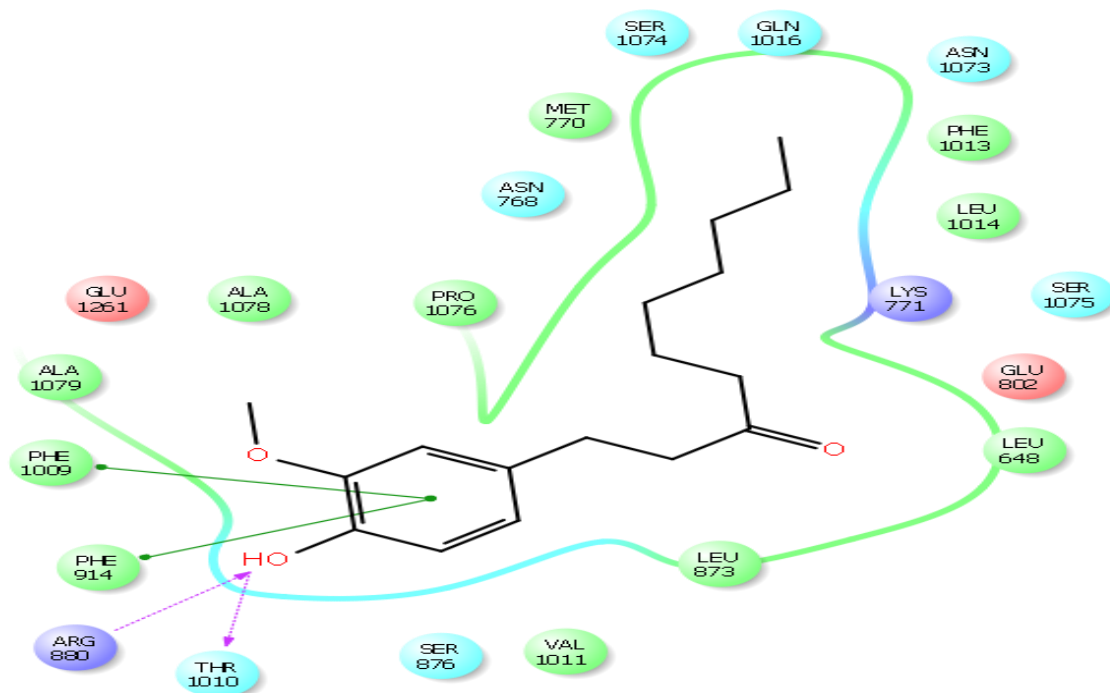
L'analyse visuelle montre que le complexe formé entre la 3NVY et M7 est stabilisé par quatre liaisons hydrogène, dont deux avec le groupement guanidinium de l'ARG880 et une avec le groupement hydroxyle de la THR1010 et la quatrième entre l'azote et l'ASN768. Ces interactions confèrent une stabilité appréciable au complexe.



**Figure 3.6** : Mode de liaison du M1 dans la 3NVY



**Figure 3.7:** Mode de liaison du M2 dans la 3NVY



**Figure 3.8:** Mode de liaison du M3 dans la 3NVY

Nous observons que les trois composés M1, M2 et M3, présentent le même mode d'insertion dans le site actif de Xanthine oxydase. L'analyse visuelle des trois complexes montre que

## Chapitre 3 : Résultats et discussions

chaque ligand forme deux interactions de nature hydrophobe de type  $\pi$ - $\pi$  et deux liaisons hydrogène avec les résidus de site actif. Ce résultat signifie que ces trois composés présentent une capacité élevée à inhiber la OX dans une situation de stress oxydatif.

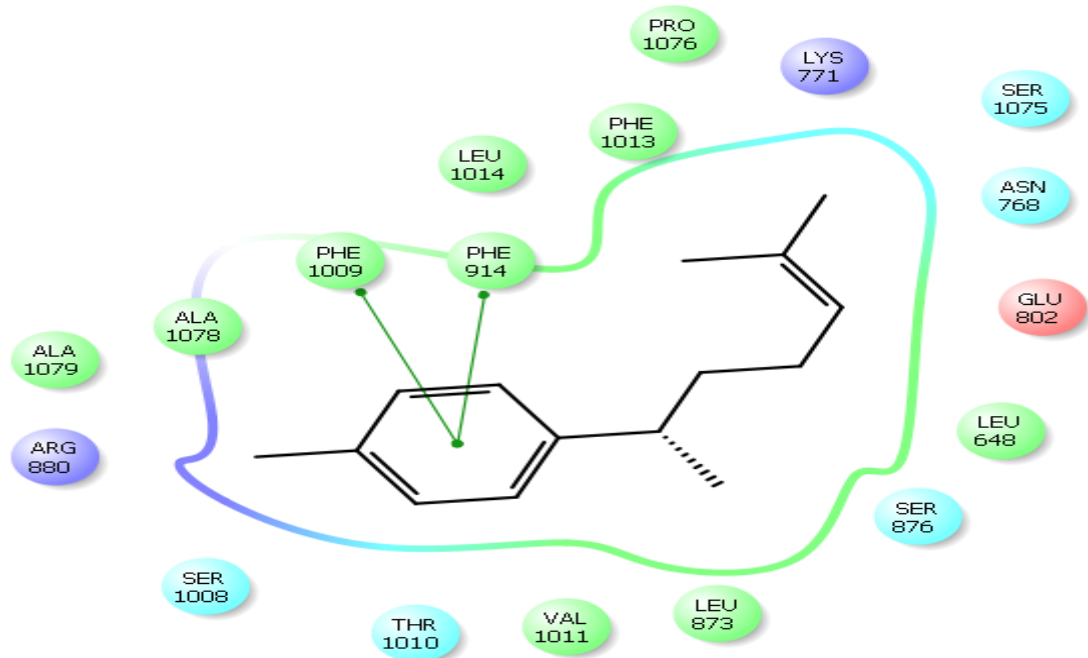


Figure 3.9: Mode de liaison du M4 dans 3 NVY

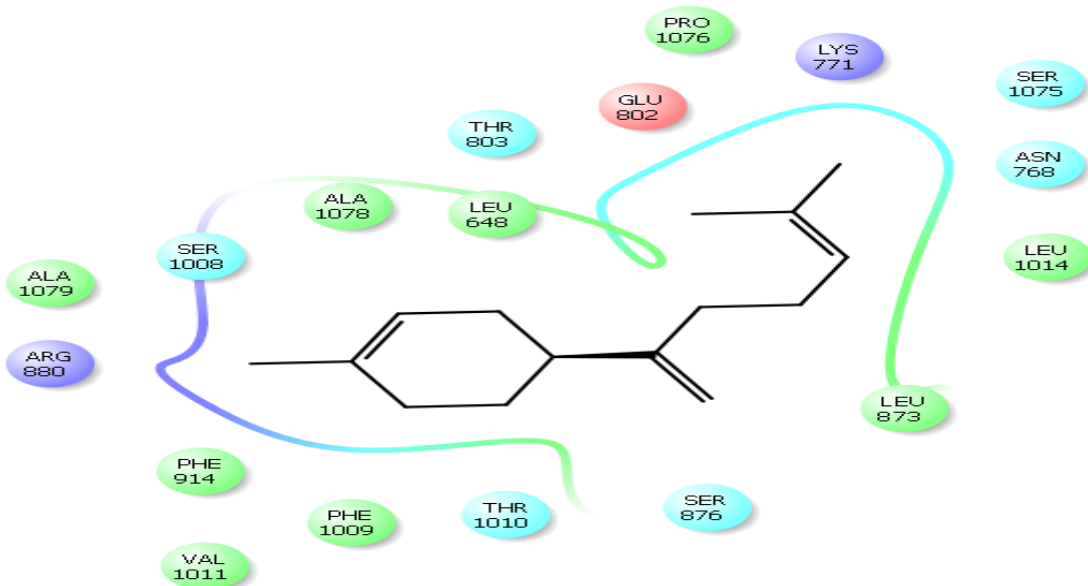
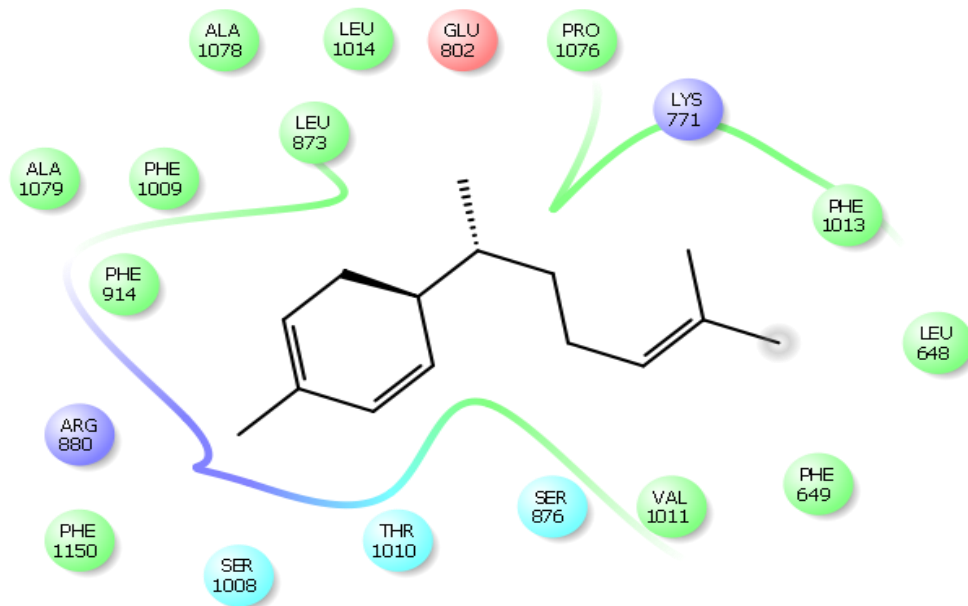


Figure 3.10: Mode de liaison du M5 dans la 3NVY



**Figure 3.11:** Mode de liaison du M6 dans la 3NVY

Concernant les molécules M4, M5 et M6, nous remarquons l'absence d'interactions avec les résidus de site actif. Cela, nous laisse penser que même ces composés réussissent à entrer dans le site actif de la XO, mais il y'a une grande possibilité qu'ils sortent, d'où probablement ces composés seront faiblement actifs sur la XO.

# Conclusion générale

Le travail présenté dans ce mémoire de master consiste en une contribution théorique dans le but de déterminer la réactivité chimique de six composés actifs de gingembre le plus connus expérimentalement, et un inhibiteur synthétique de la xanthine oxydase enzyme impliqué dans le stress oxydatif.

Notre étude a débuté par un recueil et une analyse approfondie de l'état actuel des connaissances sur les structures impliquées dans l'action antioxydante présentée dans le chapitre 1. Cette récapitulative bibliographique a joué un rôle crucial en orientant notre protocole de recherches. Par la suite, dans le chapitre 2, nous avons exploré diverses approches théoriques utilisées actuellement en modélisation moléculaire. Ces approches ont servi de fondement méthodologique pour notre étude.

Le troisième chapitre, dédié à la présentation des résultats obtenus ainsi qu'aux discussions qui en découlent, est divisé en deux parties distinctes. La première partie consacrée au calcul des propriétés électroniques relatives à la réactivité chimiques des composés à l'aide de méthode DFT. La deuxième partie est une étude de docking moléculaire des modes de reconnaissance des composés étudiés et les résidus de site actif.

D'après les résultats obtenus, nous pouvons conclure :

- Le Febuxostat (M7) est sélectionné comme le meilleur antioxydant d'après les résultats de gap énergétique et le moment dipolaire. Ce résultat est en accord avec le résultat de docking moléculaire qui classe M7 comme l'inhibiteur le plus puissant de la XO.
- Les résultats de gap énergétique et de moment dipolaire montrent que M1 a un bon pouvoir antioxydant. Ce résultat est en cohérence avec le calcul de docking qui a classé M1 en deuxième position après M7.
- Les résultats d'indice de Fukui ne sont pas en accord avec les résultats de docking moléculaire, cela peut être expliqué par le fait que l'indice de Fukui doit être calculé sur la même famille de molécules.
- Les composés M1, M2 et M3 pourraient remplacer M7, pour éviter les effets secondaires des médicaments de synthèse car ces composés s'insèrent bien dans le site actif de la XO.

## Conclusion générale

---

En conclusion, il est essentiel d'envisager les perspectives futures de complétant ce travail. Des approches théoriques seront utilisées dans le but d'ouvrir la voie à de nouvelles possibilités dans le développement de thérapies antioxydantes plus efficaces, potentiellement capables de lutter contre le stress oxydatif de manière raffinée et plus ciblée.

## Résumé :

Le Gingembre est parmi les plantes médicinales qui suscitent un intérêt continu en raison de leur potentiel thérapeutique varié, Cette thèse explore l'activité antioxydante de quelques composés de ce dernier à travers une approche combinant la chimie théorique et les techniques de conception de médicaments. Menée à la Salle Machine, l'étude débute par l'utilisation de méthodes avancées de chimie théorique pour analyser les propriétés électroniques. Cette première phase vise à identifier les structures moléculaires et à prédire leur comportement antioxydant potentiel.

Ensuite, des techniques de conception de médicaments (Drug Design) sont appliquées pour évaluer et sélectionner la meilleure molécule inhibitrice de la Xanthine-oxydase parmi celles testées

La combinaison de ces deux approches ont permis la sélection de la molécule M7 (Febuxostate) comme la meilleure molécule inhibitrice et la molécule M6 (Zingibérène) comme celle possède le meilleur pourvoir électro-donneur qui traduit son caractère antioxydant élevé.

**Mots Clés** : Gingembre, Antioxydants, Modélisation moléculaire, Méthodes de chimie théoriques, Docking.

## Abstract :

Ginger is among medicinal plants that continue to garner interest due to their varied therapeutic potential. This thesis explores the antioxidant activity of select ginger compounds using a combined approach of theoretical chemistry and drug design techniques. Conducted at Salle Machine, the study begins with advanced theoretical chemistry methods to analyse electronic properties. This initial phase aims to identify molecular structures and predict their potential antioxidant behavior.

Subsequently, drug design techniques are applied to evaluate and select the best xanthine oxidase inhibitory molecule among those tested. The combination of these approaches led to the selection of molecule M7 (Febuxostat) as the top xanthine oxidase inhibitor and molecule M6 (Zingiberene) as possessing the highest electron-donating power, indicative of its strong antioxidant character.

**Keys Words** : Ginger, Antioxydants, Molecular Modeling, Theoretical chemistry methods, Docking.