

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE de TLEMCEM

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers

Département d'Ecologie et Environnement

Laboratoire d'Ecologie et Gestion des Ecosystèmes Naturels

MEMOIRE

Présenté par

Mr Nour Ihab Sid Ahmed

En vue de l'obtention du

Diplôme de Master

En Écologie Végétale et Environnement

Thème

**Étude Histo-morphométrique et phytochimique
de *Ruta montana* L. 1756 (Rutacées)
dans La région de Tlemcen.**

Soutenu le : 21/06/2020 Devant le jury d'examen composé par :

Président	Mr	MESLI Lotfi	Pr	Université de Tlemcen
Encadreur	Mr	HASSANI Faïçal	M.C.A	Université de Tlemcen
Co-Encadreur	Mme	ABDELLI Imane	M.C.A	ESSA Tlemcen
Examineur	Mr	BABALI Brahim	M.C.B	Université de Tlemcen

Année universitaire 2019 – 2020

Remerciements

Tout d'abord, Il est primordial de remercier « ALLAH » le Tout-Puissant pour m'avoir donné la force, la volonté et la patience pour achever ce modeste travail, qui a été réalisé au sein des deux laboratoires : Laboratoire d'Ecologie et Gestion des Ecosystèmes Naturels, et Laboratoire des Substances Naturelles et Bioactives « LASNABIO » au niveau de l'université de Tlemcen.

J'adresse mes profonds remerciements et gratitude à **Mr. HASSANI Faïçal**, Maitre de conférences A à l'Université de Tlemcen, département d'Ecologie et Environnement, d'avoir accepté de m'encadrer et pour ses précieux conseils et sa patience.

En deuxième lieu, je remercie **Mme. ABDELLI Imane**, Maitre de conférences A à L'École Supérieure en Sciences Appliquées de Tlemcen, d'avoir accepté de m'encadrer et pour sa confiance et orientation.

J'adresse mes profonds remerciements à **Mr. MESLI Lotfi**, Professeur à l'Université de Tlemcen, département d'Ecologie et Environnement, de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury.

Je remercie également **Mr. BABALI Brahim**, Maitre de conférences B, à l'université de Tlemcen, pour accepter d'examiner ce travail.

J'exprime ma reconnaissance et mes remerciements à Monsieur le professeur **GHALEM Saïd**, pour m'avoir accueilli dans « LASNABIO », et à Mr **BEKKAL BRIKCI Sohayb** de son immense aide avec les calculs de modélisation moléculaire au sein du laboratoire, et je le remercie pour ses conseils.

Une grande appréciation et gratitude de tous les grands efforts déployés par les corps professoral et administratif de l'université de Tlemcen, département d'Ecologie et Environnement, pour la qualité de l'enseignement.

Dédicaces

Je dédie ce mémoire à mes parents, et je leur donne un grand merci pour leurs conseils ainsi que leur soutien inconditionnel, à la fois moral et économique.

Je voudrais aussi exprimer ma reconnaissance envers les amis et collègues qui m'ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de mon travail. Un grand merci à **ZINE Yassine, HEDDAR Mohammed Walid, MERABET Maliha, et EL-HESSAR Naffisa** pour leurs conseils et leur soutien inestimable.

ملخص

دراسة نسيجية-مورفولوجية وكيميائية نباتية لنبات السذاب الجبلي (السذابيات) في منطقة تلمسان.

تأثرت منطقة تلمسان الجبلية في غرب الجزائر بالجفاف وأنشطة المحاصيل والرعي لفترة طويلة. وقد أدى هذا الاضطراب إلى ظهور نباتات متخصصة ومتكيفة بشكل جيد مع عوامل المنطقة. تميز التنوع الزهري لمنطقة الدراسة بهيمنة النجميات والنجليات. يشير التواجد المنخفض للنباتات البادية (phanerophytes) إلى ديناميكية ارتدادية للغطاء النباتي فاتحة المجال لغزو النباتات الحولية (therophytes) المتكيفة بشكل أفضل مع الضغوط البيئية. العرضة للشمس لها تأثير مهم جدا على النمو الطولي للسذاب الجبلي. في حين أن تأثر النبات بالمنافسة بين الأنواع أظهر قدرة النبات على التكيف من خلال النمو العرضي. جعلت الدراسة النسيجية لـ *Ruta montana* من الممكن التفريق بين الأنسجة التي تشكل الساق وعق الورقة حيث تبدو الأنسجة مختلفة في السماكة بين العضوين، مما يمنح النبات القدرة على تحمل الظروف الشديدة.

يشتهر السذاب الجبلي بخصائصه الطبية ولطالما استخدم في الطب التقليدي حيث تقدم الزيوت الأساسية لهذه النبتة مجموعة متنوعة من الجزيئات النشطة بيولوجياً والتي تمنحها قدرتها العلاجية. تظهر دراسة المحاكاة التي أجريت على الريبببات الكيميائية لنبات النشاط المثبط لهذه الجزيئات على الإنزيمات المسؤولة عن تآكل الغضروف المفصلي البشري Aggrecanase-1 (ADAMTS-4) و Aggrecanase-2 (ADAMTS-5) تم تحديد التفاعل بين الريبببات الكيميائية للنبات وهذه الإنزيمات من خلال الالتحام الجزيئي. تمت مقارنة نتائج النمذجة الجزيئية لـ 2-Undecanol acetate, Nonanol acetate, Nonan-2-one, Psoralen et Undecan-2-one المستخرجة من النبات مع تلك الخاصة بأدوية مسوقة خاصة بالتهاب المفاصل. حيث سجلت الريببطة 2-Undecanol acetate أعلى مقابل نشاط مثبط أعلى. أظهرت اختبارات "التشابه مع الأدوية" و "ADME / T" التي تم إجراؤها سلامة الريبببات للاستخدام الطبي وسهولة تركيبها صناعياً.

الكلمات المفتاحية: *Ruta montana*، السذاب الجبلي، السذابيات، تلمسان، غرب الجزائر، دراسة نباتية، دراسة مورفومترية، دراسة نسيجية، دراسة كيميائية نباتية، زيوت أساسية، التهاب المفاصل.

Résumé :

Étude Histo-morphomogique et phytochimique de *Ruta montana* L. 1756 (Rutacées) dans La région de Tlemcen.

La région montagneuse de Tlemcen a été touchée par la sécheresse et les activités des cultures et des pâturages depuis longtemps, cette dégradation a donné naissance à une flore spécialisée et bien adaptée. La diversité floristique de la zone d'étude a marqué la dominance des Astéracées et les Poacées. La faible présence des Phanérophytes indique une dynamique régressive favorisant la invasion des thérophytes qui sont mieux adaptées aux stress environnementaux. L'exposition a une influence très importante sur la croissance en longueur de *Ruta montana*. La largeur de la plante d'autre part a été sous l'influence de compétition interspécifique ou la plante a montré une adaptation par le développement en largeur. L'étude histologique de *Ruta montana* a permis de différencier entre les tissus constituant la tige et la pétiole où les tissus semblaient différents en épaisseur entre les deux organes, démontrent la capacité de résister aux conditions défavorables.

Ruta montana est connue par ces propriétés médicinales, puisque elle est utilisée dans la médecine traditionnelle. Les huiles essentielles de *Ruta montana* présentent une variété de molécules biologiquement actives qui lui donnent sa potentielle efficacité thérapeutique. L'étude *in silico* réalisée sur les ligands de la plante montre l'activité inhibitrice de ces molécules sur les enzymes responsables de la dégradation du cartilage articulaire chez l'humain l'Aggrécanase-1 (ADAMTS-4) et l'Aggrécanase-2 (ADAMTS-5). L'interaction entre les ligands de la plante et ces enzymes a été déterminée par le Docking moléculaire. Les résultats de la modélisation moléculaire des ligands 2-Undécanol acétate, 2-Nonanol acétate, Nonan-2-one, Psoralen et Undécan-2-one ont été comparés avec ceux des médicaments commercialisés contre l'arthrose où le ligand 2-Undécanol a marqué un score supérieur correspondant à une activité inhibitrice plus élevée. Des tests « Drug-likeness » et « ADME/T » effectués ont montré la sécurité des ligands à usage médical et sont facilités d'être synthétisés.

Mots clés: *Ruta montana*, Rutacées, Tlemcen, étude phytographique, étude morphométrique, étude histologique, étude phytochimique, huiles essentielles, arthrose.

Abstract

Histo-morphomogic and phytochemical study of *Ruta montana* L. 1756 (Rutaceae) in the region of Tlemcen.

The mountainous region of Tlemcen in westren Algeria has been affected by drought and the activities of crops and pastures for a long time; this degradation has given birth to a specialized and well adapted flora. The floristic diversity of the study area marked the dominance of *Asteraceae* and *Poaceae*. The low presence of Phanerophytes indicates a regressive dynamic that favors the invasion of therophytes which are better adapted to environmental stresses. The exposure has a very important influence on the growth in length of *Ruta montana*. The width of the plant on the other hand was influenced by interspecific competition where the plant showed an adaptation by the development in width. The histological study of *Ruta montana* made it possible to differentiate between the tissues constituting the stem and the petiole where the tissues appeared to be different in thickness between the two organs, demonstrating the plant's ability to withstand adverse conditions.

Ruta montana is known for its medicinal properties, since it is used in traditional medicine where its essential oils present a variety of biologically active molecules which give it its therapeutic potential. The in silico study carried out on the ligands of the plant shows the inhibitory activity of these molecules on the enzymes responsible for the breakdown of human articular cartilage Aggrecanase-1 (ADAMTS-4) and Aggrecanase-2 (ADAMTS-5). The interaction between the plant's ligands and these enzymes has been determined by the molecular docking. The results of the molecular modeling of the ligands 2-Undecanol acetate, 2-Nonanol acetate, Nonan-2-one, Psoralen and Undecan-2-one were compared with those of osteoarthritis marketed drugs where the ligand 2-Undecanol marked a higher score corresponding to a higher inhibitory activity. "Drug-likeness" and "ADME / T" tests carried out have shown the safety of ligands for medical use and their good synthetic accessibility.

Key words: *Ruta montana*, *Rutaceae*, Tlemcen, westren Algeria, phytographic study, morphometric study, histological study, phytochemical study, essential oils, osteoarthritis.

Table des matières

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction Générale	1
Chapitre I Synthèse Bibliographique.....	4
1-Généralités.....	5
1-1-Appellations.....	5
1-2-Systématique.....	5
<i>a-La famille des Rutacées.....</i>	<i>6</i>
<i>b-Description du genre Ruta.....</i>	<i>12</i>
<i>c-Description de l'espèce Ruta montana.....</i>	<i>12</i>
2-Répartition géographique.....	14
3-Intérêt médical et socio-économique.....	15
Chapitre II Milieu Physique.....	16
1- Situation géographique.....	17
2- Données géologiques.....	18
3-Hydrologie.....	20
Chapitre III Méthodologie de travail.....	21
1-La méthodologie d'étude de la diversité biologique et biogéographique.....	22
2-La méthodologie pour l'étude histologique.....	22
2-1-Matériel utilisé.....	22
2-2-Technique d'étude.....	22
3-La méthodologie pour l'étude morphométrique.....	24
Chapitre IV Etude de la diversité biologique et Phytographique.....	26
1-Introduction.....	27
2-Composition systématique.....	27
3-Caractérisation biologiques.....	31
3-1-Classification biologique.....	31
3-2-Caractérisation morphologique.....	33
3-3-L'indice de perturbation.....	34
3-4-Caractérisation biogéographique.....	34
4-Conclusion.....	37

Chapitre V Etude histo-morphométrique.....	38
1 -Etude histologique.....	39
1-1-Introduction.....	39
1-2-Généralités.....	39
1-3-Résultats et interprétations.....	40
<i>a-La tige</i>	40
<i>b-Le pétiole</i>	41
1-4-Conclusion.....	42
2- Etude morphométrique.....	42
2-1-Introduction.....	42
2-2-Résultats et discussion.....	43
<i>a-Analyse de variance pour la taille</i>	43
<i>b-Impact de l'exposition sur la croissance en longueur de <i>Ruta montana</i></i>	44
<i>c-Etude de la croissance en largeur de <i>Ruta montana</i></i>	45
2-3-Conclusion.....	48
Chapitre VI Etude Phytochimique.....	48
1-Introduction.....	49
2-Matériel et Méthodes.....	49
2-1-Matériel.....	49
<i>a-Généralités sur les enzymes</i>	49
<i>b- Présentation de l'Aggrécanase-1(ADAMTS-4) et l'Aggrécanase-2 (ADAMTS-5), enzymes responsable de l'arthrose</i>	50
<i>c-Présentation du matériel informatique</i>	51
2-2-Méthodologies du travail.....	60
3-Résultats et Discussions.....	63
4-Conclusion.....	111
Conclusion générale et Perspectives.....	112
Références bibliographiques.....	114

Liste des tableaux

Numéro	Titre	Page
Tableau 1 :	Position de <i>Ruta montana</i> dans la systématique	5
Tableau 2 :	Quelques genres des 3 grands sous-familles de <i>Rutacées</i>	7
Tableau 3 :	Données géographique de la station de Fraouna	17
Tableau 4 :	Inventaire des espèces dans la station de Fraouna	26
Tableau 5 :	Inventaire des familles dans la station de Fraouna	28
Tableau 6 :	Pourcentage des types biologiques de la station d'étude	31
Tableau 7 :	Pourcentage des types morphologiques de la station	32
Tableau 8 :	Pourcentage des types biogéographiques de la station	34
Tableau 9 :	Mesure du longueur et du diamètre des touffes de <i>Ruta montana</i>	38
Tableau 10 :	Effet de l'exposition sur la croissance en longueur des touffes de <i>Ruta montana</i>	39
Tableau 11 :	Moyennes de la croissance en largeur des touffes de <i>Ruta montana</i>	41
Tableau 12 :	Pourcentage des composants d'huile essentielle de <i>Ruta montana</i>	51
Tableau 13 :	Propriétés de l'Aggrécanase-1(ADAMTS-4) et l'Aggrécanase-2 (ADAMTS-5)	64
Tableau 14 :	Structures des ligands de la plante <i>Ruta montana</i>	66
Tableau 15 :	Structures des médicaments de la comparaison	70
Tableau 16 :	Structures des ligands de co-cristallisation	71
Tableau 17 :	Résultats de Docking avec l'enzyme Aggrécanase-1 (ADAMTS-4).	73

Tableau 18 :	Résultats de Docking avec l'enzyme Aggrécanase-2 (ADAMTS-5).	74
Tableau 19 :	Résultats de comparaison entre les complexes formés avec l'Aggrécanase-1 (ADAMTS-4).	84
Tableau 20 :	Résultats de comparaison entre les complexes formés avec l'Aggrécanase-2 (ADAMTS-5).	87
Tableau 21 :	Résultats de la règle de lipenski.	90
Tableau 22 :	Propriétés Drug Likeness	92
Tableau 23 :	Prédiction ADME/Toxicité	95
Tableau 24 :	Prédiction PASS des activités biologiques.	98
Tableau 25 :	Prédiction PASS des Effets toxiques et indésirables	98
Tableau 26 :	Liste des sites P450 de métabolisme pour les 5 ligands de la plante	100

Liste des figures

Numéro	Titre	Page
Figure 1 :	Illustrations de la plante <i>Ruta montana</i>	12
Figure 2 :	Photo de la plante <i>Ruta montan</i>	13
Figure 3 :	Cycle biologique la plante <i>Ruta montan</i>	14
Figure 4 :	La répartition de <i>Ruta montana</i> dans la méditerran	15
Figure 5 :	Photos de la station de Fraouna	18
Figure 6 :	Carte géologique de la wilaya de Tlemcen (extrait de la carte géologique d'Algérie, Ech. 1/500 000; modifiée)	19
Figure 7 :	Répartition par familles dans la station de Fraouna	30
Figure 8 :	Pourcentage des types morphologiques de la station	31
Figure 9 :	Pourcentage des types biogéographiques de la station de Fraouna.	32
Figure 10 :	Diagramme des valeurs individuelles de la croissance en longueur <i>Ruta montana</i> en fonction de l'exposition	35
Figure 11 :	Langeure moyenne des touffes de <i>Ruta montana</i>	40
Figure 12 :	Langeure moyenne des touffes de <i>Ruta montana</i>	40
Figure 13 :	Effet de l'exposition sur la croissance des touffes en longueur	41
Figure 14 :	Les moyennes de la croissance en largeur des touffes de <i>Ruta montana</i>	41
Figure 15 :	Diagramme de série chronologique de diamètre des touffes de <i>Ruta montana</i>	42
Figure 16 :	La couverture végétale dan la station de Frouna	43
Figure 17 :	Photo de la tige de <i>Ruta montana</i>	46
Figure 18 :	Coupe histologique au niveau de la tige de <i>Ruta montana</i>	47
Figure 19 :	Coupe histologique au niveau du pétiole de <i>Ruta montana</i>	47
Figure 20 :	Formation du complexe (inhibiteur-enzyme)	50

Figure 21 :	Composants du cartilage articulaire	51
Figure 22 :	Interface de la Banque des données « RCSB »	53
Figure 23 :	Interface de la Base des données « PubChem »	54
Figure 24 :	Interface du logiciel « ChemDraw Ultara »	54
Figure 25 :	Interface du logiciel « HyperChem Professional »	55
Figure 26 :	Interface du logiciel « MOE »	56
Figure 27 :	Interface du logiciel « KNIME Analytics Platform »	56
Figure 28 :	Interface du serveur « SwisseADME »	57
Figure 29 :	Interface du serveur « RS-WebPredictor »	58
Figure 30 :	Interface du « OSIRIS Property Explorer »	58
Figure 31 :	Interface du serveur « ADMETlab »	59
Figure 32 :	Interface du serveur « PASS-Way2Drug »	60
Figure 33 :	Interface de l'outil « iMODS »	60
Figure 34 :	Protocol de l'expérimentation	61
Figure 35 :	Protocole de la préparation des molécules	62
Figure 36 :	Structure 3D de l'Aggrécanase-1(ADAMTS-4) & l'Aggrécanase-2 (ADAMTS-5)	65
Figure 37 :	Suppression des chaînes	65
Figure 38 :	Résidus des sites actifs de l'Aggrécanase-1(ADAMTS-4) et l'Aggrécanase-2 (ADAMTS-5)	66
Figure 39 :	Les différentes poses de ligand au sein du site actif de l'enzyme	72
Figure 40 :	le complexe ligand-enzyme final	72
Figure 41 :	L1- Aggrécanase-1 (ADAMTS-4)	76
Figure 42 :	L3- Aggrécanase-1 (ADAMTS-4)	76
Figure 43 :	L14- Aggrécanase-1 (ADAMTS-4)	77
Figure 44 :	L17- Aggrécanase-1 (ADAMTS-4)	77

Figure 45 :	L19- Aggrécanase-1 (ADAMTS-4)	78
Figure 46 :	Aceclofenac-Aggrécanase-1 (ADAMTS-4)	78
Figure 47 :	Ibuprofene-Aggrécanase-1 (ADAMTS-4)	79
Figure 48 :	Diclofenac-Aggrécanase-1 (ADAMTS-4)	79
Figure 49 :	CHEMBL3358151-Aggrécanase-1 (ADAMTS-4)	80
Figure 50 :	L1-Aggrécanase-2 (ADAMTS-5)	80
Figure 51 :	L3-Aggrécanase-2 (ADAMTS-5)	81
Figure 52 :	L14-Aggrécanase-2 (ADAMTS-5)	81
Figure 53 :	L17-Aggrécanase-2 (ADAMTS-5)	81
Figure 54 :	L19-Aggrécanase-2 (ADAMTS-5)	82
Figure 55 :	Ibuprofene -Aggrécanase-2 (ADAMTS-5)	82
Figure 56 :	Aceclofenac -Aggrécanase-2 (ADAMTS-5)	82
Figure 57 :	Etoricoxib-Aggrécanase-2 (ADAMTS-5)	83
Figure 58 :	Marimastat-Aggrécanase-2 (ADAMTS-5)	83
Figure 59 :	Interaction 2-Nonanol acetate-ADAMTS-4	85
Figure 60 :	Interaction 2-Undecanol acetate-ADAMTS-4	85
Figure 61 :	Interaction Nonan-2-one-ADAMTS-4	85
Figure 62 :	Interaction Psoralen-ADAMTS-4	85
Figure 63 :	Interaction Undecan-2-one-ADAMTS-4	85
Figure 64 :	Interaction Aceclofenac-ADAMTS-4	86
Figure 65 :	Interaction Ibuprofene-ADAMTS-4	86
Figure 66 :	Interaction Diclofenac-ADAMTS-4	86
Figure 67 :	Interaction CHEMBL3358151-ADAMTS-4	86
Figure 68 :	Interaction 2-Nonanol acetate-ADAMTS-5	88

Figure 69 :	Interaction 2-Undecanol acetate-ADAMTS-5	88
Figure 70 :	Interaction Nonan-2-one-ADAMTS-5	88
Figure 71 :	Interaction Psoralen-ADAMTS-5	88
Figure 72 :	Interaction Undecan-2-one-ADAMTS-5	88
Figure 73 :	Interaction Aceclofenac-ADAMTS-5	89
Figure 74 :	Interaction Ibuprofene-ADAMTS-5	89
Figure 75 :	Interaction Etoricoxib-ADAMTS-5	89
Figure 76 :	Interaction Marimastat-ADAMTS-5	89
Figure 77:	Workflow de la règle de Lipinski sur KNIME Analytics Platform.	90
Figure 78 :	Pharmacophore 2-Nonanol acetate- ADAMTS-4	102
Figure 79:	Pharmacophore 2-Undecanol acetate -ADAMTS-4	102
Figure 80 :	Pharmacophore Nonan-2-one-ADAMTS-4	103
Figure 81 :	Pharmacophore Psoralen-ADAMTS-4	103
Figure 82 :	Pharmacophore Undecan-2-one-ADAMTS-4	103
Figure 83 :	Pharmacophore 2-Nonanol acetate-ADAMTS-5	104
Figure 84 :	Pharmacophore 2-Undecanol acetate -ADAMTS-5	104
Figure 85 :	Pharmacophore Nonan-2-one-ADAMTS-5	105
Figure 86 :	Pharmacophore Psoralen-ADAMTS-5	105
Figure 87 :	Pharmacophore Undecan-2-one-ADAMTS-5	105
Figure 88 :	Légend de cartographie pharmacophore	106
Figure 89 :	Prédiction de la cible pour 2-Undecanol acetate	107
Figure 90 :	Simulation des Dynamiques du complexe 2-Undecanol acetate-ADAMTS-4	108
Figure 91 :	Simulation des Dynamiques du complexe 2-Undecanol acetate-ADAMTS-5	109

Abréviations

Types biologiques

Ph : Phanérophyte

Ch : Chamaephyte

He : Hémicryptophyte

Ge : Géophyte

Th : Thérophyte

Types morphologiques

LV : Ligneuse vivace

HV : Herbacée vivace

HA : Herbacée annuelle

Types biogéographiques

Méd : Méditerranéen

Macar-méd : Macaronésien-Méditerranéen

Euras : Eurasiatique

End-N-A : Endémique-Nord-Africain

O-Méd : Ouest-Méditerranéen

Ibéro-Mar : Ibéro-Marocain

E.Méd : Est-méditerranéen

Alt-Méd : Atlantique-Méditerranéen

Eur-Mérid : Europe-Méridional

Eur-Mérid, Subtro : Europe-Méridional, subtropical

Eur-Mérid, Canar : Europe-méridional, canarie

Eur-Méd : Européen-Méditerranéen

Canar-Méd : Canarie-Méditerranéen

Canar-Eur-Mérid-A-N : Canarie-Européen-Méridional-Nord-Africain

Sah : Saharien

Ibéro-Maur : Ibéro-Mauritanien

Méd-Irano-Tour : Méditerranéen-Irano-Touranien

Paléo-subtrop : Paléo-Subtropical

Thermo-subcosmo : Thermo-Subcosmopolite

Sub-Méd : Sub-Méditerranéen

Cosmop : Cosmopolite

Paléo-Temp :

Méd-Alt : Atlas-Méditerranéen

Eur : Européen

End : Endémique

Can-Méd : Canarie-Méditerranéen

Méd-Occiden : Méditerranéen-Occidentale

Méd-Mar : Méditerranéen-Marocain

Thermocosmop : Thermo cosmopolite

S-Méd-Sah : Sud-Méditerranéen-Saharien

Ibéro-Méd : Ibéro-Méditerranéen

Espa : Espagne

Circumbor : Circum Boréale

Eur-Asie : Europe-Asie

N.A.M : Nord-Africain-Méditerranéen

Circumméd : Circum méditerranéen

Aust : Australie

Macar-Méd-Asie-Occ : Canarien-Méditerranéen-Asie-Occidentale

Eur-Aust-OR : Europe-Australie-Oriental

W-Méd : Ouest-Méditerranéen

Introduction Générale

La végétation est étiquetée comme une unité fondamentale pour les structures et les fonctions des écosystèmes naturels, et un fournisseur de la diversité biologique.

Les écosystèmes méditerranéens sont le résultat de diversités climatiques qui leur ont conféré des caractéristiques différentes et uniques. Les plaines côtières étroites, accotées sur un arrière-pays montagneux avec des barrières latitudinales, formé par la Méditerranée elle-même et des chaînes montagneuses d'orientation Est-Ouest ont créé un ensemble de niches écologiques qui ont favorisé la formation d'une grande variété de populations végétales et la différenciation évolutive d'un grand nombre d'espèces, aboutissant à la biodiversité exceptionnelle de la région méditerranéenne [1].

La situation géographique de l'Algérie accorde au pays une grande diversité d'habitat et favorisé le développement une richesse floristique remarquable. La forêt en Algérie revêt un caractère particulièrement important car elle constitue un élément essentiel de l'équilibre écologique et socio-économique des régions rurales en particulier et du pays en général et la région du Tlemcen fait partie de ce patrimoine forestier. Donnant qu'elle bénéficie d'une grande part de cette diversité exceptionnelle. La végétation de la région du Tlemcen mérite d'être conservée au vu de son importance (patrimoniale, écologique et historique) [2].

Cette végétation a toujours été un sujet à une dégradation continue qui a entraîné une perturbation de l'équilibre écologique, le plus souvent en raison d'une combinaison des facteurs climatiques et anthropiques [3].

Depuis toujours, l'humanité a utilisé les plantes dans presque tous les domaines de la vie, bien qu'elles soient la principale source de nourriture, les plantes sont largement utilisées dans le traitement des diverses formes de maladies et des nuisances biologiques et environnementales. Contentent un grand nombre de molécules potentielles, les plantes représentent une réserve importante de diverses structures chimiques associées à différents métabolites secondaires soutenus par la diversité des sujets végétaux.

La flore d'Algérie avec sa richesse et diversité possède un très large éventail d'activités biologiques. Cependant l'évaluation de ces activités demeure une tâche très intéressante qui peut faire l'intérêt de nombreuses études. Les régions montagneuses possèdent un type de végétation qui est souvent utilisées en médecine traditionnelle par les locaux. Malgré que ces ressources végétales sont potentielles, la valorisation de ces dernières n'a été que partiellement étudiées.

Le genre *Ruta* de la famille des *Rutacées* est très répandu dans les hautes altitudes, cette famille comprend presque de 1600 espèces connues, regroupées en environ de 170 genres, et son utilisation médicinale est dû à sa richesse des molécules dotées d'activités thérapeutiques.

Une des espèces les plus connues des *Rutacées* est la plante *Ruta montana*. Cette plante détient des propriétés médicinales antirhumatismales, antispasmodiques, abortives, analgésiques, antiparasitaires et emménagogues, antifongiques, anti-inflammatoires, désinfectantes et antipyrétiques [4-5-6-7].

Cette large éventail de propriétés thérapeutiques de la rue réside dans ses huiles essentielles, qui sont avérées contenir des flavonoïdes comme le rutoside, des coumarines tel que le rutarine, des furano-coumarines comme le psoralène et le bergaptène et plusieurs autres molécules à principe actif [8-9-10-11].

Dans ce contexte, nous avons choisi l'espèce *Ruta montana* de la famille des *Rutacées*, dans la région de Tlemcen pour réaliser des études de la biodiversité, morphométrie, histologie et de la photochimie pour le but de la valorisation de l'espèce d'une façon particulière et la végétation de la région en sens général.

Les études effectuées sont présentées de la façon suivante :

- Chapitre 1 : Une synthèse bibliographique sur la plante « *Ruta montana* », en élaborant sur sa position dans la hiérarchie botanique, sa description morphologique, sa distribution géographique et son intérêt médicinale.
- Chapitre 2 : Milieu physique qui consiste en une description générale de la zone d'étude (localisation, hydrologie, géologie...).
- Chapitre 3 : Méthodologie de travail.
- Chapitre 4 : Etude de la diversité biologique et biogéographique de *Ruta montana*.
- Chapitre 5 : Etude hist-morphométrique de *Ruta montana* pour connaître les caractéristiques internes de la plante et la mise en évidence de l'influence des facteurs environnementales sur sa croissance en longueur et largeur.

- Chapitre 6 : Etude phytochimique de la plante *Ruta montana* pour tester le potentiel thérapeutique des composants chimiques des huiles essentielles de la plantes contre la maladie de l'arthrose.

- Conclusion générale et perspective.

Chapitre I
Synthèse Bibliographique

1- Généralités

1-1-Appellations

Ruta montana, synonyme : *Ruta tenuifolia* Gouan. C'est la rue des montagnes aussi appelée bonne rue, péganion, plante de bonheur, Rue puante, et la rue de la bible. C'est une plante méditerranéenne appartient à la famille des *Rutacées* [12]. Connue en Algérie sous le nom : *fidjlet el- djbel* ou *Fidjela* ou *Aourmi* en Berer, elle a une odeur fétide très intense [8].

1-2-Systematique

Tableau 1: Position de *Ruta montana* dans la systématique (INPN - Inventaire National du Patrimoine Naturel)

Domaine	Biota	
Règne	Plantae	(Haeckel., 1866)
Sous-Règne	Viridaeplantae	
Infra-Règne	Streptophyta	(John, Williamson & Guiry., 2011)
Classe	Equisetopsida	(C.Agardh., 1825)
Clade	Tracheophyta	(Sinnott ex Cavalier-Smith, 1998)
Clade	Spermatophyta	
Sous-Classe	Magnoliidae	(Novák ex Takht., 1967)
Super-Ordre	Rosanae	(Takht., 1967)
Ordre	Sapindales	(Juss. ex Bercht. & J.Presl., 1820)
Famille	Rutaceae	(Juss., 1789)
Sous-Famille	Rutoideae	(Arn., 1832)
Genre	<i>Ruta</i>	(Linnæus., 1753)
Espèce	<i>Ruta montana</i>	(Linnæus., 1756)

a-La famille des *Rutacées*

La famille des *Rutacées* a été décrite la première fois par Durande en 1782 [13]. Puis par Jussieu en 1789 [14]. Les *Rutacées* sont souvent des plantes ligneuses caractérisées par une forme *schizo-lysigène* qualifie des poches sécrétrices provenant de l'écartement puis de la lyse de cellules sécrétrices [15]. Ces poches superficielles, sont d'origine épidermique, et il suffit subtilement de les écraser pour qu'une forte odeur d'essence s'en dégage. Cette famille comprend presque de 1600 espèces connues, regroupées en environ de 170 genres. La famille est caractérisée par feuilles alternes, fétides, simples, astipulées. Inflorescences terminales. Fleurs hermaphrodites. Sépales et pétales 4-5. Etamines 8-10, insérées sur un disque présentant 8-10 fossettes nectarifères. Ovaire à 4-5 loges déhiscentes entre elles par leur bord interne [16].

Les *Rutacées* sont généralement considérées comme proches des *Meliacées*, des *Simaroubacées* [17] et plus secondairement d'autres familles des Sapindales. C'est une famille par enchaînement n'offrant qu'un petit nombre de caractères constants. Basé principalement sur le nombre et le degré de concrescence des carpelles, caractères des fruits, et l'histologie des glandes. Engler a défini 7 sous-familles de *Rutacées*: les *Aurantioïdées*, les *Flindersioïdées*, les *Rutoïdées*, les *Spathelioïdées*, les *Toddalioïdées*, les *Dictyolomatoïdées* et les *Rhabdodendroïdées* [18].

Parmi ceux-ci, *Rhabdodendroideae* a été exclu des *Rutacées* [19-20]. Mais plus tard dans les classifications récentes, les *Rhabdodendroideae* monogénériques d'Engler ont été reconnus comme une famille, *Rhabdodendraceae*, et placé au sein de Rosales [21-22-23]. Pour le reste des sous-familles, trois sont petits - *Spathelioideae* et *Dictyolomatoideae* (chacune avec un genre) et *Flindersioideae* (deux genres); et trois sont les plus larges **Tableau 2** : *Aurantioideae*, *Toddalioideae* et *Rutoideae* [24].

Tableau 2: Quelques genres des 3 grands sous-familles de *Rutacées* [30-31-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44]

Sous-familles	N°	Genres	Caractéristiques	Espèces exemplaires
Les Aurantinoïdées	1	<i>Aegle</i>	Arbre de 8-12 m; Tronc mince; Branches épineux; Écorce gris bleuté ; Fruit piriforme.	<i>A.marmelos</i>
	2	<i>Aeglopsis</i>	Arbuste; Rameux dès la base, Très épineux; Feuilles alternes, Ovale elliptiques, arrondies au sommet; Inflorescences en petites panicules.	<i>A.chevalieri</i>
	3	<i>Afraegle</i>	Arbre; Épineux; Écorce brune; Feuilles alternes, trifoliolées; Inflorescences axillaires; Fleurs très odorantes; Ovaire ovoïde, verdâtre; Fruit sphérique ou ob- ovoïde.	<i>A.paniculata</i>
	4	<i>Balsamocitrus</i>	Arbre épineux; Feuilles trifoliolées; Foliolles ovales lancéolées; Fleurs rappelant beaucoup celles des Citrus; Dix étamines; Fruit gros, subsphérique, à péricarpe ligneux.	<i>B.dawei</i>
	5	<i>Afraurantium</i>	Arbre épineux; Rameaux grêles; Petites épines; Feuilles articulées sur le pétiole, unifoliolées ; Foliolle ovale. Inflorescence inconnue axillaire et terminale. Fruits de la taille d'un petit citron, ovoïdes ou sphériques ; Exocarpe jaune verdâtre à maturité.	<i>A.senegalense</i>
	6	<i>Atalantia</i>	Arbre petit; Rameaux; Très épineux; Feuilles alternes elliptiques, arrondies au sommet; Fleurs blanches en grappe, légèrement parfumé, à 4 sépales; Ovaire grand forme du cœur Fruit sphérique.	<i>A.racemosa</i>
	7	<i>Aurantium</i>	Arbre 3-10 m; épineux; feuilles ovales, luisantes; fleurs hermaphrodites, axillaires, blanches, très odorantes; fruits comestibles, amers, rugueux et plat selon les variétés.	<i>A.amara</i>
	8	<i>Chaetospermum</i>	Arbre 10 m, lisse sauf les jeunes rameaux et inflorescences. Tronc épineux. trifoliolées, Feuilles ovales elliptiques Fleurs blanches, odorantes. Fruit jaune ou vert. rugueux, oblong.	<i>C. glutinosum</i>
	9	<i>Citropsis</i>	Arbuste; Épineux; Feuilles trifoliolées/ unifoliolées; Foliolles coriaces, ponctuées; Pétiole ailé ou non; Fleurs en petits groupes axillaires; Fruits ressemblant à de petits citrons à 5 ou 6 loges.	<i>C. articulata</i>
	10	<i>Citrus</i>	Arbre/ arbuste; Feuilles simples, persistantes; Épines axillaires; Inflorescences en cymes; Fleur pentamère souvent blancs; Glandes d'huile essentielle à odeur suave; Ovaire pluricarpellé; Écorce parfois épaisse; Graines polyembryonnées.	<i>C. limon</i>
	11	<i>Eremocitrus</i>	Arbre 3-7 m ; épineux, Feuilles verdâtre, Oblongues. Fleurs blanches ou vertes. Fruit petit dépourvu de graines ; Un fort goût de citron vert.	<i>E. glauca</i>
	12	<i>Feronia</i>	Arbre; Feuilles composées, pinnées de 5-7 folioles; Fleures grandes; Étamines 2 fois aussi nombreuses que les pétales; Ovaire à 5-6 loges fusionnées; Fruit à une seule loge; Graines laineuses 10-12; Épicarpe simple, ligneux.	<i>F. elephantum</i>
	13	<i>Feroniella</i>	Arbre ; branches glabres ; épines solitaires ; feuilles composées, imparipennées; Pétiole cylindrique ; Foliolles presque sessiles ; inflorescences axillaires ; Fruit sphérique ou déprimé.	<i>F. oblata</i>

Les Aurantinoïdées	14	<i>Fortunella</i>	Arbuste 4 m ; Rameaux parfois épineux, Feuilles vert foncé brillant, Fleurs blancs, Fruit petit rond ou ovale ; Comestible. Exocarpe jaune/orange.	<i>F. margarita</i>
	15	<i>Limonia</i>	Arbre 9 m, Branches épineux .Feuilles alternes, vert foncé .Fleurs blanc crème à vert pâle, fruit rond /ovale, écorce blanchâtre.	<i>L. acidissima</i>
	16	<i>Luvunga</i>	Une grimpante ligneuse épineux, Feuilles composées, trifoliolées. Fleurs blanches, parfumées, Fruit oblong, jaunâtre, peau aromatique lisse, pulpe résineuse.	<i>L. scandens</i>
	17	<i>Merope</i>	Arbuste 3 m épineux Feuilles alternes vert .Fleurs petites pentamères blancs, parfumées, Fruits jaunes, ressemblant à un petit citron grosses graines longues et aplaties.	<i>M. angulata</i>
	18	<i>Microcitrus</i>	Arbuste 2-7 m. Feuilles glabres. Fleurs blancs. Fruit cylindriques vert/jaune/orange/rouge/ /pourpre/marron/ noir /. Petites vésicules, ressemblant à des perles de caviar.	<i>M. australasica</i>
	19	<i>Monanthocitrus</i>	Feuilles simples vertes, lisse, huileuse, Fruit baie, arrondi ou en tube, écorces charnue.	<i>M. oblanceolata</i>
	20	<i>Naringi</i>	Arbres 10 m, épines axillaires, rameaux inclinés, Feuilles alternes, Fleurs blanches, ovales-orbiculaires, Fruit baie, graines 1-4, Ecorce gris jaunâtre.	<i>N. crenulata</i>
	21	<i>Oxanthera</i>	Arbuste 1 m; Feuilles lancéolées ou ovales ; Fleurs blanchâtres sphérique à 5 sépales ; Fruit ovoïde sous-cylindrique; Pulpe mucilagineuse.	<i>O. neo-caledonica</i>
	22	<i>Pamburus</i>	Petit arbre touffue; rameaux ronds, lisses, vert vif, épineux. Feuilles alternes, ovales, vert foncé brillant, taches blanches .Fleurs parfumées blanc. Anthères dressés, cylindrique. Fruit baie orange.	<i>P. missionis</i>
	24	<i>Paramignya</i>	Arbuste épineux; rameaux, fleurs blanches, odeur suave, pétales teintés de vert à l'extérieur au-dessus du milieu.	<i>P. scandens</i>
	25	<i>Pleiospermium</i>	Arbres glabres, feuilles 3-foliées, inflorescences en grappes, fleurs petites, ovaire obovoïde, fruits globuleux comme de petites oranges; graines ovales.	<i>P. alatum</i>
	30	<i>Severinia</i>	Arbuste; Epines axillaires, Feuilles obtus, rétréci à la base, Fleurs entre petites bractées, Fruit baie déprimée globuleuse, noire à maturité, graines grosses, ovoïdes	<i>S. buxifolia</i>
	31	<i>Swinglea</i>	Arbre 8-10 m; Tronc à grandes épines. Feuilles alternes, ternies. Folioles lancéolées, Corolle à 5 pétales linéaires ; Fruit oblong.	<i>S. glutinosa</i>
	32	<i>Triphasia</i>	Petit arbre à rameaux, épinerux ; feuilles 3-foliolées, fleurs 3-mères, pétales blancs, ovaire ovoïde ou fusiforme ; fruit ovoïde ou sub-globuleux; graines 1-3, immergées dans de la chair pulpeuse mucilagineuse.	<i>T. trifolia</i>
34	<i>Merrillia</i>	Arbre, branches a écorce feuilletée pâle. Feuilles, alternes, oblancéolées, Fleurs vert jaunâtre pâle. Ovaire pédonculé. Fruit oblong, arrondi aux deux extrémités, péricarpe pointillé verdâtre. Graines aplaties ovales, gris olive.	<i>M. caloxylon</i>	

	35	<i>Bergera</i>	Arbre 4-6 m ; feuilles pennées non appariées, oblongue-lancéolé ou ovale, fleurs petites, blanches, ovaire à 2 cellules ; Fruit baies oblongues, un peu aiguës, à 2 graines, noir bleuâtre.	<i>B koenigii</i>
	36	<i>Clausena</i>	Arbre/ arbuste; Inerme/ épineux; Feuilles imparipennées; Folioles petites, inégales à la base, caduques. Plantes fort différentes des Citrus et ne pouvant probablement pas leur servir de porte-greffes.	<i>C. anisata</i>
	37	<i>Glycosmis</i>	Petits Arbres ou arbustes ; feuilles 1-foliolées, 3-foliolées, alternes, inflorescences composées, fleurs petites, 5-mères, blancs; fruit baie juteuse ou sèche; graines ovales, épaisses.	<i>G. pentaphylla</i>
Les <i>Toddalioïdées</i>	38	<i>Asterolasia</i>	Arbustes érigés ou prostrés, à poils étoilés, Feuilles alternes, simples, Inflorescences axillaire ou terminale. Fleurs 5-mères, Fruit de 1-5 cocci à poils étoilés ou glabres; graines libérées de force par la déhiscence, ternes, noires.	<i>A. elegans</i>
	39	<i>Boronia</i>	Arbuste 60-80 cm. longues branches délicates feuilles opposées, rigides et vert vif, ovales, au bout ourlé de minuscules dents. aromatique. Fleurs à 4 pétales roses.	<i>B. crenulata</i>
	40	<i>Chorilaena</i>	Arbuste 1-4 mètres .feuilles lobées. fleurs entourées de nombreuses bractées étroites, vertes, /blanches/ rouges /roses.	<i>C. quercifolia</i>
	41	<i>Correa</i>	Arbustes 1.5 m, feuillage vert persistant, feuilles assez petites, opposées et feutrées, vert moyen à foncé, lumineux. fleurs en forme de cloches campanulées aux couleurs variées. Tubulaires, solitaires.	<i>C.alba</i>
	42	<i>Crowea</i>	Arbustes 1,5 m, feuilles persistantes, simples, glabres, glandes sébacées aromatiques. fleurs individuelles roses en forme d'étoile cinq pétales.	<i>C.angustifolia</i>
	42	<i>Diplolaena</i>	Arbuste 0,5-3 m, feuilles vert grisâtre, poilues, oblongue .fleurs rouge/ orange en grappes entourées de bractées vertes.	<i>D. microcephala</i>
	44	<i>Drummondita</i>	Arbuste 20cm-1 m, feuilles simples éparses, cylindriques, glabres ; fleurs blanc jaunâtre vertes aux extrémités, avec 5 sépales courts et 5 pétales concaves dressés.	<i>D. ericoides</i>
	45	<i>Eriostemon</i>	Arbuste 1,80m- 2m, tiges verruqueuses, habillées de petites feuilles lancéolées incurvés a l'extrémité. Persistantes, vert sombre, brillant, aromatique. petites fleurs blanches étoilées anthères rose orangé .Fruits capsules libérer les graines parvenues.	<i>E.myoporoides</i>
	46	<i>Geleznovia</i>	Petit arbuste 1 m, feuilles épaisses de forme ovale. fleurs jaunes grappes, entourées de grandes bractées jaune-vert.	<i>G. verrucosa</i>
	47	<i>Leionema</i>	Arbuste/Arbre 1-8 m. feuilles lancéolées étroites, elliptique, lisse, inflorescence corymbe, lobes du calice jaunâtre-crèmeux .fruit droit avec un bec incliné.	<i>L. coxii</i>
48	<i>Microcybe</i>	Arbuste 50 cm ; feuilles cylindriques, étalées, fleurs blanches, parfumées.	<i>M. multiflora</i>	

Les Toddalioïdées	49	<i>Nematolepis</i>	Arbre 12 m de haut. feuilles coriaces simples, opposées, vert brillant, lancéolée .fleurs blanches individuelles en grappes .5 cinq pétales .capsules de fruits sous forme d'étoiles.	<i>N. squamea</i>
	50	<i>Phebalium</i>	Arbustes 1,5 m .feuilles elliptiques, couvertes d'écailles argentées. fleurs petites, avec des anthères jaune vif et des pétales et étamines blanches.	<i>P. squamulosum</i>
	51	<i>Philotheca</i>	Arbustes glabres à poils .feuilles alternes .fleur disposées à l'aisselle des feuilles, 5 cinq sépales et pétales. Graines libérées de manière explosive de leur capsule.	<i>P. spicata</i>
	52	<i>Rhadinothamnus</i>	Arbuste 1-3 m .feuilles alternes papyracée argentée. Fleurs blanches en cymes. fruits à cinq sections lisses à court bec .graines ovales plates.	<i>R. anceps</i>
	53	<i>Zieria</i>	Arbuste 3 m. branches couvertes de poils .feuilles composées, trifoliolées elliptique-ovoïde, gris-vert. fleurs pâles à rose foncé/blanches en grappes, follicules veloutés, graines noires - brun rougeâtre.	<i>Z. cytisoides</i>
	54	<i>Ravenia</i>	Arbuste 3-5 m. feuilles trifoliolées elliptiques, vert foncé et brillantes. Fleurs rose foncé.	<i>R.spectabilis</i>
	55	<i>Raveniopsis</i>	Arbuste .petites feuilles trifoliées et sclérophylle. fleurs blanches.	<i>R. microphyllus</i>
	56	<i>Acmadenia</i>	Petit arbuste 40cm. feuilles vert foncé, minuscules, poils .glandes sébacées aromatiques. fleurs rose foncé .cinq pétales.	<i>A. heterophylla</i>
	57	<i>Adenandra</i>	Arbuste 50. feuilles ascendantes ; étalées, oblongues, lancéolées. fleurs solitaires blanches -roses, rougeâtres aromatique.	<i>A.uniflora</i>
	58	<i>Agathosma</i>	Arbuste 60 cm. dressé, ramifié, feuilles alterne, obtuses ou arrondies à l'extrémité. fleurs globuleuses rose / blanc, 5 pétales .fruits capsules 2/3 loges chacune une graine noire. Rhizome.	<i>A. capensis</i>
	59	<i>Barosma</i>	Arbuste a odeur et saveur fortes. Petites feuilles coriaces, court pétiole et à marge dentée. De nombreuses ponctuations sont visibles par transparence.	<i>B. crenata</i>
	60	<i>Calodendrum</i>	Arbre 20 m. Feuilles opposées, simples. Inflorescence panicule terminale à rameaux opposés. Fleurs pentamères, Fruit capsule globuleuse, brune. Graines semi-globuleuses à pyramidales noires.	<i>C. capense</i>
	61	<i>Coleonema</i>	Arbuste, 1-1,50 m. port rond finement ramifié. Feuillage très léger, persistant, aromatique. Floraison minuscules mais très nombreuses, fleurs rose.	<i>C. pulchrum</i>
	62	<i>Diosma</i>	Sous arbrisseau 40 cm. port buissonnant, arrondi. feuillage persistant vert tendre. La floraison blanche, rose et rouge.	<i>D. hirsuta</i>
63	<i>Empleurum</i>	Petit arbre 4 m. Feuilles linéaires-lancéolées, finement dentelées, parfumées à la résine, de 20--60 mm de long. Fleurs 1 à 2 à l'aisselle, verdâtres.	<i>E. unicasulare</i>	

	64	<i>Euchaetis</i>	Arbuste dense 1-1,5 m. feuilles imbriquées, opposées, ascendantes, tige minuscule, ovales. 4-6 fleurs par branche. pétales blancs /rose pâle .fruits ont des cornes distinctives à 5 carpelles libres.	<i>E. meridionalis</i>
	65	<i>Macrostylis</i>	Arbuste 1,5 m. Feuilles sessiles, pressées, imbriquées, ovales, Fleurs blanches 1-5 aux extrémités des branches	<i>M. cassioides</i>
	66	<i>Parapetalifera</i>	Sous arbrisseau .port buissonnant, arrondi. calice cinq folioles, corolle 10 pétales alternes. Capsule à cinq loges, semences aillées.	<i>P. crenulata</i>
	67	<i>Phyllosma</i>	Arbuste 40 cm .feuilles coriaces, fétides, étroite, oblongues, fleurs rose pâle en grappes.	<i>P. capensis</i>
	68	<i>Sheilantha</i>	Arbisseau. feuilles simple; fleurs 5-mères; étamines absents; ovarien densément poilu.	<i>S. pubens</i>
Les Rutoidées	69	<i>Boenninghausenia</i>	Arbisseaux 1,2 m .Tiges, branches, feuilles et inflorescences glabres pubescentes. Feuilles folioles elliptiques à obovales. Fleurs globuleuses à ovoïdes à ellipsoïdes à oblongues en bouton.	<i>B. albiflora</i>
	70	<i>Cneoridium</i>	Arbuste 1m+ très ramifié .petites feuilles vertes linéaires. fleurs en grappes; 4-5 pétales blancs arrondis .fruits baies rondes vert rougeâtre. Chaque baie contient 1-2 graine sphérique.	<i>C. dumosum</i>
	71	<i>Haplophyllum</i>	Herbacées vivace 40–60 cm, glabre -poils ; tige très ramifiée ; glandes jaunes. Feuilles alternes, odorantes ; Inflorescence en corymbe. Fleurs 5-mères; ovaire supérieur, presque rond. Fruit capsule 3–5-lobée. Graines réniformes, brun foncé/ gris /noir-brunâtre, densément sillonnées.	<i>H. tuberculatum</i>
	72	<i>Psilopeganum</i>	Arbisseau 30-80 cm. Feuilles glabres, odeur d'agrumes; folioles ovales-elliptiques latérales. Pétales ovales-elliptiques, Étamines plus courtes que les pétales. Ovaire obcordé.	<i>P. sinense</i>
	73	<i>Thamnosma</i>	Arbisseau 30- 60 cm, très ramifié jaune-vert. Feuilles vert clair et caduques, fleurs violettes.	<i>T. montana</i>
	75	<i>Ruta</i>	Arbisseau 40 cm-1m. Tige très rameuse, droite, cylindrique, glabre. feuilles alternes, composées, verte glauque, à folioles ovales obtuses, dentées .Fleurs à 5 pétales denticulés jaunes, concaves. Anthères presque ronds, pédonculées. Fruits capsules. Graines réniformes noirâtres.	<i>R. montana</i>

b-Description du genre *Ruta*

Le genre *Ruta* est le genre caractéristique de la famille des rutacées. Avec des feuilles bi-tripennatiséquées, fétides, simples et astipulées. Inflorescences terminales avec des fleurs hermaphrodites tétramères à pétales fimbriés ou dentés sur les marges. Ovaire à 4-5 loges déhiscentes entre elles [16].

c-Description de l'espèce *Ruta montana*

Ruta montana appartient à la sous-famille des *Rutoïdées*; famille des *Rutacées*. C'est un végétal méditerranéen semi arbustive, sa hauteur varie de 40 cm à un mètre [25-26]. Avec une odeur nauséabonde et saveur chaude et amère.

-Les feuilles sont alternes, composées, pétiolées, éparses, d'une couleur verte glauque, à folioles ovales obtuses, épaisses, légèrement dentées sur les bords ou entières (**Figure 1**).

-Fleurs petites 5-6 mm à pétales denticulés sur les marges [16]. Jaunes, à cinq pétales concaves qui renferment dix étamines bien plus longues que les pétales et terminées par des anthères presque ronds, pédonculées en corymbe terminal [27-28].

-La tige est très rameuse, droite, cylindrique, glabre et glauque de 2 à 5 pieds de hauteurs.

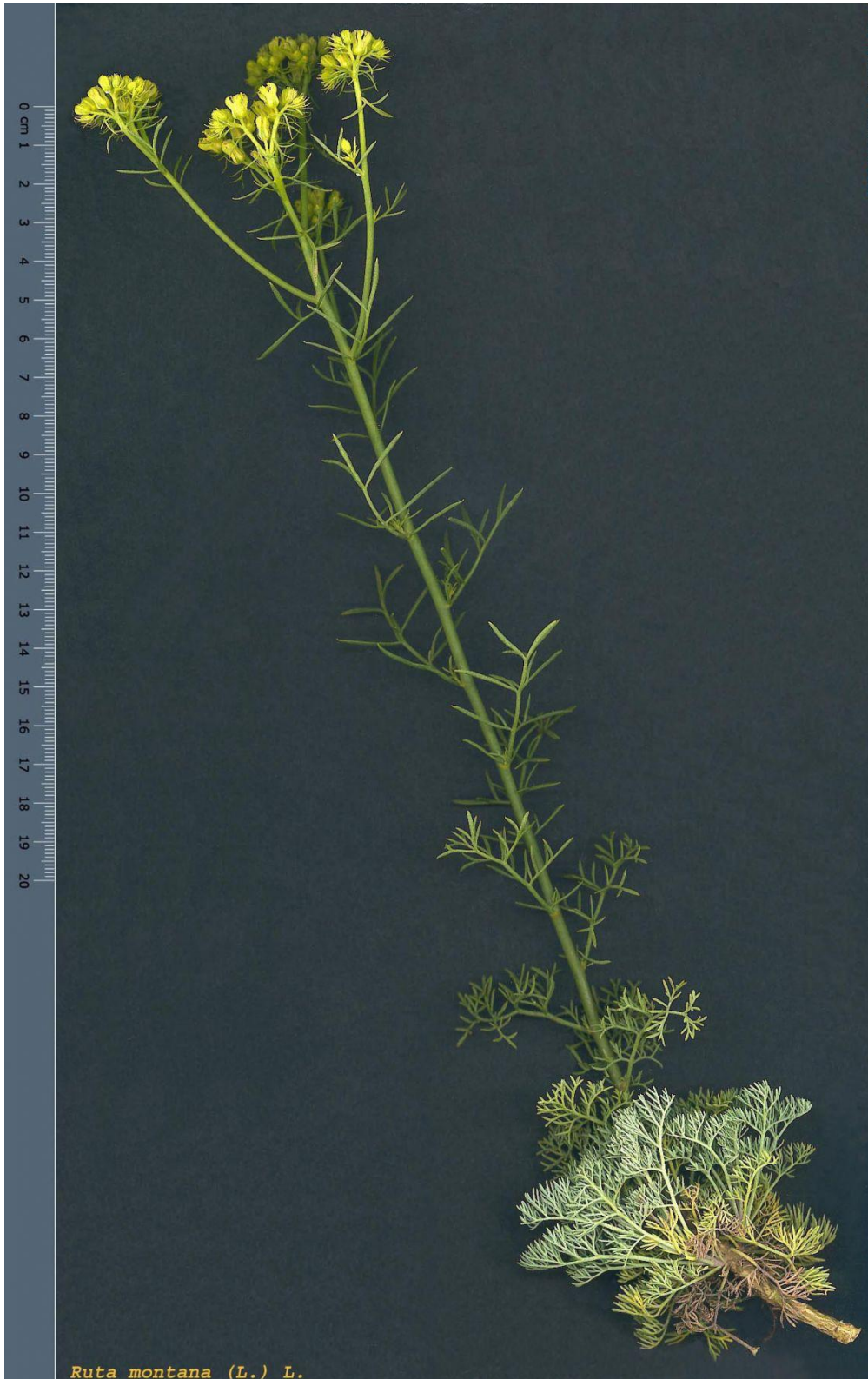
-Les fruits sont des capsules globuleuses à lobes arrondies et pédoncule court (4 mm) et se terminent par 4 ou 5 lobes arrondis, apparents ; libérant à maturité de petites graines noirâtres [26].

-Les graines sont réniformes, à embryon renfermé dans un albumen charnu [29].

-Les racines sont blanches, fibreuses et à nombreuses racicules [29].



Figure 1 : Illustrations de la plante *Ruta montana* (Quézel et Santa 1963)



**Figure 2 : Photo de la plante *Ruta montana*
(Herbari Virtual Universitat Balearic Islands 2005)**

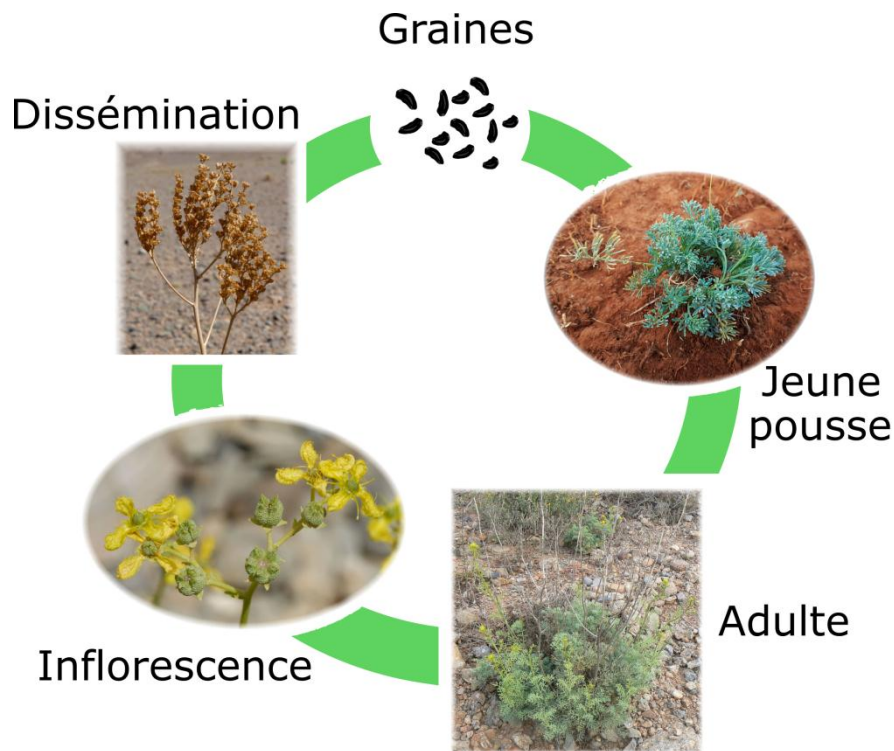


Figure 3 : Cycle biologique la plante *Ruta montana* (Nour Ihab 2020)

2-Répartition géographique

Les *Rutacées* ont plus ou moins une distribution cosmopolite, mais sont concentrées sous les Tropiques et dans les régions tempérés de l'hémisphère sud, particulièrement en Australie et en Afrique du sud.

L'origine de La rue est le Sud Est de l'Europe mais elle a été introduite en Yougoslavie, l'Espagne, Grande Bretagne et en Italie. Elle pousse spontanément dans les lieux arides, les rochers, les vieux murs. Elle est abondante dans les sols calcaires et bien exposés au soleil dans les régions méditerranéennes [16-45-46].

Les rues sauvages poussent dans les pays chauds dans les endroits montagneux, pierreux et rudes [47].

En Algérie, elle est répartie dans les pelouses arides et les régions montagneuses de l'intérieur l'Atlas Saharien [48].

Elle pousse dans les Rocailles, pâturages commun dans les zones montagneuses de l'intérieur jusque sur l'Atlas saharien [16].



Figure 4 : La répartition de *Ruta montana* dans la méditerran
(Gabriele Salvo 2010)

3-Intérêt médical et socio-économique

Les Rutaceae sont des plantes à la chimie très riche et variée. Les différentes espèces du genre *Citrus* sont utilisées dans l'industrie agroalimentaire et en pharmacie [49]. Leurs flavonoïdes sont principalement utilisés pour améliorer l'insuffisance veino-lymphatique, et leurs huiles essentielles sont utilisées en parfumerie [49]. Et l'Espagne est le plus grand producteur d'huiles essentielles de la Rue.

La rue est très répandue dans le monde à cause de ses caractéristiques médicinales et ornementales, elle est souvent cultivée dans les jardins pour ses qualités décoratives en variété de couleur [50-51].

Chapitre II

Milieu physique

1 - Situation géographique

La zone d'étude se trouve dans le Nord-Ouest Algérienne, elle appartient à la wilaya de Tlemcen, avec une latitude comprise entre 34°25' Nord et 35°19' et une longitude de 1°19' et 1°44' Ouest. Elle est limitée géographiquement par :

- Au Nord : la mer méditerranée.
- Au Sud : la wilaya de Naâma.
- A l'Ouest : la frontière Algéro-Marocaine.
- A l'Est : la wilaya de Sidi Belabbas.
- A le Nord-Est : la wilaya d'Ain Témouchent.

L'objectif est d'étudier l'espèce de *Ruta montan* dans la région de Tlemcen dans une station se localise dans les monts de Tlemcen à côté de la localité Fraouna, commune de Terny Beni Hediél, daïra de Mansourah.

Tableau 3 : Données géographique de la station de Fraouna

Station	Latitude	Longitude	Altitude
Fraouna	34°81'48,31"N	-1°38'96,03"W	1180 m





Figure 5: Photos de la station de Fraouna (Nour Ihab 2020)

2 - Données géologiques

Les Monts de Tlemcen sont un massif qui fait partie de l'Atlas tabulaire. Limité au Nord par les hautes plaines telliennes, au Sud par les hautes plaines steppiques, à l'Est par l'Ouest de Mekkera et à l'Ouest par la frontière Algéro-Marocaine [52].

Cette zone présente des reliefs très contrastés, avec des pentes de plus de 20° en moyenne. Les formations qui appartiennent à l'âge jurassique supérieur ont été décrites par Benest en 1985 [53] et présentées comme ayant l'affleurement le plus répondeu dans les Monts de Tlemcen avec la série stratigraphique suivante :

- les calcaires de Tarifait (Kimméridgien supérieur): constituées de calcaire bleu à géodes déterminés DOUMERGUE (1910), à la base de la succession carbonatée du jurassique supérieur.
- les grés de Boumediene (Oxfordien supérieur-Kimméridgien supérieur): des grés ferrugineux à ciment calcaire représentés par une formation argilo-gréseuse.
- les dolomies de Tlemcen (Kimméridgien terminal): caractérisent les grands escarpements dominant Tlemcen et notamment les falaises d'El Ourit.
- les dolomies de Terni (Tithonien inférieur): il s'agit de dolomies massives (50 mètres environ), bien exposées sur le plateau de Terni (DOUMERGUE, 1910) qui couvrent de larges superficies dans les environs de Terni où elles forment l'entablement terminal des plus hauts reliefs (Djebel Nador, 1579mètres).

- les mammo- calcaires de Raourai (Tithonien basal) : une formation jurassique supérieure.
- les calcaires de Lato : des calcaires micritiques (50cm environ) parfois dolomitiques, riches en Favreina et dasycladacées.
- les mammo- calcaires de Hariga (Tithonien supérieur) : une alternance de calcaire, de la micrite et des marnes à 165m de Hariga et El-Gor. La limite inférieure des mammo-calcaires de Hariga se place au mur d'un niveau repère à oncolites surmontant les dolomies de Terni.
- les grès de Merchich : composés d'une alternance d'argile rouge, de grès fins et de calcaires avec manchettes d'huîtres.

Les Monts de Tlemcen se composent des terrains cénozoïques et mésozoïques. Les assises sédimentaires attribuées au crétacé inférieur et au jurassique supérieur sont formées de carbonates. Cet ensemble constitue la bordure méridionale des Monts de Tlemcen [53]. Notant que les fissures très développées par la suite de la dissolution de la roche calcaire et dolomie favorisent l'installation des eaux et l'écoulement souterrain.

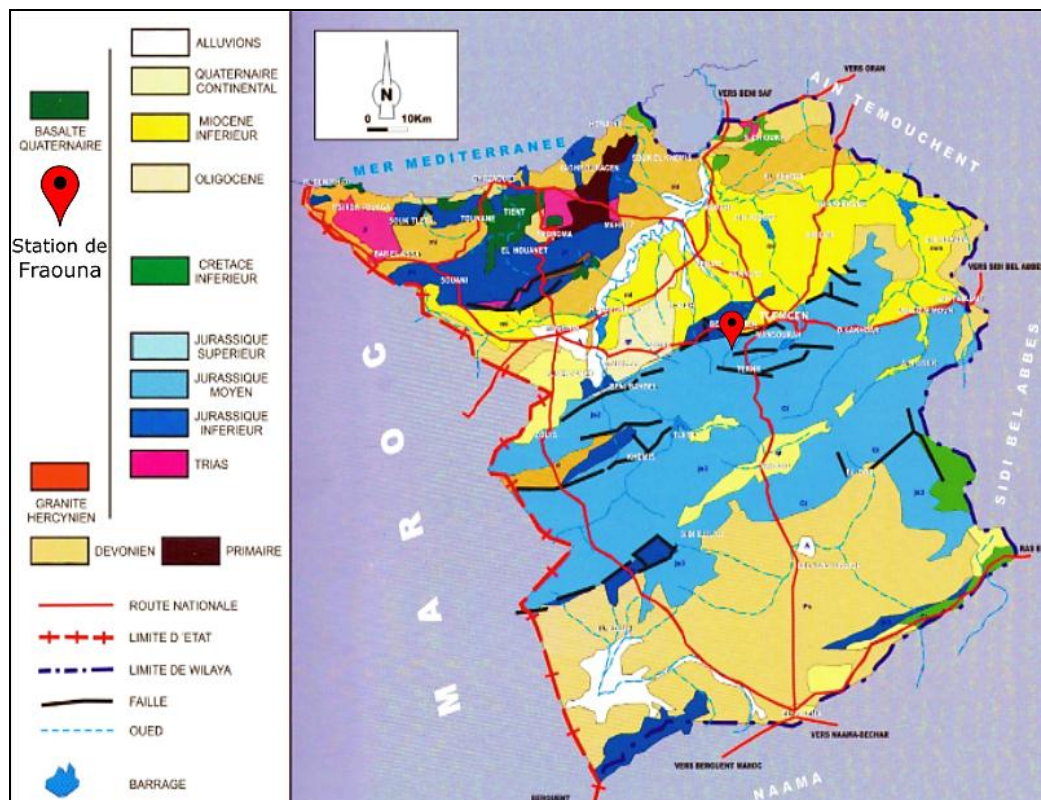


Figure 6 : Carte géologique de la wilaya de Tlemcen
(extrait de la carte géologique d'Algérie, Ech. 1/500 000; modifiée)

3-Hydrologie

Le réseau hydrographique dans les Monts de Tlemcen est caractérisée par :

- Oued Tafna sa source est Ghar Boumaza aux environ de Sebdu dans les Monts de Tlemcen ; son principal affluent est Oued Khemis .
- Oued Isser : la source de Ain Isser dans la vallée de Beni Smiel avec ces principaux affluents comme Oued Tellout et Oued Chouly.

Chapitre III
Méthodologie de travail

1- Méthodologie d'étude de la diversité biologique et biogéographique

Le but de l'analyse de la structure des plantes est d'étudier la couverture végétale qui prend en compte la méthode des relevés floristiques. La méthode d'enquête appliquée dans cette étude est la méthode exhaustive qui consiste à dresser une liste des espèces présentes sur le terrain.

2- La méthodologie pour l'étude histologique

2-1- Matériel utilisé

L'étude histologique nécessite le matériel suivant :

➤ Sur le terrain

- Ciseaux
- Les gants

➤ Au laboratoire

- Lame de rasoir.
- Verre de montre.
- Lamelle couvre objets.
- Lame porte objets.
- passoire pour filtrer les coupes fines.
- pince fine.
- microscope optique à grossissement multiple.
- Micromètre pour effectuer les mesures histométriques.
- Eau de javel
- Eau distillée.
- Bleu de méthylène.
- Carmin aluné
- Acide acétique à 10%.

2-2- Technique d'étude

➤ Sur le terrain

Nous avons récolté *Ruta montana* en mars pour faire des coupes histologiques où 2 individus de l'espèce ont été extraits des racines et amenés au laboratoire dans leur sol

d'origine pour garder les sujets frais et humides pour de mieux préserver les tissu de la plante.

➤ **Préparation des coupes anatomique**

Nous avons effectué des coupes transversale fines avec une lame de rasoir au niveau de la tige et du pétiole de *Ruta montana* pour avoir une vue générale sur la structure, le positionnement et l'importance des tissus étudiées. Les coupes sont placées dans des verres de montre contenant de l'eau distillée. Ensuite, nous avons sélectionné les coupes les plus minces pour la coloration.

➤ **Double coloration des coupes**

La double coloration au Carmin-bleu de Méthylène mettre en évidence le deux types des tissus existant dans la structure histologique de la plante.

- Le bleu de méthylène permet de colorer les tissus lignifiés (Xylème).
- Le Carmin aluné permet de colorer les tissus celluloses (Phloème).

Le protocole de la technique est le suivant:

- Faire de coupe transversale très fines.
- Mettre les coupes dans l'eau distillée
- Les mettre dans l'eau de javel (10 à 20 min) pour la destruction du contenu cellulaire
- Rincer les coupes pour éliminer les tracer de l'hypochlorite de sodium.
- Les mettre dans l'acide acétique (5 à 10 min) pour la fixation des colorants.
- Ne pas rincer
- Mettre du Carmin aluné (10 à 15 min).
- Rincer pour éliminer l'excès de colorant.
- Les mettre dans du bleu de Méthylène.
- Rincer pour la dernière fois à l'eau distillée.

➤ **Montage des coupes**

Les coupes transversales les plus fines ont été montées dans une goutte d'eau entre la lame et la lamelle en utilisant une pince, puis on est passé à l'observation microscopique, où les meilleures coupes sont prises en photo.

3- Méthodologie pour l'étude morphométrique

Pour déterminer l'influence des facteurs écologiques sur le développement du *Ruta montana* notre étude a eu lieu basant sur les paramètres morphologiques des touffes de la rue de la montagne.

- Sur terrain, La prise de 30 touffes à partir de 3 points différents de la station, dans une orientation Nord vers Sud
- La mesurer de la longueur en fonction de l'exposition (Est-Sud-Ouest-Nord).
- La mesurer de la largeur.
- Après avoir pris les mesures, nous avons effectué une analyse de corrélation.
Les valeurs obtenues ont été traités par le logiciel MINTAB qui nous permet de relever le degré d'influence des différents facteurs.

Pour nos mesures nous avons utilisé le matériel suivant :

- Un décamètre
- Une boussole
- Un cahier pour enregistrer les mesures

Chapitre IV

Etude de la diversité biologique

Et

Phytogéographie

1- Introduction

Le premier indicateur de l'état d'un écosystème est la végétation, elle est la principale résultante du climat et des sols et elle met en évidence les modifications naturelles ou provoquées [54].

La Biodiversité comporte trois niveaux de variabilité biologique :

-Complexité de l'écosystème

-Richesse des espèces

-Variation générique

Nous avons analysé les inventaires floristiques des espèces rencontrées dans la zone d'étude, en nous basant sur l'identification du type biologique, morphologique et biogéographique. Pour mieux comprendre la dynamique et la répartition des formations végétales.

2- Composition systématique

D'après l'inventaire floristique, la zone d'étude est constituée d'environ 78 espèces appartenant à 30 familles.

Les résultats sont présentés dans les tableaux et les figures suivantes :

Tableau 4 : Inventaire des espèces dans la station de Fraouna

N°	Espèces	Familles	Type Biologique	Types Morphologique	Type Biogéographique
1	<i>Aegilops triuncialis</i>	Poacées	Thérophyte	HA	Méd-Irano-Tour.
2	<i>Agropyron repens</i>	Poacées	Géophyte	HV	Circumbor
3	<i>Ampelodesma mauritanicum</i>	Poacées	Chamaephyte	LV	W-Méd
4	<i>Anthemis pedunculata</i>	Asteracées	Hémicryptophyte	HV	Ibéro-Maur
5	<i>Anthyllis vulneraria</i>	Fabacées	Hémicryptophyte	HV	Eur-Méd
6	<i>Arabis pubescens</i>	Brassicacées	Thérophyte	HA	End-N.A
7	<i>Arisarum vulgare</i>	Aracées	Géophyte	HV	Circum-Méd
8	<i>Aristolochia longa</i>	Aristolochiacées	Géophyte	HV	Méd
9	<i>Asperula hirsuta</i>	Rubiacées	Hémicryptophyte	HV	W-Méd.
10	<i>Asphodelus microcarpus</i>	Asphodélacées	Géophyte	HV	Canar-Méd
11	<i>Atractylis humilis</i>	Asteracées	Chamaephyte	LV	Ibéro-Maur.
12	<i>Bellardia trixago</i>	scrophylariacé	Thérophyte	HA	Méd
13	<i>Bellis silvestris</i>	Asteracées	Hémicryptophyte	HV	Circum-Méd
14	<i>Bromus madritensis</i>	Poacées	Thérophyte	HA	Eur-Méd
15	<i>Bromus rubens</i>	Poacées	Thérophyte	HA	Paléo-subtrop

16	<i>Bupleurum rigidum</i>	Apiacées	Hémicryptophyte	HV	W-Méd.
17	<i>Calendula arvensis</i>	Asteracées	Thérophyte	HA	Sub-Méd
18	<i>Calycotome intermedia</i>	Fabacées	Chamaephyte	LV	Méd
19	<i>Capsella bursa-pastoris</i>	Brassicacées	Thérophyte	HA	Méd
20	<i>Carex halleriana</i>	Cypéracées	Hémicryptophyte	HV	Méd
21	<i>Centaurium umbellatum</i>	Gentianacées	Thérophyte	HA	Méd
22	<i>Cerastium glomeratum</i>	Caryophyllacées	Thérophyte	HA	Cosm
23	<i>Cirsium echinatum</i>	Asteracées	Hémicryptophyte	HV	W-Méd
24	<i>Cistus salvifolius</i>	Cistacées	Chamaephyte	LV	Euras-Méd
25	<i>Cynoglossum cheirifolium</i>	Boraginacées	Hémicryptophyte	HV	W-Méd
26	<i>Cynoglossum creticum</i>	Boraginacées	Hémicryptophyte	HV	W-Méd
27	<i>Cynosurus echinatus</i>	Poacées	Thérophyte	HA	Méd-Macar
28	<i>Dactylis glomerata</i>	Poacées	Hémicryptophyte	HV	Paléo-temp
29	<i>Daphne gnidium</i>	Thyméléacées	Chamaephyte	LV	Méd
30	<i>Daucus carota</i>	Apiacées	Hémicryptophyte	HV	Méd
31	<i>Dianthus caryophyllus</i>	Caryophyllacées	Hémicryptophyte	HV	Eur-Méd
32	<i>Erodium moschatum</i>	Géraniacées	Thérophyte	HA	Méd
33	<i>Euphorbia amygdaloides</i>	Euphorbiacées	Hémicryptophyte	HV	Eur.
34	<i>Evax crocidion</i>	Asteracées	Hémicryptophyte	HV	Alg-Mar
35	<i>Ferula communis</i>	Apiacées	Hémicryptophyte	HV	Méd
36	<i>Festuca caerulescens</i>	Poacées	Hémicryptophyte	HV	Ibér-Maur-Sicile
37	<i>Festuca triflora</i>	Poacées	Hémicryptophyte	HV	End-Algéro-Maroc
38	<i>Genista tricuspidata</i>	Fabacées	Chamaephyte	LV	End-N.A
39	<i>Geranium robertianum</i>	Géraniacées	Thérophyte	HA	Cosm
40	<i>Helianthemum cinereum</i>	Cistacées	Hémicryptophyte	HV	Eur-mérid-N.A
41	<i>Hordeum murinum</i>	Poacées	Thérophyte	HA	Circumbor
42	<i>Jasminum fruticans</i>	Oléacées	Chamaephyte	LV	Méd
43	<i>Juniperus oxycedrus</i>	Cupressacées	Phanérophyte	LV	Atl-Circum-Méd
44	<i>Jurinea humilis</i>	Asteracées	Hémicryptophyte	HV	W-Méd.
45	<i>Kentranthus calcitrapa</i>	Valérianacées	Thérophyte	HA	Méd
46	<i>Lamium amplexicaule</i>	Lamiacées	Thérophyte	HA	Cosm
47	<i>Lavandula stoechas</i>	Lamiacées	Chamaephyte	LV	Méd
48	<i>Lepidium hirtum</i>	Brassicacées	Hémicryptophyte	HV	Oro-W-Méd
49	<i>Marrubium vulgare</i>	Lamiacées	Hémicryptophyte	HV	Cosm
50	<i>Melilotus sicula</i>	Fabacées	Thérophyte	HA	Méd
51	<i>Myosotis versicolor</i>	Boraginacées	Thérophyte	HA	Euras
52	<i>Nepeta multibracteata</i>	Lamiacées	Hémicryptophyte	HV	Portugal-A.N
53	<i>Ophrys tenthredinifera</i>	Orchidaceae	Géophyte	HV	Circum-Méd
54	<i>Orchis collina</i>	Orchidaceae	Géophyte	HV	Euras
55	<i>Ornithogalum umbellatum</i>	Asparagacées	Géophyte	HV	Atl-Méd
56	<i>Pallenis spinosa</i>	Asteracées	Hémicryptophyte	HV	Euro-Méd

57	<i>Phlomis crinita</i>	Lamiacées	Chamaephyte	LV	End
58	<i>Prasium majus</i>	Lamiacées	Chamaephyte	LV	Méd
59	<i>Ranunculus bulbosus</i>	Renonculacées	Géophyte	HV	Euras
60	<i>Ranunculus spicatus</i>	Renonculacées	Hémicryptophyte	HV	Ibéro-Maur-Sicile
61	<i>Rosa canina</i>	Rosacées	Chamaephyte	LV	Euras
62	<i>Rubia peregrina</i>	Rubiacées	Hémicryptophyte	HV	Méd-Atl
63	<i>Ruta montana</i>	Rutacées	Chamaephyte	LV	Méd
64	<i>Scorpiurus muricatus</i>	Fabacées	Thérophyte	HA	Méd
65	<i>Scrofularia laevigata</i>	Scrofulariacées	Hémicryptophyte	HV	N.A
66	<i>Senecio vulgaris</i>	Asteracées	Thérophyte	HA	Sub-Cosm
67	<i>Serapias lingua</i>	Orchidaceae	Géophyte	HV	Circum-Méd
68	<i>Silene italica</i>	Caryophyllacées	Hémicryptophyte	HV	Méd
69	<i>Sinapis arvensis</i>	Brassicacées	Thérophyte	HA	Paléo-Temp
70	<i>Stellaria media</i>	Caryophyllacées	Thérophyte	HA	Cosm
71	<i>Teucrium fruticans</i>	Lamiacées	Chamaephyte	LV	Méd
72	<i>Thlaspi perfoliatum</i>	Brassicacées	Thérophyte	HA	Eur-Méd
73	<i>Thymelaea virgata</i>	Thyméléacées	Chamaephyte	LV	Ibéro-Mar
74	<i>Trifolium tomentosum</i>	Fabacées	Thérophyte	HA	Méd
75	<i>Ulex boivinii</i>	Fabacées	Chamaephyte	LV	Ibér-Mar
76	<i>Urginea maritima</i>	Liliacées	Géophyte	HV	Can-Méd
77	<i>Urospermum dalechampii</i>	Asteracées	Hémicryptophyte	HV	Circum-Méd
78	<i>Valerianella carinata</i>	Caprifoliacées	Thérophyte	HA	Euras

Tableau 5 : Inventaire des familles dans la station de Fraouna

N°	Familles	Nb d'espèces	Pourcentage
1	Poacées	10	13%
2	Asteracées	10	13%
3	Fabacées	7	10%
4	Brassicacées	5	6%
5	Aracées	1	1%
6	Aristolochiacées	1	1%
7	Rubiacées	2	3%
8	Asphodélacées	1	1%
9	Orobanchacées	1	1%

10	Apiacées	3	4%
11	Cypéracées	1	1%
12	Gentianacées	1	1%
13	Caryophyllacées	4	5%
14	Cistacées	2	3%
15	Valérianacées	1	1%
16	Boraginacées	3	4%
17	Caprifoliacées	1	1%
18	Thyméléacées	2	3%
19	Géraniacées	2	3%
20	Euphorbiacées	1	1%
21	Oléacées	1	1%
22	Cupressacées	1	1%
23	Lamiacées	7	10%
24	Orchidaceae	3	4%
25	Asparagacées	1	1%
26	Renonculacées	2	3%
27	Rosacées	1	1%
28	Rutacées	1	1%
29	Scrofulariacées	1	1%
30	Liliacées	1	1%

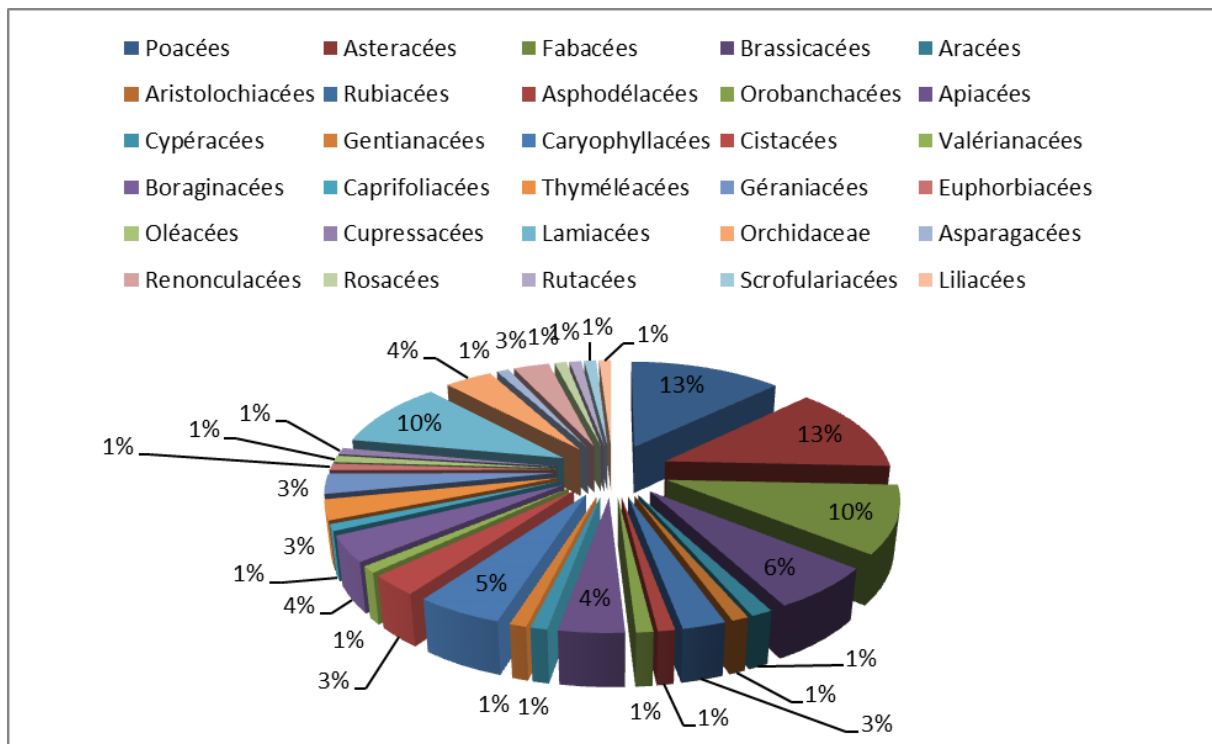


Figure 7 : Répartition par familles dans la station de Fraouna

La station a un cortège floristique qui consiste de 78 espèces réparties en 30 familles, avec 29 de ces familles appartenant au Angiospermes et une seule famille appartient au Gymnospermes.

Nous avons 6 familles dominantes sur les 30 rencontrées dans la zone d'étude, notamment les Astéracées avec 10 espèces, les Poacées avec 10 espèces, les Lamiacées avec 7 espèces, les Fabacée avec 7 espèces, les Brassicacées avec 5 espèces et les Caryophyllacées avec 4 espèces, tandis que le reste des familles avaient des faibles effectifs.

3- Caractérisations biologique

3-1- Classification biologique

RAUNKIAER (1934) a défini les types biologiques suivants :

- Les phanérophytes
- Les Chamaephytes
- Les hémicryptophytes
- Les géophytes
- Les thérophytes
-

Les types biologiques des espèces dans la station sont représentées dans le tableau suivant :

Tableau 6 : Pourcentage des types biologiques de la station d'étude.

Types Biologiques	Nb d'espèces	Pourcentage
Thérophytes	24	31%
Géophytes	10	13%
Hémicryptophytes	28	36%
Chamaephytes	15	19%
Phanérophytes	1	1%

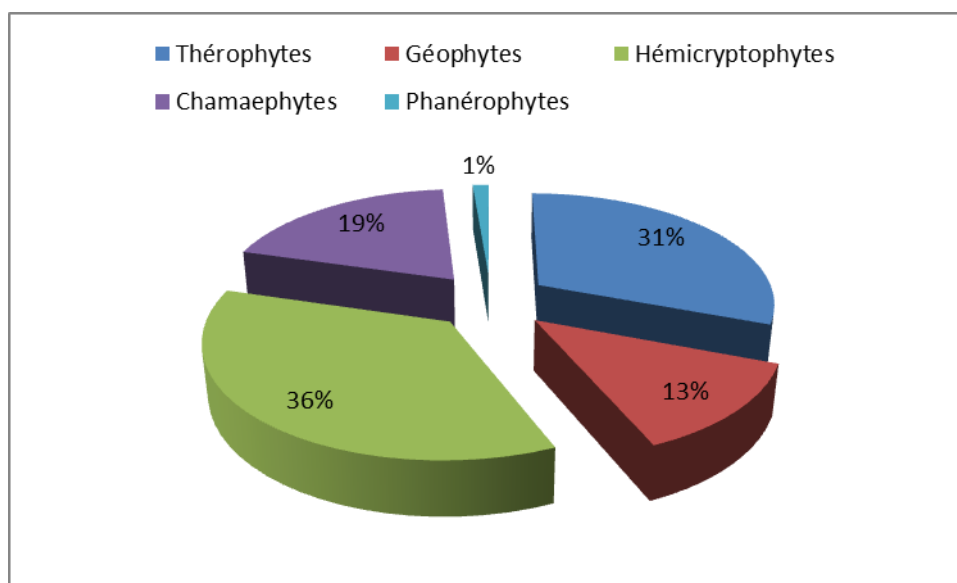


Figure 8 : Types biologiques du cortège floristique de la station de Fraouna.

Les espèces dominantes dans la station sont les Hémicryptophytes avec 28 espèces qui occupent 36% de la végétation, suivie par les Thérophytes avec 24 espèces représentent 31%, les Chamaephytes 15 espèces, les Géophytes 10 espèces, et les Phanérophytes avec une seule espèce.

La dominance des Hémicryptophytes et les Thérophytes implique la résistance de ces types des espèces aux sécheresse dans les régions influencées par le surpâturage et la pollution.

D'autre part, l'existence simultanée de différents types biologiques dans une même station, renforcer une richesse floristique dans la zone d'étude [55].

Les Chamaephytes occupent un espace considérable avec un effectif de 15 espèces car ils sont généralement refusés par les troupeaux donnant que les Thérophytes sont les plus favorables au pâturage.

3-2- Caractérisation morphologique

La morphologie de la plante est un critère fondamental de la classification biologique des espèces. La masse végétale se compose des espèces pérennes, ou herbacées et des espèces annuelles [56].

L'hétérogénéité soit entre les espèces annuelles et les espèces vivaces, ou entre les herbacées et les ligneux est déterminé par la morphologie de la flore de la zone d'étude.

Tableau 7: Pourcentage des types morphologiques de la station

Types morphologique	Nb d'espèces	Pourcentage
Ligneux vivace	16	20%
Herbacée vivace	38	49%
Herbacée annuelle	24	31%

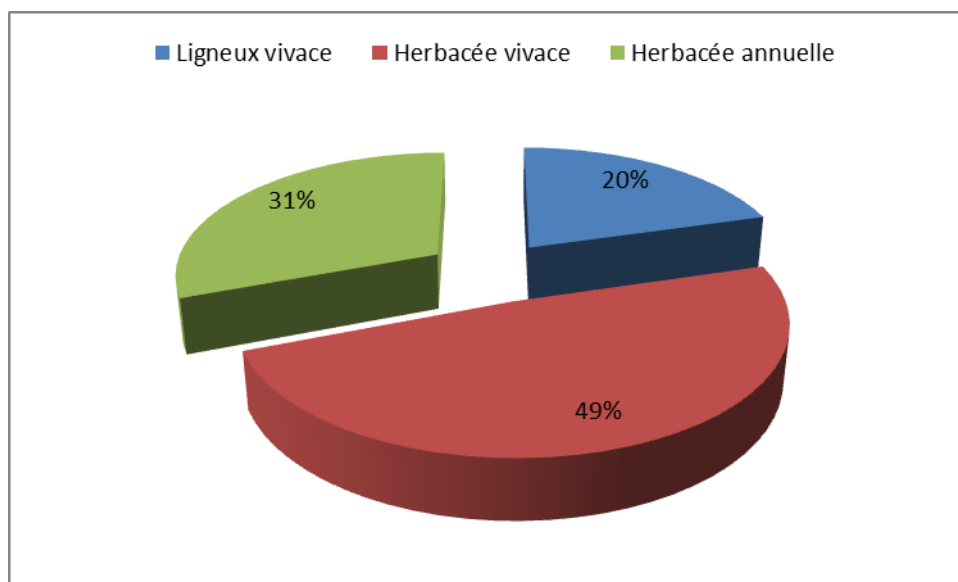


Figure 9 : Pourcentage des types morphologiques de la station

La strate dominante dans la station est la strate herbacées de type vivaces avec un pourcentage de 49% suivi par les herbacées annuelles de 31% et au dernier lieu les ligneux vivace avec 20%.

La dominance des herbacées vivaces est dû à l'altitude de la station et l'influence forestière de la région, alors que le faible taux des ligneux vivace correspond à l'anthropisation intense de la région (défrichage, surpâturage et la pollution).

3-3- L'indice de perturbation

L'indice de perturbation permet de calculé le pourcentage de la Thérophysation d'un milieu [57].

$$IP = \frac{\text{nombre de chaméphyte} + \text{nombre de thérophyte}}{\text{nombre totale des espèces}}$$

$$IP = \frac{15 + 24}{78}$$

$$IP = 50\%$$

Le taux de perturbation enregistré dans la station de Fraouna est 50%. Ceci montre que l'importance de l'indice de perturbation est proportionnelle à la dominance des thérophytes et des chamaephytes.

3-4- Caractérisation biogéographique

Le type biogéographique de la flore d'une région donnée reflète son originalité [58] où la biodiversité et l'endémisme des espèces méditerranéennes correspondent aux attributs géographiques de la région et à sa localisation entre l'Afrique et l'Eurasie qui ont servi de refuge aux espèces d'altitude pendant les périodes glaciaires [59].

Tableau 8 : Pourcentage des types biogéographiques de la station

N°	Type biogéographique	Nb	%
1	Méd-Irano-Tour	1	1%
2	Circumbor	2	3%
3	W-Méd	7	11%
4	Ibéro-Maur	1	1%
5	Eur-Méd	4	6%
6	End-N.A	2	3%
7	Circum-Méd	5	7%
8	Méd	20	27%
9	Canar-Méd	1	1%
10	Ibéro-Maur	1	1%
11	Paléo-Subtrop	1	1%
12	Sub-Méd	1	1%
13	Cosm	5	7%
14	Euras-Méd	1	1%
15	Méd-Macar	1	1%
16	Paléo-Temp	2	3%
17	Eur	1	1%
18	Alg-Mar	1	1%
19	Ibér-Maur-Sicile	1	1%
20	End-Algéro-Maroc	1	1%
21	Eur-mérid-N.A	1	1%
22	Atl-Circum-Méd	1	1%
23	Oro-W-Méd	1	1%
24	Euras	5	7%
25	Portugal-A.N	1	1%
26	Atl-Méd	1	1%
27	Euro-Méd	1	1%
28	End	1	1%
29	Ibéro-Maur-Sicile	1	1%
30	Méd-Atl	1	1%
31	N.A	1	1%
32	Sub-Cosm	1	1%
33	Ibéro-Mar	2	3%
34	Can-Méd	1	1%

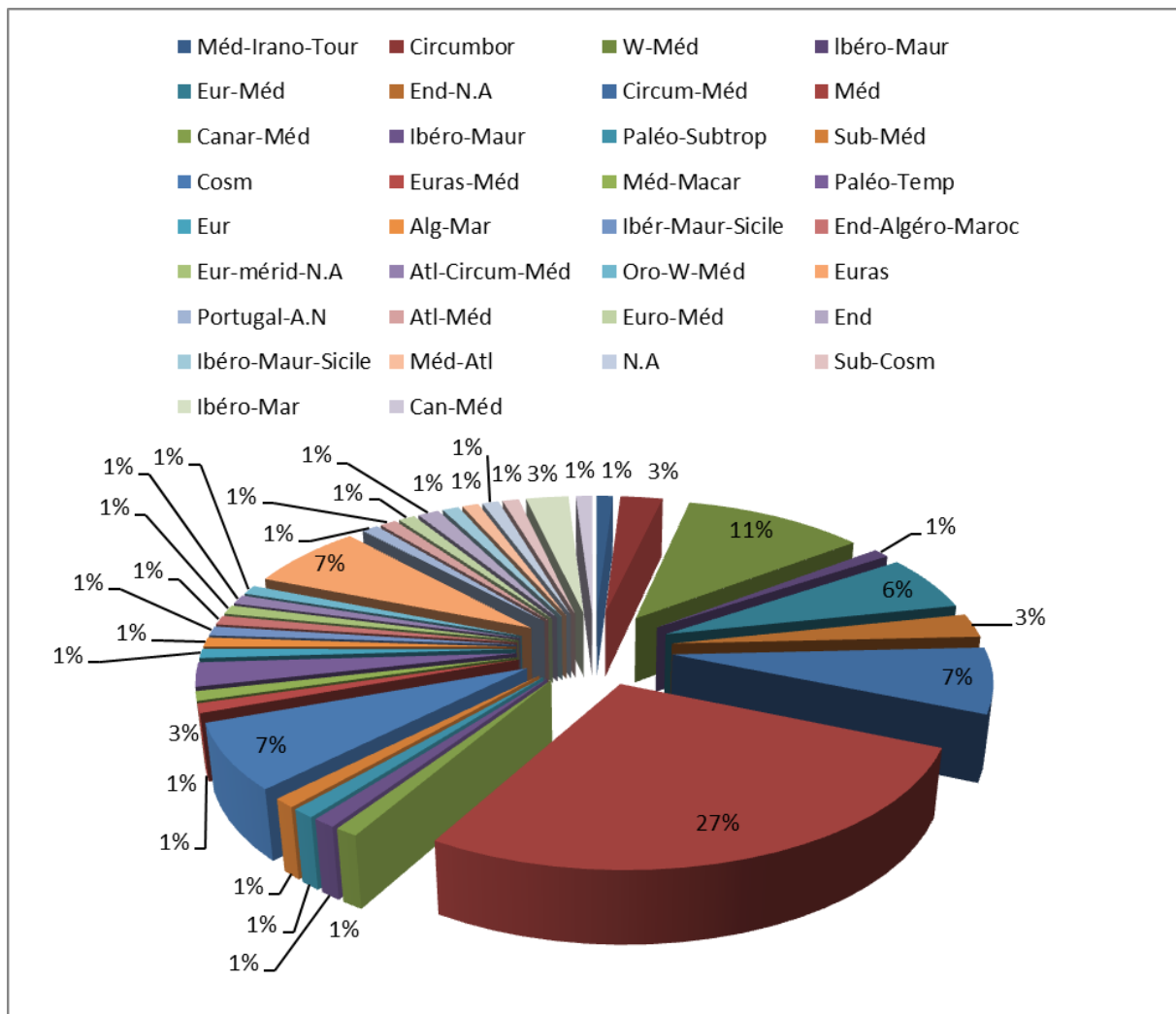


Figure 10 : Pourcentage des types biogéographiques de la station de Fraouna

Le tableau montre la prédominance des espèces de type biogéographique Méditerranéen avec un pourcentage de 27%, suit par les taxons Ouest-Méditerranéennes avec un pourcentage de 11%, puis les espèces Eurasiatiques, *Circumméditerranéennes* et Cosmopolites avec un pourcentage de 7% pour chaque type, les taxons Euro-Méditerranéennes avec un pourcentage de 6%. Et pour les restes des espèces, le pourcentage des éléments biogéographique été très faible.

4- Conclusion

Dans l'inventaire exhaustif de la station de Fraouna nous avons analysé les caractères biologiques, morphologiques et biogéographiques des espèces et la distribution des familles présentes dans la zone d'étude. Où nous avons assisté à la dominance des Astéracées suivit par les Poacées, les Lamiacées et les Fabacées, qui sont connus pour leur tolérance aux différents stress environnementaux qui touchent la région.

La dominance des hémicryptophyte et les thérophytes indiquent une dynamique régressive de la couverture végétale de la zone d'étude qui est apparue comme un résultat des effets anthropo-climatiques survenus durant plusieurs d'années.

L'érosion de la biodiversité a été accélérée par les phénomènes d'anthropisation où la population humaine de la région était fortement appuyée sur l'exploitation des ressources biologiques depuis longtemps, cette dégradation à long terme a entraîné des changements évidents sur la dynamique de la végétation et a éventuellement entraîné l'apparition d'espèces beaucoup plus adaptées à la xéricité environnementale.

Chapitre V

Etude histo-morphométrique

1-Etude Histologique

1-1- Introduction

L'histologie représente une base fondamentale pour l'étude de la physiologie [65]. L'histologie végétale est une partie de la biologie végétale qui s'intéresse à étudier les tissus végétaux à partir de leurs structures microscopiques.

L'histologie décrit la qualité des tissus et permet de comprendre le comportement physiologique et morphologique des espèces végétales.

Les tissus sont composés d'assemblages de cellules qui possèdent leurs propres caractéristiques. Ces tissus sont le résultat de la différenciation des cellules formées à partir du méristème, toutes semblables à l'origine. Le tissu est un groupement de cellules ayant une fonction déterminée [66].

1-2- Généralités

Les différents tissus qui constituent les plantes sont :

- **Les tissus des protections**
 - **L'épiderme** est un tissu primaire constitué de cellules jointives parfois recouvertes de cuticule.
 - **Le suber** est un groupe de cellules imperméables à cause de la subérine. Le suber ou liège est un tissu d'origine secondaire.

- **Les tissus fondamentaux**
 - **Le parenchyme** c'est le tissu le plus abondant, formé par des cellules de forme globulaire. Les cellules du parenchyme chlorophyllien sont très proches des nervures et donc des éléments conducteurs.

- **Les tissus de soutien**
 - **Le collenchyme** est un tissu qui se compose de cellules vivantes avec une paroi pectocellulosique. Les cellules du collenchyme sont d'origine primaire et souvent allongées et étroitement accolées.
 - **Le sclérenchyme** C'est un groupe de cellules mortes avec une paroi épaisse, Les cellules du sclérenchyme sont d'origine primaire sous forme de fibres et imprégnées de lignine.

- **Les tissus conducteurs**

- **Le xylème** permet la circulation de la sève brute constituée d'eau et de sels minéraux.
- **Le phloème** permet la conduction verticale de la sève élaborée qui est riche en matière organique.

1-3- Résultats et interprétations

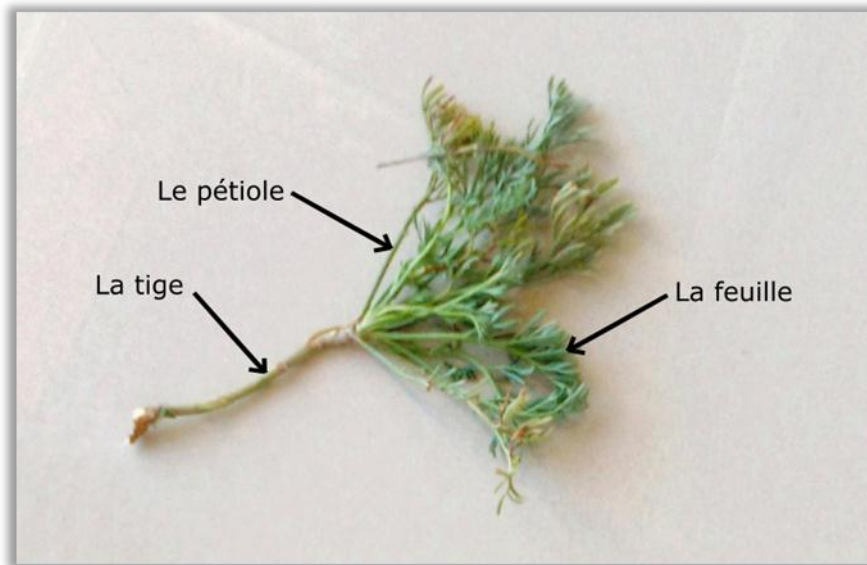


Figure 11 : Photo de la tige de *Ruta montana* (Nour Ihab 2020)

a- Partie tige

Après une observation microscopique de ses coupes transversales de la tige de *Ruta montana* (**Figure 12**) nous a permis la mise en évidence des tissus suivants :

- Parenchyme cortical
- Phloème
- Xylème
- Parenchyme médullaire

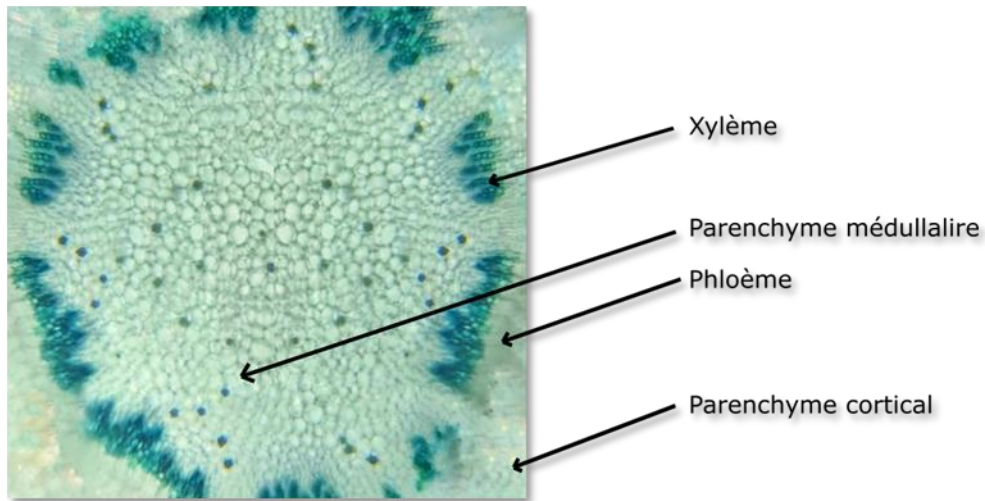


Figure 12 : Coupe histologique au niveau de la tige de *Ruta montana* (Nour Ihab 2020)

L'observation microscopique de la tige montre que le parenchyme médullaire est le tissu le plus dominant. En effet, le développement de ce tissu joue un rôle de l'assimilation et le stockage de matière de réserve.

b- Partie pétiole

L'observation microscopique des coupes transversales du pétiole de *Ruta montana* a permis la mise en évidence des tissus suivants :

- L'épiderme
- Parenchyme cortical
- Phloème
- Xylème
- Parenchyme médullaire

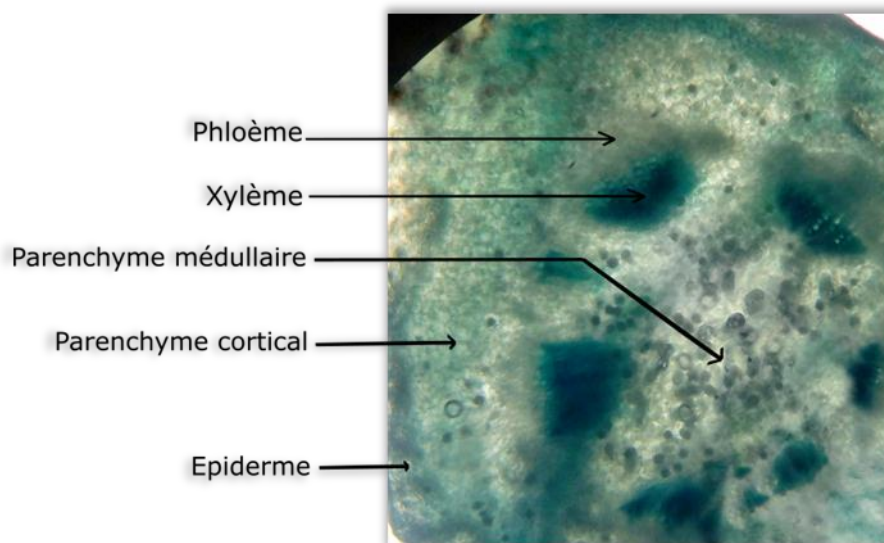


Figure 13 : Coupe histologique au niveau du pétiole de *Ruta montana* (Nour Ihab 2020)

L'observation microscopique du pétiole montre que le parenchyme médullaire et le parenchyme cortical occupent une espace important, ils jouent un rôle de l'assimilation et le stockage de de l'eau et la matière de réserve.

La zone épidermique qui couvre la partie extérieure joue un rôle de minimisation des échanges d'eau avec l'environnement extérieur.

Le xylème occupe un espace important au niveau du pétiole.

1-4- Conclusion

L'étude histologique effectuée sur la tige et le pétiole de *Ruta montana* nous a montré les différents tissus, et leurs dispositions.

-le parenchyme médullaire c'est le tissu le plus dominant au niveau de la tige cette dominance et justifié par le rôle de l'assimilation et le stockage que le parenchyme médullaire joue.

-La présence du xylème au niveau du pétiole montre son importance de transporter la sève brute. L'épiderme au niveau du pétiole assure la minimisation de l'évapotranspiration.

2- Etude Morphométrique

2-1- Introduction

La morphométrie se défini par la description des variations de la forme biologique par la statistique quantitative et elle est utilisée pour décrire et/ou de comparer les formes d'organismes [60-61-62].

Les prélèvements peuvent représenter des espèces de différentes localités géographiques, des effets environnementaux ou des phases de développement, etc. [63-61].

L'objectif d'une étude morphométrique est de mettre en évidence les différences intraspécifiques, des sous-espèces ou groupement racinaux ; ou les différences interspécifiques entre différents espèces, représentés par des critères morphologiques (longueur, largeur...) est sont relations avec les facteurs écologiques [64].

La mesure de la longueur et du diamètre des touffes de *Ruta montana* dans la station de Fraouna **Tableau 9** a été effectuées sur 30 sujets distribués à travers 3 points de la station du Nord vers le Sud, 10 sujets pour chaque point (P1,P2,P3) pour assurer que les résultats sont représentatif de tous la zone d'étude avant de les traités statistiquement par les ANOVA

(MINITAB 16) pour définir l'impact de l'exposition sur la croissance en longueur, et l'impact de compétitions interspécifique sur la croissance en largeur.

2-2- Résultats et discussion

a- Analyse de variance pour la Taille

Tableau 9: La mesure de la longueur et du diamètre des touffes de *Ruta montana*

Points	N°	Longueur (cm)				Diamètre (cm)
		Exposition				
		Nord	Sud	Est	Ouest	
P1	1	35	37	50	23	30
	2	30	23	30	0	20
	3	49	40	43	35	30
	4	40	36	43	27	35
	5	44	32	48	36	35
	6	55	45	45	40	38
	7	49	50	52	43	30
	8	41	49	38	38	24
	9	39	35	42	40	26
	10	38	47	47	0	40
P2	11	35	38	37	36	25
	12	42	48	55	23	20
	13	33	34	38	0	23
	14	31	33	40	23	25
	15	20	20	32	25	23
	16	33	35	38	0	17
	17	43	44	41	30	19
	18	50	43	46	0	20
	19	36	30	43	27	22
	20	36	46	46	30	22
P3	21	36	43	49	0	26
	22	20	34	37	0	20
	23	42	55	53	45	30
	24	46	41	50	33	30
	25	46	46	50	43	25
	26	60	33	57	0	25
	27	26	34	23	0	15
	28	36	45	36	40	27
	29	45	38	40	32	20
	30	50	45	47	45	32

b-Impact de l'exposition sur la croissance en longueur de *Ruta montana*

Le traitement statistique des mesures fait par l'ANOVA à un seul facteur contrôlé en regroupant l'exposition et la longueur et a donné les résultats suivants :

Tableau 10 : Effet de l'exposition sur la croissance en longueur des touffes de *Ruta montana*

Source	DL	Σ des carrés	CM	F	P
exposition	3	6696	2232	17,95	0
Erreur	116	14423	124	/	/
Total	119	21120	/	/	/

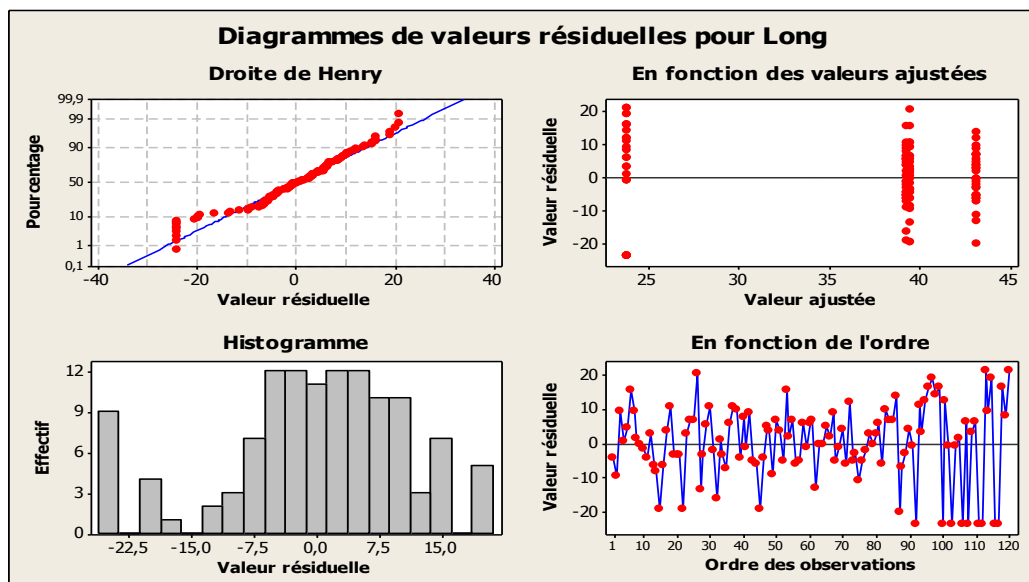


Figure 14: Diagramme des valeurs individuelles de la croissance en longueur *Ruta montana* en fonction de l'exposition

Pour $P=0$ et $F=17,95$; les résultats des moyennes de la croissance en longueur révèlent des variations qui sont très significatives où le facteur d'exposition a une influence directe sur la longueur, et les moyennes de longueurs des touffes du *Ruta montana* sont représentés dans la (Figure 15).

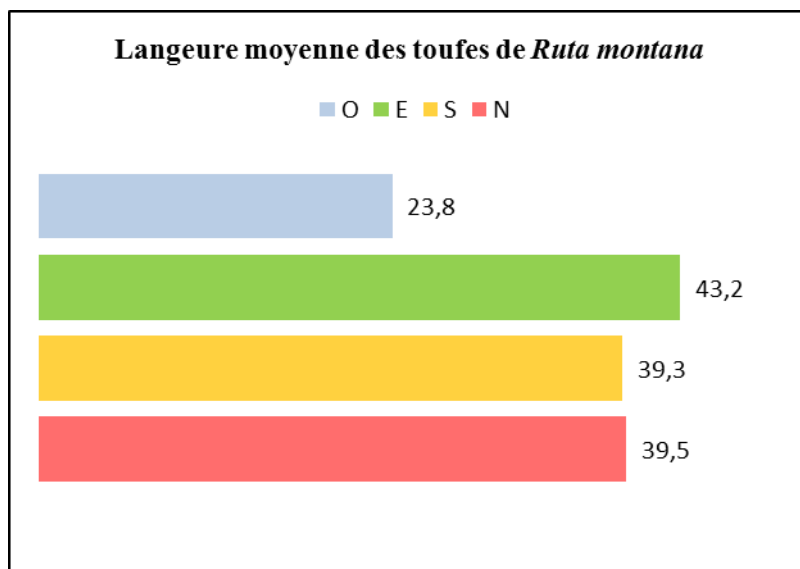


Figure 15: Langeure moyenne des touffes de *Ruta montana*

L'exposition Est (3) a marqué une croissance en longueur plus importante, puis le Nord (1), ensuite le Sud (2) et enfin l'Ouest (4), comme montrant les moyennes de longueurs présentés dans la (Figure 16).

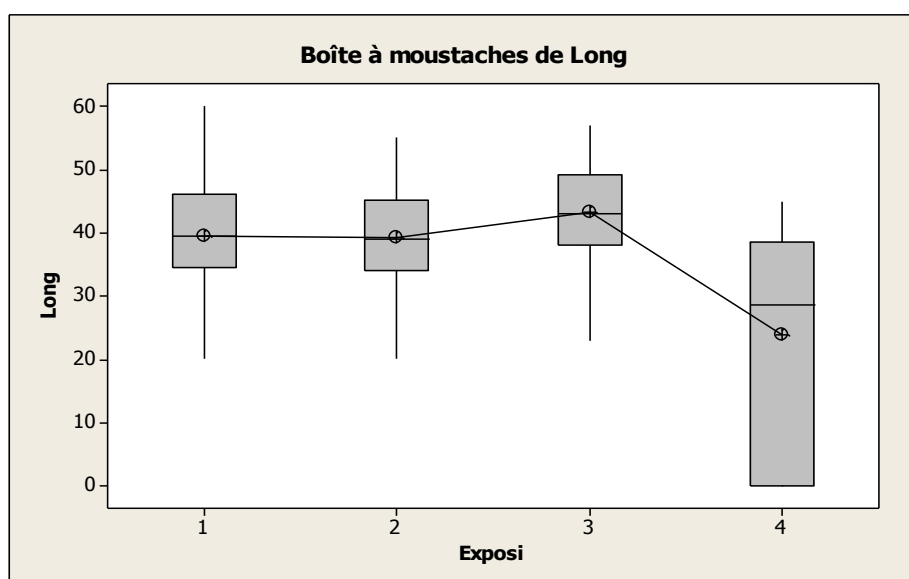


Figure 16: Effet de l'exposition sur la croissance des touffes en longueur

c-Etude de la croissance en largeur de *Ruta montana*

Tableau 11: Moyennes de la croissance en largeur des touffes de *Ruta montana*

Les points	Moyenne de diamètres
P1	30,8
P2	21,6
P3	25

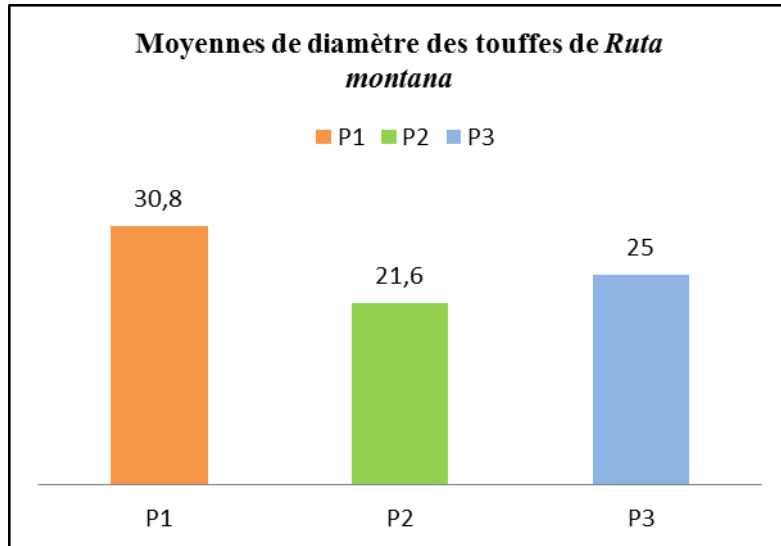


Figure 17 : Moyennes de la croissance en largeur des touffes de *Ruta montana*

Les résultats montrent que la moyenne de diamètre de 10 sujets de *Ruta montana* dans le premier point de la station (P1) est 30,8 cm, suivi par une moyenne de diamètre de 21,6 cm pour l'ensemble de 10 sujets du deuxième point de la station (P2), et en fin une moyenne de diamètre de 25 cm pour l'ensemble de 10 sujets du troisième point de la station (P3). Ces résultats sont plus élaborés dans un diagramme de série chronologique pour l'échantillonnage successive de P1 vers P3 (Nord vers Sud) (**Figure 18**).

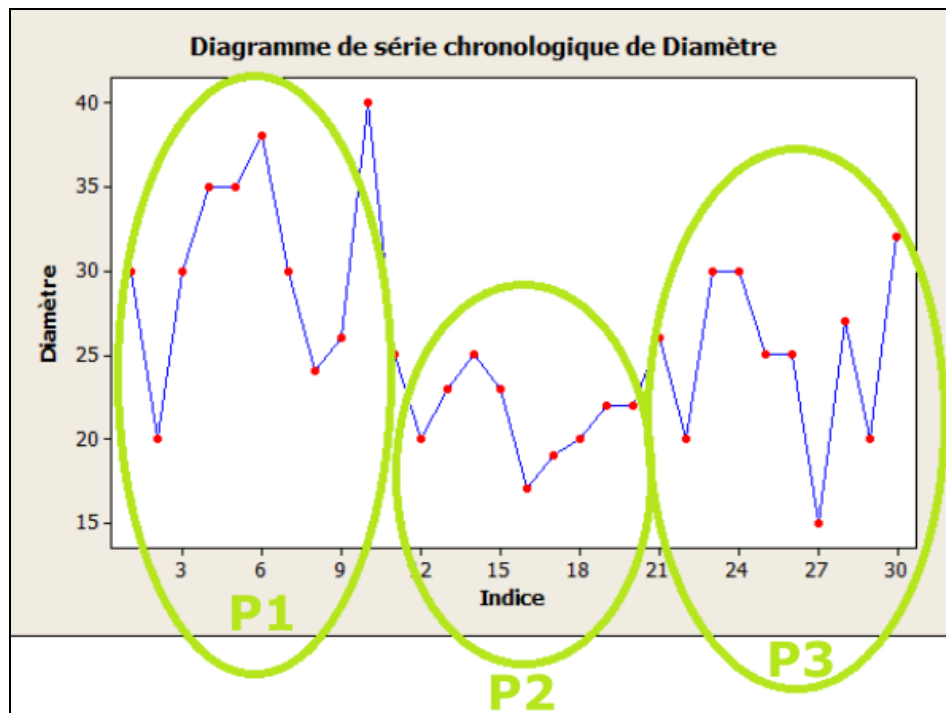


Figure 18 : Diagramme de série chronologique de diamètre des touffes de *Ruta montana*

Le diagramme montre que les sujets n° 3, 6 et 9 du premier point de la station P1 ont marqué des diamètres de 30 cm, 38 cm et 26 cm respectivement, passant au deuxième point de la station P2 où les diamètres ont diminué en notant que les sujet n° 12, 15 et 18 ont des diamètres de 20 cm, 23 cm et 20 cm respectivement, en finissant par le troisième point de la station P3 où les diamètres ont augmenté à nouveau avec les sujet n° 21, 24, 27 et 30 marquent des diamètres de 26 cm, 30 cm, 15 cm et 32 cm respectivement.

Ces résultats indiquent l'influence de compétition interspécifique entre la plante *Ruta montana* et les autres espèces occupent le même endroit où l'on remarque une densité du tapi végétal plus élevée vers les extrémités de la station au niveau des points P1 et P3, et un tapi végétal moins dense vers le centre de la station au niveau du point P2 (**Figure 19**).

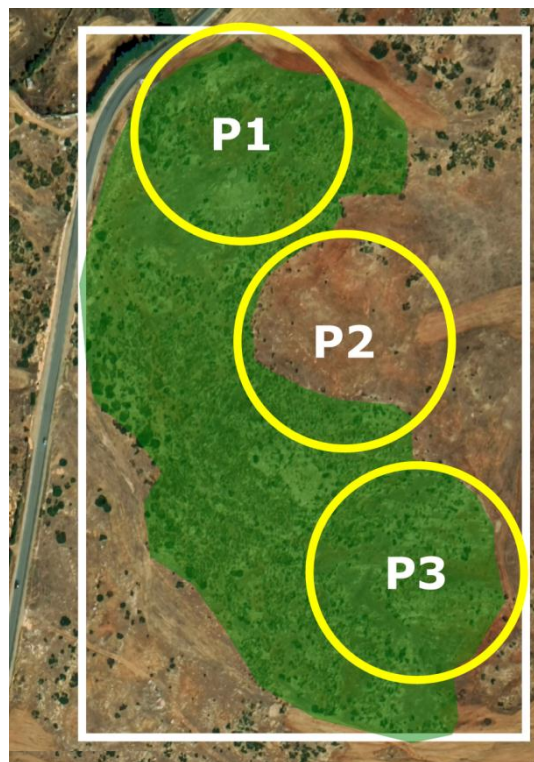


Figure 19: Couverture végétale dan la station de Frouna (Nour Ihab 2020)

La concurrence pour l'exploitation directe de ressources entre la plante *Ruta montana* et les autres espèces se présente dans l'environnement entraînant l'augmentation des pressions de sélection sur les individus les forçant à développer pour réduire ces mêmes pressions. Ces développements sont définis par des changements des caractères morphologiques de l'espèce de *Ruta montana* dans ce cas est l'augmentation dans la largeur de ces touffes (diamètre).

2-3- Conclusion

L'étude Morphométrique effectuée pour la plante de *Ruta montana* dans la station de Fraouna nous a permis d'évaluer l'influence des différents facteurs écologiques sur la plante où nous avons réalisés des calculs sur la croissance en longueur par rapport à l'exposition qui s'est avéré très effective sur la croissance en longueur de la plante.

Le calcul des moyennes de la croissance en largeur d'autre part montre une influence de la compétition interspécifique entre la rue de la montagne et l'ensemble des espèces avec lesquelles elle partage le même milieu indiquant qu'effectivement la concurrence sur les ressources a un impact très évident sur la croissance en largeur de *Ruta montana*.

Chapitre VI

Etude Phytochimique

1- Introduction

Dans l'objectif de conserver le temps et l'argent excessive que les méthodes *in vitro* nécessitent, les techniques de docking *in silico* ont été développées. Il s'agit des approches théoriques permettant de prédire l'affinité d'un ligand au sein de son récepteur [67]. Le docking s'est développé pour devenir de nos jours un outil incontournable dans la recherche de nouvelles molécules bioactives [68-69].

2- Matériel et Méthodes

2-1 Matériel

a-Généralités sur les enzymes

- L'enzyme est une protéine avec des propriétés de catalyse spécifiques des réactions chimiques du métabolisme des êtres vivants qui la produisent, elle agit à faibles concentrations, et accentue la vitesse des réactions chimiques, sans en changer le résultat, sans transformer la structure de l'enzyme à la fin de la réaction [70]
- Le site actif de l'enzyme est généralement sous la forme d'une cavité, que se fixe le substrat pouvant être soumis à l'action de l'enzyme pour le transformer en produit.
- L'inhibiteur de l'enzyme est une substance qui réduit l'activité de l'enzyme par la formation d'un complexe (inhibiteur-enzyme) (**Figure 20**).

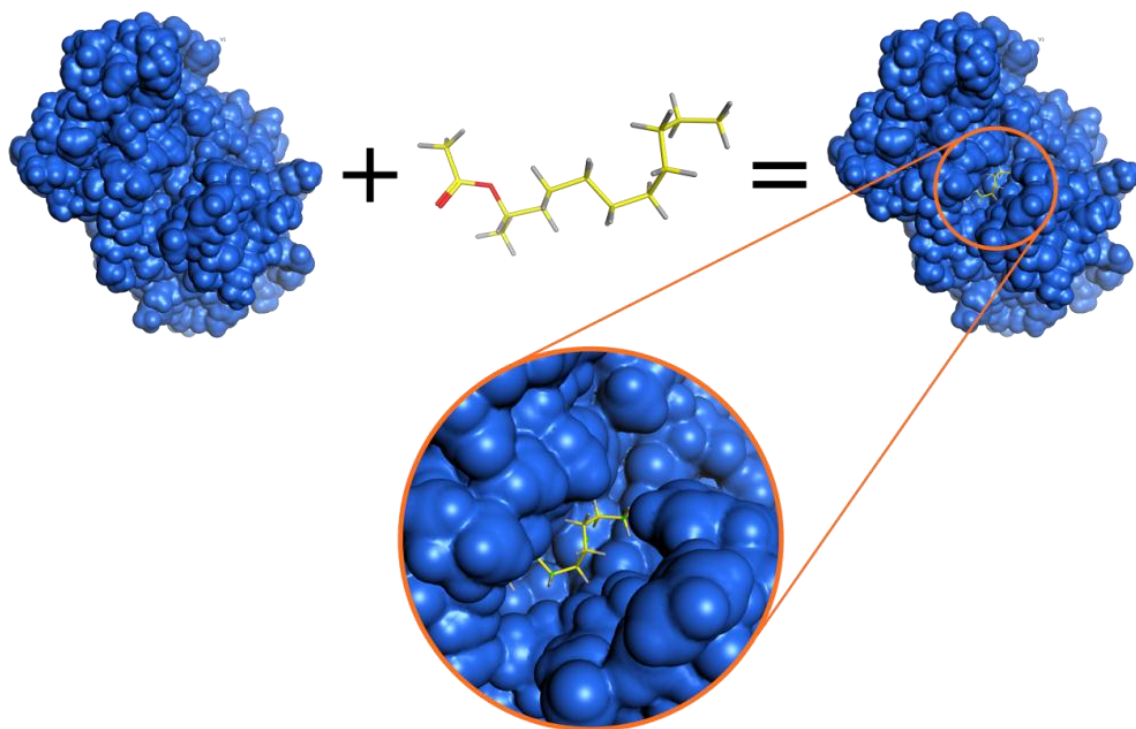


Figure 20 : Formation du complexe inhibiteur-enzyme

b- Présentation de l'Aggrécanase-1(ADAMTS-4) et l'Aggrécanase-2 (ADAMTS-5), enzymes responsable de l'arthrose

L'arthrose est le résultat de la dégradation de cartilage articulaire. Entouré d'une matrice extracellulaire (ECM) le cartilage articulaire se compose de chondrocyte. L'ECM est constituée du collagène et des protéoglycanes particulièrement l'agrécan [71].

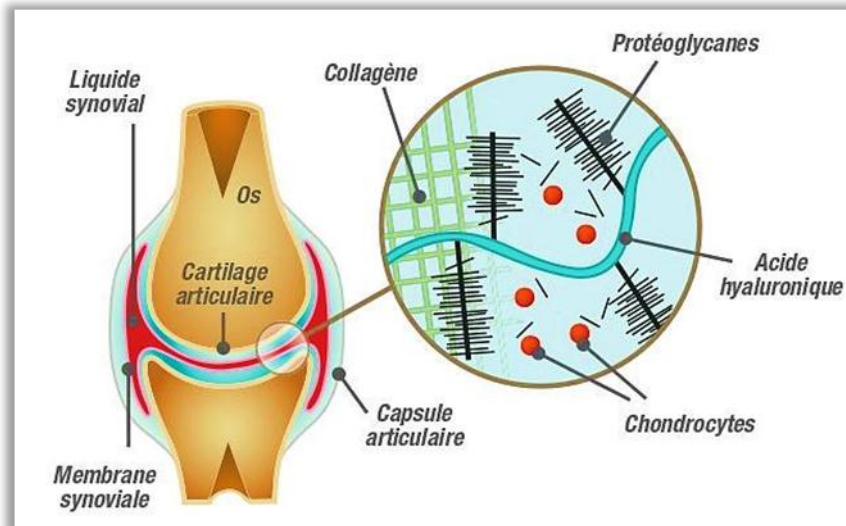


Figure 21: Composants du cartilage articulaire

La dégradation de l'agrécan du cartilage articulaire est un processus pré-arthritiques au cours de l'arthrose [72]. Ceci est à cause de l'action des enzymes protéolytiques appelés Aggrécanases dont l'Aggrécanase-1(ADAMTS-4) et l'Aggrécanase-2 (ADAMTS-5). Elles ont été identifiées comme les principales enzymes responsables de la dégradation du cartilage [73]. Pour surmonter ce problème, les inhibiteurs de ces enzymes protéolytiques constituent une solution thérapeutique contre l'arthrose.

Notre étude consiste à étudier l'inhibition de l'Aggrécanase-1 et 2 par les ligands issus des huiles essentielles de *Ruta montana* **Tableau 12** et éventuellement contribuer à la découverte de nouveaux médicaments possibles pour le traitement de l'arthrose.

Tableau 12 : Pourcentage des composants d'huile essentielle de *Ruta montana* [6]

N°	Ligands	Indice de Kovats	Pourcentage %
1	2-Nonanol acetate	1,230	18,20
2	2-Octanol acetate	1,135	0,41
3	2-Undecanol acetate	1,426	4,02
4	3-Octanone	983	0,10
5	4-Terpineol	1,146	0,84
6	α -pinene	936	0,05
7	β -myrcene	987	0,18
8	β -thujone	1,139	0,18
9	δ -Carene	1,017	1.23
10	Decan-2-one	1,189	1.41
11	Decyl-2-acetate	1,330	0.19
12	Dodecan-2-one	1,363	0.64
13	Limonene	1,030	0.94
14	Nonan-2-one	1,089	29.54
15	Nonanal	1,098	0.92
16	<i>p</i> -Cymene	1,026	0.76
17	Psoralen	2,099	3.52
18	Tridecan-2-one	1,493	0.50
19	Undecan-2-one	1,291	32,81

c- Présentation du matériel informatique

Pour le bon déroulement de cette étude ambitieuse nous avons utilisé le matériel et les logiciels mis à notre disposition par le Laboratoire des Substances Naturelles et Bioactives « LASNABIO » à l'université d'Abou Bekr Belkaid-Tlemcen.

c-1-Microordinateur

Dans notre étude nous avons utilisé un micro-ordinateur avec les spécifications suivantes :

- Processeur : Intel® Core™ i3.
- Mémoire vive (RAM) : 4 Go.
- Système d'exploitation : Windows 10 Professionnel 64 bits.

c-2-Banques des données

- RCSB

RCSB (Research Collaboratory for Structural Bioinformatics) ou PDB (Protein Data Bank) a été établie comme la première ressource de données numériques en libre accès en biologie et en médecine dans une chronologie historique. C'est aujourd'hui une ressource mondiale de premier plan pour les données expérimentales au cœur de la découverte scientifique.

Grâce à un portail d'informations Internet et à des archives de données téléchargeables, la PDB donne accès aux données de structure 3D pour les grandes molécules biologiques (protéines, ADN et ARN).

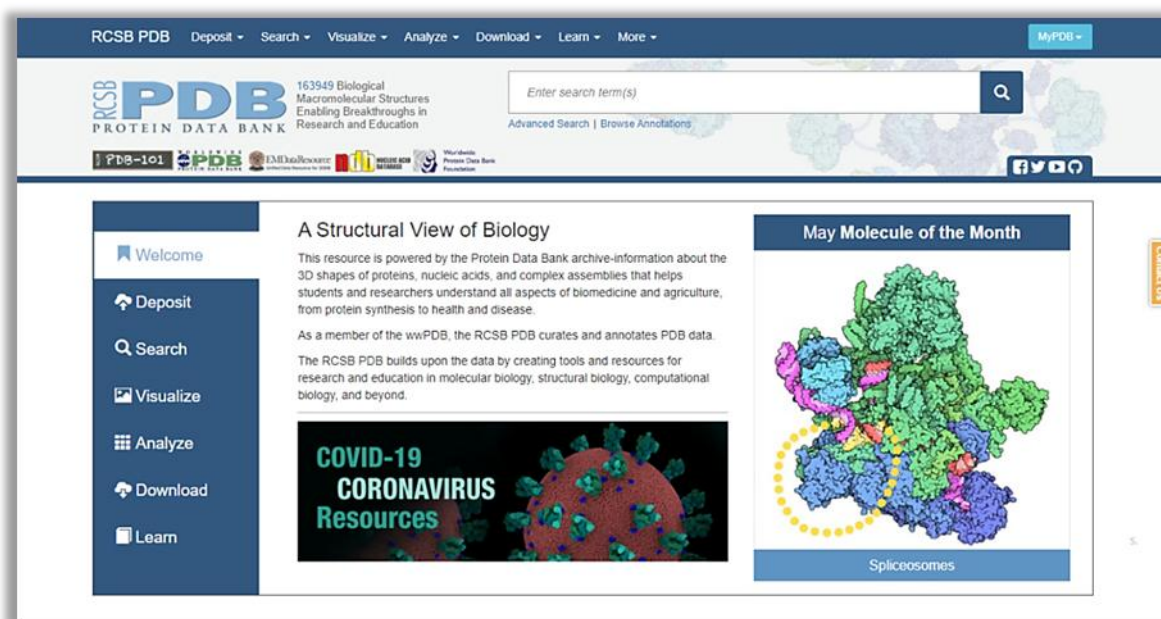


Figure 22 : Interface de la Banque des données « RCSB »

- PubChem

PubChem est une banque de données américaine de molécules chimiques dans les NIH (National Institutes of Health) gérée par le NCBI (National Center for Biotechnology Information). Depuis son lancement en 2004, PubChem est devenu une ressource d'information chimique clé pour les scientifiques, les étudiants et le grand public. Chaque mois, les services programmatiques fournissent des données à plusieurs millions d'utilisateurs dans le monde.

PubChem contient principalement de petites molécules, mais aussi des molécules plus grandes telles que des nucléotides, des glucides, des lipides, des peptides et des macromolécules chimiquement modifiées, Il recueille également des informations sur les structures chimiques, les identifiants, les propriétés chimiques et physiques, les activités biologiques, la santé, la sécurité, les données de toxicité, etc.

Elle permet de rechercher des produits chimiques par nom, formule moléculaire, structure et autres identifiants.

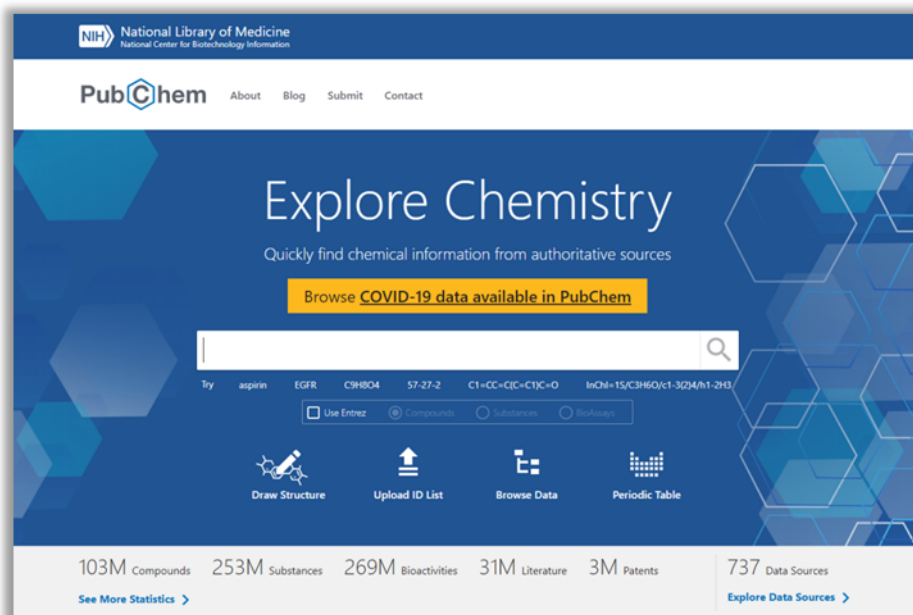


Figure 23 : Interface de la Base des données « PubChem »

c-3-Logiciels utilisés

- ChemDraw Ultra

ChemDraw Ultra est un outil puissant aide à dessiner des molécules et des réactions complexes (**Figure 24**).

De la modélisation et l'analyse spectroscopique, à l'accès à une documentation scientifique en ligne et à une plateforme de collaboration. Les chimistes et les biologistes utilisent le logiciel ChemDraw Ultra pour visualiser et analyser leurs données et pour créer des dessins chimiques scientifiquement intelligents prêts à être publiés.

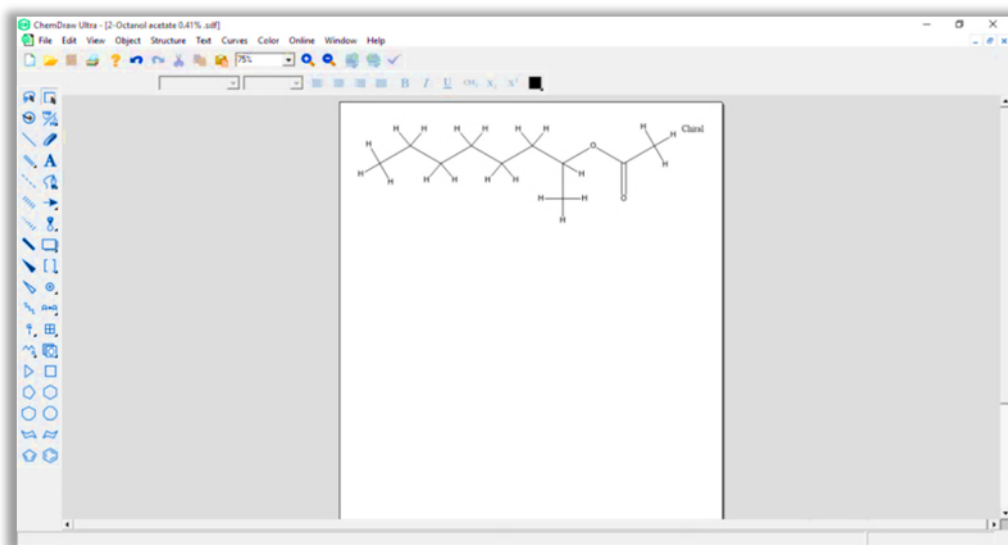


Figure 24: Interface du logiciel « ChemDraw Ultra »

- HyperChem Professional

HyperChem Professional est un environnement de modélisation moléculaire sophistiqué connu pour sa qualité, sa flexibilité et sa facilité d'utilisation (**Figure 25**).

HyperChem Professional propose des outils de modélisation moléculaire et des méthodes de calcul comprenant la mécanique moléculaire, la dynamique moléculaire et les méthodes orbitales moléculaires semi-empiriques, ainsi que la théorie fonctionnelle de la densité. Unification de la visualisation et de l'animation 3D avec des calculs chimiques quantiques.

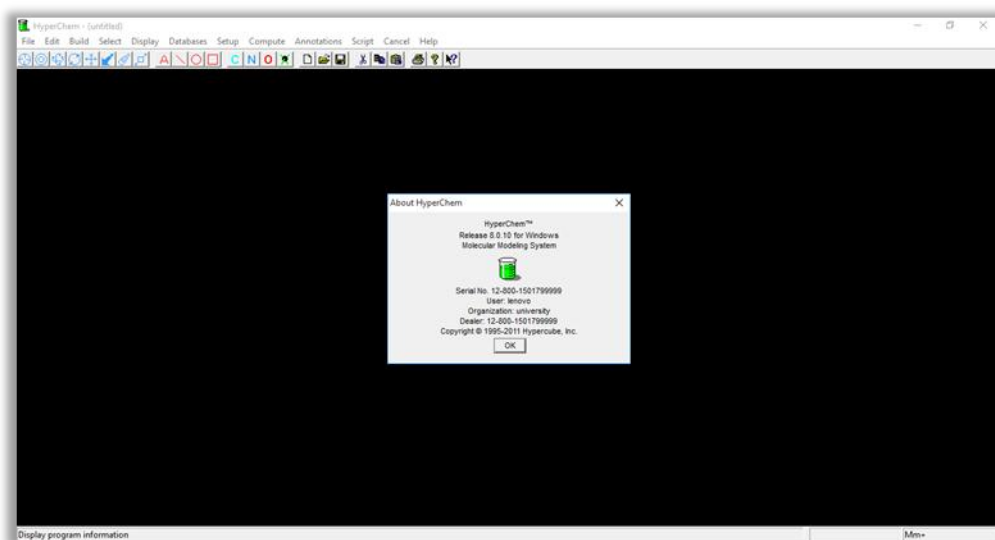


Figure 25: Interface du logiciel « HyperChem Professional »

- Molecular Operating Environment « MOE »

MOE (Molecular Operating Environment) est une plate-forme de découverte de médicaments qui intègre la visualisation, la modélisation et les simulations, ainsi que le développement de la méthodologie. MOE est utilisé dans la recherche pharmaceutique, biotechnologique et universitaire.

Les domaines d'application du MOE sont basés sur la structure, les fragments, la découverte de pharmacophores, les applications de chimie médicinale, les applications biologiques, la modélisation des protéines et des anticorps, la modélisation et les simulations moléculaires, la chémoinformatique et le QSAR. Le logiciel permet de visualiser et minimiser les molécules, pour atteindre la meilleure conformation possible pour docker les différents ligands dans le site actif d'un enzyme. Le docking semi-flexible a permis d'obtenir des résultats plus précis où le ligand est considéré comme flexible et le récepteur gardé rigide.

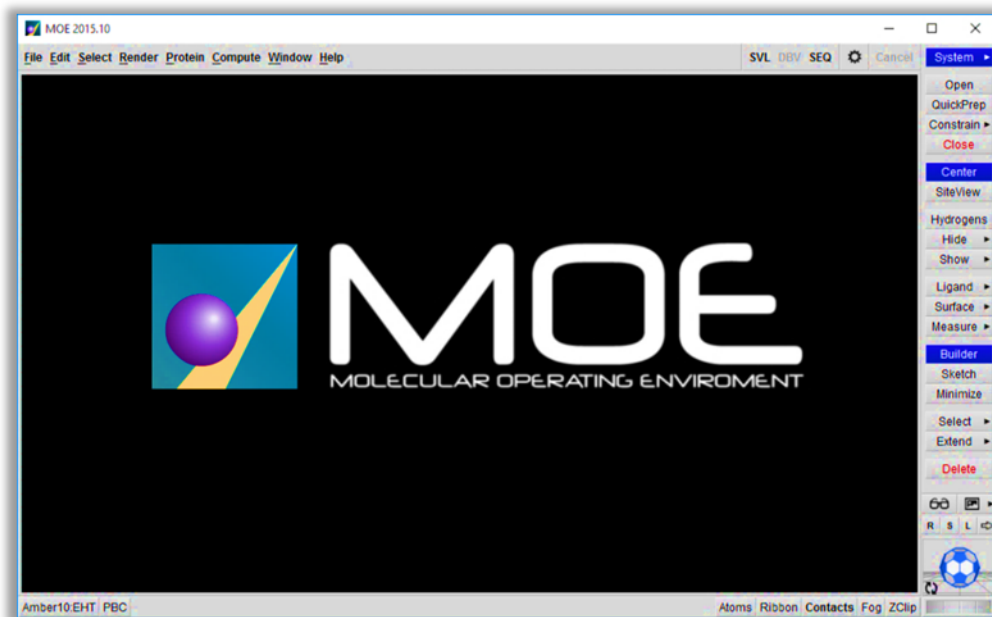


Figure 26: Interface du logiciel « MOE »

- KNIME Analytics Platform

KNIME Analytics Platform (Konstanz Information Miner) un logiciel open-source d'analyse des données utilisant une interface graphique (Figure 27). Il permet l'intégration de divers langages de programmation et d'outils ainsi que la création automatique de comptes-rendus. Il comprend un ensemble d'outils pour le machine learning et l'exploration de datat par une interface de workflow modulaire et la réalisation des opérations spécifiques telle que le formatage des données (ETL: Extraction, Transformation, Chargement), leur modélisation, analyse et visualisation des résultats.

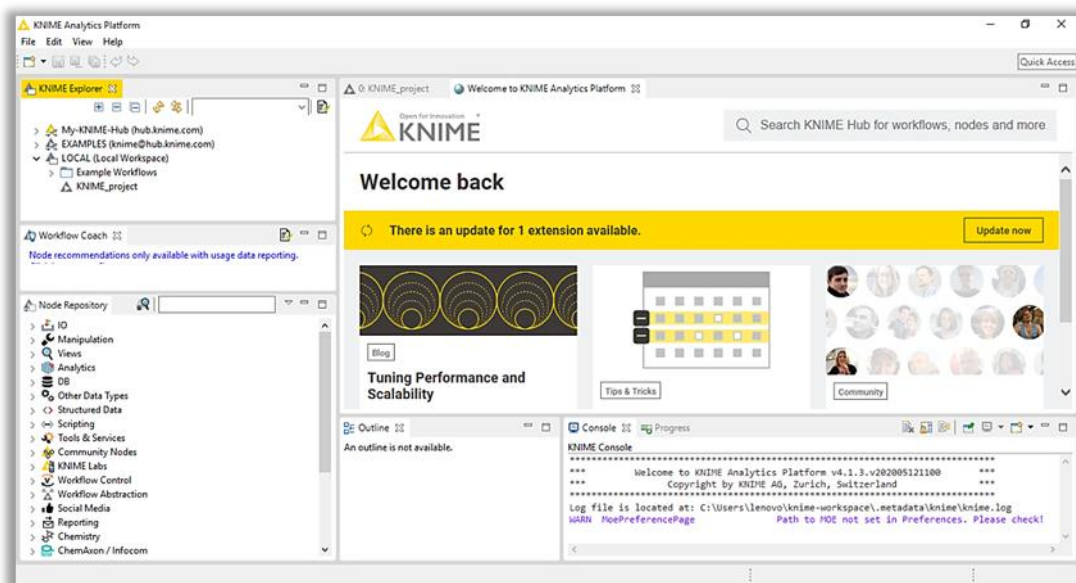


Figure 27 : Interface du logiciel « KNIME Analytics Platform »

-SwissADME

C'est une interface logicielle en ligne développée et maintenue par le « Molecular Modeling Group » du SIB (Institut suisse de bioinformatique) pour calculer les descripteurs physicochimiques, ainsi que pour prédire les paramètres ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion), les propriétés pharmacocinétiques, la nature druglike et la convivialité de la chimie médicinale d'une ou plusieurs molécules pour soutenir la découverte de médicament (**Figure 28**).

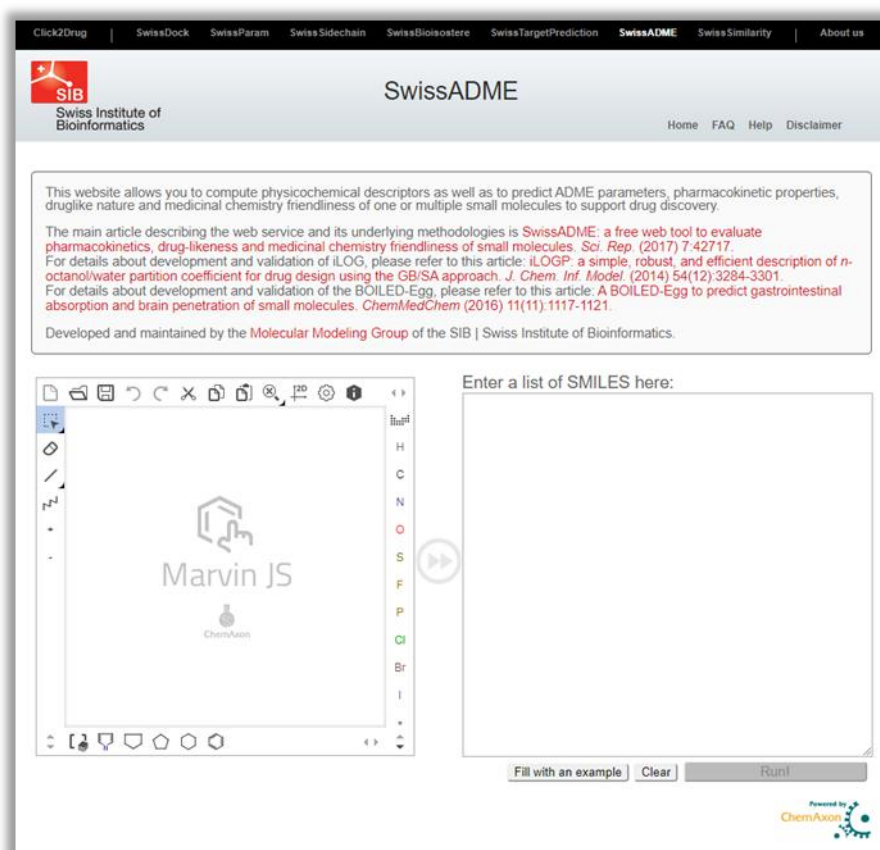


Figure 28 : Interface du serveur « SuisseADME »

-RS-WebPredictor

RS-Predictor ; un outil en ligne développé par RECCR (Rensselaer Exploratory Center for Cheminformatics Research) pour générer des QSAR P450 spécifiques aux isozymes indépendants et basés sur la régiosélectivité à partir de n'importe quel ensemble de substrats et métabolites connus. Les modèles ont été formés à l'aide d'une combinaison de descripteurs topologiques et de réactivités SMARTCyp appliquées aux ensembles de substrats CYP (Cytochromes P450).

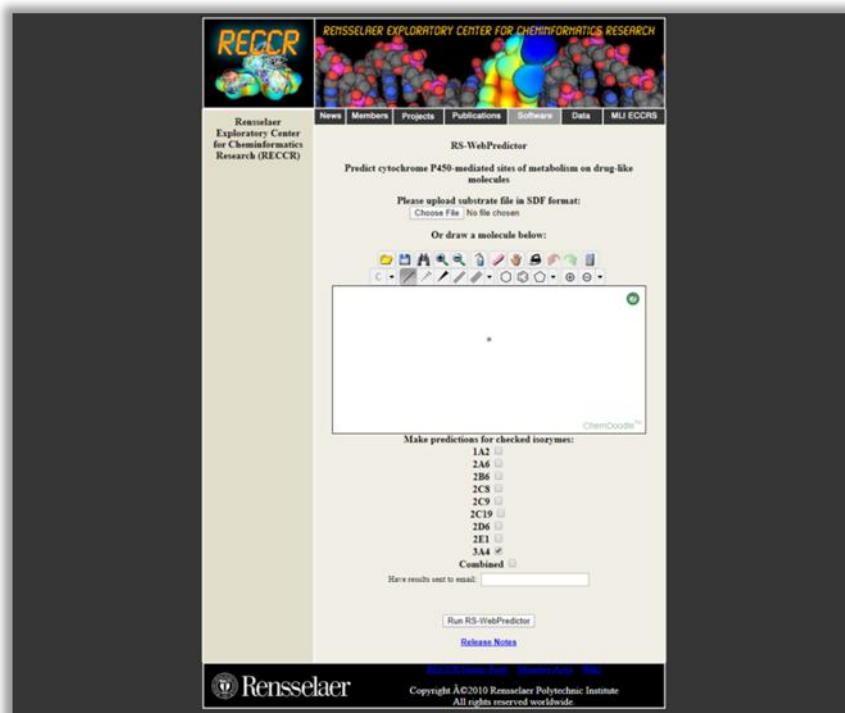


Figure 29: Interface du serveur « RS-WebPredictor »

-OSIRIS Property Explorer

« OSIRIS Property Explorer » permet de dessiner des structures chimiques et de calculer instantanément diverses propriétés pertinentes aux médicaments pour des structures valides. Les résultats de prédiction sont évalués et codés par couleur, où il indique soit des propriétés avec des risques élevés d'effets indésirables comme la mutagenicité et la mauvaise absorption intestinale, soit un comportement conforme au médicament.

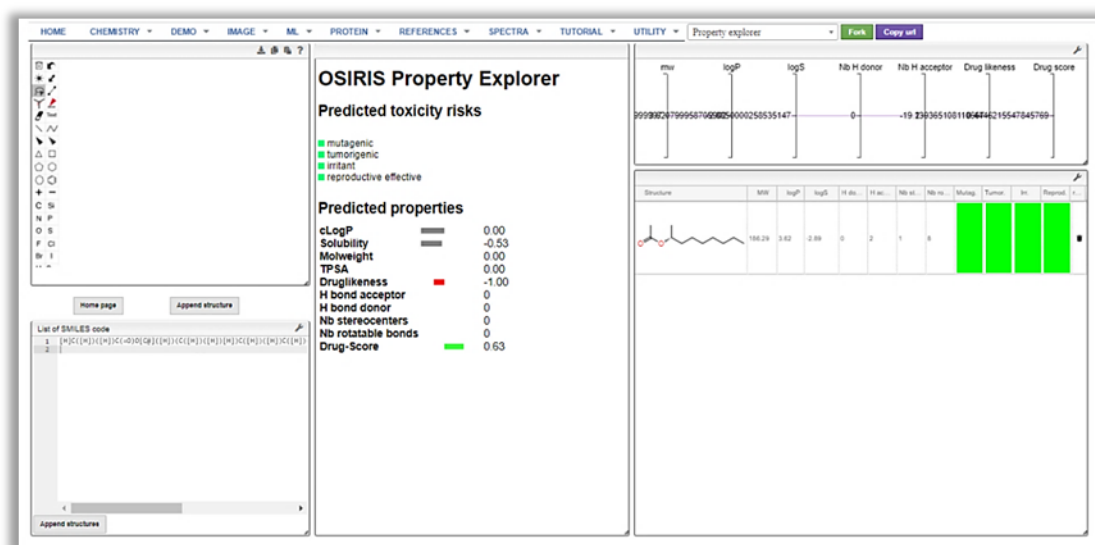


Figure 30: Interface du « OSIRIS Property Explorer »

-ADMETlab

ADMETlab est une interface web disponible gratuitement pour l'évaluation ADMET systématique des composés chimiques. Alimenté par une base de données soutenue par CBDD Group, Xiangya School of Pharmaceutical Sciences et Central South University en Chine.

Quatre modules de fonction permettent aux utilisateurs d'effectuer une analyse de druglikeness, une prédiction de 31 points de terminaison ADMET, une évaluation systématique et une recherche de similitude, ce qui donne une compréhension globale d'un lot de composés et peut réaliser un processus rapide de screening.

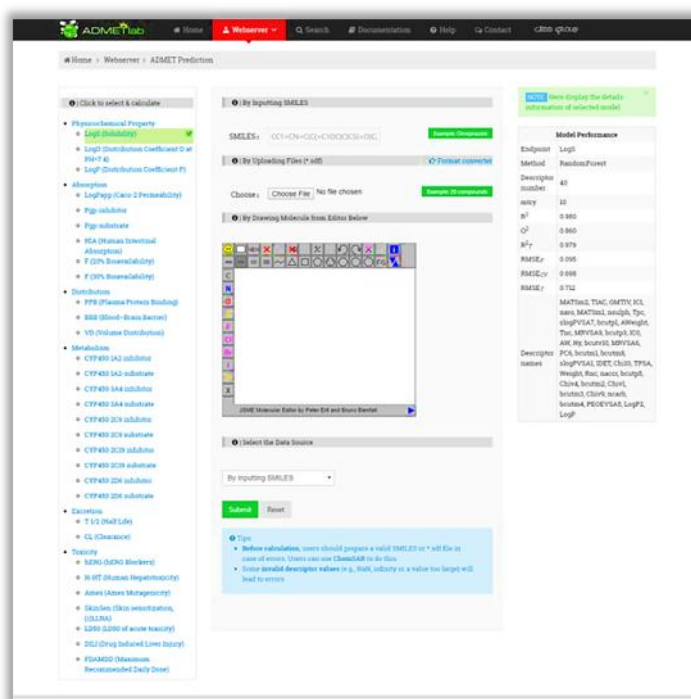


Figure 31: Interface du serveur « ADMETlab »

-PASS-Way2Drug

PASS Online prévoit plus de 3500 types d'activité biologique, y compris les effets pharmacologiques, les mécanismes d'action, les effets toxiques et indésirables, l'interaction avec les enzymes métaboliques et les transporteurs, l'influence sur l'expression des gènes, etc. avec une précision moyenne de prédiction estimée à environ 95%.

Pour obtenir le profil d'activité biologique prévu pour un composé, seule la formule structurale est nécessaire; ainsi, la prédiction est possible même pour une structure virtuelle conçue dans l'ordinateur mais pas encore synthétisée.

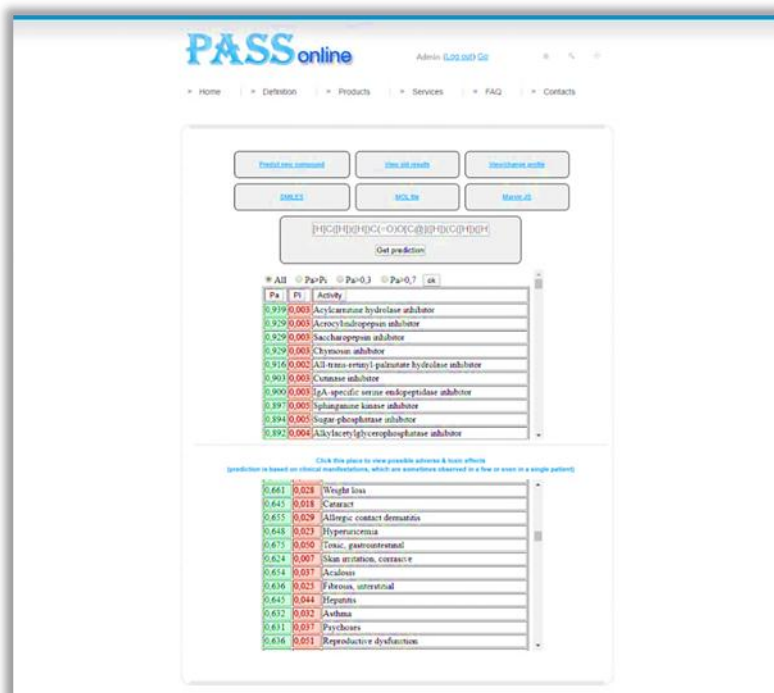


Figure 32: Interface du serveur « PASS-Way2Drug »

-iMODS

iMODS est un outil polyvalent en ligne pour effectuer une analyse en mode normal (NMA) en coordonnées internes (IC) sur les structures atomiques des protéines et des acides nucléiques. L'analyse vibratoire, les animations de mouvement, les trajectoires de morphing et les simulations Monte-Carlo peuvent être facilement effectuées à différentes échelles de résolution à l'aide de cet outil.

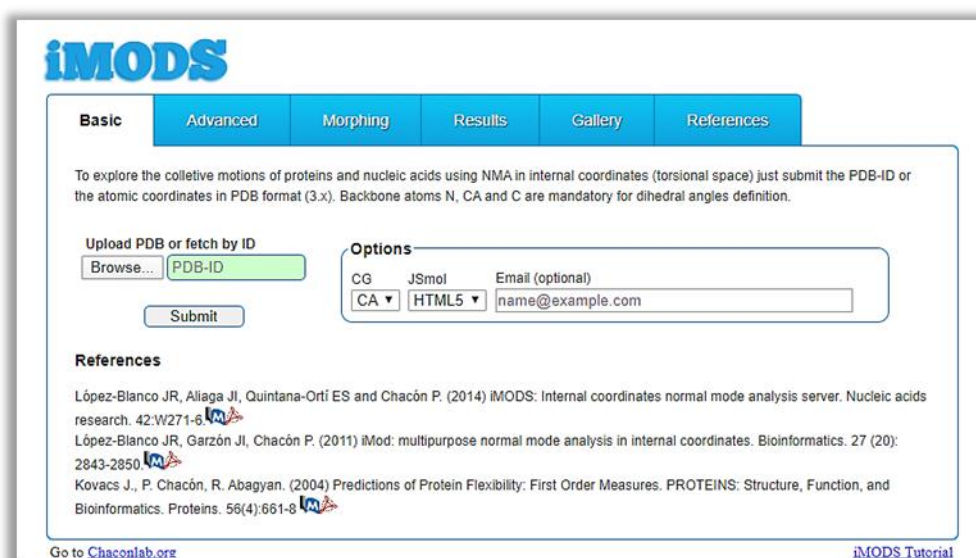


Figure 33: Interface de l'outil iMODS

2-2 Méthodologies du travail

Notre méthodologie du travail se base sur la modélisation moléculaire et l'expérimentation a été réalisée en suivant le diagramme de flux de travail en (Figure 34).



Figure 34 : Protocol de l'expérimentation

2-a- Docking moléculaire

Le Docking est une méthode qui prédit l'orientation la plus favorable d'une molécule par rapport à une autre pour le bute d'avoir le complexe le plus stable. Elle permettant de prédire l'affinité de ces molécules. Exécuté par le logiciel MOE suivant le protocole schématisé en (Figure 35).

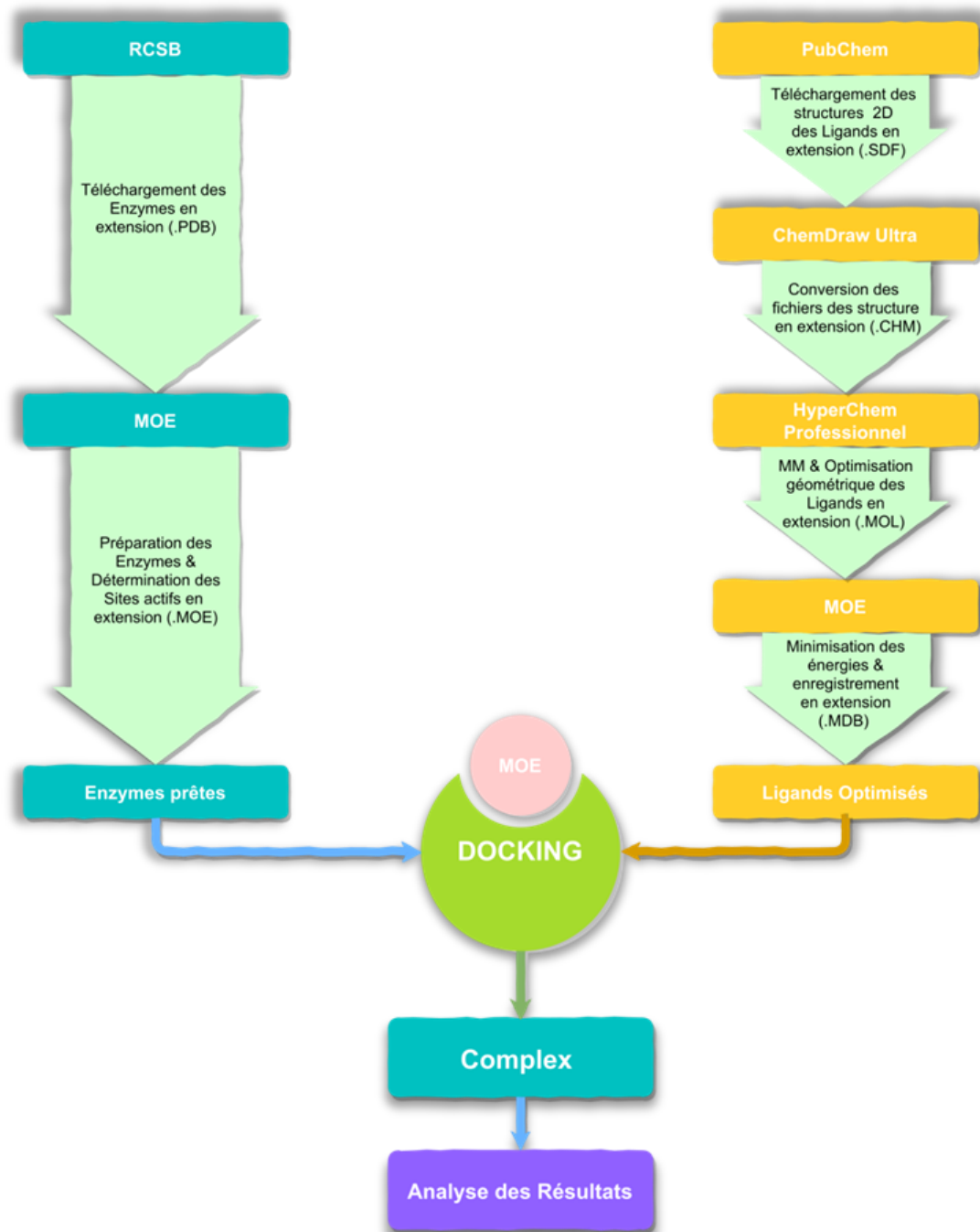


Figure 35: Protocole de la préparation des molécules

2-b-Application de la règle de Lipinski

La règle de Lipinski, aussi connu sous le nom : Règle de 5, permet de vérifier la biodisponibilité orale d'un composé à partir de sa structure 2D. D'après cette règle, les composés qui ne valident pas au moins trois des cinq critères suivants sont susceptibles de poser des problèmes d'administration par voie orale.

2-c- Détermination des propriétés Drug Likeness et la prédiction ADME/Toxicité

-Propriétés « Drug Likeness »

Le Druglikeness est une notion qualitative utilisée dans la conception de médicaments en ce qui concerne la biodisponibilité des facteurs. Estimé par l'utilisation de « SwissADME » et « OSIRIS Property Explorer » à partir de la structure moléculaire des ligands.

-Une molécule « druglike » a des propriétés telles que:

- Solubilité, car un médicament administré par voie orale doit traverser la muqueuse intestinale après avoir été consommé.
- Masse moléculaire.
- H-Donneurs et H-Accepteurs.
- La toxicité, mutagénicité d'un composé.
- Indices de ressemblance au médicament.

-Prédiction ADME/Toxicité

L'ADME/T pour chacune des molécules a été réalisée en utilisant « ADMETlab » pour prédire leurs diverses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, notamment la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, l'adsorption intestinale humaine, la perméabilité Caco-2, le cytochrome Capacité d'inhibition du P (CYP), demi-vie, mutagénicité, etc.

2-d- Prédiction PASS et la prédiction P450 de site de métabolisme

-Prédiction PASS

La prédiction PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) des molécules sélectionnées a été réalisée en utilisant le serveur PASS-Way2Drug en utilisant SMILES des structures obtenus de ChemDraw. Dans l'étude de prédiction PASS, les activités biologiques possibles et les effets nocifs et toxiques possibles des ligands sélectionnés ont été prédits.

-Prédiction P450

Le site P450 du métabolisme (SOM) des molécules sélectionnées a été déterminé par l'outil en ligne RS-WebPredictor et les SMILES obtenus de ChemDraw.

2-e- Modélisation Pharmacophore

Le terme de pharmacophore correspond à un concept théorique selon lequel un fragment moléculaire, plus ou moins important, serait déterminant pour l'activité biologique de la molécule à laquelle il appartient. La modélisation pharmacophore des molécules sélectionnées a été réalisée à l'aide de l'outil dédié au pharmacophores du MOE.

2-f- Simulation des Dynamiques moléculaires

L'étude de simulation de dynamique moléculaire a été réalisée pour la molécule de ligand qui a été déclarée la meilleure parmi les 5 molécules de ligand sélectionnées. L'étude de simulation de la dynamique moléculaire des complexes a été réalisée par le serveur en ligne « iMODS » pour étudier la dynamique structurale. Le serveur fournit les valeurs de déformabilité, facteur B (profils de mobilité), valeurs propres, variance, carte de co-variance et réseau élastique.

3- Résultats et Discussions

3-1 Préparation des Molécules

1-a-Préparation des enzymes

Les enzymes qui sont concernés par cette étude sont l'Aggrécanase-1(ADAMTS-4) et l'Aggrécanase-2 (ADAMTS-5) (**Figure 36**). Les structures 3D de ces molécules sont disponibles pour le téléchargement sur la banque de donnée (PDB) sous forme des fichiers d'extension (.pdb). Généralement, la résolution la plus appropriée pour les études varie entre 1,5 et 2,5Å. En suivant cette règle, nous avons choisi les structures avec les propriétés ci-dessous **Tableau 13**.

Tableau 13 : Propriétés de l'Aggrécanase-1(ADAMTS-4) et l'Aggrécanase-2 (ADAMTS-5)

Enzyme	ID PDB	Classification	Méthode	Résolution	N° de chaines	Longueur de chaîne
ADAMTS-4	4WKE	Hydrolase	X-ray diffraction	1.62Å	1	235
ADAMTS-5	3HY7	Hydrolase	X-ray diffraction	1,69Å	2	442

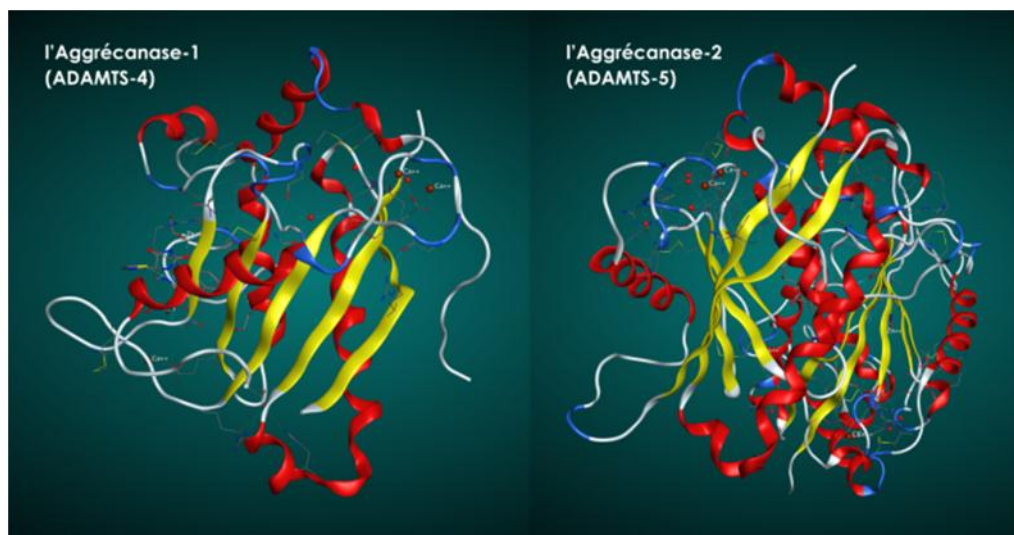


Figure 36 : Structure 3D de l'Aggrécanase-1(ADAMTS-4) & l'Aggrécanase-2 (ADAMTS-5)

Après avoir téléchargé les structures des deux enzymes Aggrécanases ; nous les avons importés dans le logiciel MOE 2015 où nous avons supprimé les chaines des molécules d'hydrogène, supprimé les chaines des molécules d'eau, et gardé les chaines des acides aminés avec les ligands de co-cristallisation (**Figure 37**).



Figure 37 : Suppression des chaines

Ensuite, nous sommes passés à la détermination de site actif de l'enzyme à l'aide de l'outil « Site Finder » après l'isolement des atomes. Cet outil localise le site le plus convenable à l'interaction qui correspond à la cavité enzymatique la plus volumineuse, suivi par les résidus qui la forment avec des acides aminés (**Figure 38**).

The screenshot shows two instances of the 'Site Finder' software interface. Each instance displays a table with columns for Site, Size, PLB, Hyd, Side, and Residues. The top instance shows results for Aggrécane-1 (ADAMTS-4) and the bottom instance shows results for Aggrécane-2 (ADAMTS-5).

Site	Size	PLB	Hyd	Side	Residues
1	108	3.07	19	43	1:(CYS322 GLY323 THR326 CYS327 ASP328 THR329 LEU330 GLY331 MET332 ALA333 VAL335
2	47	0.81	20	30	1:(PHE219 LEU243 MET246 ALA247 ALA250 LYS254 SER263 LEU264 VAL265 VAL266 LYS427
4	29	-0.18	6	23	1:(ASP372 ASN373 CYS377 ILE378 ASN381 GLY382 LEU384 SER387 ARG388 HIS389 PRO393
9	21	-0.38	8	16	1:(GLY336 THR337 VAL338 CYS339 ASP340 ARG343 PHE415 TYR420 HIS422)
3	19	-0.11	12	21	1:(LEU216 SER217 ARG218 PHE219 LYS254 ASN260 PRO261 VAL262 SER263)
12	16	-0.73	11	16	1:(GLN354 PHE357 MET395 ALA396 HIS397 VAL398)

Site	Size	PLB	Hyd	Side	Residues
1	337	4.25	60	124	1:(ALA280 GLY284 ARG285 GLY286 LEU287 GLN288 LEU292 VAL316 LYS317 VAL318 VAL319
2	125	0.94	24	55	1:(GLY372 HIS373 HIS374 SER375 ASP377 THR378 LEU379 GLY380 MET381 ALA382 VAL384
3	49	0.13	13	27	1:(GLN288 HIS289 LEU292 THR293 ALA295 SER296 ASN299 ARG300 LEU313 ALA314 VAL315
4	37	0.07	10	21	1:(ASP276 ALA277 SER278 ALA280 ARG281 LEU321 GLY322 LYS326 SER327 LEU328 GLU329
12	29	-0.29	9	21	2:(ASP422 GLU427 THR433 GLU434 ASP435 LYS436 ARG437 SER440 ILE442 THR444)
14	29	-0.31	6	25	2:(ALA335 THR336 LEU338 LYS339 CYS342 HIS373 MET381 ALA382 ASP383 ARG392 CYS394)
10	26	-0.28	13	22	2:(ASP276 ALA277 SER278 ARG281 LEU321 GLY322 LYS326 LEU328 VAL330 GLU368)
6	21	-0.13	7	19	2:(LYS339 CYS342 LYS343 HIS346 GLN347 GLU391 ARG392)
18	18	-0.44	4	13	2:(HIS346 ASN349 GLN350 LEU351 HIS358 PRO390)

Figure 38 : Résidus des sites actifs de l'Aggrécane-1(ADAMTS-4) Et l'Aggrécane-2 (ADAMTS-5)

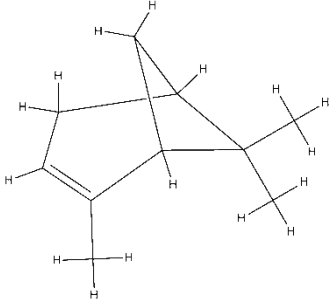
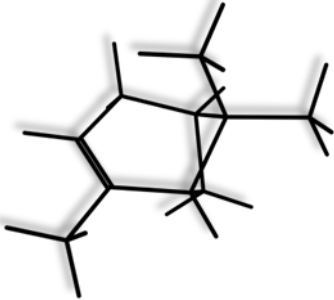
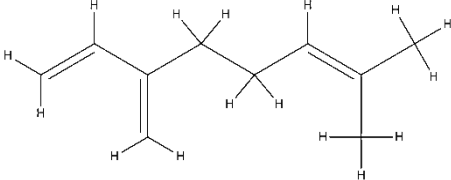
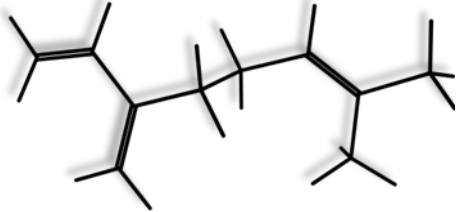
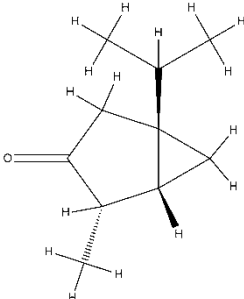
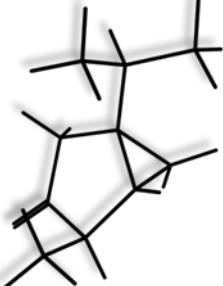
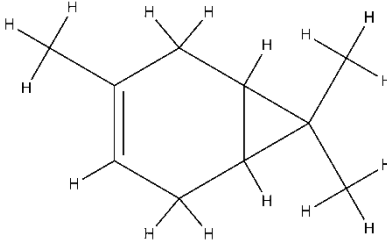
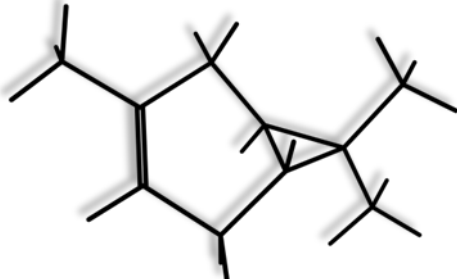
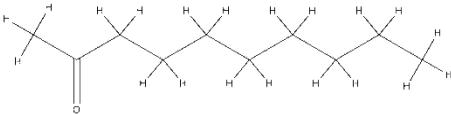
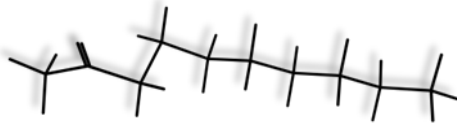
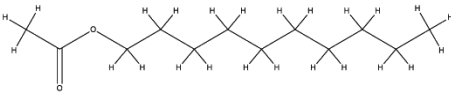
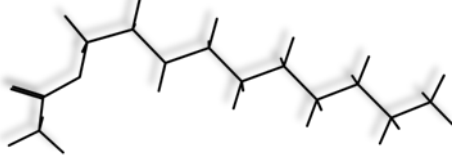
Une fois que nous avons terminé l'isolement, les structures ont été enregistrées sous forme de fichiers natifs de MOE d'extension (.moe), où nous nous retrouvons avec des structures d'enzymes optimisées et prêtes pour le DOCKIN.

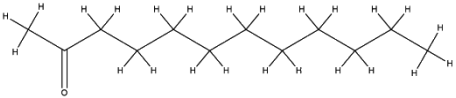
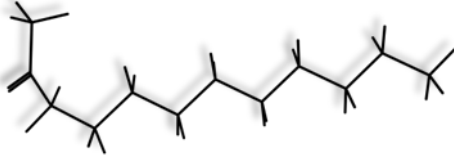
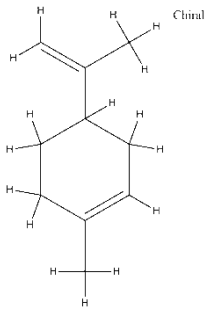
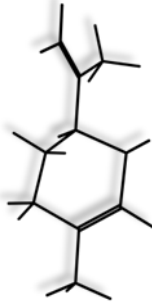
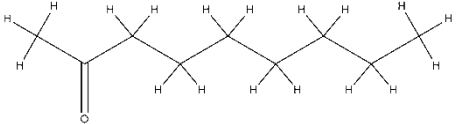
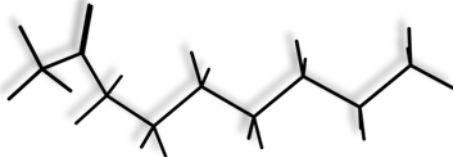
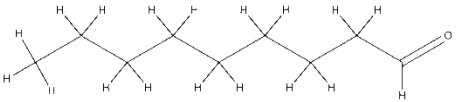
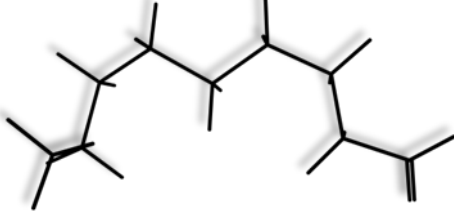
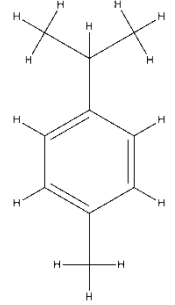
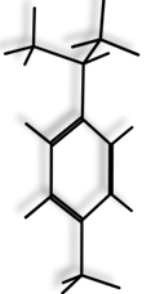
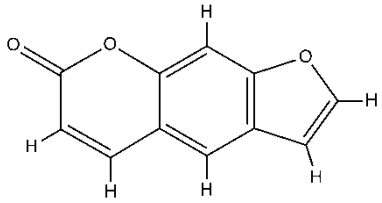
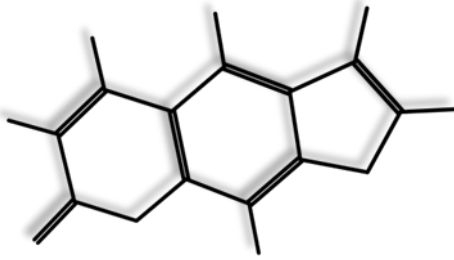
1-b-Préparation des ligands et des médicaments

Les structures des ligands de la plante *Ruta montana* (**Tableau 14**), les médicaments concernés par la comparaison (**Tableau 15**), et les ligands de co-cristallisation (**Tableau 16**) sont disponibles pour le téléchargement sur la banque de donnée (PubChem) sous forme des fichiers d'extension (.sdf).

Tableau 14 : Structures des ligands de la plante *Ruta montana*

N°	Ligands	%	2D	3D
1	2-Nonanol acetate	18		
2	2-Octanol acetate	0.41		
3	2-Undecanol acetate	4		
4	3-Octanone	0.10		
5	4-Terpineol	0.84		

6	α -pinene	0.05		
7	β -myrcene	0.18		
8	β -thujone	0.18		
9	δ -Carene	1.2		
10	Decan-2-one	1.4		
11	Decyl-2-acetate	0.19		

12	Dodecan-2-one	0.64		
13	Limonene	0.94		
14	Nonan-2-one	29		
15	Nonanal	0.92		
16	<i>p</i> -Cymene	0.76		
17	Psoralen	3.5		

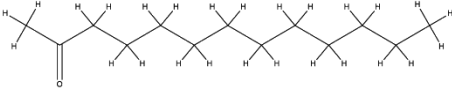
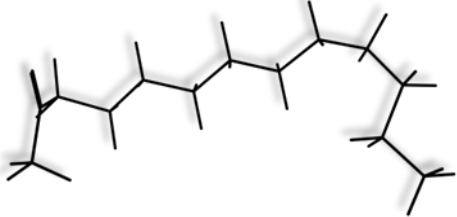

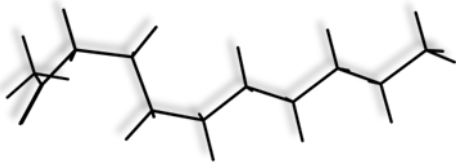
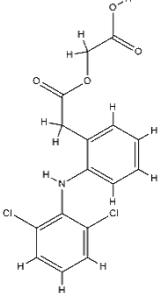
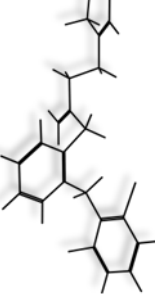
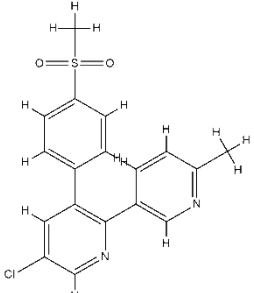
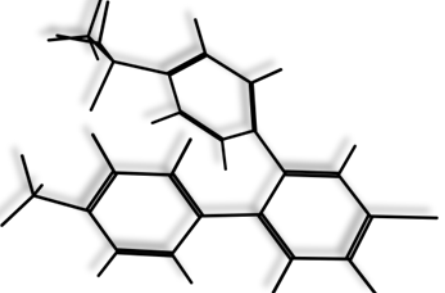
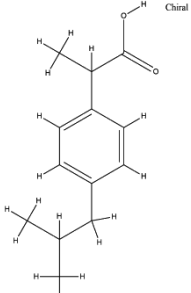
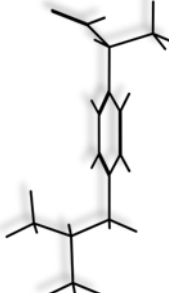
18	Tridecan-2-one	0.50		
19	Undecan-2-one	32		

Tableau 15 : Structures des médicaments de la comparaison

N°	Médicaments	2D	3D
1	Aceclofenac		
2	Etoricoxib		
3	Ibuprofene		

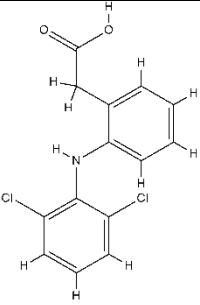
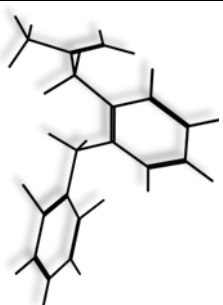
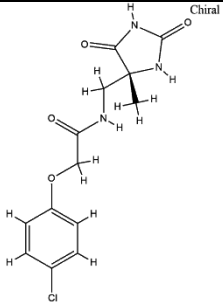
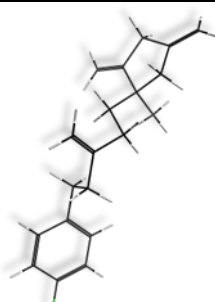
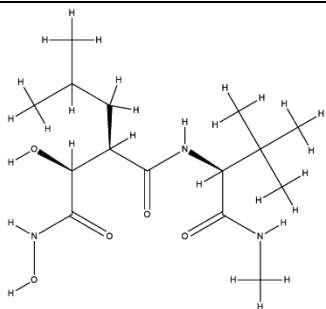
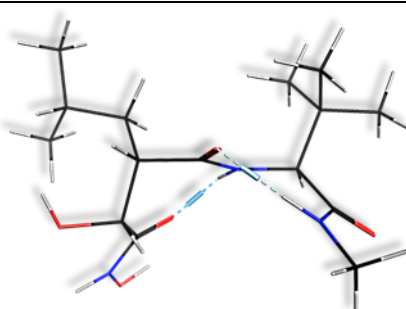
4	Diclofenac		
---	------------	---	---

Tableau 16: Structures des ligands de co-cristallisation

N°	Ligands de co-cristallisation	2D	3D
1	CHEMBL3358151		
2	Marimastat		

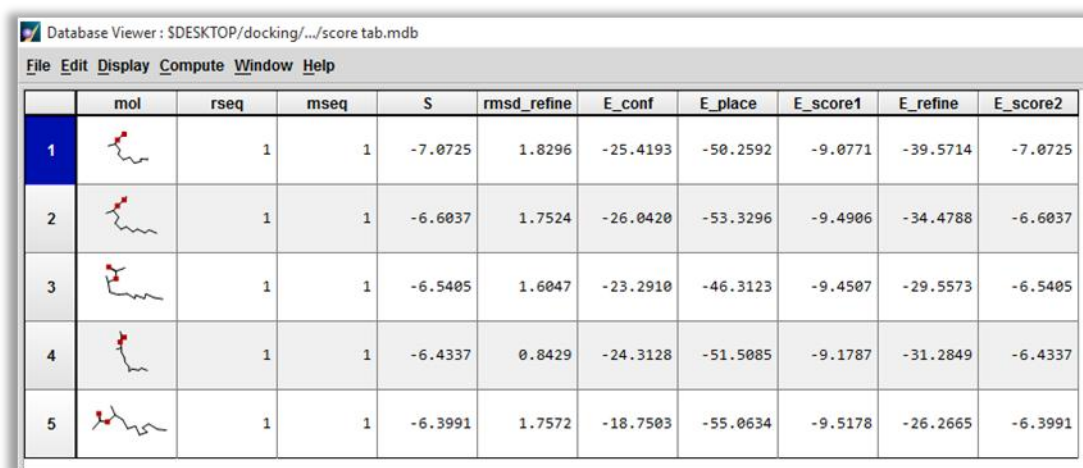
Après le téléchargement nous avons apporté les fichiers de structures à (ChemDraw Ultra) pour les convertir en fichiers d'extension (.chm) où ils seront transférés vers le logiciel (Hyperchem Profesional) pour l'application de la Mécanique Moléculaire (MM) et l'optimisation géométrique des structures pour être enregistrés en tant que fichiers (.mol).

Les fichiers (.mol) obtenus sont apportés au MOE 2015 pour la correction et la protonation des structures, puis la minimisation d'énergie où ils seront enregistrés sous forme des fichiers de bases de données moléculaires (.mdb) en tant que des structures optimisées et prêtes pour le DOCKIN.

3-2 Le DOCKING

Après avoir préparé les enzymes, les ligands de la plante, les médicaments, et les ligands de co-cristallisation; nous avons exécuté le processus de Docking par l'outil dédié au Docking du MOE, ce processus peut se résumer en 2 étapes :

- L'étape de fixation du ligand au sein de site actif de l'enzyme sous toutes orientations et conformations possibles donnant que le ligand est considéré comme flexible et l'enzyme est rigide.
- L'étape de classement, où le programme vous permettant de naviguer à travers toutes poses, chacune assignée avec un score après l'évaluation d'affinité entre le ligand et l'enzyme (**Figure 39**).








	mol	rseq	mseq	S	rmsd_refine	E_conf	E_place	E_score1	E_refine	E_score2
1		1	1	-7.0725	1.8296	-25.4193	-50.2592	-9.0771	-39.5714	-7.0725
2		1	1	-6.6037	1.7524	-26.0420	-53.3296	-9.4906	-34.4788	-6.6037
3		1	1	-6.5405	1.6047	-23.2910	-46.3123	-9.4507	-29.5573	-6.5405
4		1	1	-6.4337	0.8429	-24.3128	-51.5085	-9.1787	-31.2849	-6.4337
5		1	1	-6.3991	1.7572	-18.7503	-55.0634	-9.5178	-26.2665	-6.3991

Figure 39 : Différents poses de ligand au sein de site actif de l'enzyme

Selon les résultats, le ligand ayant le score le plus bas qui corresponde à la conformation la plus stable au sein de récepteur avec la plus faible énergie, sera choisi pour former le complexe ligand-enzyme final (**Figure 40**).

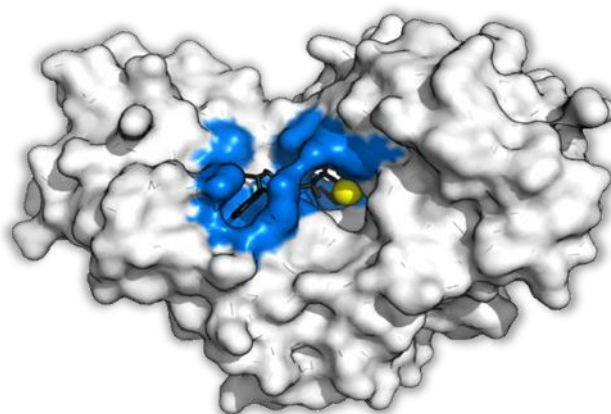


Figure 40 : Complexe ligand-enzyme final

Après l'exécution du Docking sur toutes les molécules, nous avons obtenu les résultats présentés dans les tableaux suivants :

Le tableau ci-dessous représente le score de Docking des molécules avec l'enzyme Aggrécanase-1(ADAMTS-4).

Tableau 17: Résultats de Docking avec l'enzyme Aggrécanase-1 (ADAMTS-4)

N°	Index	Ligands	Ligands de <i>Ruta montana</i>	Ligand de co-cristalisation	Score		
					Médicaments		
					Aceclofenac	Ibuprofene	Diclofenac
1	L3	2-Undecanol acetate	-7.0724797	-6.914968	-6.8224053	-6.2237363	-5.61990261
2	L18	Tridecan-2-one	-6.7783961				
3	L12	Dodecan-2-one	-6.6832404				
4	L11	Decyl-2-acetate	-6.6050830				
5	L19	Undecan-2-one	-6.3589239				
6	L1	2-Nonanol acetate	-6.2693677				
7	L2	2-Octanol acetate	-6.1691446				
8	L10	Decan-2-one	-6.0293593				
9	L17	Psoralen	-5.8345952				
10	L15	Nonanal	-5.6958857				
11	L14	Nonan-2-one	-5.6666312				
12	L7	β -myrcene	-5.5895200				
13	L13	Limonene	-5.5120983				
14	L16	p-Cymene	-5.4880114				
15	L4	3-Octanone	-5.3949695				
16	L9	δ -Carene	-5.3885231				
17	L6	α -pinene	-5.1787305				
18	L5	4-Terpineol	-5.1556997				
19	L8	β -thujone	-5.0149770				

Les ligands de la plante sont classés selon un ordre ascendant, où le score le plus bas représente un meilleur inhibiteur de l'enzyme.

-Pour le Docking avec l'enzyme d'Aggrécanase-1 (ADAMTS-4), l'ordre ascendant par index est :

L3<Ligand de co-cristalisation< Aceclofenac< L18< L12< L11< L19<L1<Ibuprofene < L2< L10< L17< L15< L14< Diclofenac< L7< L13< L16< L4< L9< L6< L5<L8.

Après l'observation du **Tableau 17** ci-dessus, nous avons conclu que le meilleur score correspond au ligand de la plante L3 (2-Undecanol acetate) estimé de (-7.0724797 Kcal/mol), suivi par le Ligand de co-cristalisation (CHEMBL3358151) avec une valeur de (-6.914968 Kcal/mol), tandis que le meilleur score des médicaments est celui de l'Acéclofénac en troisième position avec une estimation de (-6.8224053 Kcal/mol). Les ligands L18, L12, et

L11 arrivés 2^{ème}, 3^{ème}, et 4^{ème} meilleurs ligands de la plante et ils sont assez comparables au l'acéclofénac avec des valeurs (-6.7783961 Kcal/mol), (-6.6832404 Kcal/mol), et (-6.6050830 Kcal/mol). Encore Deux autres ligands correspondent à la plante sont arrivés avant le deuxième meilleur médicament l'Ibuprofène (-6.2237363 Kcal/mol) sont le L19 et le L1 avec les scores (-6.3589239 Kcal/mol) et (-6.2693677 Kcal/mol). En suivant, cinq ligands de la plante *Ruta montana* L2, L10, L17, L15, et L14 avec (-6.1691446 Kcal/mol), (-6.0293593 Kcal/mol), (-5.8345952 Kcal/mol), (-5.6958857 Kcal/mol), et (-5.6666312 Kcal/mol) ont montré un score supérieur à celui du Diclofénac qui arrive comme le médicament le plus faible avec une valeur de (5.61990261 Kcal/mol).

Et enfin, la liste est terminée avec les huit derniers ligands de la plante L7, L13, L16, L4, L9, L6, L5 et L8 avec un score toujours maintenu autour de (-5 Kcal/mol).

Dans une brève conclusion, nous établissons les résultats suivants concernant les inhibiteurs de l'Aggrécanase-1 (ADAMTS-4) où nous avons:

- Un ligand de la plante en premier lieu supérieur au ligand de co-cristalisation, et au premier médicament;
- Cinq ligands de la plante supérieurs au deuxième médicament;
- Cinq ligands de la plante supérieurs au troisième médicament;
- Huit ligands de la plante prenant les derniers classements.

Le tableau ci-dessous représente le score de Docking des molécules avec l'enzyme Aggrécanase-2 (ADAMTS-5).

Tableau 18 : Résultats de Docking avec l'enzyme Aggrécanase-2 (ADAMTS-5)

N°	Index	Ligands	Ligands de <i>Ruta montana</i>	Ligand de co-cristallisation	Score		
					Médicaments		
					Ibuprofene	Aceclofenac	Etoricoxib
1	L3	2-Undecanol acetate	-6.8743758	-5.809947	-6.7959991	-6.7402992	-4.55266476
2	L11	Decyl-2-acetate	-6.86689663				
3	L18	Tridecan-2-one	-6.86162567				
4	L1	2-Nonanol acetate	-6.7658854				
5	L12	Dodecan-2-one	-6.51899576				
6	L19	Undecan-2-one	-6.4715576				
7	L2	2-Octanol acetate	-6.3037591				
8	L15	Nonanal	-6.12469435				
9	L10	Decan-2-one	-6.01612663				
10	L14	Nonan-2-one	-5.67018600				
11	L9	δ-Carene	-5.61766243				
12	L17	Psoralen	-5.6021357				
13	L4	3-Octanone	-5.5881538				
14	L13	Limonene	-5.46776772				
15	L8	β-thujone	-5.45976257				
16	L16	p-Cymene	-5.33982849				
17	L7	β-myrcene	-5.32399035				
18	L6	α-pinene	-5.03364134				
19	L5	4-Terpineol	-4.99962997				

Pour le Docking avec l'enzyme d'Aggrécanase-2 (ADAMTS-5), l'ordre ascendant par index est :

L3 < L11 < L18 < Ibuprofene < L1 < Aceclofenac < L12 < L19 < L2 < L15 < L10 < Ligand de co-cristallisation < L14 < L9 < L17 < L4 < L13 < L8 < L16 < L7 < L6 < L5 < Etoricoxib.

Les résultats de **Tableau 18** ci-dessus, nous montrent que le meilleur score est celle du Ligand de la plante L3 (2-Undecanol acetate) avec une valeur estimé de (-6.8743758 Kcal/mol), suivi par encore deux autres ligands le L11 et le L18 avec un score presque identique de (-6.86689663 Kcal/mol) et (-6.86162567 Kcal/mol) avant l'Ibuprofène prend la 4^{ème} place comme le meilleure parmi les médicaments choisis avec un score de (-6.7959991 Kcal/mol). Le ligand L1 avec son score de (-6.7658854 Kcal/mol) a lieu entre le score les médicaments Ibuprofène et l'Acéclofénac qui son score est établi à (-6.7402992 Kcal/mol).

Cinq ligands de la plante L12, L19, L2, L15, et L10 avec les scores (-6.51899576 Kcal/mol), (-6.4715576 Kcal/mol), (-6.3037591 Kcal/mol), (-6.12469435 Kcal/mol), et (-6.01612663 Kcal/mol) ont dépassé le Ligand de co-cristalisation (Marimastat) assigné avec le score (-5.809947 Kcal/mol), suivi par les ligands L14, L9, et L17 avec des score relativement comparables au ce dernier, où sont score est de (-5.67018600 Kcal/mol), (-5.61766243 Kcal/mol), et (-5.6021357 Kcal/mol).

Encore Sept autres ligands correspondent à la plante sont arrivés avant le troisième médicament l'Etoricoxib (-4.55266476 Kcal/mol) sont les L4, L13, L8, L16, L7, L6, et L5 avec un score toujours maintenu autour de (-5 Kcal/mol).

Concernant les résultats de Docking de l'Aggrécanase-2 (ADAMTS-5) nous avons conclu le suivant :

- Un ligand de la plante en premier lieu en plus de deux autres sont supérieurs au premier médicament;
- Un ligand de la plante supérieur au deuxième médicament;
- Cinq ligands de la plante supérieurs au ligand de co-cristalisation;
- Dix ligands de la plante supérieurs au troisième médicament qui a pris la dernière place.

Notre objectif est de confirmer que la plante *Ruta montana* représente une source réaliste et adéquate d'inhibiteurs des enzymes responsables de l'arthrose et une référence qu'il vaut la peine d'explorer dans le domaine de la synthèse de médicaments, ce qui nous amène à la raison pour laquelle les ligands avec le rendement le plus important sont l'objectif principal de l'étude.

Les résultats précédents montrent que 4 des 5 ligands dont le rendement est le plus élevé (L1 ; 18,20%), (L3 ; 4,02%), (L14 ; 29,54%), (L17 ; 3,52%), (L19 ; 32,81%) **Tableau 12** sont listés parmi les dix premiers inhibiteurs avec le meilleur score. Ce qui nous aide à mettre en corrélation la disponibilité de l'inhibiteur et l'efficacité de son principe actif.

Selon la conclusion établie ci-dessus les complexes formés pour les molécules sélectionnées sont présentés dans les figures ci-dessous :

a-Complexes formés avec l'Aggrécanase-1 (ADAMTS-4)

- Par les ligands de la plante

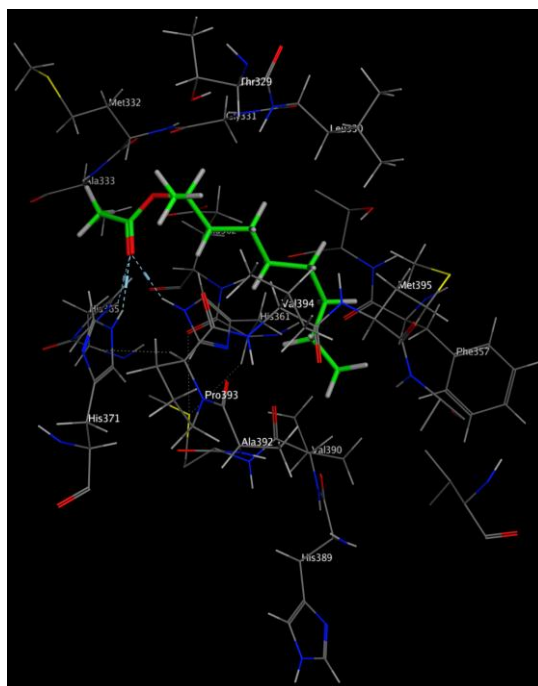


Figure 41 : L1- Aggrécanase-1 (ADAMTS-4)

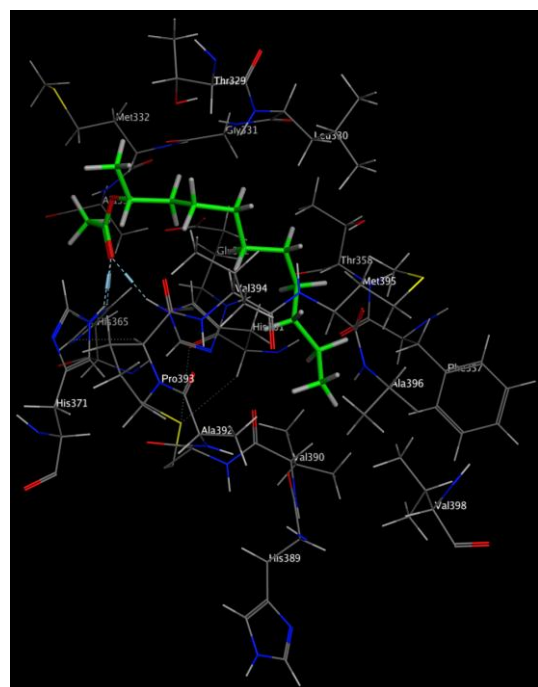


Figure 42 : L3- Aggrécanase-1 (ADAMTS-4)

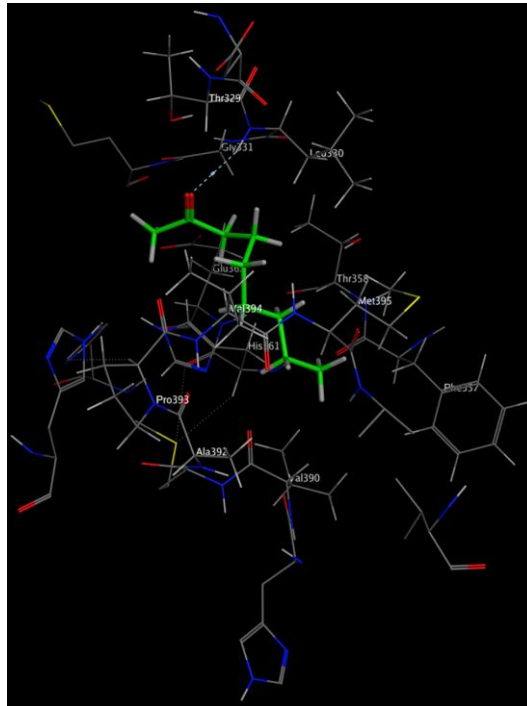


Figure 43 : L14- Aggrécane-1 (ADAMTS-4)

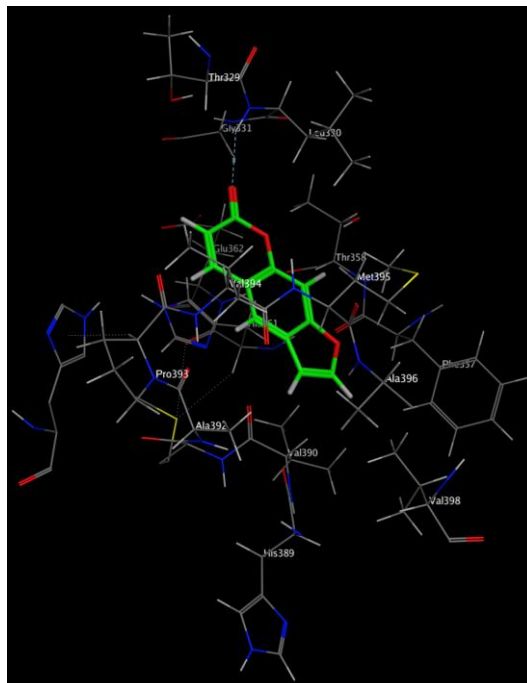


Figure 44 : L17- Aggrécane-1 (ADAMTS-4)

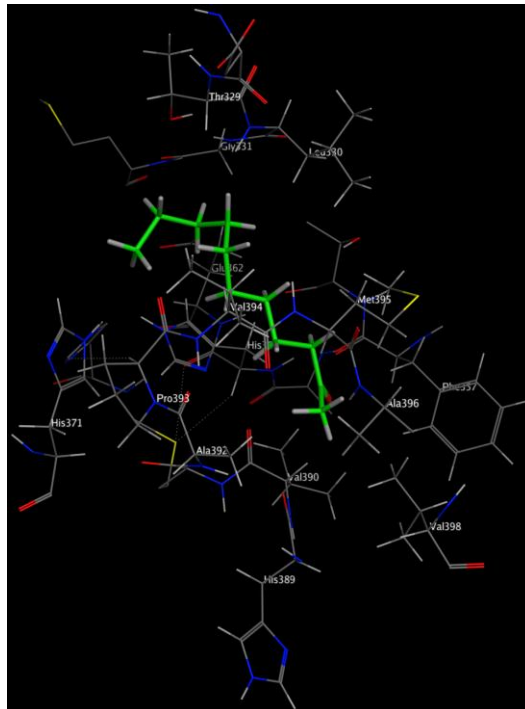


Figure 45 : L19- Aggrécane-1 (ADAMTS-4)

- **Par les médicaments**

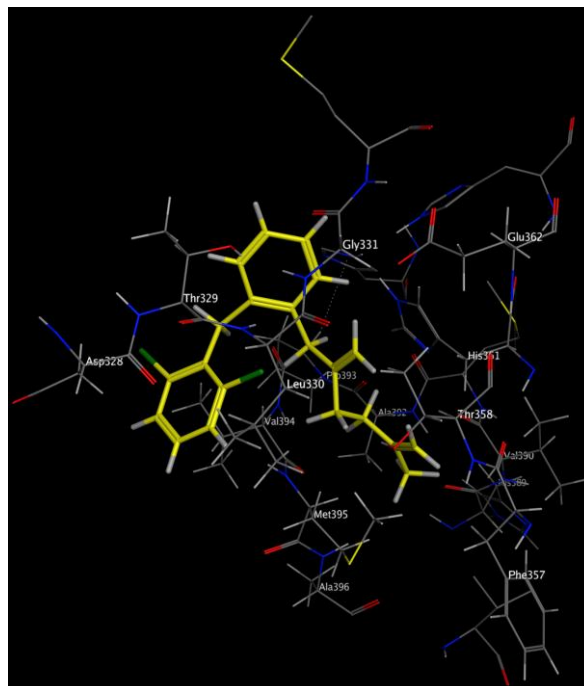


Figure 46 : Aceclofenac-Aggrécane-1 (ADAMTS-4)

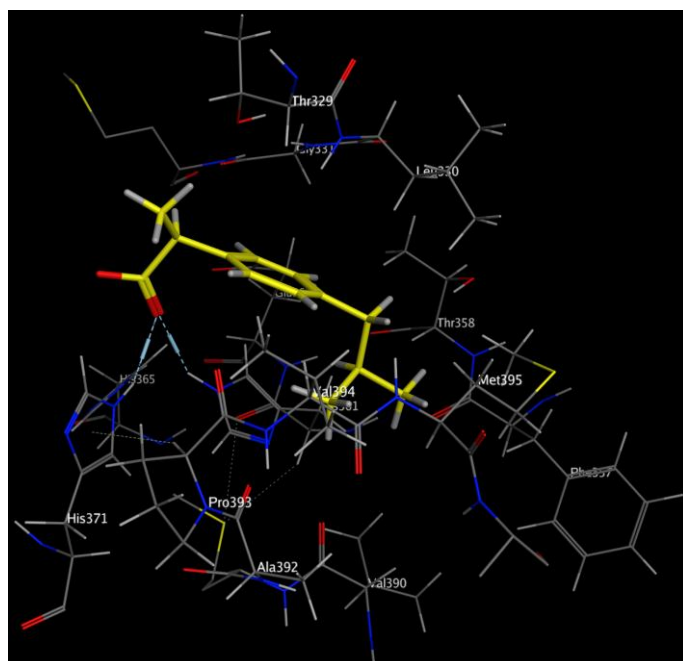


Figure 47 : Ibuprofene-Aggrécinase-1 (ADAMTS-4)

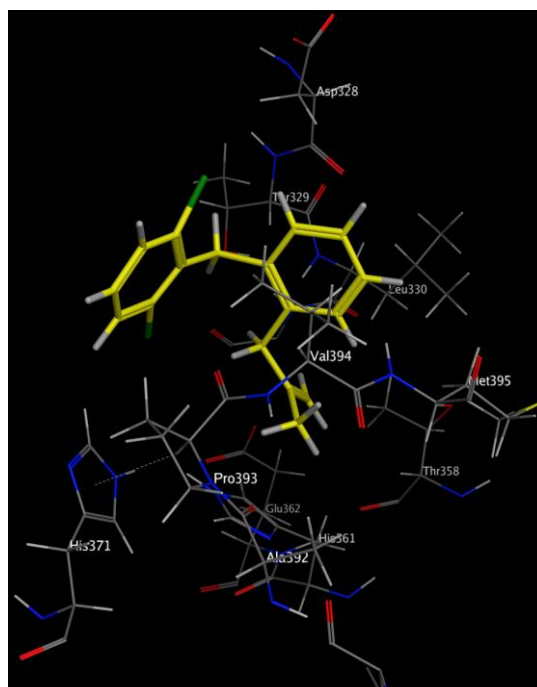


Figure 48 : Diclofenac-Aggrécinase-1 (ADAMTS-4)

- Par le ligand de co-cristallisation

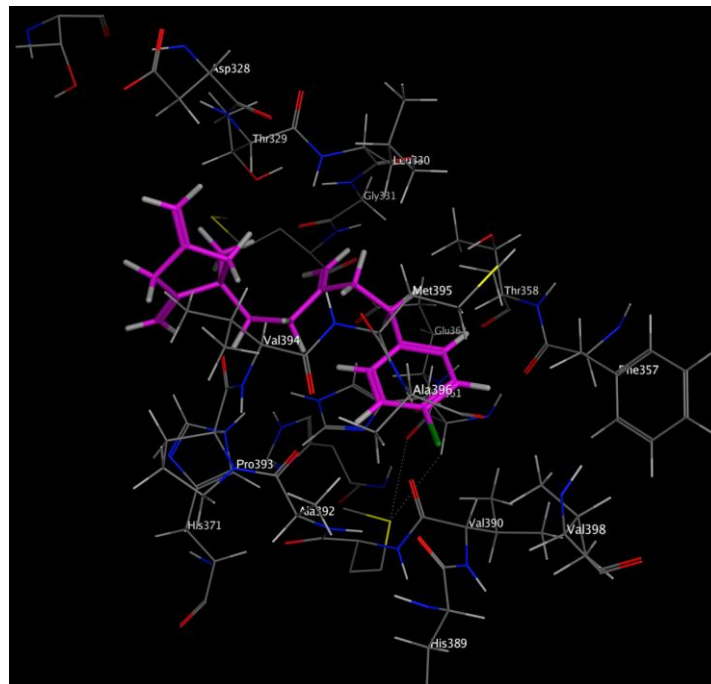


Figure 49 : CHEMBL3358151-Aggrécane-1 (ADAMTS-4)

b-Complexes formés avec l'Aggrécane-2 (ADAMTS-5)

- Par les ligands de la plante

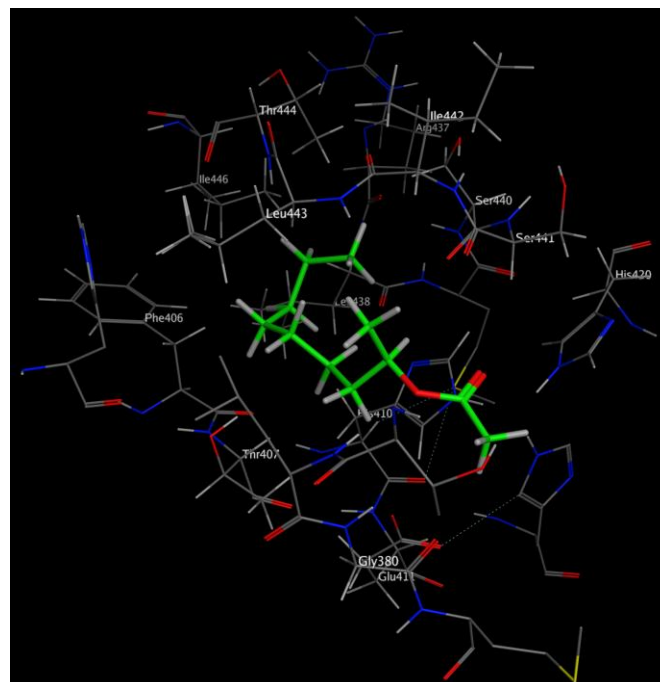


Figure 50 : L1-Aggrécane-2 (ADAMTS-5)

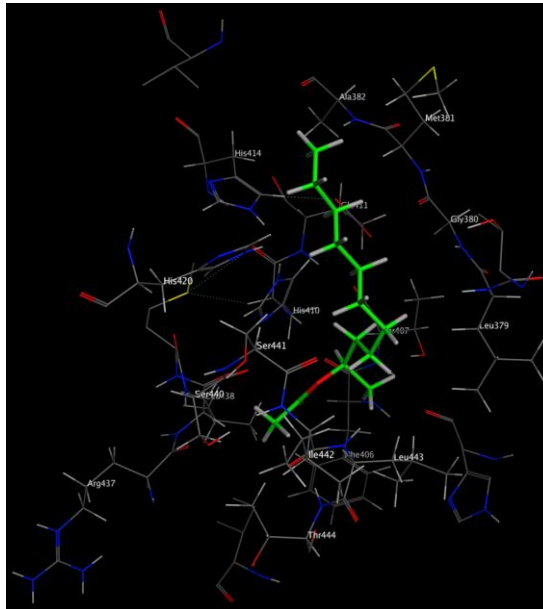


Figure 51 : L3-Aggrécane-2 (ADAMTS-5)

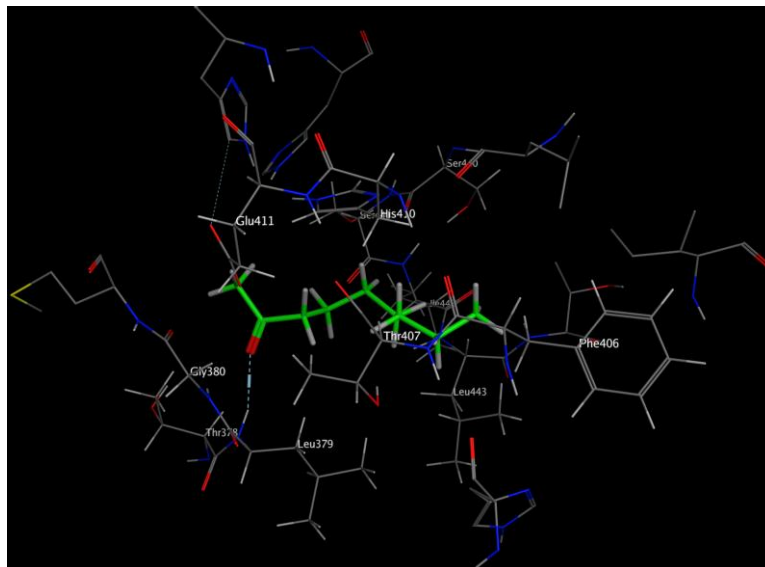


Figure 52 : L14-Aggrécane-2 (ADAMTS-5)

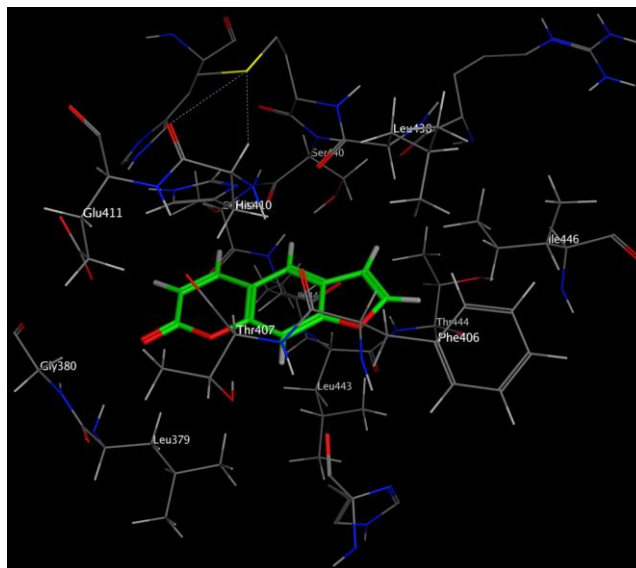


Figure 53 : L17-Aggrécane-2 (ADAMTS-5)

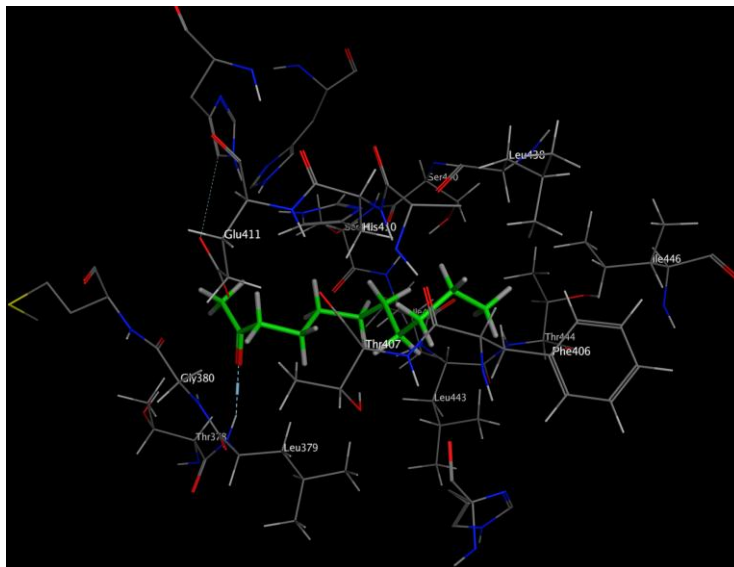


Figure 54 : L19-Aggrécinase-2 (ADAMTS-5)

- **Par les médicaments**

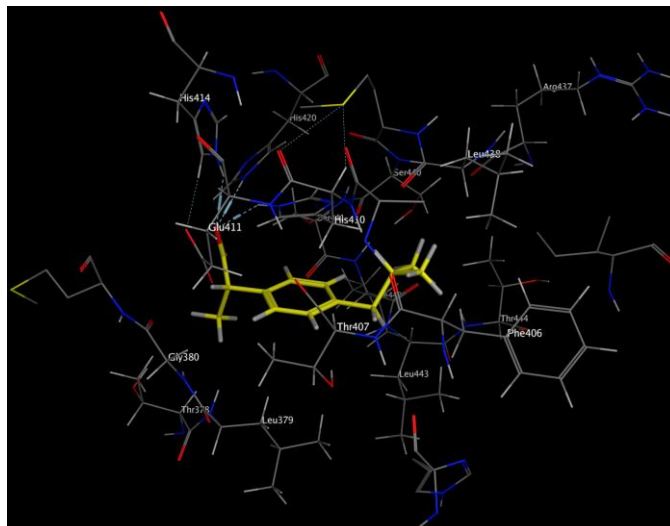


Figure 55 : Ibuprofene -Aggrécinase-2 (ADAMTS-5)

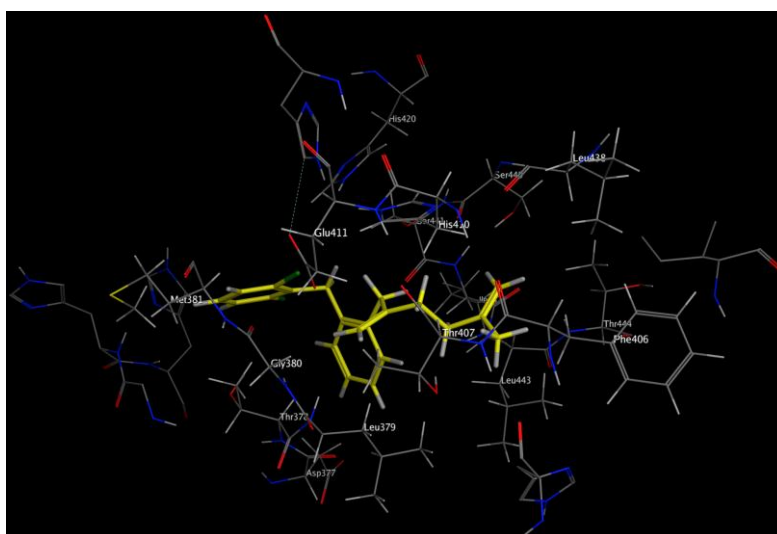


Figure 56 : Aceclofenac -Aggrécinase-2 (ADAMTS-5)

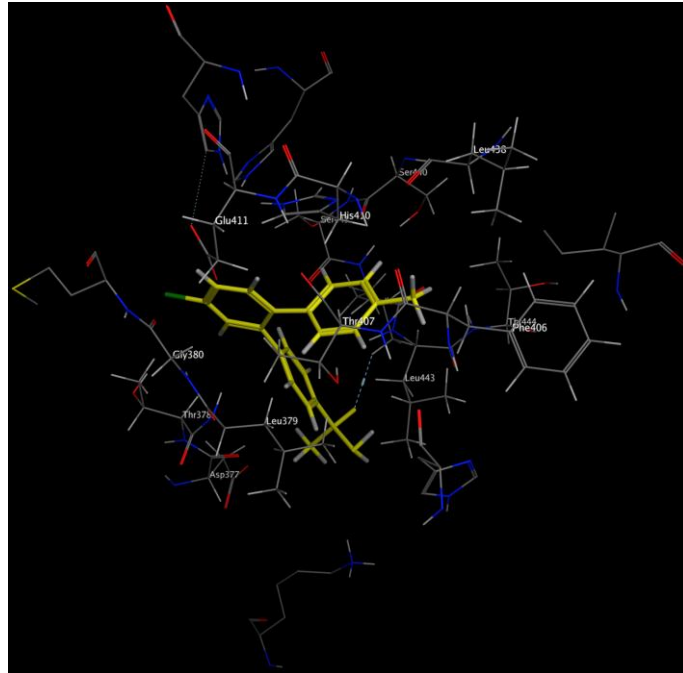


Figure 57 : Etoricoxib-Aggrécane-2 (ADAMTS-5)

- Par le ligand de co-cristallisation

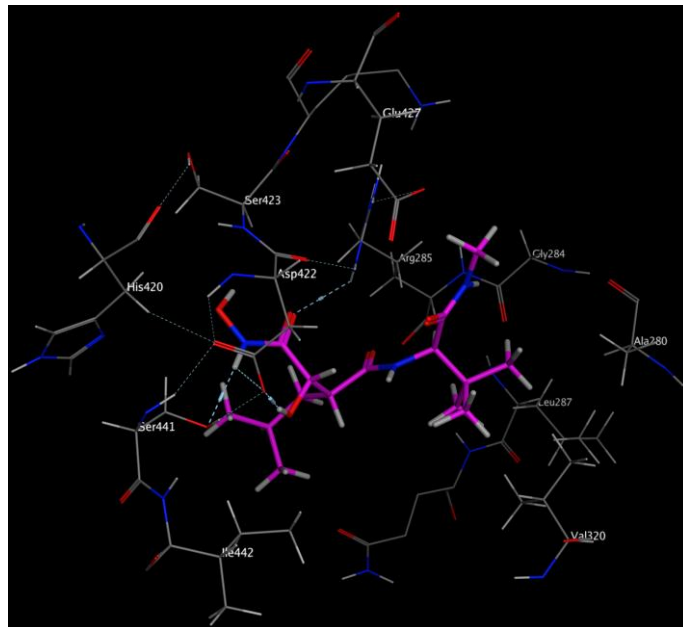


Figure 58 : Marimastat-Aggrécane-2 (ADAMTS-5)

-Les résultats suivants représentent une comparaison entre les différents complexes présentés plus tôt:

Tableau 19: Résultats de comparaison entre les complexes formés avec l'Aggrécanase-1 (ADAMTS-4)

	N°	Molécules	Score (Kcal/mol)	Interaction avec les résidus du site	Types d'interaction	Distance (Å)	Energies (kcal-mol)
Ligands	1	2-Undecanol acetate	-7.0724797	NE2-HIS361 NE2-HIS365 NE2-HIS371	H-acceptor H-acceptor H-acceptor	3.02 2.88 2.93	-3.0 -3.7 -3.8
	2	Undecan-2-one	-6.3589239	5-ring-HIS361	H-pi	3.77	-0.8
	3	2-Nonanol acetate	-6.2693677	NE2-HIS361 NE2-HIS365 NE2-HIS371	H-acceptor H-acceptor H-acceptor	3.09 3.31 2.96	-1.8 -1.3 -3.1
	4	Psoralen	-5.8345952	N-LEU330 CG-MET395 5-ring-HIS361 5-ring-HIS361	H-acceptor pi-H pi-pi pi-pi	3.19 3.84 3.76 4.00	-0.8 -0.7 -0.0 -0.0
	5	Nonan-2-one	-5.6666312	N-LEU330 5-ring-HIS361	H-acceptor H-pi	3.38 3.70	-0.9 -0.9
Médicaments	6	Aceclofenac	-6.8224053	N-MET395	pi-H	4.64	-0.6
	7	Ibuprofene	-6.2237363	NE2-HIS361 NE2-HIS365 NE2-HIS371	H-acceptor H-acceptor H-acceptor	3.01 3.55 2.96	-7.3 -1.1 -3.7
	8	Diclofenac	-5.61990261	CA-VAL394	pi-H	4.01	-0.7
Ligand de co-cristallisation	9	CHEMBL3358151	-6.914968	/	/	/	/

Les interactions entre 2.5 Å et 3.1Å sont considérés comme fortes et celles comprise entre 3.1Å et 3.55Å sont supposées moyennes. Les interactions supérieures à 3.55Å sont faibles ou absentes [79].

Pour l'enzyme de l'Aggrécanase-1 (ADAMTS-4), les ligands de la plante 2-Undecanol acetate et 2-Nonanol acetate montrent 3 mêmes interactions de type H-accepteur avec les résidus HIS361, HIS365, et HIS371 que le médicament Ibuprofen. Le ligand Undecan-2-one est formé une interaction H-pi avec l'acide aminé HIS361, alors que le Psoralen est formé 4 interactions une avec LEU330, une avec MET395, et deux interactions avec le résidu HIS361. De l'autre côté, le Nonan-2-one a deux interactions avec le LEU330 et le HIS361.

Les médicaments Aceclofenac et Diclofenac ont formé une interaction chacun, le premier avec le MET395, et le deuxième avec le résidu VAL394, tandis que le ligand de référence ChEMBL3358151 n'a pas eu d'interactions.

Les distances entre les ligands de la plante et les acides aminés de site actif de l'enzyme ADAMTS-4 varient entre 2.88Å et 4.00Å, alors que les distances entre les médicaments fluctuent entre 2.96Å et 4.64Å, ce qui indique que les ligands de la plante ont des interactions plus fortes que celles des médicaments, où le meilleur ligand en score ayant une forte interaction avec HIS365, dû à une distance de 2.88Å et une énergie de -3.7 kcal/mol.

- **Interactions avec les ligands de la plante**

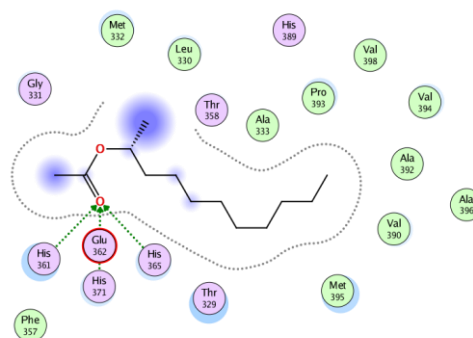
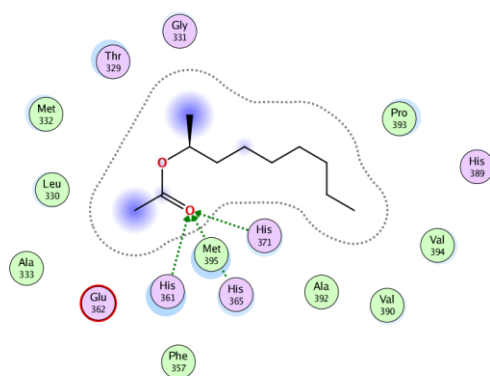
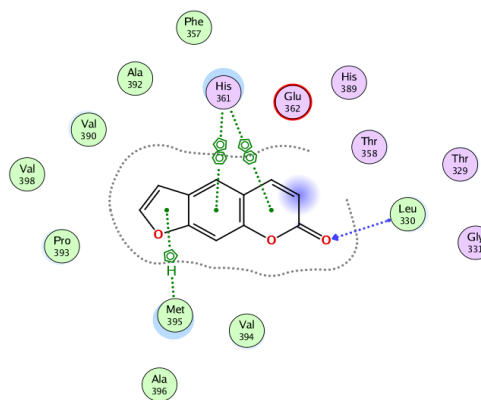
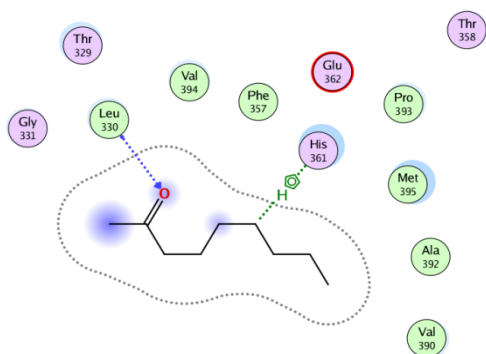


Figure 59: Interaction 2-Nonanol acetate-ADAMTS-4 **Figure 60:** Interaction 2-Undecanol acetate-ADAMTS-4



4

Figure 61: Interaction Nonan-2-one-ADAMTS-4

Figure 62: Interaction Psoralen-ADAMTS-4

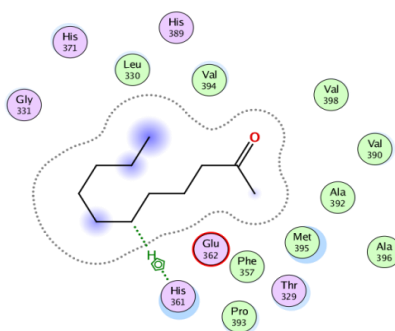


Figure 63: Interaction Undecan-2-one-ADAMTS-4

- Interactions avec les médicaments

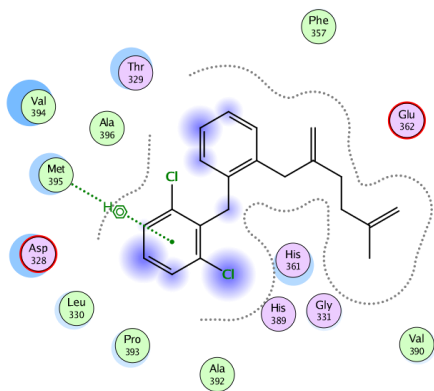


Figure 64: Interaction Aceclofenac-ADAMTS-4

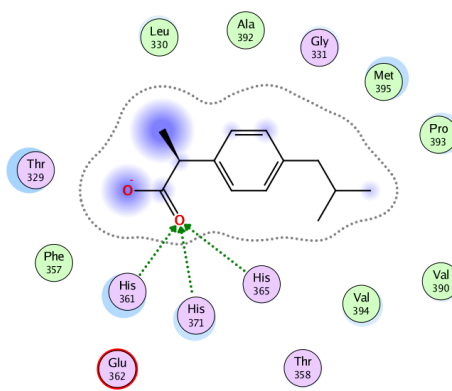


Figure 65: Interaction Ibuprofene-ADAMTS-4

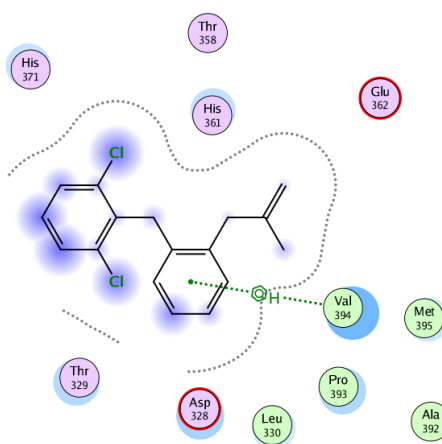


Figure 66 : Interaction Diclofenac-ADAMTS-4

- Interactions avec le ligand de co-cristallisation

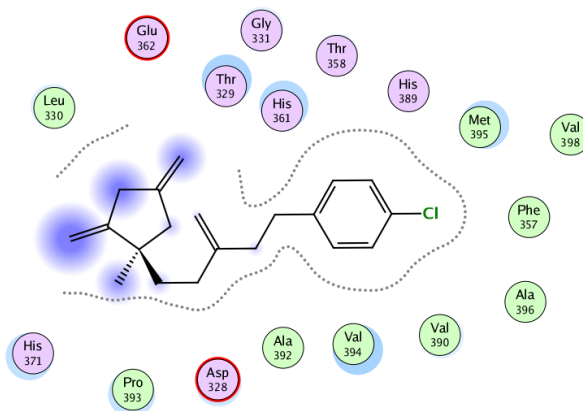


Figure 67: Interaction CHEMBL3358151-ADAMTS-4

Tableau 20 : les résultats de comparaison entre les complexes formés avec l'Aggrécanase-2 (ADAMTS-5).

	N°	Molécules	Score (Kcal/mol)	Interaction avec les résidus du site	Types d'interaction	Distance (Å)	Energies (kcal-mol)
Ligands	1	2-Undecanol acetate	-6.8743758	5-ring-HIS410 (B)	H-pi	3.81	-1.1
	2	2-Nonanol acetate	-6.7658854	/	/	/	/
	3	Undecan-2-one	-6.4715576	N-LEU379 (B) 5-ring-HIS410 (B)	H-acceptor H-pi	3.00 4.09	-3.3 -1.0
	4	Nonan-2-one	-5.67018600	N-LEU379 (B) 5-ring-HIS410 (B)	H-acceptor H-pi	2.99 3.78	-3.4 -1.2
	5	Psoralen	-5.6021357	5-ring-HIS410 (B)	pi-pi	3.89	-0.0
Médicaments	6	Ibuprofene	-6.7959991	NE2-HIS410 (B) NE2-HIS410 (B) NE2-HIS410 (B) 5-ring-HIS410 (B)	H-acceptor H-acceptor H-acceptor pi-pi	2.91 3.11 2.92 3.63	-2.5 -4.7 -4.4 -0.0
	7	Aceclofenac	-6.7402992	5-ring-HIS410 (B)	H-pi	3.58	-0.6
	8	Etoricoxib	-4.55266476	CG2-ILE442 (B) CA-ILE442 (B) CB-LEU443 (B)	H-acceptor pi-H pi-H	3.50 4.75 4.47	-2.1 -1.0 -0.6
Ligand de co-cristallisation	9	Marimastat	-5.809947	OD2-ASP422 (B) OG-SER441 (B) NH1-ARG285 (A)	H-donor H-donor H-acceptor	2.84 3.22 3.08	-2.8 -1.6 -1.0

Pour l'enzyme de l'Aggrécanase-2 (ADAMTS-5), le ligand avec le meilleur score 2-Undecanol acetate, le Psoralen et le médicament Aceclofenac ont établi une seule interaction de type H-pi avec l'acide aminé HIS410 au niveau de la chaîne (B) de l'enzyme, tandis que le 2-Nonanol acetate n'a montré aucune interaction.

L'Undecan-2-one et le Nonan-2-one ont marqué deux interactions chacun, au niveau de la chaîne (B) avec les résidus LEU379 et HIS410. Le médicament d'Ibuprofene a eu 4 interactions avec le HIS410, et l'Etoricoxib a eu 3 interactions, deux sont avec l'acide aminé ILE442 et une avec LEU443.

Et finalement le ligand de co-cristallisation le Marimastat a formé 2 interactions de type H-donneur au niveau de la chaîne (B) de l'enzyme avec l'ASP422 et le SER441, et une interaction de type H- accepteur avec l'ARG285 au niveau de la chaîne (A).

Les distances entre les ligands de la plante et les acides aminés de site actif de l'enzyme ADAMTS-5 ont un intervalle de 2.99Å à 4.04Å, tandis que les distances entre les médicaments se varient entre 2.91Å et 4.75Å, ces résultats montrent que les interactions de ligands de la plante sont légèrement mieux que celles des médicaments.

Le meilleur ligand en score ayant une énergie de -1.1 kcal/mol et une distance de 3.81Å impliquant une interaction assez faible, contrairement au Nonan-2-one qui se révèle une forte interaction avec une distance de 2.99Å et une énergie de -3.4 kcal/mol.

- **Interactions avec les ligands de la plante**

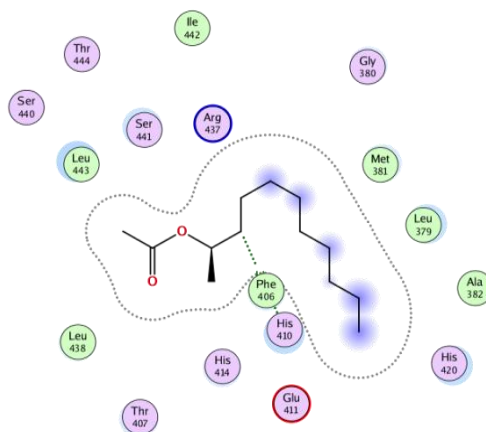
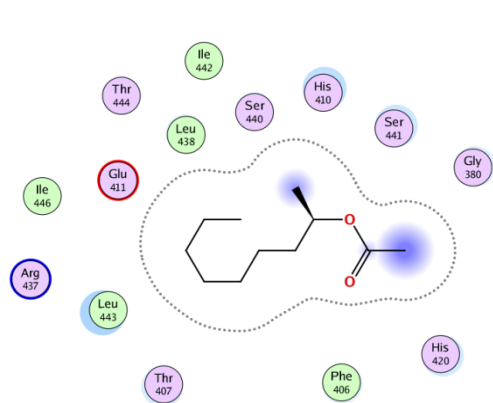


Figure 68: Interaction 2-Nonanol acetate-ADAMTS-5 **Figure 69:** Interaction 2-Undecanol acetate-ADAMTS-5

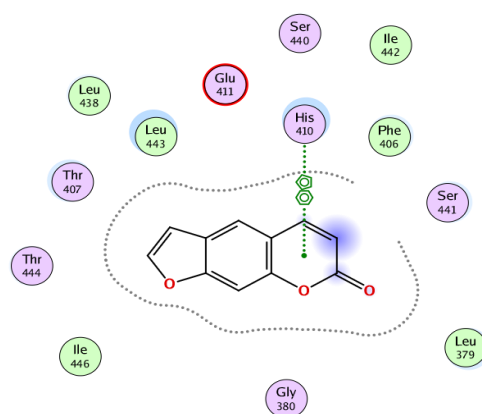
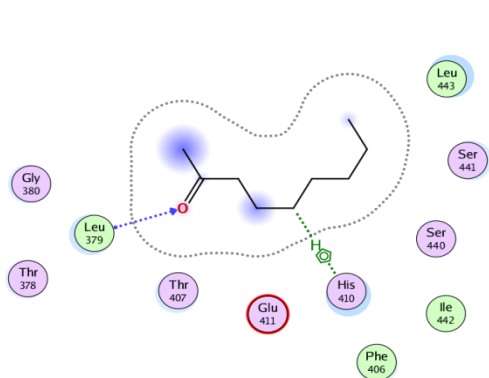


Figure 70: Interaction Nonan-2-one-ADAMTS-5

Figure 71: Interaction Psoralen-ADAMTS-5

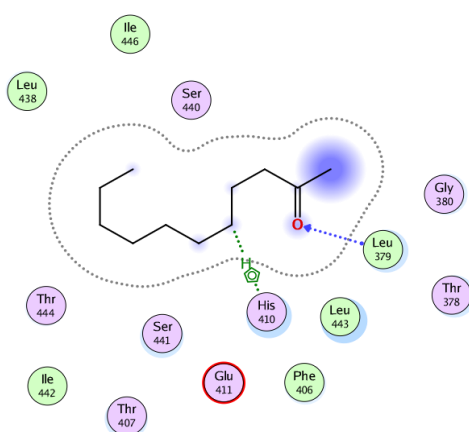


Figure 72: Interaction Undecan-2-one-ADAMTS-5

- **Interactions avec les médicaments**

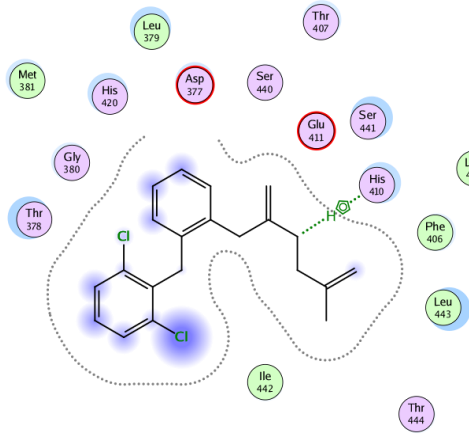


Figure 73 : Interaction Aceclofenac-ADAMTS-5

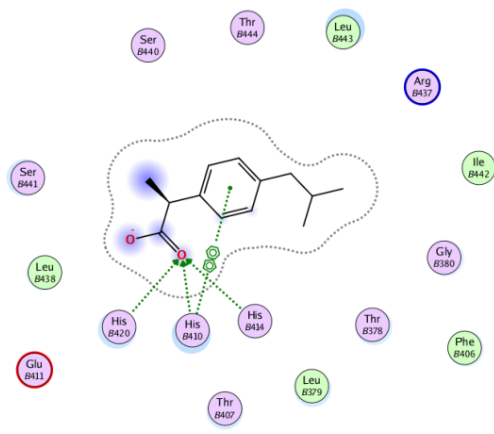


Figure 74: Interaction Ibuprofene-ADAMTS-5

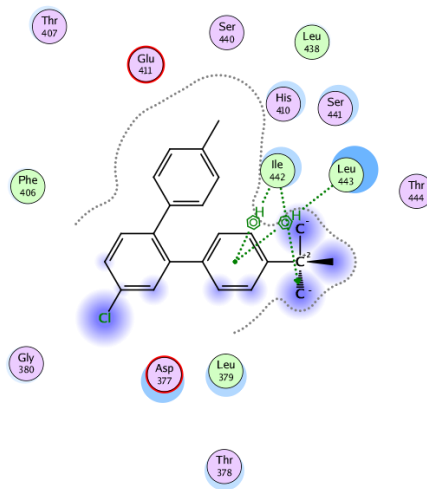


Figure 75 : Interaction Etoricoxib-ADAMTS-5

- **Interactions avec le ligand de co-cristallisation**

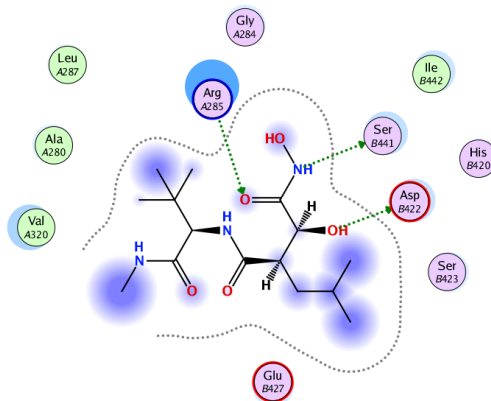


Figure 76: Interaction Marimastat-ADAMTS-5

Après avoir interprété les résultats de Docking on peut considérer les ligands de la plante *Ruta montana* comme des inhibiteurs candidats d'être médicaments et, partant, ils seront admis au reste des tests.

3-3 Application de la règle de Lipinski de cinq

L'application de la règle de cinq de Lipinski sur les 5 ligands de la plante avec le rendement le plus élevé se fait par le logiciel « KNIME Analytics Platform » (**Figure77**).

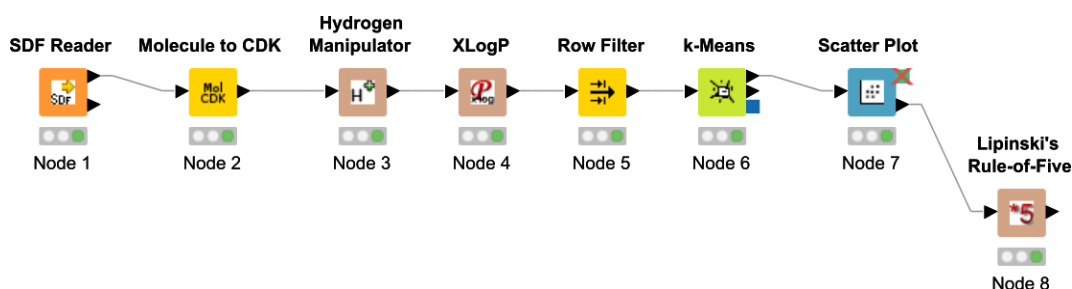


Figure 77 : Workflow de la règle de Lipinski sur KNIME Analytics Platform

Idéalement, un médicament doit pouvoir être pris oralement et capable de résister à l'environnement acide du tube digestif pour être absorbé par l'épithélium intestinal. Donc, ce composé doit être capable de traverser les membranes de la cellule à une vitesse significative. La capacité d'absorption est souvent quantifiée par la biodisponibilité orale qui peut varier considérablement d'une espèce à l'autre. En dépit de cette variabilité, on a pu faire quelques généralisations utilisant l'ensemble efficace de règles de Lipinski qui servent de guide pour évaluer les molécules candidats [78].

-Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 21 : Résultats de la règle de lipinski

N°	Ligands	PM (g/mol)	LogP	H-Donneur	H-Accepteur
1	2-Nonanol acetate	186.29	3.24	0	2
2	2-Undecanol acetate	214.34	3.99	0	2
3	Nonan-2-one	142.24	2.75	0	1
4	Psoralen	186.16	2.12	0	3
5	Undecan-2-one	170.29	3.48	0	1

-Les cinq paramètres de la règle de Lipinski [77] sont les suivantes:

- ✓ Poids moléculaire < 500
- ✓ Nbre de liaisons H accepteurs < 10
- ✓ Nbre de liaisons H donneurs < 5
- ✓ Coefficient de partage Eau/octanol (LogP) $-2 < \log P < 5$ (opt ≈ 3)
- ✓ Nbre d'angles de rotations ≤ 5

Les résultats montrent que les poids moléculaires pour le 2-Nonanol acetate et le 2-Undecanol acetate sont 186.29g/mol et 214.34g/mol respectivement, le Nonan-2-one a une masse moléculaire de 142.24g/mol et le Psoralen un poids de 186.16g/mol suivi par l'Undecan-2-one avec un PM de 170.29 24g/mol. Indiquant que tous les ligands s'inscrivent dans la plage acceptable de 500 g/mol, et ayant des poids moléculaires convenables d'être perméables à travers les barrières biologiques.

Le 2-Nonanol acetate et le 2-Undecanol acetate ont 2 accepteurs de liaisons hydrogène chacun. Le Nonan-2-one et l'Undecan-2-one ont un seul accepteur de liaisons hydrogène et le Psoralen a 3 accepteurs de liaisons hydrogène, et pour les H-donneurs, aucun des cinq ligands sélectionnés n'a de donneurs de liaisons hydrogène. Indiquant que tous les ligands répondaient aux 2^{ème} et 3^{ème} règles de (H-accepteurs < 10) et (H-donneurs < 5).

Le Nonan-2-one, le Psoralen et l'Undecan-2-one ont un coefficient de partage d'eau/octanol (LogP) de (2.75), (2.12) et (3.48) respectivement. Le 2-Nonanol acetate a montré un LogP de (3.24) et l'2-Undecanol acetate a eu un coefficient de partage d'eau de (3.99). Montrant que tous les ligands répondaient à la règle de ($-2 < \log P < 5$).

Un composé actif administré oralement ne doit pas enfreindre plus de deux règles de Lipinski, et les résultats du test ci-dessus montre que les ligands de la plante sélectionné répondent aux critères requis, et qu'ils sont qualifiés pour inhiber l'Aggrécane sans causer de problèmes d'administration par voie orale.

3-4 Détermination des propriétés Drug Likeness et la prédiction ADME/Toxicité

a-Détermination des propriétés « Drug Likeness »

Tableau 22 : Propriétés « Drug Likeness »

Propriétés	Ligands de la plante					Médicaments				Ligands de la co-cristallisation	
	2-Undecanol acetate	2-Nonanol acetate	Nonan-2-one	Psoralen	Undecan-2-one	Ibuprofene	Aceclofenac	Diclofenac	Etoricoxib	CHEMBL3358151	Marimastat
Poids Moléculaire (g/mol)	214.34	186.29	142.24	186.16	170.29	206.28	354.18	296.15	358.84	311.72	331.41
Log Po/w	3.99	3.24	2.75	2.12	3.48	3.04	3.51	3.66	3.65	0.94	0.36
Nb.H-Accepteurs	2	2	1	3	1	2	4	2	4	4	5
Nb H-Donneurs	0	0	0	0	0	1	2	2	0	3	5
Réfractivité Molaire	65.89	56.28	45.58	52.26	55.19	62.18	88.45	77.55	95.97	81.93	84.86
Lipinski	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Ghose	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Veber	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
Egan	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Muegge	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Biodisponibilité	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.56	0.56	0.56	0.55	0.55	0.55
Accessibilité Synthétique (SA)	2.58	2.37	1.52	3.06	1.72	1.92	2.62	2.23	2.96	2.73	3.84
TPSA (Å ²)	26.30	26.30	17.07	43.35	17.07	37.30	75.63	49.33	68.30	96.53	127.76
Nb de Rotules	10	8	6	0	8	4	7	4	3	6	11
Score Druglikeness	-19.14	-19.14	-26.93	-3.20	-26.80	3.97	2.74	2.06	0.23	7.34	-4.11
Drug-Score	0.40	0.44	0.28	0.30	0.15	0.33	0.82	0.48	0.67	0.57	0.48
Solubilité LogS	-3.43	-2.89	-2.53	-3.53	-3.07	-2.90	-4.55	-4.64	-5.41	-2.70	-1.95
Effet Système Reproducteur	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Irritant	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Tumorigène	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Mutagène	Non	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non

Les tests de propriétés de Drug Likeness représentés dans le **Tableau 22** ont été effectués à l'aide de « SwissADME » et « OSIRIS Property Explorer » pour les 5 ligands de la plante (2-Undecanol acetate, 2-Nonanol acetate, Nonan-2-one, Psoralen et Undecan-2-one), les 4 médicaments d'arthrose (Ibuprofene, Aceclofenac, Diclofenac et Etoricoxib), et les ligands de co-cristallisation de chaque enzyme (ChEMBL3358151 et Marimastat).

Les médicaments et les ligands de co-cristallisation ont suivi les règles de Lipinski, Ghose, Veber, Egan et Muegge tandis que les ligands de la plante 2-Undecanol acetate, 2-Nonanol acetate, Nonan-2-one et Undecan-2-one ont suivi toutes les règles précédentes à l'exception de Muegge, et le Psoralen a enfreint les règles de Ghose et Muegge.

Tous les ligands de *Ruta*, les ligands de co-cristallisation et le médicament Etoricoxib ont montré le même score de biodisponibilité de 0,55 alors que les médicaments Ibuprofène, Aceclofenac et Diclofenac montrent un score de 0,56.

Le 2-Undecanol acetate a donné un score d'accessibilité synthétique (SA) de 2,58, le 2-Nonanol acetate a donné un score SA de 2,37 et le Nonan-2-one un score de 1,52, en tant que le Psoralen a marqué un score SA de 3,06 et l'Undecan-2-one un score de 1,72. En ce qui concerne les médicaments, l'Ibuprofene, l'Aceclofenac, et le Diclofenac ont marqué des scores d'accessibilité synthétique de 1.92 ; 2.62 et 2.23, alors que l'Etoricoxib a montré un score de 2.96. Quant aux ligands de co-cristallisation, le ChEMBL3358151 a eu un score SA de 2.73 et le Marimastat un score 3.84. Le score d'accessibilité synthétique (SA) détermine la facilité avec laquelle un composé peut être synthétisé, avec le score 1 représente « très facile à synthétiser » et le score 10 représente « très difficile à synthétiser » [74]. Ce qui place tous les ligands de la plante dans la colonne des composés très facilement synthétisés, avec le Nonan-2-one et l'Undecan-2-one les plus facile à synthétisés parmi tous les molécules étudié.

Pour les ligands de la plante, le 2-Undecanol acetate et le 2-Nonanol acetate ont donné une surface polaire topologique (TPSA) de 26,30Å² tandis que le Nonane-2-one et le Undecane-2-one ont donné une surface TPSA similaire de 17,07Å², suivie du Psoralene avec une surface polaire topologique de 43,35 Å². Cependant, du côté des médicaments, l'ibuprofene et l'Aceclofenac présentaient une surface TPSA de 37,30Å² et 75,63Å², le Diclofenac un TPSA de 49,33Å² et l'Etoricoxib une surface de 68,30Å². De plus, du côté des ligands de référence, ChEMBL3358151 avait une surface polaire topologique de 96,53Å² et le Marimastat avait la surface TPSA la plus large de 127,76Å². La valeur de TPSA la plus inférieure donne toujours le bon résultat en plaçant les ligands de la plante en tête des molécules étudié en termes de perméabilité à travers les membranes cellulaires.

Les médicaments Ibuprofene, Aceclofenac, Diclofenac et Etoricoxib ont donné de bons résultats dans le test de similitude Drug-Likeness avec des scores positifs de (3,97) (2,74) (2,06) et (0,23) respectivement , et un bon Drug-Score global varie de (0,33) à (0,82) . Alors que pour les ligands des plantes, le 2-Undecanol acetate et le 2-Nonanol acetate avaient un même score de ressemblance Drug-Likeness de (-19,14) et un Drug-Score de 0,40 et 0,44 respectivement, suivi par le Nonan-2-one et l'Undécan-2- one avec des scores de Drug-Likeness proches estimés de (-26,93) et (-26,80) respectivement et un Drug-Score de 0,28 et 0,15 respectivement, tandis que le Psoralen avait le Drug-Likeness score le plus élevé parmi les ligands de la plante de (-3,20) et un Drug-Score de 0,30. Bien que les ligands des plantes n'aient pas montré une bonne performance dans le score de ressemblance Drug-Likeness, ils avaient tous un assez bon Drug-Score global.

Les ligands de co-cristallisation de chaque enzyme ont donné résultats différentes dans le score Drug-Likeness avec CHEMBL3358151 d'un score de (7.34) et le Marimastat avec un score de (-4.11), et un Drug-Score globale de 0.57 pour le CHEMBL335815 et 0.48 pour le Marimastat.

En termes de solubilité aqueuse les ligands des plantes ont une LogS qui varie de -2.89 à -3.53 montrant des meilleurs résultats par rapport aux médicaments qui ont une solubilité aqueuse qui varie de -2.90 à -5.41 avec 3 médicaments Aceclofenac, Diclofenac et Etoricoxib marquent une LogS inférieure de -4 donnent que les valeurs les plus inférieures sont les plus défavorables, où les ligands de références ont les meilleurs résultats parmi les molécules étudiées avec CHEMBL3358151 donnant un LogS de -2.70 et Marimastat un Logs de -1.95.

Les ligands de la plante le 2-Undecanol acetate et le 2-Nonanol acetate n'avaient aucun effet sur le système reproducteur et n'ont pas un risque d'être Irritant, Tumorigène ou Mutagène. La même chose pour les médicaments de l'Aceclofenac et l'Etoricoxib ainsi que le ligand de co-cristallisation Marimastat ont tous été prouvés comme étant sûrs. Par contre, le Nonan-2-one a montré un risque d'être irritant, le Psoralen a un risque Mutagène et l'Undécan-2-one a montré un effet sur le système reproducteur et un risque d'être irritant. Les médicaments Ibuprofene et Diclofenac ainsi que le ligand de référence CHEMBL3358151 ont tous montré un effet sur le système reproducteur.

Après avoir analysé les résultats que le test Drug-Likeness a montré, nous avons conclu que les ligands 2-Undecanol acetate et 2-Nonanol acetate du plante ont exprimé les propriétés les plus équilibrés et les meilleures performances d'une façon générale.

b-Prédiction ADME/Toxicité

Tableau 23: Résultats de prédiction ADME/Toxicité

Catégories	Propriétés	Ligands					Médicaments				Ligands de la co-cristallisation	
		2-Undecanol acetate	2-Nonanol acetate	Nonan-2-one	Psoralen	Undecan-2-one	Ibuprofene	Aceclofenac	Diclofenac	Etoricoxib	CHEMBL3358151	Marimastat
Absorption	Papp (Caco-2 Permeability)	Optimal	Optimal	Optimal	Optimal	Optimal	Optimal	Optimal	Optimal	Optimal	Low	Low
	Pgp-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor
	Pgp-substrate	Non-substrate	Non-substrate	Non-substrate	Non-substrate	Non-substrate	Non-substrate	Non-substrate	Non-substrate	Non-substrate	Non-substrate	Non-substrate
	HIA (Human Intestinal Absorption)	HIA+	HIA+	HIA+	HIA+	HIA+	HIA+	HIA-	HIA+	HIA+	HIA-	HIA-
	PPB (Plasma Protein Binding)	Good	Good	Good	Good	Good	Optimal	Optimal	Optimal	Optimal	Low	Low
Distribution	BBB (Blood-Brain Barrier)	BBB+	BBB+	BBB+	BBB+	BBB+	BBB+	BBB-	BBB+	BBB+	BBB+	BBB+
Metabolism	P450 CYP1A2 inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor
	CYP450 1A2 substrate	Non-substrate	Non-substrate	Non-substrate	Substrate	Non-substrate	Non-substrate	Substrate	Substrate	Substrate	Substrate	Non-substrate
	CYP450 3A4 inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor
	CYP450 3A4 substrate	Non-substrate	Non-substrate	Non-substrate	Non-substrate	Non-substrate	Non-substrate	Substrate	Substrate	Substrate	Substrate	Non-substrate
	CYP450 2C9 inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor
	CYP450 2C9 substrate	Substrate	Substrate	Substrate	Non-substrate	Substrate	Substrate	Substrate	Substrate	Substrate	Substrate	Non-substrate
	CYP450 2C19 inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor
	CYP450 2C19 substrate	Non-substrate	Non-substrate	Non-substrate	Non-substrate	Non-substrate	Substrate	Substrate	Substrate	Substrate	Substrate	Non-substrate
	CYP450 2D6 inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor	Non-inhibitor
	CYP450 2D6 substrate	Non-substrate	Non-substrate	Non-substrate	Non-substrate	Non-substrate	Non-substrate	Non-substrate	Non-substrate	Substrate	Non-substrate	Non-substrate
Excretion	T 1/2 (Half Life) (h)	1.56	1.58	1.75	1.42	1.64	0.80	0.85	0.75	2.6	0.63	1.32
Toxicity	hERG (hERG Blockers)	Non-blockers	Non-blockers	Non-blockers	Non-blockers	Non-blockers	Non-blockers	Blockers	Non-blockers	Blockers	Non-blockers	Non-blockers
	H-HT (Human Hepatotoxicity)	H-HT negative(-)	H-HT negative(-)	H-HT negative(-)	H-HT negative(-)	H-HT negative(-)	H-HT positive(+)	H-HT positive(+)	H-HT positive(+)	H-HT negative(-)	H-HT positive(+)	H-HT positive(+)
	AMES (Ames Mutagenicity)	Ames negative(-)	Ames negative(-)	Ames negative(-)	Ames negative(-)	Ames negative(-)	Ames negative(-)	Ames negative(-)	Ames negative(-)	Ames negative(-)	Ames negative(-)	Ames negative(-)
	DILI (Drug Induced Liver Injury)	DILI negative(-)	DILI negative(-)	DILI negative(-)	DILI positive(+)	DILI negative(-)	DILI positive(+)	DILI positive(+)	DILI positive(+)	DILI positive(+)	DILI negative(-)	DILI negative(-)

Les résultats de la prédiction ADME/Toxicité représentés dans le **Tableau 23** ont été obtenus par l'utilisation du serveur « ADMETlab » effectués pour les 5 ligands de la plante (2-Undecanol acetate, 2-Nonanol acetate, Nonan-2-one, Psoralen et Undecan-2-one), les 4 médicaments d'arthrose (Ibuprofene, Aceclofenac, Diclofenac et Etoricoxib), et les ligands de co-cristallisation de chaque enzyme (ChEMBL3358151 et Marimastat).

En ce qui concerne les propriétés d'Absorption tous les ligands de la plante et les médicaments choisis montrent une perméabilité Caco-2 optimale alors que les ligands de la co-cristallisation ont montré une faible perméabilité Caco-2. Toutefois, pour la P-glycoprotéine (Pgp) toutes les molécules, que ce soit les ligands des plantes, les médicaments ou les ligands de co-cristallisation ont été prouvés Non-inhibiteurs et Non-substrats. Aucun des ligands de la plante n'a inhibé les actions réalisées par la P-glycoprotéine qui est un bon signe, Mais cependant, aucun des ligands n'était également un substrat de la P-glycoprotéine et la même chose s'applique pour le reste des molécules, pour cette raison aucun des ligands n'a d'avantage sur les autres molécules lorsqu'il s'agit d'être transporté par la Pgp à travers les membranes cellulaires. Pour l'Absorption intestinale Humaine (HIA), toutes les molécules ont été notés HIA positives (+) à l'exception du médicament Aceclofenac et les ligands de co-cristallisation de chaque enzyme (ChEMBL3358151 et Marimastat) ont été notés HIA négatives (-). Indiquant que les ligands de la plante *Ruta montana* sont facile à absorbés par l'épithélium intestinal.

Passant aux propriétés de Distribution, tous les ligands de la plante avaient une bonne liaison aux protéines plasmatiques (PPB), pendant que les médicaments avaient des liaisons optimales et les ligands de référence ChEMBL3358151 et Marimastat avaient des liaisons faibles. En ce qui concerne la perméabilité à travers la barrière hémato-encéphalique (BBB), toutes les molécules ont été notés BBB positives (+) à l'exception du médicament Aceclofenac qui s'est avéré BBB négatif (-) montrant que les ligands des plantes étaient capables de traverser la barrière hémato-encéphalique.

Dans la section des propriétés du Métabolisme, seulement le 2-Undecanol acetate et le 2-Nonanol acetate parmi les ligands de la plante ont été Non-inhibiteurs de CYP450 1A2 pendant que le Nonan-2-one le Psoralen et l'Undecan-2-one ont été Inhibiteurs du Cytochrome P450 1A2, pourtant tous les ligands de la plante étaient des Non-Substrats de P450 1A2 sauf pour le Psoralene qui a été Substrats de P450 1A2. Grosso modo, tous les ligands de la plante étaient Non-inhibiteurs mais Non-Substrats de CYP450 3A4, CYP450 2C19 et CYP450 2D6. Pour le Cytochrome P450 2C9 tous les ligands de la plante ont été

prouvés Non-inhibiteurs mais Substrats à l'exception de Psoralen qui a été noté Non-Substrats. Les ligands de la plante n'ont pas inhibé les actions des iso-enzymes P450 à l'exception du CYP450 1A2 qui a été inhibé par 3 ligands de la plante Nonan-2-one le Psoralen et l'Undecan-2-one tandis que le 2-Undecanol acetate et le 2-Nonanol acetate étaient les meilleurs car ils n'ont inhibé aucun des Cytochromes P450. Toutefois les ligands de la plante n'ont pas eu de bons résultats lorsqu'il s'agit d'action métabolique des iso-enzymes P450 où seulement le P450 2C9 a réussi à métaboliser les ligands de la plante à l'exception du psoralène, qui n'était métabolisé que par le P450 2A1. Ce qui n'était pas le cas pour les médicaments dont la plupart étaient métabolisés par tous les cytochromes P450 sauf l'Ibuprofene qui a été métabolisé que par le P450 2C9 et le P450 2C19. Et n'ont pas inhibé les actions des iso-enzymes P450 à part d'Etoricoxib qui a inhibé l'action le P450 1A2 et P450 2C19.

Dans la section d'Excrétion, les ligands de la plante avaient une demi-vie variée entre 1.42 h et 1.75 h, pendant que les médicaments avaient une demi-vie variée entre 0.8 h et 2.6h où 3 médicaments Ibuprofene, Aceclofenac et Diclofenac ont prouvé les meilleurs. Quand même toutes les molécules étudiées font partie des médicaments à faible demi-vie inférieure à 3h.

Pour la section de Toxicité tous les ligands de la plante étaient Non-bloqueur du canal potassique hERG contrairement aux médicaments dont deux ont bloqué le canal hERG, ce qui indique d'excellents résultats pour les ligands de la plante, car l'inhibition de ce canal peut entraîner des troubles cardiaques potentiellement mortels. Au niveau d'Hépatotoxicité H-HT tous les ligands de la plante ont été testés Négatifs (-) par opposition aux médicaments où 3/4 de ces derniers testés Positifs (+) avérant dangereux pour le foie, c'est le cas pour les ligands de co-cristallisation aussi. Pour Le test d'AMES tous les ligands de la plante et le reste des molécules étudiées ont été notés Ames Négatives (-) et qu'ils ne sont pas mutagènes. En arrivant au test DILI des Lésions hépatiques où tous les ligands de la plante ont été testés Négatifs(-) à l'exception de Psoralen qui a été testé Positif (+) alors que tous les médicaments ont été testés Positifs (+) en tant que des molécules provoquant des lésions hépatiques. Ce qui prouve que les ligands de la plante sont les plus sûrs parmi les molécules étudiées.

3-5- Prédiction PASS et prédiction P450 de site de métabolisme

a-Prédiction PASS

Les résultats de la prédiction des activités « PASS » représentés dans le Tableau 24 et 25 ont été obtenus par l'utilisation du serveur « PASS Online » effectués pour les 5 ligands de la plante (2-Undecanol acetate, 2-Nonanol acetate, Nonan-2-one, Psoralen et Undecan-2-one).

Tableau 24 : Résultats de prédiction PASS des activités biologiques

Activités Biologiques	2-Undecanol acetate		2-Nonanol acetate		Nonan-2-one		Psoralen		Undecan-2-one	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
Agoniste de l'intégrité membranaire	0,812	0,034	0,812	0,034	0,705	0,054	0,574	0,081	0,705	0,054
Amplificateur d'expression HMOX1	0,519	0,032	0,519	0,032	0,527	0,031	0,529	0,03	0,527	0,031
Inhibiteur de chlordécone réductase	0,715	0,037	0,715	0,037	0,798	0,02	0,742	0,031	0,798	0,02
Inhibiteur d'expression HIF1A	0,307	0,171	0,307	0,171	/	/	0,732	0,017	/	/
Inhibiteur d'histidine kinase	0,398	0,053	0,398	0,053	0,471	0,034	0,709	0,008	0,471	0,034
Inhibiteur d'aldéhyde oxydase	0,55	0,041	0,55	0,041	0,543	0,043	0,691	0,019	0,543	0,043
Antimutagène	0,284	0,047	0,284	0,047	0,64	0,008	0,87	0,003	0,64	0,008
Protecteur mucomembraneux	0,775	0,026	0,775	0,026	0,94	0,004	/	/	0,94	0,004
Amplificateur d'expression TP53	0,649	0,036	0,649	0,036	0,621	0,043	0,648	0,037	0,621	0,043
Chimioopréventif	0,232	0,055	0,232	0,055	0,207	0,063	0,488	0,015	0,207	0,063

Tableau 25 : Résultats de prédiction PASS des Effets toxiques et indésirables

Effets Toxiques et Indésirables	2-Undecanol acetate		2-Nonanol acetate		Nonan-2-one		Psoralen		Undecan-2-one	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
Toxique, vasculaire	0,715	0,032	0,715	0,032	0,816	0,014	0,477	0,096	0,816	0,014
Inflammation	0,705	0,024	0,705	0,024	0,712	0,023	0,519	0,073	0,712	0,023
Hématémèse	0,735	0,022	0,735	0,022	0,71	0,026	0,53	0,063	0,71	0,026
Nephrotoxique	0,716	0,026	0,716	0,026	0,556	0,059	0,302	0,171	0,556	0,059
Frisson	0,899	0,006	0,899	0,006	0,922	0,004	0,542	0,127	0,922	0,004

La prédiction PASS est réalisée pour estimer les activités biologiques possibles associées aux molécules Drug-like. Les paramètres utilisés pour la prédiction PASS sont:

-Pa: la probabilité qu'un composé « soit actif ».

-Pi: la probabilité qu'un composé « soit inactif ».

-Les valeurs de Pa et Pi peuvent aller de 0 à 1 [75].

- Si $P_a > 0,7$ la probabilité de présenter une activité particulière dans une expérience est élevée.
- Si $0,5 < P_a < 0,7$ la probabilité de présenter une activité particulière dans une expérience est bonne.
- Si $P_a < 0,5$ la probabilité de présenter une activité particulière dans une expérience est faible [76].

Pour les activités biologiques le 2-Undecanol acetate et le 2-Nonanol acetate ont montré des résultats identiques avec une probabilité élevée de présenter des activités (Agoniste de l'intégrité membranaire, Inhibiteur de chlordécone réductase, et Protecteur mucomembraneux), une bonne probabilité de présenter des activités (Inhibiteur de L'aldéhyde oxydase, et Amplificateur d'expression TP53), et une faible probabilité de présenter des activités (Inhibiteur d'expression HIF1A, Inhibiteur d'histidine kinase, Chimio-préventif).

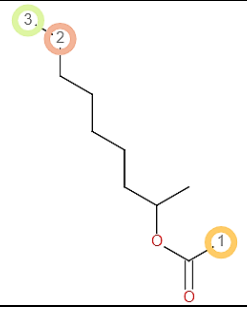
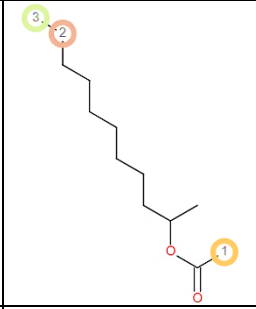
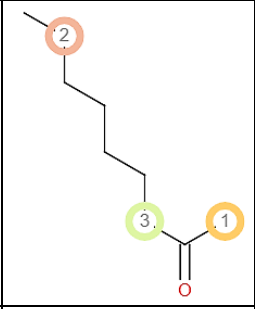
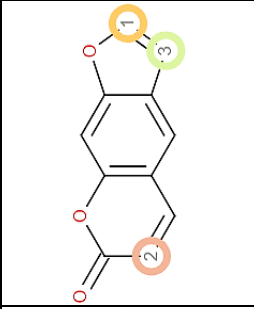
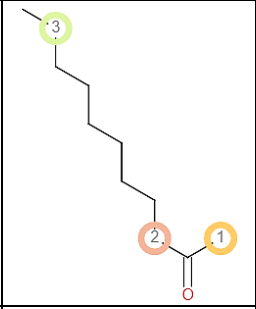
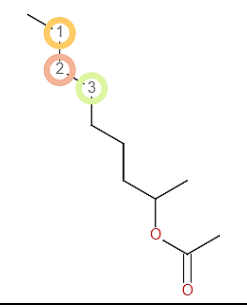
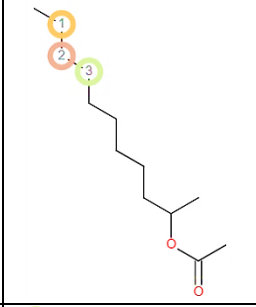
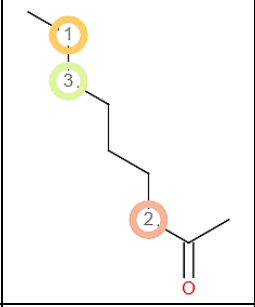
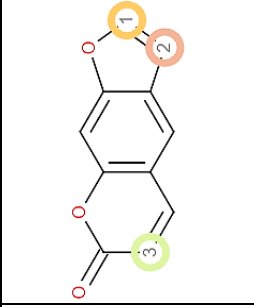
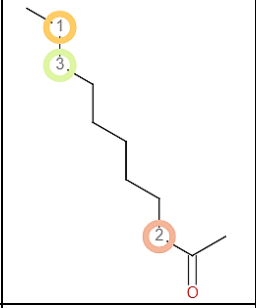
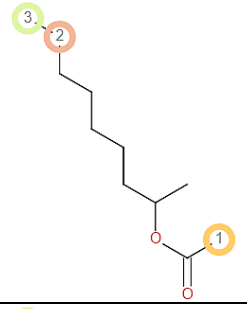
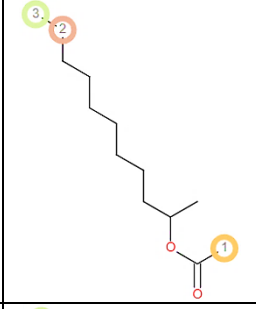
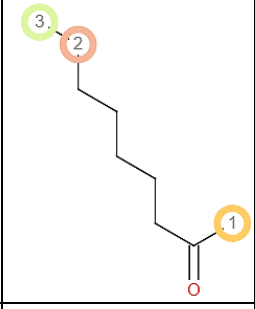
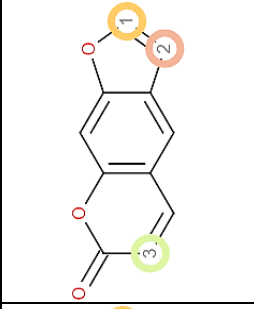
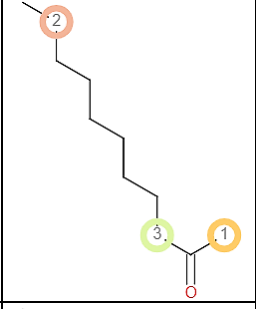
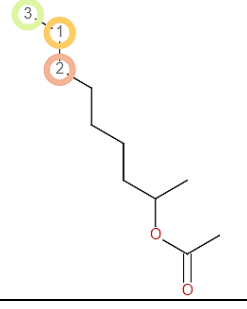
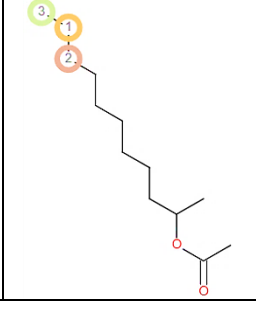
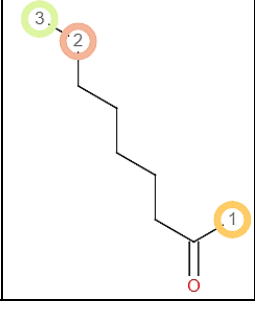
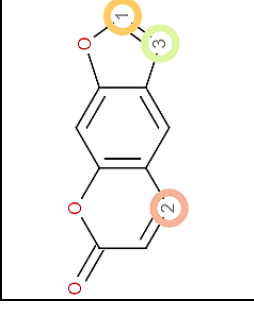
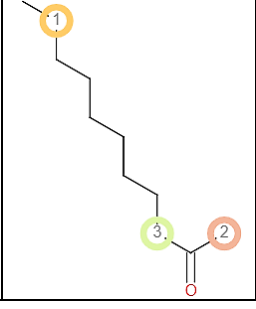
Le Nonan-2-one et l'Undecan-2-one ont montré des résultats identiques avec une probabilité élevée de présenter des activités (Agoniste de l'intégrité membranaire, inhibiteur de la chlordécone réductase, et Protecteur mucomembraneux), une bonne probabilité de présenter des activités (Amplificateur d'expression HMOX1, Inhibiteur de L'aldéhyde oxydase, Antimutagène, et Amplificateur d'expression TP53) et une faible probabilité de présenter des activités (Inhibiteur d'histidine kinase, Chimio-préventif) alors que le Psoralen a montré une probabilité élevée de présenter des activités (Inhibiteur de chlordécone réductase, Inhibiteur d'expression HIF1A, Inhibiteur d'histidine kinase, Antimutagène), une bonne probabilité de présenter des activités (Agoniste de l'intégrité membranaire, Amplificateur d'expression HMOX1, Inhibiteur d'aldéhyde oxydase et Amplificateur d'expression TP53), et une faible probabilité de présenter des activités (Chimio-préventif).

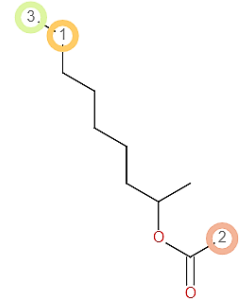
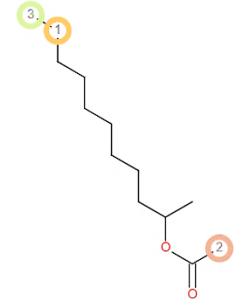
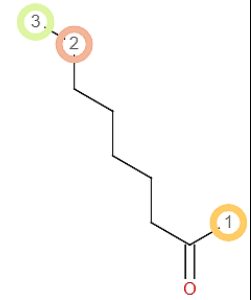
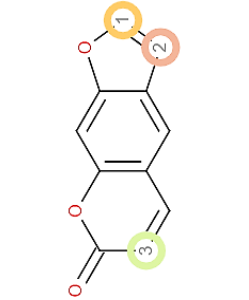
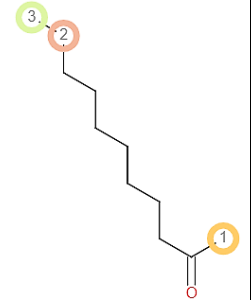
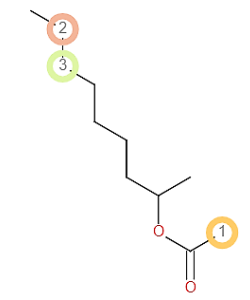
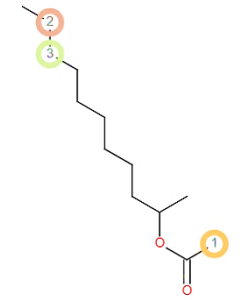
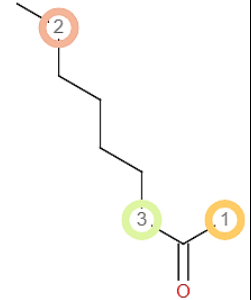
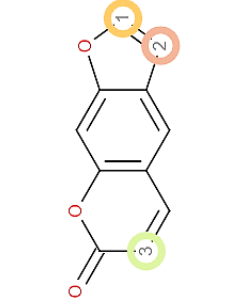
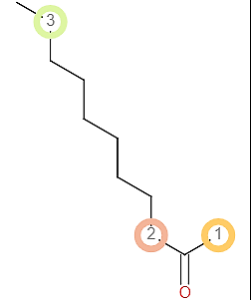
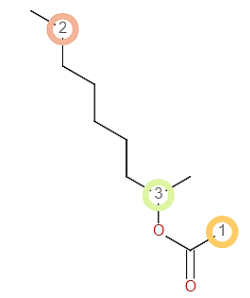
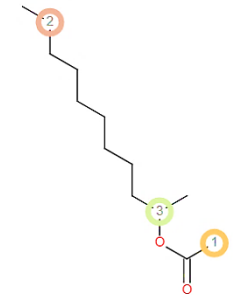
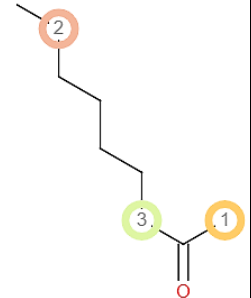
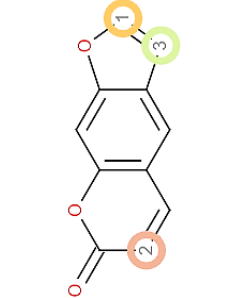
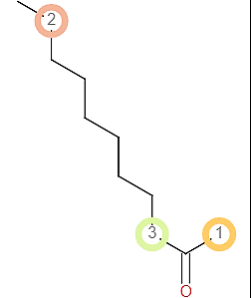
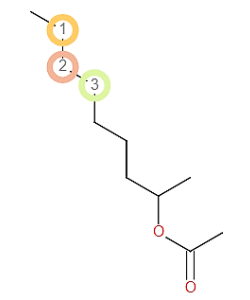
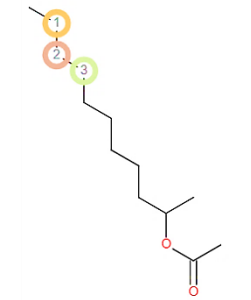
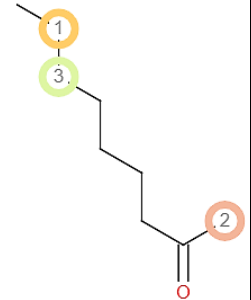
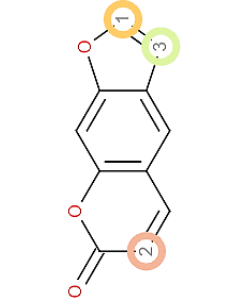
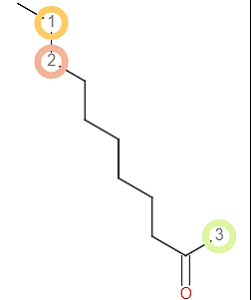
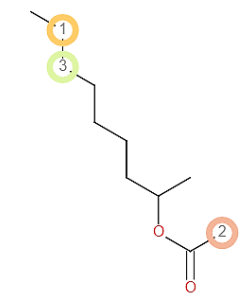
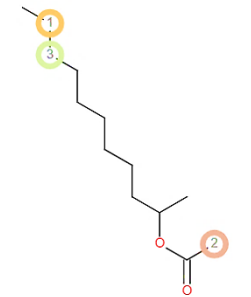
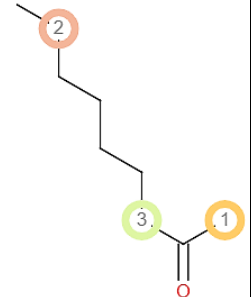
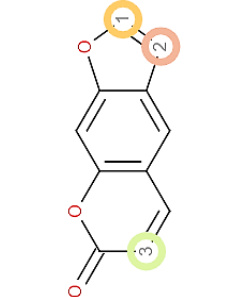
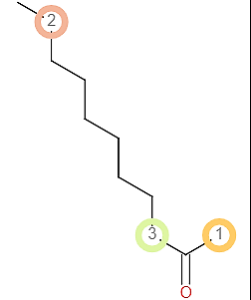
Pour les effets toxiques et indésirables le 2-Undecanol acetate et le 2-Nonanol acetate ont montré des résultats identiques avec une probabilité élevée de présenter des effets (Toxique, vasculaire ; Inflammation, Hématémèse, Néphrotoxique et Frisson). Le Nonan-2-one et l'Undecan-2-one ont montré des résultats identiques avec une probabilité élevée de présenter des effets (Toxique, vasculaire ; Inflammation, Hématémèse, et Frisson) alors que le Psoralen a montré une bonne probabilité de présenter des effets (Inflammation, Hématémèse, et Frisson) et une faible probabilité de présenter des effets (Toxique, vasculaire et Néphrotoxique).

b-Prédiction des Cytochrome P450 :

Les résultats de la prédiction P450 SOM représentés dans le **Tableau 26** ont été obtenus par l'utilisation du serveur « RS-WebPredictor » effectués pour les 5 ligands de la plante (2-Undecanol acetate, 2-Nonanol acetate, Nonan-2-one, Psoralen et Undecan-2-one).

Tableau 26: Liste des sites P450 de métabolisme pour les 5 ligands de la plante

P450 iso-enzymes	2-Nonanol acetate	2-Undecanol acetate	Nonan-2-one	Psoralen	Undecan-2-one
1A2					
2A6					
2B6					
2C8					

2C9					
2C19					
2D6					
2E1					
3A4					

Les sites possibles de métabolisme (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C19, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1 et 3A4) pour 5 ligands de la plante sont illustrés dans le tableau. Les sites possibles d'un composé chimique, où le métabolisme par les iso-formes des enzymes CYP450 peuvent avoir lieu, sont indiquées par des cercles sur la structure chimique de la molécule. Les prévisions de P450 SOM ont montré que les 5 ligands avaient 3 sites de métabolisme (SOM) pour tous les iso-enzymes CYP 450.

3-6 Modélisation Pharmacophore

Un pharmacophore est constitué par une partie pharmacologiquement active d'une molécule servant de modèle. Les pharmacophores sont donc des ensembles d'atomes actifs utilisés dans la conception de médicaments. Le pharmacophore est une représentation géométrique idéalisée, seule la modélisation en 3D peut permettre une utilisation optimale pour la création de nouveaux médicaments.

La modélisation Pharmacophore a été exécuté par le logiciel « MOE », effectué pour les complexes des enzymes Aggrécanase-1(ADAMTS-4) et Aggrécanase-2 (ADAMTS-5) avec les 5 ligands de la plante (2-Undecanol acetate, 2-Nonanol acetate, Nonan-2-one, Psoralen et Undecan-2-one).

a- Pharmacophore des complexes avec l'Aggrécanase-1(ADAMTS-4)

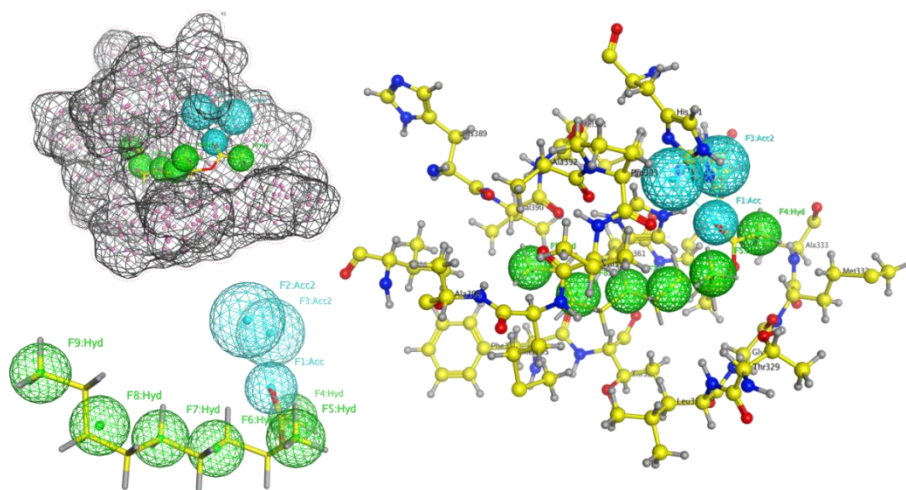


Figure 78: Pharmacophore 2-Nonanol acetate- ADAMTS-4

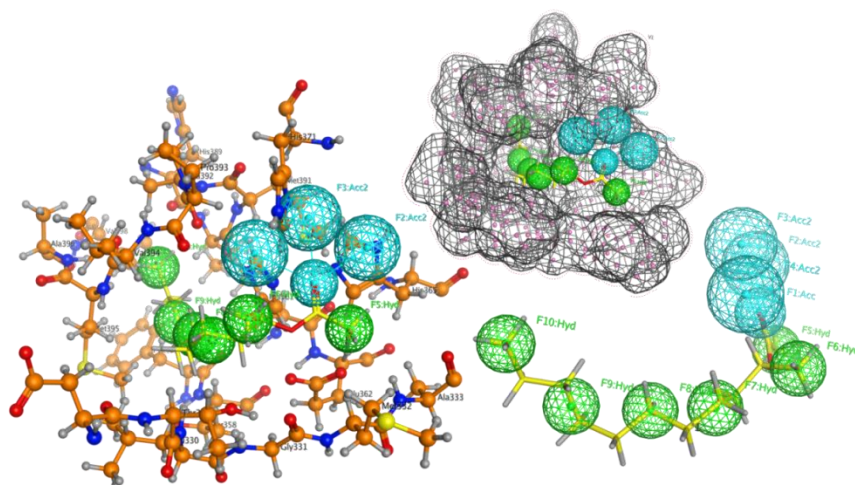


Figure 79: Pharmacophore 2-Undecanol acetate -ADAMTS-4

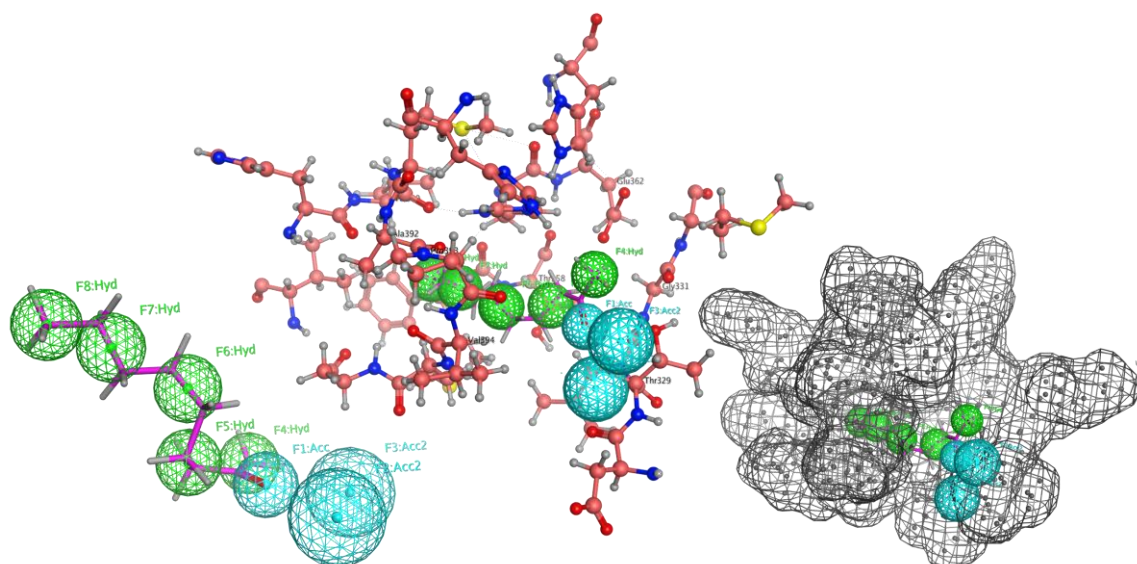


Figure 80: Pharmacophore Nonan-2-one-ADAMTS-4

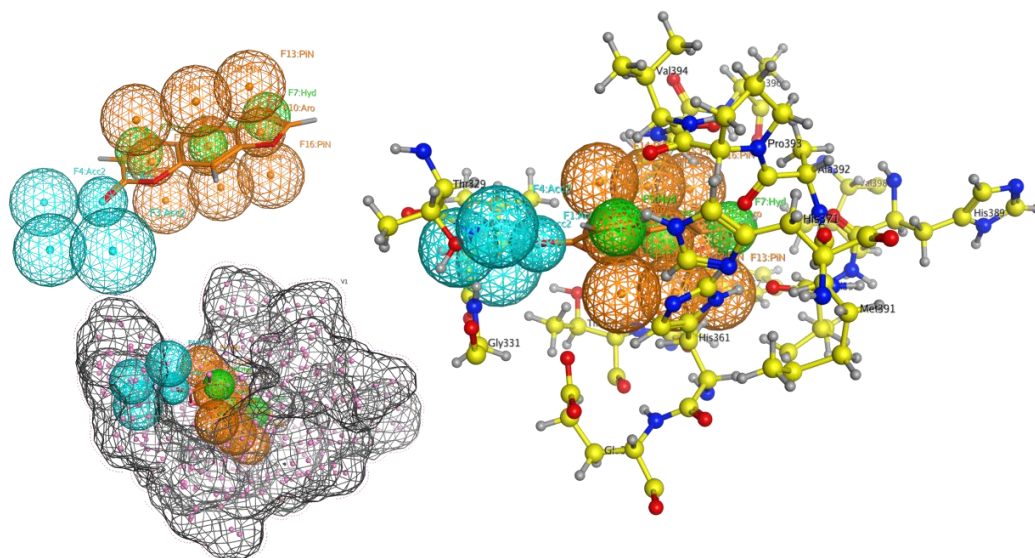


Figure 81: Pharmacophore Psoralen-ADAMTS-4

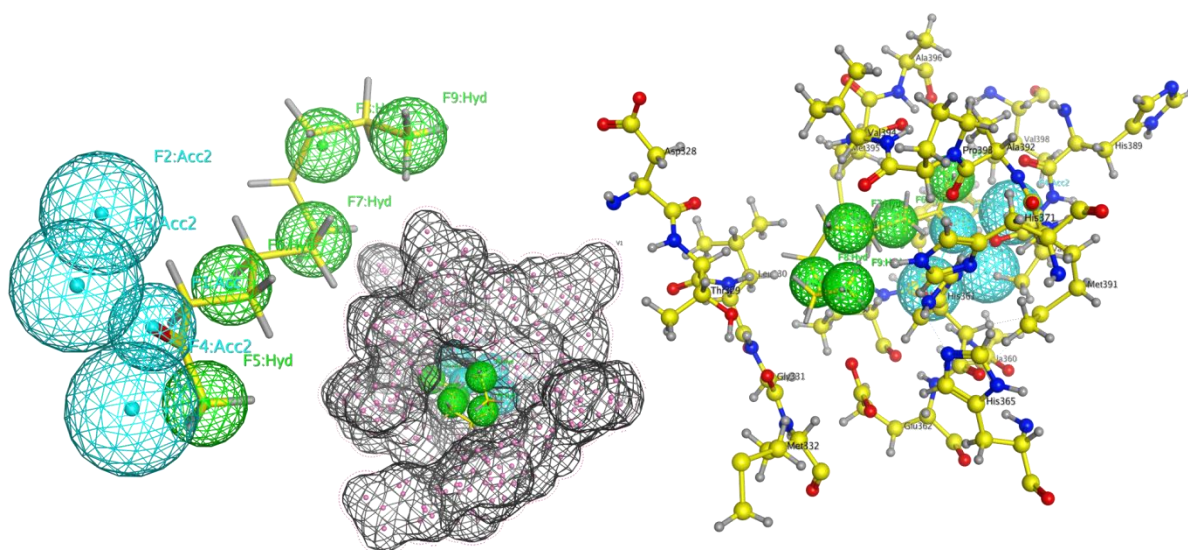


Figure 82: Pharmacophore Undecan-2-one-ADAMTS-4

b- Pharmacophore des complexes avec l'Aggrécanase-2(ADAMTS-5)

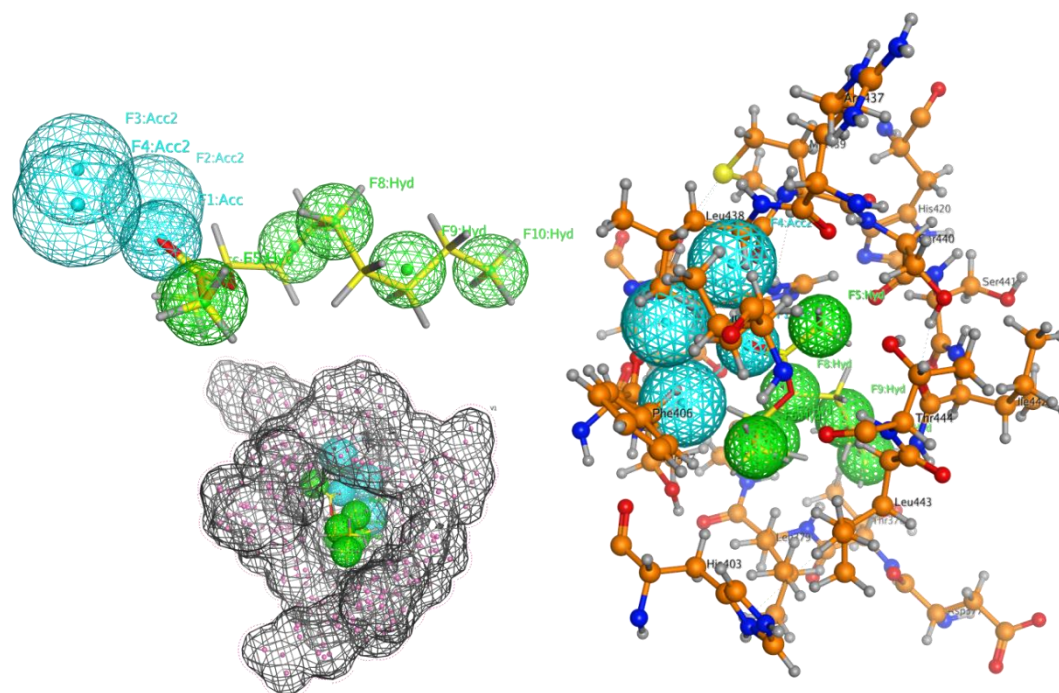


Figure 83: Pharmacophore 2-Nonanol acetate-ADAMTS-5

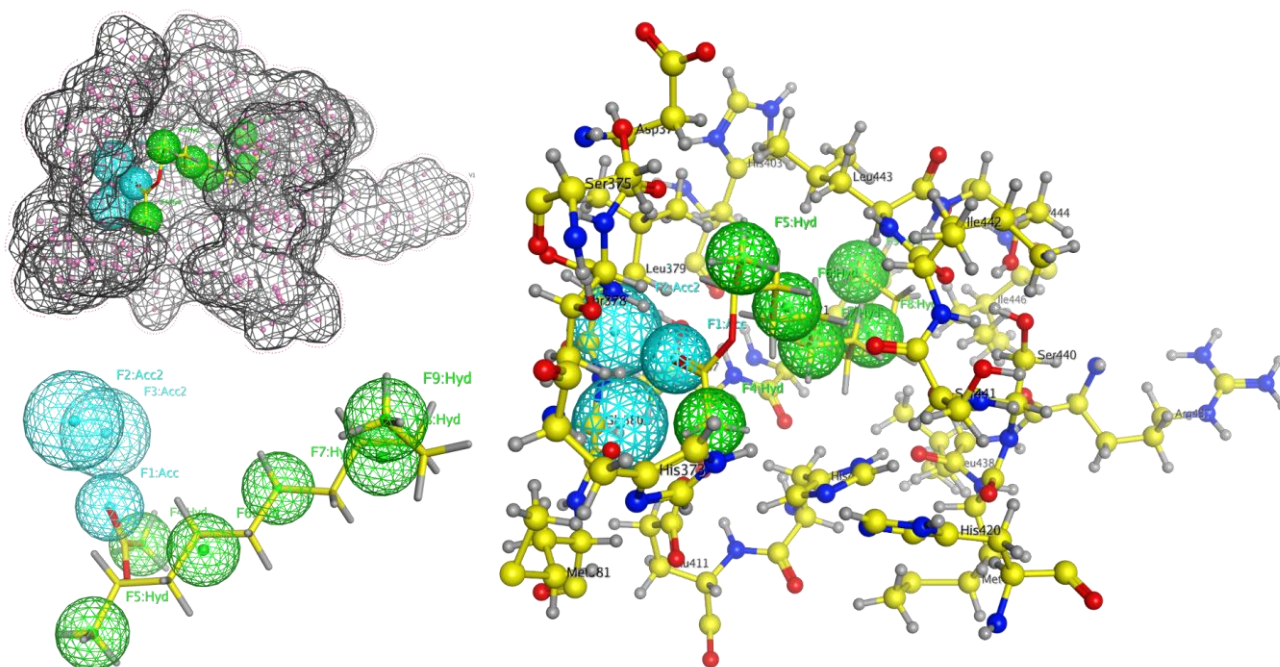


Figure 84: Pharmacophore 2-Undecanol acetate -ADAMTS-5

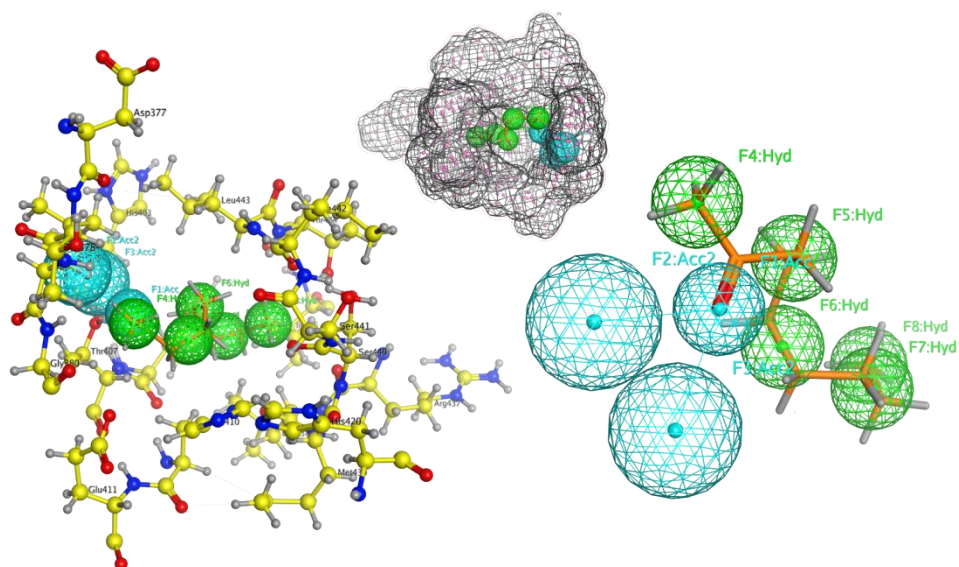


Figure 85: Pharmacophore Nonan-2-one-ADAMTS-5

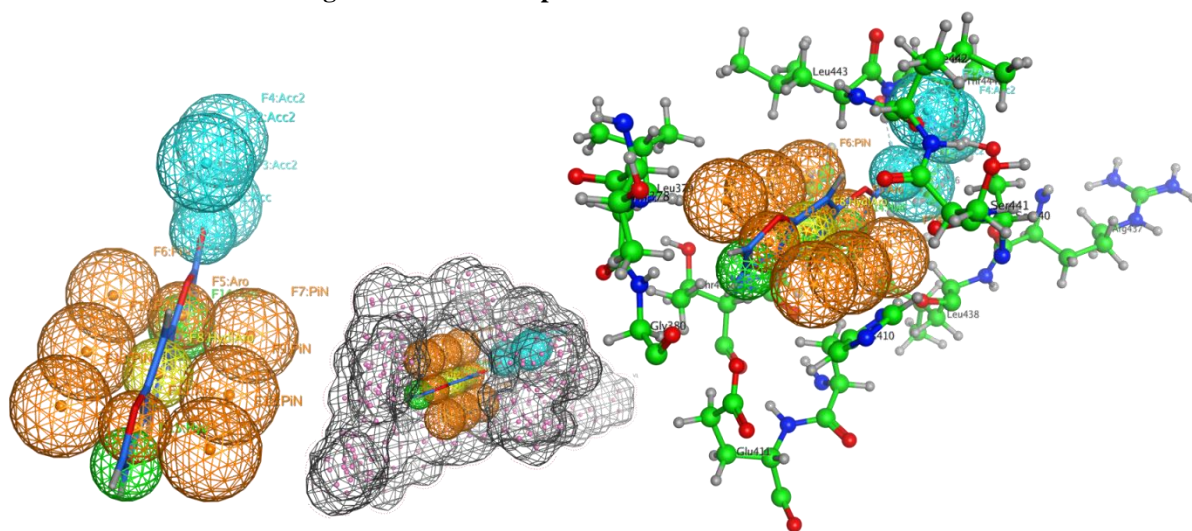


Figure 86: Pharmacophore Psoralen-ADAMTS-5

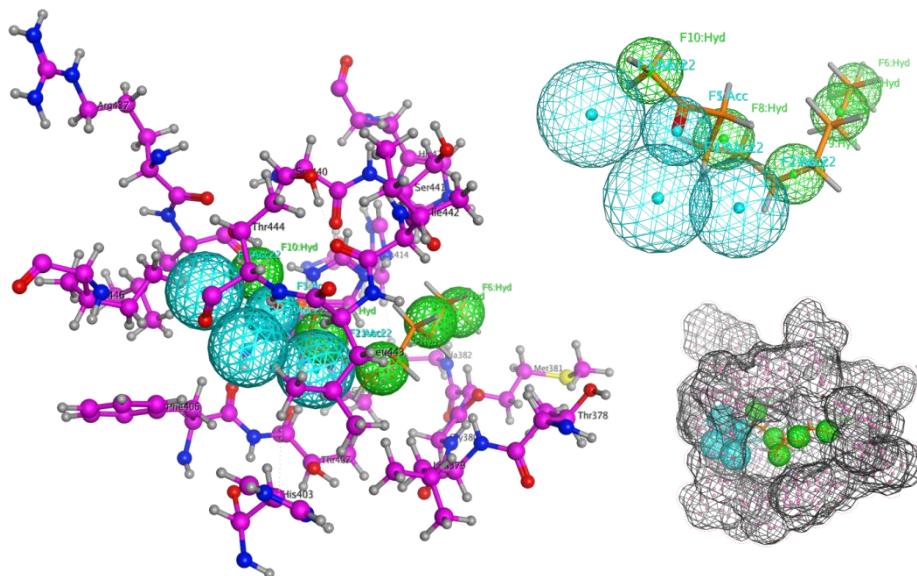


Figure 87: Pharmacophore Undecan-2-one-ADAMTS-5











	Don: H-bond donor		Acc: H-bond acceptor
	Don2: H-bond donor projection		Acc2: H-bond acceptor projection
	Aro: Aromatic center		Hyd: Hydrophobic centroid
	Aro2: Aromatic ring normal		HydA: Hydrophobic atom
	PiN: Aromatic or Pi ring normal		V: Volume constraint

Figure 88: Légende de la cartographie pharmacophore

Dans l'interaction avec l'enzyme Aggrécanase-1 (ADAMTS-4), le 2-Nonanol acetate a montré 2 liaisons accepteurs d'hydrogène et 6 groupes hydrophobes. Le 2-Undecanol acetate a montré 3 liaisons accepteurs d'hydrogène et 6 groupes hydrophobes, et le Nonan-2-one a montré 2 liaisons accepteurs d'hydrogène et 5 groupes hydrophobes. Tandis que Psoralen a montré 3 liaisons accepteurs d'hydrogène, 3 groupes hydrophobes, 3 centres aromatiques et 6 aromatiques/Pi Rings. Et l'Undecan-2-one a montré 3 liaisons accepteurs d'hydrogène et 5 groupes hydrophobes.

Pour l'interaction avec l'enzyme Aggrécanase-2 (ADAMTS-4), le 2-Nonanol acetate 1 a montré 3 liaisons accepteurs d'hydrogène et 6 groupes hydrophobes. Le 2-Undecanol acetate a montré 2 liaisons accepteurs d'hydrogène et 6 groupes hydrophobes, et le Nonan-2-one a montré 2 liaisons accepteurs d'hydrogène et 5 groupes hydrophobes. Tandis que Psoralen a montré 3 liaisons accepteurs d'hydrogène, 3 groupes hydrophobes, 3 centres aromatiques et 6 aromatiques/Pi Rings. Et l'Undecan-2-one a montré 3 liaisons accepteurs d'hydrogène et 5 groupes hydrophobes.

Le pharmacophore des 5 ligands de la plante *Ruta montana* avec le rendement le plus élevé génère une hypothèse qui peut être utilisée dans le criblage biologique pour d'autres expérimentations.

c-Target prediction

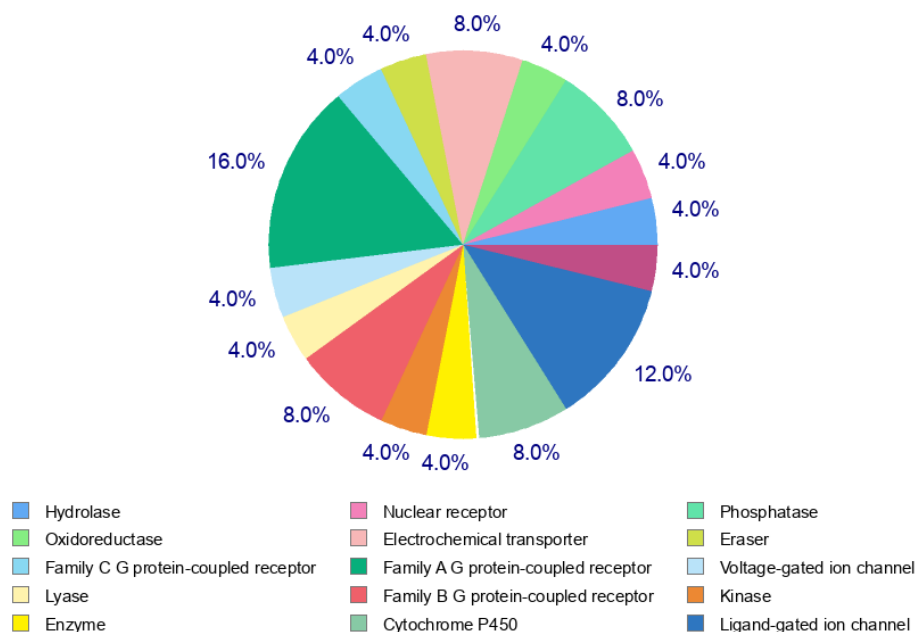


Figure 89: Prédiction de la cible pour 2-Undecanol acetate

La prédiction de la cible moléculaire a été réalisée à l'aide de serveur « Swiss Target Prediction ». Pour déterminer les effets secondaires phénotypiques du meilleur ligand 2-Undecanol acetate.

Les résultats « Top 25 » représenté dans la (**Figure 89**) montrent les sites de cible principaux lié au ligand 2-Undecanol acetate avec une estimation de 16% pour le Récepteur couplé à la protéine G de la famille A, 12% pour le Récepteur ionotrope sensible au ligand, 8% pour le Cytochrome P450, le Phosphatase, le Récepteur couplé à la protéine G de la famille B et le Transporteur électrochimique .Et une estimation de 4% pour l'hydrolase, l'oxidoreductase, lylase, l'enzyme, le récepteur nucléaire, le kinase, le canal tensiodépendant et le Récepteur couplé à la protéine G de la famille C.

3-7 Simulation des Dynamiques moléculaires

La simulation des Dynamiques moléculaires a été exécutés par outil en ligne « iMOD » effectués pour les complexes des enzymes Aggrécanase-1(ADAMTS-4) et Aggrécanase-2 (ADAMTS-5) avec le meilleur ligand parmi les 5 ligands de la plante (2-Undecanol acetate).

a-Complexe 2-Undecanol acetate-ADAMTS-4:

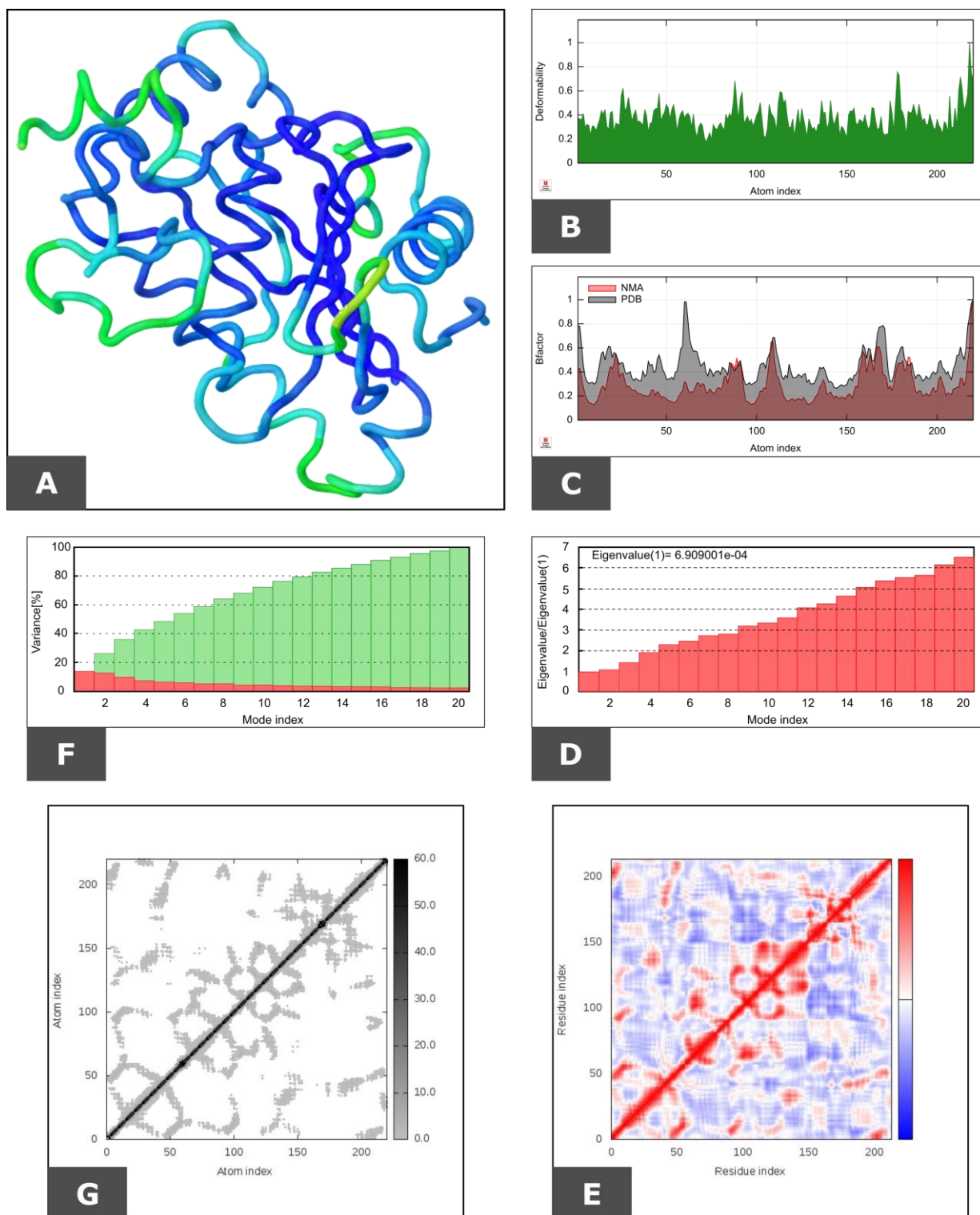


Figure 90: Simulation des Dynamiques du complexe 2-Undecanol acetate-ADAMTS-4

b-Complex 2-Undecanol acetate-ADAMTS-5:

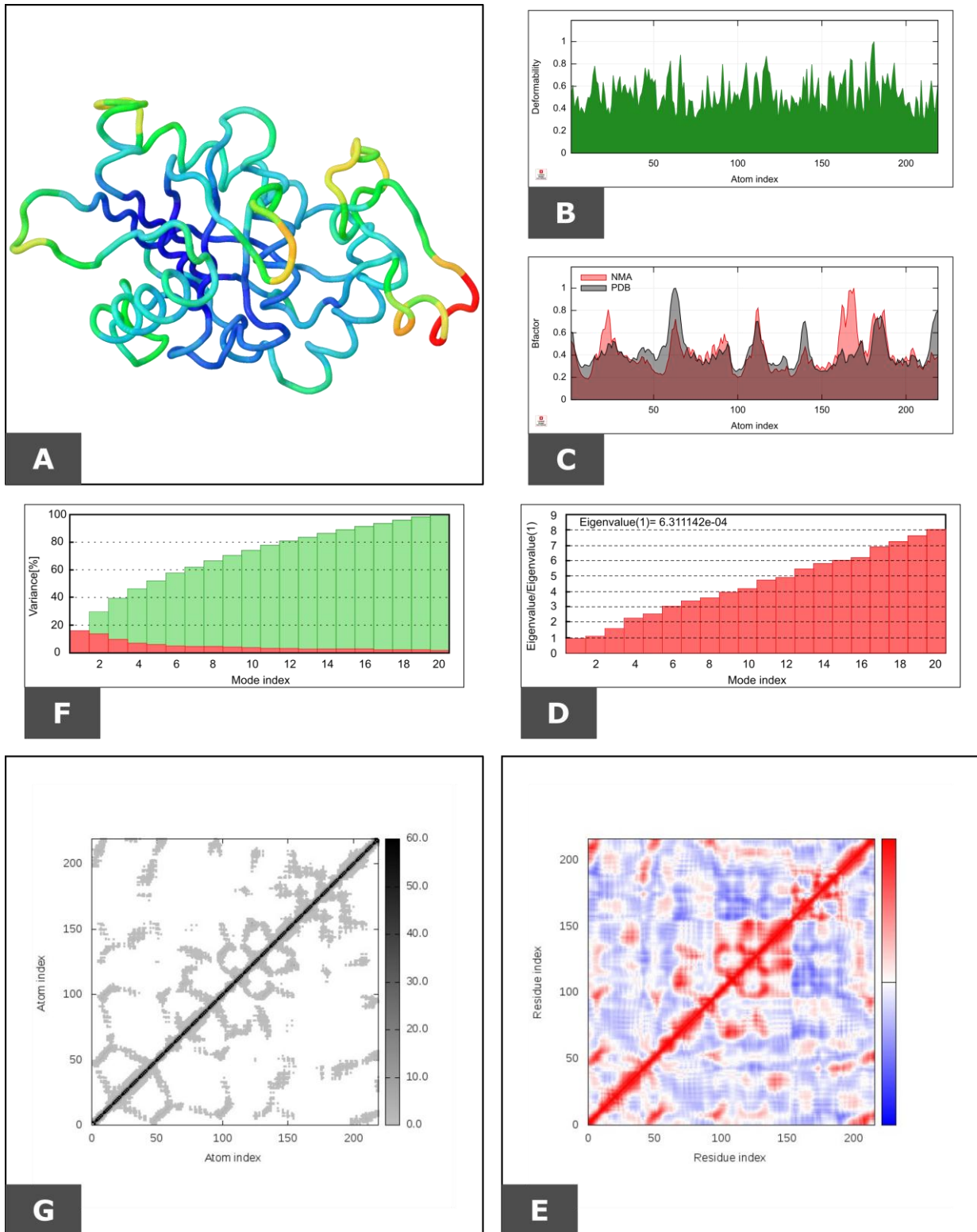


Figure 91: Simulation des Dynamiques du complexe 2-Undecanol acetate-ADAMTS-5

Les Figures 90 et 91 illustrent l'analyse en mode normal (NMA) du complexe 2-Undecanol acetate -ADAMTS-4 et du complexe 2-Undecanol acetate -ADAMTS-5.

Les graphes de déformation montrent les pics qui correspondent aux régions de la protéine avec déformation (**Figures 90-91 B**). Les graphes du B-factor des complexes permettent de visualiser et de comprendre facilement la comparaison entre le NMA et le champ PDB des complexes (**Figures 90-91 C**).

La valeur propre (Eigenvalue) des complexes est illustrée dans (**Figures 90-91 D**) représente la rigidité de mouvement. Sa valeur est directement liée à l'énergie nécessaire pour déformer la structure. Les complexes ont généré une valeur Eigenvalue de $6,909001e-04$ pour le complexe 2-Undecanol acetate-ADAMTS-4 (**Figure 90D**) et de $6,311142e-04$ pour le complexe 2-Undecanol acetate-ADAMTS-5 (**Figure 91D**).

Les graphes de variance indiquent la variance individuelle par couleur rouge et la variance cumulative par couleur verte (**Figures 90-91 E**). La carte de co-variance des complexes (**Figures 90-91 F**) illustre le mouvement corrélé entre une paire de résidus en couleur rouge, le mouvement non corrélé en couleur blanche et le mouvement anti-corrélé en couleur bleue. La carte élastique des complexes montre la connexion entre les atomes, et le gris foncé indiquent des régions plus rigides (**Figures 90-91 G**).

L'étude de la dynamique moléculaire du complexe 2-Undecanol acetate-ADAMTS-4 et 2-Undecanol acetate-ADAMTS-5 a montré une assez grande déformation (**Figures 90-91 B**) ainsi qu'une valeur propre (Eigenvalue) très élevée supérieure à 6 pour les deux complexes, ce qui rend la déformation très difficile (**Figures 90-91 D**). Cependant, la carte de variance a montré un degré plus élevé de variances cumulatives que les variances individuelles (**Figures 90-91 E**). La co-variance et la carte du réseau élastique ont également produit des résultats assez satisfaisants (**Figures 90-91 F**) et (**Figures 90-91 G**).

Le 2-Undecanol acetate a montré une forte activité inhibitrice d'ADAMTS aux côtés des cinq autres molécules de ligand sélectionnées qui ont révélées agents potentiels pour traiter l'arthros. Les huiles essentielles extraites de *Ruta montana* contenaient le 2-Undecanol acetate et sa quantité était d'environ 4% [6]. Dans notre étude, l'acétate de 2-undécanol est apparu comme l'agent anti-Aggrécanase le plus puissant. Cependant, plus de recherches devraient être effectuées pour le reste des ligands de plante pour confirmer leurs activités, car la majorité a montré de bons résultats de Docking.

4-Conclusion

L'objectif de cette étude est d'explorer l'efficacité de nouveaux composés naturels tels que le 2-Undécanol acétate, le 2-Nonanol acétate, le Nonan-2-one, le Psoralen et l'Undécan-2-one de la plante *Ruta montana* comme inhibiteurs de l'Aggrécanase, enzyme responsable de l'arthrose. Ces composés sont testés *in silico* pour confirmer leur potentiel d'inhibition. Le Docking moléculaire a été utilisé pour étudier l'interaction entre les ligands de la plante et l'Aggrécanase. D'autres expériences sur les propriétés de ressemblance aux médicaments « Drug-likeness », des tests ADME/T, la prédiction PASS, la prédiction des sites P450 du métabolisme (SOM), la Modélisation pharmacophore et la simulation de la dynamique moléculaire ont été effectuées pour vérifier les propriétés médicamenteuses des ligands ayant les rendements les plus élevés. Le meilleur ligand 2-Undécanol acétate a une affinité de liaison élevée (score) pour Aggrécanase-1 et Aggrécanase-2 et a trois interactions avec Aggrécanase-1 et une interaction avec Aggrécanase-2. Notre étude a montré pour ces composés naturels des résultats assez similaires et très bons avec tous les aspects en compte. Par conséquent, le 2-Undécanol acétate peut être développé en tant qu'un médicament candidat contre l'arthrose. Enfin, nous pouvons suggérer à partir de cette étude *in silico* que les composants des huiles essentielles de *Ruta montana* (L.) peuvent bloquer les enzymes Aggrécanases et entraver la dégradation du cartilage articulaire. Bien que ces propriétés soient appréciables *in silico*, nous encourageons la poursuite d'autres études cliniques et *in vitro* concernées par la maladie de l'arthrose.

Conclusion générale :

L'importance des plantes a toujours été traitée à travers l'histoire dans divers sujets, puisque leur évolution a influencé la diversité des écosystèmes et leur stabilité, et a contribué à façonner le paysage de notre planète et à établir une relation étroite et indispensable avec d'autres espèces en général et avec le l'homme en particulier.

Compte tenu de sa relation directe avec les facteurs environnementaux, la végétation agit comme un indicateur fiable de l'état de l'écosystème, où tout changement dans ce dernier se reflète évidemment sur la flore, sa distribution, sa densité et son adaptation, et la région méditerranéenne peut-être le plus apte exemple pour confirmer cette équation.

Notre travail se tient sur l'étude de la plante de *Ruta montana* dans la région de Tlemcen (Terny), où nous sommes arrivés à assembler des informations générales sur les caractéristiques morphologiques du l'espèce, ses similitudes avec les membres de sa famille, son position systématique, son intérêt médicinal et économique et aussi sa répartition géographique tout dans une étude bibliographique.

Une étude phytogéographique a été effectuée pour déterminer la diversité floristique et les familles présentes dans la zone d'étude où nous avons marqué une dominance des Astéracées, Poacées, Lamiacées et Fabacée qui sont connus d'être résistantes aux facteurs climatiques défavorables. Les différentes affinités biologiques ont également été déterminées où nous avons marqué une très faible présence des Phanérophytes prouvant que le facteur anthropisation a entraîné une dégradation remarquable favorisant la dominance de types Hémicryptophytes sous l'influence de la région forestière et l'altitude et les Thérophytes qui sont avantagée par une activité végétative forte est un cycle biologique court, ce qui est confirmé par les taux de types morphologique et l'indice de perturbation. En arrivant aux types biogéographiques ou la zone d'étude a marquée une dominance de l'élément méditerranéen qui caractérise le tiers de l'inventaire exhaustif de la station.

L'étude morphométrique réalisée sur l'espèce de *Ruta montana* nous a aidés de mettre en lumière l'influence des différents facteurs, sur l'aspect morphologique de la plante au sein de son milieu. L'exposition a un effet très fort sur la croissance en longueur des touffes de *Ruta montana* où les tiges faisant face à l'Est étaient les plus longues. La largeur de la plante d'autre part été sous l'influence des conditions stationnaires du milieu étudié, où l'interaction de la plante avec les autres espèces qui occupent la station a déclenché une compétition pour

les ressources dans les endroits où le tapi végétale est plus dense, obligeant la plante à adopter une stratégie de croissance horizontale (largeur) pour revendiquer un territoire plus large, démontrant son potentiel d'adaptation et de résistance aux différentes conditions.

L'étude histologique de *Ruta montana* nous a permis de différencier entre les tissus constituant la tige et le pétiole où les tissus semblaient différents en épaisseur entre les deux organes. Le parenchyme médullaire est le tissu le plus dominant donnant à la plante sa capacité d'assimilation de l'eau pour assurer sa résistance face à la chaleur des zones ouvertes où elle réside.

L'étude phytochimique a été effectuée pour évaluer le potentiel thérapeutique de *Ruta montana* à partir des composants des huiles essentielles par la réalisation d'une étude *in silico* sur les ligands issus de l'extrait de la plante. Le concept de la modélisation moléculaire a été appliqué pour tester l'activité inhibitrice des molécules actives prenant le cas de l'arthrose comme problème ciblé et la comparaison des résultats avec des médicaments commercialisés où le Docking moléculaire a été utilisé pour étudier l'interaction entre les ligands de la plante et les enzymes responsables de la maladie Aggrecanase-1 et Aggrecanase-2. Le ligand 2-Undécanol acétate avait l'affinité de liaison la plus élevée parmi les ligands de la plante où il a marqué un score supérieur à celle des médicaments correspondant à une activité inhibitrice plus efficace, le ligand a aussi formé des liaisons d'interactions stables avec les enzymes. Les tests « Drug-likeness » et « ADME/T » ont montré que 2-Undécanol acétate ainsi que d'autres ligands de la plante ont vérifié la majorité des propriétés médicamenteuses et révélés encore plus sûrs que la plupart des médicaments référencés avec des faibles niveaux de toxicité. Le ligand a aussi prouvé très facile à synthétiser selon le score « SA » ce qui par conséquent le fait un candidat éligible d'être développé en tant qu'un médicament de l'arthrose.

Perspectives

Nous encourageons :

-Une étude histométrique intéressante d'aborder la partie racinaire et feuilleté de la plante effectuée sur des sujets plus développés pour faciliter la réalisation des coupes transversales.

-Une vérification *in vitro* du pouvoir thérapeutique de la plante contre la maladie de l'arthrose.

Références bibliographiques

- [1]- Ramade F., 1996 : La conservation de la Nature en Méditerranée in « Éléments d'Écologie, Écologie appliquée » Ed science International, 5^{ème} éd. p. 518 et suiv.
- [2]- Stambouli H, Bouazza M, Tinthoin M., 2009 : La diversité floristique de la végétation psammophyle de la région de Tlemcen (Nord-Ouest Algérie), Elsevier, v 1.111, pp : 1-9.
- [3]- Quezel P., 1976 : Les forêts du pourtour méditerranéen : Ecologie, conservation, conservation et aménagement. UNESCO. Note technique du MAB, 2 : 9-33.
- [4]- Oliva K M, Meepagala D E, Wedge D, Harries A L, Hale G, Aliotta S, Duk O., 2003 : Natural Fungicides from *Ruta graveolens* L. Leaves, Including a New Quinolone Alkaloid. J. Agri. Food Chem. 51 (4), 890-896.
- [5]- Duke A J, Duke P A K, Duce J L., 2008: Duke's handbook of medicinal plants of the bible, 394– 398.
- [6]- Kambouche N, Merah B, Bellahouel S, Bouayed J, Dicko A, Derdour A, Younos C, Soulimani C., 2008: Chemical Composition and Antioxidant Potential of *Ruta montana* L. Essential Oil from Algeria. Journal of medicinal food. 11 (3) 593–595.
- [7]- Belkassam A, Zellagui A, Gherraf N, Lahouel M, Rhouati S., 2011: Essential Oil Composition of Algerian *Ruta Montana* (Clus.) L. and its Antibacterial Effects on Microorganisms Responsible for Respiratory Infections. Advances in Natural and Applied Sciences, 5(3): 264-268.
- [8]- Baba Aissa F., 1999 : Encyclopédie des plantes utiles : Flore d'Algérie et du Maghreb ; ed : Librairie Moderne – Rouiba, p : 243 - 244.
- [9]- Touati D, Atta-ur-Rahman, Ulubelen A., Alkaloids from *Ruta montana*. Phytochemistry
- [10]- Benziane M M., 2007 : Thèse doctorat « Screening photochimique de la plante *Ruta montana*. Extraction de l'huile essentielle et de la rutine. Activité antioxydant de la plante ».

- [11]- Djarri L, Ferhat M, Merabet G, Chelghoum A, Laggoune S, Semra Z, Smati F, Kabouche Z., 2013: Composition and antibacterial activity of the essential oil of *Ruta montana* from Constantine (Algeria). *Scholars Research Library Der Pharmacia Lettre*, 5 (4):70-73.2000, 53: 277–279.
- [12]- Claisse R., 1993 : Plantes à usage dermatologique de la pharmacopée traditionnelle marocaine. *Medicaments et aliments .l'approche ethnopharmacologique*.
- [13]- Durande J F., 1782 : Flore de Bourgogne, ou Catalogue des Plantes naturelles à cette Province, & de celles qu'on y cultive le plus communément, avec l'indication du sol où elles croissent, du temps de leur floraison, & de la couleur de leurs fleurs ; Ouvrage rédigé pour servir aux Cours publics de l'Académie de Dijon PREMIER PARTIE, Frantin Chez L. N. Frantin, 290 p.
- [14]- Jussieu., 1857 : Catalogue de la bibliothèque scientifique de MM. de Jussieu: Dont la vente aura lieu le lundi 11 Janvier 1858 - Labitte, 464 p.
- [15]- Ozenda P., 2000. *Les Végétaux : Organisation et diversité biologique*, Ed. Dunod, p 425.
- [16]- Quezel P, SANTA S., 1963 : Nouvelle flore d'Algérie et des régions désertiques méridionales tome II. C.N.R. Sc. Paris. 631-783-793.
- [17]- Waterman P G, Grundon M E., 1983: *Chemistry and chemical taxonomy of the Rutales*, Academic Press, San Diego.
- [18]- Engler A., 1931: Rutaceae. *In* H. G. A. Engler and K. Prantl [eds.], *Die natürlichen Pflanzenfamilien*, ed. 2, Teil 19a, 187 – 359. Wilhelm Engelmann, Leipzig, Germany.
- [19]- Prance G T., 1968: The systematic position of *Rhabdodendron* Gilg & Pilg. *Bull. Jard. Bot.Nat. Belg.* 38: 127–145.
- [20]- Fay M F, Cameron K M, Prance G T, Lledó M D, Chase M W., 1997: Familial relationships of *Rhabdodendron* (Rhabdodendraceae): plastid *rbcL* sequences indicate a caryophyllid placement. *Kew Bull.* 52: 923–932

- [21]- Cronquist A., 1981: An integrated system of classification of flowering plants. Columbia University Press, New York.
- [22]- Cronquist A., 1994: Nomenclatural and taxonomic history. In: H.-D. Behnke & T. J. Mabry (eds.), Caryophyllales. Evolution and systematics: 223–233. Springer Verlag Heidelberg, Berlin.
- [23]- Dahlgren G., 1989: Botanical Journal of the Linnean Society, (V)100, P 197–203.
- [24]- Milton G, José R, Pirani M L F, Salatino S R, Blanco J A., 2008 : Kallunki Phylogeny of Rutaceae based on twononcoding regions from cpDNA American Journal of Botany 95(8): p 985–1005.
- [25]- Fournier P., 1948 : Les plantes médicinales et vénéneuses en France. Ed Paul Lechvalier, tome III, Paris, p : 356-361.
- [26]- Hammiche V, Merad R, Azzouz M., 2013. Plantes toxiques à usage médicinal du pourtour méditerranéen, Springer, p : 212. 1081.
- [27]- Miller P., 1785 : Dictionnaire des jardiniers, ouvrage traduit de l'Anglais sr la huitième édition, p 410-411.
- [28]- Villars M., 1789 : Histoire des plantes de Dauphiné (Contenant les espèces, les caractères, les synonymes et les vertus générales), p 582-583.
- [29]- Thielens A., 1862: Flore medicale Belge, p 255-256.
- [30]- Swingle W T., 1914: Citropsis, a new tropical African genus allied to Citrus. Journal of Agricultural Research 1, 419-436.
- [31]- Swingle W T., 1914: Eremocitrus, a new genus of hardy, drought-resistant citrous fruits from Australia. Journal of Agricultural Research 2, p 85-100.
- [32]- Swingle W T., 1914: The name of the wood-apple, *Feronia limonia*. Journal of the Washington Academy of Science 4, p 325-328.
- [33]- Swingle W T., 1915: *Merope angulata*, a salt-tolerant plant related to Citrus, from the Malay Archipelago. Journal of the Washington Academy of Sciences 5, p 420-425.

- [34]- Swingle W T., 1915: *Microcitrus*, a new genus of Australian citrous fruits. *Journal of the Washington Academy of Sciences* 5, p 569-578.
- [35]- Swingle W T., 1915: A new genus, *Fortunella*, comprising four species of kumquat oranges. *Journal of the Washington Academy of Sciences* 5, p 165-176.
- [36]- Swingle W T., 1916: *Pamburus*, a new genus related to *Citrus*, from India. *Journal of the Washington Academy of Science* 6, p 335-337.
- [37]- Swingle W T., 1916: *Pleiospermium*, a new genus related to *Citrus*, from India, Ceylon and Java. *Journal of the Washington Academy of Science* 6, p 426-431.
- [38]- Swingle W T., 1916: *Severinia buxifolia*, a *Citrus* relative native to southern China. *Journal of the Washington Academy of Science* 6, p 651-657.
- [39]- Swingle W T., 1918: *Merrillia*, a new Rutaceous genus of the tribe Citrae from the Malay Peninsula. *Philippine Journal of Science* 13, p 335-343.
- [40]- Swingle W T., 1938: A new taxonomic arrangement of the orange subfamily, Aurantioideae. *Journal of the Washington Academy of Sciences* 28, p 530-532.
- [41]- Swingle W T., 1939: *Clymenia* and *Burkillanthus*, new genera also three new species of *Pleiospermium* (Rutaceae-Aurantioideae). *Journal of the Arnold Arboretum* 20, p 250-253.
- [42]- Swingle W T., 1940: *Limnocitrus*, a new genus, also new species of *Wenzelia*, *Paramignya* and *Atalantia* (Rutaceae-Aurantioideae). *Journal of the Arnold Arboretum* 21, 1-24.
- [43]- Swingle W T., 1940: Three new species of *Citropsis*, also new varieties of *Atalantia* and *Fortunella* (Rutaceae-Aurantioideae). *Journal of the Arnold Arboretum* 21, p 115-132.
- [44]- Swingle W T., 1940: New varieties and new combinations in the genera *Clausena*, *Oxanthera*, and *Triphasia* of the orange subfamily, Aurantioideae. *Journal of the Washington Academy of Science* 30, p 79-83.
- [45]- San Miguel E., 2003: Rue (*Ruta* L., Rutaceae) in traditional Spain: frequency and distribution of its medicinal and symbolic applications. *Economic Botany* 57(2): p 231-244.

- [46]- Doerper S., 2008 : Thèse Doctorat « Modification de la synthèse des furocoumarines chez *Ruta graveolens* L. par une approche de génie métabolique », p: 39-41.
- [47]- Lemery N., 1732 : Traité universel de drogues simples, mise en ordre alphabétique, 4ème édition, p : 734-735.
- [48]- Clevely A, Richmond K., 1997 : Plantes et herbes aromatiques, connaître et préparer, Larousse Paris.
- [49]- Luz Cardona M, Seoan E., 1982: Phytochemistry, 21(11), p 2760.
- [50]- Bezanger B L, Pinkas M, Torck M., 1976: Les plantes dans la thérapeutique moderne, Maloine, Paris.
- [51]- Bezanger B L, Pinkas M, Torck M., 1986: Les plantes dans la thérapeutique moderne, 2eme Ed.
- [52]- Thinthoin R., 1948 : Quotient pluviométrique et dégradation biosphérique. Bull. Soc. Hist. Nat. Afr. Nord, 59, p 23-36.
- [53]- Benest M., 1985 : Evolution de la plate-forme de l'Ouest Algérien et du Nord-Est marocain au cours du Jurassique supérieur et au début du Crétacé : stratigraphie, milieux de dépôt et dynamique sédimentaire. Docum. Lab. Géol. Lyon, n° 95, 581 p., 145 fig., 23 pl.
- [54]- Ozenda P., 1986 : La cartographie écologique et ses applications. Masson.
- [55]- Floret C, Pontanier R., 1982 : L'aridité en Tunisie présaharienne. Trav. ET Doc. De l'Orstom, n° 150. Paris: Ed. Orstom, p 544.
- [56]- Kebbas Y., 2016 : Impact de l'exposition sur la croissance de *Withania frutescens* (Solanacées) dans le nord-ouest algérien, p 127-130.
- [57]- Loisel R, Gomila H., 1993 : Traduction des effets du débroussaillage sur les écosystèmes forestiers et pré forestiers par un indice de perturbation. Ann. Soc. Sei. Nat. ArchéoL de Toulon et du Var. 45 (2): p 123-132.

- [58]- Alaoui Haroni S, Alifriqui M, Ouhammou A., 2009 : La diversité floristique des pelouses humides d'altitude : cas de quelques sites du haut atlas marocain. Acta Botanica Malacitana, 13 : p 33-43.
- [59]- Nadin P., 2008 : La région méditerranéenne : un haut lieu de biodiversité. Statistiques en bref-environnement et énergie. Eurostat, 8p.
- [60]- Rohlf F J., 1990: Morphometric. Annual Review of Ecology and Systematics, 21, p 299– 316.
- [61]- Zelditch M L, Swiderski D L, Sheets H D., 2012: Geometric morphometric for biologists: a primer. Academic Press. p 443.
- [62]- Cardini A., 2013: Morphometric geometrics. Article definition for Encyclopedia of Life Support Systems EOLSS.
- [63]- Rohlf F J, Marcus L F., 1993: A revolution morphometric. Trends in Ecology and Evolution, 8(4), p 129-132.
- [64]- BARNABE G, 1973 : Etude morphométrique du loup *Dicentrarchus labrax* L, de la région de Sète. Rev. Trav. Inst. Pêches maritimes, p 397.
- [65]- Lesson C R, Lesson T S., 1980 : Histologie 2^{ème} édition. Masson. p 4-5.
- [66]- Deysson G., 1982 : Organisation et classification des plantes vasculaires. Ed-Sedes. Paris. p 385.
- [67]- Boucherit H, Chikhi A, Bensegueni A, Merzoug A, Hioual K S, Mokrani EL H., 2013 : L'amarrage moléculaire : une nouvelle approche pour lutter contre le développement de la tuberculose. Microbiologie Industrielle Santé et Environnement.; 7(2) : p 133–149.
- [68]- Mokrani EL 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 du magister d'Université : Technologie des explorations biochimiques. Constantine : Université des Frères Mentouri Constantine-1. Algérie. p 75.

- [69]- Chikhi A., 2007 : Calculs et modélisations des interactions peptide déformylase – Substances Antibactériennes à l’aide de techniques de “docking” (arrimage) moléculaire. Thèse de doctorat d’université : Biochimie appliquée. Constantine : Université des Frères Mentouri Constantine. Algérie. p 90.
- [70]- Raisonnier A., 2003 : Enzymologie élémentaire, Université Pierre et Marie Curie .Faculté de médecine, p 12.
- [71]- Elissar E H, Chauvet C, Rannou F., 2013 : Cartilage articulaire, stress mécanique et arthrose. Actualités en Médecine Physique et de Réadaptation. 5: p 12–16.
- [72]- Malfait A M, Arner C E, Song R H, Alston T J, Markosyan S, Staten N, et *al.*, 2008: Proprotein convertase activation of aggrecanases in cartilage in situ. *Journal of Archives of Biochemistry and Biophysics*.478: p 43–51.
- [73]- Pengfei C, Shouan Z, Yanyan W, Qin M, Yan W, Qingqing Xia, et *al.*, 2014: The amelioration of cartilage degeneration by ADAMTS-5 inhibitor delivered in a hyaluronic acid hydrogel. *Journal of Biomaterials*; 35: p 2827–2836.
- [74]- Ertl P, Schuffenhauer A., 2009: Estimation of synthetic accessibility score of drug-like molecules based on molecular complexity and fragment contributions. *J Cheminformatics*.1:8.
- [75]- Geronikaki A, Poroikov V, Hadjipavlou-Litina D, Filimonov D, Lagunin A, Mgonzo R., 1999: Computer aided predicting the biological activity spectra and experimental testing of new thiazole derivatives. *Quant Struct-Act Rel*;18: p 16-25.
- [76]- Lagunin A, Stepanchikova A, Filimonov D, Poroikov V., 2000: PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances. *Bioinformatics*; 16 p 747-748.
- [77]- Lipinski et *al.*, 1997: *Adv. Drug. Del. Rev.*, 23, p 3-25.
- [78]- Berg J, Tymoczko J, Stryer L., 2013: *Biochimie*, éd. 7 ; chap 36 ; p 1029-1059.
- [79]- Imberty A, Hardman K. D, Carver J.P, & Perez S., 1991: Molecular of protein-carbohydrate interactions . Docking of monosaccharides in the binding site of concanavaline *Glycobiologie* 1, p 631–642.

دراسة نسيجية-مورفولوجية وكيميائية نباتية لنبات السذاب الجبلي (السذابيات) في منطقة تلمسان.

تأثرت منطقة تلمسان الجبلية في غرب الجزائر بالجفاف وأنشطة المحاصيل والرعي لفترة طويلة. وقد أدى هذا الاضطراب إلى ظهور نباتات متخصصة ومتكيفة بشكل جيد مع عوامل المنطقة. تميز التنوع الزهري لمنطقة الدراسة بهيمنة النجميات و النجيليات. يشير التواجد المنخفض للنباتات البادية (phanerophytes) إلى ديناميكية ارتدادية للغطاء النباتي فاتحة المجال لغزو النباتات الحولية (therophytes) المتكيفة بشكل أفضل مع الضغوط البيئية. العرصة للشمس لها تأثير مهم جدا على النمو الطولي للسذاب الجبلي. في حين أن تأثر النبات بالمنافسة بين الأنواع أظهر قدرة النبات على التكيف من خلال النمو العرضي. جعلت الدراسة النسيجية لـ *Ruta montana* من الممكن التقريب بين الأنسجة التي تشكل الساق وعنق الورقة حيث تبدو الأنسجة مختلفة في السماكة بين العضوين، مما يمنح النبات القدرة على تحمل الظروف الشديدة.

يشتهر السذاب الجبلي بخصائصه الطبية ولطالما استخدم في الطب التقليدي حيث تقدم الزيوت الأساسية لهذه النبتة مجموعة متنوعة من الجزيئات النشطة بيولوجيًا والتي تمنحها قدرتها العلاجية. تظهر دراسة المحاكات التي أجريت على الريببوات الكيميائية لنبات النشاط المثبط لهذه الجزيئات على الإنزيمات المسؤولة عن تآكل الغضروف المفصلي البشري (Aggrecanase-1 و Aggrecanase-2 و ADAMTS-4) تم تحديد التفاعل بين الريببوات الكيميائية للنبات وهذه الإنزيمات من خلال الالتحام الجزيئي. تمت مقارنة نتائج النمذجة الجزيئية لـ 2-Undecanol acetate, 2-Nonanol acetate, Nonan-2-one, Psoralen et Undecan-2-one المستخرجة من النبات مع تلك الخاصة بأدوية مسوقة خاصة بالتهاب المفاصل. حيث سجلت الريببوة 2-Undecanol acetate درجة أعلى مقابل نشاط مثبط أعلى. أظهرت اختبارات "التشابه مع الأدوية" و "ADME / T" التي تم إجراؤها سلامة الريببوات للاستخدام الطبي وسهولة تركيبها صناعيا.

الكلمات المفتاحية: *Ruta montana*, السذاب الجبلي، السذابيات، تلمسان، غرب الجزائر، دراسة نباتية، دراسة مورفومترية، دراسة نسيجية، دراسة كيميائية نباتية، زيوت أساسية، التهاب المفاصل.

Résumé :

Etude Histo-morphomogique et phytochimique de *Ruta montana* L. 1756 (Ruracées) dans La région de Tlemcen.

La région montagneuse de Tlemcen été touchés par la sécheresse et les activités des cultures et des pâturages depuis longtemps, cette dégradation a donner naissance à une flore spécialisée et bien adaptée. La diversité floristique de la zone d'étude a marqué la dominance des Astéracées et les Poacées. La faible présence des Phanérophytes indique une dynamique régressive favorisant la invasion des thérophytes qui sont mieux adaptées au stresses environnementales. L'exposition a une influence très importants sur la croissance en longueur de *Ruta montana*. La largeur de la plante d'autre part été sous l'influence de compétition interspécifique ou la plante a montré une adaptation par la développement en largeur. L'étude histologique de *Ruta montana* a permis de différencié entre les tissus constituant la tige et le pétiole où les tissus semblaient différents en épaisseur entre les deux organes, démontrent la capacité de résisté aux conditions défavorables.

Ruta montana est connue par ces propriétés médicinale, puisque elle utilisée dans la médecine traditionnelle. Les huiles essentielles *Ruta montana* présentent une variété des molécules biologiquement active qui la donne sa potentielle thérapeutique. L'étude *in silico* réalisée sur les ligands de la plante montre l'activité inhibitrice de ces molécules sure les enzymes responsables de la dégradation du cartilage articulaire chez l'humain l'Aggrecanase-1(ADAMTS-4) et l'Aggrecanase-2 (ADAMTS-5). L'interaction entre les ligands de la plante et ces enzymes a été déterminée par le Docking moléculaire. Les résultats de la modélisation moléculaire des ligands 2-Undecanol acetate, 2-Nonanol acetate, Nonan-2-one, Psoralen et Undecan-2-one ont été comparés avec celle des médicaments commercialisés contre l'arthrose où le ligand 2-Undecanol a marqué un score supérieur correspondante à une activité inhibitrice plus élevée, Des tests « Drug-likeness » et « ADME/T » effectuées ont montré la sécurité des ligands à usage médical et sont facilitée d'être synthétisées.

Mots clés: *Ruta montana*, Rutacées, Tlemcen, étude phytographique, étude morphométrique, étude histologique, étude phytochimique, huiles essentielles, arthrose.

Abstract

Histo-morphomogic and phytochemical study of *Ruta montana* L. 1756 (Ruraceae) in the region of Tlemcen.

The mountainous region of Tlemcen in westrean Algeria has been affected by drought and the activities of crops and pastures for a long time; this degradation has given birth to a specialized and well adapted flora. The floristic diversity of the study area marked the dominance of *Asteraceae* and *Poaceae*. The low presence of Phanerophytes indicates a regressive dynamic that favors the invasion of therophytes which are better adapted to environmental stresses. The exposure has a very important influence on the growth in length of *Ruta montana*. The width of the plant on the other hand was influenced by interspecific competition where the plant showed an adaptation by the development in width. The histological study of *Ruta montana* made it possible to differentiate between the tissues constituting the stem and the petiole where the tissues appeared to be different in thickness between the two organs, demonstrating the plant's ability to withstand adverse conditions.

Ruta montana is known for its medicinal properties, since it is used in traditional medicine where its essential oils present a variety of biologically active molecules which give it its therapeutic potential. The *in silico* study carried out on the ligands of the plant shows the inhibitory activity of these molecules on the enzymes responsible for the breakdown of human articular cartilage Aggrecanase-1 (ADAMTS-4) and Aggrecanase-2 (ADAMTS-5). The interaction between the plant's ligands and these enzymes has been determined by th molecular docking. The results of the molecular modeling of the ligands 2-Undecanol acetate, 2-Nonanol acetate, Nonan-2-one, Psoralen and Undecan-2-one were compared with those of osteoarthritis marketed drugs where the ligand 2-Undecanol marked a higher score corresponding to a higher inhibitory activity. "Drug-likeness" and "ADME / T" tests carried out have shown the safety of ligands for medical use and their good synthetic accessibility.

Key words: *Ruta montana*, *Rutaceae*, Tlemcen, westrean Algeria, phytophographic study, morphometric study, histological study, phytochemical study, essential oils, osteoarthritis.