الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

N° Réf : …….

Université Abdelhafid Boussouf Mila

Institut des Sciences de la Nature et de la Vie
Département des Sciences Biologique et Agricoles

Mémoire préparé en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Thème :

Evaluation in silico de l'effet biologique de molécules bioactives majoritairement présentes dans un extrait n-hexanique de la résine de pin

Présenté par :

- **BOUMAMECHE Fatma Zohra**
- **NEKKAB Nihad**

Devant le jury:

Dr. BOURAS Ouassila	**MAA**	**Présidente**
Dr. AMARI Salima	**MCB**	**Examinatrice**
Dr. AMIMOUR MOUNA	**MCB**	**Encadrante**

Année Universitaire: 2025/2026

بِسْمِ اللَّـهِ الرَّحْمَـٰنِ الرَّحِيمِ

يَرْفَعِ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنكُمْ
وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ

سورة المجادلة آية ١١

Résumé

La modélisation moléculaire regroupe un ensemble de méthodes et techniques bio informatiques et biophysiques utilisées dans le but de prévoir la réactivité et d'étudier le comportement des molécules. L'objectif principal de ce travail était d'identifier in silico les molécules bioactives présentes dans l'extrait n-hexanique de la résine de pin potentiellement responsables des activités antibactériennes contre *Bacillus subtilis* et contre *Staphylococcus aureus* et des activités antifongiques contre *Fusarium sporotrichioides*, et pour prédire d'autes propriétés biologiques potentielles, notamment des propriétés antiparasitaires contre *Trypanosoma brucei* et des propriétés anti-inflammatoires. Une approche de criblage virtuel a été adoptée, combinant le docking moléculaire pour prédire le mode d'interactions protéine-ligand et l'évaluation des propriétés ADMET à l'aide du serveur SwissADME ainsi que l'analyse du profil toxicologique à l'aide du serveur Pro Tox. Les résultats obtenus indiquent que les composés de l'extrait résinique étudié potentiellement responsables de l'activité antibactérienne contre *Bacillus subtilis* et contre *Staphylococcus aureus* et de l'activité antifongique contre *Fusarium sporotrichioides* sont : l'acide déhydroabiétique, le palustrate de méthyle et la longifolène. Par ailleurs, l'acide déhydroabiétique a montré en plus des propriétés antiparasitaire contre *Trypanosoma brucei* et des propriétés anti-inflammatoire, ainsi que le palustrate de méthyle a montré en plus des propriétés antiparasitaire contre *Trypanosoma brucei*. L'acide déhydroabiétique, le palustrate de méthyle et la longifolène présentent un équilibre physicochimique et un profil de sécurité relativement favorable, tandis que seul l'acide déhydroabiétique et le palustrate de méthyle présentent un profil pharmacocinétique favorable suggérant un bon potentiel en tant que condidats médicaments administrable par voie orale. Cependant, elle est limitée par sa dépendance à des prédictions in silico, une validation expérimentale future par des études in vitro et in vivo est essentielle pour confirmer les comportements pharmacocinétiques et les potentiels thérapeutiques des composés identifiés.

Mots clés : In silico, criblage virtuel, docking moléculaire, ADMET, toxicité, résine de pin, activité biologique.

Abstract

Computational molecular modeling is a set of bioinformatics and biophysical methods and techniques used to predict reactivity and study the behavior of molecules. The main objective of this study was to identify in silico the bioactive molecules present in the n-hexanic extract of pine resin potentially responsible for antibacterial activities against *Bacillus subtilis* and *Staphylococcus aureus* and antifungal activities against *Fusarium sporotrichioides*, and to predict other potential biological properties, including antiparasitic properties against *Trypanosoma brucei* and anti-inflammatory properties. A virtual screening approach was adopted, combining molecular docking to predict the mode of protein-ligand interactions and evaluation of ADMET properties using the SwissADME server as well as toxicological profile analysis using the Pro Tox server. The results obtained indicate that the compounds of the resin extract studied potentially responsible for the antibacterial activity against *Bacillus subtilis* and against *Staphylococcus aureus* and the antifungal activity against *Fusarium sporotrichioides* are: dehydroabietic acid, methyl palustrate and longifolene. In addition, dehydroabietic acid has shown antiparasitic properties against *Trypanosoma brucei* and anti-inflammatory properties, as well as methyl palustrate has also shown antiparasitic properties against *Trypanosoma brucei*. Dehydroabietic acid, methyl palustrate and longifolene have a relatively favourable physicochemical balance and safety profile, whereas only dehydroabietic acid and methyl palustrate have a favorable pharmacokinetic profile suggesting good potential as orally administered drug conditions. However, it is limited by its reliance on in silico predictions, future experimental validation by in vitro and in vivo studies is essential to confirm the pharmacokinetic behaviors and therapeutic potentials of the identified compounds.

Keywords: In silico, virtual screening, molecular docking, ADMET, toxicity, pine resin, biological activity.

ملخــص

النمذجة الجزيئية هي مجموعة من الطرق والتقنيات المعلوماتية الحيوية والفيزيائية الحيوية المستخدمة للتنبؤ بتفاعل الجزيئات ودراسة سلوك الجزيئات. كان الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو تحديد الجزيئات النشطة بيولوجيا في السيليكو الموجودة في مستخلص الهكسان النظامي لراتنج الصنوبر، والتي قد تكون مسؤولة عن الأنشطة المضادة للبكتيريا ضد *Bacillus subtilis* و*Staphylococcus aureus* والأنشطة المضادة للفطريات ضد *Fusarium sporotrichioides*، والتنبؤ بخصائص بيولوجية محتملة أخرى، بما في ذلك الخصائص المضادة للطفيليات ضد *Trypanosoma brucei* و خصائصه المضادة للالتهابات. تم اعتماد نهج فحص افتراضي، يجمع بين الالتحام الجزيئي للتنبؤ بنمط تفاعلات البروتين والليجاند وتقييم خصائص ADMET باستخدام خادم SwissADME، بالإضافة إلى تحليل الملف الشخصي السمي باستخدام خادم Pro Tox. تشير النتائج التي تم الحصول عليها إلى أن مركبات مستخلص الراتنج التي تمت دراستها والتي قد تكون مسؤولة عن النشاط المضاد للبكتيريا ضد *Bacillus subtilis* وضد *Staphylococcus aureus* والنشاط المضاد للفطريات ضد *Fusarium sporotrichioides* هي: حمض الديهيدروأبيتيك، ميثيل بالوسترات واللونجيفولين. بالإضافة إلى ذلك، أظهر حمض ديهيدروابيتيك خصائص مضادة للطفيليات ضد *Trypanosoma brucei* وخصائص مضادة للالتهابات، كما أظهر الميثيل بالوسترات خصائص مضادة للطفيليات ضد *Trypanosoma brucei* . حمض ديهيدروأبيتيك، ميثيل بالوسترات ولونغيفولين لديهم توازن فيزيائي-كيميائي وسلامة نسبيا، بينما فقط حمض ديهيدروابيتيك وميثيل بالوسترات لهما ملف دوائي جيد، مما يشير إلى إمكانية جيدة لاتخاذهم كحالات دوائية تعطى عن طريق الفم. رغم أن الدراسة محدودة باعتمادها على التنبؤات ، فإن التحقق التجريبي المستقبلي من خلال الدراسات المخبرية والجسم الحي أمر ضروري لتأكيد السلوكيات الدوائية والإمكانات العلاجية للمركبات المحددة.

الكلمات المفتاحية: in silico، الفحص الافتراضي، الالتحام الجزيئي، ADMET، السمية، راتنج الصنوبر، النشاط البيولوجي.

بسم الله الرحمن الرحيم

Remerciements

En préambule à ce mémoire, nous tenons tout d'abord à remercier **ALLAH** qui nous a accordé le courage, la force et la patience nécessaires pour mener à bien ce modeste travail.

Nos sincères remerciements s'adressent à Mme **AMIMOUR MOUNA,** Maître de conférences à la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'Université Abdelhafid Boussouf de Mila, pour avoir accepté de nous encadrer, ainsi que pour son professionnalisme, ses précieux conseils, ses critiques constructives, ses corrections, sa gentillesse et sa patience tout au long de l'élaboration de ce mémoire.

Nous tenons également à remercier les membres du jury :

Dr. **BOURAS Ouassila**, Maître de conférences classe B à l'Université Abdelhafid Boussouf – Mila pour avoir accepté de présider le jury de ce mémoire et pour ses observations enrichissantes qui ont contribué à l'amélioration de ce travail.

Nous remercions également Dr. **AMARI Salima**, Maître de conférences classe B à l'Université Abdelhafid Boussouf – Mila pour avoir accepté d'examiner et d'évaluer ce travail, d'y consacrer de son temps, de formuler des remarques pertinentes et constructives.

Nos remerciements vont également à l'ensemble du corps enseignant du Département des Sciences Biologiques et Agricoles de l'Université Abdelhafid Boussouf de Mila, pour la qualité de leur enseignement et leur accompagnement tout au long de notre parcours académique.

Enfin, nous remercions sincèrement toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.

Dédicace

﴿ وَآخِرُ دَعْوَاهُمْ أَنِ الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ ﴾

Avant tout, je rends grâce à Allah,

Le Tout-Puissant, pour m'avoir accordé la santé, la patience, la force et la persévérance nécessaires pour mener à bien ce travail.

Je dédie ce mémoire

*À mon **père**, l'homme de ma vie, pour son soutien indéfectible et la confiance qu'il m'a toujours accordée, lui qui s'est sans cesse sacrifié pour me voir réussir.*

*À ma **mère**, pour son amour inconditionnel, ses encouragements constants, ses sacrifices et ses précieuses prières.*

*À **moi-même**, je me tire un chapeau pour tout ce que j'ai accompli tout au long de ces années,*

fière de moi !

*À mon cher frère «**Daya El Dinne**», qui a toujours été une source de fierté et de motivation pour moi. Merci d'être toujours présent, ma force et mon bras droit, je te souhaite tout le bonheur et la réussite dans ta vie, et que tu réalises ton rêve le plus tôt possible.*

*À ma sœur « **Asma** », merci d'être à mes côtés, merci pour ton amour et ton soutien. Tu es ma fierté et mon pilier dans la vie. Je te souhaite tout le bonheur et la réussite dans ta vie.*

*À ma grand-mère « **El Hadja Charifa** », pour ses prières constantes qui m'ont accompagnée.*

*À ma binôme et chère amie « **Nihad** », pour avoir partagé avec moi ce modeste travail, ainsi que pour sa compréhension, sa patience et sa collaboration.*

*À toute **ma famille**, ainsi qu'à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail, j'exprime ma profonde gratitude et mes sincères remerciements pour leur soutien permanent et inestimable.*

*À tous mes **amis proches**, merci pour leur amour, leurs encouragements et leur soutien, qui m'ont donné la force de continuer.*

*Enfin, je tiens à dédier aussi ce mémoire à tous mes collègues étudiantes issues de la promotion Master 2 Biochimie appliquée **2021-2026**. Je leur souhaite beaucoup de réussite, ainsi qu'à toutes les personnes qui m'estiment et à tous ceux que j'aime.*

Chaima

Dédicace

Avant tout, je rends grâce à Allah, le Tout-Puissant, pour m'avoir accordé la santé, la patience, la force et la persévérance nécessaires pour mener à bien ce travail.

Je dédie ce mémoire

*À ma très chère **mère**,*

Aucune parole ne pourra exprimer toute ma gratitude pour ton amour infini, tes sacrifices, ta patience et ton soutien inconditionnel. Merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir encouragée dans les moments difficiles et d'avoir partagé chacune de mes joies. Cette réussite est aussi la tienne.

*À mon très cher **père**,*

Je te remercie pour tous tes efforts, ton soutien, tes conseils, ton travail et tes encouragements ont été pour moi une source de motivation permanente.

*À **mes frères***

***Soheib**, merci pour votre affection, votre soutien tout au long de mon parcours. Votre confiance en moi m'a toujours donné la force d'avancer.*

*Une pensée toute particulière à mon petit frère **Zaki**, qui a toujours été là pour m'aider durant la réalisation de ce mémoire, que ce soit pour imprimer et récupérer des documents, ou encore m'accompagner tôt le matin lorsque j'en avais besoin. Merci pour ton aide précieuse, ta disponibilité et ton soutien constant. Cette réussite porte également une part de tes efforts.*

*À toute **ma grande famille**, pour ses encouragements et ses prières.*

*À mes enseignants de l'École Normale Supérieure de Constantine, et plus particulièrement à **M. Bouhouhou**, qui a su éveiller en nous l'amour du savoir, de la recherche scientifique et du dépassement de soi, ainsi qu'à **Mme Dekhmouche**, qui m'a transmis sa passion pour la biochimie et m'a inspirée à poursuivre mes études supérieures dans ce domaine.*

*À mes amis sincères; **Sara**, **Hala**, **Asma**, **Oumaima**, **Amina**, **Nour**, **Rahma** qui me veulent du bien, qui ont toujours été présents pour partager mes joies, m'encourager dans les moments de doute et célébrer avec moi chaque étape de ce parcours.*

*À ma chère binôme **Chaima**, merci pour cette expérience partagée.*
Je te souhaite beaucoup de succès et de bonheur

Nihad

Sommaire

Table des matières

Résumé
Abstract
ملخـــص
Remerciements
Dédicace
Sommaire
Table des matières
Liste des Abréviations
Liste des figures
Liste des tableaux
INTRODUCTION GENERALE 15
Chapitre I Résine de pin : Composition chimiques et activités biologiques 4
.I Généralités sur la résine de pin 5
I.1. Synthese de la résine 6
I.2. Méthodes d'extraction de la résine 7
I.3. Les méthodes utilisant la stimulation chimique 8
a) la méthode « bark streak » ou « américaine » 8
b) la méthode « Mazek » ou « Rill » 8
I.4. Les méthodes n'utilisant pas de stimulation chimique 9
a) la méthode « chinoise » 9
b) la méthode « Hughes » ou « française » 9
II. Composition chimique de la résine de pin 9
III. Activités biologiques associées à la résine de pin 14
III.1. Activité antimicrobienne 14
III.2. Activité antibactérienne 14
III.3. Activité antifongique 15
III.4. Activité antiparasitaire 15
III.5. Activité anti-inflammatoire 15
IV. Intérêts écologiques et économiques de la résine 16
IV.1. Utilisations anciennes et traditionnelles 16
IV.2. Applications industrielles 16
IV.3. Applications écologiques et durables 16
Chapitre II : Modélisation moléculaire in silico: Docking moléculaire ADMET et Toxicité 1
I.1. Chimiothèques 19
I.2. Définition du criblage virtuel 20

I.3. Types de criblage virtuel 20
I.4. Principe de criblage virtuel 20
I.4.1. le criblage basé sur le ligand 20
I.4.2. le criblage basé sur la structure 20
I.5. Méthodes de criblage virtuel 21
I.5.1. le criblage basé sur le ligand 21
I.5.2. le criblage basé sur la structure 21
I.6. Interets du criblage virtuel 22
I.6.1. Limiter sensiblement la chimiothèque originale : 22
I.6.2. Diminuer significativement du temps et des coûts 22
II. Base de Données PDB 22
II.1. Définition de base de données PDB 22
II.2. Interets de base de données PDB 23
III. Docking moléculaire 23
III.1. Définition de docking moléculaire 23
III.2. Principes du Docking 24
III.3. Principe de fonctionnement du docking moléculaire 24
III.4. Le RMSD (Root Meany Square Deviation) 25
III.5. Outils du docking moléculaire 25
III.5.1. Ligand 25
III.5.2. Récepteur 26
III.5.3. Programme de docking moléculaire 26
III.6. Approches du docking moléculaire 27
III.6.1. Docking rigide 27
III.6.2. Docking semi-flexible 27
III.6.3. Docking flexible 27
III.7. Les interactions protéine–ligand 28
III.7.1. Les interactions électrostatiques 28
III.7.2. Les interactions hydrophobes 29
III.7.3. Les liaisons hydrogènes 29
III.7.4. Les forces de Van Der Waals 30
III.8. Applications de docking moléculaire 31
III.8.1. Prédiction des modes de liaison et de l'affinité 31
III.8.2. Compréhension des interactions moléculaires 31
III.8.3. Découverte et conception de médicaments 31
III.8.4. Optimisation des composés candidats 31

III.9. Limites de docking moléculaire 31
IV. ADMET 32
IV.1. Principe 32
IV.2. Les propriétés ADMET : 33
IV.3. Evaluation de la drug likeness (règles de Lipinski) 34
IV.4. Interets des données ADMET 35
V. Prédiction de la toxicité 35
V.1. Principe de prédiction de la toxicité 35
V.2. Catégories de toxicité 36
V.2.1. La cardiotoxicité 36
V.2.2. L'hépatotoxicité 36
V.2.3. La néphrotoxicité 36
V.2.4. La cancérogénicité 36
V.2.5. La neurotoxicité 37
Chapitre III : Matéreils et Méthodes Partie expérimentale 38
I.1. Extrait végétal utilisé 38
I.2. Organismes biologiques utilisés 39
I.2.1.1. Staphylococcus aureus 39
I.2.1.2. Bacillus subtilis 40
I.2.2. Les champignons (Fungi) utilisées dans les tests in silico 41
I.2.2.1. Fusarium sporotrichioides 41
I.2.3. Les parsites utilisées dans les tests in silico 42
I.2.3.1. Trypanosoma brucei 42
I.2.4. Animaux utilisés dans les tests in silico 43
I.2.4.1. Mus musculus 43
II.1.1. PC potables 44
II.2. Bases de données et plateformes bioinformatiques utilisées 45
II.2.1. PubChem (Base de données chimique) : 45
II.2.2. RCSB (Base de données structurale des protéines) : 45
II.2.3. SwissADME (Plateforme dévaluation de drug-likeness et des prpriétés pharmacocinétiques) : 46
II.2.4. ProTox 3.0 (Plateforme de prédiction de la toxicité) : 46
II.3. Logiciels utilisés 47
II.3.1. ChemSketch : 47
II.3.2. Chem3D : 48
II.3.3. Discovery Studio 2025 : 48

II.3.4. AutoDockTools-1.5.7 : ... 49
II.3.5. AutoDock Vina : ... 49
II.3.6. Open Babel GUI : ... 50
III.1. Etapes liées aux protéines ... 50
III.1.1. Sélection de protéine ... 50
III.1.2. Validation du docking par RMSD (Re-docking) ... 52
III.1.3. Préparation du protéine ... 53
III.1.4. Conversion de format du protéine ... 54
III.2. Etapes liéés aux ligands ... 54
III.2.1. Génération de la structure bidimensionnelle du ligand ... 54
III.2.2. Préparation du ligand ... 55
III.2.3. Conversion de format ... 55
III.2.4. Etude de docking moléculaire avec AutoDock Vina ... 55
III.2.5. Analyse des interractions Protéine (récepteur)-Molécule (ligand) ... 56
a. Insertion de protéine cible et molécule dockée ... 56
b. Importation du complexe protiéne-ligand ... 56
III.2.6. Visualisation de la structure 3D ... 57
III.2.7. Identification des interactions moléculaires ... 57
III.2.8. Génération du diagramme 2D ... 57
III.2.9. Evaluation de la qualité des liaisons en fonction du type, nombre et distance des interactions observées ... 57
III.2.10. Docking moléculaire et analyse des interractions Protéine (récepteur)-Molécule (ligand) des molécules de référence (InSilico Design, 2025). ... 57
III.3. Analyse ADME à l'aide de Swiss ADME ... 58
III.4. Analyse de la toxicité à l'aide de ProTox-3.0 ... 60
Chapitre IV : Résultats et Discussions ... 1
I. Détermination de la structure des molécules ... 64
II. Résultats de la RMSD ... 65
III. Evaluation des scores de docking et des interactions protéine cible-ligand ... 67
III.1. L'activité antibactérienne ... 67
a.* Contre *Bacillus subtilis ... 67
b.* Contre *Staphylococcus aureus ... 72
III.2. L'activité antifongique (Contre *Fusarium sporotrichioides*) ... 76
III.3. L'activité antiparasitaire (Contre *Trypanosoma brucei)* ... 80
III.4. L'activité anti-inflammatoire ... 84
IV. Evaluation in silico de l'ADMET ... 87
V. Evaluation in silico de la prédiction toxicologique ... 89

Conclusion et Perspectives..... 90
Références bibliographiques..... 90
Les Annexes..... 90

Liste des Abréviations

%: Pourcentage.

α: Alpha.

β: Béta.

°C: Degré Celsius.

µl: Microlitre.

µm: Micromètre.

Aa: Acides aminés.

AINS: Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

ADT: AutoDock Tools.

ADMET: Absorption Distribution Métabolisme Elimination Toxicité.

ADN: Acide Désoxyribonucléique.

ARN: Acide Ribonucléique.

ARNt: Acide Ribonucléique de transfert**.**

BHE: Barrière hémato-encéphalique

B. subtilis: Bacillus subtilis.

COX-2: Cyclooxygenase-2

CRBt: Centre de Recherche en Biotechnologie.

CYP1A2: Cytochrome P450 1A2

CYP2C19: Cytochrome P450 2C19

CYP2C9: Cytochrome P450 2C9

CYP2D6: Cytochrome P450 2D6

CYP3A4: Cytochrome P450 3A4

DM : Dynamique moléculaire.

FDA: Food and Drug Administration.

Fe+2: Ion ferreux.

GC-MS: Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (Gas Chromatography-Mass Spectrometry).

GI: Gastro-intestinal

LD50: Dose létale médiane (50 % de la population testée)

Log P: Logarithme du coefficient de partage octanol/eau

MetRS: Methionyl-tRNA synthétase.

NME: nouvelles entités moléculaires.

NRPS: Non Ribosomal Peptides Synthétase.

PDB: Protein Data Bank.

QSAR: Quantitative Structure-Activity Relationship.

RCSB: Research Collaboratory for Structural Bioinformatics.

RCSB PDB: Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank.

RMSD: Root Mean Square Derivation.

RMN: Résonance Magnétique Nucléaire.

RX: Rayons X.

S. aureus: Staphylococcus aureus.

SMILE: Simplified Molecular Input Line Entry System.

TRI3: Trichothecene 15-O-acetyltransferase.

2D: Bidimensionnel.

3D: Tridimensionnel.

Liste des figures

Figure 01: *Pinus sp* dans son habitat naturel.

Figure 02: Canaux résinifères chez *Pinus sp* (tissu sécréteur de la résine).

Figure 03: Méthode traditionnelle de saignée pour l'extraction de la résine chez *Pinus sp*.

Figure 04: Méthodes d'extraction de la résine de pin.

Figure 05: Structure chimique de α et β pinène.

Figure 06: Structure chimique de camphène obtenue à partir du SMILES de PubChem et visualisée avec ChemSketch

Figure 07: Structure chimique de longifolène obtenue à partir du SMILES de PubChem et visualisée avec ChemSketch.

Figure 08: Oxydation du β-pinène en trans-pinocarvéol, pinocamphone et myrténol.

Figure 09: Structure chimique d'acide abiétique**.**

Figure 10: Structure chimique de palustrate de méthyle obtenue à partir du SMILES de PubChem et visualisée avec ChemSketch.

Figure 11: Structure chimique d'acide déhydroabiétique obtenue à partir du SMILES de PubChem et visualisée avec ChemSketch.

Figure 12: Structure chimique d'acide pimarique.

Figure 13: Classification des méthodes de criblage virtuel : « basées sur le ligand » et «basées sur la structure ».

Figure 14: Représentation schématique du docking.

Figure 15: Etapes de docking moléculaire.

Figure 16: Représentation schématique des principales approches de docking moléculaire.

Figure 17: Les interactions électrostatiques.

Figure 18: Interaction hydrophobe.

Figure 19: Liaison hydrogène formée entre deux molécules d'eau.

Figure 20: Les forces de Van Der Waals

Figure 21: Processus du criblage virtuel (évaluation informatique – validation expérimentale)

Figure 22: Schéma des paramètres d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion d'un médicament

Figure 23: Le profil GC-MS de l'extrait hexanique de résine de pin.

Figure 24: L'interface d'accueil du Pubchem

Figure 25: L'interface d'accueil du RCSB.

Figure 26: L'interface d'accueil du SwissADME.

Figure 27: L'interface d'accueil du ProTox 3.0.

Figure 28: L'interface d'accueil du ChemSketch.

Figure 29: L'interface d'accueil du Chem3D

Figure 30: L'interface d'accueil du Discovery Studio 2025

Figure 31: L'interface d'accueil du AutoDockTools-1.5.7

Figure 32: L'interface d'accueil du Open Bable GUI

Figure 33: Métriques de qualité résumés dans les rapports de validation wwPDB de cyclooxygenase-2

Figure 34: Conformations du ligand co-cristallisé amaré 2 de Methionyl-tRNA synthétase (7WPI).

Figure 35: Coordonnés du site de liaison de Ferrochelatase (1C1H).

Figure 36: Conversion de la protéine en PDBQT avec le logiciel AutoDockTools-1.5.7.

Figure 37: Boite de configuration de docking de la protéine (1C1H) avec l'acide déhydroabiétique.

Figure 38: Insertion du ligne de commande, les fichiers d'entrée et le logiciel AutoDock Vina dans le CMD.

Figure 39: Interface du serveur SwissADME après l'insertion du code SMILES

Figure 40: Résultats générés par SwissADME pour l'analyse des propriétés d'une molécule donnée.

Figure 41: Représentation BOILED-Egg du palustrate de méthyle obtenue à l'aide de SwissADME.

Figure 42: Capture d'écran du protocole suivi pour évaluer la toxicité des molécules à l'aide du serveur ProTox-3.0.

Figure 43: Données de toxicité évaluées par le serveur ProTox-3.0.

Figure 44: Résultats de la prédiction de la toxicité orale du Bêta-pinène à l'aide du serveur ProTox-3.0.

Figure 45: La superposition d'acide déhydroabiétique et les interactions intermoléculaires dans le complexe avec 1C1H.

Figure 46: La superposition du palustrate de méthyle et les interactions intermoléculaires dans le complexe avec 1C1H.

Figure 47: La superposition de la longifoline et les interactions intermoléculaires dans le complexe avec 1C1H.

Figure 48: La superposition de la molécule de référence; gentamicine et les interactions

intermoléculaires dans le complexe avec 1C1H.

Figure 49: La superposition d'acide déhydroabiétique et les interactions intermoléculaires dans le complexe avec 7WPI.

Figure 50: La superposition du palustrate de méthyle et les interactions intermoléculaires dans le complexe avec 7WPI.

Figure 51: La superposition du longifolène et les interactions intermoléculaires dans le complexe avec 7WPI.

Figure 52: La superposition de la molécule de référence; gentamicine et les interactions intermoléculaires dans le complexe avec 7WPI.

Figure 53: La superposition d'acide déhydroabiétique et les interactions intermoléculaires dans le complexe avec 3FP0.

Figure 54: La superposition du palustrate de méthyle et les interactions intermoléculaires dans le complexe avec 3FP0.

Figure 55: La superposition du longifolène et les interactions intermoléculaires dans le complexe avec 3FP0.

Figure 56: La superposition de la molécule de référence; voriconazole et les interactions intermoléculaires dans le complexe avec 3FP0.

Figure 57: La superposition d'acide déhydroabiétique et les interactions intermoléculaires dans le complexe avec 9IFF.

Figure 58: La superposition du palustrate de méthyle et les interactions intermoléculaires dans le complexe avec 9IFF.

Figure 59: La superposition de la molécule de référence; pentamidine et les interactions intermoléculaires dans le complexe avec 9IFF.

Figure 60: La superposition d'acide déhydroabiétique et les interactions intermoléculaires dans le complexe avec 4PH9.

Figure 61: La superposition de la molécule de référence; pentamidine et les interactions intermoléculaires dans le complexe avec 4PH9.

Figure 62: Diagramme radar de la biodisponibilité d'acide déhydroabiétique, de palustrate de méthyle et de longifolène.

Figure 63: Model BOILED Egg d'acide déhydroabiétique, de palustrate de méthyle et de longifolène.

Liste des tableaux

Tableau 01: Classification scientifique de Pinus.

Tableau 02 : Identification et quantification des molécules présentes dans l'extrait hexanique de résine de pin.

Tableau 03 : Caractéristiques et visualisation 3D du protéine cible 7WPI obtenue à partir de la base de données PDB

Tableau 04 : Caractéristiques et visualisation 3D du protéine cible 1C1H obtenue à partir de la base de données PDB

Tableau 05 : Caractéristiques et visualisation 3D du protéine cible 3PH0 obtenue à partir de la base de données PDB

Tableau 06 : Caractéristiques et visualisation 3D du protéine cible 9IFF obtenue à partir de la base de données PDB

Tableau 07 : Caractéristiques et visualisation 3D du protéine cible 4PH9 obtenue à partir de la base de données PDB

Tableau 08: Caractéristiques des PC portables utilisés.

Tableau 09: Détails de métriques de validation de qualité.

Tableau 10: Molécules de référence retenues pour cette étude

Tableau 11 : Structures moléculaires bidimensionnelles.

Tableau 12 : RMSD et superposition entre le ligand cristallin et le ligand docké

Tableau 13 : Evaluation des affinités de liaison des ligands étudié avec la protéine cible 1C1H.

Tableau 14 : Les interaction ligand-protéine cible (1C1H).

Tableau 15 : Evaluation des affinités de liaison des ligands étudié avec la protéine cible 7WPI.

Tableau 16 : Les interaction ligand-protéine cible (7WPI).

Tableau 17 : Evaluation des affinités de liaison des ligands étudié avec la protéine cible 3FP0.

Tableau 18 : Les interaction ligand-protéine cible (3FP0).

Tableau 19: Evaluation des affinités de liaison des ligands étudié avec la protéine cible 9IFF.

Tableau 20 : Les interaction ligand-protéine cible (9IFF).

Tableau 21 : Evaluation des affinités de liaison des ligands étudié avec la protéine cible 4PH9.

Tableau 22: Les interaction ligand-protéine cible (4PH9).

Tableau 23 : Propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques d'acide déhydroabiétique, de méthyle palustrate et de longifolène.

Tableau 24 : Classification de la toxicité des composés présents dans l'extrait résinique étudié.

Tableau 25 : Profil toxicologique (les types critiques de toxicité) d'acide déhydroabiétique, de palustrate de méthyle et de longifolène.

Liste des annexes

Annexe 1 : Sites d'accès aux bases de données et plateformes bioinformatiques utilisées

Annexe 2 : Sites de téléchargement de logiciels

Annexe 3 : SMILES des composés de l'extrait résinique étudié

Annexe 4 : SMILES des molécules de référence

Annexe 4 : Visualisation 3D des interactions moléculaires entre le ligand (composés de résine/molécules de référence)-protéine cible

INTRODUCTION GENERALE

Aujourd'hui, les plantes médicinales ont prouvé depuis longtemps leur valeur en tant que source de molécules à potentiel thérapeutique et constituent encore aujourd'hui un important réservoir pour l'identification de nouvelles pistes thérapeutiques **(Atanasov et al., 2015)**. Grâce à leur richesse en métabolites secondaires, elles constituent une source majeure de molécules bioactives utilisées dans le développement de nouveaux médicaments **(Hamdaoui & Hedoud, 2019)**. Parmi les ressources naturelles les plus prometteuses figurent les résines végétales, notamment la résine de pin, reconnue pour sa richesse en composés terpéniques et en acides résiniques dotés de nombreuses activités biologiques **(Atanasov et al., 2015; Neis et al., 2019)**.

Le développement de nouvelles entités thérapeutiques a été considérablement facilité par les techniques de criblage à haut débit lorsqu'elles sont associées à des outils informatiques **(Reker, 2019).** Parmi ces outils, on trouve la modélisation moléculaire in silico, notamment le docking moléculaire **(Cox & Gupta, 2022)**. Cette approche constitue une méthode de criblage virtuel rapide, peu coûteuse et complémentaire aux approches expérimentales dans le processus de découverte de médicaments. Elle permet de prédire la structure d'un complexe formé entre des ligands et une cible biologique d'intérêt thérapeutique **(Kurkinen et al., 2018)**.

Le docking moléculaire est une méthode in silico basée sur la structure, largement utilisée dans la découverte de médicaments. Il permet d'identifier de nouveaux composés d'intérêt thérapeutique, de prédire les interactions ligand-cible au niveau moléculaire et d'établir des relations structure-activité (RSA), sans connaître a priori la structure chimique d'autres modulateurs de la cible. Bien qu'il ait été initialement développé pour faciliter la compréhension des mécanismes de reconnaissance moléculaire entre petites et grandes molécules, ses utilisations et applications dans la découverte de médicaments ont considérablement évolué ces dernières années **(Pinzi & Rastelli, 2019)**.

L'objectif de ce travail est d'identifier les molécules bioactives potentiellement responsables des activités biologiques observées dans l'extrait de résine étudié. Pour ce faire, une approche in silico a été adoptée afin d'évaluer les interactions moléculaires entre les principaux composés de la résine et différentes protéines cibles impliquées dans des processus biologiques d'intérêt. Cette démarche vise non seulement à compléter et à soutenir les résultats expérimentaux relatifs aux activités antibactériennes et antifongiques, mais également à prédire d'autres propriétés biologiques potentielles, notamment les activités antiparasitaires et anti-inflammatoires. Par ailleurs, l'étude des propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques des composés sélectionnés permet d'apprécier leur potentiel pharmacologique et d'orienter les futures investigations expérimentales.

Le présent mémoire est structuré en quatre chapitres :

- Le premier chapitre est consacré à une étude bibliographique portant sur la résine de pin, sa composition chimique et ses activités biologiques.
- Le deuxième chapitre présente les fondements théoriques de la modélisation moléculaire in silico, notamment le docking moléculaire, l'analyse ADMET et l'évaluation de la toxicité.
- Le troisième chapitre décrit le matériel utilisé ainsi que les méthodes expérimentales et computationnelles adoptées.
- Le quatrième chapitre est consacré à la présentation, à l'analyse et à la discussion des résultats obtenus.
- Enfin, une conclusion générale résume l'ensemble du travail réalisé et présente les perspectives d'études envisagées.

Chapitre I :
Résine de pin : Composition chimiques et activités biologiques

Les conifères sont un groupe ancien de plantes ligneuses apparues il y a au moins 200 millions d'années et qui comprennent les organismes vivants les plus anciens dont la durée de vie se compte en milliers d'années. Plus de 600 espèces de conifères (ordre des Coniférales) appartenant à sept familles (Pinacées, Podocarpacées, Araucariacées, Taxodiacées, Céphalotaxacées, Taxacées, Cupressacées) distribuent de vastes régions de forêts tempérées. Les Pinacées sont la famille la plus abondante et la plus répandue, en particulier dans l'hémisphère Nord **(Trapp & Croteau, 2001)**.

Par « technique de saignée », on entend l'activité commerciale réalisée à l'échelle mondiale pour produire la résine de Pin, matière première qui, grâce à différents procédés industriels, est transformée en colophane, en térébenthine et leurs dérivés. Ces produits renouvelables sont utilisés dans l'industrie, notamment dans le domaine cosmetique et pharmaceutique **(Cunningham, 2012)**, grace aux leurs excellentes bioactivités, surtout leurs propriétés antimicrobienne contre plusieurs micro-organismes; des bactéries; des champignons et des parasites, et leurs propriétés anti-inflammatoires **(Liu et al., 2023; Rubio et al., 2005; Savluchinske-Feio et al., 2006)**.

I. Généralités sur la résine de pin

La résine est une substance visqueuse sécrétée par de nombreuses espèces végétales. Dans les régions tempérées, les principales plantes productrices de résine sont les gymnospermes, et plus particulièrement la famille des Pinacées, qui comprend jusqu'à dix genres, notamment le genre Pinus **(figure 01)** soumis à une classification taxonomique résumé dans (le **tableau 01**) et 230 espèces réparties dans le monde entier **(Wu & Hu, 1997)**.



Figure 01 : *Pinus sp* dans son hapitat naturel (Le Peuple d'à Côté, s. d. (sans date)).

Tableau 01: Classification scientifique de Pinus **(Farjon, 1996).**

Régne	Plante
Embrenchement	Spermaphytes (Phanérogames)
Sous-embrenchement	Gymnospermes
Classe	Pinopsida
Ordre	Pinale
Famille	Pinaceae
Sous-famille	Pinoidée
Genre	Pinus

I.1. Synthese de la résine

Au sein de la famille des Pinacées, le genre Pinus se distingue par son investissement maximal dans la production de résine. Chez les Pins, la résine est produite et accumulée en fortes concentrations (jusqu'à 10 à 20 % de la masse sèche) **(Vázquez-González et al., 2020)**.

D'un point de vue physiologique, la résine est une ressource riche en carbone **(Rissanen et al., 2021)** produite en grande quantité dans tous les tissus du Pin, y

compris les aiguilles, le phloème et le xylème des racines et des tiges au niveau des canaux résinifères **(Wu & Hu, 1997).**

La résine de pin est stockée dans des structures spécialisées formant un réseau tridimensionnel interconnecté de canaux résinifères, le nombre et la taille de ces canaux grandissent avec la croissance de l'arbre ; ainsi, plus l'arbre grandit, plus il produira de résine **(figure 02) (Hood et al., 2015)**.

Dans les pays producteurs, le rendement de l'arbre se situe généralement entre 3 et 6 kg, bien qu'il existe une grande variabilité selon les productions. Cette variabilité est due à différents facteurs modulant la production de résine tels que méthodes d'extraction utilisées **(López-Álvarez et al., 2023)**.

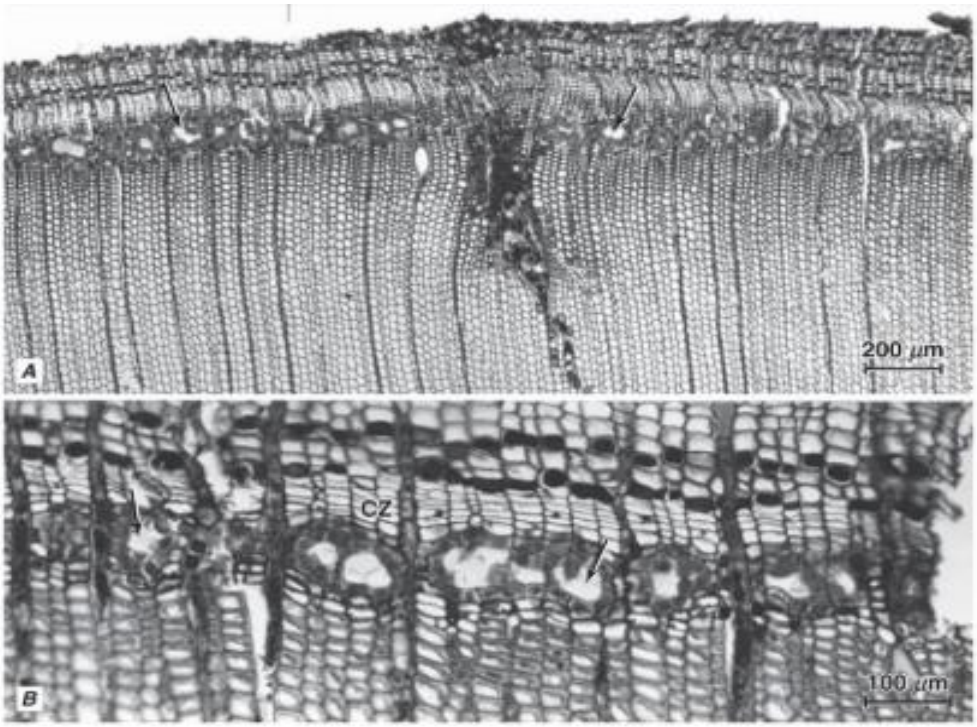


Figure 02 : Canaux résinifères chez *Pinus.sp* (tissu sécréteur de la résine) **(Fahn, 1979).**

II.2. Méthodes d'extraction de la résine

L'activité d'extraction de résine est appelée gemmage (ou saignée des pins) consiste à faire des blessures dans les tiges (pholème) des arbres vivants, ce qui provoque la formation de nouveaux canaux résinifères et déclenche ainsi la production de résine **(Sharma et al., 2018)**.

L'extracton traditionnelle de résine de pin consiste à enlever l'écorce de l'arbre à l'aide d'un outil spécial nommé hapchot et faire des blessures sans utiliser des agents chimiques **(figure 03) (Cunningham, 2012)**.



Figure 03 : Méthode traditionnelle de saignée pour l'extraction de la résine chez *Pinus.sp* **(Sharma et al., 2018).**

Selon **(Cunningham, 2009)**, il existe actuellement quatre méthodes d'extraction répandues dans le monde qui utilise des produits chimiques pour stimuler la production de résine : deux avec l'application de stimulants chimiques et deux sans:

I.3. Les méthodes utilisant la stimulation chimique

a) la méthode « bark streak » ou « américaine »

Largement utilisée au Brésil et en Argentine et des variantes utilisées principalement dans la région méditerranéenne (Espagne, Portugal et France) **(López-Álvarez et al., 2023)**. Cette méthode consiste à pratiquer une rainure horizontale de 2 à 3 cm de large et d'une longueur équivalente à environ un tiers du périmètre de l'arbre tous les 14 jours **(figure 04) (Rodríguez-García et al., 2014)**.

b) la méthode « Mazek » ou « Rill »

Etendue en Inde et en Indonésie **(Sharma et al., 2018)**, elle consiste à pratiquer une rainure ascendante en forme de lettre « V » de 2 à 3 mm de large tous les 3 à 7 jours **(figure 04) (Cunningham, 2012).**

I.4. Les méthodes n'utilisant pas de stimulation chimique

a) la méthode « chinoise »

Employée en Chine, consiste à créer chaque jour une rainure en forme de lettre « V » descendante en coupant environ la moitié de la circonférence de l'arbre **(figure 04) (Wei et al., 2014)**.

b) la méthode « Hughes » ou « française »

Développée au XIXe siècle en France et actuellement utilisée uniquement en Indonésie et au Mexique **(Hartiningtias et al., 2020)**, elle consiste à couper une rainure de 8 à 10 cm est coupée tous les 10 à 15 jours **(figure 04) (Cunningham, 2009; Williams, 2017).**



Figure 04 : Méthodes d'extraction de la résine de pin (Cunningham, 2012)**.**

II. Composition chimique de la résine de pin

La résine d'une manière générale est composée de métabolites secondaires volatils et non volatils mélangés de façon hétérogène en proportions variables selon l'espèce **(Phillips & Croteau, 1999)**.

Dans l'ensemble, la fraction caoutchouteuse représente environ un tiers du produit naturel et est composée de polysaccharides ; la fraction huileuse représente de 5 % à 10 %, et la fraction terpénique non volatile représente environ 40 % **(Mathe et al., 2004)**.

A l'instar de toute autre résine naturelle, l'oléorésine de pin se compose de deux fractions principales : une fraction volatile, appelée térébenthine, et une fraction solide non volatile**,** appelée colophane.

- **La térébenthine :** est principalement composée de composés terpéniques, notamment de composés monoterpéniques, l'α-pinène, le β-pinène et le

camphène étant les constituants les plus fréquemment identifiés, et leurs dérivés tels que le longifolène, le pinocarvéol **(Seixas et al., 2026)** :

- **l'α-pinène et le β-pinène :** sont les principaux métabolites secondaires de nombreuses huiles essentielles de conifères, Ils comptent parmi les représentants les plus connus d'une vaste famille de monoterpènes, ils sont des deux isomères hydrocarbures bicycliques constitués de deux unités isoprène. (**Figure 05)**. Ces deux composés phytochimiques présentent diverses activités biologiques, ce qui leur confère de multiples applications. Ils sont notamment utilisés comme fongicides, arômes, parfums et agents antiviraux et antimicrobiens **(Allenspach & Steuer, 2021)**.

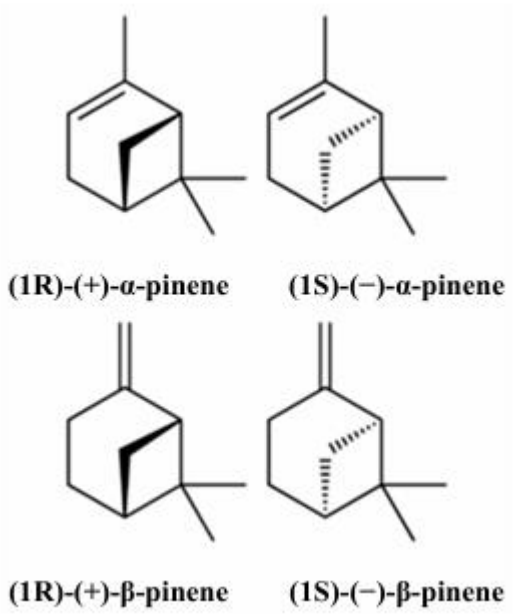


Figure 05 : Structure chimique de α et β pinène **(Salehi et al., 2019).**

- **le camphène :** ($C_{10}H_{16}$), également appelé 2,2-diméthyl-3-méthylidènebicyclo[2.2.1]heptane, est un composé volatil appartenant à la famille des terpénoïdes, et plus particulièrement au groupe des monoterpènes. Il est présent comme métabolite secondaire dans diverses plantes aromatiques et médicinales (**figure 06)**. Il présente des activités antibactérienne, antifongique, anticancéreuse, antioxydante, antiparasitaire, antidiabétique, anti-inflammatoire **(Hachlafi et al., 2023)**.

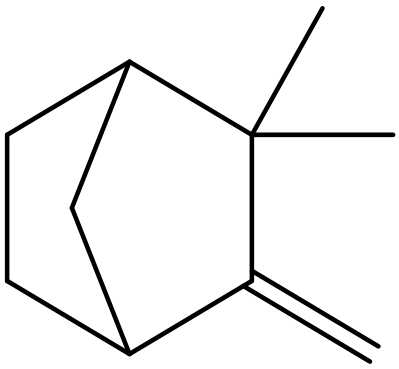


Figure 06 : Structure chimique de camphène obtenue à partir du SMILES de PubChem et visualisée avec ChemSketch (PubChem, s. d.)**.**

- **le longifolène :** ($C_{15}H_{24}$: décahydro-4,8,8-triméthyl-9-méthylène-1,4-méthanoazulène), un sesquiterpène tricyclique naturel, était principalement fabriqué à partir de la fraction à point d'ébullition élevé de certaines résines de Pin. Ce précieux terpène possède de nombreuses applications, il peut notamment servir une activité anti-insectes et présenter des propriétés antimicrobiennes (**figure 07) (Cao et al., 2019)**.

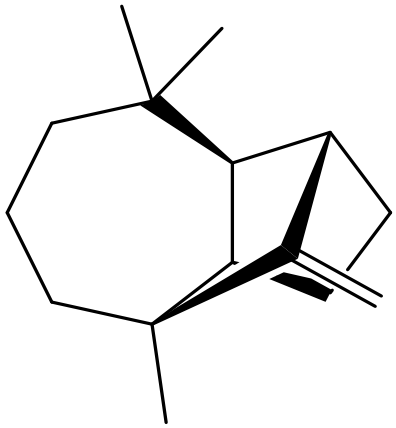


Figure 07 : Structure chimique de longifolène obtenue à partir du SMILES de PubChem et visualisée avec ChemSketch (PubChem, s. d.)**.**

- **le pinocarvéol :** est un monoterpène bicyclique. C'est un motif chiral issu de l'oxydation sélective de pinène, il est naturellement présent à des concentrations relativement faibles dans l'huile essentielle de pin (< 0,5 %). Le Pinocarvéol est un additif alimentaire autorisé par l'UE et l'OMS. Il présente également un éventail de propriétés

pharmacologiques intéressantes : par exemple, la modulation des récepteurs GABA_A ainsi que des activités sédatives et anti-inflammatoires **(Studer et al., 2026)**.

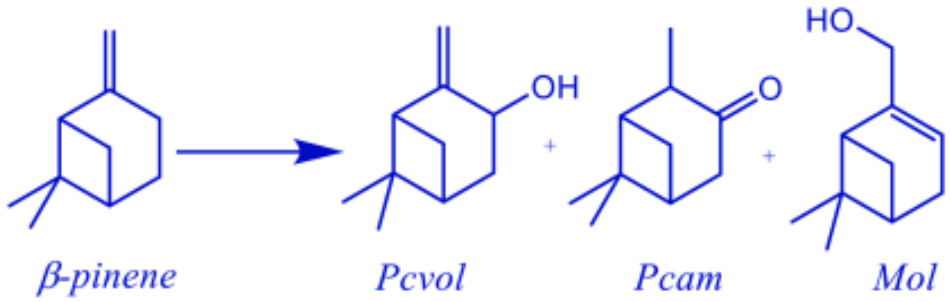


Figure 08 : Oxydation du β-pinène en trans-pinocarvéol, pinocamphone et myrténol **(Sánchez-Velandia et al., 2023).**

- **La colophane :** quant à elle, est un mélange de composés diterpéniques monocarboxyliques, également appelés acides résiniques de type abiétique et de type pimarique représentent les composés prédominants généralement identifiés dans la colophane, et de composés diterpéniques neutres, principalement des aldéhydes et des alcools à l état de traces **(Seixas et al., 2026)** :
  - **Acide abiétique :** est caractérisé par un système de doubles liaisons conjuguées, contient les acides abiétique, palustrique, lévopimarique et néoabiétique **(Seixas et al., 2026)**.

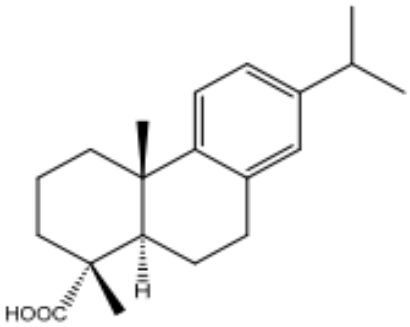


Figure 09: Structure chimique d'acide abiétique **(Seixas et al., 2026).**

- **Palustrate de méthyle** : Le méthyl palustrique est un ester méthylique dérivé de l'acide palustrique appartenant à la famille des acides résiniques diterpéniques de type abiétate **(Carman & Marty, 1969)**. Les dérivés de cette famille sont connus pour leurs propriétés antimicrobiennes, anti-inflammatoires, antifongiques et antioxydantes **(Savluchinske Feio et al., 1999)**.

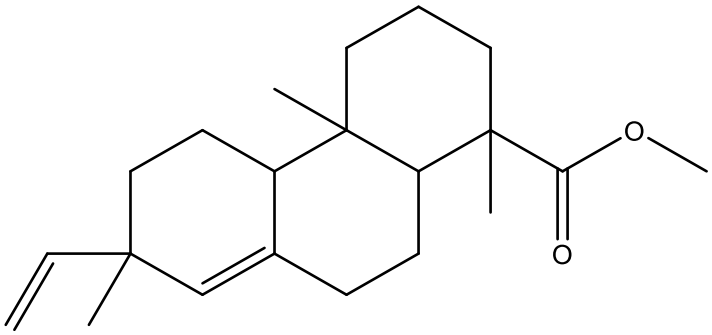
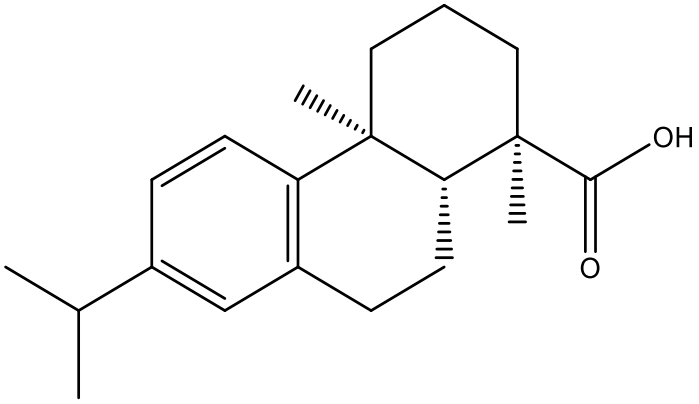


Figure 10: Structure chimique de palustrate de méthyle obtenue à partir du SMILES de PubChem et visualisée avec ChemSketch (PubChem, s. d.)

- **Acide déhydroabiétique :** structurellement apparenté à la famille des abiétanes, se distingue par la présence d'un cycle aromatique et



l'absence de double liaison conjuguée **(Seixas et al., 2026)**. Il présente des activités antibactérienne notamment antifongique (Mao et al., 2021).

Figure 11: Structure chimique d'acide déhydroabiétique obtenue à partir du SMILES de PubChem et visualisée avec ChemSketch (PubChem, s. d.)**.**

- **Acide pimarique :** porte des doubles liaisons non conjuguées, contient les acides isopimarique et pimarique **(Seixas et al., 2026)**.

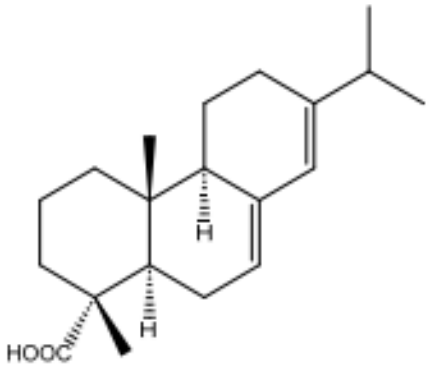


Figure 12: Structure chimique d'acide pimarique **(Seixas et al., 2026)**.

III. Activités biologiques associées à la résine de pin

III.1. Activité antimicrobienne

L'oléorésine et les acides résiniques dérivés de la résine de Pinus ont longtemps été étudiés pour leur capacité antimicrobienne. C'est cette action biologique importante qui a inspiré les chercheurs à étudier leurs relations structure-activité, même en utilisant des dérivés synthétiques de l'acide abiétique et déhydroabétique **(Termentzi et al., 2011)**.

III.2. Activité antibactérienne

La résistance bactérienne et les effets secondaires des antibiotiques conventionnels incitent à explorer des sources naturelles pour découvrir des agents thérapeutiques innovants et respectueux de l'environnement **(Muzzamal et al., 2012)**.

La recherche récente s'oriente vers l'étude d'extraits des plantes, de métabolites secondaires et de molécules synthétiques comme agents antibactériens potentiels, distinguant les activités bactéricides (létale) et bactériostatiques (inhibition de la croissance) **(Buronzo, 2008)**.

Une étude de (Termentzi et al., 2011) a démontré que la résine de pin et l'acide déshydroabétique présentaient une activité antibactérienne contre Staphylococcus aureus, ainsi que le sesquiterpène longifolène était très actif contre le bacille Gram (+) subtilis.

III.3. Activité antifongique

Les agents antifongique sont des substances naturelles capables de détruire, de façon sélective ou non, les différents champignons rencontrés en mycologie. Ils s'administrent par voie locale ou générale. Les mycoses, infections d'origine fongique, peuvent être potentiellement traitées par les métabolites secondaires des plantes. La recherche suggère leur efficacité à inhiber la croissance fongique et la biosynthèse de mycotoxines **(O'Fel, 1982)**.

La résine de pin présente également une activité antifongique importante,attribuée principalement à sa richesse en terpènrs et en acide résinique, capables d'inhiber la croissance de plusieurs champignons phytopathogènes **(Savluchinske-Feio et al., 2006)**.

L'acide déhydroabiétique a montré une activité antifongique prometteuse contre Fusarium . Parmi les dérivés synthétisés à partir de la résine de pin, le composé dérivé du déhydroabiétyle (3e) a présenté une forte efficacité inhibitrice **(Mao et al., 2021)**.

III.4. Activité antiparasitaire

La grande révolution en biochimie durant la seconde moitié du XXe siècle a ouvert de nouveaux champs de recherche pour le développement d'agents parasitaires sélectifs. En général, les médicaments peuvent exercer une activité antiparasitaire en modifiant le tegument, les glucides, le métabolisme des protéines et des lipides, et la motilité. Ainsi les enzymes participant au métabolisme intermédiaire ont été parmi les premières cibles des médicaments antiparasitaires **(Giordani et al., 2017)**.

Les terpènes sont bien connus pour être actifs contre les parasites protozoaires. Il convient de mentionner que ces composés pourraient être cytotoxiques, ainsi des études ont démontré qu' il est possible de considérer que l'oléorésine, l'acide pimarique, la longifolène ont une activité trypanocide. **(Rubio et al., 2005)**.

III.5. Activité anti-inflammatoire

Des études phytochimiques sur les plantes de Pinus ont été lancées il y a des décennies, et des monoterpènes, sesquiterpénoïde, ainsi que diterpènes avaient été signalés dans ce genre. Parmi ces composés de Pinus, les diterpènes acides résiniques ont suscité un grand intérêt en raison de leurs excellentes bioactivités notamment anti-inflammatoires **(Risser et al., 2009)**.

Les anti-inflammatoires sont nombreux et appartiennent à des familles de médicaments différents puisqu'on y trouve des analgésiques, des corticoïdes, des

antihistaminiques. Ils forment une classe de médicaments subdivisée en deux catégories; les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) **(Risser et al., 2009)**.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments aux propriétés antalgiques antipyrétiques et anti-inflammatoires. Plusieurs classifications sont proposées, fondées soit sur la structure des AINS, la puissance, les modalités d'action et/ou la sélectivité anti-COX **(Cuvillon & Viel, 2002)**. Ils agissent tous en inhibant les deux isoformes de la cyclo-oxygénase (COX-1 et COX-2) **(Risser et al., 2009).**

IV. Intérêts écologiques et économiques de la résine

Depuis des millénaires, différentes civilisations récoltent la résine de pin et profitent de ses multiples usages **(Meiggs, 1982)**.

IV.1. Utilisations anciennes et traditionnelles

Aux premiers temps de la civilisation, la résine était utilisée à des fins diverses, comme par exemple pour la momification dans l'Égypte antique ou en médecine traditionnelle tels que Traitement des plaies et des infections **(Neis et al., 2019)**.

IV.2. Applications industrielles

Le véritable essor de l'utilisation et du commerce de la résine de pin a eu lieu au XVe siècle, avec l'essor de la construction navale en Europe et l'utilisation de la résine pour l'imperméabilisation des navires **(Loewen, 2005)**.

Avec l'émergence de l'industrie chimique au XIXe siècle, la résine a trouvé une niche industrielle importante qui se maintient encore aujourd'hui **(Neis et al., 2019)**. Les applications industrielles de l'oléorésine et de ses dérivés couvrent une vaste gamme de produits tels que les émulsifiants, adhésifs, chewing-gums ou peintures.

On trouve également des applications industrielles de la résine de pin dans la production des :

- **produits pharmaceutiques** comme les pommades, les produits médicaux, …. **(López-Álvarez et al., 2023)**
- **produits cosmétiques** comme les parfums, les savons, les produits de soin, … **(López-Álvarez et al., 2023)**

IV.3. Applications écologiques et durables

La résine de pin est en effet envisagée comme candidate pour remplacer les dérivés du pétrole dans la synthèse de nombreux produits, tels que de nouvelles encres d'imprimante ou des carburants pour avions à base de térébenthine hydrogénée, les rendant ainsi plus écologiques et durables **(Alonso-Esteban et al., 2022; Bolonio et al., 2022; Hayta et al., 2022)**.

Chapitre II :
Modélisation moléculaire in silico: Docking moléculaire ADMET et Toxicité

La modélisation moléculaire regroupe un ensemble de méthodes et techniques bio informatiques et biophysiques utilisées dans le but de prévoir la réactivité et d'étudier le comportement des molécules ou des systèmes de molécules. Elle permet de visualiser et de représenter la structure tridimensionnelle d'une molécule et d'obtenir des informations dynamiques avec un niveau de détail qui est difficile, voire impossible d'obtenir par des techniques expérimentales **(Bidouil, 2012; Kadri et al., 2021)**.

L'amarrage moléculaire est une forme de modélisation computationnelle, qui facilite la prédiction de l'orientation de liaison préférée d'une molécule (par exemple un ligand) à une autre (par exemple, Récepteur), lorsque les deux interagissent afin de former un complexe stable. Les informations obtenues de l'orientation privilégiée des molécules liées peuvent être utilisées pour prédire le profilage énergétique (comme l'énergie libre de liaison), la force et la stabilité (comme l'affinité de liaison et la constante de liaison) des complexes. De nos jours, le docking moléculaire est souvent utilisé pour prédire l'orientation de liaison de petites molécules (candidats médicaments) à leur cible biomoléculaire, notamment les protéines. Cela établit des données brutes pour la conception rationnelle de médicaments (développement de médicaments basé sur la structure) (Agarwal & Mehrotra, 2016).

À mesure que la capacité de dépistage biologique et de synthèse chimique a considérablement augmenté, les demandes de grandes quantités d'informations précoces sur l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'excrétion (ADME) et la toxicité (appelées ensemble données ADMET) ont également augmenté. Divers criblages ADMET in vitro à débit moyen et élevé sont donc désormais utilisés. De plus, il existe un besoin croissant de bons outils pour prédire ces propriétés afin de servir deux objectifs clés; d'abord, au stade de conception de nouveaux composés et bibliothèques de composés afin de réduire le risque d'attrition tardive, et deuxièmement, optimiser le dépistage et les tests en ne regardant que les composés les plus prometteurs **(Van De Waterbeemd & Gifford, 2003).**

I. Le criblage virtuel

I.1. Chimiothèques

Selon (Lagarde, 2014)**,** il est difficile de dénicher une substance capable de se fixer sur des cibles biologiques et de modifier leurs mécanismes, mais plus il y a de composés étudiés, plus il y a de chances d'en trouver un capable de le faire. Le criblage n'est

cependant pas le moyen le plus efficace, car les chimiothèques criblées sont habituellement restreintes à environ deux millions de composés, ce qui rend difficile l'exploration de l'univers chimique dans son ensemble, à l'aune des capacités actuelles. Il serait possible d'améliorer la qualité des chimiothèques en utilisant des méthodes de synthèse basées sur la variété ou la biologie, ou en établissant des analogies avec des produits naturels, dont les squelettes sont très différents de ceux des molécules synthétiques.

I.2. Définition du criblage virtuel

Le criblage virtuel est une méthode permettant de tester virtuellement des milliers, voire des millions de composés, afin d'identifier ceux qui pourraient présenter une activité thérapeutique. Contrairement au criblage à haut débit (HTS), qui est une méthode expérimentale, le criblage virtuel utilise des modèles informatiques pour prédire l'affinité des molécules candidates avec une cible biologique donnée **(Lionta et al., 2014)**.

I.3. Types de criblage virtuel

Selon (Maia et al., 2020)**,** le criblage virtuel peut être de deux types:

- **le criblage basé sur la structure** (Structure-Based Virtual Screening – SBVS), également connu sous le nom de criblage virtuel basé sur la cible (Target-Based Virtual Screening – TBVS).
- **le criblage basé sur le ligand** (Ligand-Based Virtual Screening – LBVS).

I.4. Principe de criblage virtuel

I.4.1. le criblage basé sur le ligand

L'utilisation du criblage virtuel basé sur les ligands ou « ligand based » peut être réalisée lorsque l'on connaît au moins un ligand de la cible étudiée. Les techniques basées sur les ligands reposent toutes sur l'idée centrale que les composés ayant des caractéristiques similaires ont généralement des profils d'activité similaires. On peut mesurer le degré de similarité des molécules entre elles en utilisant des caractéristiques communes comme indicateurs de similarité **(Lagarde, 2014)**.

I.4.2. le criblage basé sur la structure

Il est possible de découvrir de nouvelles substances actives en se basant sur la structure de la cible. On peut utiliser les méthodes basées sur la structure pour le criblage virtuel lorsque l'on connaît la structure tridimensionnelle de la cible biologique d'intérêt.

Les deux méthodes expérimentales utilisées pour évaluer la structure tridimensionnelle d'une cible sont la cristallographie aux rayons X et la résonance magnétique nucléaire (RMN). Une autre possibilité est la modélisation homologique lorsque la structure tridimensionnelle expérimentale n'est pas résolue **(Bencheikh, 2023)**.

Donc, cette technique nécessite la structure tridimensionnelle de la cible (généralement une protéine). Les composés chimiques sont « dockés » dans le site actif de la cible, et des scores sont calculés afin de prédire la probabilité d'une interaction efficace **(Maia et al., 2020).**

I.5. Méthodes de criblage virtuel

I.5.1. le criblage basé sur le ligand

Dans cette approche, il est possible d'utiliser la recherche de similarités, le criblage pharmacophore et les méthodes QSAR, peuvent être employées en fonction de la quantité de ligands de référence pour la cible et du type de descripteurs utilisés **(Lagarde, 2014), (figure 12).**

I.5.2. le criblage basé sur la structure

Selon **(Bencheikh, 2023),** Suite à l'identification de la structure de la cible thérapeutique, il est possible d'utiliser différentes méthodes basées sur la structure afin de déterminer les composés actifs. On retrouve principalement les techniques RD-QSAR et Docking, la création de modèles pharmacophores et la création de ligands de nouvelle génération **(figure 13).**

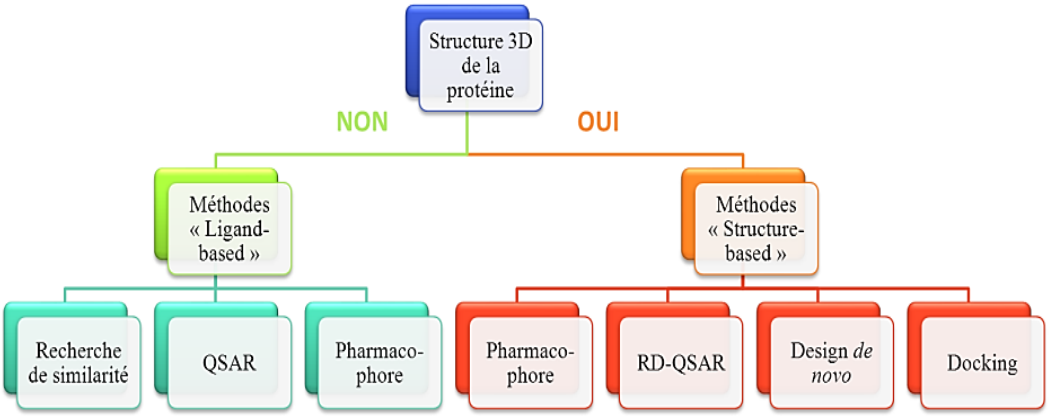


Figure 13: Classification des méthodes de criblage virtuel : « basées sur le ligand » et « basées sur la structure » **(Lagarde, 2014).**

I.6. Interets du criblage virtuel

I.6.1. Limiter sensiblement la chimiothèque originale :

D'après leurs propriétés pharmacologiques, les procédés établis excluent les molécules considérées comme inactives ou indésirables, puis sélectionnent les composés les plus susceptibles d'être actifs en leur attribuant des scores d'affinité élevés pour la cible.

I.6.2. Diminuer significativement du temps et des coûts

(Bencheikh, 2023).

II. Base de Données PDB

II.1. Définition de base de données PDB

La Protein Data Bank (PDB) est la seule archive mondiale de données de structures macromoléculaires déterminées expérimentalement. Créée en 1971, la PDB est la première ressource de données en libre accès en biologie. Elle est gérée par le consortium mondial de la PDB (wwPDB), qui regroupe quatre partenaires :

- **PDBe :** la Protein Data Bank in Europe.
- **PDBj :** la Protein Data Bank Japan.
- **RCSB** (Research Collaboratory for Structural Bioinformatics) (États-Unis).
- **BMRB** (Biological Magnetic Resonance Data Bank) (États-Unis).

- **wwPDB :** La banque mondiale de données sur les protéines est actuellement responsable de la PDB qui contient 179210 structures macromoléculaires biologiques **(Velankar et al., 2021).**

II.2. Interets de base de données PDB

- Fournir des services de dépôt et d'annotation de haute qualité pour les données structurales, en tant que site de dépôt pour la wwPDB et EMDataBank.
- Fournir une ressource intégrée de structures macromoléculaires de haute qualité et de données associées, et la mettre à la disposition de la communauté biomédicale via des interfaces utilisateur intuitives.
- Maintenir une expertise interne dans toutes les principales techniques de détermination de structure (RMN , microscopie électronique et diffraction des rayons X) afin de rester à la pointe des évolutions techniques et méthodologiques dans ces domaines, et collaborer avec la communauté sur les questions d'intérêt commun telles que la collecte , la représentation, , les formats et les normes des données, ou la validation des données structurales **(Pinzi & Rastelli, 2019; wwPDB consortium et al., 2019).**

III. Docking moléculaire

III.1. Définition de docking moléculaire

Le docking ou L'amarrage moléculaire est une méthode in silico bien établie, basée sur la structure et largement utilisée dans la découverte de médicaments. Il permet d'identifier de nouveaux composés d'intérêt thérapeutique, de prédire les interactions ligand-cible au niveau moléculaire et de définir les relations structure-activité (RSA),

sans connaître a priori la structure chimique d'autres modulateurs de la cible **(figure 14) (Pinzi & Rastelli, 2019).**

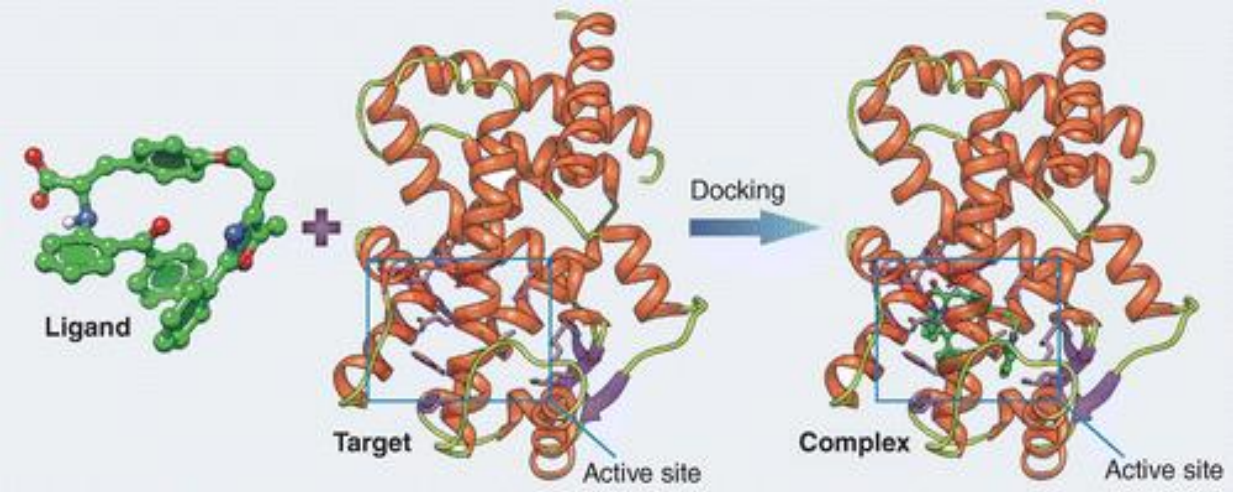


Figure 14 : Représentation schématique du docking **(Heutte, 2024)**.

III.2. Principes du Docking

- Le « docking » moléculaire consiste à prédire la ou les structures des complexes formés entre une molécule active et une protéine.
- Les algorithmes de calcul génèrent aléatoirement un grand nombre d'orientations possibles pour trouver la meilleure façon d'insérer la molécule dans une protéine (au niveau du récepteur ou du site actif).
- Le programme prend en compte tous les degrés de liberté de la molécule (translation et rotation).
- On obtient ainsi un « score » pour estimer la meilleure interaction ligand/ récepteur. Le score est l'enthalpie libre de liaison (il doit être minimisé) **(Dekkiche & Benaiche, 2018).**

III.3. Principe de fonctionnement du docking moléculaire

Une simulation de docking comprend essentiellement deux étapes complémentaires: le docking et le scoring.

Le Docking : constitue la premiére étape de sélection, qui consiste à placer le ligand dans le site actif de la protéine et à échantillonner les conformations, positions et

orientations possibles, en ne retenant que celles qui représentent les modes d'interactions les plus favorables **(figure 15).**

Le Scoring : représente la deuxième étape, qui consiste à évaluer l'affinité entre le ligand et la protéine et de donner un score aux poses obtenues lors de la phase de docking. Ce score permettra de retenir la meilleure pose parmi toutes celles proposée **(Boucherit, 2012).**

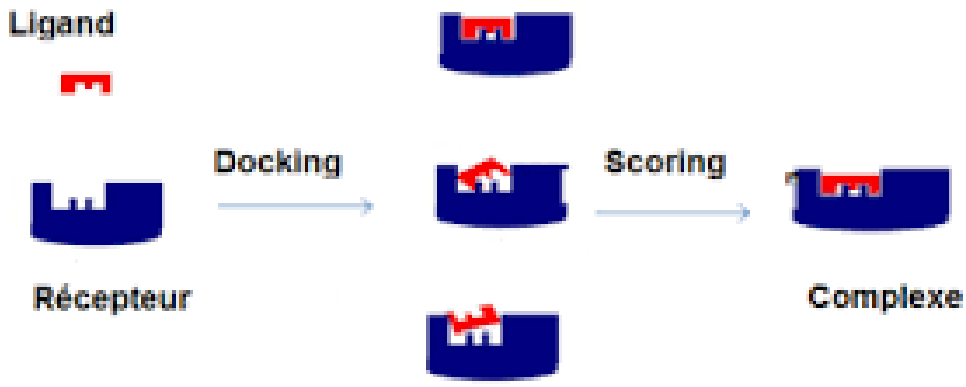


Figure 15 : Etapes de docking moléculaire **(Bouguela & Boukhalfa, 2021)**.

III.4. Le RMSD (Root Meany Square Deviation)

Correspond à la moyenne de la déviation de chacun des atomes par rapport à ceux de la molécule d'origine. Le mieux possible signifie que la valeur du RMSD entre la pose du ligand calculée par le logiciel et la conformation dans le complexe expérimental est le plus petit possible. Le positionnement, c'est-à-dire l'orientation du ligand et la conformation du ligand influent sur la valeur du RMSD, ainsi que l'identification correcte du site de liaison sur la protéine cible **(Kramer et al., 1999).**

III.5. Outils du docking moléculaire

III.5.1. Ligand

Le ligand est une molécule qui se lie de manière non covalente et spécifique à une macromolécule ciblée (protéine ou acide nucléique), jouant un rôle fonctionnel

générale est la suivante : stabilisation structurale, catalyse, modulation de l'activité enzymatique, transmission du signal **(Monge, 2006)**.

Il existe deux méthodes pour l'obtenir la structure doit être en 3D :

- **La première :** consiste à utiliser des chimiothèques virtuelles et commerciales, qui sont des bases de données de structures chimiques comme Public Chemical Database (PubChem) ou ZINC.
- **La deuxième :** consiste à utiliser des ligands du PDB ou de la littérature qu'on peut dessiner, optimiser et enregistrer dans différents formats (pdb, mol, mol2...) grâce à des logiciels de construction moléculaire tels que Titan **(Mokrani, 2012)**.

III.5.2. Récepteur

Un récepteur est un organe, une cellule ou une molécule qui reçoit des informations. En termes de molécules, les récepteurs sont des protéines spécialisées qui peuvent se lier spécifiquement et de manière réversible à une autre molécule appelée ligand **(Beautrait, 2008).**

Il exicte trois méthodes expérimentales sont maintenant disponibles pour déterminer la structure des protéines:

- La résonance magnétique nucléaire (RMN).
- La microscopie électronique
- La cristallographie aux rayons X.

La méthode de cristallographie aux rayons X est responsable de la majorité des structures de la base des données PDB, qui est une archive à grande échelle des données structurelles des biopolymères tels que les protéines et les acides nucléiques **(Krid, 2008; Boucherit, 2012).**

III.5.3. Programme de docking moléculaire

Il existe plus de 60 programmes de docking et plus de 30 fonctions de score développées pour l'évaluation des interactions ligand-récepteur **(Sperandio et al, 2006; Moitessier et al, 2008).**

Les principaux logiciels utilisés dans ce domaine sont : Surflex, Glide, ICM, Gold, FlexX, Fred, LigandFit, Dock et notament le logiciel AutoDock **(Taylor et al., 2022).**

III.6. Approches du docking moléculaire

III.6.1. Docking rigide

Le ligand et le récepteur (protéine), sont considérés comme deux entités rigides, la recherche de la conformation optimale (stable) se limite au positionnement, en énumérant toutes les rotations et les translations possibles pour le ligand à l'intérieur du site d'interaction, et en attribuant les valeurs d'énergie appropriées. Les conformations qui ne s'adaptent pas correctement au site actif sont éliminées, afin d'optimiser les meilleures conformations compatibles sélectionnées **(figure 16)** (**Mitchell, 1996**).

Cette approche est présente l'avantage d'être rapide et peu coûteuse en termes de temps de calcul, et elle constitue un filtre permettant de ne pas retenir les molécules aberrantes de grande taille et de mauvaise complémentarité avec le site de récepteur **(Mitchell, 1996) ; (Vogt et Di Cera, 2013).**

III.6.2. Docking semi-flexible

Le système moléculaire est séparé en deux parties, une partie flexible contenant le ligand et les résidus flexibles du site actif et une partie rigide contenant le reste de la protéine sans le ligand. Les programmes de Docking semi-flexible, sont les plus efficaces. Ils reposent principalement sur des méthodes de recherche aléatoires, connues sous le nom "Stochastiques", tel que les méthodes de Monte Carlo et les méthodes évolutionnaires basées sur des algorithmes génétiques afin d'explorer les différentes conformations possibles et de sélectionner les plus stables **(figure 16) (Mitchell, 1996**).

III.6.3. Docking flexible

Cette méthode, considère la totale flexibilité de la protéine de manière indirecte, notamment en réduisant certains termes de répulsion. Cette approche permet au ligand de pénétrer légèrement dans la surface des protéines, qui se déforment et changent de conformation au cours des réactions enzymatiques pour s'adapter au ligand, en formant des interactions spécifiques et sans gènes stériques, afin d'améliorer la complémentarité de surface autorisant la formation de liaisons hydrogènes **(figure 16) (Vogt et Di Cera, 2013).**

L’affinité du complexe protéine-ligand est ensuit évaluée à l’aide des effets d’entropie et en calculant la fonction d'énergie "Scoring Fonction". Il convient de noter que ces modélisations sont plus rapides à calculer, bien qu'elles soient moins précises **(Ferrari et al., 2004).**

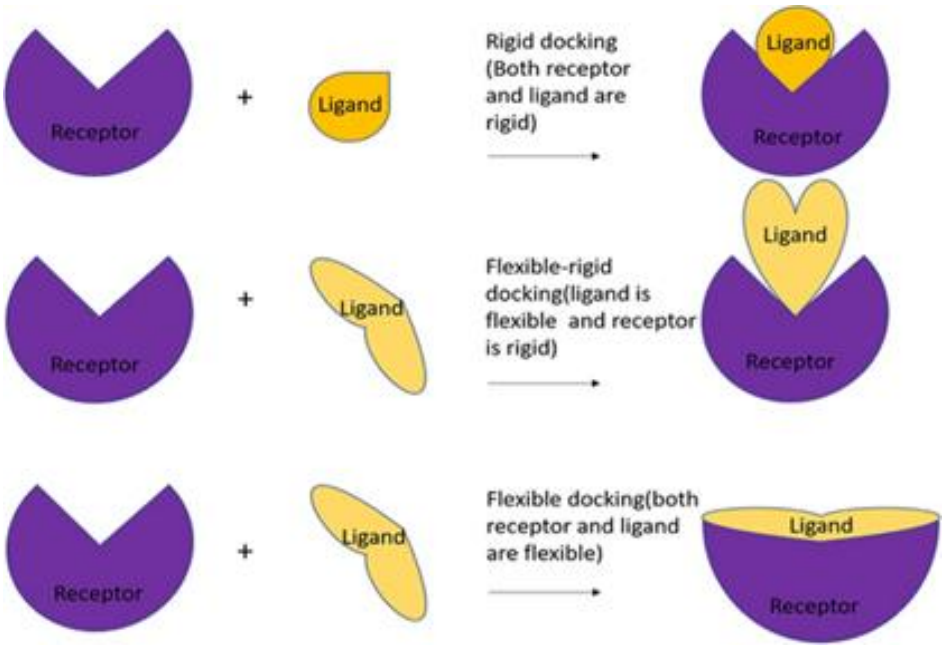


Figure 16: Représentation schématique des principales approches de docking moléculaire **(Mohanty & Mohanty, 2023).**

III.7. Les interactions protéine–ligand

Le docking moléculaire permet l'étude des interactions non-liantes intervenant lors de la formation de complexe moléculaire protéine-ligand. Cette association est assurée grâce à plusieurs types de liaisons faibles **(Bissantz et al., 2010).**

III.7.1. Les interactions électrostatiques

Sont l’ensemble de deux interactions réciproques qu’exercent l’un sur l’autre résultent d’une force d’attraction électrostatique entre deux atomes des charges opposées **(figure 17) (Renvez, 2010).**

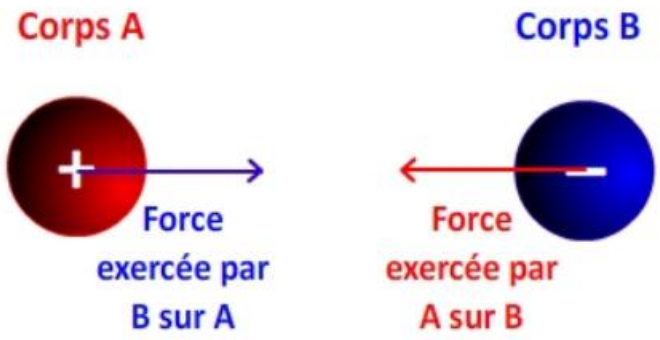


Figure 17: Les interactions électrostatiques **(Renvez, 2010).**

III.7.2. Les interactions hydrophobes

Sont des chaînes organiques aromatiques non polaires ou saturées ayant très peu d'affinité pour l'eau. Elles se positionnent pour réduire leur contact avec l'environnement aqueux **(figure 18) (Veselovsqy et al, 2002).**

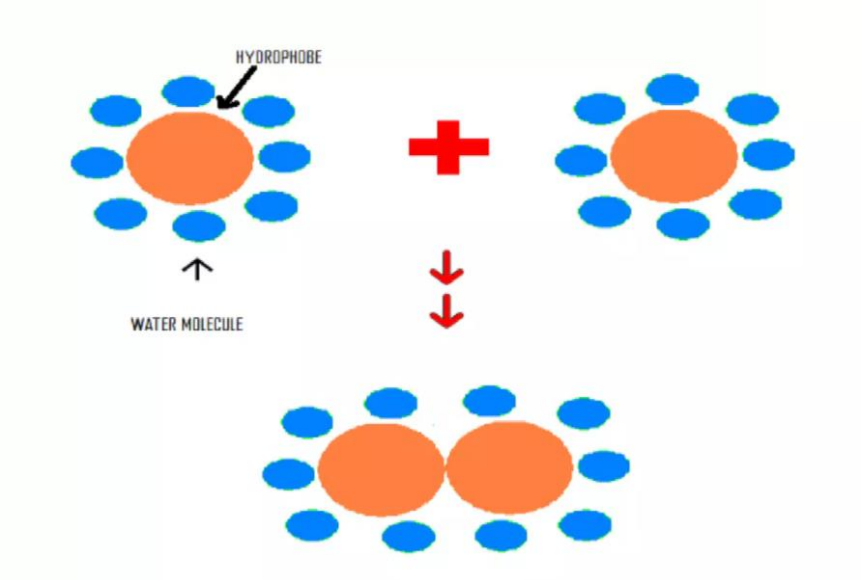


Figure 18: Interaction hydrophobe **(Renvez, 2010).**

III.7.3. Les liaisons hydrogènes

Sont des liaisons chimiques dipôle-dipôle non covalente entre deux molécules ou entre deux groupes des molécules. Elle consiste une interaction entre deux

molécules dont l'une possède un atome H accepteur d'électrons (OH, NH2) et l'autre possède un atome donneur d'électrons (O, N, F) **(figure 19) (Atkins, 1999)**.

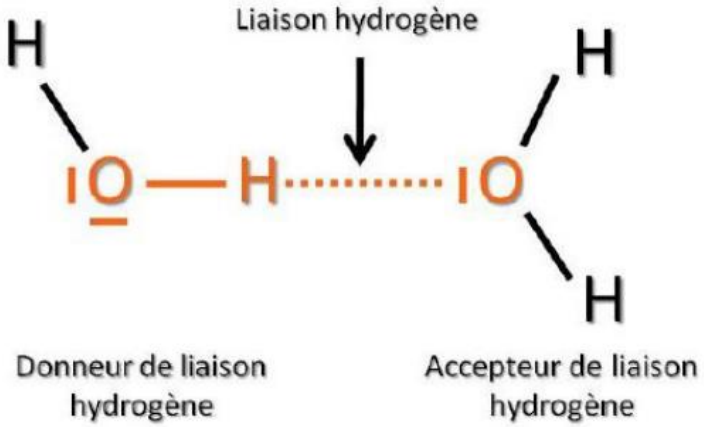


Figure 19: Liaison hydrogène formée entre deux molécules d'eau **(Renvez, 2010).**

III.7.4. Les forces de Van Der Waals

Les interactions de Van Der Walls sont des dipôles non permanents de faible rayon d'action mais dans le cas des macromolécules **(Figure 20)**, un grand nombre d'entre elles produisent l'ensemble d'une force importante. Elles sont nombreuses et contribuent essentiellement dans la recherche de la concordance stérique entre le ligand et la protéine réceptrice **(Gerschel, 2012).**

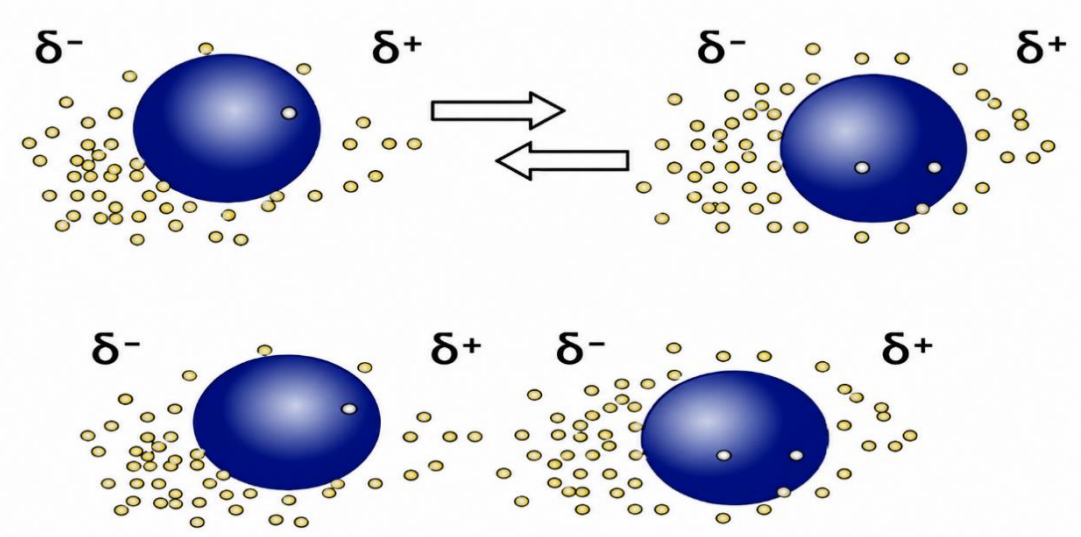


Figure 20: Les forces de Van Der Waals **(Martz, 2007).**

III.8. Applications de docking moléculaire

Le docking moléculaire trouve aujourd'hui de nombreuses applications dans différents domaines de la recherche scientifique et du développement pharmaceutique :

III.8.1. Prédiction des modes de liaison et de l'affinité

Les techniques de l'amarrage moléculaire permettent de prédire l'orientation exacte d'un ligand au sein du site actif d'une protéine, ainsi qu'il permet d'estimer l'affinité de liaison **(Gschwend et al, 1996)**.

III.8.2. Compréhension des interactions moléculaires

Le docking moléculaire révèle des informations détaillées sur les interactions stabilisant les complexes ligand-protéine, cela permet aux chercheurs de concevoir des molécules qui forment des contacts optimaux **(Gschwend et al., 1996** ; **Kitchen, Decornez et al., 2004)**.

III.8.3. Découverte et conception de médicaments

Le docking moléculaire est une technique clé en phase précoce de découverte de médicaments afin de prédire l'interaction des petites molécules (médicaments potentiels) avec les protéines cibles impliquées dans la maladie **(Gschwend et al, 1996)**.

III.8.4. Optimisation des composés candidats

Après l'identification des médicaments candidates initiales, l'amarrage moléculaire permet d'optimiser ces molécules en améliorant l'affinité de liaison, en réduisant les interactions indésirables et en renforçant sa sélectivité pour la protéine cible, aboutissant ainsi à des médicaments plus efficaces **(Kitchen et al, 2004)**.

III.9. Limites de docking moléculaire

Selon **(Bonvin, 2006; Zhao et al., 2006),** malgré ses nombreux applications, le docking moléculaire présente certaines limites :

- Limitation à l'expérimentation in vivo, car ces méthodes ne peuvent pas prétendre garantir l'absence d'effets indésirables sur un organisme.
- L'étude de grand nombre d'atomes, impose un temps de calcul très long pour observer les mouvements importants de la molécule.
- Le fait de considérer la molécule en plusieurs parties rigides, ne permet pas une description correcte, car la flexibilité de la molécule entière est à prendre en compte pour la décrire en réalité.

IV. ADMET

Les techniques in silico ont été introduites dans les domaines du développement et de la découverte de médicaments en tant qu'outils permettant de prédire les propriétés ADME des médicaments dès les premières étapes **(Boobis et al., 2002).**

D'apres (Dearden, 2007), le développement des techniques de prédiction ADMET remonte à 1863, époque à laquelle on s'intéressait principalement à la détermination traditionnelle de l'effet de la solubilité des médicaments sur leur toxicité. Par la suite, l'étude des paramètres ADMET a fait l'objet d'une attention plus spécifique, commençant par la mesure de la solubilité aqueuse des médicaments ainsi que par des essais in vitro, après un criblage virtuel.

IV.1. Principe

Les données précliniques sur les propriétés ADMET des médicaments jouent un rôle dans l'évaluation de la ciblage des médicaments après administration, car les profils pharmacocinétiques peuvent être estimés à partir des propriétés ADMET **(Chandrasekaran et al., 2018).**

D'après **Xu et al (2024),** ces propriétés permettent, par exemple, de déterminer si le composé chimique est toxique pour l'organisme humain ou s'il peut être absorbé par celui-ci. Parmi toutes les propriétés des médicaments qui présentent un intérêt.

- **les propriétés pharmacocinétiques (PK) :** se concentre sur le mouvement des médicaments à travers le corps humain.
- **les propriétés pharmacodynamiques (PD) :** fait référence à la réponse biologique de l'organisme aux médicaments.

L'évaluation de ces scores expérimentaux PK/PD des molécules médicamenteuses nécessite des expériences intensives en laboratoire **(Figure 21).**

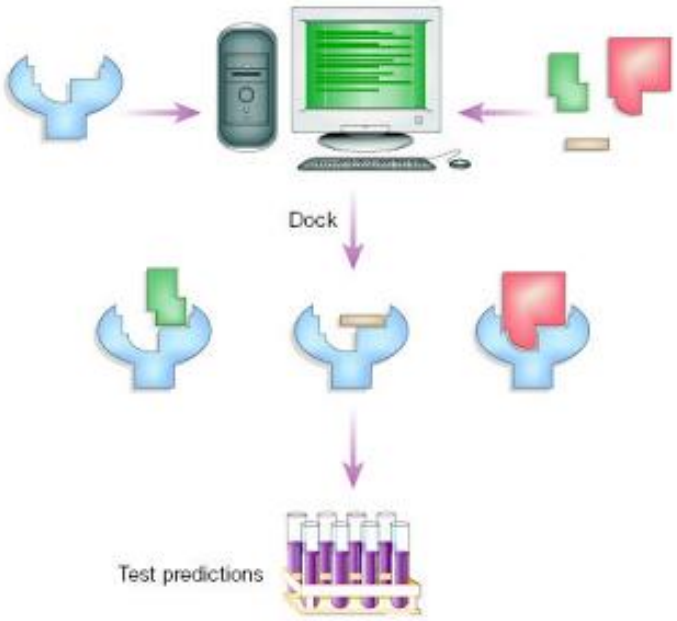


Figure 21: Processus du criblage virtuel (évaluation informatique – validation expérimentale) **(Shoichet, 2004).**

IV.2. Les propriétés ADMET :

Des paramètres tels que le taux d'absorption, la distribution et le métabolisme du médicament au sein de l'organe cible sont pris en compte lors de l'évaluation de l'exposition du médicament au site d'action ciblé **(Chandrasekaran et al., 2018).**

Xu et al (2024) ont expliqué ces paramètres **(figure 22)**:

- **Absorption (A)** : le modèle d'absorption décrit comment les médicaments sont absorbés par l'organisme pour atteindre leur site d'action. Un médicament à faible absorption est généralement moins souhaitable.
- **Distribution (D)** : le modèle de distribution du médicament mesure la capacité de la molécule à se déplacer dans la circulation sanguine vers différentes parties du corps. Une distribution plus importante est souhaitable.
- **Métabolisme (M)** : le taux de métabolisme du médicament détermine la durée de son efficacité.

- **Excrétion (E)** : le taux d'excrétion du médicament mesure l'efficacité avec laquelle les composants toxiques d'un médicament peuvent être éliminés de l'organisme.
- **Toxicité (T)** : la toxicité du médicament mesure les dommages qu'un médicament peut causer à l'organisme humain.

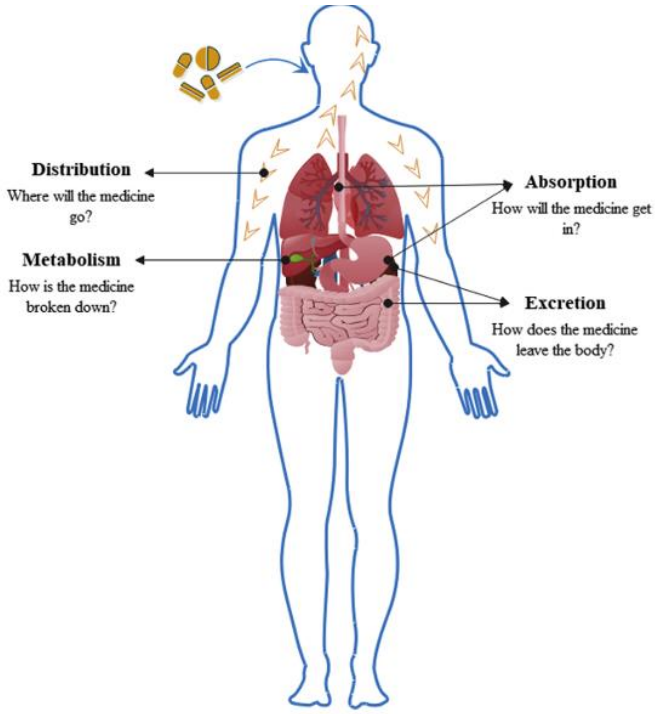


Figure 22: Schéma des paramètres d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion d'un médicament **(Chandrasekaran et al., 2018).**

IV.3. Evaluation de la drug likeness (règles de Lipinski)

La « règle de Lipinski », également connue sous le nom de « règle des 5 », a été créée en 1997 par Lipinski et ses collègues afin d'évaluer la biodisponibilité orale d'un composé chimique en utilisant sa structure bidimensionnelle (2D). Afin qu'un composé soit accessible par voie orale, il doit répondre à au moins trois des cinq exigences (3/5) suivantes :

- Le poids moléculaire (PM) ≤ 500 Daltons (Da).
- Le nombre d'accepteurs de liaison hydrogène (O et N) ≤ 10.
- Le nombre de donneurs de liaison hydrogène (OH et NH) H ≤ 5.
- Le nombre de liaisons rotatives

- Le coefficient de partition octanol/eau (logP) ≤ 5 **(Lipinski et al., 2012).**

IV.4. Interets des données ADMET

- **Dévelopement des médicaments :** l'utilisation de nouvelles technologies pour la prédiction des propriétés ADMET des médicaments a permis de faire passer les opérations de développement de médicaments à un niveau supérieur **(Moroy et al., 2012).**
- **Evaluation et prédiction du comportement des médicaments :** au cours des premières décennies, il a été démontré que les techniques de prédiction informatisées pouvaient être appliquées en complément des tests in vivo et in vitro afin d être utilisés pour prédire le comportement de ces derniers après administration **(Zhang et al., 2012).**
- **Garantie de sécurité des médicaments :** les propriétés ADMET sont importantes, car elles mesurent la manière dont un médicament interagit avec l'organisme dans son ensemble et sont essentielles à la sécurité d'un médicament **(Xu et al, 2024).**

V. Prédiction de la toxicité

Les humains sont exposés à une abondance de composés chimiques via l'environnement, la nutrition, notamment les médicaments. Pour protéger l'homme contre les effets potentiellement nocifs, ces substances doivent passer des tests fiables pour détecter les effets indésirables et, en particulier, la toxicité. Les effets d'un composé sur la santé humaine sont évalués par un grand nombre d'expériences in vivo ou in vitro, qui nécessitent beaucoup de temps et de couts. Les approches les plus efficaces emploient des modèles informatiques capables de cribler un grand nombre de composés en peu de temps et à faible coût **(Mayr et al., 2016).**

V.1. Principe de prédiction de la toxicité

(Kitchen et al., 2004) expliquent que la toxicité est l'une des principales causes d'échec des nouveaux médicaments lors des essais cliniques. Les méthodes in silico sont de plus en plus utilisées pour évaluer la toxicité potentielle des nouveaux composés dès les premières étapes du développement. Ces approches incluent des modèles prédictifs basés sur la structure chimique ainsi que l'identification de cibles hors cible (off-target effects), qui pourraient entraîner des effets secondaires indésirables.

V.2. Catégories de toxicité

Chandrasekaran et al (2018) discutent les catégories principales de toxicité, on distingue principalement:

V.2.1. La cardiotoxicité

La cardiotoxicité est un effet secondaire bien connu de plusieurs médicaments cytotoxiques, en particulier des anthracyclines qui ont une activité anti-cancéreuse, et peut entraîner une morbidité à long terme. Le mécanisme de la cardiotoxicité induite par l'anthracycline semble impliquer la formation de radicaux libres entraînant un stress oxydatif. Cela peut provoquer une apoptose des cellules cardiaques ou des réactions immunologiques **(Schimmel et al., 2004).**

V.2.2. L'hépatotoxicité

La lésion hépatique induite par des médicaments (DILI) est un diagnostic différentiel fréquent chez les patients atteints de lésions hépatiques aiguës sans étiologie évidente. De nombreux médicaments peuvent entraîner des hépatocellules, comme exemple l'acide amoxicilline-clavulanique est l'une des causes les plus fréquemment impliquées de lésions hépatiques causées par des médicaments dans le monde. Les enzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments et les types HLA peut expliquer certaines différences de susceptibilité individuelle à l'hépatotoxicité des médicaments **(Chang & Schiano, 2007).**

V.2.3. La néphrotoxicité

La néphrotoxicité peut être définie comme toute lésion rénale causée directement ou indirectement par des médicaments, avec une insuffisance rénale aiguë, des tubulopathies et des glomérulopathies comme présentations cliniques courantes. Quelques exemples de médicaments couramment associés à la réduction aiguë du taux de filtration glomérulaire sont les anti-inflammatoires, les antibiotiques, tels que la vancomycine et les aminoglycosides, ainsi que les agents chimiothérapeutiques, tels que le cisplatine et le méthotrexate **(Sales & Foresto, 2020).**

V.2.4. La cancérogénicité

La majorité des cancers humains semblent être causés par des substances chimiques cancérigènes. De nombreux médicaments anticancéreux sont

cancérigènes chez les animaux expérimentaux et conduisent à la généralisation selon lesquelles les médicaments agissant par alkylation (par exemple, la moutarde azotée) et/ou en se liant étroitement à l'ADN (par exemple actinomycine D) sont susceptibles d'être cancérigènes **(Harris, 1976)**.

V.2.5. La neurotoxicité

La neurotoxicité est définie par l'EPA américaine comme un changement négatif de la structure et/ou de la fonction du système nerveux central et/ou du système nerveux périphérique. Classiquement, cela aboutit à une mort cellulaire et à un certain degré de pathologie quantifiable, ou des effets profonds sur le développement, la physiologie et le comportement. Les médicaments antitumoraux classiques ont des effets secondaires marqués, notamment dans les cellules à division rapide, bien que ils peuvent agir sur les neurones, provoquant une neurotoxicité **(Was et al., 2022).**

Chapitre III :
Matéreils et Méthodes Partie expérimentale

I. Matériels biologique

I.1. Extrait végétal utilisé

L'extrait végétal étudié est une résine de pin obtenue à partir d'une macération d'un poudre de résine dans le n-hexane au laboratoire pédagogique de faculté des Sciences de la Nature et de la Vie à l'université Abdelhafid Boussouf -Mila-, le poudre de résine a été acheté en Janvier 2023 chez l'herboristerie de la région de Ferdjioua -Mila- **(Houadeg et al., 2023).**

L'analyse phytochimique de cet extrait végétal par GC-MS (**Figure 23)** a permis l'identification et la quantification des molécules présentes **(Tableau 02)**.

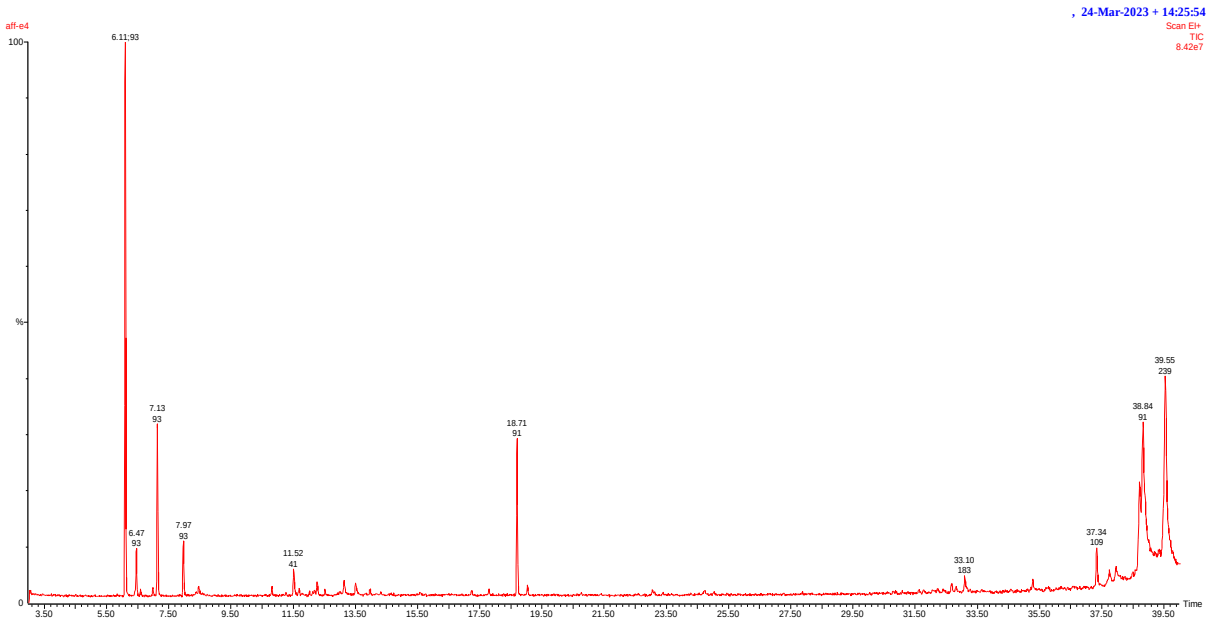


Figure 23: Le profil GC-MS de l'extrait hexanique de résine de pin.

Tableau 02: Identification et quantification des molécules présentes dans l'extrait hexanique de résine de pin.

No	Molécule	Temps de rétention (min)	Pourcentage massique (%)
1	Alpha-pinène	6.11	99.775
2	Camphène	6.47	8.750
3	Bêta-pinène	7.13	31.313

4	Pinocarvéol	11.52	5.022
5	Longifolène	18.71	28.771
6	Palustrate de méthyle	38.84	32.065
7	Acide déhydroabiétique	39.55	40.227

I.2. Organismes biologiques utilisés

Plusieurs activités bilogiques de cet extrait ont été évaluées au laboratoire d'analyses médicales de Dr. Mirouh (Ferdjioua -Mila-) et au Centre de Recherche en Biotechnologie CRBt, notamment l'activité antibactérienne contre les bactéries *Staphylococcus aureus* et *Bacillus subtilis* et l'activité antifongique contre *Fusarium sp* **(Houadeg et al, 2023).**

Cette évaluation biologique in vitro montre que certains composés de cet extrait végétal peuvent etre adopté comme substances pharmaceutiques actives, il convient donc de déterminer la ou les molécules responsables de cet effet. Pour cela la bioinformatique et l'étude in silico sont très importantes pour appuyer les résultats experementaux, identifier les molécules bioactives potentiellement responsables des activités antibactériennes et antifongiques **(Houadeg et al, 2023)**, et évaluer l'efficacité et les propriétés biopharmaceutiques, d'une part, et pour prédire d'autes propriétés biologiques potentielles, notamment l'activité antiparasitaire **(Rubio et al, 2005)** et anti-inflammatoire **(Tümen et al, 2017),** d'autre part.

C'est pourquoi, il a été choisi ces ogranismes biologiques afin d'évaluer les interractions entre les composés de la résine et les protéines cibles.

I.2.1. Les bactéries utilisées dans les tests in silico

I.2.1.1. Staphylococcus aureus

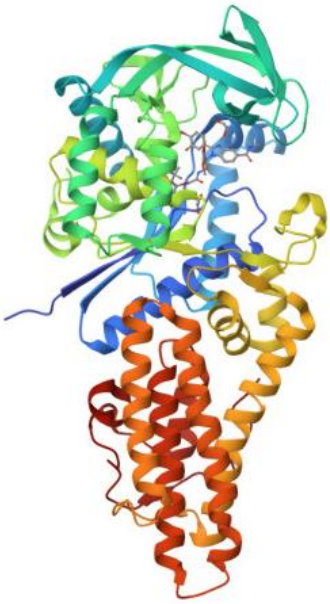
Staphylococcus aureus est une bactérie Gram positive en forme de coccus, Il s'agit d'une cause bactérienne pathogène potentielle de maladies chez l'homme et l'animal en raison de la capacité d'adhérence au tissu épithélial **(Yaniarti et al., 2017).**

- **Methionyl-tRNA synthetase (MetRS) :** appartient à la famille des 20 enzymes essentielles à la biosynthèse des protéines. Il relie covalentement la méthionine à son ARNt apparenté. Il implique MetRS dans le maintien de la fidélité translationnelle et la

coordination de la biogenèse des ribosomes avec la synthèse protéique **(Deniziak & Barciszewski, 2001).**

Tableau 03 : Caractéristiques et visualisation 3D du protéine cible 7WPI obtenue à partir de la base de données PDB

Methionyl-tRNA synthetase		
PDB ID	7WPI	
Strcture	Tertiaire composée délices α et de feuillets β	
Classification	Ligase	
Méthode de détermination de structure	Diffraction Des rayons X	
Résolution	1.92 Å	
N de ligands	4	**Visualisation tridimensionnelle**



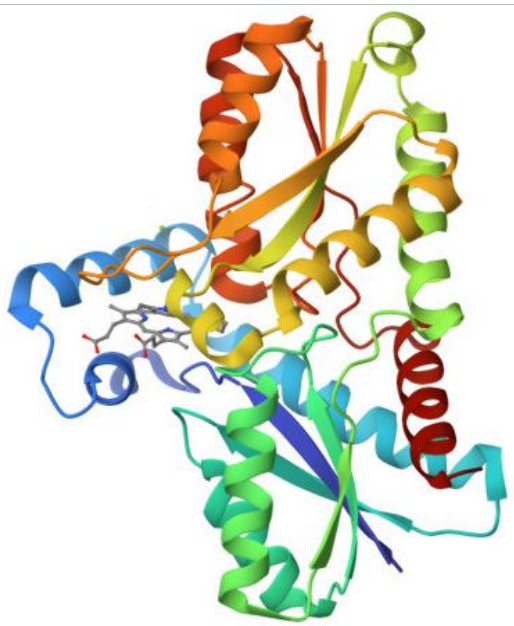
I.2.1.2. Bacillus subtilis

Est une bactérie à Gram positif ubiquitaire du sol. Elle présente plusieurs caractéristiques qui font un organisme modèle en microbilogie, notamment son génome entièrement séquencé et sa facilité de manipulation génétique, ce qui permet une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la formation de biofilm **(Zhu & Stülke, 2018)**

- **Ferrochelatase :** La ferrochélatase est l'enzyme terminale de la voie da biosynthése de l'hème. Elle catalyse l'insertion d'une ion ferreux **(Fe+2)** dans la protoporphyrine IX pour former l'hème (protohème IX) **(Ferreira, 1999).**

Tableau 04 : Caractéristiques et visualisation 3D du protéine cible 1C1H obtenue à partir de la base de données PDB

Ferrochelatase		
PDB ID	1C1H	

Strcture	Tertiaire composée délices α et de feuillets β	
Classification	Lyase	
Méthode de détermination de structure	Diffraction Des rayons X	
Résolution	1.90 Å	
N de ligands	1	**Visualisation tridimensionnele**

I.2.2. Les champignons (Fungi) utilisées dans les tests in silico

I.2.2.1. Fusarium sporotrichioides

Le genere *Fusarium* regroupe des champignons largement connus pour leur pouvoir phytopatogène. En plus de leur impact sur les cultures, plusieurs espèces produisent des métabolites secondaires toxiques pouvant contaminer les produits végétaux destinés à l'alimentation humaine et animale **(Marasas et al., 1984; Moss, 2002).**

- **Trichothecene 15-O-acetyltransferase :** une enzyme qui intervient dans la biosynthèse des trichothécènes en catalysant l'acétylation en position C15 des intermédiaires de cette voie métabolique. Des études structurales et fonctionnelles ont montré que TRI3 est indispensable à la production des mycotoxines trichothécénique chez les espèces de Fusarium **(Kakeya et al, 2009).**

Tableau 05 : Caractéristiques et visualisation 3D du protéine cible 3FP3 obtenue à partir de la base de données PDB

TRI3 Trichothecene 15-O-acetyltransferase		
PDB ID	3FP0	

Strcture	Tertiaire composée délices α et de feuillets β	
Classification	Transférase	
Méthode de détermination de structure	Diffraction Des rayons X	
Résolution	1.90 Å	
N de ligands	3	**Visualisation tridimensionnele**

I.2.3. Les parsites utilisées dans les tests in silico

I.2.3.1. Trypanosoma brucei

Est un protozoire parasite extracellulaire appartenant à la classe des kinetoplastea. Il est transmis par la moche tsé-tsé (glossina spp) et constitue l'agent étiologique de la trypanosomiease africaine humaine, communément applée maladie du sommeil **(Kennedy, 2012).**

- **Trypanothione reductase :** est une enzyme clé qui joue un role fondamental dans le métabolisme antioxydant du parasite en régénérant le trypanothione réduit à partir de sa forme oxydée **(Jockers-Scherübl et al., 1989).**

Tableau 06 : Caractéristiques et visualisation 3D du protéine cible 9IFF obtenue à partir de la base de données PDB

Trypanothione reductase		
PDB ID	**9IFF**	
Strcture	**Quaternaire composé de 4 sous unités**	

Classification	**Oxidoreductase**	
Méthode de détermination de structure	**Diffraction Des rayons X**	
Résolution	**1.75 Å**	
N de ligands	**15**	**Visualisation tridimensionnele**

I.2.4. Animaux utilisés dans les tests in silico

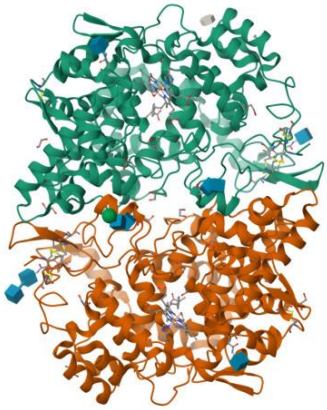
I.2.4.1. Mus musculus

Mus musculus est le nom scientifique de la souris domestique, qui est l'un des animaux les plus couramment utilisés comme modèle expérimental dans la recherche biologique et médicale car son génome présente une forte homologie avec celui de l'etre humain **(NCBI Taxonomy Database, s. d.).**

- **Cyclooxygenase-2 :** est un enzyme clés qui catalyse la biosynthése des prostaglandines en raison de son role central dans les processus inflammatoires, elles représent des cibles thérapeutique majeures des anti-anflamatoires non stéroidiens (AINS) ainsi que inhibiteurs sélectifs de COX-2 **(RCSB PDB, s. d.)**

Tableau 07 : Caractéristiques et visualisation 3D du protéine cible 4PH9 obtenue à partir de la base de données PDB

Cyclooxygenase-2		
PDB ID	**4PH9**	
Strcture	**Quaternaire composé de 2 sous unités**	

Classification	**Oxidoreductase**	
Méthode de détermination de structure	**Diffraction Des rayons X**	
Résolution	**1.81 Å**	
N de ligands	**30**	**Visualisation tridimensionnele**

II. Matériels et méthodes in silico

II.1. Matériels utilisés

II.1.1. PC potables

Notre travail a été effectué en utilisant deux PC portables dont leurs caractéristiques sont mentionnés dans le **(Tableau 03) :**

Tableau 08 : caractéristiques des PC portables utilisés.

Caractéristique	PC portable 01	PC portable 02
Type d'ordinateur	Lenovo ThinkPad	acer
Type de système	Système d'exploitation 64 bits, processeur x64	Système d'exploitation 64 bits, processeur x64
Système d'éxploitation	Microsoft Windows 10 Professionnel	Microsoft Windows 10 Professionnel
Processeur	Intel Core i5-6300U CPU @ 2.40GHz	Intel ® Core ™ i3-6006U CPU @ 2.00GHz
Mémoire (RAM)	4,00 Go	4,00 Go

II.2. Bases de données et plateformes bioinformatiques utilisées

II.2.1. PubChem (Base de données chimique) :

Platefrme publique des informations sur les substances chimiques et leurs activités biologiques, lancé en 2004 dans le cadre des initiatives du plan des bibliothèques moléculaires des Instituts Nationaux de la Santé des Etats-Unis (NIH**) (Figure 24) (Kim et al., 2016)**

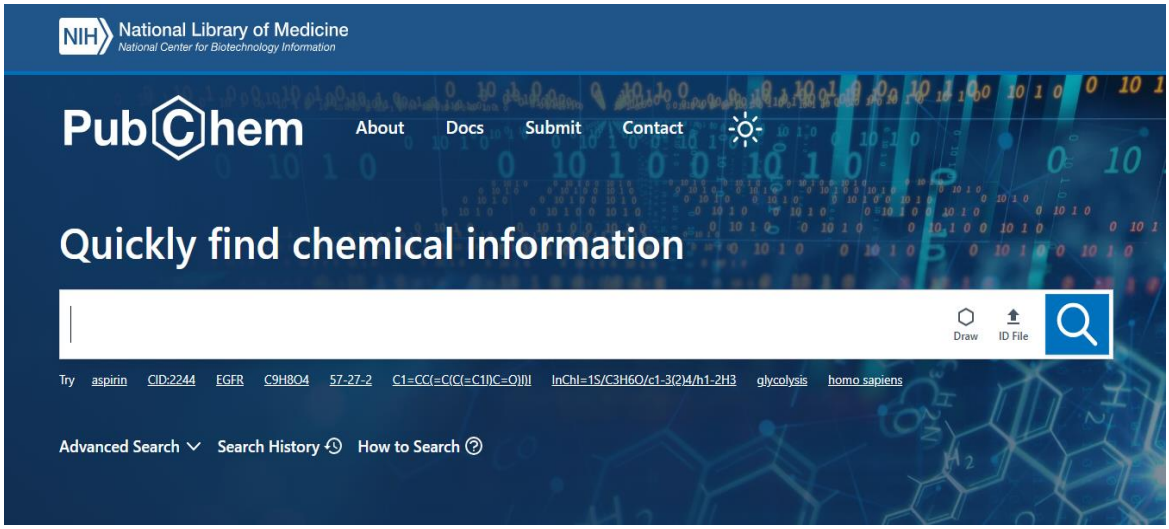


Figure 24: L'interface d'accueil du Pubchem.

II.2.2. RCSB (Base de données structurale des protéines) :

La banque des données protéiques Protein Data Bank ou PDB est une collection mondiale de données sur la structure tridimensionnelle des macromolécules biologiques : (protéines, ADN, ARN ...etc.) **(Figure 25) (Berman, 2000)**

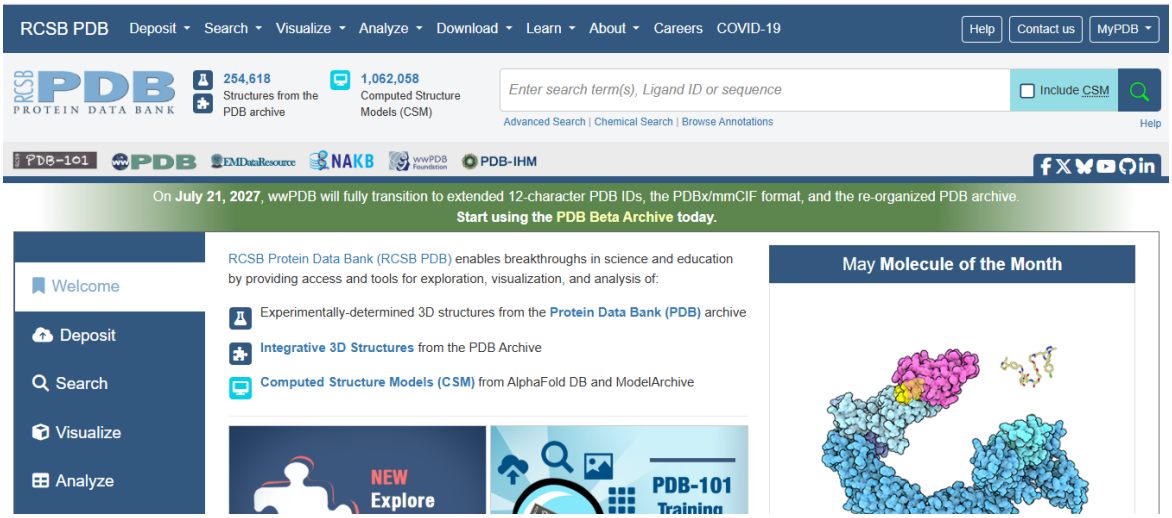


Figure 25: L'interface d'accueil du RCSB.

II.2.3. SwissADME (Plateforme dévaluation de drug-likeness et des prpriétés pharmacocinétiques) :

Outil web qui offre un accès gratuit à un pool de modèles prédictifs rapides mais robustes des propriétés physicochimiques, de la pharmacocinétique, de la ressemblance avec un médicament et la compatibilité avec la chimie médicinale, parmi lesquelles des méthodes internes spécialisées telles que le BOILEDEgg, l'iLOGP et le radar de biodisponibilité **(Figure 26) (Daina et al., 2017)**

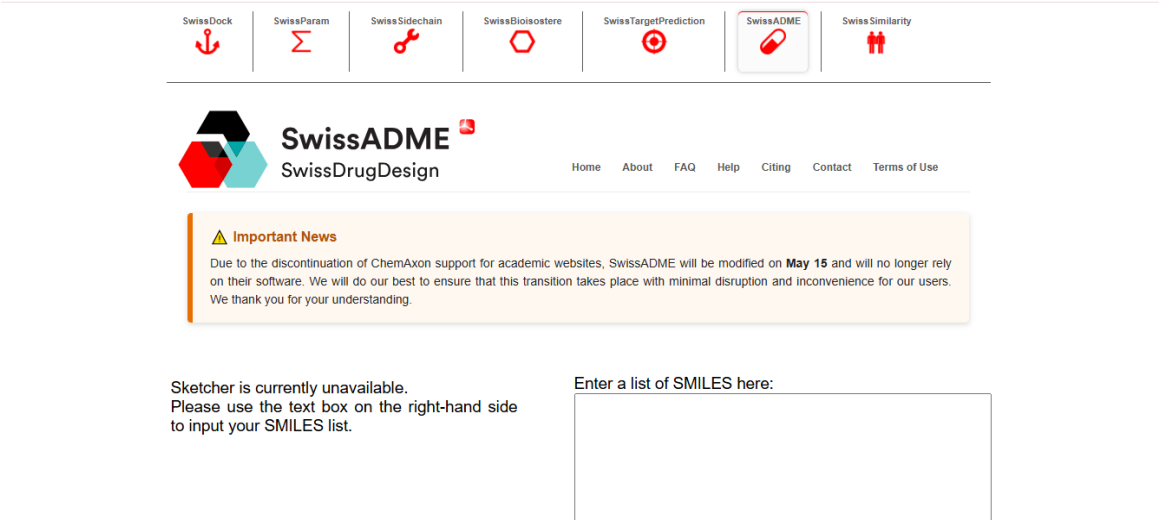


Figure 26: L'interface d'accueil du SwissADME.

II.2.4. ProTox 3.0 (Plateforme de prédiction de la toxicité) :

ProTox 3.0 est un laboratoire de toxicité virtuel accessible aux utilisateurs académiques et non commerciaux via un serveur web. Elle permet la prédiction de multiples effets toxicologiques liés à une structure chimique. ProTox 3.0 intègre des modèles informatiques, entraînés sur des données réelles (in vitro ou in vivo), afin de prédire le potentiel toxique de composés existants et virtuels **(Figure 27) (ProTox 3.0 Web Server, s. d.)**

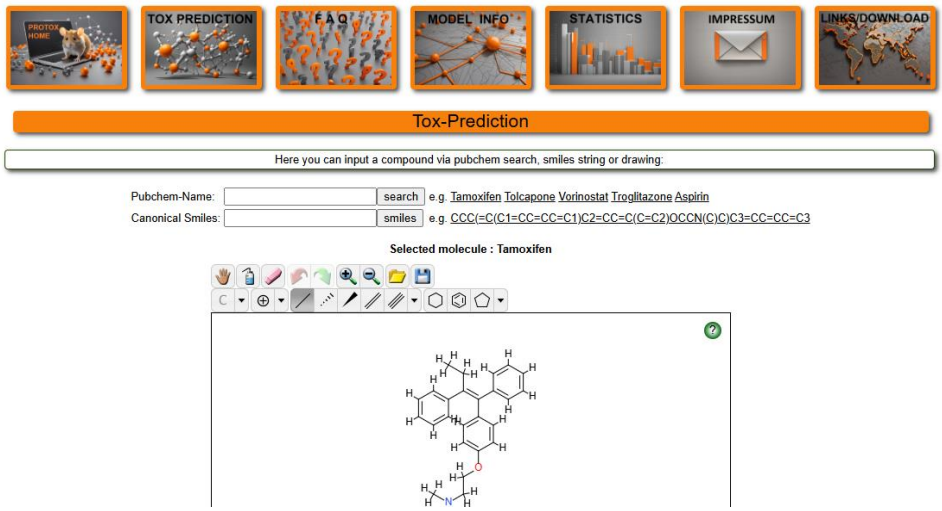


Figure 27: L'interface d'accueil du ProTox 3.0.

II.3. Logiciels utilisés

II.3.1. ChemSketch :

Il s'agit d'une application chimique multiple, avec des modèles de nombreux types d'équipements de laboratoire, utilisée pour créer et éditer des images de structures chimiques et faciliter par l'affichage des molécules en orientation bidimensionnelle et tridimensionnelle **(Figure 28) (Popovska, 2024).**

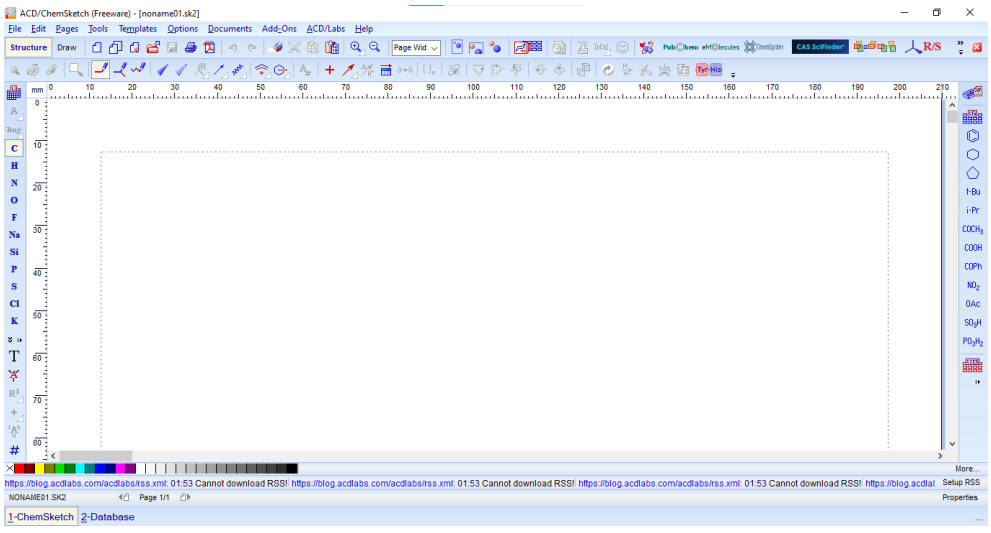


Figure 28: L'interface d'accueil du ChemSketch.

II.3.2. Chem3D :

Une interface de modélisation moléculaire avec des fonctions pour construire et analyser des modèles de structure chimique 3D en combinaison avec des calculs de chimie computationnelle **(Figure 29) (Zielesny, 2005).**

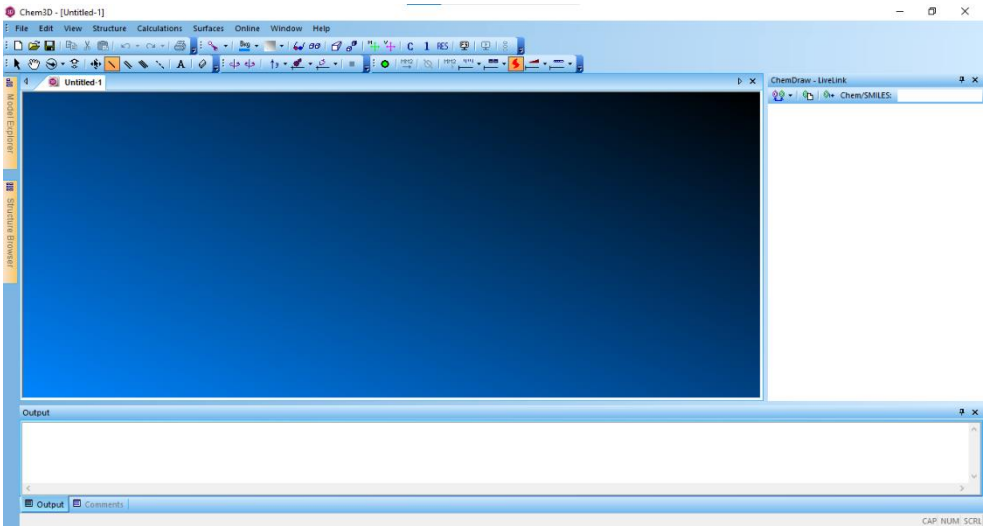


Figure 29: L'interface d'accueil du Chem3D.

II.3.3. Discovery Studio 2025 :

Biovia Discovery Studio est un outil de visualisation, qui permet un affichage 3D d'une structure de molécule biologique et les résultats des poses obtenus par les logiciels d'amarrage. Il propose plusieurs fonctions telles que : la présentation des liaisons chimiques (liaison hydrogène, Van der Waals, pi-sigma…), la mesure de distances interatomiques **(Figure 30) (BIOVIA, s. d.).**

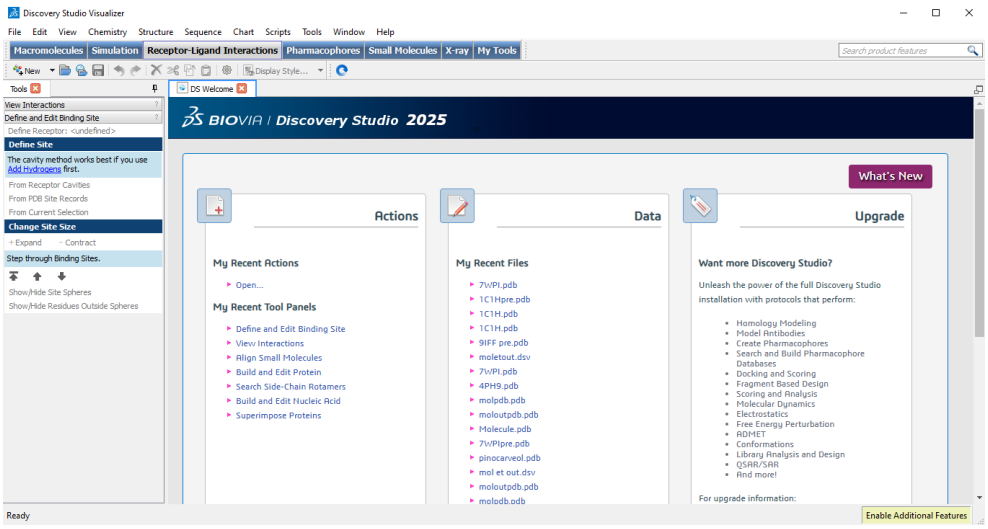


Figure 30: L'interface d'accueil du Discovery Studio 2025.

II.3.4. AutoDockTools-1.5.7 :

AutoDock Tools est un module du progiciel MGL Tools spécialement conçu pour générer des entrées (fichiers PDBQT) **(Figure 31) (Sanner Lab, s. d.)**.

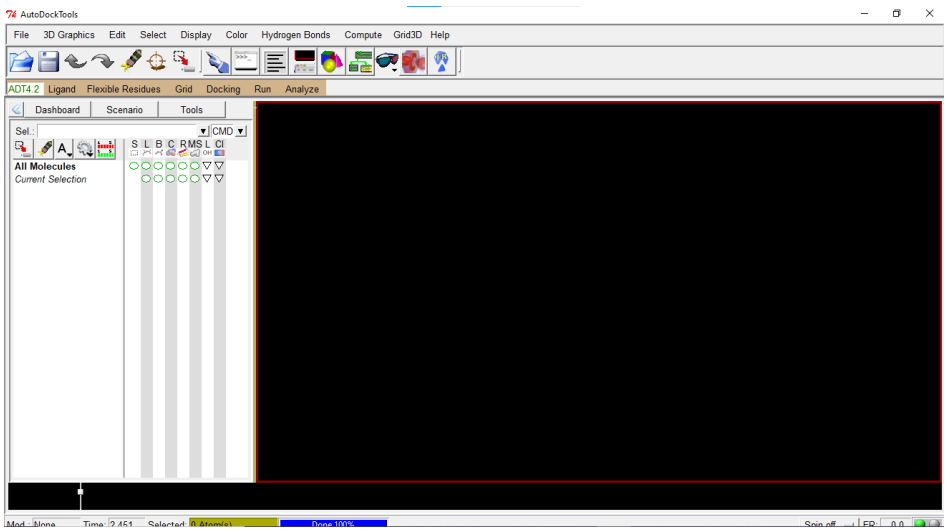


Figure 31: L'interface d'accueil du AutoDockTools-1.5.7.

II.3.5. AutoDock Vina :

AutoDock Vina est une nouvelle génération de logiciel d'accueil du MGL (Molecular Graphics Laboratory). Il réalise des améliorations significatives de la précision moyenne des prédictions de mode de liaison **(The Scripps Research Institute, 2020).**

II.3.6. Open Babel GUI :

Une boîte à outils chimique ouverte complète, conçue pour « parler » les différentes représentations des données chimiques. Il permet à n'importe qui d'analyser, stocker ou notamment convertir des données issues de la modélisation moléculaire ,de la chimie, des matériaux à l'état solide, ou de la biochimie **(Figure 32) (O'Boyle et al., 2011)**

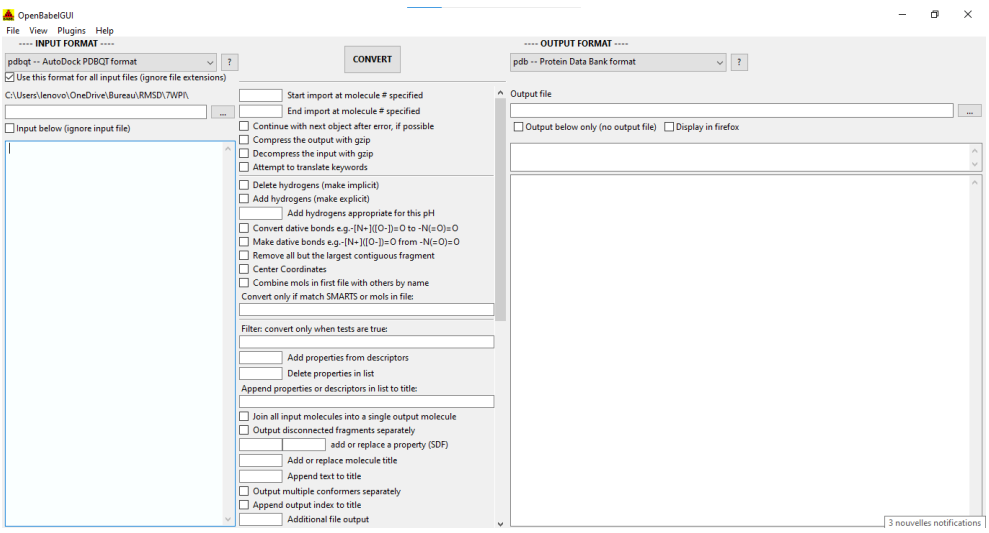


Figure 32: L'interface d'accueil du Open Babel GUI.

III. Méthodes

III.1. Etapes liées aux protéines

Pour réaliser un criblage virtuel fiable basé sur la structure de la cible (protéine), ce dernier doit etre soumis aux certaines étapes, dont chacune est essentielle pour la suivante.

III.1.1. Sélection de protéine

En utilisant la base de données structurale des protéines PDB, on a sélectionné des protéines cibles appartenant à des organismes pathogènes associés aux activités biologiques à étudier, en nous concentrant sur plusieurs critères clés :

- ✓ La protéine est importante et interfère avec les fonctions vitales de l'organisme (croissance, reproduction, métabolisme...) et est essentielle à sa survie.
- ✓ La technique utilisée pour la détermination de structure tridimensionnelle est la diffraction des rayons X
- ✓ La protéine doit être expérimentale
- ✓ La résolution doit être inférieure à 2 **(Domagalski et al., 2014)**.
- ✓ La protéine doit etre liées avec des ligands

- ✓ La qualité de la structure tridimensionnelle doit être bonne et indiquée en bleu **(Figure 33)**, puisse être étudiée à travers plusieurs indicateurs résumés par **(Gore et al., 2017)** dans **(le tableau 04).**

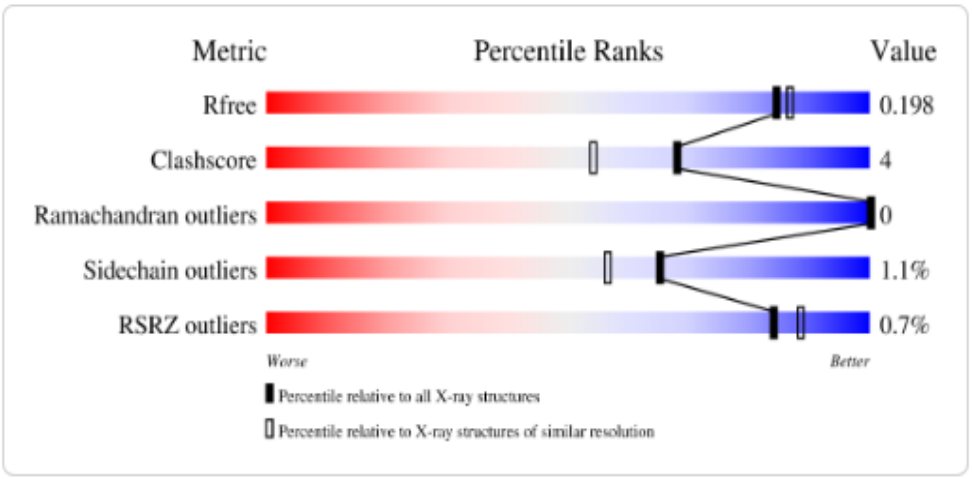


Figure 33: Métriques de qualité résumés dans les rapports de validation wwPDB de cyclooxygenase-2 (4PH9) **(RCSB PDB, s. d.)**.

Tbleau 09 : détails de métriques de validation de qualité.

Métrique de validation de qualité	**Détails**
Rfree	Compatibilité entre le modèle et les données expérimentales de diffraction des rayons X. où plus ils sont faibles, plus ils indiquent la représentation précise des structures cristallines
Clashscore	nombre de contacts trop proches dans une entrée normalisé par 1 000 Atomes
Ramachamdran otliers	fraction de résidus polypeptidiques jugés très inhabituels dans les conformation de la colonne vertébrale (<0,5 % indique une haute qualité) Selon le diagramme de Ramachandran.

Side-chain outliers	Fraction des résidus polypeptidiques dans la chaîne latérale non rotamerique conformations
RSRZ outliers	Compatibilité des polypeptides et/ou des nucléotides avec la densité des électrons, où plus ils sont faibles, plus ils indiquent la représentation précise des structures cristallines

III.1.2. Validation du docking par RMSD (Re-docking)

Des validations initiales des protocoles d'amarrage avant le dépistage virtuel sont nécessaires, compte tenu de la diversité des fonctions de notation et du grand nombre de structures cristallographiques avec des conformations différentes. En tant que méthode de validation, il recrée la pose originale du ligand co-cristallisé, tandis que le crossdocking évalue la capacité du récepteur spécifique à situer des ensembles chimiquement divers de ligands avec des valeurs RMSD acceptables (inférieure à 2) **(Mateev et al., 2022).**

Alors, on a suivi les memes étapes de docking présentées ci-après :

- ✓ Préparation du protéine à l'aide du logiciel Discovery Studio 2025.
- ✓ Conversion de format du protéine en (PDBQT), ainsi du ligand co-cristallisé (tester tout les ligands liés) à l'aide du logiciel AutoDockTools-1.5.7.
- ✓ Doking moléculaire à l'aide du logiciel AutoDock Vina pour obtenir le format (out.pdqt).

Après, l'évaluation de la RMSD est réalisée à l'aide du logiciel Discovery Studio 2025 :

- ✓ Insersion de ligand co-cristallisé (pdb) et le prendre comme référence.
- ✓ Convertion d'extension de ligand co-cristallisé amaré (-out.pdqt) en (pdb) en utilisant le logiciel Open Babel GUI.
- ✓ Insertion de ligand co-cristallisé amaré (-out.pdb) qui prend plusieurs conformations **(Figure 34).**
- ✓ Calcul du RMSD avec tout les conformation du ligand co-cristallisé amaré.
- ✓ Sélecttion du site de liaison optimal en fonction du valeur de la RMSD (inferieure à 2).

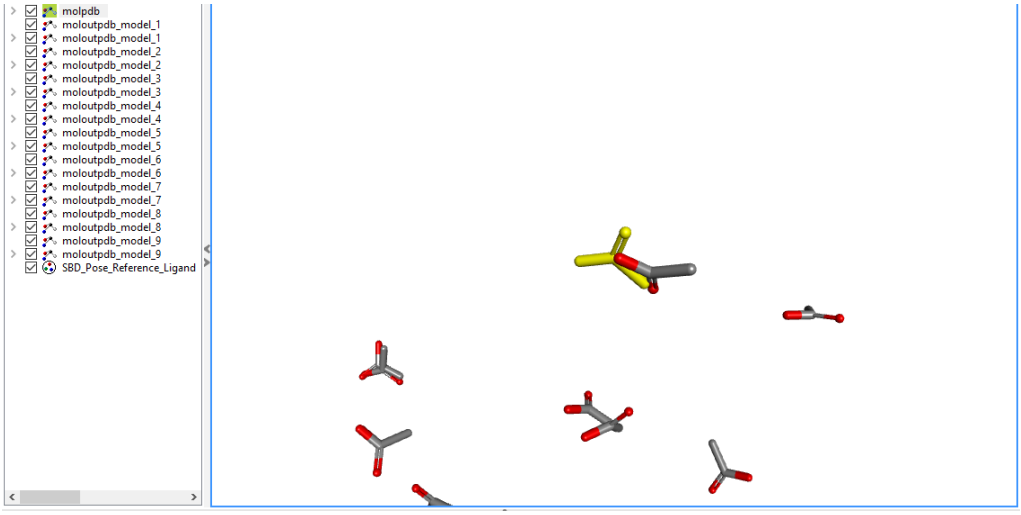


Figure 34: Conformations du ligand co-cristallisé amaré 2 de Methionyl-tRNA synthetase (7WPI).

III.1.3. Préparation du protéine

D'après **(Madhavi Sastry et al., 2013)**, le processus de préparation consiste à éliminer des ligands et de l'eau, à ajouter des hydrogènes… Cependant, des protocoles de préparation plus complexes incluent d'autres détails.

Alors, la préparation du protéine pour le docking est réalisée à l'aide du logiciel Discovery Studio 2025:

- ✓ Sauvegarder les coordonnés du site de liaison selectioné lors de l'étape précédente **(Figure 35).**
- ✓ Eliminer de l'eau, des ligands et de Hetatm.
- ✓ Ajouter des hydrogènes.
- ✓ Télécharger la protéine préparé en format PDB.

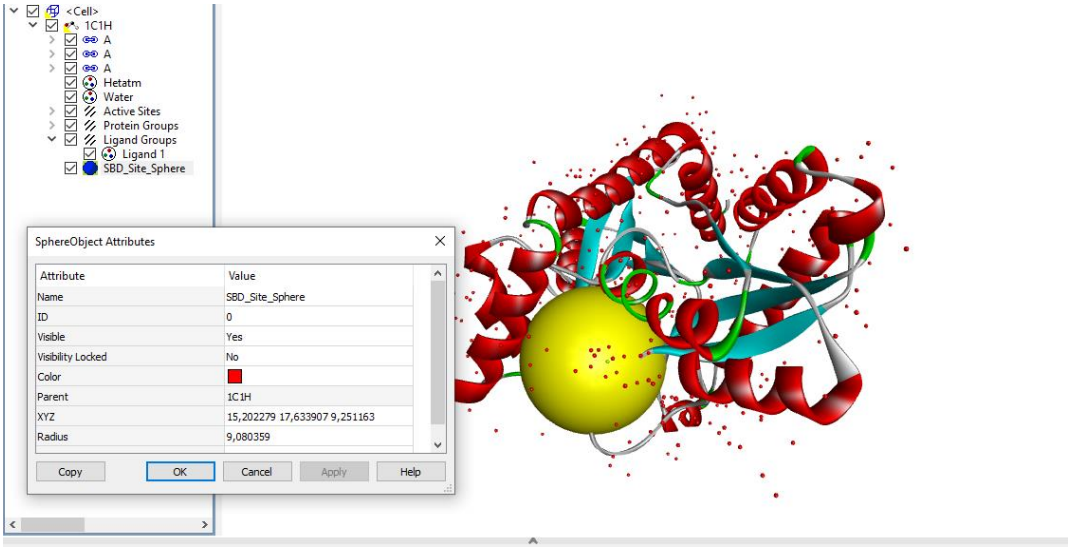


Figure 35: Coordonnés du site de liaison de Ferrochelatase (1C1H).

III.1.4. Conversion de format du protéine

En utilisant le logiciel AutoDockTools-1.5.7, la protéine préparé (PDB) est convertite en format (PDBQT) afin d'etre compatible avec le logiciel AutoDock Vina **(Figure 36).**

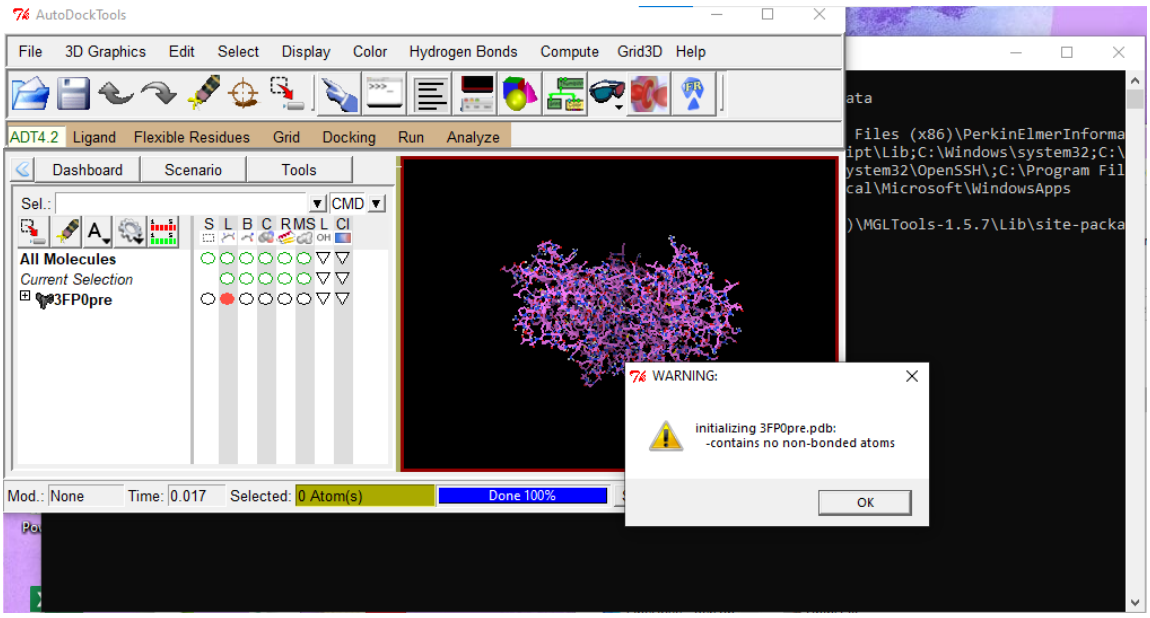


Figure 36: Conversion du protéine en PDBQT aver le logiciel AutoDockTools-1.5.7.

III.2. Etapes liéés aux ligands

III.2.1. Génération de la structure bidimensionnelle du ligand

En utilisant le logiciel ChemSketch, les structures 2D ont été générées à partir des codes SMILES obtenus du base de données chimique PubChem, et ont été téléchargées au format (mol).

III.2.2. Préparation du ligand

En utilisant le logiciel Chem3D, les molécules ont été converties en structures 3D (Figure), après l'ajout des atomes d'hydrogène, une minimisation d'énergie afin d'obtenir la conformation la plus stable (l'utilisation d'un champ de fore MM2). Les structures optimisées ont ensuite été vérifiées et téléchargées au format (.pdb) **(Cole et al., 2016)**.

III.2.3. Conversion de format

En utilisant le logiciel AutoDockTools-1.5.7, la molécule préparée (pdb) est convertite au format (pdbqt) afin d'etre compatible avec le logiciel AutoDock Vina **(Figure).**

III.2.4. Etude de docking moléculaire avec AutoDock Vina

Après avoir préparé les fichiers d'entrée d'amarrage ; protéine (pdbqt), molécule (pdbqt), et la boîte de configuration (centres et dimensions) **(Figure 37),** l' exécution des simulations d'amarrage et l'analyse des résultats sont réalisés à l'aide du logiciel AutoDock Vina :

- ✓ Insertion du ligne de commande, les fichiers d'entrée et le logiciel AutoDock Vina dans le CMD (Command prompt) **(Figure 38).**
- ✓ Réalisation des calculs d'amarrage moléculaire **(Valdés-Tresanco et al., 2020).**

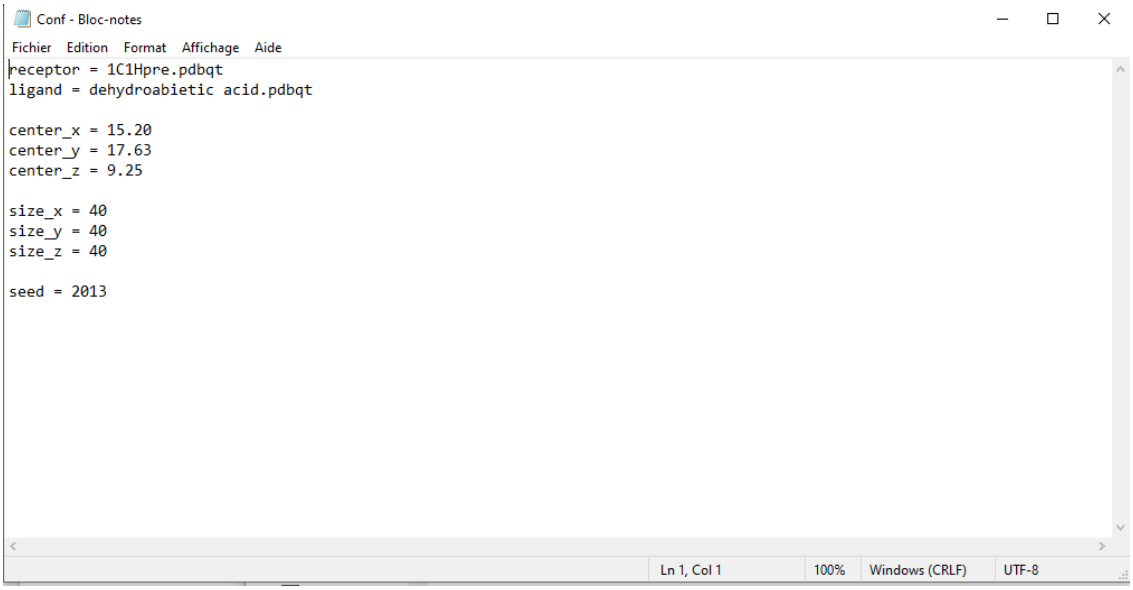


Figure 37: Boite de configuration de docking de la protéine (1C1H) avec l'acide déhydroabiétique.

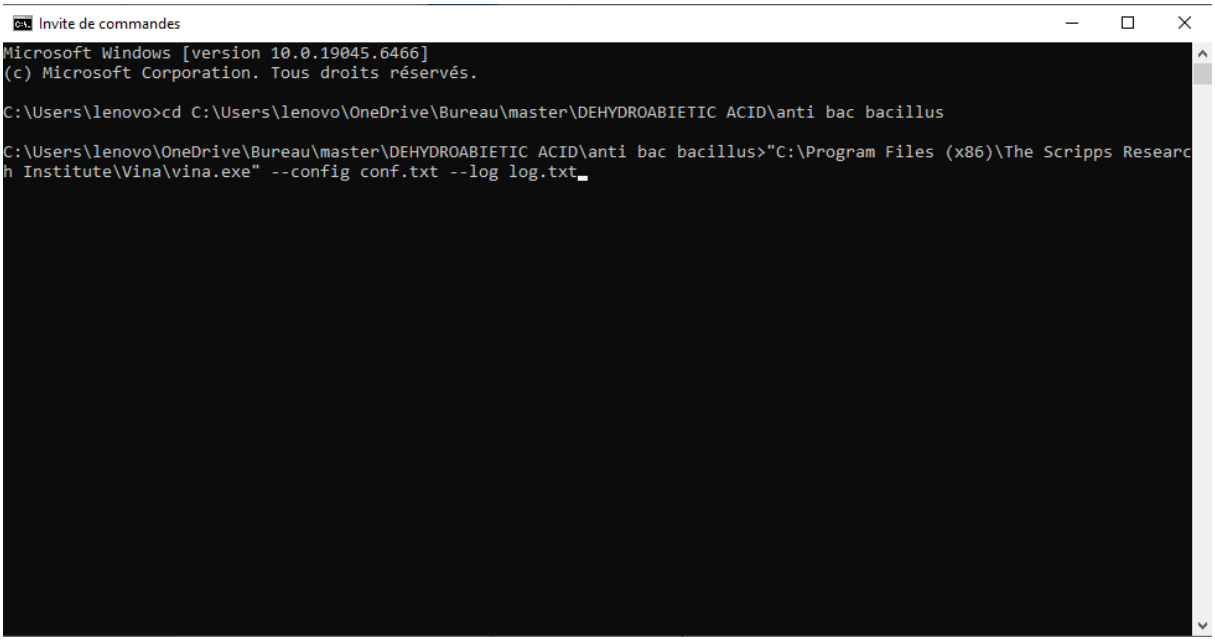


Figure 38: Insertion du ligne de commande, les fichiers d'entrée et le logiciel AutoDock Vina dans le CMD.

III.2.5. Analyse des interractions Protéine (récepteur)-Molécule (ligand)

Cette étape est essentielle pour observer et quantifier les interactions entre l'inhibiteur testé et les résidus du site actif de notre cible enzymatique, en utilisant le programme « BIOVIA Discovery Studio 2025» pour visualiser en 3D les différentes interactions formées entre les différents ligands et le site actif de la cible, en suivant ces étapes :

a. Insertion de protéine cible et molécule dockée

- La protéine déjà préparée est inséeée au format (pdb).
- La molécule dockée (output; après la stimulation de docking) est convertit au format (mol2) à l'aide de logiciel Open Babel GUI. et est inséré.

b. Importation du complexe protiéne-ligand

En définissant la protéine cible comme récepteur et la molécule comme ligand.

III.2.6. Visualisation de la structure 3D :

Examiner la position du ligand dans le site actif de la protiéne.

III.2.7. Identification des interactions moléculaires :

Détecter les différentes interactions enter le ligand et les résidus d'acides aminés du récepteur.

III.2.8. Génération du diagramme 2D (produire une représentation 2D).

III.2.9. Evaluation de la qualité des liaisons en fonction du type, nombre et distance des interactions observées

III.2.10. Docking moléculaire et analyse des interractions Protéine (récepteur)-Molécule (ligand) des molécules de référence (InSilico Design, 2025).

Dans le but de comparer les affinités des différentes molécules présentes dans notre extrait végétal étudié (résine de pin) à celles des molécules de références, nous avons adopter un composé de référence pour chaque activité biologique (un médicament bien connu, validé et rapporté dans des études antérieures) **(Tableau 05)**.

Tableau 10: molécules de référence retenues pour cette étude:

No	Activités biologiques	Molécules de références
1	antibactérienne contre *Bacillus subtilis* et *Staphylococcus aureus*	**Gentamicine** est un antibiotique aminoglycoside. Elle présente une activité bactéricide contre les bactéries aérobies à Gram négatif, faisant de la gentamicine une bonne option pour traiter plusieurs infections courantes causées par *Bacillus subtilis* et *Staphylococcus aureus* **(Chaves & Tadi, 2026)**.
2	antifongique contre *Fusarium sporotrichioides*	**Voriconazole** est le premier triazole de deuxième génération disponible avec une activité puissante contre un large éventail de pathogènes fongiques cliniquement significatifs, notamment *Fusarium* spp **(Espinel-Ingroff et al., 2001)**
3	antiparasitaire contre	**Pentamidine**

	Trypanosoma brucei	représente la principale classe de médicaments utilisés pour traiter les maladies causées par les trypanosomes africains (*Trypanosoma brucei)* : la maladie du sommeil chez l'humain **(Baker et al, 2013).**
4	anti-inflammatoire	**Celecoxib** est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) aux propriétés anti-inflammatoires, analgestiques et antipyrétiques. Il a été délibérément conçu comme inhibiteur sélectif de la COX-2 **(Gong et al., 2012).**

Le docking moléculaire et l'analyse des interractions Protéine (récepteur)-Molécule (ligand) ont été réalisés en appliquant les memes étapes mentionnées ci-dessus.

III.3. Analyse ADME à l'aide de Swiss ADME

Pour être efficace, une molécule puissante doit atteindre sa cible dans l'organisme à une concentration suffisante et y rester sous une forme bio-active assez longtemps pour que les événements biologiques attendus se produisent **(Daina et al., 2017).**

Alors, pour réaliser une évaluation approfondie du potentiel pharmacologique des molécules étudiées, nous avons utilisé la plateforme Swiss ADME en suivant les étapes suivantes :

- ✓ **L'accès à la plateforme :** s'effectue via le site web officiel de SwissADME : https://www.swissadme.ch/
- ✓ Saisir le code SMILE des molécules à analyser dans l'espace dédié **(Figure 39).**
- ✓ Cliquer sur l'icône "RUN!" pour lancer l'analyse **(Figure 40).**

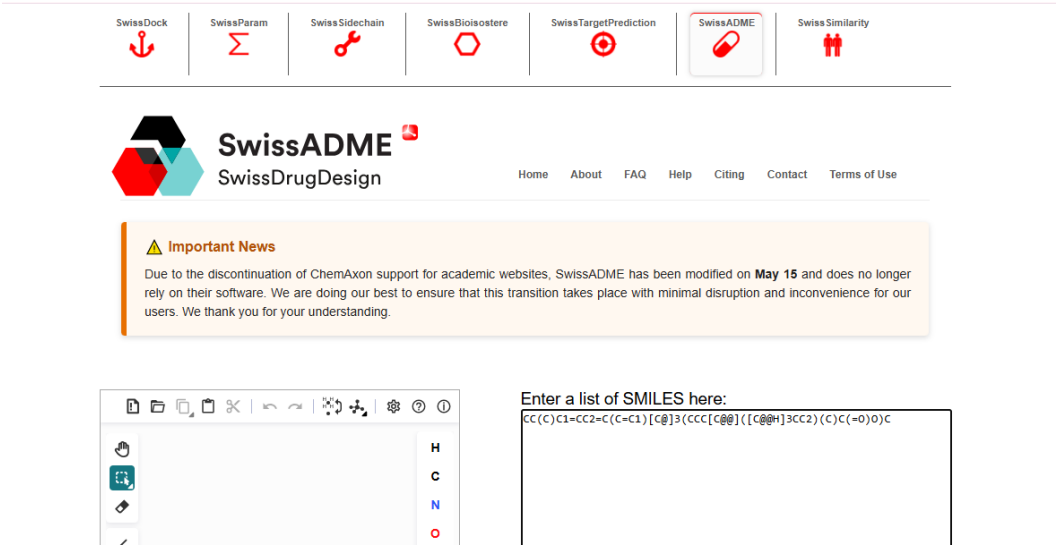


Figure 39: Interface du serveur SwissADME après l'insertion du code SMILES.

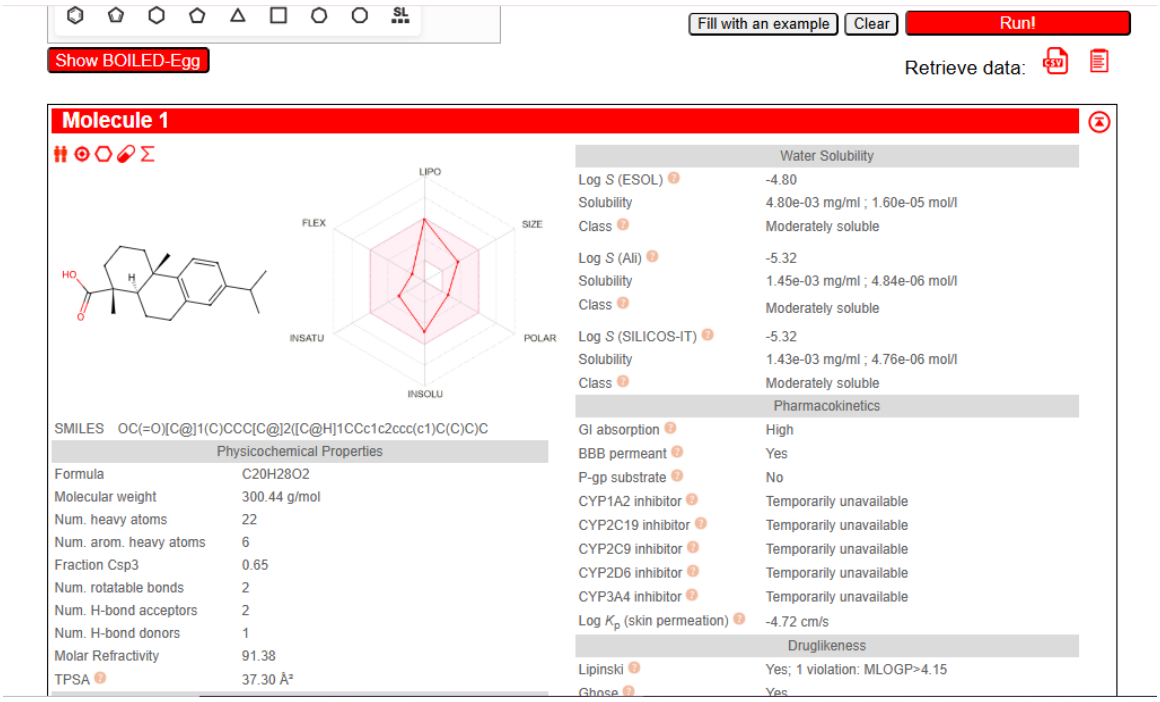


Figure 40: Résultats générés par SwissADME pour l'analyse des propriétés d'une molécule donnée.

✓ **Exportation des résultats**

Les principaux paramètres calculés et exportés comprennent :

- Solubilité dans l'eau.
- Propriétés physico-chimiques.
- Lipophilie (LogP).
- **Chimie médicinale** : accessibilité synthétique, douleurs et a lertes brenk.
- **Pharmacocinétique:** absorption gastro-intestinale (GI), inhibition du CYP450, perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et substrat de la P-gp.
- **Drug likeness :** règle de Lipinski **(Daina et al., 2017)**

✓ **Sortie graphique**

Pour afficher la sortie graphique, cliquez sur le lien « Afficher BOILED-Egg » qui apparaît à la fin de l'exécution de SwissADME. Un panneau accordéon s'ouvre alors, contenant une version enrichie et interactive de BOILED-Egg **(Figure 41), (Daina et al., 2017).**

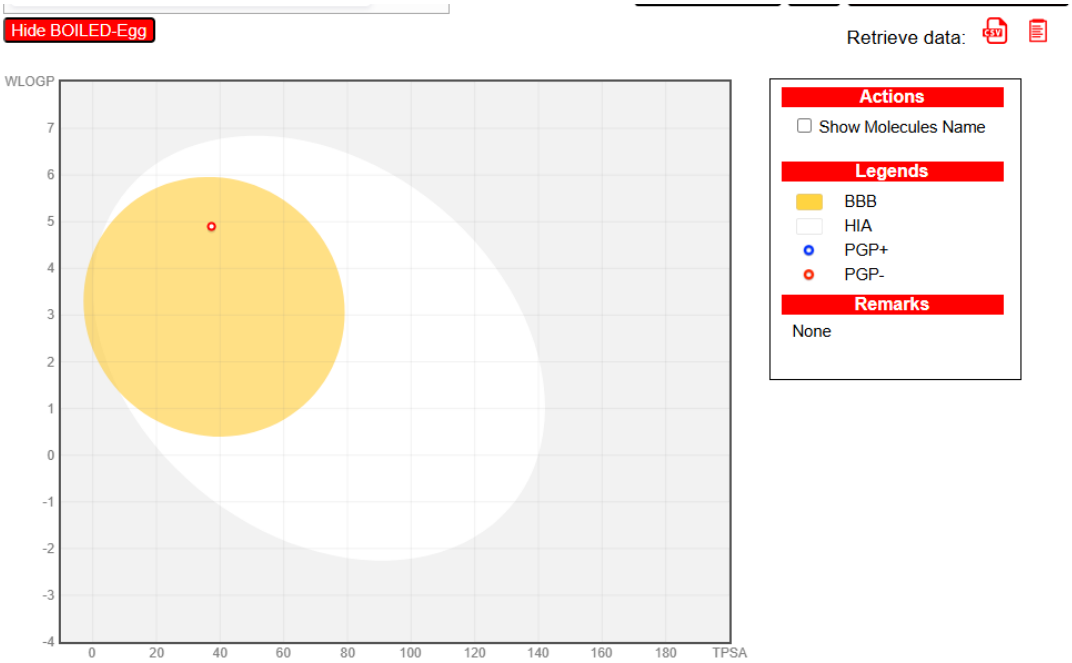


Figure 41: Représentation BOILED-Egg du palustrate de méthyle obtenue à l'aide de swiss ADME.

III.4. Analyse de la toxicité à l'aide de ProTox-3.0

La toxicité désigne la mesure du degré de nocivité d'un composé pour un organisme vivant. Elle peut affecter l'organisme entier, cytotoxicité (un groupe cellulaire) ou organotoxicité (un organe particulier) **(Jacob, 2012; Valerio Jr., 2009)**.

Le processus suit les étapes suivantes :

- ✓ **Accéder au serveur ProTox-3.0 via l'URL** : https://tox.charite.de/protox3/, puis sélectionner l'icône "TOX PREDICTION" pour commencer le processus de prédiction.
- ✓ Entrer le SMILE canonique des molécules à analyser dans l'espace prévu à cet effet sous le champ "Canonical smiles" **(Figure 42).**
- ✓ Sélectioner de l'ensemble des paramètres d'évaluation de la toxicité diponibles afin d'obtenir une analyse complète **(Figure 43).**
- ✓ Cliquer sur "Start Tox Prediction" pour initier l'analyse et obtenir les résultats.

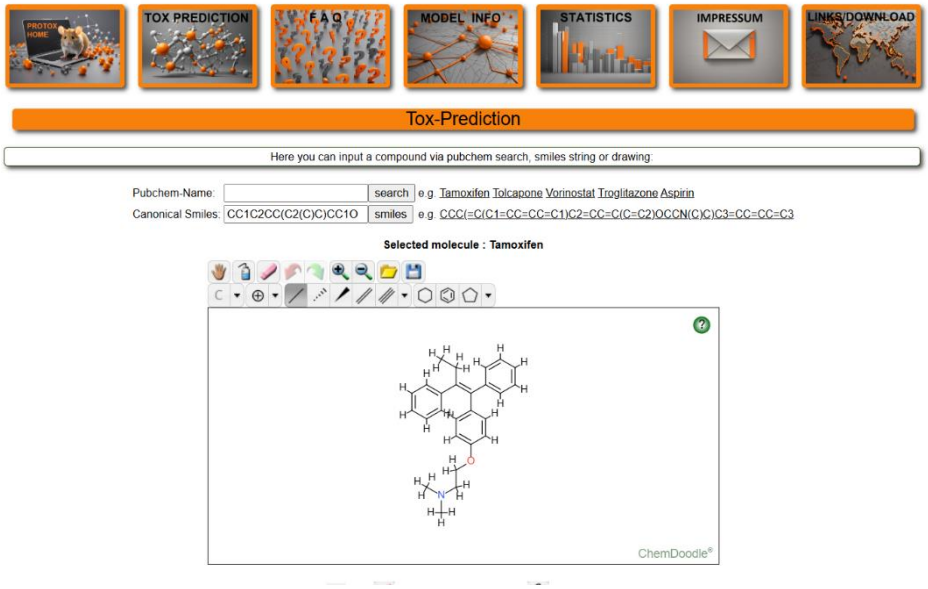


Figure 42: Interface du serveur ProTox-3.0 après l'insertion du codes SMILES.

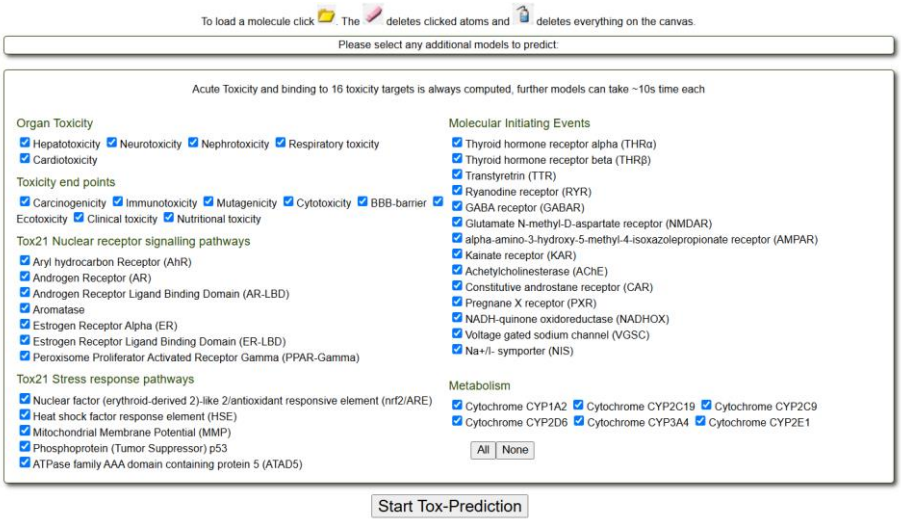


Figure 43: Données de toxicité évaluées par le serveur ProTox-3.0.

Les résultats donnent des informations sur la valeur de dose létale médiane (DL50) ainsi que la classe de toxicité **(Figure 44).**

- Les valeurs de DL50 étant exprimées en mg/kg de poids corporel :

➢ **Classe I :** mortelle en cas d'ingestion (DL50 ≤ 5).

➢ **Classe II :** mortelle en cas d'ingestion (5 < DL50 ≤ 50).

➢ **Classe III :** toxique en cas d'ingestion (50 < DL50 ≤ 300).

➢ **Classe IV :** nocive en cas d'ingestion (300 < DL50 ≤ 2000).

➢ **Classe V :** peut-être nocive en cas d'ingestion (2000 < DL50 ≤ 5000).

➢ **Classe VI :** non toxique (DL50 > 5000) **(Banerjee et al., 2024).**

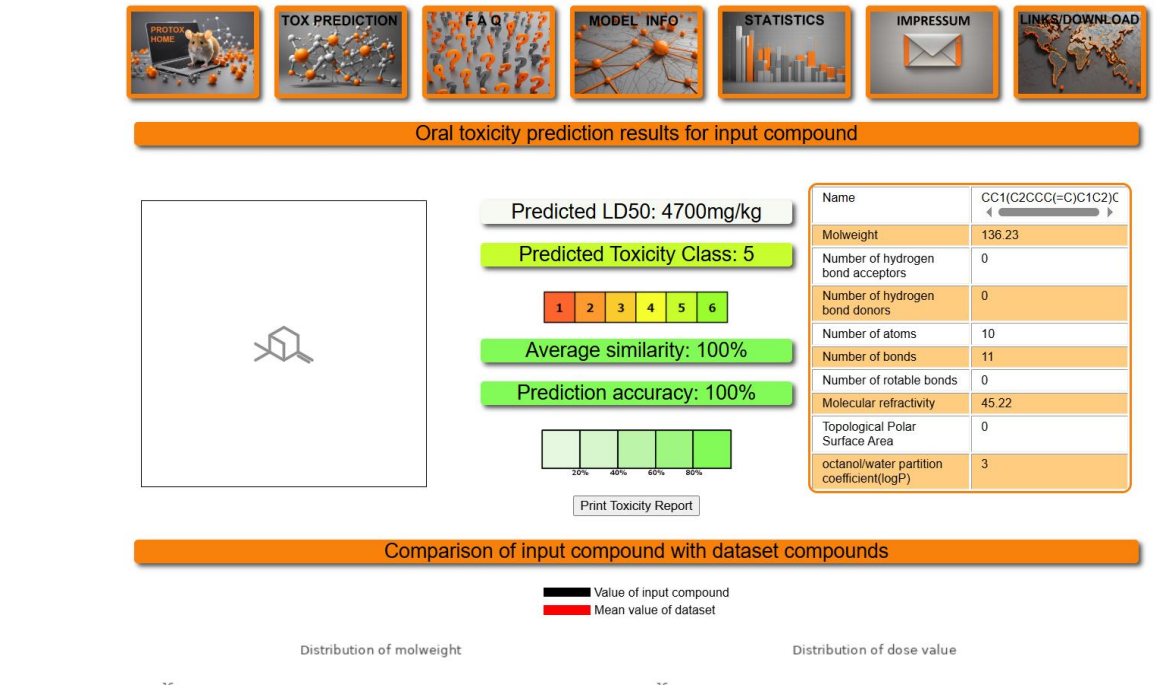


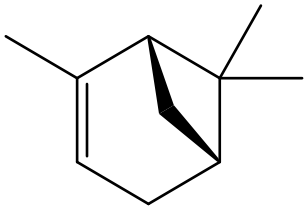
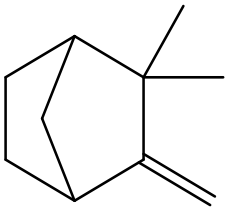
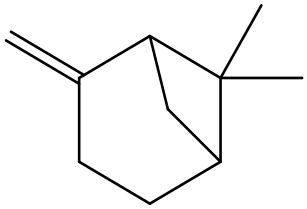
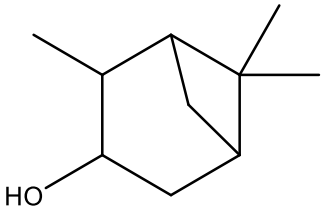
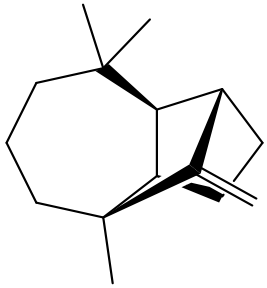
Figure 44: Résultats de la prédiction de la toxicité orale du Bêta-pinène à l'aide du serveur ProTox-3.0.

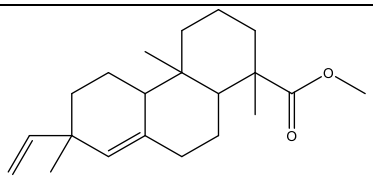
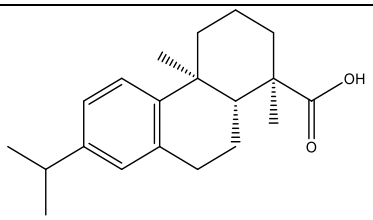
Chapitre IV :
Résultats et Discussions

I. Détermination de la structure des molécules

Au cours de la première phase de cette étude, nous avons extrait de la base de données PubChem les modèles moléculaires des composés présents dans l'extrait de résine de pin, qui avaient été identifiés par analyse GC-MS (**tableau 02 chapitre 3**), puis nous les avons convertis en extention mol2 à l'aide du logiciel ChemSckech, avant d'optimiser l'énergie de ces molécules à l'aide du logiciel Chem3D, les structures bidimentionnelles des molécules ont été réunies dans le **tableau 06** .

Tableau 11 : Structures moléculaires bidimentionnelles.

Nº	**Molécules**	**structures moléculaires tridimentionnelles**
1	**Alpha-pinène**	
2	**Camphène**	
3	**Bêta-pinène**	
4	**Pinocarvéol**	
5	**Longifolène**	

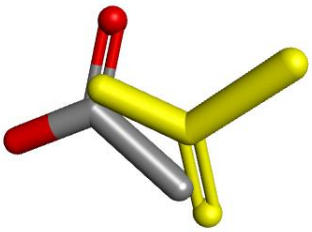
6	**Palustrate de méthyle**	
7	**Acide déhydroabiétique**	

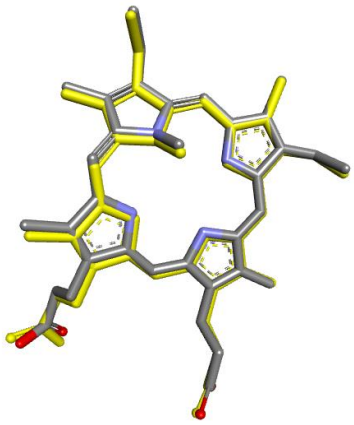
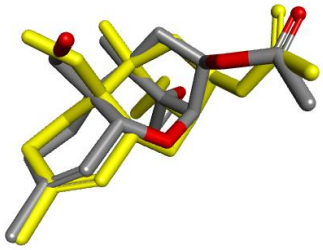
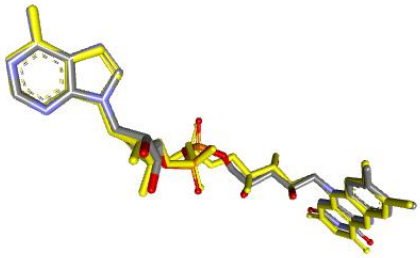
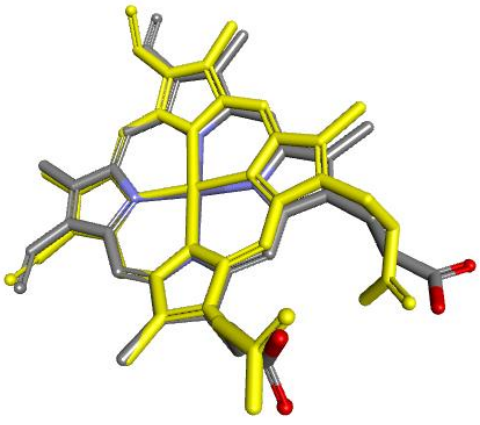
II. Résultats de la RMSD

Après plusieurs simulations de re-docking, nous avons obtenu un site de liaison pour chaque protéine utidiée avec des valeurs RMSD optimales **(tableau 07).**

La valeur de la dérivation moyenne du carré radiculaire (RMSD) a été calculée pour évaluer la congruence entre la position du ligand amarré et sa position dans la structure cristalline.

Tableau 12 : RMSD et Superposition du ligand cristalin et du ligand docké

Protéine (PDB ID)	**Ligand (site de liaison)**	**Valeur de RMSD**	**Figures : Superposition du ligand de référence (sélectionné en jaune) et du ligand docké**
7WPI	2	1.98	

1C1H	1	0.27	
3FP0	2	0.67	
9IFF	8	0.39	
4PH9	5	0.72	

Ces valeurs RMSD obtenues se situent dans le seuil généralement accepté (≤2.0 Å), confirmant la précision du protocole d'amarrage **(Mateev et al., 2022)**.

III. Evaluation des scores de docking et des interactions protéine cible-ligand

Le logiciel « Auto dock Vina » a été utilisé pour simuler les interactions de sept ligands (les molécules présentes dans l'extrait de résine de pin au hexane étudié) ainsi que des ligands de référence correspondant à chaque activité évaluée.

Le logiciel Vina Auto-Dock a identifié les interactions les plus probables entre les acides aminés du site actif et le ligand étudié. L'affinité de liaison de chaque complexe ligand-récepteur a été calculée à l'aide de la fonction d'évaluation du logiciel Vina. Plus l'énergie libre de liaison est faible (plus elle est négative), plus le complexe protéine–ligand est stable et favorable (Paggi et al., 2024).

Les ligands les plus stables présentant les meilleurs scores de docking ont été sélectionnés pour une analyse plus approfondie des interactions ligand-résidu spécifiques afin de mieux comprendre les mécanismes de liaison de chaque composé.

Les résultats du docking ont été analysés en fonction de l'énérgie de liaisons et des interactions entre les ligands et les résidus d'acides aminés au site actif du récepteur, dont plus cette énergie est basse, plus l'affinité du ligand et sa cible est élevée.

III.1. L'activité antibactérienne

Selon l'étude menée par **Huadge et al. (2023)**, l'extrait de n-hexane de résine de pin, à une concentration de 100 mg/ml, présente des zones d'inhibition de 12 et 14 mm contre respectivement les souches de Bacillus subtilis et de Staphylococcus aureus.

a. Contre *Bacillus subtilis*

Les résultats de l'étude in silico des degrés d'affinité des composés issus de l'extrait de résine étudiés avec la protéine 1C1H ont été enregistrés dans le tableau ci-dessous **(tableau 08).**

Tableau 13 : Evaluation des affinités de liaison des ligands étudié avec la protéine cible 1C1H.

		Score

Molécules présentes dans l'extrait n-hexanique de la résine de pin	Alpha-pinène	**-6.7**
	Camphène	**-6.7**
	Bêta-pinène	**-6.8**
	Pinocarvéol	**-6.7**
	Longifolène	**-7.8**
	Palustrate de méthyle	**-8.7**
	Acide déhydroabiétique	**-10.5**
Référence	Gentamicine	**-7.6**

D'après les résultats obtenus on peut rearquer que L'acide déhydroabiétique et le palustrate de méthyle ont montré une énergie de liaison relativement forte avec un score de -10.5 Kcal/mol et -8.7 Kcal/mol respectivement, suggérant un profil d'interaction prometteur et une activité inhibitrice potentielle d'enzyme ferrochelatase. La longifolène a tout de même montré une affinité moins élevée avec un score de -7.8 Kcal/mol, cohérente avec ses propriétés antimicrobiennes connues **(Cao et al., 2019)**. Gentamicine, en tant que composé de référence, a présenté une affinité inférieure à celle des composés précédents égale à -7.6. En revanche, les autres molécules (Alpha-pinène, camphène, bêta-pinène et pinocarvéol) ont présenté des affinités de liaison plus faibles.

Le tableau suivant résume les différentes physicochimiques des interactions entre les protéines et les ligands **(tableau 09):**

Tableau 14 : Les interactions ligand-protéine cible (1C1H).

Protéine cible 1C1H / Ligand étudié	Résidus de site de liaison												
	GLY A: 14	TYR A:	HIS	ALA A: 12	ALA A: 114	PRO A: 186	PHE A: 120	TRP	SER	VAL	GLY	HIS A: 262	LEU A: 113

		13	A: 183					A: 230	A: 121	A: 259	A: 257		
Acide dehydro abiétique	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Longifolène	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-
Palustrate de méthyle	-	+	-	-	-	+	+	++	-	-	-	-	-
gentamicin	-	+	-	-	-	-	-	-	+++	+	++	+	+

+ Liaison hydrogène (liaison hydrogène conventionnelle).	+ Hydrophobe (π-π empilé).	+ Hydrophobe (π-alkyle).
+ Hydrophobe (π-sigma).	+ Hydrophobe (alkyle).	+ Hydrophobe (amide-π empilé)

Les figures 45 et 46 démontrent que l'acide déhydroabiétique et le palustrate de méthyle respectivement forment des interactions stables, incluant une liaison hydrogène avec GLY 14 et TYR 13 respectivement, et des interactions hydrophobes, avec les résidus d'acides aminés; TYR 13, HIS 183, ALA 12, ALA 114 pour l'acide dehydroabéitique et PRO 186, PHE 120, TRP 230 pour le palustrate de méthyle **(tableau 09).**

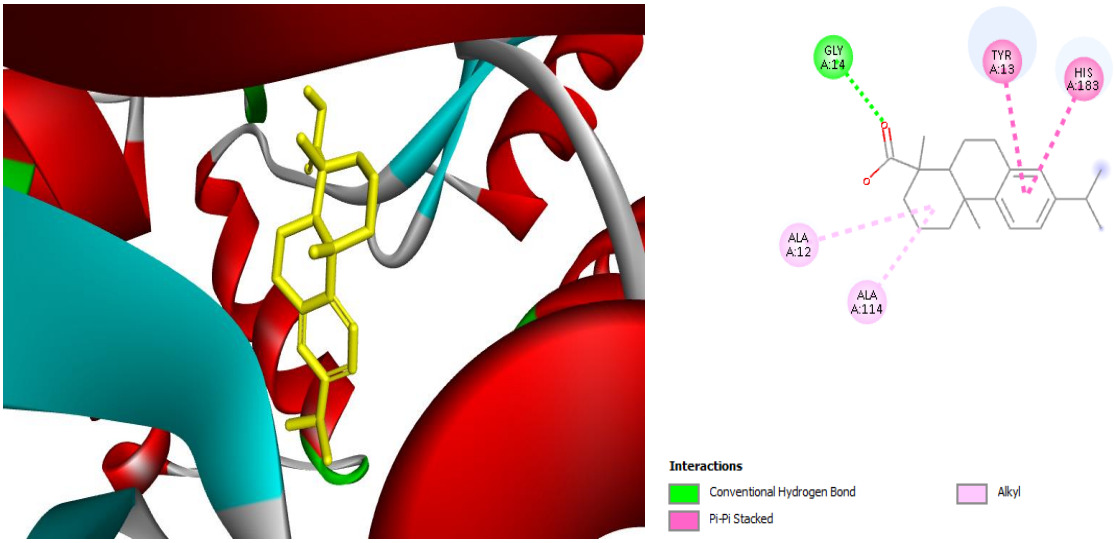


Figure 45: La superposition d'acide déhydroabiétique et les interactions intermoléculaires dans le complexe avec 1C1H.

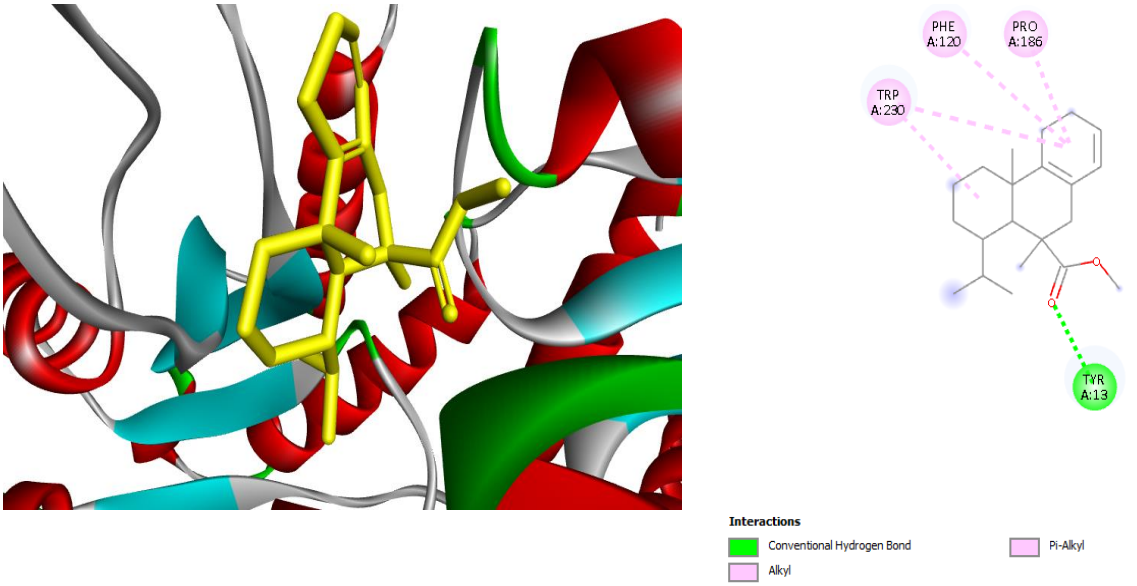


Figure 46: La superposition du palustrate de méthyle et les interactions intermoléculaires dans le complexe avec 1C1H.

La figure 47 montre que la longifoline participe à quatre interactions hydrophobes, bien qu'avec un nombre moindre de résidus en contact.

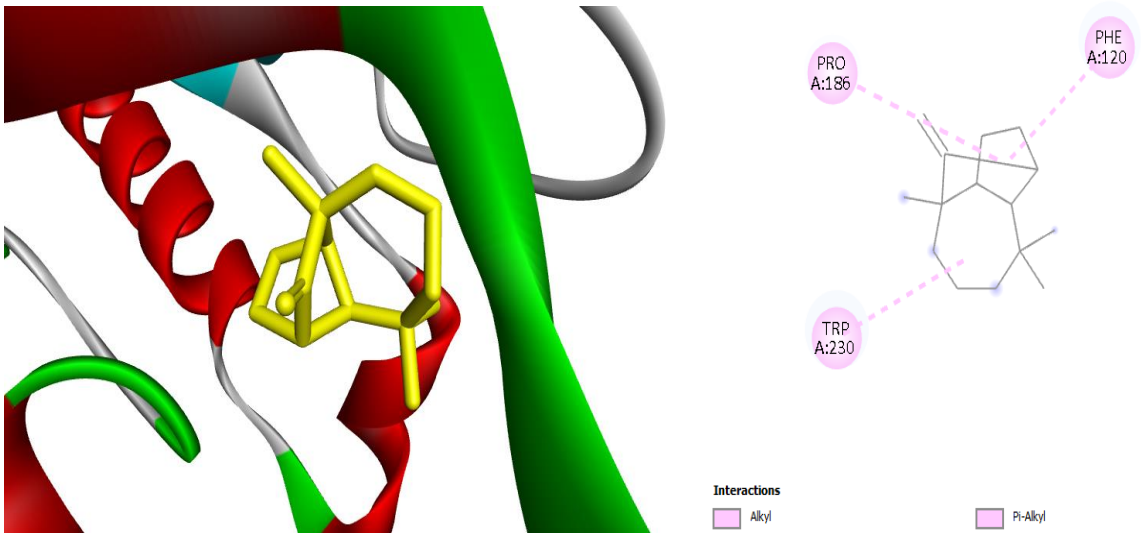


Figure 47: La superposition de la longifolineet les interactions intermoléculaires dans le complexe avec 1C1H.

Parallèlement, **la figure 48** montre que le ligand de référence; gentamicine forme de nombreuses interactions notamment les liaisons hydrogène à travers le site de liaison, confirmant sa puissance en tant qu'inhibiteur.

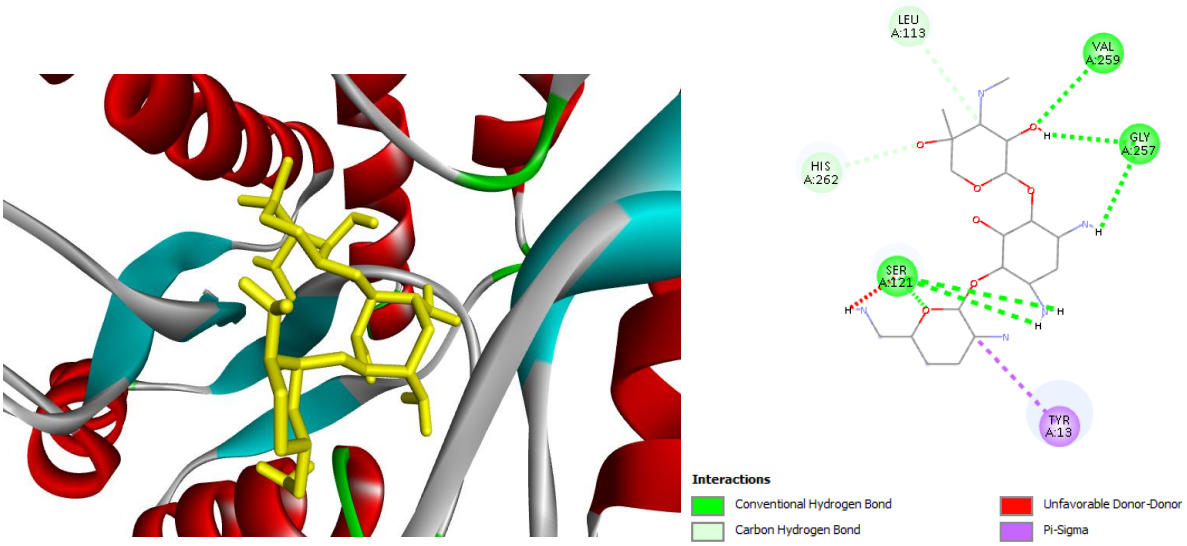


Figure 48: La superposition du molécule de référence; gentamicine et les interactions intermoléculaires dans le complexe avec 1C1H.

Alors, sur la base du score d'affinité aprouvé par l'analyse des interactions ligand-résidus spécifiques, nous avons prédit que l'acide déhydroabiétique, le palustrate de méthyle et la longifolène sont les meilleurs composés comme inhibiteurs du ferrochelatase.

Ce qui suggère que ces composés peuvent être responsables de l'activité antibactérienne contre *Bacillus subtilis* dans l'extrait n-héxanique de la résine de pin, en perturbant la voie biosynthétique de l'hème, entrainant une diminution de sa disponibilité et affectant plusieurs processus cellulaires essentiels dépendant de ce cofacteur (**Shi et Ferreira, 2006**).

b. Contre *Staphylococcus aureus*

Les résultats de l'étude in silico des degrés d'affinité des composés issus de l'extrait de résine étudiés avec la protéine 7WPI ont été enregistrés dans le tableau ci-dessous **(tableau 10).**

Tableau 15: Evaluation des affinités de liaison des ligands étudié avec la protéine cible 7WPI.

		Score
Molécules présentes dans l'extrait n-hexanique de la résine de pin	Alpha-pinène	**-5.9**
	Camphène	**-6.1**
	Bêta-pinène	**-5.9**
	Pinocarvéol	**-6.0**
	Longifolène	**-7.2**
	Palustrate de méthyle	**-7.6**
	Acide déhydroabiétique	**-8.1**
Référence	Gentamicine	**-7.0**

L'acide déhydroabiétique, le palustrate de méthyle et le longifolène ont montré des affinités de liaison allant de bonnes à modérées avec des scores de docking de -8.1 Kcal/mol, -7.6 Kcal/mol et -7..2 Kcal/mol respectivement, suggérant un profil d'interaction prometteur et une activité inhibitrice potentielle d'enzyme methionyl-tRNA synthetase (MetRS). Gentamicine, en tant que ligand standard, a présentée un score de docking inferieur à celui de la longifolène (-7.0 Kcal/mol). Par contre, les autres molécules (Alpha-pinène, camphène, bêta-pinène et pinocarvéol) ont présenté des affinités de liaison plus faibles, ce qui implique qu'elles pourraient ne pas servir d'inhibiteur efficace de MetRS.

Le tableau suivant résume les différentes physicochimiques des interactions entre les protéines et les ligands **(tableau 11):**

Tableau 16: Les interactions ligand-protéine cible (7WPI).

Protéine cible 7WPI / Ligand Etudié	Résidus de site de liaison											
	PHE A: 276	VAL A: 236	ALA A: 240	ILE A: 273	LEU A: 241	ASP A: 51	PRO A: 11	HIS A: 277	TRP A : 237	HIS A: 23	TYR A: 13	ALA A: 240
Acide déhydroabiétique	+	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-
Longifolène	+	++	++	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Palustrate de méthyle	-	-	+	++	-	+	+	+	-	-	-	-
Gentamicin	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+

+ Liaison hydrogène (liaison hydrogène conventionnelle).	+ Liaison hydrogène (donneur π).	+ Hydrophobe (π-alkyle).
+ Liaison hydrogène (liaison carbone-hydrogène).	+ Hydrophobe (alkyle).	+ Hydrophobe (π-sigma).

+ Hydrophobe (π-π empilé).

La **figure 49,** la **figure 50 et** la **figure 51** démontrent que l'acide déhydroabiétique, le palustrate de méthyle et la longifolène forment des interactions hydrophobes avec PHE 276, VAL 236, ALA 240, ILE 273, LEU 241, ASP 51, PRO 11, HIS 277 **(tableau 11).**

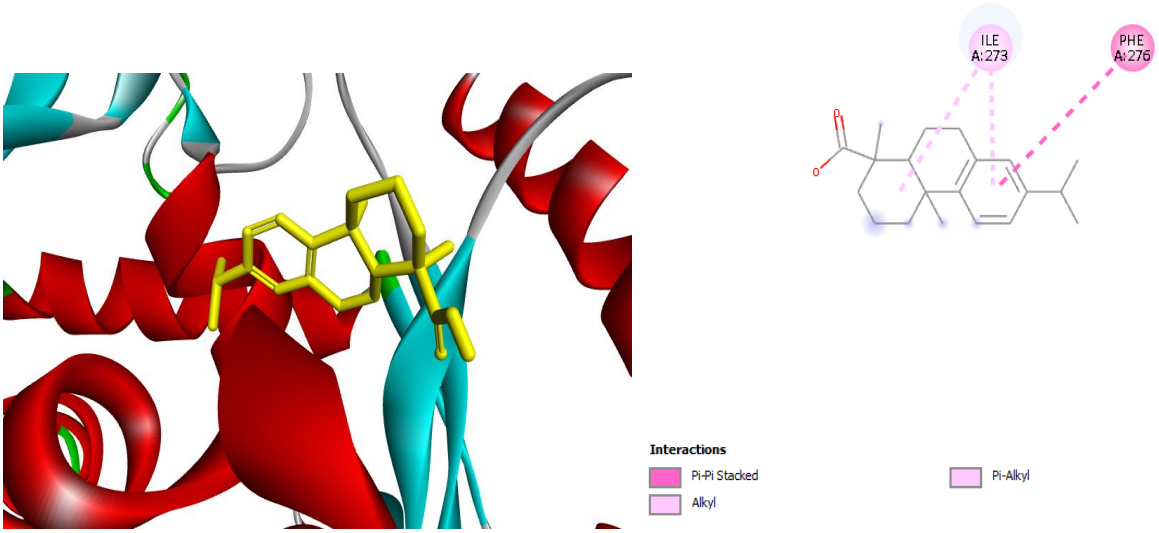


Figure 49: La superposition d'acide déhydroabiétique et les interactions intermoléculaires dans le complexe avec 7WPI.

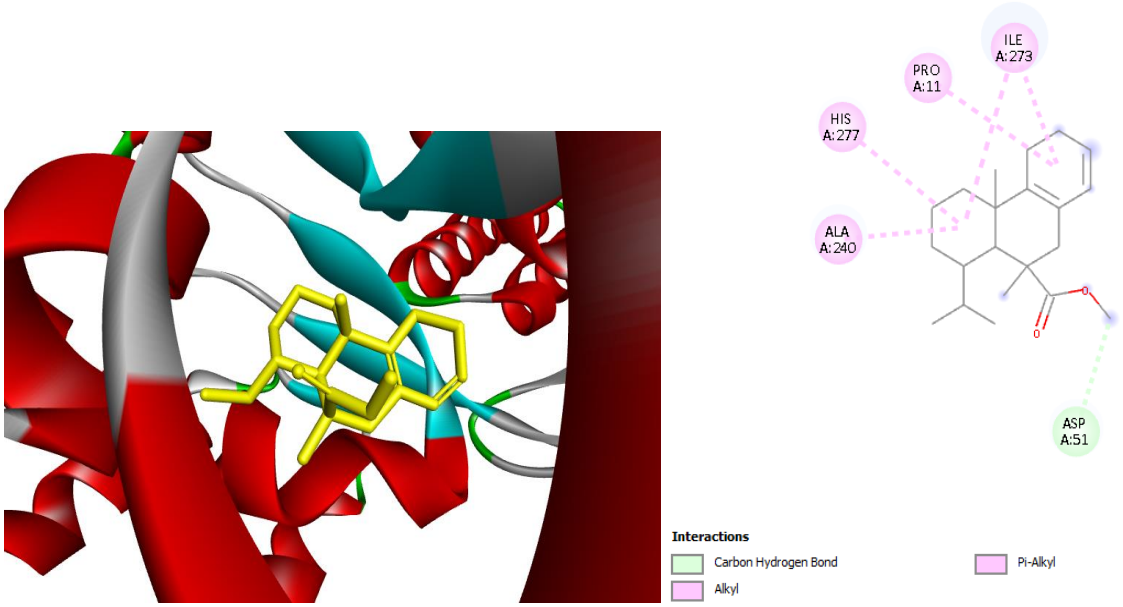


Figure 50: La superposition du palustrate de méthyle et les interactions intermoléculaires dans le complexe avec 7WPI.

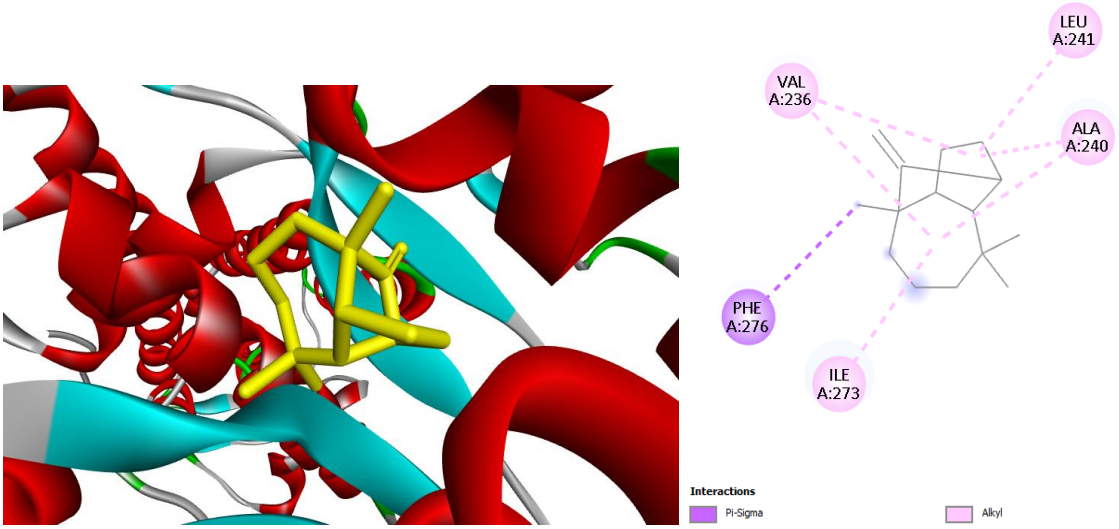


Figure 51: La superposition du longifolène et les interactions intermoléculaires dans le complexe avec 7WPI.

Parallèlement, la **figure 52** montre que le ligand standard gentamicine forme de nombreuses interactions à travers le site de liaison.

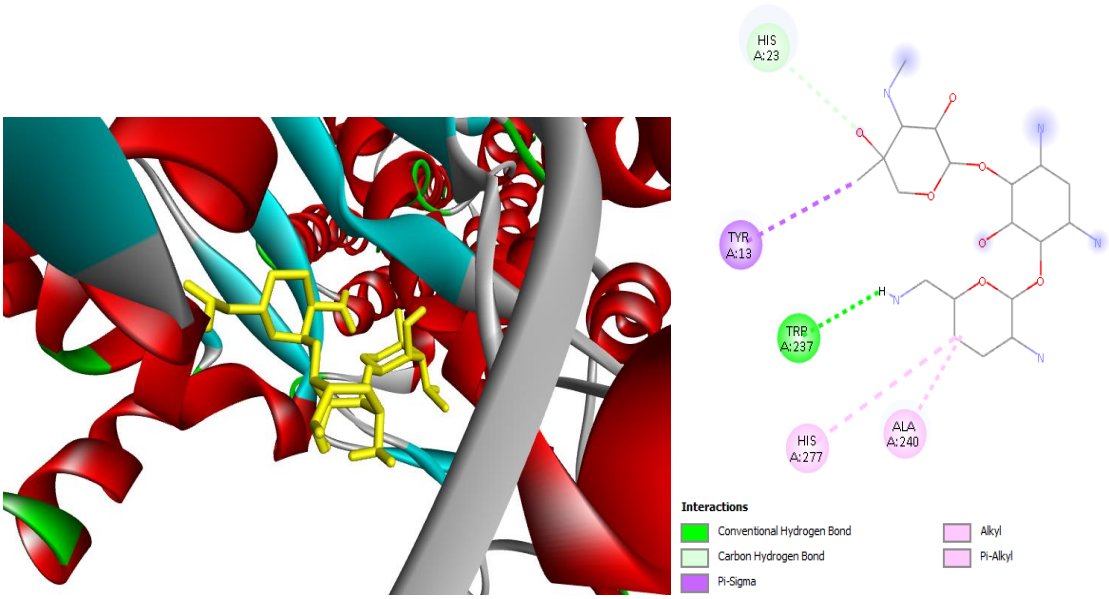


Figure 52: La superposition du molécule de référence; gentamicine et les interactions intermoléculaires dans le complexe avec 7WPI.

Alors, nous avons prédit que l'acide déhydroabiétique, le palustrate de méthyle et le longifolène pouraient agir comme de potentiels inhibiteurs de MetRS.

Par conséquent, les résultats indiquent que ces composés peuvent être responsables de l'activité antibactérienne contre *Staphylococcus aureus* dans l'extrait n-héxanique de la résine de pin en perturbant la fidélité translationnelle et la coordination de la biogenèse des ribosomes avec la synthèse protéique, ce qui peut entraîner la lyse bactérienne **(Deniziak et Barciszewski, 2001).**

III.2. L'activité antifongique (Contre *Fusarium sporotrichioides*)

Tableau 17 : Evaluation des affinités de liaison des ligands étudié avec la protéine cible 3FP0.

		Score
	Alpha-pinène	**-5.6**

Molécules présentes dans l'extrait n-hexanique de la résine de pin	Camphène	**-5.3**
	Bêta-pinène	**-5.5**
	Pinocarvéol	**-5.9**
	Longifolène	**-7.5**
	Palustrate de méthyle	**-7.9**
	Acide déhydroabiétique	**-8.8**
Référence	Voriconazole	**-8.8**

L'acide déhydroabiétique, le palustrate de méthyle et la longifolène ont montré une affinité de liaison avec un score de -8.8 Kcal/mol, -7.9 Kcal/mol et -7.5 Kcal/mol respectivement, suggérant un profil d'interaction prometteur et une activité inhibitrice potentielle d'enzyme TRI3 Trichothecene 15-O-acetyltransferase. Voriconazole, en tant que ligand standard, a présenté une affinité de liaison avec un score de -8.8 Kcal/mol inférieure à celle d'acide déhydroabiétique. Par contre, les autres molécules (Alpha-pinène, camphène, bêta-pinène et pinocarvéol) ont présenté des affinités de liaison plus faibles.

Tableau 18: Les interactions ligand-protéine cible (3FP0).

Protéine cible 3FP0 / Ligand étudié	Résidus de site de liaison											
	GLU A: 417	LEU A: 435	TYR A: 51	ILE A: 39	ILE A: 437	ALA A: 36	HIS A: 186	PRO A: 336	ASN A: 433	PRO A: 434	TYR A: 475	ILE A: 421
Acide déhydroabiétique	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Longifolène	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Palustrate de méthyle	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-
Voriconazole	++	++	-	+	-	-	-	++	+	+	+	+

+ Liaison hydrogène (liaison hydrogène conventionnelle).	+ Liaison hydrogène (donneur π).	+ Hydrophobe (π-alkyle).
+ Liaison hydrogène (liaison carbone-hydrogène).	+ Hydrophobe (alkyle).	+ Hydrophobe (π-sigma).
+ Hydrophobe (π-π empilé).	+ Hydrophobe (amide-π empilé)	+ Électrostatique (anion π).
+ Halogène (fluor).		

La figure 53, la figure 54 et la figure 55 démontrent que l'acide déhydroabiétique, le palustrate de méthyle et la longifolène forment des interactions stables, incluant des interactions hydrophobes, avec les résidus d'acides aminés; LEU 435, TYR 51, ILE 39, ILE 437, ALA 36, HIS 186, l'acide déhydroabiétique forme en plus une interaction électrostatique avec le résidu GLU 417 **(tableau 13).**

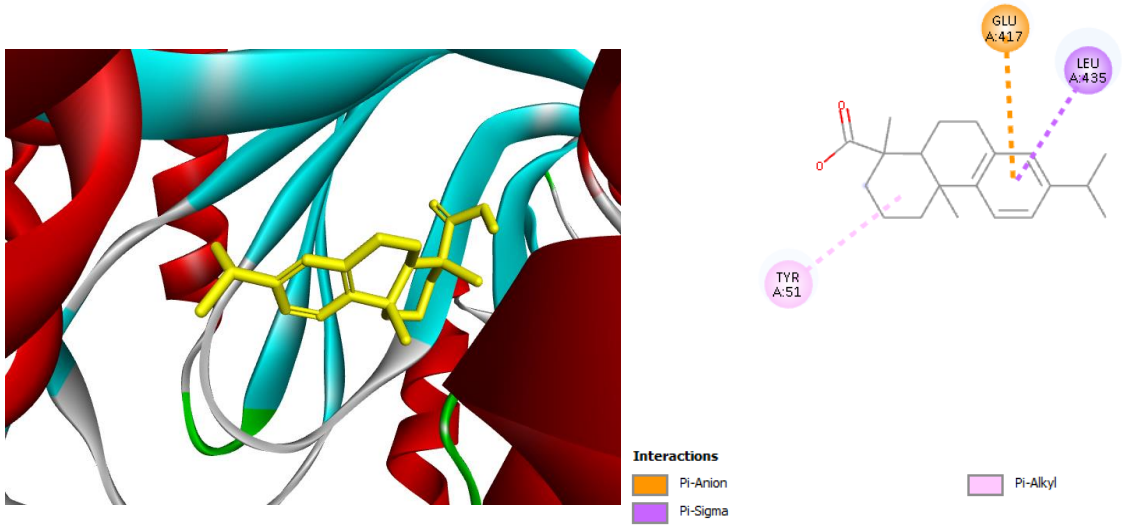


Figure 53: La superposition d'acide déhydroabiétique et les interactions intermoléculaires dans le complexe avec 3FP0.

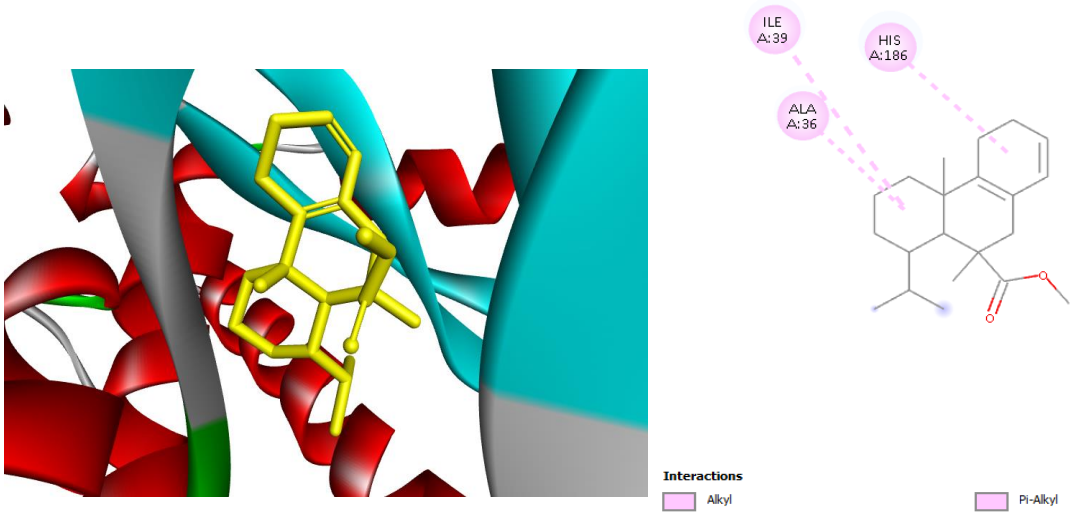


Figure 54 : La superposition du palustrate de méthyle et les interactions intermoléculaires dans le complexe avec 3FP0.

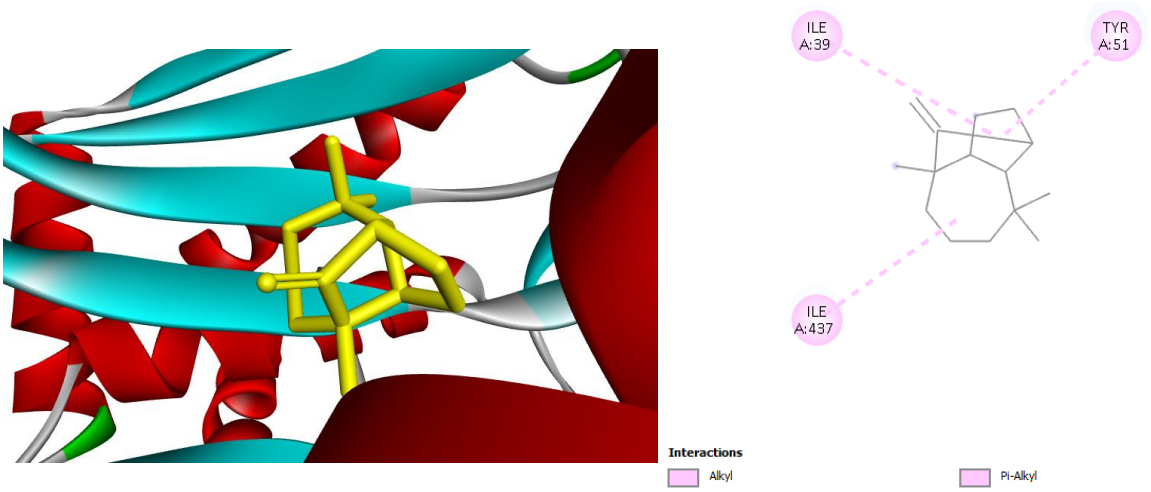


Figure 55: La superposition du longifolène et les interactions intermoléculaires dans le complexe avec 3FP0.

Parallèlement, la **figure 56** montre que le ligand standard; voriconazole; forme de nombreuses interactions à travers le site de liaison, incluant des interactions hydrophobes, électrostatiques, non covalente (liaison halogène) et des liaisons hydrogène .

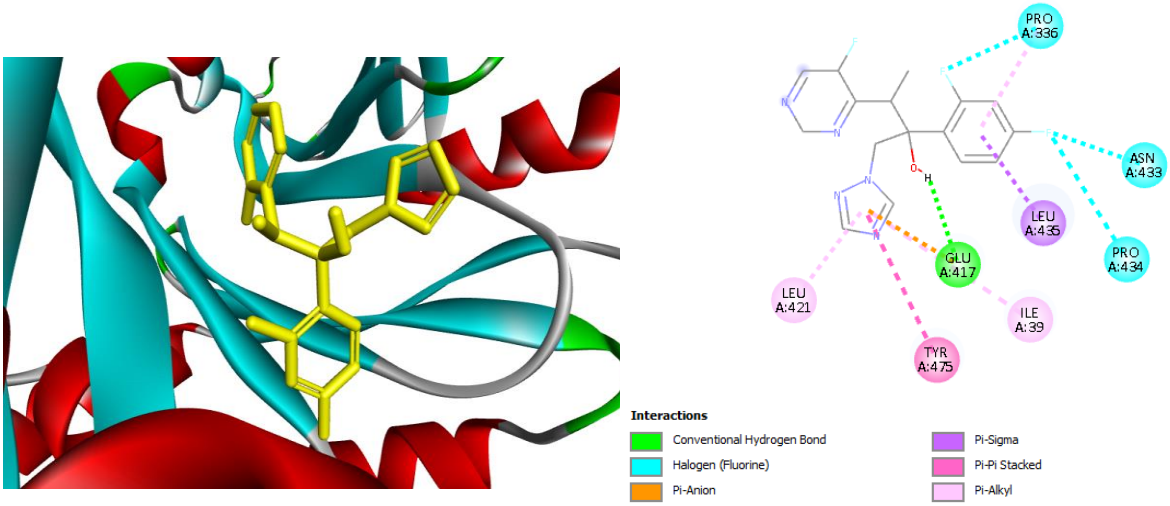


Figure 56: La superposition du molécule de référence; voriconazole et les interactions intermoléculaires dans le complexe avec 3FP0.

Alors, nous avons prédit que l'acide déhydroabiétique, le palustrate de méthyle et le longifolène pouraient agir comme de potentiels inhibiteurs de TRI3.

Par conséquent, les résultats indiquent que ces composés peuvent être responsables de l'activité antifongique contre *Fusarium sporotrichioides* dans l'extrait n-héxanique de la résine de pin, en perturbant la biosynthèse des trichothécènes, conduisant à une réduction de la production des mycotoxines, ainsi une diminution du virulence de ce champignon **(Kakeya et al, 2009).**

III.3. L'activité antiparasitaire (Contre *Trypanosoma brucei)*

Tableau 19 : Evaluation des affinités de liaison des ligands étudié avec la protéine cible 9IFF.

		Score
Molécules présentes dans l'extrait n-hexanique de la résine de pin	Alpha-pinène	**-5.6**
	Camphène	**-5.5**
	Bêta-pinène	**-5.5**
	Pinocarvéol	**-5.7**

	Longifolène	**-6.6**
	Palustrate de méthyle	**-8.2**
	Acide déhydroabiétique	**-8.3**
Référence	Pentamidine	**-8.0**

L'acide déhydroabiétique et le palustrate de méthyle ont montré une affinité modérée de liaison avec un score de -8.3 Kcal/mol et -8.2 Kcal/mol respectivement, suggérant un profil d'interaction prometteur et une activité inhibitrice potentielle d'enzyme trypanothione reductase. Pentamidine, en tant que ligand standard, présente une affinité de liaison proche de celle des composés de l'extrait avec un score de -8.0 Kcal/mol. Par contre, les autres molécules (Alpha-pinène, camphène, longifolène, bêta-pinène et pinocarvéol) ont présenté des affinités de liaison plus faibles.

Tableau 20 : Les interactions ligand-protéine cible (9IFF).

Protéine cible / 9IFF — Ligand étudié	Résidus de site de liaison																			
	TYR D: 455	GLU C: 18	GLU D: 466	ILE C: 339	HIS D: 461	PRO C: 336	THR D: 463	GLU D: 467	VAL C: 58	LYS C: 61	LEU C: 62	LEU D: 399	PRO D: 462	SER C: 178	ALA C: 338	ALA C: 159	ASP C: 327	PHE C: 198	GLY C: 56	CYSC : 57	ILE C: 199
Acide dehydro-abiétique	+	+	+	+++	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palustrate de méthyle	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-

Penta Midine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+++	+

+ Liaison hydrogène (liaison hydrogène conventionnelle).	+ Liaison hydrogène (donneur π).	+ Hydrophobe (π-alkyle).
+ Liaison hydrogène (liaison carbone-hydrogène).	+ Hydrophobe (alkyle).	+ Hydrophobe (π-sigma).
+ Hydrophobe (π-π empilé).	+ Hydrophobe (amide-π empilé)	+ Électrostatique (anion π).

La figure 57 et la figure 58 démontrent que l'acide déhydroabiétique et le palustrate de méthyle forment des interactions stables, incluant des liaisons hydrogène avec TYR 455, GLU 18 et GLU 466, THR 463, GLU 467 respectivement, et des interactions hydrophobes, avec les résidus d'acides aminés; ILE 339, HIS 461, PRO 336 et VAL 58, LYS 61, LEU 62, LEU 399, PRO 462 respectivement, l'acide déhydroabiétique forme en plus une interaction électrostatique avec le résidu GLU 466 **(tableau 15).**

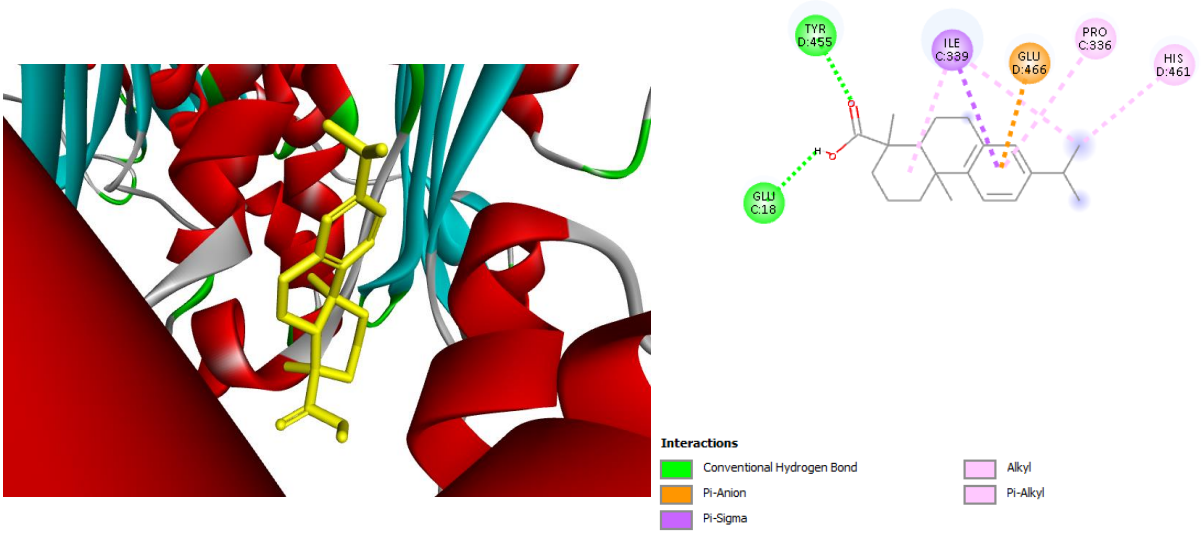


Figure 57: La superposition d'acide déhydroabiétique et les interactions intermoléculaires dans le complexe avec 9IFF.

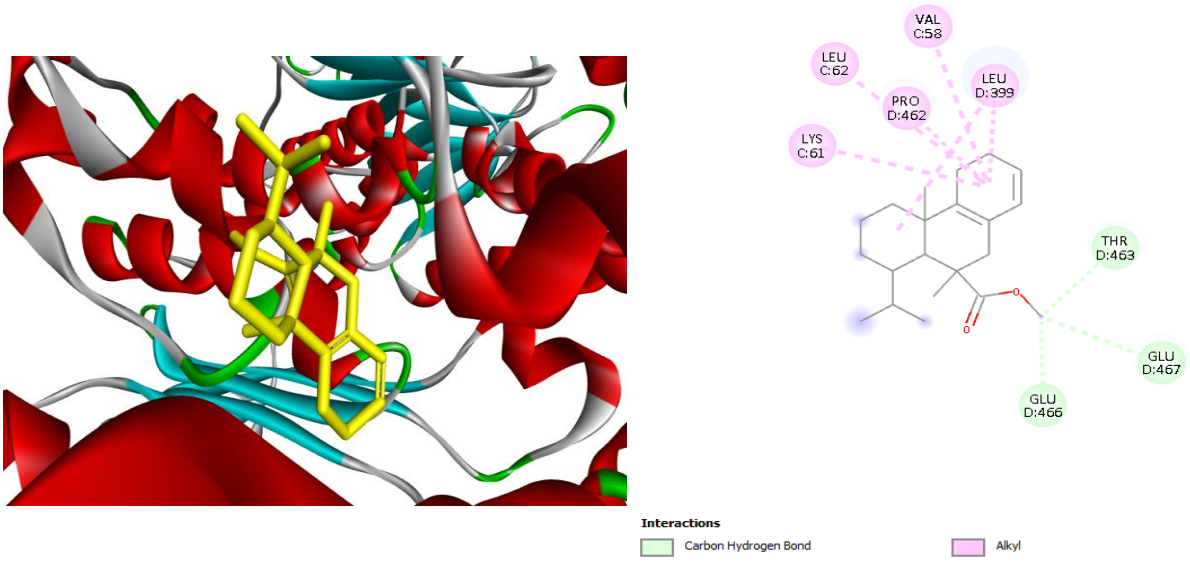


Figure 58: La superposition du palustrate de méthyle et les interactions intermoléculaires dans le complexe avec 9IFF.

Comparativement, la **figure 59** montre que le ligand standard; pentamidine; présente un profil d'interaction avac des résidus d'acides aminés différents de ceux impliqués dans les intéractions observés avec les composés de l'extrat de résine étudié.

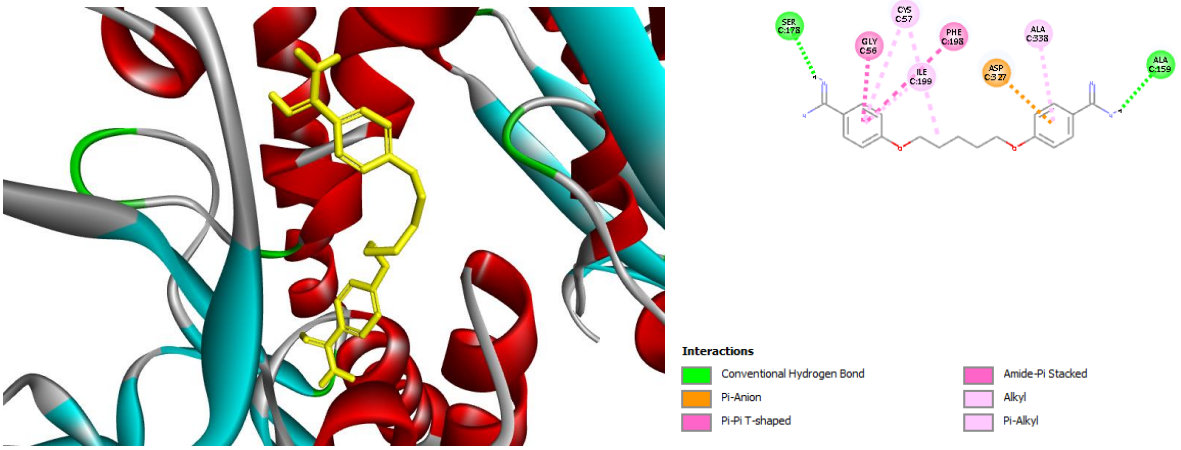


Figure 59: La superposition du molécule de référence; pentamidine et les interactions intermoléculaires dans le complexe avec 9IFF.

Alors, nous avons prédit que l'acide déhydroabiétique et le palustrate de méthyle pouraient agir comme de potentiels inhibiteurs de trypanothione reductase.

Par conséquent, les résultats indiquent que ces composés pourraient présenter une activité antiparasitaire potentielle contre *Trypanosoma brucei***,** en entraînant une accumulation de stress oxydatif létal pour le parasite, conduisant à sa mort (Jockers-Scherübl et al, 1989; Khan, 2007).

III.4. L'activité anti-inflammatoire

Tableau 21 : Evaluation des affinités de liaison des ligands étudié avec la protéine cible 4PH9.

		Score
Molécules présentes dans l'extrait n-hexanique de la résine de pin	Alpha-pinène	**-6.4**
	Camphène	**-6.5**
	Bêta-pinène	**-6.5**
	Pinocarvéol	**-6.8**
	Longifolène	**-6.3**
	Palustrate de méthyle	**-6.5**
	Acide déhydroabiétique	**-8.4**
Référence	Celecoxib	**-7.7**

L'acide déhydroabiétique a montré une affinité modérée de liaison avec un score de -8.4 Kcal/mol, suggérant un profil d'interaction prometteur et une activité inhibitrice potentielle d'enzyme cyclooxygenase-2. Celecoxib, en tant que ligand standard ciblant spécifiquement cette protéine; COX-2 **(Gong et al., 2012),** présente une affinité de liaison inférieure à celle d'acide déhydroabiétique avec un score de -7.7 Kcal/mol, cela contribue à valider le protocol

de docking. Par contre, les autres molécules (Palustrate de méthyle, Alpha-pinène, camphène, longifolène, bêta-pinène et pinocarvéol) ont présenté des affinités de liaison plus faibles.

Tableau 22 : Les interactions ligand-protéine cible (4PH9).

Protéine cible 4PH9 / Ligand étudié	Résidus de site de liaison														
	GLU A: 458	ARG A: 457	LYS A: 460	LEU A: 172	PRO A: 163	PHE A: 211	HIS A: 208	LYS A: 212	PRO A: 219	ASN A: 383	HIS A: 387	GLN A: 455	THR A: 213	VAL A: 448	ALA A: 451
Acide dehydro abiétique	++	+ +	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
celecoxib	-	-	-	-	-	+	+	+	+	++	+++	+	+	++	+

+ Liaison hydrogène (liaison hydrogène conventionnelle).	+ Liaison hydrogène (donneur π).	+ Hydrophobe (π-alkyle).
+ Liaison hydrogène (liaison carbone-hydrogène).	+ Hydrophobe (alkyle).	+ Halogène (fluor).

La figure 60 démontre que l'acide déhydroabiétique forme des liaisons hydrogene et des interactions hydrophobes avec les résidus d'acides aminés; GLU 458, ARG 457, LYS 460, LEU 172 et PRO 163 **(tableau 17).**

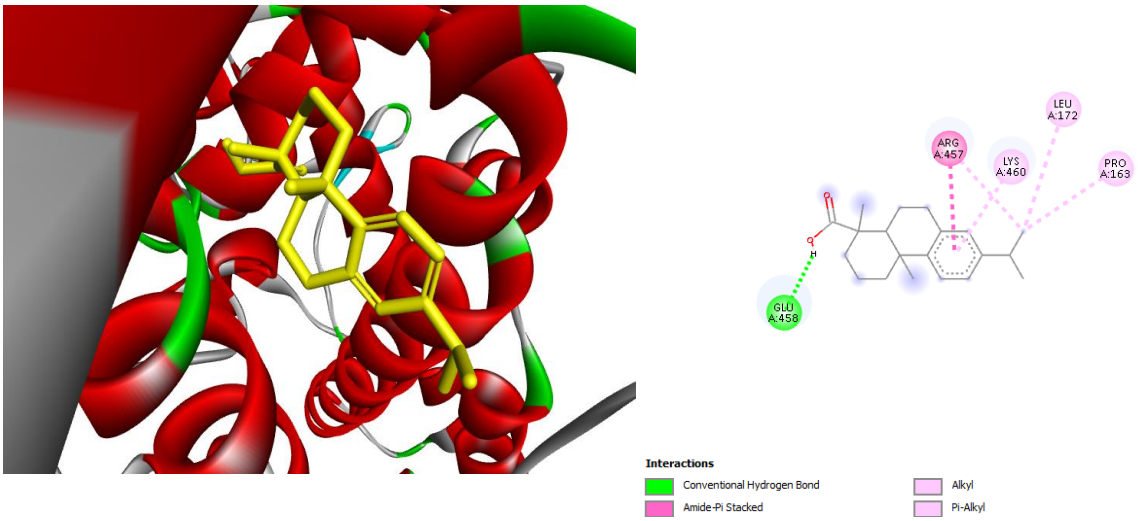


Figure 60 : La superposition d'acide déhydroabiétique et les interactions intermoléculaires dans le complexe avec 4PH9.

Comparativement, la **figure 61** montre que le ligand standard; celecoxib; présente un profil d'interaction avac des résidus d'acides aminés différents de ceux impliqués dans les intéractions observés avec les composés de l'extrat de résine étudié.

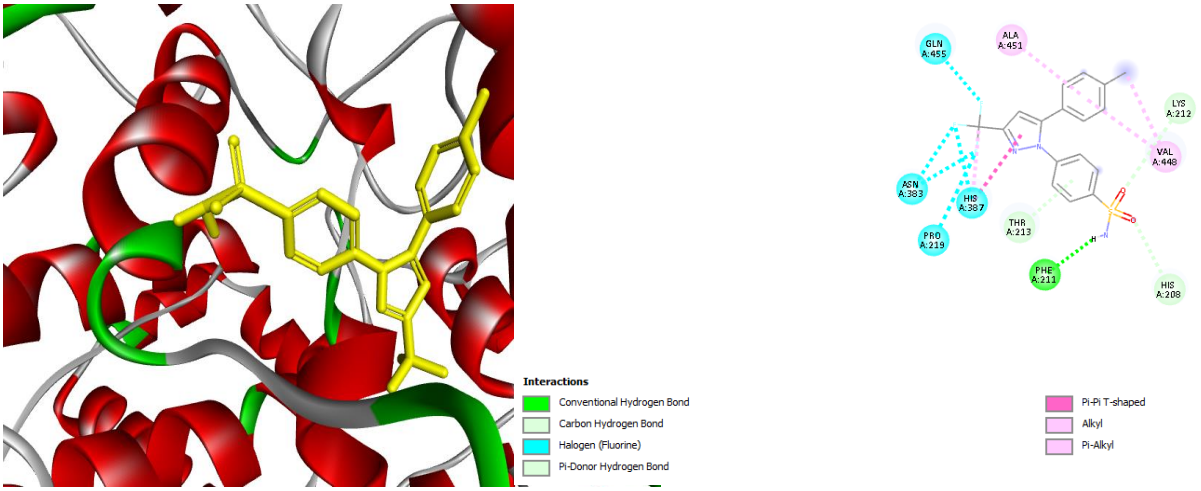


Figure 61: La superposition du molécule de référence; pentamidine et les interactions intermoléculaires dans le complexe avec 4PH9.

Alors, nous avons prédit que l'acide déhydroabiétique pourrait agir comme de potentiel inhibiteur de COX-2.

Par conséquent, les résultats indiquent que ce composé pourrait présenter une activité anti-inflammatoire potentielle**,** en entraînant une diminution de la synthèse des prostaglandines, ce qui conduit à une réduction des processus inflammatoire **(Gong et al, 2012).**

Globalement, les résultats d'évaluation des scores de docking et des interactions protéine cible-ligand nous ont permis d'atteindre le premier objectif de notre étude, qui consistait à prédire une identification des composés de l'extrait résinique étudié responsables de l'activité antibactérienne contre *Bacillus subtilis* et contre *Staphylococcus aureus* et de l'activité antifongique contre *Fusarium sporotrichioides* (l'acide déhydroabiétique, le palustrate de méthyle et la longifolène). Par ailleurs, l'acide déhydroabiétique a montré en plus des propriétés antiparasitaire contre *Trypanosoma brucei* et des propriétés anti-inflammatoire, ainsi que le

palustrate de méthyle a montré en plus des propriétés antiparasitaire contre *Trypanosoma brucei*.

IV. Evaluation in silico de l'ADMET

L'analyse ADMEt a été réalisée uniquement sur les composés de l'extrai n-hexanique de la résine de pin étudié, qui ont montré les affinités de liaisons les plus élevées envers les cibles protéines, notamment; l'acide déhydroabiétique, le palustrate de méthyle et la longifolène. Cela a pour objectif d'évaluer leurs propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques.

Tableau 23 : Propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques d'acide déhydroabiétique, de palustrate de méthyle et de longifolène **(SwissADME Web server, s. d.)**.

	Composé / Propriété	Acide dehydrobiétique	Palustrate de méthyle	Longifolène
propriétés physicochimiques	**Poids moléculaire (g/mol) / (Da)**	300.44	316.48	204.35
	Nombre de donneurs de liaisons hydrogène	1	0	0
	Nombre d'accepteurs de liaisons hydrogènes	2	2	0
	Log P	4.76	3	4.83
propriétés pharmacocinétiques	**Perméabilité de BHE**	Oui (BHE+)	Oui (BHE+)	Non (BHE-)
	Absorption GI	Forte (GI+)	Forte (GI+)	Faible (GI-)
	Inhibiteur du CYP1A2	Temporairement indisponible	Temporairement indisponible	Temporairement indisponible
	Inhibiteur du CYP2C19	Temporairement indisponible	Temporairement indisponible	Temporairement indisponible

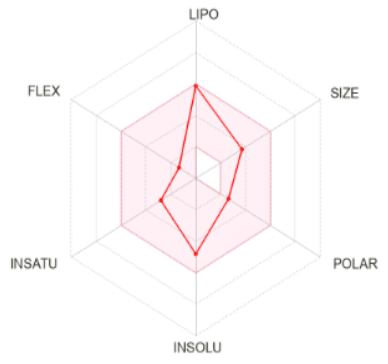
	Inhibiteur du CYP2C9	Temporairement indisponible	Temporairement indisponible	Temporairement indisponible
	Inhibiteur du CYP2D6	Temporairement indisponible	Temporairement indisponible	Temporairement indisponible
	Inhibiteur du CYP3A4	Temporairement indisponible	Temporairement indisponible	Temporairement indisponible

Les résultats du serveur SwissADME obtenus selon la règle de Lipinski montrent que les composés (la longifolène, le palustrate de méthyle et l'acide déhydroabiétique) respectent l'ensemble des critères définissant la "drug-likeness", concernant le poids moléculaire PM (valeur modéré), la lipophilicité Log P (dans les limites recommandées), ainsi que le nombre de donneurs HBD et d'accepteurs HBA de liaisons hydrogène (dans les limites recommandées), cela favorise la perméabilité membrane et l'absorption intestinale. Tandis que, le nombres des donneurs et d'accepteurs de liaisons hydrogène est faibles (ou absense concernant la longifolène) indiquant un caractère faiblement polaire (susceptible d'influencer la solubilité aqueuse).

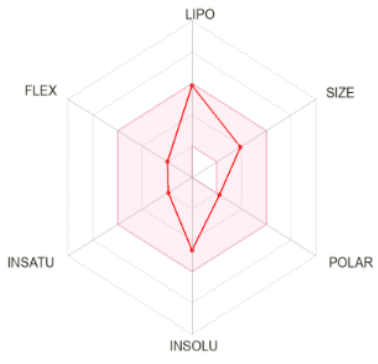
Contrairement au longifolène, l'acide déhydroabiétique et le palustrate de méthyle présente une forte absorption gastro-intestinale (GI+), ainsi qu'ils peuvent traverser la barrière hémato-encépalique (BHE+). Ces propriétés pharmacocinétiques sont visualisé dans le modèle BOILED-Egg (**figure 63).**

L'absence de données sur les CYP450 ne permet pas d'évaluer le potentiel d'interaction métabolique.

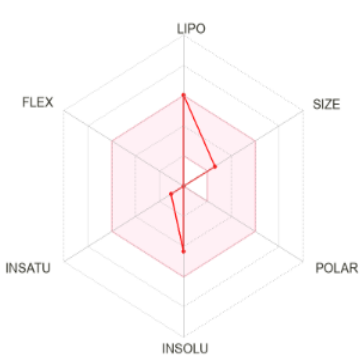
Alors, l'acide déhydroabiétique, le palustrate de méthyle et la longifolène présentent un équilibre physicochimique visualisé dans le diagramme radar de la biodisponibilité **(figure 62),** tandis que seul l'acide déhydroabiétique et le palustrate de méthyle présentent un profil



Acide dehydroabiétique



Palustrate de methyle



Longifolène

pharmacocinétique favorable suggérant un bon potentiel en tant que condidats médicaments administrable par voie orale.

Figure 62: Diagramme radar de la biodisponibilité d'acide déhydroabiétique, de palustrate de méthyle et de longifolène **(SwissADME Web server, s. d.)**.

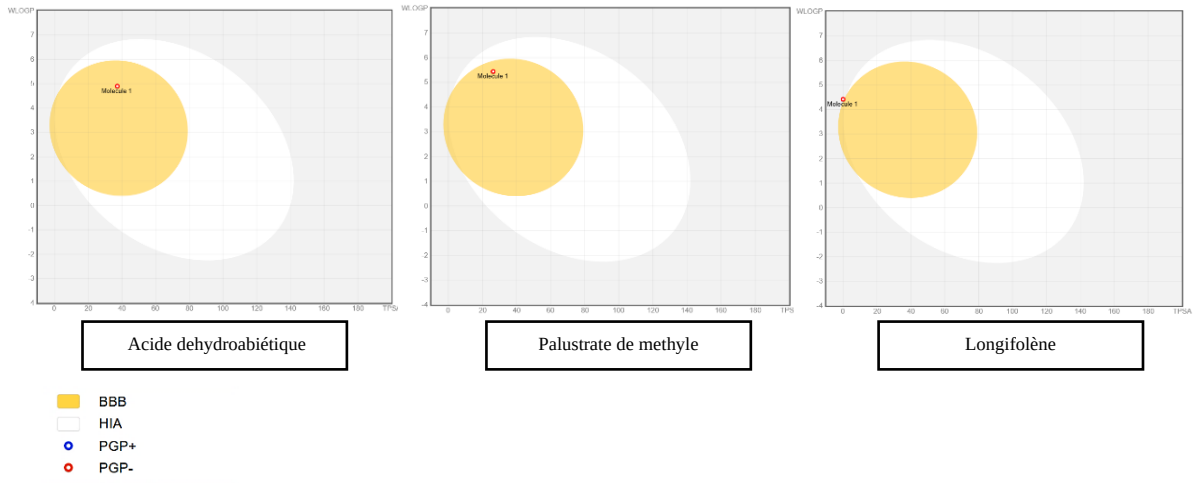


Figure 63 : Model BOILED Egg d'acide déhydroabiétique, de palustrate de méthyle et de longifolène **(SwissADME Web server, s. d.)**.

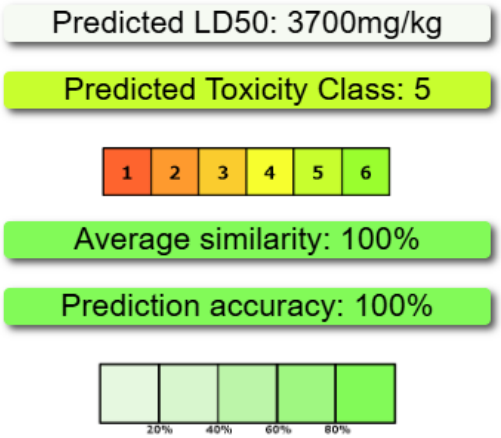
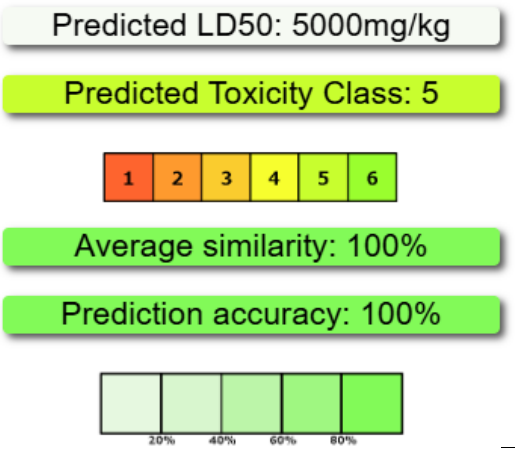
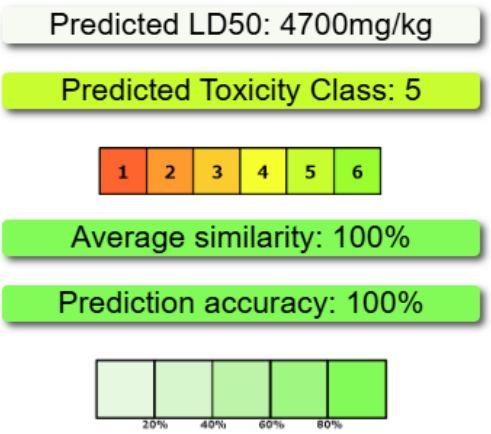
V. Evaluation in silico de la prédiction toxicologique

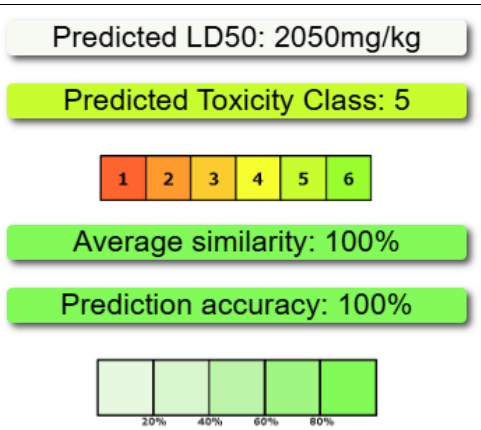
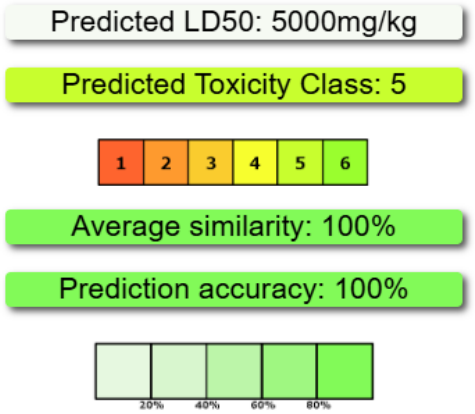
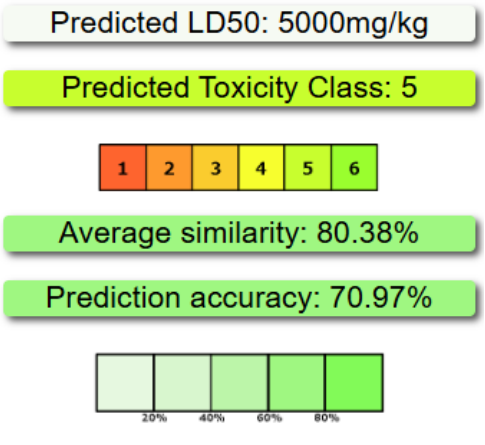
Cette évaluation a été réalisée à l'aide du serveur ProTox-3.0. En effet, meme les composés présentant une bonne activité pharmacologique peuvent etre éliminés en raison de leurs effet indésirable sur l'organisme.

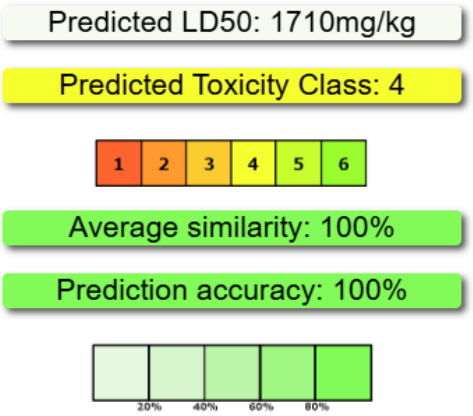
Dans ce travail, le profil de toxicité de l'ensemble des composés de l'extrait n-héxanique de la résine de pin étudié a été évalué, afin d'obtenir une vue générale de leurs propriétés toxicologiques.

Ensuite, une étude plus approfondie a été menée sur les molécules présentant les meilleures affinités de liaison ainsi qu'un profil pharmacocinétique favorable, afin d'évaluer leurs effets potentiels sur l'organisme, notamment la LD50 et les différentes toxicités spécifiques aux organes, notamment les plus critiques mentionnées dans **(le chapitre II);** la cardiotoxicité, l'hépatotoxicité, la neurotoxicité, la néphrotoxicité, la cancérogénicité.

Tableau 24 : Classification de la toxicité des composés présents dans l'extrait résinique étudié **(ProTox 3.0 Web Server, s. d.)**.

Molécule	Résultats du test
Alpha-Pinene	
Camphène	
Bêta-pinène	

Pinocarvéol	
Longifolène	
Palustrate de méthyle	

Acide déhydroabiétique	

Les résultats du serveur ProTox-3.0 montrent que la plupart des composés de l'extrait n-héxanique de la résine de pin étudié (Alpha-pinène, camphène, bêta-pinène, pinocarvéol, longifolène et palustrate de méthyle) appartiennent à la classe V, indiquant une faible toxicité prédite et un profil de sécurité relativement favorable. En revanche, l'acide déhydroabiétique a été classé dans la classe VI, ce qui suggère une toxicité légèrement plus élevée par rapport aux autres composés d'extrait résinique étudié.

Tableau 25 : Profil toxicologique (les types critiques de toxicité) d'acide déhydroabiétique, de palustrate de méthyle et de longifolène **(ProTox 3.0 Web Server, s. d.)**.

Composé / **Type de toxicité**	**Acide déhydroabiétique**	**Longifolène**	**Metyl palustrate**
Cardiotoxicité	Inactive	Inactive	Inactive
Hépatotoxicité	Inactive	Inactive	Inactive
Neurotoxicité	Inactive	Active	Inactive
Néphrotoxicité	Inactive	Inactive	Inactive
Cancérogénicité	Inactive	Inactive	Inactive

Les résultats du serveur ProTox-3.0 montrent que le profil toxicologique d'acide déhydroabiétique, de palustrate de méthyle et de longifolène est globalement favorable, avec tous des toxicités critiques prédites comme inactive, suggérant un faible risque toxicologique. Cependant, la longifolène présente une neurotoxicité indiquant un risque potentiel.

Conclusion et Perspectives

L'objectif principal de ce travail était d'identifier in silico les molécules bioactives présentes dans l'extrait n-hexane de la résine de pin étudié, susceptibles d'être responsables des activités antibactériennes contre *Bacillus subtilis* et contre *Staphylococcus aureus* ainsi que des activités antifongiques contre *Fusarium sporotrichioides*, et d'autre côté afin de prédire d'autres propriétés biologiques potentielles, notamment des propriétés antiparasitaires contre *Trypanosoma brucei* et des propriétés anti-inflammatoires. Une approche de criblage virtuel a été adoptée, combinant le docking moléculaire pour prédire le mode d'interactions protéine-ligand et l'évaluation des propriétés ADMET à l'aide du serveur SwissADME ainsi que l'analyse du profil toxicologique à l'aide du serveur Pro Tox.

L'analyse phytochimique d'extrait végétal étudié (extrait n-hexane de la résine de pin) par GC-MS a permis l'identification et la quantification des molécules présentes lesquelles : l'Alpha-pinène, le camphène, la bêta-pinène, le pinocarvéol, la longifolène, le palustrate de méthyle et l'acide déhydroabiétique.

La fiabilité du protocole de docking a été évaluée à l'aide d'une approche de re-docking, les valeurs de RMSD acceptable ont confirmé la validité du protocole d'amarrage. Les protéines cibles dans les activités étudiées; Méthionyl-tRNA synthetase "7WPI" (activité antibactérienne contre *Staphylococcus aureus*), Ferrochelatase "1C1H" (activité antibactérienne contre *Bacillus subtilis*), Trichothecene 15-O-acetyltransferase "3FP3" (activité antifongique contre *Fusarium sporotrichioides*), Trypanothione reductase "9IFF" (activité antiparasitaire contre *Trypanosoma brucei*), Cyclooxygenase-2 "4PH9" (activité anti-inflammatoire).

Les résultats de l'étude de docking des molécules présentes dans l'extrait n-hexane de la résine de pin (ligands) et les protéines cibles (récepteurs), montrent que les composés de l'extrait résinique étudié qui seraient susceptibles d'être responsables de l'activité antibactérienne contre *Bacillus subtilis* et contre *Staphylococcus aureus* ainsi que de l'activité antifongique contre *Fusarium sporotrichioides* sont les suivants : l'acide déhydroabiétique, le palustrate de méthyle et la longifolène. Par ailleurs, l'acide déhydroabétique a montré, outre ses propriétés précidentes des propriétés antiparasitaires contre *Trypanosoma brucei* et des propriétés anti-inflammatoires, alors que le palustrate de méthyle a montré que des propriétés antiparasitaires contre *Trypanosoma brucei*. En revanche, l'alpha-pinène, le camphène, le bêta-pinène et le pinocarvéol n'ont montré aucune activité en ce qui concerne les propriétés biologiques étudiées.

Une analyse ADMET a été réalisée exclusivement sur les composés de l'extrait résinique qui présentent les affinités de liaisons les plus élevées envers les protéines cibles. Il s'agit de l'acide déhydroabiétique, le palustrate de méthyle et la longifolène qui présentent un équilibre physico-chimique ; toutefois, seul l'acide déhydroabiétique et le palustrate de méthyle présentent un profil pharmacocinétique favorable suggérant un bon potentiel en tant que candidats médicaments administrable par voie orale.

Après avoir réalisé une analyse de toxicité, on a estimé que les composés d'extrait résinique étudié présentent une faible toxicité et un profil de sécurité relativement favorable. Une étude plus approfondie a été menée sur l'acide déhydroabiétique, le palustrate de méthyle et la longifolène afin d'évaluer leurs différentes toxicités spécifiques aux organes, en particulier les plus critiques; la cardiotoxicité, l'hépatotoxicité, la neurotoxicité, la néphrotoxicité, la cancérogénicité. Toutes les propriétés toxiques critiques ont été jugées inactives. Cependant, la longifolène présente une neurotoxicité indiquant la présence d’un risque.

Enfin, l'étude met en évidence l'importance des outils informatiques de criblage virtuel : docking moléculaire, analyses ADMET et toxicité. Cependant, elle est limitée par sa dépendance à des prédictions in silico, une validation expérimentale future par des études (in vitro) et (in vivo) est essentielle pour confirmer les comportements pharmacocinétiques et les potentiels thérapeutiques des composés identifiés. De ce fait la combinaison des méthodologies computationnelles modernes avec une validation expérimentale rigoureuse, conduit à une réduction considérablement de la durée et les coûts de la recherche et permis de découvrir des médicaments plus efficaces.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

Agarwal, S., & Mehrotra, R. (2016). An overview of molecular docking. JSM Chemistry, 4(2), 1024–1028.

Allenspach, M., & Steuer, C. (2021). α-Pinene: A never-ending story. Phytochemistry, 190, 112857. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2021.112857

Alonso-Esteban, J. I., Carocho, M., Barros, D., Velho, M. V., Heleno, S., & Barros, L. (2022). Chemical composition and industrial applications of Maritime pine (Pinus pinaster Ait.) bark and other non-wood parts. *Reviews in Environmental Science and Bio/Technology*, *21*(3), 583-633. https://doi.org/10.1007/s11157-022-09624-1

Atanasov, A. G., Waltenberger, B., Pferschy-Wenzig, E.-M., Linder, T., Wawrosch, C., Uhrin, P., Temml, V., Wang, L., Schwaiger, S., Heiss, E. H., Rollinger, J. M., Schuster, D., Breuss, J. M., Bochkov, V., Mihovilovic, M. D., Kopp, B., Bauer, R., Dirsch, V. M., & Stuppner, H. (2015). Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products : A review. *Biotechnology Advances*, *33*(8), 1582-1614. https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2015.08.001

Atkins, P. W. (1999). *Chimie physique* (6e éd.). De Boeck Université.

Banerjee, P., Kemmler, E., Dunkel, M., & Preissner, R. (2024). ProTox 3.0 : A webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research*, *52*(W1), W513-W520. https://doi.org/10.1093/nar/gkae303

Beautrait, A. (2008). Développement et validation de la plateforme de criblage virtuel (Thèse de doctorat en chimie informatique et théorique, Université Henri Poincaré – Nancy I, France). 122 p.

Bencheikh, B. (2023). *Criblage in silico des inhibiteurs du SARS CoV 2 par docking moléculaire et QSAR* [Thèse de doctorat]. Université 8 Mai 1945 Guelma. 122p.

Berman, H. M. (2000). The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*, *28*(1), 235-242. https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235

Bidouil, C. (2012). *Modélisation moléculaire de l'acétylation de la quercétine par des lipases : Étude des interactions enzyme-substrat* [Thèse de doctorat]. Université de Lorraine. 216p.

BIOVIA, D. S. (s. d.). *Discovery Studio Visualizer* (Version 2025) [Logiciel].

Bissantz, C., Kuhn, B., & Stahl, M. (2010). A Medicinal Chemist's Guide to Molecular Interactions. *Journal of Medicinal Chemistry*, *53*(14), 5061-5084. https://doi.org/10.1021/jm100112j

Bolonio, D., Sánchez-Canales, M., Jiménez-Oyola, S., Ortega, M. F., Donoso, D., García-Martínez, M.-J., Lapuerta, M., & Canoira, L. (2022). Techno-economic, life cycle, and environmental cost assessment of biojet fuel obtained from *Pinus pinaster* by turpentine hydrogenation. *Sustainable Energy & Fuels*, *6*(10), 2478-2489. https://doi.org/10.1039/D2SE00275B

Bonvin, A. M. (2006). Flexible protein–protein docking. *Current Opinion in Structural Biology*, *16*(2), 194-200. https://doi.org/10.1016/j.sbi.2006.02.002

Boobis, A., Gundert-Remy, U., Kremers, P., Macheras, P., & Pelkonen, O. (2002). In silico prediction of ADME and pharmacokinetics. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *17*(4-5), 183-193. https://doi.org/10.1016/S0928-0987(02)00185-9

Boucherit, H. (2012). *Étude théorique des interactions intervenant dans l'inhibition de la méthionine aminopeptidase de Mycobacterium tuberculosis par diverses molécules* (Thèse de magister en biologie cellulaire et moléculaire). Université Mentouri Constantine, Algérie. 110p.

Bouguela, R., & Boukhalfa, H. (2021). *Docking moléculaire in silico et propriétés ADMET de certains composants d'huile de graines de Lepidium sativum contre l'acétylcholinestérase pour le traitement de la maladie d'Alzheimer*. [Mémoire de master]. Université Frères Mentouri Constantine 1. 98p.

Buronzo, A. (2008). Grand guide des huiles essentielles. Hachette Pratique, 254 p.

Cao, Y., Zhang, R., Liu, W., Zhao, G., Niu, W., Guo, J., Xian, M., & Liu, H. (2019). Manipulation of the precursor supply for high-level production of longifolène by metabolically engineered Escherichia coli. *Scientific Reports*, *9*(1), 95. https://doi.org/10.1038/s41598-018-36495-w

Carman, R., & Marty, R. (1969). Diterpenoids. XXIII. The synthesis of the C4 epimers of methyl abietate, palustrate de méthylee, and methyl dehydroabietate. *Australian Journal of Chemistry*, *22*(12), 2693-2696. https://doi.org/10.1071/CH9692693

Chandrasekaran, B., Abed, S. . N., Al Attraqchi, O., Kuche, K., & Tekade, R. . K. (2018). Computer aided prediction of pharmacokinetic (ADMET) properties. In *Dosage Form Design Parameters* (Vol. 2, p. 731-755). Academic Press.

Chang, C. Y., & Schiano, T. D. (2007). Review article : Drug hepatotoxicity. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *25*(10), 1135-1151. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03307.x

Chaves, B. J., & Tadi, P. (2026). Gentamicin. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557550/

Cole, J. C., Groom, C. R., Korb, O., McCabe, P., & Shields, G. P. (2016). Knowledge-Based Optimization of Molecular Geometries Using Crystal Structures. *Journal of Chemical Information and Modeling*, *56*(4), 652-661. https://doi.org/10.1021/acs.jcim.5b00712

Cox, P. B., & Gupta, R. (2022). Contemporary Computational Applications and Tools in Drug Discovery. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, *13*(7), 1016-1029. https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.1c00662

Cunningham, A. (2009). Estado actual de la resinación en el mundo. In Proceedings of the XIII World Forestry Congress. Buenos Aires, Argentina.

Cunningham, A. (2012). Pine resin tapping techniques used around the world. In *Pine Resin : Biology, Chemistry and Applications* (p. 18). Research Signpost.

Cuvillon, P., & Viel, E. (2002). Anti-inflammatoires non stéroïdiens anti-COX-2. Une nouvelle approche thérapeutique de la douleur aiguë ? *Le Courrier de l'Algologie*, (1), 19-23.

Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME : A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, *7*(1), 42717. https://doi.org/10.1038/srep42717

Dearden, J. C. (2007). *In silico* prediction of ADMET properties : How far have we come? *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, *3*(5), 635-639. https://doi.org/10.1517/17425255.3.5.635

Dekkiche, Z., & Benaiche, S. (2018). *Modélisation par docking moléculaire de l'interaction enzyme-inhibiteur : Cas de la tyrosine kinase JAK2 en tant que cible thérapeutique impliquée dans les pathologies du sang* [Mémoire de master]. Université Mentouri Constantine. 93p.

Deniziak, M. A., & Barciszewski, J. (2001). Methionyl-tRNA synthetase. *Acta Biochimica Polonica*, *48*(2), 337-350.

Domagalski, M. J., Zheng, H., Zimmerman, M. D., Dauter, Z., Wlodawer, A., & Minor, W. (2014). The Quality and Validation of Structures from Structural Genomics. In Y. W. Chen (Éd.), *Structural Genomics* (Vol. 1091, p. 297-314). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-691-7_21

Espinel-Ingroff, A., Boyle, K., & Sheehan, D. J. (2001). In vitro antifungal activities of voriconazole and reference agents as determined by NCCLS methods : Review of the literature. *Mycopathologia*, *150*(3), 101-115. https://doi.org/10.1023/A:1010954803886

Fahn, A. (1979). *Secretory Tissues in Plants*. Academic Press. 302p.

Farjon, A. (1996). Biodiversity of Pinus (Pinaceae) in Mexico : Speciation and palaeo-endemism. *Botanical Journal of the Linnean Society*, *121*(4), 365-384. https://doi.org/10.1111/j.1095-8339.1996.tb00762.x

Ferrari, A. M., Wei, B. Q., Costantino, L., & Shoichet, B. K. (2004). Soft Docking and Multiple Receptor Conformations in Virtual Screening. *Journal of Medicinal Chemistry*, *47*(21), 5076-5084. https://doi.org/10.1021/jm049756p

Ferreira, G. C. (1999). Ferrochelatase. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, *31*(10), 995-1000. https://doi.org/10.1016/S1357-2725(99)00066-7

Gerschel A. Liaisons intermoléculaires : Les forces en jeu dans la matière condensée. 2ème éd., EDP Sciences: Paris, 2012.

Giordani, C., Marin, G. . H., Perez, D., Soraci, A. L., & Errecalde, J. (2017). Mechanism of action of drugs with activity against multicellular parasites. *V*, *51*(4), 294-316.

Gore, S., Sanz García, E., Hendrickx, P. M. S., Gutmanas, A., Westbrook, J. D., Yang, H., Feng, Z., Baskaran, K., Berrisford, J. M., Hudson, B. P., Ikegawa, Y., Kobayashi, N., Lawson, C. L., Mading, S., Mak, L., Mukhopadhyay, A., Oldfield, T. J., Patwardhan, A., Peisach, E., … Kleywegt, G. J. (2017). Validation of Structures in the Protein Data Bank. *Structure*, *25*(12), 1916-1927. https://doi.org/10.1016/j.str.2017.10.009

Gschwend, D. A., Good, A. C., & Kuntz, I. D. (1996). Molecular docking towards drug discovery. *Journal of Molecular Recognition*, *9*(2), 175–186.

Hachlafi, N. E., Aanniz, T., Menyiy, N. E., Baaboua, A. E., Omari, N. E., Balahbib, A., Shariati, M. A., Zengin, G., Fikri-Benbrahim, K., & Bouyahya, A. (2023). *In Vitro* and *in Vivo* Biological Investigations of Camphène and Its Mechanism Insights : A Review. *Food Reviews International*, *39*(4), 1799-1826. https://doi.org/10.1080/87559129.2021.1936007

Hamdaoui, N., & Hedoud, H. (2019). *Évaluation de quelques activités biologiques d'un extrait préparé à partir de la plante Plantago albicans L.* [Mémoire de Master]. Université Echahid Hamma Lakhdar. 98p.

Harris, C. C. (1976). The carcinogenicity of anticancer drugs: A hazard in man. Cancer, 37(S2), 1014–1023. https://doi.org/10.1002/1097-0142(197602)37:2+

Hartiningtias, D., Fulé, P. Z., & Gunawan, A. A. (2020). Wildfire effects on forest structure of Pinus merkusii in Sumatra, Indonesia. *Forest Ecology and Management*, *457*, 117660. https://doi.org/10.1016/j.foreco.2019.117660

Hayta, P., Oktav, M., & Ateş Duru, Ö. (2022). An ecological approach to printing industry : Development of ecofriendly offset printing inks using vegetable oils and pine resin as renewable raw materials and evaluation of printability. *Color Research & Application*, *47*(1), 164-171. https://doi.org/10.1002/col.22708

Heutte, D. (2024). Coup de cœur recherche : Le docking moléculaire. EBI. https://www.ebi-edu.com/coup-de-coeur-recherche-3/

Hood, S., Sala, A., Heyerdahl, E. K., & Boutin, M. (2015). Low-severity fire increases tree defense against bark beetle attacks. *Ecology*, *96*(7), 1846-1855. https://doi.org/10.1890/14-0487.1

Houadeg, C., Legrioui, D., & Daas, S. (2023). *Étude phytochimique et biologique de la résine de pin* [Mémoire de master, Centre Universitaire Abdelhafid Boussouf de Mila].

InSilico Design. (2025, April 28). BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2025 Linux (Ubuntu) installation guide. https://www.insilicodesign.com/post/biovia-discovery-studio-visualizer-2025-linux-ubuntu-installation-guide

Jacob, A. (2012). Contribution de la modélisation à l'étude de la toxicité et de l'hydrosolubilité de molécules organiques (Thèse de doctorat). Université de Strasbourg. 233p.

Jockers-Scherübl, M. C., Schirmer, R. H., & Krauth-Siegel, R. L. (1989). Trypanothione reductase from *Trypanosoma cruzi* : Catalytic properties of the enzyme and inhibition studies

with trypanocidal compounds. *European Journal of Biochemistry*, *180*(2), 267-272. https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1989.tb14643.x

Kadri, H., Kebir, A., Kellai, S., & Ladjimi, C. (2021). *Place de la modélisation moléculaire dans le domaine pharmaceutique, étude par docking moléculaire de deux nouvelles séries antifongiques* [Mémoire de doctorat en pharmacie]. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou. 114p.

Kennedy, P. . G. . E. (2012). Clinical features, diagnosis, and treatment of human African trypanosomiasis (sleeping sickness). *The Lancet Neurology*, *12*(2), 186-194.

Kim, S., Thiessen, P. A., Bolton, E. E., Chen, J., Fu, G., Gindulyte, A., Han, L., He, J., He, S., Shoemaker, B. A., Wang, J., Yu, B., Zhang, J., & Bryant, S. H. (2016). PubChem Substance and Compound databases. *Nucleic Acids Research*, *44*(D1), D1202-D1213. https://doi.org/10.1093/nar/gkv951

Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery : Methods and applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, *3*(11), 935-949. https://doi.org/10.1038/nrd1549

Kramer, B., Rarey, M., & Lengauer, T. (1999). Evaluation of the FLEXX incremental construction algorithm for protein-ligand docking. *Proteins: Structure, Function, and Genetics*, *37*(2), 228-241. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0134(19991101)37:2%3C228::AID-PROT8%3E3.0.CO;2-8

Krid, A. (2008). *Modélisation de nouvelles molécules biologiques actives liées au stress oxydant* (Mémoire de magister en chimie théorique, Université Mentouri de Constantine, Algérie).

Kurkinen, S. T., Niinivehmas, S., Ahinko, M., Lätti, S., Pentikäinen, O. T., & Postila, P. A. (2018). Improving Docking Performance Using Negative Image-Based Rescoring. *Frontiers in Pharmacology*, *9*, 260. https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00260

Lagarde, N. (2014). *Méthodes de criblage virtuel in silico : Importance de l'évaluation et application à la recherche de nouveaux inhibiteurs de l'interleukine 6* [Thèse de doctorat, Conservatoire national des arts et métiers (CNAM)]. https://theses.hal.science/tel-01132490

Le Peuple d'à Côté. (s. d. (sans date)). *Pin (Pinus)*. https://lepeupledacote.com/plante/pin-pinus

Lionta, E., Spyrou, G., Vassilatis, D., & Cournia, Z. (2014). Structure-Based Virtual Screening for Drug Discovery : Principles, Applications and Recent Advances. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, *14*(16), 1923-1938. https://doi.org/10.2174/1568026614666140929124445

Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Advanced Drug Delivery Reviews

Liu, Y.-F., Yang, B.-C., Song, Z.-M., Qiao, L.-Q., Peng, R., Feng, W.-S., Cheng, Y.-X., & Wang, Y.-Z. (2023). Seven diterpenoids from the resin of Pinus yunnanensis Franch and their anti-inflammatory activity. *Fitoterapia*, *165*, 105396. https://doi.org/10.1016/j.fitote.2022.105396

Loewen, B. (2005). Resinous Paying Materials in the French Atlantic, AD 1500-1800. History, Technology, Substances. *International Journal of Nautical Archaeology*, *34*(2), 238-252. https://doi.org/10.1111/j.1095-9270.2005.00057.x

López-Álvarez, Ó., Zas, R., & Marey-Perez, M. (2023). Resin tapping : A review of the main factors modulating pine resin yield. *Industrial Crops and Products*, *202*, 117105. https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2023.117105

Madhavi Sastry, G., Adzhigirey, M., Day, T., Annabhimoju, R., & Sherman, W. (2013). Protein and ligand preparation : Parameters, protocols, and influence on virtual screening enrichments. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, *27*(3), 221-234. https://doi.org/10.1007/s10822-013-9644-8

Maia, E. H. B., Assis, L. C., De Oliveira, T. A., Da Silva, A. M., & Taranto, A. G. (2020). Structure-Based Virtual Screening : From Classical to Artificial Intelligence. *Frontiers in Chemistry*, *8*, 343. https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00343

Mao, S., Wu, C., Gao, Y., Hao, J., He, X., Tao, P., Li, J., Shang, S., Song, Z., & Song, J. (2021). Pine Rosin as a Valuable Natural Resource in the Synthesis of Fungicide Candidates for Controlling *Fusarium oxysporum* on Cucumber. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *69*(23), 6475-6484. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c01887

Marasas, W. . F. . O., Nelson, P. . E., & Toussoun, T. . A. (1984). *Toxigenic Fusarium Species : Identity and Mycotoxicology*. (Édition originale Pennsylvania State University Press)

Martz F. Développement d'une nouvelle méthode de docking basée sur les mécanismes enzymatiques et guidée par des groupes prosthétiques. Thèse de Doctorat en Chemo Informatique. France: Université Paris Sud, 2007.

Mateev, E., Valkova, I., Angelov, B., Georgieva, M., & Zlatkov, A. (2022). Validation through re-docking, cross-docking and ligand enrichment in various well-resoluted MAO-B receptors. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 13*(3), 1099-1107.

Mathe, C., Culioli, G., Archier, P., & Vieillescazes, C. (2004). Characterization of archaeological frankincense by gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography A, 1023*(2), 277-285. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2003.10.016

Mayr, A., Klambauer, G., Unterthiner, T., & Hochreiter, S. (2016). DeepTox : Toxicity Prediction using Deep Learning. *Frontiers in Environmental Science, 3*. https://doi.org/10.3389/fenvs.2015.00080

Meiggs, R. (1982). *Trees and Timber in the Ancient Mediterranean World*. Clarendon Press.

Mitchell, M. (1996). *An introduction to genetic algorithms*. MIT Press. https://mitpress.mit.edu/9780262631853/an-introduction-to-genetic-algorithms/

Mohanty, M., & Mohanty, P. . S. (2023). Molecular docking in organic, inorganic, and hybrid systems : A tutorial review. *Monatshefte für Chemie – Chemical Monthly, 154*(7), 683-707.

Moitessier, N., Englebienne, P., Lee, D., Lawandi, J., & Corbeil, C. R. (2008). Towards the development of universal, fast and highly accurate docking/scoring methods: A long way to go. *British Journal of Pharmacology, 153*(S1), S7–S26.

Mokrani, E. H. (2012). *Contribution à l'amélioration de l'activité biologique des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 dans le diabète de type 2 par simulation informatique* (Mémoire de magister en technologie des explorations biochimiques, Université Mentouri Constantine, Algérie).

Monge, A. (2006). Création et utilisation de chimiothèques optimisées pour la recherche «in silico » de nouveaux composés bioactifs (Doctoral dissertation, Université d'Orléans).

Moroy, G., Martiny, V. Y., Vayer, P., Villoutreix, B. O., & Miteva, M. A. (2012). Toward in silico structure-based ADMET prediction in drug discovery. *Drug Discovery Today, 17*(1-2), 44-55. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2011.10.023

Moss, M. O. (2002). Mycotoxin review – 2. Fusarium. *Mycologist*, *16*(04). https://doi.org/10.1017/S0269915X02004135

Muzzamal, H., Sarwar, R., Sajid, I., & Hasnain, S. (2012). Isolation, identification and screening of endophytic bacteria antagonistic to biofilm formers. *Pakistan Journal of Zoology*, *44*(1), 249-257.

NCBI Taxonomy Database. (s. d.). *Mus musculus (House mouse)* [Document web].

Neis, F. A., De Costa, F., De Araújo, A. T., Fett, J. P., & Fett-Neto, A. G. (2019). Multiple industrial uses of non-wood pine products. *Industrial Crops and Products*, *130*, 248-258. https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.12.088

O'Boyle, N. M., Banck, M., James, C. A., Morley, C., Vandermeersch, T., & Hutchison, G. R. (2011). Open Babel : An open chemical toolbox. *Journal of Cheminformatics*, *3*(1), 33. https://doi.org/10.1186/1758-2946-3-33

O'Fel, A. (1982). *Parasitologie, Mycologie : Maladies parasitaires et fongiques*. E. Crouan et Roques.

Paggi, J. M., Pandit, A., & Dror, R. O. (2024). The art and science of molecular docking. Annual Review of Biochemistry, 93(1), 389–410. https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-030222-120000

Phillips, M. A., & Croteau, R. B. (1999). Resin-based defenses in conifers. *Trends in Plant Science*, *4*(5), 184-190. https://doi.org/10.1016/S1360-1385(99)01401-6

Pinzi, L., & Rastelli, G. (2019). Molecular Docking : Shifting Paradigms in Drug Discovery. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(18), 4331. https://doi.org/10.3390/ijms20184331

Popovska, O. (2024). The application of the contemporary computational graphics in chemistry. *Journal of Multidisciplinary Engineering Science and Technology (JMEST)*, *11*(12).

ProTox 3.0 Web Server. (s. d.). *ProTox 3.0* [Document web]. Consulté 1 mai 2026, à l'adresse https://tox.charite.de/protox3/#

PubChem. (s. d.). *PubChem*. Consulté 12 mai 2026, à l'adresse https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov

RCSB PDB. (s. d.). *RCSB Protein Data Bank* [Document web]. Consulté 1 mai 2026, à l'adresse https://www.rcsb.org/

Reker, D. (2019). Practical considerations for active machine learning in drug discovery. *Drug Discovery Today: Technologies, 32-33*, 73-79. https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2020.06.001

Renvez, G. (2010). *Application des modes statiques à l'étude de la flexibilité des protéines : vers un processus de docking* (Thèse de doctorat en nanophysique, Université Toulouse III – Paul Sabatier, France).

Rissanen, K., Hölttä, T., Bäck, J., Rigling, A., Wermelinger, B., & Gessler, A. (2021). Drought effects on carbon allocation to resin defences and on resin dynamics in old-grown Scots pine. *Environmental and Experimental Botany*, *185*, 104410. https://doi.org/10.1016/j.envexpbot.2021.104410

Risser, A., Donovan, D., & Heintzman, J. (2009). NSAID Prescribing Precautions. *American Family Physician*, *80*(12), 1371-1378.

Rodríguez-García, A., López, R., Martín, J. A., Pinillos, F., & Gil, L. (2014). Resin yield in Pinus pinaster is related to tree dendrometry, stand density and tapping-induced systemic changes in xylem anatomy. *Forest Ecology and Management*, *313*, 47-54. https://doi.org/10.1016/j.foreco.2013.10.038

Rubio, J., Calderón, J. . S., Flores, A., Castro, C., & Céspedes, C. . L. (2005). Trypanocidal activity of oleoresin and terpenoids isolated from Pinus oocarpa. *Zeitschrift für Naturforschung C*, *60*(9-10), 711-716.

Salehi, B., Upadhyay, S., Erdogan Orhan, I., Kumar Jugran, A., L.D. Jayaweera, S., A. Dias, D., Sharopov, F., Taheri, Y., Martins, N., Baghalpour, N., C. Cho, W., & Sharifi-Rad, J. (2019). Therapeutic Potential of α- and β-Pinene : A Miracle Gift of Nature. *Biomolecules*, *9*(11), 738. https://doi.org/10.3390/biom9110738

Sales, G. T. M., & Foresto, R. D. (2020). Drug-induced nephrotoxicity. *Revista da Associação Médica Brasileira*, *66*(suppl 1), s82-s90. https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.s1.82

Sánchez-Velandia, J. E., Valdivieso, L. M., Martínez O, F., Mejía, S. M., Villa, A. L., Wärnå, J., & Murzin, D. Yu. (2023). Synthesis of trans-pinocarvéol from oxidation of β-pinene using multifunctional heterogeneous catalysts. *Molecular Catalysis*, *541*, 113104. https://doi.org/10.1016/j.mcat.2023.113104

Sanner Lab. (s. d.). *MGLTools 1.5.6 Documentation* (Version 1.5.6) [Logiciel].

Savluchinske Feio, S., Gigante, B., Carlos Roseiro, J., & Marcelo-Curto, M. J. (1999). Antimicrobial activity of diterpene resin acid derivatives. *Journal of Microbiological Methods, 35*(3), 201-206. https://doi.org/10.1016/S0167-7012(98)00117-1

Savluchinske-Feio, S., Curto, M. J. M., Gigante, B., & Roseiro, J. C. (2006). Antimicrobial activity of resin acid derivatives. *Applied Microbiology and Biotechnology*, *72*(3), 430-436. https://doi.org/10.1007/s00253-006-0517-0

Schimmel, K. J. M., Richel, D. J., Van Den Brink, R. B. A., & Guchelaar, H.-J. (2004). Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treatment Reviews*, *30*(2), 181-191. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2003.07.003

Seixas, N., Santos, S. A. O., & Silvestre, A. J. D. (2026). Rapid GC-MS Characterization of Oleoresin, Turpentine and Rosin Using Tailored Chromatographic Programs. *International Journal of Molecular Sciences, 27*(4), 1690. https://doi.org/10.3390/ijms27041690

Sharma, S. C., Prasad, N., Pandey, S. K., & Giri, S. K. (2018). Status of resin tapping and scope of improvement : A review. *Agricultural Mechanization in Asia, Africa and Latin America*, *49*, 16-26.

Shoichet, B. K. (2004). Virtual screening of chemical libraries. *Nature, 432*(7019), 862-865. https://doi.org/10.1038/nature03197

Sperandio, O., Miteva, M. A., Delfaud, F., & Villoutreix, B. O. (2006). Receptor-based computational screening of compound databases: The main docking scoring engines. *Current Protein and Peptide Science, 7*(5), 369–393.

Studer, E., Oortmann, J., & Gilmour, R. (2026). Isomerization of α -Pinene Oxide to *Trans* -Pinocarvéol. *Helvetica Chimica Acta, 109*(1), e00187. https://doi.org/10.1002/hlca.202500187

SwissADME Web server. (s. d.). *SwissADME* [Document web]. Consulté 1 juin 2026, à l'adresse https://www.swissadme.ch/

Taylor, R. . D., Jewsbury, P. . J., & Essex, J. . W. (2022). A review of protein-small molecule docking methods. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, *16*(3), 151-166.

Termentzi, A., Fokialakis, N., & Leandros Skaltsounis, A. (2011). Natural Resins and Bioactive Natural Products thereof as Potential Anitimicrobial Agents. *Current Pharmaceutical Design*, *17*(13), 1267-1290. https://doi.org/10.2174/138161211795703807

The Scripps Research Institute. (2020). *AutoDock Vina Manual* [Document web]. https://vina.scripps.edu/manual/

Trapp, S., & Croteau, R. (2001). D EFENSIVE R ESIN B IOSYNTHESIS IN C ONIFERS. *Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology*, *52*(1), 689-724. https://doi.org/10.1146/annurev.arplant.52.1.689

Valdés-Tresanco, M. S., Valdés-Tresanco, M. E., Valiente, P. A., & Moreno, E. (2020). AMDock : A versatile graphical tool for assisting molecular docking with Autodock Vina and Autodock4. *Biology Direct*, *15*(1), 12. https://doi.org/10.1186/s13062-020-00267-2

Valerio Jr., L. G. (2009). In silico toxicology for the pharmaceutical sciences☆. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *241*(3), 356-370. https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.08.022

Van De Waterbeemd, H., & Gifford, E. (2003). ADMET in silico modelling : Towards prediction paradise? *Nature Reviews Drug Discovery*, *2*(3), 192-204. https://doi.org/10.1038/nrd1032

Vázquez-González, C., Zas, R., Erbilgin, N., Ferrenberg, S., Rozas, V., & Sampedro, L. (2020). Resin ducts as resistance traits in conifers : Linking dendrochronology and resin-based defences. *Tree Physiology*, *40*(10), 1313-1326. https://doi.org/10.1093/treephys/tpaa064

Velankar, S., Burley, S. K., Kurisu, G., Hoch, J. C., & Markley, J. L. (2021). The Protein Data Bank Archive. In R. J. Owens (Éd.), *Structural Proteomics* (Vol. 2305, p. 3-21). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1406-8_1

Veselovsqy, A. V., Ivanov, Y. D., Ivanov, A. S., Archakov, A. I., Lewi, P., & Janssen, P. (2002). Protein–protein interactions: Mechanisms and modification by drugs. *Journal of Molecular Recognition*, *15*(6), 405–422.

Was, H., Borkowska, A., Bagues, A., Tu, L., Liu, J. Y. H., Lu, Z., Rudd, J. A., Nurgali, K., & Abalo, R. (2022). Mechanisms of Chemotherapy-Induced Neurotoxicity. *Frontiers in Pharmacology*, *13*, 750507. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.750507

Wei, R.-P., Yang, R., & Wei, Q. (2014). Effect of Lime Application to Acidic Soils on Oleoresin Yield Tapped from Pine Plantations in South China. *Open Journal of Forestry*, *04*(04), 390-397. https://doi.org/10.4236/ojf.2014.44044

Williams, R. (2017). The Effects of Resin Tapping on the Radial Growth of Masson Pine Trees in South China-A Case Study. *Agricultural Research & Technology: Open Access Journal*, *8*(2). https://doi.org/10.19080/ARTOAJ.2017.08.555732

Wu, H., & Hu, Z. (1997). Comparative anatomy of resin ducts of the Pinaceae. *Trees*, *11*(3), 135. https://doi.org/10.1007/s004680050069

wwPDB consortium, Burley, S. K., Berman, H. M., Bhikadiya, C., Bi, C., Chen, L., Costanzo, L. D., Christie, C., Duarte, J. M., Dutta, S., Feng, Z., Ghosh, S., Goodsell, D. S., Green, R. K., Guranovic, V., Guzenko, D., Hudson, B. P., Liang, Y., Lowe, R., … Ioannidis, Y. E. (2019). Protein Data Bank : The single global archive for 3D macromolecular structure data. *Nucleic Acids Research*, *47*(D1), D520-D528. https://doi.org/10.1093/nar/gky949

Xu, Y., Wang, Q., Xu, G., Xu, Y., & Mou, Y. (2024). *Screening, optimization, and ADMET evaluation of HCJ007 for pancreatic cancer treatment through active learning and dynamics simulation*. *Frontiers in Chemistry*, *12*, 1482758

Yaniarti, M. N., Amarantini, C., & Budiarso, T. Y. (2017). *The effect of temperature and Pasteurization time on Staphylococcus aureus isolates from dairy products*. 050003. https://doi.org/10.1063/1.5012727

Zhang, D., Luo, G., Ding, X., & Lu, C. (2012). Preclinical experimental models of drug metabolism and disposition in drug discovery and development. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, *2*(6), 549-561. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2012.10.004

Zhao, Y., Stoffler, D., & Sanner, M. (2006). Hierarchical and multi-resolution representation of protein flexibility. *Bioinformatics*, *22*(22), 2768-2774. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl481

Zhu, B., & Stülke, J. (2018). SubtiWiki in 2018 : From genes and proteins to functional network annotation of the model organism Bacillus subtilis. *Nucleic Acids Research*, *46*(D1), D743-D748. https://doi.org/10.1093/nar/gkx908

Zielesny, A. (2005). Chemistry Software Package ChemOffice Ultra 2005. *Journal of Chemical Information and Modeling*, *45*(5), 1474-1477. https://doi.org/10.1021/ci050273j

Les Annexes

Annexe 1 Sites d'accès aux bases de données et plateformes bioinformatiques utilisées

Bases de données	**PubChem**	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/
	RCSB	https://www.rcsb.org/
Plateformes bio informatiques	**SwissADME**	https://www.swissadme.ch/
	ProTox 3.0	**https://tox.charite.de/protox3/index.php?site=compound_input**

Annexe 2 Sites de téléchargement de logiciels

Logiciels	Sites de téléchargement
ChemSketch	https://www.acdlabs.com/resources/free-chemistry-software-apps/chemsketch-freeware/#chemsketch_modal
Chem3D	https://revvitysignals.com/products/research/chemdraw?utm
Discovery Studio 2025	https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download-thank-you
AutoDockTools-1.5.7	https://ccsb.scripps.edu/mgltools/
Autodock Vina	https://github.com/ccsb-scripps/AutoDock-Vina/releases?utm
Open Babel GUI	https://github.com/openbabel/openbabel/releases

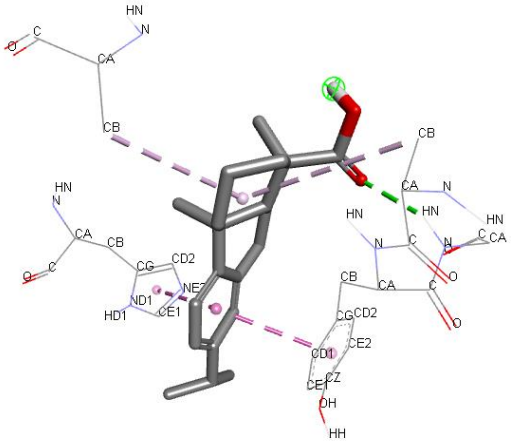
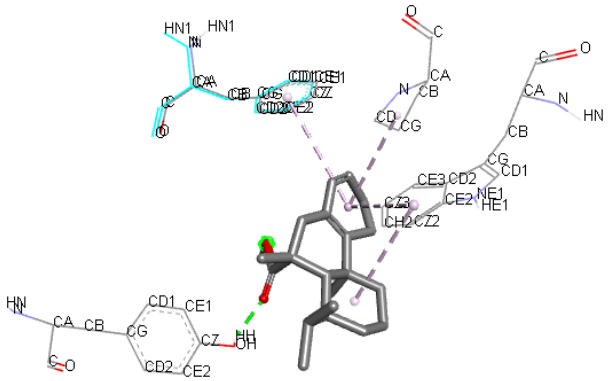
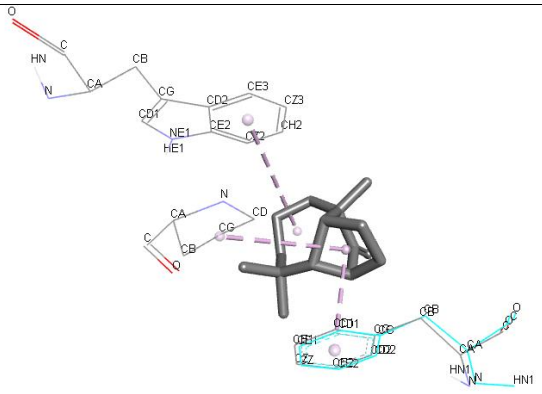
Annexe 3 SMILES des composés de l'extrait résinique étudié

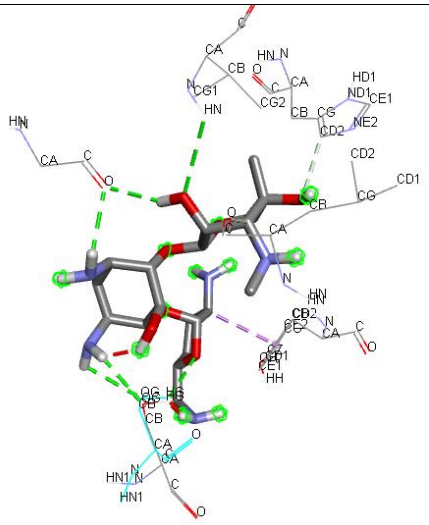
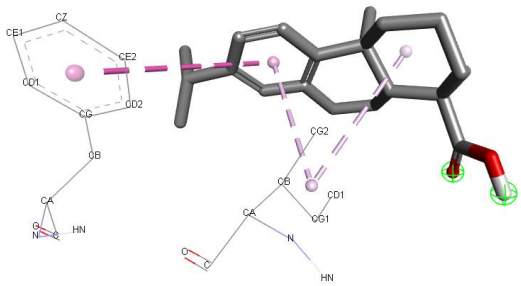
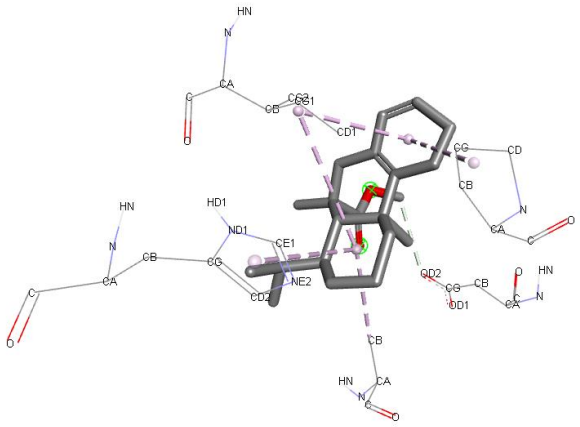
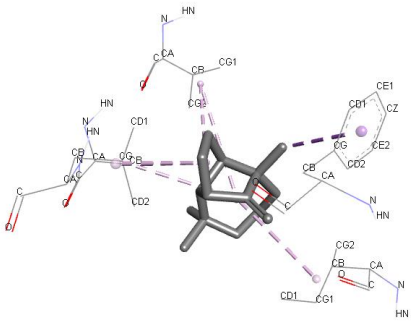
Composés	SMILES
Alpha-pinène	CC1=CC[C@@H]2C[C@H]1C2(C)C
Comphène	CC1(C2CCC(C2)C1=C)C
Bêta-pinène	CC1(C2CCC(=C)C1C2)C
Pinocarvéol	CC1C2CC(C2(C)C)CC1O
Longifoléne	C[C@]12CCCC([C@@H]3[C@H]1CC[C@@H]3C2=C)(C)C
Palustrate de méthyle	CC(C)C1=CC2=C(CC1)[C@]3(CCC[C@@]([C@@H]3CC2)(C)C(=O)OC)C
Acide déhydroabiétique	CC(C)C1=CC2=C(C=C1)[C@]3(CCC[C@@]([C@@H]3CC2)(C)C(=O)O)C

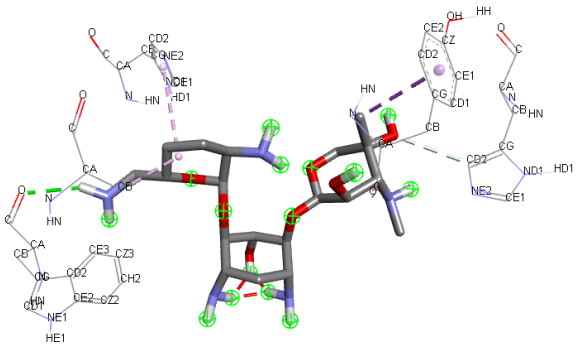
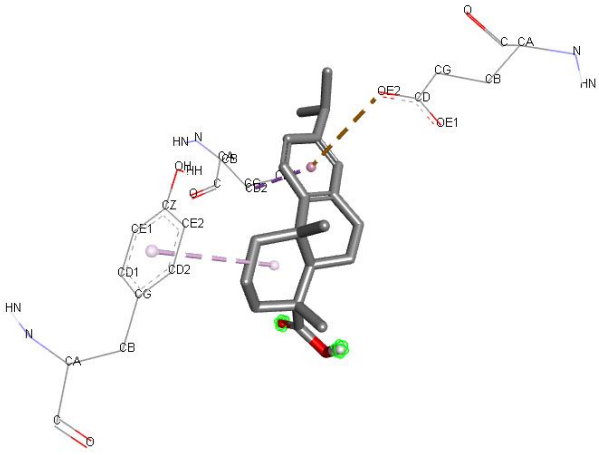
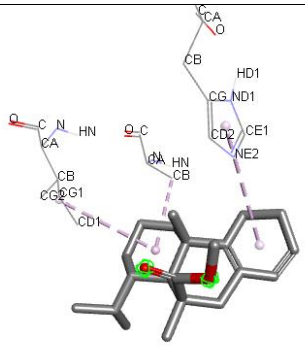
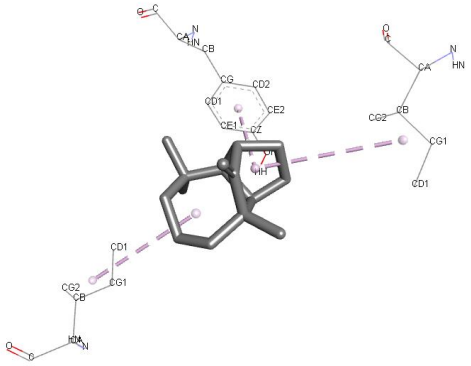
Annexe 4 SMILES des molécules de référence

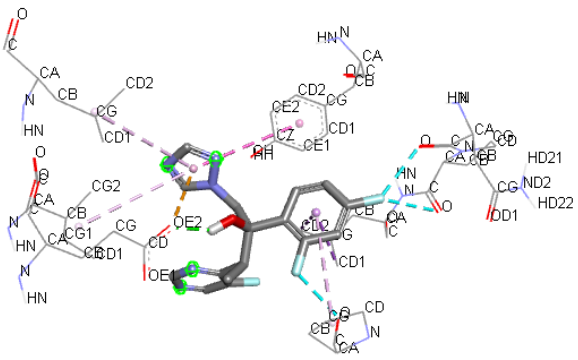
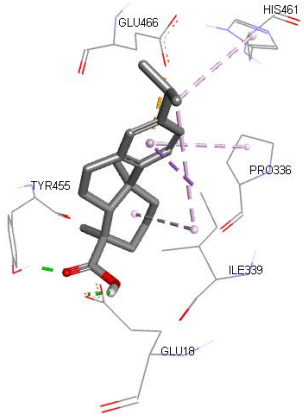
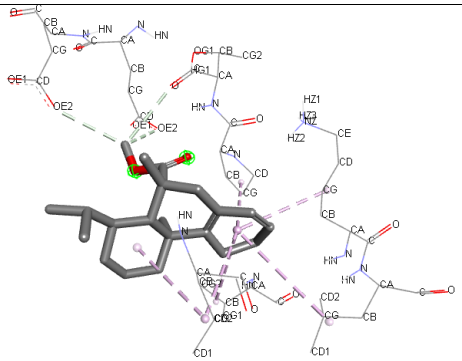
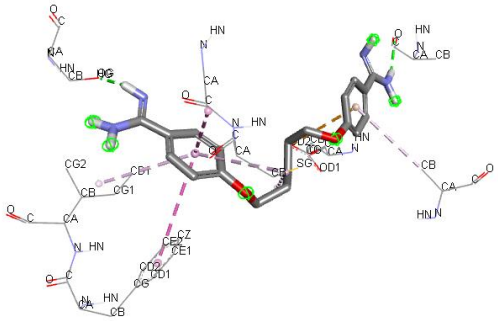
molécules de référence	SMILES
Gentamicine	C[C@@]1(CO[C@@H]([C@@H]([C@H]1NC)O)O[C@H]2[C@@H](C[C@@H]([C@H]([C@@H]2O)O[C@@H]3[C@@H](CC[C@H](O3)CN)N)N)N)O
Voriconazole	C[C@@H](C1=NC=NC=C1F)[C@](CN2C=NC=N2)(C3=C(C=C(C=C3)F)F)O
Pentamidine	C1=CC(=CC=C1C(=N)N)OCCCCCOC2=CC=C(C=C2)C(=N)N
Celecoxib	CC1=CC=C(C=C1)C2=CC(=NN2C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)N)C(F)(F)F

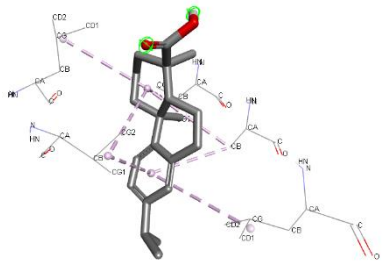
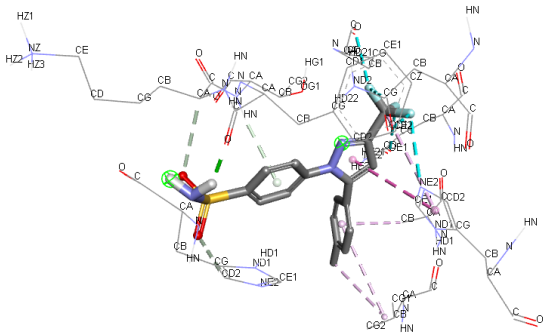
Annexe 4 Visualisation 3D des interactions moléculaires entre le ligand (composés de résine/molécules de référence)-protéine cible

Protéine cible	Ligand	Visualisation 3D des interactions moléculaires
1C1H	Acide dehydro-abiétique	
	Methyl palustrate	
	Longifolène	

	Gentamicine (Ref)	
7WPI	Acide dehydro-abiétique	
	Methyl palustrate	
	Longifolène	

	Gentamicine (Ref)	
3FP0	Acide dehydro-abiétique	
	Methyl palustrate	
	Longifolène	

	Voriconazole (Ref)	
9IFF	Acide dehydro-abiétique	
	Methyl palustrate	
	Pentamidine (Ref)	

4PH9	Acide dehydro-abiétique	
	Celecoxib (Ref)	

Année universitaire : 2025 - 2026	**Présenté par** : BOUMAMECHE Fatma Zohra NEKKAB Nihad

Evaluation in silico de l'effet biologique de molécules bioactives majoritairement présentes dans un extrait n-hexanique de la résine de pin

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie Appliquée

Résumé

La modélisation moléculaire regroupe un ensemble de méthodes et techniques bio informatiques et biophysiques utilisées dans le but de prévoir la réactivité et d'étudier le comportement des molécules. L'objectif principal de ce travail était d'identifier in silico les molécules bioactives présentes dans l'extrait n-hexanique de la résine de pin potentiellement responsables des activités antibactériennes contre *Bacillus subtilis* et contre *Staphylococcus aureus* et des activités antifongiques contre *Fusarium sporotrichioides*, et pour prédire d'autes propriétés biologiques potentielles, notamment des propriétés antiparasitaires contre *Trypanosoma brucei* et des propriétés anti-inflammatoires. Une approche de criblage virtuel a été adoptée, combinant le docking moléculaire pour prédire le mode d'interactions protéine-ligand et l'évaluation des propriétés ADMET à l'aide du serveur SwissADME ainsi que l'analyse du profil toxicologique à l'aide du serveur Pro Tox. Les résultats obtenus indiquent que les composés de l'extrait résinique étudié potentiellement responsables de l'activité antibactérienne contre *Bacillus subtilis* et contre *Staphylococcus aureus* et de l'activité antifongique contre *Fusarium sporotrichioides* sont : l'acide déhydroabiétique, le palustrate de méthyle et la longifolène. Par ailleurs, l'acide déhydroabiétique a montré en plus des propriétés antiparasitaire contre *Trypanosoma brucei* et des propriétés anti-inflammatoire, ainsi que le palustrate de méthyle a montré en plus des propriétés antiparasitaire contre *Trypanosoma brucei*. L'acide déhydroabiétique, le palustrate de méthyle et la longifolène présentent un équilibre physicochimique et un profil de sécurité relativement favorable, tandis que seul l'acide déhydroabiétique et le palustrate de méthyle présentent un profil pharmacocinétique favorable suggérant un bon potentiel en tant que condidats médicaments administrable par voie orale. Cependant, cette étude est limitée par sa dépendance à des prédictions in silico, une validation expérimentale future par des études in vitro et in vivo est essentielle pour confirmer les comportements pharmacocinétiques et les potentiels thérapeutiques des composés identifiés.

Mots clés : In silico, criblage virtuel, docking moléculaire, ADMET, toxicité, résine de pin, activité biologique.

Devant le jury :

Présidente du jury : BOURAS Ouassila

Examinatrice : AMARI Salima

Encadrante : AMIMOUR Mouna

Date de soutenance : 27-06-2026