

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى جيجل

Faculté des Science de la Nature et de  
la Vie

Département: Biologie Moléculaire et  
Cellulaire



كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم: البيولوجيا الجزيئية والخلوية

## Mémoire de Master

Filière : Sciences Biologiques

Option : Sciences pharmacologiques

Thème

EVALUATION *invitro* DE L'EFFET  
ANTIOXYDANT DES PRODUITS  
NOUVELLEMENT SYNTHETISES A  
FONCTION THIOL: Les dérivés du  
Benzothiazol

Membre de Jury

Présidente : Dr ROUIBAH Hassiba

Examinatrice : Dr LAARICHE Nesrine

Encadreure : Dr LAHOUEL Asma

Présenté par :

BOUKHEMKHEM Rahma

FENGHOUR Imane

Année universitaire 2018-2019

Numéro d'ordre (bibliothèque):

## **Remerciements**

*Avant tout, nous remercions “Allah” le tout puissant de nous avoir donné la santé, la force, le courage, la patience, la persistance et nous a permis d’exploiter les moyens disponibles à fin d’accomplir ce modeste travail. Merci de nous avoir éclairé le chemin de la réussite.*

*Nous adressons nos plus sincères remerciements à notre encadreur **Dr LAHOUEL Asma** qui a dirigée ce travail avec une grande rigueur scientifique, sa patience, ses conseils, sa grande disponibilité tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour le temps qu’elle a bien voulu consacrer et sans lui ce mémoire n’aurait jamais vu le jour.*

*Nous exprimons nos profonds remerciements aux membres de jury qui vont juger notre recherche :*

***Dr ROUIBEH** à l’université de Jijel qui nous fait l’honneur de présider ce jury.  
**Dr LAARICHE** docteur à l’université de Jijel qui a bien voulu examiner ce travail.*

*Nous offrons nos plus sincères remerciements à **Dr Harrouche**, au directeur du laboratoire de phytochimie et pharmacologie et à toute l’équipe où nous avons fait notre travail pratique.*

*Nous souhaiterons également remercier nos professeurs de la faculté des sciences de la nature et de la vie pendant les cinq années de notre parcours.*

## ***Dédicaces***

*Je dédie ce modeste travail en signe de respect, de reconnaissance et de gratitude*

*a dieu de tout puissant de m'avoir donné le courage, la santé, et m'a accordé son soutien durant les périodes les plus difficiles.*

*A mes très chers parents, que j'admire beaucoup, qui m'ont toujours aidés dans ma vie et qui n'ont cessés de m'encourager et de me soutenir tout au long de mes études, que dieu les garde en bonne santé.*

*A mon frère et mes sœurs pour leur tendresse et leur permanentes présence à mes côtés, pour leur soutien et encouragement.*

*A mes amis qui ont crus en moi et qui ont toujours encouragés, et avec qui j'ai passé des années inoubliables.*

***Rahma***

## ***Dédicaces***

*Je dédie ce modeste travail en signe de respect, de reconnaissance et de gratitude*

*A 'Allah' de tout puissant de m'avoir donné le courage, la santé, et m'a accordé son soutien durant les périodes les plus difficiles.*

*A mes très chers parents, que j'admire beaucoup, et mon cher mari qui ont toujours m'aider dans ma vie et qui n'ont cessés de m'encourager et de me soutenir tout au long de mes études, que dieu les garde en bonne santé.*

*A mes frères et mes sœurs et leurs petites familles pour leur tendresse et leur permanentes présence avec moi pour leur soutien et encouragement.*

*A mes amis et ma grande famille qui ont crus en moi et qui ont toujours encouragés, et avec qui j'ai passé des années inoubliables.*

***Imane***

<b>Sommaire .....</b>	<b>I</b>
<b>Liste des figures .....</b>	<b>IV</b>
<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>V</b>
<b>Liste des Abréviations .....</b>	<b>VI</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>

## **SECTION I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES**

### **Chapitre I. Stress oxydatif**

<b>1. Définition.....</b>	<b>2</b>
<b>2. Les radicaux libres .....</b>	<b>3</b>
<b>3. Source de production des radicaux libres .....</b>	<b>3</b>
<b>3.1. Origine Endogène.....</b>	<b>3</b>
<b>3.2. Origine exogène .....</b>	<b>5</b>
<b>4. Les différents types des radicaux libres .....</b>	<b>7</b>
<b>4.1. Les espèces oxygénées activées radicalaires.....</b>	<b>9</b>
<b>4.2. Les espèces oxygénées activées non radicalaires .....</b>	<b>10</b>
<b>5. Les marqueurs biologiques du stress oxydatif .....</b>	<b>12</b>
<b>5.1. L'oxydation de l'ADN.....</b>	<b>12</b>
<b>5.2. carbonylation des protéines.....</b>	<b>12</b>
<b>5.3. Peroxydation des lipides .....</b>	<b>12</b>
<b>5.4. Oxydation des glucides .....</b>	<b>13</b>
<b>6. Système de défenses antioxydantes .....</b>	<b>13</b>
<b>6.1. Les antioxydants enzymatiques.....</b>	<b>13</b>
<b>6.2. Les antioxydants non enzymatiques .....</b>	<b>14</b>
<b>7. Les benzothiazoles et stress oxydant.....</b>	<b>16</b>

### **Chapitre II. Les pathologies liées au stress oxydatif**

<b>1. cancer et stress oxydatif .....</b>	<b>17</b>
<b>2. Le vieillissement cellulaire et stress oxydatif .....</b>	<b>17</b>
<b>3. Le diabète et stress oxydatif .....</b>	<b>18</b>

<b>4. Maladies neurologique et stress oxydatif .....</b>	<b>18</b>
<b>4.1. Maladies d'alzheimer .....</b>	<b>18</b>
<b>5. Maladies cardiovasculaire et stress oxydatif .....</b>	<b>18</b>
<b>5.1. Maladies cardiaque « insuffisance cardiaque » .....</b>	<b>19</b>
<b>5.2. Maladies vasculaire « l'athéroxélerose » .....</b>	<b>19</b>
<b>6. Maladies oculaire et stress oxydatif .....</b>	<b>19</b>
<b>6.1. La cataracte .....</b>	<b>20</b>
<b>7. Maladies inflamatoire et stress oxydatif.....</b>	<b>20</b>
<b>7.1. L'arthrose .....</b>	<b>20</b>

## SECTION II : ETUDE PRATIQUE

### Chapitre I : MATERIEL ET METHODE

<b>1. Matériel .....</b>	<b>21</b>
<b>2. Méthode .....</b>	<b>21</b>
<b>2.1. Mesure de l'activité antioxydante par le test ABTS .....</b>	<b>21</b>
<b>2.2. Mesure de l'activité antioxydante par le test DPPH .....</b>	<b>22</b>
<b>2.3. Détermination de l'activité chélatrice du fer .....</b>	<b>23</b>
<b>2.4. Peroxydation lipidique <i>in vitro</i> .....</b>	<b>24</b>
<b>2.4.1. Effet des dérivées de benzothiazole sur la peroxydation lipidique (MDA) .....</b>	<b>25</b>
<b>2.4.2. Effet des dérivées de benzothiazole sur l'oxydation du glutathion (GSH).....</b>	<b>25</b>
<b>2.5. Etude <i>insilico</i> des molécules étudié .....</b>	<b>25</b>
<b>2.6. Analyse statistique.....</b>	<b>26</b>

### Chapitre II : RESULTATS ET DISCUSSION

<b>1. Piégeage du radical ABTS par les dérivés des benzothiazoles .....</b>	<b>27</b>
<b>2. Piégeage du radical DPPH par les dérivés des benzothiazoles .....</b>	<b>29</b>
<b>3. Evaluation de l'activité Chélatrice du fer .....</b>	<b>32</b>
<b>4. Effet des dérivées de benzothiazole sur la peroxydation lipidique .....</b>	<b>33</b>
<b>5. Effet des dérivées de benzothiazole sur l'oxydation du glutathion.....</b>	<b>35</b>
<b>6. Evaluation de la capacité des molécules brutes de franchir la barrière hémato-encéphalique (étude <i>insilico</i>) .....</b>	<b>36</b>

**CONCLUSION ET PERSPECTIVES..... 39**  
**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**  
**ANNEXS**

## Liste des figures

Figure 1 : La balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants .....	2
Figure 2 : Radiolyse de l'eau .....	5
Figure 3 : Principaux sites cellulaires de productions des ERO .....	6
Figure 4 : Formation du radical cation ABTS <sup>+</sup> • à partir de l'ABTS .....	21
Figure 5 : Réaction entre le DPPH• et le composé antioxydant pour former le DPPH .....	22
Figure 6 : Pourcentage de réduction du radical libre ABTS par H51, H511 et l'acide ascorbique à différentes concentrations .....	27
Figure 7 : Pourcentage de réduction du radical libre DPPH par H51, H511 et l'acide ascorbique à différentes concentrations. ....	29
Figure 8 : La structure primaire des molécules .....	30
Figure 9 : Activité chélatrice (%) des composés (H511, H51, EDTA).....	32
Figure 10 : Variations des taux du MDA cytosolique cervical <i>in vitro</i> en présence de ; H51, H511, et la Quercétine.....	34
Figure 11 : Variation des taux du GSH cytosolique cervicale <i>in vitro</i> en absence et en présence de la quecétine, H51, H511, et AA <i>in-vitro</i> .....	35

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Principales espèces réactives de l'oxygène (ERO) .....	8
Tableau 2 : Les EC50 des composés (H51, H511, AA) du test de piégeage du radical ABTS .	28
Tableau 3 : Les EC50 des composés (H51, H511, AA, H52, H53, H57) du test de piégeage du radical DPPH.....	30
Tableau 4 : les différentes substitutions de la molécule mère.....	31
Tableau 5 : les molécules testés et scores de passage par la barrière hémato-encéphalique.....	37

## Liste des Abréviations

**1O<sub>2</sub>** : Oxygène singulet

**AA: Acide ascorbique**

**AGPI:** Acides gras polyinsaturés

**ATP:** Adénosine triphosphate

**BBB** : Blood-brain barrier

**DMSO: Diméthylsulfoxyde**

**DTNB:** Dithio-bis-2-nitrobenzoïque

**EOA** : Espèces Oxygénées Activées.

**ERO:** Espèces réactives de l'oxygène

**FADH:** Flavine adénine dinucléotide réduit

**GPx:** Glutathion peroxydase

**GSH:** Glutathion réduit

**GSSG:** Glutathion oxydé

**GST** : Glutathion-S-transférase.

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Peroxyde d'hydrogène

**HOCl:** Acide hypochlorique

**KCN: Cyanure de potassium**

**LDL:** Low Density Lipoprotein

**MDA:** Malone-dialdéhyde

**NADPH:** Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit

**NO:** Nitrique oxide

**NO•:** Radical oxyde nitrique

**NOS:** Nitrique oxide-synthase

**O<sub>2</sub> •-** : Anion superoxyde

**OH·:** Radical hydroxyle

**ONOO- :** Peroxynitrite

**ROS:** Reactive oxygen species

**SNC: System nerveux central**

**SOD:** Superoxyde dismutase

**TBA:** Thiobarbiturique acide

**TCA:** Trichloracétique acide

### INTRODUCTION

Le stress oxydant correspond à un déséquilibre entre la génération d'espèces oxygénées activées (ERO) et les défenses antioxydantes de l'organisme, en faveur des premières. Notre mode de vie (tabagisme, alcoolisme, obésité, exercice physique intense), mais aussi nos mauvaises habitudes alimentaires, augmentent de façon anormale la production des ERO dans notre organisme. A long terme, ceci peut contribuer à l'apparition de diverses pathologies liées au vieillissement comme les cancers, les maladies cardio-vasculaires et les maladies neurodegeneratives (**Pelletier et al., 2004**).

Dans un souci de prévention, il conviendra donc de disposer d'outils performants permettant d'évaluer correctement le statut de stress oxydant afin d'apporter les corrections nécessaires pour optimiser nos défenses antioxydantes et diminuer les dommages oxydatifs induits par les ERO.

Malgré les avancés scientifique il n'y a pas de thérapie précise pour le stress oxydatif. Plusieurs médicaments utilisés possèdent une activité antioxydante latérale qui ne fait pas partie de l'effet principale sur les maladies ciblés. Actuellement il y a un grand intérêt pour développer des médicaments qui ciblent directement le statut redox.

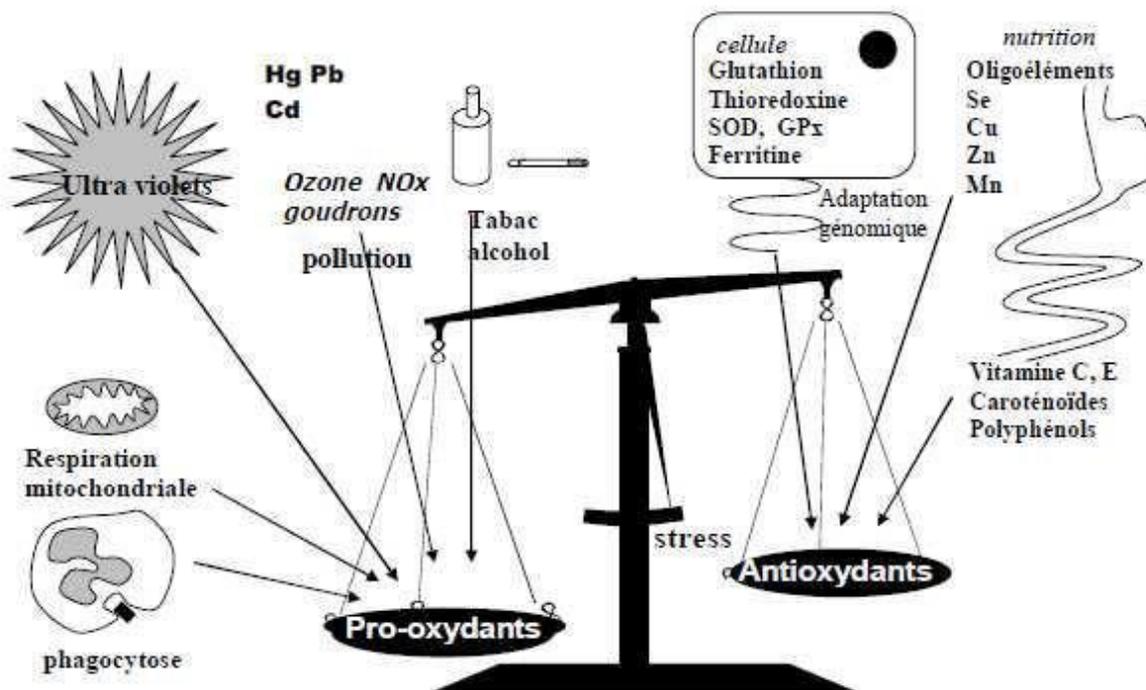
Les dérivés de benzothiazoles sont des composés largement diversifiés et qui ont une importance croissante notamment grâce à leurs activités pharmacologiques multiples. Actuellement, leur rôle d'antioxydant suscite de plus en plus d'intérêt (**Joseph et al., 2014**).

Notre travail repose sur l'évaluation de l'activité antioxydante *in vitro* de quelques dérivés de benzothiazol nouvellement synthétisés à l'université de Jijel. Nous avons choisis une série des tests comme ABTS, DPPH et la chélation de fer, plus l'effet inhibiteur sur la peroxydation lipidique et l'oxydation de GSH.

## 1. Définition

Le stress oxydatif, dénommé également stress oxydant, résulte d'un déséquilibre « pro-oxydants / antioxydants » en faveur des oxydants, ce qui se traduit par des dommages oxydatifs de l'ensemble des constituants cellulaires : les lipides avec altérations des membranes cellulaires, les protéines avec l'altération des récepteurs et des enzymes, les acides nucléiques avec un risque de mutation et de cancérisation (Sergent *et al.*, 2001).

Cet déséquilibre est induit lors de la surproduction incontrôlée d'espèces radicalaires et leurs dérivées secondaires ou un déficit en antioxydant (Pelletier *et al.*, 2004).



**Figure 1 :** La balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants (Favier ,2006).

## 2. Les radicaux libres

Les radicaux libres peuvent également être définis comme tout atome, molécule ou espèce chimique qui contient un ou plusieurs des électrons célibataires (électrons non appariés dans leur orbite externe) et peut ainsi réagir pratiquement avec tous les composants cellulaires. La présence d'un électron non apparié confère à ces molécules une grande instabilité, c'est-à-dire qu'elles sont extrêmement réactives et que leur durée de vie est courte (**Carange ,2010**).

## 3. Source de production des radicaux libres

Les sources de radicaux libres sont variées peuvent être d'origine endogène par le biais de différents mécanismes physiologiques dans l'organisme, mais aussi d'origine exogène, provoquées par plusieurs sources chimiques et physiques.

### 3.1. Origine Endogène

Plusieurs inclusions intracellulaires sont des sièges importantes pour la production des radicaux libres comme la mitochondrie, les microsomes, le cytosol.

#### ➤ La chaîne respiratoire

La principale source de ROS est la mitochondrie par l'intermédiaire de sa chaîne respiratoire, elle produirait en effet 90% des ROS cellulaires.

La mitochondrie est un organite intracellulaire qui est responsable de la production d'énergie sous forme d'ATP.

Au niveau de la membrane des mitochondries les composés réduits issus du cycle de

Krebs (NADH et FADH<sub>2</sub>) sont oxydés, libérant de l'hydrogène (H<sup>+</sup>) et des électrons (**Leborgne ,2013**). Les électrons sont transférés le long de la chaîne respiratoire au cours des réactions d'oxydoréduction jusqu'à l'accepteur final, l'oxygène, qui est réduit complètement en H<sub>2</sub>O (**Carrière et al., 2006**).



Environ 2% de l'oxygène subit une réduction univalente conduisant à la formation du radical superoxyde.



➤ **Peroxisome**

Le peroxysome est une source importante dans la production cellulaire de  $\text{H}_2\text{O}_2$  car cet organite contient de nombreuses enzymes générant du  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Toutefois ce dernier est utilisé comme substrat par la catalase peroxysomale afin de réaliser des réactions de peroxydation d'autres substrats. Ces réactions sont importantes dans les processus de détoxification présents dans le foie et le rein. Il semble cependant que seule une faible quantité de  $\text{H}_2\text{O}_2$  produit au niveau du peroxysome pourrait échapper à la catalase (**Servais ,2004**).

➤ **Les microsomes**

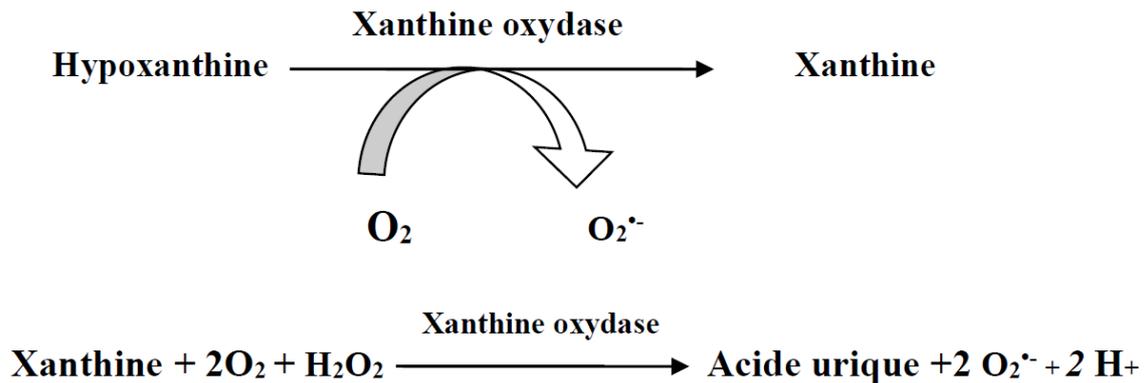
L'auto-oxydation du cytochrome P450 et l'oxydation du NADPH par le NADPH déshydrogénase sont les deux principales sources de production d' $\text{O}_2^{\bullet -}$  (**Vallyathan et Xianglin ,1997**).

➤ **Le cytosol**

C'est la localisation des différentes réactions enzymatiques responsables à la production des radicaux libres.

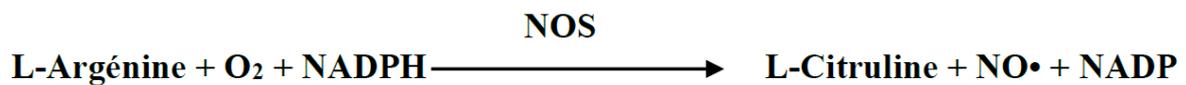
➤ **La xanthine oxydase**

La xanthine oxydase est une enzyme soluble qui génère des ERO en réduisant l'Hypoxanthine en xanthine. Mais elle peut également catalyser l'oxydation de la xanthine en acide urique. La production d'ERO par la xanthine oxydase est faible en condition basale, mais joue un rôle important lors de d'ischémie-reperfusion (**Harrison ,2002**).



➤ **La NO-synthase**

Beaucoup de cellules sont capables de produire du monoxyde d'azote  $\text{NO}^\bullet$  à partir d'arginine et d'oxygène, dans une réaction catalysée par la NO-synthase (NOS). Cette production est physiologique et joue un rôle majeur dans le tonus vasculaire (Kebieche, 2009).



**3.2. Origine exogène :**

- **Les radiations (ionisantes, ultraviolets, micro-ondes).** L'irradiation peut affecter les acides nucléiques par l'intermédiaire de réactions physicochimiques complexes qui ont lieu dans leur environnement proche. Cet effet dit indirect est par exemple consécutif à la radiolyse de l'eau (Basdevant *et al.*, 2006).

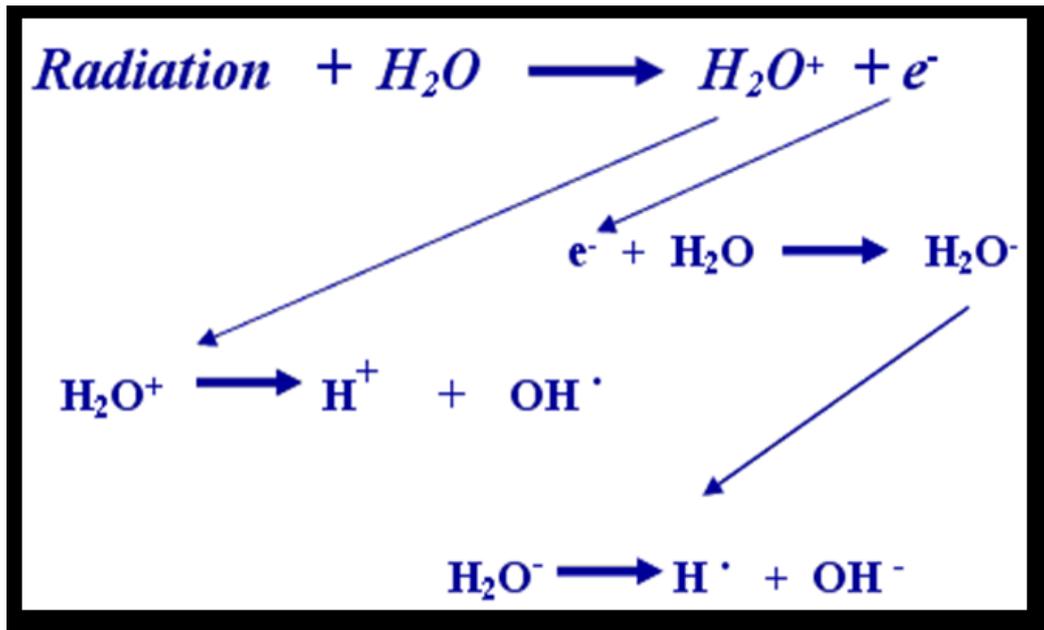


Figure 2 : Radiolyse de l'eau (Tsormpatsidis *et al.*, 2010)

- **Certains médicaments (traitements contre le cancer, psoralène).** Un certain nombre de médicaments, notamment l'adriamycine, la bléomycine et des toxiques comme le paraquat, constituent une source renouvelable de radicaux libres, grâce à des phénomènes de recyclage, c'est-à-dire de régénération des formes oxydées/réduites, appelés cycles futiles (Daoudi, 2018).
- **Les polluants** (fumée de cigarette, pollution atmosphérique (SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, hydrocarbures) (Pryor *et al.*, 1983).
- **La fumée de cigarette** est un mélange complexe de plus de 4700 produits chimiques. Elle se compose de deux phases, l'une gazeuse, l'autre solide et constituée de goudrons, qui se caractérisent toutes deux par une concentration très élevée des donneurs des radicaux libres. Dans les poumons, la fumée de cigarette peut libérer H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, qui peut diffuser dans les noyaux de cellules et réagit avec le fer pour produire OH· qui provoque des dommages d'ADN, ce qui peut conduire à l'activation de l'oncogène et le gène suppresseur de tumeur (Pryor *et al.*, 1983).

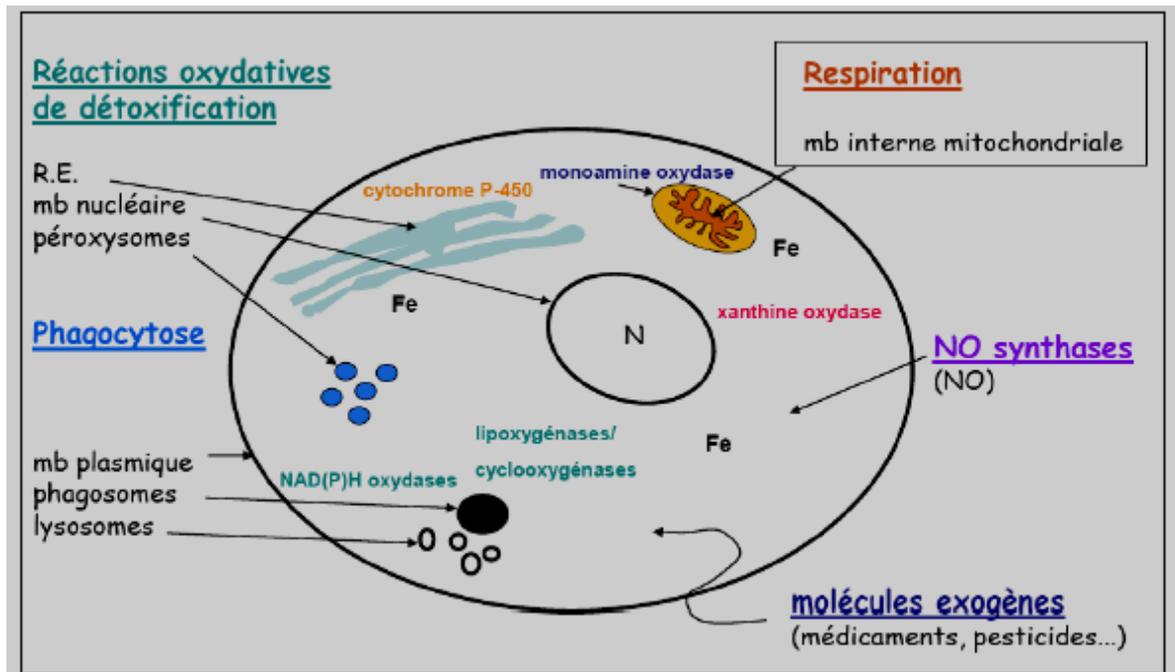


Figure 3: Principaux sites cellulaires de productions des ERO (Sekli ,2011)

Donc, nous sommes tous les jours constamment exposés aux radicaux libres, qu'ils soient produits par nos cellules ou proviennent de notre environnement. Dans le cas d'une production et/ou exposition prolongée ou trop grande aux radicaux libres, les conséquences sont défavorables et sont à l'origine de dysfonctionnements cellulaires qui peuvent conduire au vieillissement accéléré et à plusieurs maladies (Rochat ,2014).

#### 4. Les différents types des radicaux libres

Parmi toutes les espèces radicalaires susceptibles de se former dans les cellules, il convient de distinguer trois groupes (Favier ,2003):

- ✓ **Les radicaux libres primaires** : ils dérivent directement de l' $O_2$  par une réaction de réduction tels l'anion superoxyde  $O_2^{\bullet-}$  et le radical hydroxyle  $OH^{\bullet}$ , ou de l'azote tel le monoxyde d'azote  $NO^{\bullet}$ . Ils jouent un rôle particulier en physiologie.
- ✓ **Les radicaux libres secondaires** : ils sont formés par la réaction des radicaux libres primaires sur des composés biochimiques cellulaires.
- ✓ **Les espèces actives de l'oxygène** : ce sont des molécules ne possédant pas d'électron non apparié( ne sont pas des radicaux libres ), comme l'oxygène singulet ( $^1O_2$ ), le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) ou le nitroperoxyde ( $ONOOH$ ), mais sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de radicaux.

Les radicaux libres primaires et secondaires et les espèces actives de l'oxygène sont regroupées sous le nom d'espèces réactives de l'oxygène ou ERO ou EOA « ROS » (en anglais pour Reactive Oxygen Species).

Les ERO comprennent l'oxygène singulet ( $O_2$ ), l'anion superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ ), le radical hydroxyle ( $OH^{\cdot}$ ), le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) et l'ozone ( $O_3$ ). Selon les auteurs, ils incluent également le monoxyde d'azote ( $NO^{\cdot}$ ), l'anion peroxydinitrite ( $ONOO^-$ ), également désignés espèces réactives de l'azote (ERN), et les radicaux peroxyles ( $ROO^{\cdot}$ ) et alkoxyles

( $RO^{\cdot}$ ). Les principales ERO sont énumérées dans le tableau 1 :

**Tableau 1** : Principales espèces réactives de l'oxygène (ERO)

Radicaux libres (RL)	Espèces réactives non radicalaires
Anion superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ )	Peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ )
Hydroxyle ( $OH^{\cdot}$ )	Acide hypochlorique (HOCl)
Hydroperoxyde ( $HO_2^{\cdot}$ )	Ozone ( $O_3$ )
Peroxyde ( $RO_2^{\cdot}$ )	Oxygène singulet ( $O_2$ )
Alkoxyde ( $RO^{\cdot}$ )	Hydroperoxyde (ROOH)
Dioxyde de carbone ( $CO_2^{\cdot-}$ )	Peroxydinitrite ( $ONOO^-$ )

#### 4.1. Les espèces oxygénées activées radicalaires :

##### ➤ Le radical anion super oxyde ( $O_2^{\cdot-}$ )

C'est la forme réduite de l'oxygène moléculaire par la réception d'un électron, c'est le premier radical formé lors du transport des électrons au niveau de la chaîne respiratoire (**Harman ,2001**).



Il est produit en grande quantité dans les macrophages pendant la destruction bactérienne

(phagocytose), (**Babior *et al.*, 1990**), dans la chaîne respiratoire mitochondriale (phosphorylation oxydative) et dans d'autres types cellulaires comme les lymphocytes (**Friedman ,2011**), les cellules endothéliales et les fibroblastes (**Maly ,1990**). La réactivité et le pouvoir oxydant de l' $O_2^{\cdot-}$  sont faibles, mais son pouvoir réducteur en présence des métaux de transition (fer, cuivre et zinc) présents dans les sites actifs des enzymes est la base de la formation d'espèces plus réactives. Dans cette logique, il est désormais bien établi que le radical super oxyde est le principal précurseur conduisant à la formation d'un puissant radical libre qui est le radical hydroxyle.

L'anion superoxyde  $O_2^{\cdot-}$  joue un rôle très important dans la génération d'autres radicaux libres tels que le peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$ , le radical hydroxyle  $OH^{\cdot}$ , et l'oxygène singlet  $^1O_2$  (**Stief ,2003**).

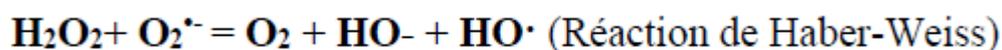
L'anion superoxide capable de réagir avec l'oxyde nitrique pour former le peroxyde nitrite

( $ONOO^-$ ) qui est capable de donner par la suite des composés très toxiques comme le radical hydroxyle et le dioxyde nitrique (**Halliwell ,1997**).

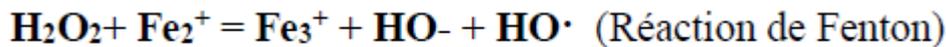


##### ➤ Le radical hydroxyl $OH^{\cdot}$

C'est le radical le plus dangereux dans l'organisme, il est formé de la réaction de l'anion superoxide ( $O_2^{\cdot-}$ ) avec l'hydrogène peroxyde ( $H_2O_2$ ).



Ainsi la fission homolytique de la liaison O-O du peroxyde d'hydrogène donne deux radicaux hydroxyles. Cette fission peut être causée par la chaleur ou par des radiations ionisantes (Vergely *et al.*, 2003). Cependant, une solution de peroxyde d'hydrogène avec des ions ferreux suffit à fournir des radicaux hydroxyles. Cette réaction fut observée pour la première fois par Fenton en 1894 (Halliwell et Gutteridge, 1984)



Le radical Hydroxyle réagit avec les lipides, polypeptides, protéines, et ADN, spécifiquement la thiamine et la guanosine (Ashok et Ali, 1999).

➤ **Oxyde nitrique :**

Le radical oxyde nitrique (NO•) ou monoxyde d'azote, et un radical avec un électron non apparié, il est formé par l'action du NO synthétase sur L-arginine (Fang *et al.*, 2002). L'oxyde nitrique lui-même moins réactif que les autres radicaux libres, mais sa surproduction dans des conditions spécifiques capable de provoquer la déplétion des principaux antioxydants au niveau du plasma, tels que l'acide ascorbique et l'acide urique et capable d'entamer la lipide peroxidation (Halliwell, 1996).

#### 4.2. Les espèces oxygénées activées non radicalaires :

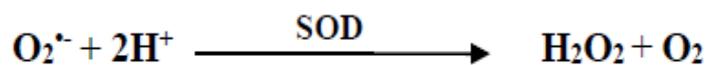
➤ **L'oxygène singlet  $^1\text{O}_2$**

Il correspond à une forme excitée de l'oxygène  $\text{O}_2$  : il possède la même structure électronique que l'oxygène mais 'agencée' différemment, à savoir que les électrons de la couche externe initialement non appariés se sont appariés. Il n'est donc pas radicalaire. Son état 'excité' lui confère un potentiel oxydant supérieur à celui de l'oxygène (Halliwell et Gutteridge, 2015).

➤ **Le peroxyde d'hydrogène H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**

Le peroxyde d'hydrogène H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> n'est pas une espèce radicalaire, il n'est pas chargé et peut donc diffuser très facilement à travers les membranes. De ce fait son action n'est pas restreinte à son lieu de production mais peut se dérouler dans différents compartiments cellulaires tel que le noyau, ce qui en fait un ERO assez toxique. C'est un oxydant impliqué notamment dans la voie de l'apoptose (**Halliwell et Gutteridge ,2015**).

Le peroxyde d'hydrogène est produit à partir du radical superoxyde en solution aqueuse. Cet ion provoque la dismutation de l'eau pour former du peroxyde d'hydrogène et du dioxygène (**Halliwell et Gutteridge ,1984**). Cette réaction est catalysée par le superoxyde dismutase.



➤ **Le Peroxynitrite :**

La réaction du NO avec anion superoxide donne naissance au peroxynitrite.



Le Peroxynitrite est un dérivé d'oxygène très toxique provoque des lésions tissulaires très graves en plus de l'oxydation des LDL.

Peroxynitrite apparait comme l'espèce le plus toxique pour les tissus au niveau des sites de l'inflammation et participe dans plusieurs désordres neurodégénératif et des lésions rénales.

Le peroxynitrite (OONO<sup>-</sup>) est capable d'oxyder les protéines et les bases azotiques des brins d'ADN par une grande similarité de l'oxydation par le radical hydroxyle (**Adoui et al., 2015**).

➤ **L'acide hypochlorique (HOCl)**

Il est formé à partir du peroxyde d'hydrogène. Il passe facilement à travers les membranes biologiques, et peut altérer les constituants protéiques de la cellule à cause de son fort pouvoir oxydant (**Ognjanovic et al., 2008**).



## 5. Les marqueurs biologiques du stress oxydatif (produits d'oxydation) :

Le stress oxydatif, dû aux radicaux libres, entraîne des dégâts tissulaires essentiellement par l'oxydation des protéines, de l'ADN ou des lipides (**Laight *et al.*, 2000**).

### 5.1. L'oxydation de l'ADN :

L'ADN est une cible privilégiée pour les ERO ; Les espèces réactives, et plus particulièrement le radical hydroxyle (OH●), peuvent induire des cassures de l'ADN, des mutations ponctuelles (simple ou double brins) ou bien altérer les systèmes de réparation. Les ERO peuvent induire notamment des oxydations, des nitrations ou des méthylations des bases. Ces modifications vont ainsi perturber la transcription et la traduction par la suite, aboutissant à la formation d'une protéine tronquée et/ou non fonctionnelle.

Ces altérations sont souvent à l'origine des phénomènes de mutagenèse, carcinogénèse ou encore de vieillissement prématuré (**Valko *et al.*, 2006**).

### 5.2. carbonylation des protéines :

Les modifications des structures primaire, secondaire et tertiaire des protéines par les EOA sont à la base de la formation de dérivés protéiques carbonylés via plusieurs mécanismes incluant la fragmentation et l'oxydation des acides aminés (**Pincemail *et al.*, 1999**).

### 5.3. Peroxydation des lipides :

Les lipides et principalement leurs acides gras polyinsaturés comme les acides linoléiques ou arachidonique sont les cibles privilégiées des EOA et plus particulièrement des radicaux libres. Dans une première étape, ils se transforment en peroxydes lipidiques (ROOH) qui peuvent être mesurés au niveau plasmatique, Sous l'action de métaux de transition (fer, cuivre), les peroxydes lipidiques se décomposent ensuite en toute une série de sous-produits dont font partie les aldéhydes (**Pincemail *et al.*, 1999**). Les principaux marqueurs de l'oxydation lipidiques sont le malondéaldéhyde (MDA), les hydroperoxydes lipidiques, le 4-hydroxynonanal (4- HNE) (**Guichardant *et al.*, 2006**).

#### 5.4. Oxydation des glucides :

Le glucose peut s'oxyder dans des conditions physiologiques, en présence de traces métalliques, en libérant des cétoaldéhydes, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et OH•, qui entraîneront la coupure de protéines ou leur glycation par attachement du cétoaldéhyde (**Barnoud *et al.*, 2006**).

#### 6. Systèmes de défense antioxydante:

Pour se protéger des effets délétères des EOA, l'organisme dispose d'un ensemble complexe de défenses antioxydantes. Un antioxydant correspond à une substance qui peut, à faible concentration comparée aux substrats oxydables, supprimer ou empêcher l'oxydation de ceux-ci (**Gutteridge and Halliwell, 1990**). On distingue classiquement 2 catégories d'antioxydants: les antioxydants endogènes (enzymatiques) et les antioxydants exogènes (non enzymatiques), selon qu'ils soient produits ou non par l'organisme.

Les antioxydants endogènes se retrouvent sous forme d'enzymes produites par l'organisme telle que le superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase, toutes trois présentes dans le cytoplasme, le milieu extracellulaire et la mitochondrie. Ces enzymes jouent un rôle très important dans le maintien de la santé (**Baba et McGrath, 2008**).

Et les antioxydants exogènes sont fournis par l'alimentation. On retrouve le bêta-carotène (provitamine A), l'acide ascorbique (vitamine C), le tocophérol (vitamine E), le lycopène et les polyphénols.

##### 6.1. Système antioxydants enzymatique

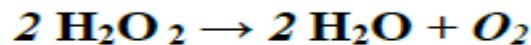
###### ➤ Les super oxydes dismutase (SOD)

La SOD est l'une des plus importantes enzymes cellulaires possédant une fonction antioxydante ; assurent l'élimination de l'anion superoxyde O<sub>2</sub>•- par une réaction de dismutation, en le transformant en peroxyde d'hydrogène et en oxygène (**Pincemail *et al.*, 2007**).



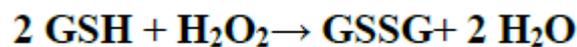
➤ **La Catalase**

La catalase est une enzyme tétramérique, chaque unité portant une molécule d'hème et une molécule de NADPH, Elles catabolisent les peroxydes d'hydrogènes en molécules d'eau pour prévenir la formation de radicaux hydroxyles (**Mates et al., 1999**). Cette enzyme est abondante dans le foie et les globules rouges. Elle se retrouve préférentiellement dans les peroxysomes et en plus faible quantité dans le cytosol (**Garait ,2006**).



➤ **La glutathion peroxydase (GPX)**

Les principales enzymes capables de détruire le peroxyde d'hydrogène sont les catalases a cofacteur fer et les glutathion peroxydases a cofacteur sélénium (**Favier ,2003**). La glutathion peroxydase (GPx) agit en synergie avec la SOD puisque son rôle est d'accélérer la dismutation du **H2O2** en **H2O** et **O2**. Lors de cette réaction deux molécules de glutathion réduit (GSH) sont oxydées en glutathion-disulfure (GSSG) (**Mates et al., 1999**).



## 6.2. Système antioxydants non enzymatique

➤ **Les caroténoïdes**

La plupart des caroténoïdes et vitamine A interagissent avec l'oxygène singulet et peuvent ainsi empêcher l'oxydation de plusieurs substrats biologiques dont les acides gras polyinsaturés (AGPI). Parmi d'autres caroténoïdes intéressants pour leurs propriétés antioxydantes, (**Center et al., 2000**). le caroténoïde le plus connu et étudié est le  $\beta$ -carotène, appelé aussi « pro-vitamine A » du fait de leur faible concentration dans l'organisme, leurs rôles antioxydants sont considérés comme faibles, mais complémentaires des systèmes principaux évoqués plus haut. Le  $\beta$ -carotène désactive l'oxygène singlet  $^1\text{O}_2$ , et piège les radicaux peroxydes  $\text{ROO}\cdot$  (**Krinsky, 1989**).

➤ **La vitamine E (Le tocophérol)**

La vitamine E ( $\alpha$ -tocophérol) est l'antioxydant liposoluble majeur des lipides. Sous le terme vitamine E est regroupée la famille des tocophérols ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ). Le caractère hydrophobe de la vitamine E lui permet de s'insérer au sein des acides gras de la membrane cellulaire et des lipoprotéines, où elle joue un rôle protecteur en empêchant la propagation de la peroxydation lipidique induite par un stress oxydant. Seuls  $\alpha$  et  $\delta$  tocophérols possèdent les propriétés antioxydantes les plus intéressantes (**Vertuani *et al.*, 2004**).

➤ **La vitamine C (acide ascorbique)**

L'acide L-ascorbique, ou vitamine C, est considérée comme le plus important antioxydant hydrosolubles présent dans les fluides intra- et extracellulaires. La vit C peut directement réagir avec des espèces réactives de l'oxygène comme HO• ou O<sub>2</sub>•. Elle peut recycler l' $\alpha$ -tocophérol pour aider à prévenir l'oxydation des lipides (**Vertuani *et al.*, 2004**).

➤ **Glutathion (GSH)**

Le glutathion est un tripeptide, il joue un rôle majeur dans la protection contre les altérations oxydantes des lipides, des protéines et des acides nucléiques. En situation de stress oxydant, son rôle protecteur et détoxifiant il résulte principalement de sa fonction de coenzyme des GPX.

Le GSH intervient également dans le cycle de régénération de 2 vitamines antioxydantes : la vitamine E et la vitamine C (**Powers et Jackson ,2008**).

➤ **Les oligoéléments**

Le cuivre (Cu), le zinc (Zn), le manganèse (Mn), le sélénium (Se) et le fer (Fe) sont des métaux essentiels dans la défense contre le stress oxydant. Toutes les enzymes antioxydantes requièrent un cofacteur pour maintenir leur activité catalytique. Ainsi, la SOD mitochondriale a besoin de manganèse, la SOD cytosolique de cuivre et de zinc, la catalase de fer et la GPX de sélénium (**Garait ,2006**).

## 7. Benzothiazole et effet antioxydant

Le benzothiazole est un composé hétérocyclique aromatique de formule chimique  $C_7H_5N_2S$ . Il est constitué d'un cycle thiazole fusionné avec un noyau benzène. Les 9 atomes des deux cycles sont coplanaires entre eux et avec leurs substituants éventuels, qui forment une classe de dérivés appelés *benzothiazoles*.

Si le composé en lui-même n'est pas très employé, il a beaucoup de dérivés. Quelques-uns sont présents dans la nature.

Certains dérivés industriels sont très utilisés comme additifs de produits commerciaux (pour la fabrication de biocides ou du caoutchouc synthétique et des pneus notamment). Certains d'entre eux sont hautement toxiques (tel que MBT/mercaptobenzothiazole).

Parmi les benzothiazoles naturels, on trouve la luciférine de luciole, une des molécules de la famille des luciférines, un groupe de composés émetteurs de lumière qu'on trouve chez certaines espèces capables de bioluminescence. Une partie de la molécule de la structure de la vitamine B1 a la forme du Benzothiazole (**Cressier et al., 2009**).

Plusieurs études ont été réalisées afin de comprendre les mécanismes thérapeutiques, et supposé qu'un lien direct entre une fonction thiol qui capture les radicaux et un groupe aromatique qui les piège par dégradation potentielle de la structure aromatique (**Joseph et al., 2014**).

## 1. Cancer et stress oxydatif

Le développement du cancer est un processus complexe comprenant des modifications cellulaires et moléculaires induites par divers stimuli endogènes et exogènes

(Pham-Huy *et al.*, 2008). généralement, le stress oxydant (ou ERO) est directement lié aux processus de cancérogénèse par les lésions de l'ADN qu'ils créant l'activation des pro-carcinogènes en carcinogènes, amplifiant les signaux de prolifération et inhibant les antioncogènes comme la protéine p53 (Valko *et al.*, 2007).

Par contre, à un stade plus avancé d'évolution de la carcinogénèse, les radicaux libres serviront inversement pour les NK (*Natural Killer*) lymphocytes à tuer les cellules tumorales (Valko *et al.*, 2006).

## 2. Le vieillissement cellulaire et stress oxydatif

Le vieillissement est la perte progressive de la fonction des tissus et organes au fil du temps. La théorie radicalaire du vieillissement, plus tard nommé comme théorie du stress oxydatif du vieillissement, se fonde sur l'hypothèse sur la base des dommages structuraux que les pertes fonctionnelles associées à l'âge sont dues à l'accumulation d'éléments oxydés et à leurs conséquences sur l'organisme comme la peroxydation lipidique ou la carbonylation des protéines (Liguori *et al.*, 2018).

Selon Bulteau ,(2006) La mitochondrie a été désignée comme responsable du vieillissement cellulaire car elle est source des ERO mais est également leur cible préférentielle subissant ainsi toutes leurs actions délétères. Elles accumulent les mutations sur l'ADN mitochondrial ce qui altère leur morphologie, leur fonctionnement et empêche leur renouvellement.

Au sein d'un organisme âgé, le taux de mutations est plus élevé. Le fonctionnement des phosphorylations oxydatives est altéré au sein des mitochondries ce qui entraîne une surproduction d'ERO. Ces derniers agissent sur l'ADN mitochondrial et provoquent des mutations ce qui enclenche un cercle vicieux et participe au vieillissement cellulaire.

### 3. Le diabète et stress oxydatif

Le diabète sucré (type 1 et 2) est une maladie métabolique associée à une formation accrue de radicaux libres et une diminution de défense antioxydant (Liguori et al., 2018) l'hyperglycémie active plusieurs voies responsables d'un stress oxydant et de la surproduction d'ERO. Il est intéressant de noter que les ERO peuvent participer à l'installation du diabète par une destruction des cellules bêta du pancréas, cellules sécrétrices d'insuline, ainsi qu'une altération de l'action de l'insuline ce qui peut être un facteur déclenchant diabète (Bonfont-Rousselot et al., 2004).

### 4. Maladies neurologiques et stress oxydatif

Le stress oxydatif a été étudié dans le cadre de maladies neurologiques telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson. Si le cerveau est si sensible au stress oxydant c'est parce qu'il s'agit d'un tissu riche en acide gras polyinsaturés, sujets à la peroxydation lipidique. De plus, chez l'Homme, certaines régions du cerveau sont constituées de tissus riches en fer ce qui augmente la probabilité de production d'ERO (Tissier, 2011).

#### 4.1. Maladies d'alzheimer

Selon Poprac, (2017), La maladie d'Alzheimer est liée à l'accumulation du peptide neurotoxique  $\beta$ -amyloïde capable de former des plaques amyloïdes, est due au stress oxydatif et joue un rôle important dans les processus neurodégénératifs.

La pathogenèse de la MA est également liée à un déficit en neurotransmetteur, l'acétylcholine, chez cerveau qui a été attribué à l'activité altérée de l'acétylcholinestérase, l'enzyme qui convertit l'acétylcholine en choline et en acétate. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase représentent seul traitement actuellement approuvé pour le traitement de la MA, dont le but est d'augmenter la biodisponibilité de l'acétylcholine dans les zones clés de la mémorisation dans cerveau.

### 5. Maladies cardiovasculaires et stress oxydatif

La maladie cardiovasculaire (MCV) une des principales causes de morbidité et de mortalité chez les personnes âgées à une étiologie multifactorielle associée à une variété de facteurs de risque pour son développement, notamment l'hypercholestérolémie. Des données de recherche ont fourni des preuves précieuses démontrant le rôle du stress oxydatif dans un certain nombre de maladies cardiovasculaires telles que l'athérosclérose, l'ischémie et l'insuffisance cardiaque (Pham-Huy et al., 2008).

## 5.1. Maladies cardiaque

### ➤ insuffisance cardiaque

selon **Tsutsui ,(2001)**, Une production chronique d'ERO au sein de la mitochondrie des cellules cardiaques provoque des dégâts sur l'ADN mitochondrial et l'accumulation de mutations induit des dommages cellulaires aboutissant à des remodelages cardiaques importants. Ces processus interviendraient dans certaines pathologies cardiaques comme les cardiomyopathies hypertrophiques, les cardiomyopathies dilatées, les blocs de conduction ou encore les infarctus chez l'Homme.

## 5.2. Maladies vasculaires

### ➤ L'athéroxélerose

Il s'agit d'une pathologie qui affecte essentiellement l'espèce humaine ; une pathologie inflammatoire chronique multifactorielle qui se caractérise par un épaississement de la paroi des artères au niveau de l'intima. Nous ne nous attarderons pas dessus mais il faut savoir que les ERO et le processus de stress oxydatif sont directement impliqués dans la pathogénie de cette maladie (**Stentz et al., 2004**).

Les lipoprotéines (LDL) oxydées par les neutrophiles activés sont reconnues et phagocytées par les macrophages (**Daugherty et al., 1994**). Les LDL oxydées s'accumulent dans le macrophage et forment une cellule spumeuse ce qui constitue l'initiation de la formation des plaques d'athérome (**Babior ,2000**). Une surproduction d'ERO intervient dans l'activation des cellules impliquées dans l'athérosclérose, dans la formation et dans la progression de la lésion (on pourra citer l'intervention de la NADPH oxydase vasculaire par exemple) (**Beaudeux et al., 2006**).

## 6. Maladies oculaires et stress oxydatif

Le stress oxydatif a été impliqué dans la pathogénèse de plusieurs affections oculaires telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge, la cataracte en modifiant divers types de cellules de l'oeil, photochimiquement ou non-photochimiquement sensible (**Pham-Huy et al., 2008**).

### 6.1. La cataracte

Chez l'Homme, de nombreux facteurs de risques d'apparition de la cataracte ont été découverts (le sexe, l'âge, le poids, la consommation d'alcool ou de tabac, le diabète...). L'âge reste le plus important (**Vinson ,2006**). Sous l'action des radicaux libres, les protéines cristallines du cristallin peuvent se réticuler et s'agréger, entraînant la formation de cataractes. Dans la rétine, une exposition prolongée aux radiations peut inhiber la mitose dans l'épithélium pigmentaire rétinien et les choroïdes, endommager les segments extérieurs du photorécepteur ce qui a été attribuer à une peroxydation lipidique (**Pham-Huy et al., 2008**).

## 7. Maladies inflammatoires et stress oxydatif

Il existe maintenant des preuves substantielles que les maladies inflammatoires telles que l'arthrose est caractérisée par une inflammation chronique mais aussi par un stress oxydant systémiques et locaux.

### 7.1. L'arthrose

L'arthrose est un phénomène inflammatoire articulaire et un déséquilibre entre la synthèse et la dégradation du cartilage et de l'os sous-chondral au cours duquel des ERO sont formées à partir des cellules inflammatoires présentes, des synoviocytes activées, des cellules endothéliales et des chondrocytes. Les ERO sont essentiellement produits par la NADPH oxydase et les NOS inductible et endothéliales. On assiste alors à la dégradation du collagène et des protéoglycanes, à l'augmentation de la synthèse des métalloprotéases (néoformation, activation des métalloprotéases inactives et inhibition des inhibiteurs de leur synthèse) et à l'apoptose des chondrocytes signant la mort du cartilage (**Jungbluth ,2008**).

Les molécules utilisées dans ce travail proviennent du laboratoire de pharmacologie et phytochimie, université de Jijel, les procédures de synthèse et l'évaluation de l'activité pharmacologique de ces molécules font l'objet de l'article scientifique « Synthesis, characterization and biological évaluation of benzothiazoles and tetrahydrobenzothiazoles bearing urea or thiourea moieties as vasorelaxants and inhibitors of the insulin releasing process » (Harrouche et al., 2016).

## 1. MATERIEL

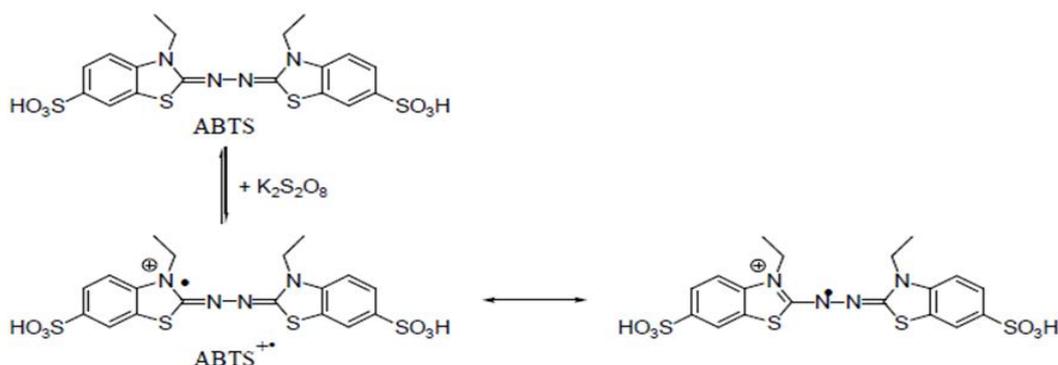
Le matériel expérimental et les réactifs utilisés durant le travail pratique sont rapportés en (Annexe1).

## 2. METHODES

La plupart des tests antioxydants consistent à étudier la disparition ou la formation d'un produit spécifique dans un milieu soumis à un stress oxydant. Cependant, chaque test permet d'étudier l'inhibition d'une seule espèce oxydante ou bien la protection d'une seule cible à la fois.

### 2.1. Mesure de l'activité antioxydante par le test ABTS :

Lors de la mise en œuvre de ce test, l'ABTS incolore est préalablement oxydé avec du persulfate de potassium ( $K_2S_2O_8$ ) pour former le radical cationique  $ABTS^{+\bullet}$  de coloration bleu-vert (Figure 4). L'addition d'un composé antioxydant engendre la réduction du radical  $ABTS^{+\bullet}$  en ABTS. L'activité antioxydante est déterminée par la décoloration de la solution et s'exprime par le pourcentage de réduction de l'absorbance à 734 nm, longueur d'onde à laquelle le radical  $ABTS^{+\bullet}$  présente une bande d'absorption caractéristique (Sarr et al., 2015).



**Figure 4 :** Formation du radical cation  $ABTS^{+\bullet}$  à partir de l'ABTS (Moon et Shibamoto, 2009).

L'antioxydant radicalaire des dérivés de benzothiazole a été mesuré en utilisant le test de décoloration par cations radicalaires ABTS, comme décrit par **Re et al., (1999)**.  $ABTS \cdot +$  a été produit par la réaction entre 7 mM d'ABTS dans de l'eau et 2,45 mM de persulfate de potassium, puis incubé à l'obscurité à la température ambiante pendant 12-16h avant utilisation.

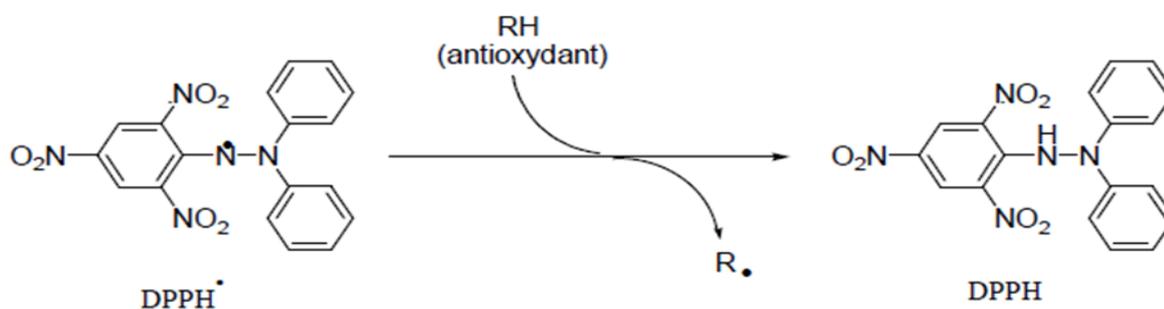
La solution de  $ABTS \cdot +$  a ensuite été diluée avec le méthanol pour obtenir une absorbance de 0,700 à 734 nm.

Dans ce test 100  $\mu$ l des composés H51,H52,H53,H57,H511 , à différentes concentrations (5 ; 10 ; 50 ; 100 ; 500 ; 1000 $\mu$ g/ml) est ajouté à 900 $\mu$ l de la solution  $ABTS \cdot +$ . [L'acide ascorbique, utilisé comme antioxydant de référence et un control (méthanol + $ABTS \cdot +$ ) ont également été testés à ces mêmes concentrations]. La lecture de l'absorbance a été faite au bout de 30 minutes au spectrophotomètre à 734 nm. Trois réplicats ont été effectuées pour chaque concentration testée (n=3).

L'activité anti-radicalaire a été exprimée également sous forme d' $EC_{50}$  ( $\mu$ g/ml), la concentration nécessaire pour provoquer une réduction de 50% du radical  $ABTS \cdot +$ .

## 2.2. Mesure de l'activité antioxydante par le test DPPH

Le test DPPH repose sur la théorie qu'un donneur d'hydrogène est un antioxydant. Le radical DPPH $\cdot$ , de coloration violette et qui présente une bande d'absorption caractéristique à 517 nm, accepte l'hydrogène qui est cédé par l'antioxydant pour former le DPPH (Figure 5). L'effet de l'antioxydant est proportionnel à la disparition du radical DPPH $\cdot$  et à la décoloration de la solution du violet au jaune. L'activité antioxydante s'exprime par le pourcentage de réduction de l'absorbance à 517 nm (**Sarr et al., 2015**).



**Figure 5** : Réaction entre le DPPH $\cdot$  et le composé antioxydant pour former le DPPH (**Moon et Shibamoto ,2009**).

La capacité de piégeage du radical libre (DPPH) a été mesurée comme elle a été décrite par **Brand et al., (1995)**. Le DPPH a été préparé par solubilisation de 1.2 mg de DPPH dans 50ml du méthanol au jour de la manipulation. Brièvement, à 100 µl des composés à différentes concentrations (5 ;10;50;100;500;1000µg/ml) est ajouté 900 µl de la solution méthanolique de DPPH. L'acide ascorbique, utilisé comme antioxydant de référence et un control contenant du méthanol et DPPH ont également été testés à ces mêmes conditions.

Après agitation, La lecture de l'absorbance a été faite au bout de 30 minutes au spectrophotomètre à 517 nm. Deux répliques ont été effectuées pour chaque concentration testée (n=2).

L'activité anti-radicalaire a été exprimée également sous forme d'EC<sub>50</sub> (µg/ml), la concentration nécessaire pour provoquer une réduction de 50% du radical DPPH°.

Dans les deux tests, le pourcentage de réduction a été déterminé selon la relation suivante :

$$PI = \frac{A_0 - A_1}{A_0} \times 100$$

A<sub>0</sub> : absorbance de la solution d'ABTS+• ou de DPPH• pure

A<sub>1</sub> : absorbance de la solution d'ABTS+• ou de DPPH• après ajout de la molécule testée à une concentration donnée et après un temps donné.

Seules les molécules qui ont présenté une activité considérable dans le teste de DPPH et ABTS, ont été évaluées pour la suite des testes.

### 2.3. Détermination de l'activité chélatrice du fer

La chélation du fer est basée sur l'inhibition de la formation du complexe Fe<sup>2+</sup>-ferrozine. Pour évaluer le pouvoir chélateur d'un composé donné, le composé stabilisant le plus utilisé est la ferrozine qui forme avec le fer libre, présent dans un milieu réactionnel, un complexe ferrozine-Fe<sup>2+</sup>de couleur violette intense. La quantification de ce complexe par spectrophotométrie à 562 nm dans un milieu de concentration connue en fer, renseigne sur la quantité de fer non chélatée et donc sur la capacité des composés à chélater cet élément. Plus la coloration de la solution contenant le composé testé est claire, plus le pouvoir chélateur est important (**Zhao ,2006**).

Suivant le protocole décrit par **Dinis et al., (1994)**, un volume de 100µl des composés à une concentration (1000µg/ml) est ajouté à 100 µl de FeSO<sub>4</sub> et 450 µl de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (100 mM). Après une agitation vigoureuse et un repos de 5min, 100 µl de ferrozine sont ajoutés. L'EDTA utilisé comme un antioxydant de référence a été également testé à ces mêmes conditions.

Le mélange est laissé au repos pendant 10 min à température ambiante et l'absorbance est mesurée à 562 nm. Les résultats permettent de calculer le pourcentage d'inhibition comme décrit précédemment pour le DPPH et ABTS. Trois répliquas ont été effectuées pour chaque concentration testée (n=3).

#### **2.4. Peroxydation lipidique *in vitro***

L'étude a été menée sur trois souris *Swiss albinos* femelles, provenant de l'institut Pasteur d'Alger, (Algérie). Les souris sont maintenues dans l'animalerie de l'Université de Jijel dans des conditions standards, une température ambiante de 22°C, une humidité relative de 60 % et à un cycle de lumière/obscurité de 12 /12 h. Les souris ont été placées dans des cages en plastique. Elles ont accès libre à la nourriture et à l'eau.

Le sacrifice des souris a été réalisé en utilisant le chloroforme (**Saiah et al., (2017)**), après dessiccation les cerveaux sont prélevés et l'homogénat des trois cerveaux a été préparé immédiatement.

##### ***Préparation de l'homogénat du cerveau***

La préparation de la fraction tissulaire a été effectuée selon la méthode de (**Sanmugapriya et Venkataraman ,2006**). Nous avons rincé les cerveaux avec le tampon phosphate (pH=7,4), ensuite nous avons homogénéisé les cerveaux en ajoutant 10 volumes de tampons phosphate (0.1M, PH 7.4) contenant de KCl (1.17%). Le broyage a été effectué à l'aide d'une seringue manuellement, puis l'homogénat a été centrifugé à 3000 tours/min pendant 15 min. Le surnageant ainsi obtenu est utilisé pour l'induction de peroxydation lipidique et oxydation du GSH *invitro*.

##### ***Induction de la peroxydation lipidique et l'oxydation du GSH***

Nous avons utilisé le modèle d'exposition du GSH du cerveau *in vitro* au FeCl<sub>3</sub>, FeSO<sub>4</sub>, et le Pb ; Pour cela on a mélangé 600 µl d'homogénat, 150µl FeCl<sub>3</sub>, 150µl FeSO<sub>4</sub> ,50µl Pb, 100µl (H51, H511, Quercétine, AA, méthanol et DMSO pour le contrôle), on a incubé 60min à 37°C. (**ahmed et al., 2013**).

### 2.4.1. Effet des dérivées de benzothiazole sur la peroxydation lipidique

Le MDA est un produit de réaction de peroxydation lipidique qui se forme lors de l'attaque des lipides polyinsaturés par des espèces réactives de l'oxygène. Dans notre étude, le taux du MDA tissulaire a été évalué selon la méthode d'**Okhawa et al., (1979)**.

Le dosage repose sur la formation en milieu acide et à chaud (100°C) entre le MDA et l'acide thiobarbiturique (TBA) d'un complexe coloré qui absorbe à 532 nm.

Pour cela, 0.4 ml de la fraction cytosolique déjà incubé a été ajouté à 1.5 ml de la solution contenant ; 5% d'acide trichloracétique (TCA) 0.125% d'acide thiobarbiturique (TBA), et 0.52% d' HCl. Après incubation au bain marie à 100°C durant 60 minutes puis refroidissement, le mélange est ensuite centrifugé pendant 15 minutes à 3000 tours /min. L'absorbance du surnageant est mesurée à 532 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions. La concentration du MDA dans l'échantillon est exprimée en nmole/ml.

### 2.4.2. Effet des dérivées de benzothiazole sur l'oxydation du glutathion

Le dosage du glutathion a été réalisé selon la méthode d'**Ellman (1959)**. Le principe de ce dosage repose sur la mesure de l'absorbance de l'acide 2-nitro-5-mercaptopurique. Ce dernier résulte de la réduction de l'acide 5,5'-dithio-bis-2-nitrobenzoïque (réactif d'Ellman, DTNB) par les groupements (-SH) du glutathion.

Pour ce dosage , 20 µl de DTNB à 0.01 M, 0.5ml de tampon phosphate (pH=8) ont été ajoutés à 500 µl de la solution incubée. Le mélange a été incubé pendant 20 minutes à 25°C et la densité a été ensuite mesurée à 412 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions. Le taux du GSH a été déduit à partir d'une gamme d'étalonnage préparée dans les mêmes conditions que le dosage de glutathion, et les concentrations sont exprimés en µg de glutathion par ml d'homogénat (Annexe 2).

## 2.5. Etude *insilico* des molécules étudiées

Nous avons utilisé le serveur de prédiction de la barrière hémato-encéphalique en ligne 'BBB predictor' sur les molécules testées (H41, H411, H51, H511, H52, H53, H57) et la molécule de référence (acide ascorbique) en appliquant l'algorithme Adaboost avec deux bases de données ; MACCS et Pubchem (2).

## 2.6. Analyse statistique

Les résultats numériques et graphiques sont représentés sous forme de moyenne  $\pm$ erreur standard. L'étude statistique a été réalisée par le logiciel GraphPade. On a utilisé le teste de one-way-ANOVA et le test tuky pour la comparaison entre les groupes. L'équation Asymetric sigmoidal, 5PL, X (log concentration) a été utilisé pour la détermination de l'EC50. Le seuil de signification est défini supérieur à 95% ( $p < 0.05$ ),

( $P > 0.05$ ), désigne effet non significatif

( $P < 0.01$ ), désigne effet très significatif \*\*

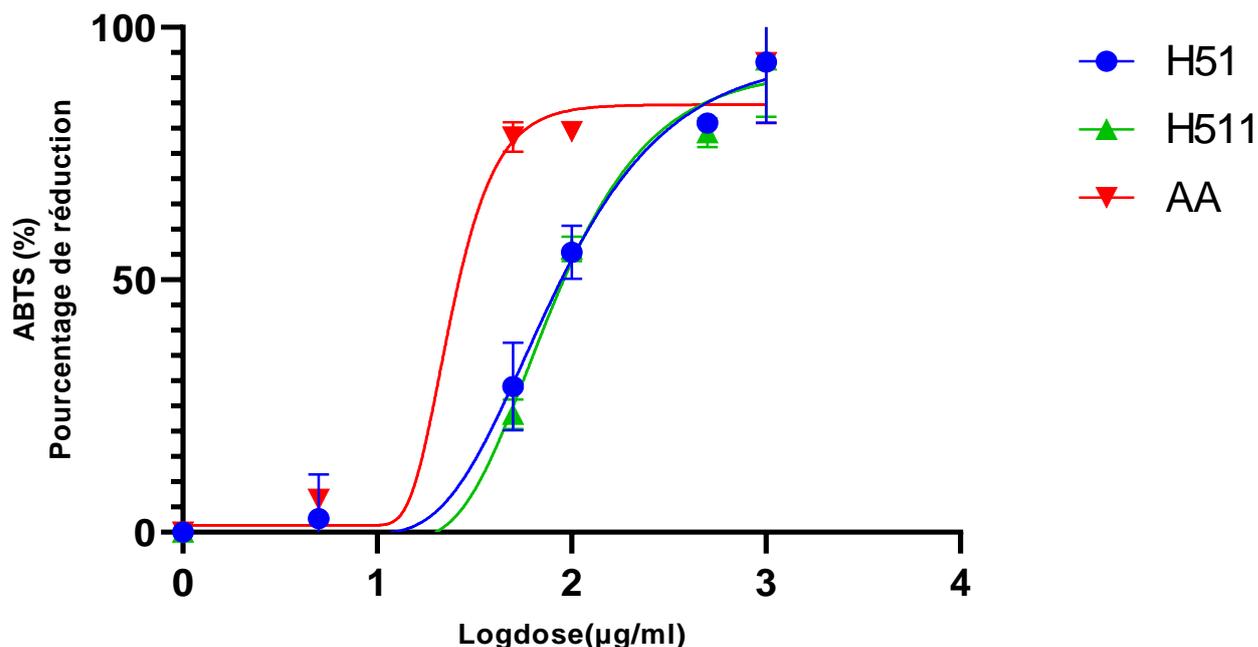
( $P < 0.001$ ), désigne effet hautement significatif \*\*\*

( $P < 0.0001$ ), désigne effet très hautement significatif \*\*\*\*

### 1. Piégeage du radical ABTS par des dérivés de benzothiazoles :

Le calcul du pourcentage de réduction du radical ABTS, permet de tracer les courbes de la **Figure**

D'après les résultats présentés dans la (**figure 6**), il semble que le pourcentage de réduction du radical libre augmente avec l'augmentation de la concentration soit pour l'acide ascorbique ou pour les différents composés.



**Figure 6** : Pourcentage de réduction du radical libre ABTS par H51 ,H511 et l'acide ascorbique à différents concentrations.

Nous avons remarqué que le pourcentage de réduction du radical libre pour les composés

(H511, H51) était inférieur à celui de l'AA pour toutes les concentrations utilisées. Pour une concentration de 100 µg/ml l'AA a révélé un pourcentage de réduction d'ABTS de 79,41 %. Pour les composés (H51, H511), à la concentration de 500 µg /ml, le pourcentage réduction de ABTS est de 79,46 %.

Par la méthode de la régression non linéaire nous avons pu déduire graphiquement les valeurs d'EC50 des composés (AA, H51, H511, H52, H53, H57,H411 ,H41).

**Tableau 2** : Les EC50 des composés (H51, H511, AA) du test de piégeage du radical ABTS.

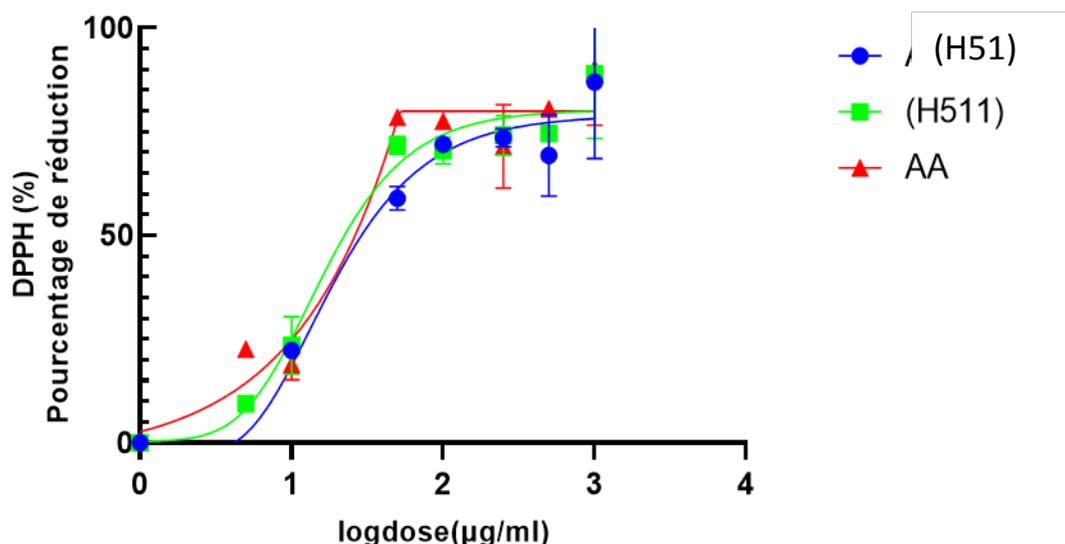
Composé	EC50 ± Ecart type (µg /ml)
H51	80,45 ± 1,07
H511	80,86 ± 1,05
AA	24,37 ± 1,95
H52	ND
H53	ND
H57	ND
H411	ND
H41	ND

D'après les résultats présentés dans le **tableau 2**, l'EC50 obtenu pour l'acide ascorbique

$24.37 \pm 1.95$  µg /ml, utilisé comme une molécule de référence, est inférieur mais comparable à ceux des composés H51, H511 qui ont présenté un EC50 de l'ordre de  $80.45 \pm 1.07$  µg /ml,  $80.86 \pm 1,05$  µg /ml respectivement. Par contre les composés (H52, H53, H57, H411, H41) n'ont présenté aucune activité réductrice de l'ABTS, l'EC50 dans ce cas est notée comme non définie (ND).

## 2. Piégeage du radical DPPH par les dérivés des benzothiazoles :

Les résultats obtenus lors du test de mesure de la réduction du radical DPPH par AA , H511, H51, à différentes concentrations sont présentés dans **la figures (7)**.



**Figure 7** : Pourcentage de réduction du radical libre DPPH par H51, H511 et l'acide ascorbique à différentes concentrations.

Les résultats ont révélé que les trois composés possèdent une activité anti-radicalaire concentration- dépendante. Le premier constat de ces résultats montre que le pourcentage de réduction du radical DPPH a été supérieur à 80% à une concentration inférieure à 500 µg /ml pour l'AA, 74,11% à la concentration de 250 µg /ml pour H51 et 80,55% à la concentration de 500 µg /ml pour H511.

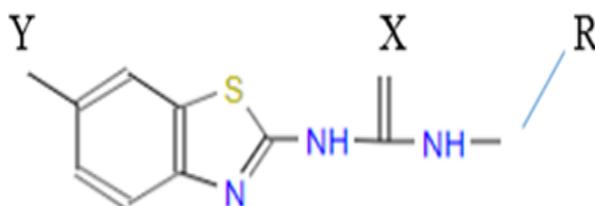
Par la méthode de la régression non linéaire nous avons pu déduire graphiquement les valeurs d'EC50 des composés (AA, H51, H511, H52, H53, H57, H411, H41).

**Tableau 3** : Les EC50 des composés (H51, H511, AA, H52, H53, H57, H41, H411) du test de piégeage du radical DPPH.

Echantillon	EC50 ± Ecart type (µg /ml)
H51	18,72 ± 1.12
H511	16,13 ± 1.10
AA	17,96 ± 1.31
H52	ND
H53	ND
H57	ND
H411	ND
H41	ND

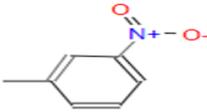
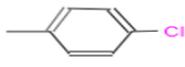
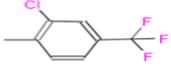
L'activité réductrice des composés H51, H511 et l'AA a enregistré une bonne inhibition de 50% de radicaux libre (IC50) de l'ordre de (18,72 ± 1.12), (16,13 ± 1.10), et (17,96 ± 1.31) respectivement pour H511, AA et H51. par contre les composés (H52, H53, H57, H411, H41) n'ont présenté aucune activité réductrice de DPPH, l'EC50 dans ce cas est notée comme non définie (ND).

Les structures des molécules à tester H511, H51, H52, H53, H57 et H41 sont présentés dans le tableau (4).



**Figure 8** : La structure primaire des molécules

**Tableau 4** : Les différentes substitutions de la molécule mère

Molécule	Y	X	R
H41	Br	S	
H51	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	S	
H511	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	S	
H57	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	
H52	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H53	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

Dans les deux tests le pouvoir antioxydant des composés H51 et H511 est supérieur à celui de leurs homologues H52, H53, H57, H41, ceci est dû probablement à la différence des substitutions entre les différentes molécules (**tableau 4**). H41 par exemple possède une structure identique à celle de H511 avec une simple substitution de groupement éthyle en Br en position Y. par contre, les molécules H52, H53 et H57 possèdent une fonction éthyle en position Y mais manquent la fonction thiol en position X ; cette dernière est substituée par une fonction urée. On a constaté que les molécules actives de cette série, H511 et H51 possèdent simultanément une fonction thiol à la position X et une fonction éthyle à la position Y (**tableau 4**) indiquant ainsi que l'activité antioxydante est due principalement à la présence simultanée des fonctions thiols et éthyle sur la structure mère (**figure 8**).

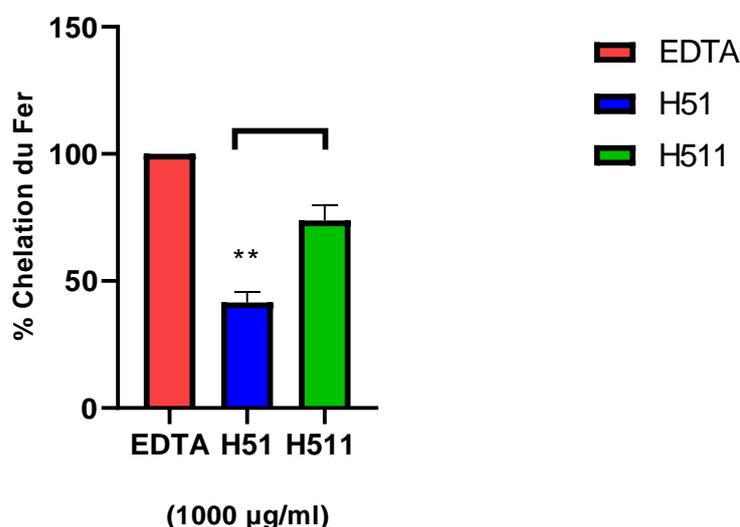
Les résultats obtenus sont en accord avec ceux rapportés par Prouillac ,(2006) que l'addition d'un quelconque groupement (amide, thiol, éthyle ...) permet d'augmenter les propriétés antioxydantes. Prouillac ,(2009) ont déclaré que les dérivés thiol possèdent une capacité à piéger les radicaux

libres (DPPH· ; ABTS·+ ; OH) et au sein de chaque famille, et notamment des familles thiol et aminothiols, les motifs dérivés du thiadiazole sont toujours plus actifs que les dérivés du benzothiazole.

De plus, en accord à notre proposition, **Rodriguez-Bernaldo (2010)** ont rapporté que généralement la présence des groupements éthyle et thiol augmente le pouvoir antioxydant, donc l'effet anti-radicalaire n'est pas seulement dose-dépendant mais également structure-dépendant.

### 3. Evaluation de l'activité Chélatrice du fer

L'activité de chélation de fer par les composés (H51, H511, EDTA) a été menée par la méthode de **Dinis et al., (1994)**.



**Figure 9** : pourcentage de l'activité chélatrice (%) des composés (H511, H51, EDTA). Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  S.E.M (n=3). \*  $p < 0.05$  ; \*\*  $p < 0.01$  ; \*\*\*  $p < 0.001$  comparé avec le contrôle positif (EDTA).

Selon les résultats obtenus dans cette étude (**figure 9**), on constate que la meilleure activité chélatrice est celle de l'H511 (73,87%). Le composé H51 exerce un effet considérable mais significativement inférieur à celui enregistré par H511 (41,51%) ( $p < 0.01$ ).

Chimiquement le chlore  $\text{Cl}_2$  réagit avec la plupart des éléments, métaux et non-métaux, en formant des chlorures où l'élément est à un degré d'oxydation élevé. Ainsi, avec le fer, il forme le chlorure de fer(III)  $\text{FeCl}_3$  (**1**).

L'activité importante de H511 est dû probablement à la présence de la fonction Cl .H51 par exemple possède une structure identique à celle de H511 avec une simple substitution de Cl en position R. D'ailleurs, ces travaux montrent que les composés en fonction thiol ne pourraient pas chélater des métaux de transition a une activité avancé si ces derniers ne possèdent pas les groupes fonctionnels nécessaires pour l'activité chélatrice.

L'activité chélatrice des métaux de transition comme le fer et le cuivre impliqués dans la génération de radicaux libres peuvent prévenir les oxydations des macromolécules. Ces chélateurs forment des composés de coordination avec les métaux en inhibant ainsi le cycle redox du métal ou forment des complexes métalliques insolubles (**Ferrali et al., 1997**).

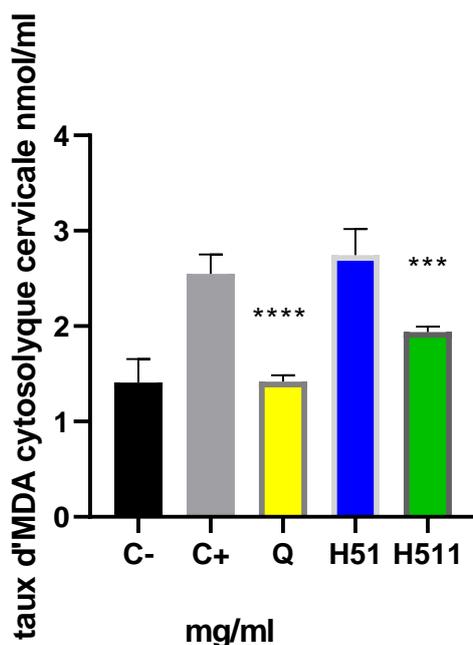
Selon **Tissier ,(2011)**, le cerveau est si sensible au stress oxydant c'est parce qu'il s'agit d'un tissu riche en acide gras polyinsaturés, sujets à la peroxydation lipidique. De plus, chez les souris, certaines région du cerveau sont constituées de tissus riches en fer ce qui augmente la probabilité de production d'ERO par la réaction de fenton.

#### **4. Effet des dérivés de benzothiazole sur la peroxydation lipidique**

La peroxydation lipidique est le processus de dégradation oxydative des acides gras polyinsaturés des membranes biologiques qui provoque une altération de la fonction membranaire, une détérioration de l'intégrité structurale, une diminution de la fluidité et l'inactivation d'un certain nombre de récepteurs protéiques et d'enzymes liées aux membranes (**Sibi et al., 2016**). Au cours de ce processus, un grand nombre de sous-produits sont formés qui affectent un site loin de la zone de leur génération, parmi ces dérivés toxiques, le MDA est le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique, à une demi-vie plus longue que celle des radicaux libres. Il diffuse facilement et peut former des liaisons avec les bases d'ADN, il est lui-même mutagène (**Milane ,2004**).

L'absorbance du surnageant est mesurée à 532 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions. La concentration du MDA dans l'échantillon est exprimée en nmole/mg d'homogénat, obtenues par l'équation suivante : **MDA=DO×10/1.56**

La figure 10 représente les variations des taux du MDA cytosolique dans l'homogénat du cerveau incubé *invitro* avec le FeSO4 et le Pb en présence de ; la quercétine, H51, H511.



**Figure 10 :** Variations des taux du MDA *in vitro*, en présence de ; H51, H51, et la Quercétine (n=5).

Le modèle d'exposition au  $\text{FeCl}_3/\text{FeSO}_4$ , et le Pb a altéré considérablement la concentration du MDA du cerveau *in vitro*. D'après les résultats qu'on a obtenus et analysés, on a constaté une différence significative du taux de MDA entre le control- et le control+ de l'ordre de ( $1.40 \pm 0.0004$ ,  $2.54 \pm 0.0004$ ) respectivement, ( $p < 0.0004$ ).

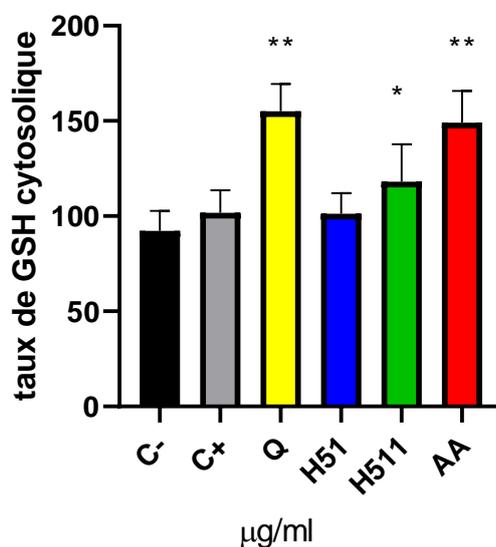
En présence de la molécule H51 il n'y a pas une signification par rapport au control+ ( $2.74 \pm 0.47$  et  $2.54 \pm 0.74$ ) respectivement, alors qu'en présence de la molécule H511 et la molécule de référence, quercétine il y a une diminution hautement significative par rapport au control+ ( $1.93 \pm 0.03$  et  $1.53 \pm 0.0005$ ) respectivement ( $p < 0.01$ ).

La quercétine a empêché la peroxydation lipidique et donc protégé les membranes de l'effet prooxydant provoqué par le  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{FeSO}_4$ , Pb. La molécule H511 à son tour a présenté un très bon effet antioxydant traduit par la diminution de la peroxydation lipidique, cet effet est dû probablement à la synergie de la fonction thiol avec la fonction éthyle plus l'activité de chélation de fer, alors que l'inefficacité de la molécule H51 est possible due à l'absence de cette activité de chélation.

### 5. Effet des dérivés de benzothiazole sur l'oxydation du glutathion

La cellule dispose pour sa protection du glutathion, thiol intracellulaire vital qui constitue un acteur essentiel de la défense antioxydante cellulaire en se liant par son pôle SH aux métabolites toxiques. Il joue son rôle antioxydant également en synergie avec les enzymes antioxydantes telle que la Gpx et la GST (Kebba ,2006). Le GSH est la première ligne des mécanismes de défense cellulaire contre les dommages oxydatifs (El-Missiry *et al.*, 2001).

Les variations des taux du GSH cytosolique cérébrale obtenue par l'étude in-vitro en présence de H51, H511, l'acide ascorbique, et la quercétine sont présentées dans la figure 11.



**Figure 11:** Variation des taux du GSH cytosolique cervicale *in vitro*, en absence et en présence de; la quercétine, H51, H511, et AA *in-vitro* (n=5).

Le modèle d'exposition au FeCl<sub>3</sub>, FeSO<sub>4</sub>, et le Pb n'a pas altéré la concentration du GSH du cerveau *in vitro*, où nous n'avons pas constaté une différence significative du taux de GSH entre le control- et le control+ (92.28±0.64 et 101.71±0.64) respectivement (p>0.5).

On constate que H511 (118.111±0.41) a exercé un effet mieux que celui de l'H51 (101.311±0.41). Les composé H511 et H51 ne présente pas une signification par rapport au contrôles (p≤0.5).

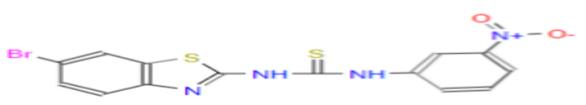
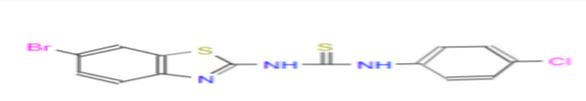
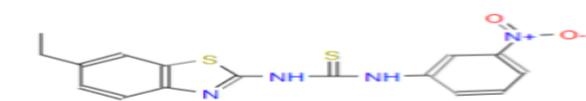
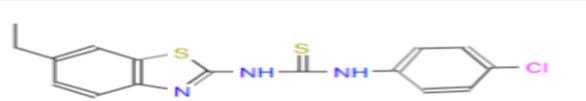
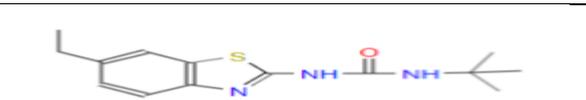
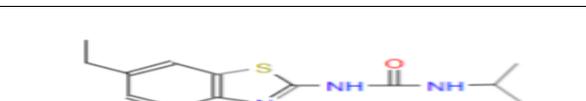
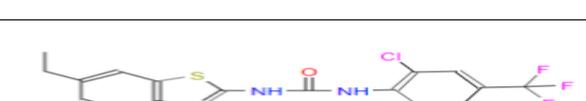
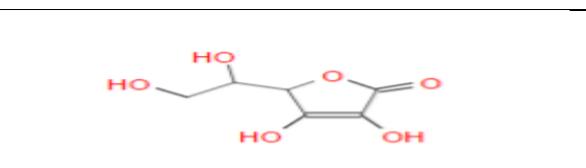
Cependant les molécules de référence, la quercétine et l'acide ascorbique ont augmenté le taux de GSH de manière hautement significative par rapport au control - et control + ( $155.071 \pm 0.01$  et  $149.044 \pm 0.02$ ), ( $p \leq 0.01$ )

L'augmentation significative de l'activité protectrice de la fonction thiol du GSH pendant l'incubation avec les molécules de référence, quercétine et acide ascorbique, prouve que ces molécules protègent en général le GSH du cerveau, indépendamment aux effets prooxydantes du  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{FeSO}_4$ , et le Pb par-ce-qu'il n'y a pas différence significative entre le control- et le control+.

### **6. Evaluation de la capacité des molécules brutes de franchir la barrière hémato-encéphalique (étude insilico):**

La barrière hémato-encéphalique (BBB) est une séparation du sang en circulation et du liquide céphalorachidien (LCR) dans le système nerveux central (SNC). Il se produit le long de tous les capillaires et consiste en des jonctions serrées autour des capillaires qui n'existent pas dans la circulation normale. Les cellules endothéliales limitent la diffusion d'objets microscopiques (bactéries, par exemple) et de grosses molécules hydrophiles dans le LCR, tout en permettant la diffusion de petites molécules hydrophobes ( $\text{O}_2$ , hormones,  $\text{CO}_2$ ). Les cellules de la barrière transportent activement des produits métaboliques tels que le glucose à travers la barrière avec des protéines spécifiques(2). Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau suivant:

Tableau 5 : Molécules testés et scores de passage par la barrière hémato-encéphalique

		MACCS	Adaboost
H41		<b>BBB+</b> Score=5.231	<b>BBB+</b> Score=3.838
H411		<b>BBB+</b> Score=4.559	<b>BBB+</b> Score=11.592
H51		<b>BBB+</b> Score=3.780	<b>BBB+</b> Score=0.251
H511		<b>BBB+</b> Score=2.690	<b>BBB+</b> Score=8.005
H52		<b>BBB+</b> Score=3.796	<b>BBB+</b> Score=0.251
H53		<b>BBB+</b> Score=3.043	<b>BBB+</b> Score=9.911
H57		<b>BBB+</b> Score=5.392	<b>BBB+</b> Score=15.883
AA		<b>BBB+</b> Score=1.466	<b>BBB+</b> Score= 3.246

D'après le serveur de prédiction BBB en ligne on observe que les molécules testés ont une capacité de franchir la barrière hémato-encéphalique avec de différents scores; plus que le score est grand plus la chance des molécules à franchir la barrière hémato-encéphalique augmente. Cela nous permet de connaître les molécules qui peuvent produire un effet au niveau du cerveau et aide à combattre le stress oxydatif et les dégâts causée par ce dernier. Ça ouvre aussi un large domaine de recherche scientifique et donne espoirs pour les maladies qui touchent le cerveau.

### Conclusion et perspective

Les dérivés de benzothiazoles sont des composés largement répandus et qui ont une importance croissante notamment grâce à leurs effets bénéfiques sur la santé, utilisés comme antioxydant.

L'objectif primordial assigné par cette étude et d'évaluer les propriétés antioxydantes *in vitro* de quelque dérivés thiols nouvellement synthétisés à l'université de Jijel.

L'évaluation des tests antiradicalaire, par estimation de la capacité de piégeage du radical libre DPPH, piégeage du radical ABTS, le pouvoir chélateur du fer, L'oxydation de GSH et l'inhibition de la peroxydation lipidique. Les résultats obtenus ont montré que les composés sont doués d'un pouvoir antioxydant très important en enregistrant des bons EC50, dans le test de pouvoir chélateur du fer l'efficacité a été plus marquée par le composé H511 par rapport à le composé de H51 et la molécule H511 a empêchée la peroxydation lipidique et donc protège les membranes de l'effet prooxydant provoquée au laboratoire, à cause de la présence des deux fonctions éthyle et thiol en synergie.

L'étude *insilico* réalisé par BBB predictor indique que les molécules étudiées sont capables de franchir la barrière hémato-encéphalique.

Plusieurs axes de recherche peuvent être ouverts, suite aux résultats obtenus par continuités de cette étude *in vitro* par des expériences *in vivo*.

### Références bibliographiques

<https://www.simplyscience.ch/archives-jeunes/articles/element-chlore-cl.html> ,enligne consultée 17/07/2019.

<https://www.google.com/search?q=bbb+predictor&oq=bbb+predictor&aqs=chrome..69i57j69i60.2719j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8> consulté le 20/07/2019.

A.Adoui A.Fartas H .Mecheri A (2015) Mémoire : Effet du stress oxydant dans l'apparition de quelques complications du diabète mellitus.

Ahmad, B., Khan, M. R., Shah, N. A., & Khan, R. A. (2013). In vitro antioxidant potential of *dicliptera roxburghiana*. *BMC complementary and alternative medicine*, 13(1), 140.

Ashok, B. T., & Ali, R. (1999). The aging paradox: free radical theory of aging. *Experimental gerontology*, 34(3), 293-303.

Baba, L., & McGrath, J. M. (2008). Oxygen free radicals: effects in the newborn period. *Advances in Neonatal Care*, 8(5), 256-264.

Babior, B. M. (2000). Phagocytes and oxidative stress. *The American journal of medicine*, 109(1), 33-44.

Basdevant JL, Rich J, Spiro M. (2006). Énergie nucléaire. Editions de l'école polytechnique,Palaiseau : 175-176.

Beaudeau, J. L., Delattre, J., Therond, P., Bonnefont-Rousselot, D., Legrand, A., & Peynet, J. (2006). Le stress oxydant, composante physiopathologique de l'athérosclérose. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée*, 21(3), 144-150.

Bonnefont-Rousselot, D., Beaudeau, J. L., Théron, P., Peynet, J., Legrand, A., & Delattre, J. (2004, May). Diabète sucré, stress oxydant et produits de glycation avancée. In *Annales pharmaceutiques françaises* (Vol. 62, No. 3, pp. 147-157). Elsevier Masson.

Brand-Williams, W., Cuvelier, M. E., & Berset, C. L. W. T. (1995). Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT-Food science and Technology*, 28(1), 25-30.

Bulteau, A. L., Szweda, L. I., & Friguet, B. (2006). Mitochondrial protein oxidation and degradation in response to oxidative stress and aging. *Experimental gerontology*, 41(7), 653-657.

Cano, N., Barnoud, D., Schneider, S. M., Vasson, M. P., Hasselmann, M., & Leverve, X. (Eds.). (2006). *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. Springer Science & Business Media.

- Carange, J. (2010). Rôle antioxydant et anti-apoptotique des brassinostéroïdes, une nouvelle stratégie de neuroprotection?(Doctoral dissertation, Université du Québec à Trois-Rivières).
- Carange, J. (2010). Rôle antioxydant et anti-apoptotique des brassinostéroïdes, une nouvelle stratégie de neuroprotection?(Doctoral dissertation, Université du Québec à Trois-Rivières).
- Carrière, A., Galinier, A., Fernandez, Y., Carmona, M. C., Pénicaud, L., & Casteilla, L. (2006). Les espèces actives de l'oxygène: le yin et le yang de la mitochondrie. *médecine/sciences*, 22(1), 47-53.
- Center, S. A., Randolph, J. F., Warner, K., Hoffman, W. E., McCabe, J., & Foureman, P. (2000). Influence of SAME on erythrocytes and liver tissue in healthy cats. *J Vet Intern Med*, 14, 357.
- Cressier, D., Prouillac, C., Hernandez, P., Amourette, C., Diserbo, M., Lion, C., & Rima, G. (2009). Synthesis, antioxidant properties and radioprotective effects of new benzothiazoles and thiadiazoles. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 17(14), 5275-5284.
- Cressier, D., Prouillac, C., Hernandez, P., Amourette, C., Diserbo, M., Lion, C., & Rima, G. (2009). Synthesis, antioxidant properties and radioprotective effects of new benzothiazoles and thiadiazoles. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 17(14), 5275-5284.
- Daoudi, M. A. (2018). Les interactions médicamenteuses des grandes classes thérapeutiques et exemples de cas cliniques.
- Daugherty, A., Dunn, J. L., Rateri, D. L., & Heinecke, J. W. (1994). Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *The Journal of clinical investigation*, 94(1), 437-444.
- Dinis, T. C., Madeira, V. M., & Almeida, L. M. (1994). Action of phenolic derivatives (acetaminophen, salicylate, and 5-aminosalicylate) as inhibitors of membrane lipid peroxidation and as peroxy radical scavengers. *Archives of biochemistry and biophysics*, 315(1), 161-169.
- Ellman, G. L. (1959). Tissue sulfhydryl groups. *Archives of biochemistry and biophysics*, 82(1), 70-77. *harmacology*, 5(3).
- El-Missiry, M. A., El-Sayed, I. H., & Othman, A. I. (2001). Protection by metal complexes with SOD-mimetic activity against oxidative gastric injury induced by indometacin and ethanol in rats. *Annals of clinical biochemistry*, 38(6), 694-700.
- Fang, Y. Z., Yang, S., & Wu, G. (2002). Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*, 18(10), 872-879.

- Favier, A. (2003). Le stress oxydant. *L'actualité chimique*, 108.
- Favier, A. (2003). Le stress oxydant. *L'actualité chimique*, 108.
- Favier, A. (2006, November). Stress oxydant et pathologies humaines. In *Annales pharmaceutiques françaises* (Vol. 64, No. 6, pp. 390-396). Elsevier Masson.
- Ferrali, M., Signorini, C., Caciotti, B., Sugherini, L., Ciccoli, L., Giachetti, D., & Comporti, M. (1997). Protection against oxidative damage of erythrocyte membrane by the flavonoid quercetin and its relation to iron chelating activity. *FEBS letters*, 416(2), 123-129.
- Friedman, J. (2011). The role of free radicals in the nervous system. In *Oxidative stress and free radical damage in neurology*(pp. 1-17). Humana Press.
- G.Rochat (2014) Les radicaux libres et l'oxydation .O2score.
- Garait, B. (2006). Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GliSODin® (Doctoral dissertation).
- Guichardant, M., Bacot, S., Molière, P., & Lagarde, M. (2006). Les biomarqueurs de la peroxydation lipidique. *Oléagineux, Corps gras, Lipides*, 13(1), 31-34.
- Gutteridge, J. M., & Halliwell, B. (1990). The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *Trends in biochemical sciences*, 15(4), 129-135.
- Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J. O., Charlier, C., & Chapelle, J. P. (2007). Le stress oxydant. *Revue médicale de Liège*, 62(10), 628-38.
- Halliwell, B. (1996). Uric acid: an example of antioxidant evaluation. *ANTIOXIDANTS IN HEALTH AND DISEASE SERIES*, 243-258.
- Halliwell, B. (1997). Antioxidants and human disease: a general introduction. *Nutrition reviews*, 55(1), S44-S49.
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. (1984). Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochemical journal*, 219(1), 1.
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (2015). *Free radicals in biology and medicine*. Oxford University Press, USA.
- Harman, D. (2001). Aging: overview. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 928(1), 1-21.

- Harrison, R. (2002). Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now?. *Free Radical Biology and Medicine*, 33(6), 774-797.
- Harrouche, K., Renard, J. F., Bouider, N., De Tullio, P., Goffin, E., Lebrun, P., ... & Khelili, S. (2016). Synthesis, characterization and biological evaluation of benzothiazoles and tetrahydrobenzothiazoles bearing urea or thiourea moieties as vasorelaxants and inhibitors of the insulin releasing process. *European journal of medicinal chemistry*, 115, 352-360.
- Hebi, M., & Eddouks, M. (2016). Évaluation de l'activité antioxydante de *Stevia rebaudiana*. *Phytothérapie*, 14(1), 17-22.
- Ittiyavirah, S. P., & Paul, A. S. (2016). Gastroprotective effect of plumbagin and ethanolic extract of plumbaginales in experimentally-induced ulcer. *Journal of HerbMed P*
- Joseph, J., & Janaki, G. B. (2014). Synthesis, structural characterization and biological studies of copper complexes with 2-aminobenzothiazole derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1063, 160-169.
- Jungbluth, G. (2008). Les espèces réactives de l'oxygène et leurs principales implications dans la physiopathologie canine (Doctoral dissertation, Thèse Méd. Vét., Lyon).
- Kebieche, M. (2009). Activité biochimique des extraits flavonoïdiques de la plante *Ranunculus repens* L, 23-24.
- Kebsa W. (2006). Effet de la propolis Algérienne sur le stress oxydatif mitochondrial. Thèse de magister. Mohamed Sedik Ben Yahia-Jijel. p.128-132.
- Krinsky, N. I. (1989). Antioxidant functions of carotenoids. *Free Radical Biology and Medicine*, 7(6), 617-635.
- Laight, D. W., Carrier, M. J., & Änggård, E. E. (2000). Antioxidants, diabetes and endothelial dysfunction. *Cardiovascular research*, 47(3), 457-464.
- Leborgne, M. C. (2013). Nutrition et alimentation des animaux d'élevage-tome 2: L'alimentation des monogastriques et des polygastriques (édition 2013) (Vol. 2). Educagri éditions.
- Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., ... & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical interventions in aging*, 13, 757
- Maly, F. E. (1990). Review Article the B Lymphocyte: A Newly Recognized Source of Reactive Oxygen Species with Immunoregulatory Potential.

Matés, J. M., Pérez-Gómez, C., & De Castro, I. N. (1999). Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical biochemistry*, 32(8), 595-603.

Milan H. (2004). La quercétine et ses dérivés : molécules à caractère prooxydant ou capteurs de radicaux libres : études et applications. Thèse de doctorat. Université Louis Pasteur. Spécialité pharmacologie. p. 13-3.

Moon, J. K., & Shibamoto, T. (2009). Antioxidant assays for plant and food components. *Journal of agricultural and food chemistry*, 57(5), 1655-1666.

Ognjanović, B. I., Marković, S. D., Pavlović, S. Z., Žikić, R. V., & Štajn, A. Š. (2008). Effect of chronic cadmium exposure on antioxidant defense system in some tissues of rats: Protective effect of selenium. *Physiological research*, 57(3).

Ohkawa, H., Ohishi, N., & Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical biochemistry*, 95(2), 351-358.

Pelletier, É., & Campbell, P. G. (2004). Écotoxicologie moléculaire: Principes fondamentaux et perspectives de développement. PUQ.

Pham-Huy, L. A., He, H., & Pham-Huy, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science: IJBS*, 4(2), 89.

Pincemail, J., Meurisse, M., Limet, R., & Defraigne, J. O. (1999). Méthodes d'évaluation du stress oxydatif chez l'homme: importance en matière de prévention. *Cancérologie*, 95, 1-4.

Poprac, P., Jomova, K., Simunkova, M., Kollar, V., Rhodes, C. J., & Valko, M. (2017). Targeting free radicals in oxidative stress-related human diseases. *Trends in pharmacological sciences*, 38(7), 592-607.

Powers, S. K., & Jackson, M. J. (2008). Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiological reviews*, 88(4), 1243-1276.

Prouillac, C. (2006). Synthèse et évaluation de nouveaux composés organiques et phosphorés contre les effets des rayonnements ionisants. Etude de leur mécanisme d'action in vitro (Doctoral dissertation)

Prouillac, C., Vicendo, P., Garrigues, J. C., Poteau, R., & Rima, G. (2009). Evaluation of new thiadiazoles and benzothiazoles as potential radioprotectors: Free radical scavenging activity in vitro and theoretical studies (QSAR, DFT). *Free Radical Biology and Medicine*, 46(8), 1139-1148.

- Pryor, W. A., Hales, B. J., Premovic, P. I., & Church, D. F. (1983). The radicals in cigarette tar: their nature and suggested physiological implications. *Science*, 220(4595), 425-4.
- Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., & Rice-Evans, C. (1999). Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free radical biology and medicine*, 26(9-10), 1231-1237.
- Rodriguez-Bernaldo AQFS., Frecha PA., Vidal et Lopez H J. (2010). Antioxydant compounds in edible brown seaweeds. *European Food Research & Technology*. 231(3): 495-498.
- Saiah, W., Halzoune, H., Djaziri, R., Tabani, K., Koceir, E. A., & Omari, N. (2017). Antioxidant and gastroprotective actions of butanol fraction of *Zingiber officinale* against diclofenac sodium-induced gastric damage in rats. *Journal of Food Biochemistry*, 42(1), e12456.
- Sanmugapriya, E., & Venkataraman, S. (2006). Studies on hepatoprotective and antioxidant actions of *Strychnos potatorum* Linn. seeds on CCl<sub>4</sub>-induced acute hepatic injury in experimental rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 105(1-2), 154-160.
- Sarr, S. O., Fall, A. D., Gueye, R., Diop, A., Diatta, K., Diop, N., ... & Diop, Y. M. (2015). Etude de l'activité antioxydante des extraits des feuilles de *Vitex doniana* (Verbenacea). *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 9(3), 1263-1269
- Sekli-Belaidi, F. (2011). Fonctionnalisation de surfaces d'électrodes par un film de poly (3, 4-éthylènedioxythiophène) PEDOT pour l'élaboration de microcapteur spécifique des acides ascorbique et urique: application à l'étude des propriétés antioxydantes du sérum sanguin (Doctoral dissertation, Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier).
- Sergent, O., Griffon, B., Cillard, P., & Cillard, J. (2001). Alcool et stress oxydatif. *Pathologie Biologie*, 49(9), 689-695.
- Servais, S. (2004). Altérations mitochondriales et stress oxydant pulmonaire en réponse à l'ozone: effets de l'âge et d'une supplémentation en oméga-3 (Doctoral dissertation).
- Sloan, J. M., Cameron, C. H., Maxwell, R. J., McCluskey, D. R., & Collins, J. S. (1996). Colitis complicating chronic granulomatous disease. A clinicopathological case report. *Gut*, 38(4), 619-622.
- Stentz, F. B., Umpierrez, G. E., Cuervo, R., & Kitabchi, A. E. (2004). Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. *Diabetes*, 53(8), 2079-2086.

- Stief, T. W. (2003). The physiology and pharmacology of singlet oxygen. *Medical Hypotheses*, 60(4), 567-572.
- Tissier, M. (2011). Contribution à l'étude du stress oxydant chez le chien de cross canin (Doctoral dissertation, Thèse Méd. Vét., Lyon).
- Tsormpatsidis, E., Henbest, R. G. C., Battey, N. H., & Hadley, P. (2010). The influence of ultraviolet radiation on growth, photosynthesis and phenolic levels of green and red lettuce: potential for exploiting effects of ultraviolet radiation in a production system. *Annals of applied biology*, 156(3), 357-366.
- Tsutsui, H. (2001). Oxidative stress in heart failure: the role of mitochondria. *Internal medicine*, 40(12), 1177-1182.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(1), 44-84.
- Valko, M., Rhodes, C., Moncol, J., Izakovic, M. M., & Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*, 160(1), 1-40.
- Valko, M., Rhodes, C., Moncol, J., Izakovic, M. M., & Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*, 160(1), 1-40.
- Vallyathan, V., & Shi, X. (1997). The role of oxygen free radicals in occupational and environmental lung diseases. *Environmental Health Perspectives*, 105(suppl 1), 165-177.
- Vergely, C., Goirand, F., Ecarnot-Laubriet, A., Renard, C., Moreau, J.-C., Guillard, D. (2003). NF- $\kappa$ B activation in hydrogen peroxide-treated human endothelial cells. *Experientia*, 59(10), 855 - 865.
- Vertuani, S., Angusti, A., & Manfredini, S. (2004). The antioxidants and pro-antioxidants network: an overview. *Current pharmaceutical design*, 10(14), 1677-1694.
- Vinson, J. A. (2006). Oxidative stress in cataracts. *Pathophysiology*, 13(3), 151-162
- Zhao, Y., & Truhlar, D. G. (2006). A new local density functional for main-group thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions. *The Journal of chemical physics*, 125(19), 194101.

---

# Annexes

**Annexe (1) :** Le matériel et les produits utilisés pendant la partie pratique

## 1-Matériel

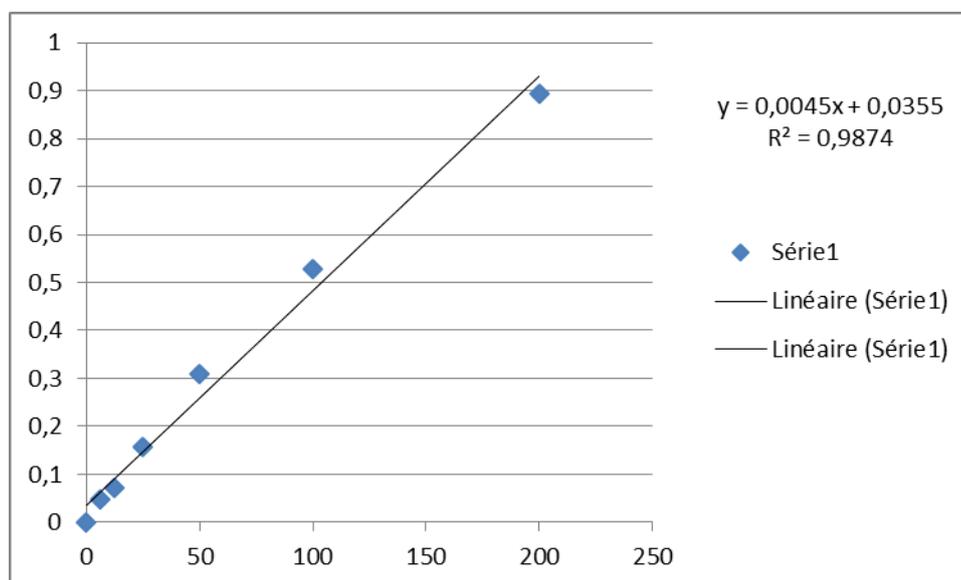
- ✓ Agitateur
- ✓ Bain marie
- ✓ Balance analytique
- ✓ Barre d'agitation magnétique
- ✓ Bêchers
- ✓ Centrifugeuse
- ✓ Cuve en plastique
- ✓ Flacons
- ✓ Gants chirurgicaux
- ✓ Les fioles
- ✓ Micropipette 10-1000 $\mu$ l
- ✓ Papier absorbant
- ✓ Papier aluminium
- ✓ pH mètre
- ✓ Pissette
- ✓ Spatule
- ✓ Spectrophotomètre
- ✓ Vortex

## 2. Produits

- ✓ ABTS
- ✓ Chloroforme
- ✓ DMSO
- ✓ DPPH (2,2-diphényl-1-picryl-hydrazyl)
- ✓ DTNB
- ✓ Ethanol
- ✓ FeCl<sub>3</sub>
- ✓ Ferrozine
- ✓ FeSO<sub>4</sub>

- ✓  $\text{KH}_2\text{PO}_4$
- ✓ L'eau distillée
- ✓ l'EDTA (Ethyldiamine-tétra-acétate)
- ✓ Méthanol
- ✓ persulfate de potassium ( $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ )
- ✓ Tampon phosphate
- ✓ TBA
- ✓ TCA

### Annexe (2) : la courbe d'étalonnage de GSH réduit ( $\mu\text{g/ml}$ )



### Annexe (3) : le résultat de pourcentage de réduction de test d'ABTS (%)

logdose	H51			H511			AA		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,69897	10,6583072	4,07523511	-6,5830721	-9,56112853	-7,99373041	5,32915361	5,32915361	6,73981191	7,68025078
1	-8,62068966	-4,38871473	0	4,38871473	-9,71786834	2,50783699	1,56739812	-3,13479624	-6,5830721
1,69897	38,8714734	23,1974922	24,6081505	23,1974922	20,5329154	26,4890282	74,9216301	80,0940439	79,9373041
2	58,6206897	49,3730408	58,30721	55,6426332	53,9184953	58,7774295	78,9968652	80,7210031	78,5266458
2,69897	80,2507837	81,9749216	80,8777429	81,1912226	80,2507837	75,862069	78,8401254	79,3103448	80,2507837
3	100	100	79,265824	80,5642633	100	100	79,153605	100	100

**Annexe (4) : le résultat de pourcentage de réduction de test DPPH (%).**

logdose	(H51)		(H511)		AA	
0	0	0	0	0	0	0
0,69897	0,91883614	-7,50382848	8,11638591	10,719755	23,8897397	21,43951
1	21,898928	22,6646248	18,5298622	28,330781	16,2327718	21,43951
1,69897	60,949464	56,9678407	70,1378254	73,2006126	78,4073507	78,56049
2	73,0474732	70,9035222	72,7411945	68,1470138	78,56049	76,5696784
2,39794001	75,0382848	71,9754977	70,7503828	77,4885145	78,56049	64,3185299
2,69897	62,3277182	76,2633997	73,5068913	75,4977029	80,3981623	80,704441
3	73,9663093	100	77,9479326	100	80,5513017	100

**Annexe (5) : le résultat de l'activité chélatrice (%).**

Composé	H511	H51	EDTA
%	63,6636637	34,3093093	100
	84,0840841	48,7237237	100
	41,8168168	17,9429429	100

**Annexe (6) : résultats de la peroxydation lipidique (MDA)**

C-	C+	Q	H51	H511
1,282	3,057	1,493	1,846	1,923
1,115	2,141	1,41	3,205	1,923
1,256	2,634	1,589	2,871	2,032
1,025	2,012	1,416	3,346	2,064
2,371	2,891	1,185	2,455	1,756

**Annexe (7): résultats de l'Oxydation du glutathion (GSH)**

C-	C+	Q	AA	H51	H511
97,666	76,555	112,333	207,444	121,666	100,555
64,777	72,111	132,111	124,555	75,222	99,666
82,777	106,555	192,111	144,333	75,222	78,555
88,333	125,444	169	157,666	112,777	192,111
127,888	127,888	169,8	111,222	121,666	119,666

**Réalisée par :**  
BOUKHEMKHEM Rahma  
FENGHOUR Imane

**Encadré par :**  
Dr LAHOUEL Asma

## **EVALUATION *IN VITRO* DE L'EFFET ANTIOXYDANT DES PRODUITS NOUVELLEMENT SYNTHETISES A FONCTION THIOL : LES DERIVES DU BENZOTHIAZOLE**

### **Résumé**

Le stress oxydant est peut-être impliqué dans de nombreuses maladies comme facteur déclenchant ou associé à des complications lors de leur évolution. L'objectif de notre étude est l'évaluation de l'activité antioxydante *in vitro* de quelques dérivés de thiol.

Nous avons vérifié l'activité antioxydante par le test de DPPH, ABTS et la chélation de fer. *In vitro* l'induction de la peroxydation lipidique et l'oxydation de GSH, et l'inhibition de la peroxydation lipidique dans l'homogénat du cerveau a été vérifié la perméabilité d'une série des molécules à travers la barrière hémato-encéphalique par l'étude *insilico*.

Les résultats obtenus prouvent que seuls les dérivés qui comportent une fonction éthyle avec thiol (H51, H511) ont présenté une activité antioxydante et un effet inhibiteur de la peroxydation lipidique, les molécules testées sont perméables selon le logiciel BBB.

Ces résultats confirment que les molécules H51, H511 possèdent une activité antioxydante importante, elles peuvent être comme des candidats pour le développement des médicaments ciblant le stress oxydant.

**Mots clés :** Dérivés du benzothiazole, activité antioxydante, stress oxydant, cerveau.

### **Abstract**

Oxidative stress is potentially involved in many diseases as a triggering factor or associated complications during their evolution. The objective of our study is the evaluation of the *in vitro* antioxidant activity of some thiol derivatives.

We checked the antioxidant activity by the DPPH test, ABTS and iron chelation. The oxidation of GSH, and the inhibition of lipid peroxidation inducing in the brain homogenate *in vitro*. More were checked the permeability of a series of molecules across the blood-brain barrier by the *insilico* study.

The results obtained may only those derivatives which has an ethyl function with thiol (H51, H511) have exhibited an antioxidant activity and a lipid peroxidation inhibiting effect, the tested molecules are permeable according to the BBB software.

These results confirm that the H51, H511 molecules possessed significant antioxidant activity; they may be as candidates for developing drugs that target oxidative stress.

**Key words:** Benzothiazole derivatives, antioxidant activity, oxidative stress, brain.

### **ملخص**

يحتمل أن يتسبب الإجهاد التأكسدي في العديد من الأمراض كعامل مثير أو مضاعفات مرتبطة به أثناء تطوره. الهدف من دراستنا هو تقييم النشاط المضاد للأكسدة في المختبر لبعض مشتقات الثيول.

فحصنا نشاط مضادات الأكسدة عن طريق اختبار DPPH ، ABTS و خلاصة الحديد. أكسدة GSH ، وتثبيط بيروكسيد الدهون الناجم عن تجانس الدماغ في المختبر. تم فحص المزيد من نفاذية سلسلة من الجزيئات عبر حاجز الدم في الدماغ من خلال دراسة *insilico*.

النتائج التي تم الحصول عليها قد تظهر فقط تلك المشتقات التي لها وظيفة إثيل مع الثيول (H51, H511) نشاط مضاد للأكسدة وتأثير تثبيط بيروكسيد الدهون ، فيما يتعلق بالجزيئات المختبرة تكون قابلة للاختراق وفقاً لبرنامج [BBB].

تؤكد هذه النتائج أن جزيئات H51 ، H511 تمتلك نشاطاً مهماً مضاداً للأكسدة ؛ فقد تكون مرشحة لتطوير عقاقير تستهدف الإجهاد التأكسدي في المستقبل.

**الكلمات المفتاحية:** مشتقات البنزوثيازول ، نشاط مضادات الأكسدة ، الإجهاد التأكسدي ، الدماغ.