

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université de Ghardaïa



N° d'ordre :

N° de série :

Faculté des sciences de la nature et de vie et de science de la terre

Département de biologie

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de

MASTER

En sciences biologique

Spécialités : Biochimie appliquée

Par :

M^r. Said Babaaissa

**Contribution à l'étude par docking moléculaire de l'interaction
entre la transferrine et certaines molécules bioactives**

Devant le jury composé de :

M^{me}. ADDOUN N.	Maitre-Assistant classe B	Univ. Ghardaïa	Présidente
M. BENBEKHTI Z.	Maitre-Assistant classe A	Univ. Ghardaïa	Encadrant
M^{me}. BOUTARFAIA A.	Maitre-Assistant classe B	Univ. Ghardaïa	Examinatrice

Année universitaire : 2021-2022

Remerciements

Tout d'abord, je remercie Dieu Tout-Puissant de m'avoir donné de la patience, du courage et de la volonté avec amour pour mener à bien cet humble travail.

*Je tiens à remercier vivement mon encadrant M. **BENBEKHTI Zineddine** pour m'avoir dirigé et aidé lors de la préparation de cette lettre, et lui exprimer ma grande gratitude pour mon suivi, mes encouragements et mon soutien, surtout du début à la fin.*

*Je remercie également très sincèrement Madame **ADDOUN Noura**, qui lui fait honneur en m'honorant en tant que président du jury de soutenance et Madame **BOUTARFAIA Amira**, qui a si bien voulu examiner et juger ce modeste travail.*

*Je tiens à exprimer ma gratitude à tous les professeurs de l'université de **Ghardaïa** qui se sont remis de ma formation et qui ont enrichi mes connaissances scientifiques et techniques.*

Enfin, je tiens à remercier toutes les personnes qui de près ou de loin, scientifiquement ou socialement, ont pensé à réaliser ce travail

Merci



Dédicaces

Et par la grâce et la miséricorde de Dieu Tout-Puissant, j'ai pu terminer cet humble travail qui m'a été confié.

*À mon cher père **Slimane**, que Dieu ait pitié de lui, et à ma mère bien-aimée, **Aïcha**, mon être le plus cher sur terre, pour m'avoir aidé avec leurs conseils et leur soutien moral. Je prie Dieu de leur accorder bien-être et prospérité.*

*A mes frères **Ahmed** et **Brahim** et à toutes mes sœurs et à tous mes collègues du Département des Sciences Naturelles et Biologiques, Université de **Ghardaïa** 2022.*

A mes amis et à tous ceux qui m'aiment.

ملخص: تمت دراسة ارتباط لمجموعة بين جزيئات الفلافونويد apigenin, fustin, fisetin, catechin, naringenin, daidzein و chalcone مع بروتين مصل الدم ; الترنسفيرين ، للنتنؤ بموقع وطبيعة وطاقات الإرتباط بالإضافة الى تحديد الاحماض الامينية المساهمة في التثبيت والتقارب بين الجزيئات المشار اليها أعلاه والبروتين موضوع الدراسة عن طريق طرق الالتحام الجزيئي باستخدام برنامج SwissDock. أظهرت نتائج الالتحام الجزيئي أن ما سبق ذكره من مركبات فاعلة بيولوجيا يمكن أن ترتبط بالناقل بمساهمة قوى ترابط مختلفة و بطاقات حرة للإرتباط مكافئة على التوالي : 7.26- كيلو حريرة، 7.20- كيلو حريرة، 7.19- كيلو حريرة، 7.18- كيلو حريرة، 6.95- كيلو حريرة، 6.83- كيلو حريرة. مما يشير إلى أن نمط الإرتباط للفلافونويدات السبعة مع الترنسفيرين تلقائي وأن القوى الرئيسية للإرتباط هي قوى كارهه الماء ، قوة فاندر ويلز و الرابطة الهيدروجينية. بناءً على نتائج الالتحام الجزيئي وطاقات الإرتباط ، تبين أن جزيئتي apigenin و fustin كلا منهما يمكن أن ترتبطا كل على حدا ببروتين مصل الدم الترنسفيرين بألفة أكبر من تلك الموجودة في الجزيئات الأخرى التي تمت دراستها.

كلمات مفتاحية: الالتحام الجزيئي , SwissDock , الفلافونويد , طاقة الارتباط, الترنسفيرين

Résumé : L'association d'un groupe des molécules de flavonoïdes : apigenin, fustin, fisetin, catechin, naringenin, daidzein et chalcon avec la protéine sérique transferrine a été étudiée pour prédire le mode de liaison, les énergies de liaison et l'affinité des huit flavonoïdes avec la transferrine par des méthodes d'amarrage moléculaire utilisant le programme moléculaire SwissDock. L'ensemble des molécules mentionnées ci-dessus peut être lié à différentes forces successivement par transfert, avec l'interaction des énergies libres égale à -7.26 kcal/mol, -7.26 kcal/mol, -7.20 kcal/mol, -7.19 kcal/mol, -7.18 kcal/mol -6.95 kcal/mol, et -6.83 kcal/mol, respectivement. Ce qui indique que le schéma de liaison de huit flavonoïdes avec la transferrine était spontané et que les principales forces d'interaction étaient les forces hydrophobes, la force de Van der waals et les interactions des liaisons hydrogène. A la lumière des résultats de l'ammarge moléculaire, il a été démontré que les molécules apigenin et fustin peuvent se lier à la protéine sérique transferrine avec une plus grande affinité que celles des autres molécules étudiées.

Mots clés : docking moléculaire, SwissDock, Flavonoïdes, énergies d'interaction, Transferrine.

Abstract: The association of a group of flavonoid molecules, apigenin, fustin, fisetin, catechin, naringenin, daidzein and chalcon with the serum protein transferrin was studied to predict the binding sites, the binding energies and chemical interactions of the eight flavonoids with transferrin by molecular docking methods using the SwissDock molecular program. That the above mentioned molecules can be bound successively to transferrin with different forces and free binding energies equal to, -7.26 kcal/mol, -7.26 kcal/mol, -7.20 kcal/mol, -7.19 kcal/mol, -7.18 kcal/mol, -6.95 kcal/mol, and -6.83 kcal/mol respectively. This indicates that the binding pattern of eight flavonoids with transferrin was spontaneous and that the main interaction forces were hydrophobic forces, Van der waals forces, and hydrogen bond interactions. On the basis of the molecular docking results, it was shown that the apigenin and fustin can bind to serum transferrin protein with higher affinity than those of the other molecules studied.

Keywords: flavonoides, transferrine, moleculare docking, SwissDock, binding energy.

Liste des abréviations

Å : Angström.

ADN : acide désoxyribonucléique.

KDa: Kilodalton.

KJ: kilojoules

Kcal: kilocalories

MMFF94: Merck molecular force field 94.

Mol: mole.

PDB : Protein Data Bank.

pH : potentiel hydrogène.

RMN : résonance magnétique nucléaire.

% : Pourcentage

ID : code (numéro d'association)

3D :tridimensionnelle

2D :deux dimensions

API : interface de programmation d'application

SwissDock : site-web

ARN : acide ribonucléique

UCSF Chimera : logiciel de modélisation moléculaire 3D

LigPlot+ : logiciel de modélisation moléculaire 2D

Liste des figures

<i>Figure 1 : Structure chimique de base des flavonoïdes</i>	5
<i>Figure 2 : Structure chimique de base des flavones</i>	5
<i>Figure 3 : Structure chimique de base des flavonols</i>	6
<i>Figure 4 : Structure chimique de base des flavanones</i>	6
<i>Figure 5 : Structure chimique de base des flavanonols</i>	7
<i>Figure 6 : Structure chimique de base des isoflavones</i>	7
<i>Figure 7 : Structure chimique de base des catéchines</i>	8
<i>Figure 8 : Structure chimique de base des anthocyanidines</i>	8
<i>Figure 9 : Structure chimique de base des chalcones</i>	9
<i>Figure 10: Visualisation du modèle tridimensionnel de la structure de la transferrine</i>	11
<i>Figure 11 : Interface graphique de l'outil SwissDock</i>	16
<i>Figure 12 : Modèle en 3D de site de fixation de l'apigénin sur la transferrine</i>	18
<i>Figure 13 : Diagramme des interactions formées entre apigénin et la transferrine</i>	18
<i>Figure 14 : Modèle en 3D de site de fixation de catechine sur la transferrine</i>	20
<i>Figure 15 : Diagramme des interactions formées entre catechine et la transferrine</i>	20
<i>Figure 16 : Modèle en 3D de site de fixation de chalcon sur la transferrine</i>	22
<i>Figure 17 : Diagramme des interactions formées entre chalcon et la transferrine</i>	22
<i>Figure 18 : Modèle en 3D de site de fixation de daidzéin sur la transferrine</i>	24
<i>Figure 19 : Diagramme des interactions formées entre daidzéin et la transferrine</i>	24
<i>Figure 20: Modèle en 3D de site de fixation de fisetin sur la transferrine</i>	26
<i>Figure 21: Diagramme des interactions formées entre fisetin et la transferrine</i>	26
<i>Figure 22 : Modèle en 3D de site de fixation de fustin sur la transferrine</i>	28
<i>Figure 23: Diagramme des interactions formées entre fustin et la transferrine</i>	28
<i>Figure 24 : Modèle en 3D de site de fixation de naringénin sur la transferrine</i>	30
<i>Figure 25 : Diagramme des interactions formées entre naringénin et la transferrine</i>	30
<i>Figure 26 : Variation des énergies de liaison des complexes transferrine-flavonoïdes</i>	31

Table des matières

INTRODUCTION.....	5
INTRODUCTION.....	1
I. SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE.....	3
I.1. INTERACTION PROTEINE-LIGAND.....	3
I.2. FLAVONOÏDES	4
I.2.1. STRUCTURE CHIMIQUE DE FLAVONOÏDES.....	4
I.2.1.1. FLAVONES.....	5
I.2.1.2. FLAVONOLS.....	6
I.2.1.3. FLAVANONES	6
I.2.1.4. FLAVANONOLS.....	7
I.2.1.5. ISOFLAVONES.....	7
I.2.1.6. CATECHINES	8
I.2.1.7. ANTHOCYANIDINES.....	8
I.2.1.8. CHALCONES	9
I.3. INTÉRÊT BIOLOGIQUE DES FLAVONOÏDES	9
I.3.1. PROPRIÉTÉS ANTIOXYDANTES ET PIÈGEURS DE RADICAUX LIBRES ..	9
I.3.1.1. ACTIVITÉ DES FLAVONOÏDES CONTRE LE CANCER.....	10
I.3.1.2. ACTIVITÉ ANTIMICROBIENNE DES FLAVONOÏDES	10
I.3.1.3. ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE DES FLAVONOÏDES	10
I.4. TRANSFERRINE	10
I.4.1. FONCTIONS DE TRANSFERRINE	11
MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	11
II. MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	12

II.1. MATERIEL :	12
II.1.1. LOGICIELS :	12
II.2. METHODES	14
II.2.1. PREPARATION DES STRUCTURES	14
II.2.1.1. PREPARATION DES LIGANDS	14
II.2.1.2. PREPARATION DE LA STRUCTURE DE LA PROTEINE	14
II.2.2. DOCKING MOLECULAIRE	15
II.2.3. ANALYSE DU MODE D'INTERACTION DES COMPLEXES	16
RESULTATS ET DISCUSSIONS	16
III. RESULTATS ET DISCUSSIONS	17
III.1. MODE D'INTERACTION ENTRE L'APIGENIN ET LA TRANSFERRINE ...	17
III.2. MODE D'INTERACTION ENTRE LA CATECHINE ET LA TRANSFERRINE	
19	
III.3. MODE D'INTERACTION ENTRE LA CHALCON ET LA TRANSFERRINE	21
III.4. MODE D'INTERACTION ENTRE LA DAIDZEIN ET LA TRANSFERRINE.	23
III.5. MODE D'INTERACTION ENTRE LA Fisetin ET LA TRANSFERRINE	25
III.6. MODE D'INTERACTION ENTRE LA FUSTIN ET LA TRANSFERRINE	27
III.7. MODE D'INTERACTION ENTRE LA NARINGENIN ET LA	
TRANSFERRINE	29
CONCLUSION	31
IV. CONCLUSION	32
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	34
ANNEXES	I

Introduction

Introduction

La recherche biologique est actuellement indissociable des outils informatiques pour traiter les flux de données qui en résultent et optimiser leur progression, un de ces outils est la modélisation et l'amarrage moléculaire ou « docking ». L'utilisation originale de l'amarrage moléculaire était de prédire et de répliquer les complexes protéine-ligand (**Levinthal et al., 1975; Kuntz et al., 1982**).

Le succès de ce domaine et l'essor des techniques de chimie combinatoire et l'utilisation systématique de la diversité chimique d'autres cibles ont étendu ses applications à l'optimisation moléculaire et au criblage de bases de données. Ainsi, cette méthode peut cribler des milliers de composés pour des protéines cibles, souvent utilisées en chimie médicinale pour obtenir de nouveaux médicaments. Cette approche est difficile à mettre en œuvre en biologie traditionnelle, où les récepteurs sont généralement des protéines ou des oligomères protéiques et les ligands sont de petites molécules.

Toutes les procédures de « docking » peuvent être divisées en deux étapes, la partie investigation des conformations possibles du ligand et la partie évaluation de ces conformations ou fonctions énergétiques. Cela devrait attribuer le meilleur score au complexe le plus réaliste déterminé expérimentalement. Pour faire ce choix, les fonctions de score se basent généralement sur la complémentarité spatiale des groupements fonctionnels et chimiques. Il existe de nombreuses fonctions de classement, mais il n'est actuellement pas possible de considérer tous les paramètres physico-chimiques qui jouent un rôle dans les interactions intermoléculaires.

Toutefois, parmi les forces mises en jeu, certaines ont plus d'importance que d'autres. Les liaisons hydrogène font partie des interactions jouant un rôle crucial dans la formation des complexes moléculaires. Ceci est dû principalement à l'ubiquité des groupements polaires en macromolécules biologiques.

La détermination des affinités, des modalités et des mécanismes d'interaction de substances bioactives avec des protéines et principalement avec la protéine du sérum, la transferrine, permet de d'un côté l'interprétation des valeurs des paramètres pharmacocinétiques et d'autre côté d'orienter toute sélection de molécules et toutes modifications nécessaires au niveau des structures chimiques dans le but d'améliorer leur effet thérapeutique ou en d'autres termes, biologiques.

Dans le plasma, les protéines, jouent un rôle dans la fixation et le transfert de plusieurs molécules soit endogène ou exogène du sang vers organe et tissu cellulaire cible. Une fixation qui affecte forment les paramètres pharmaco-toxicologique de plusieurs médicament et molécules bioactives.

La transferrine est l'une des protéines plasmatiques produite par le foie et qui sert au transport du fer vers la moelle osseuse où le fer est incorporé dans l'hémoglobine.

En raison de nombre limité des études antérieures sur les liaisons moléculaires entre les flavonoïdes et la transferrine sérique, nous mettons comme objectif pour cette étude : La caractérisation *in silico* du mode d'interaction entre quelques molécules bioactives polyphénol (flavonoïde) et la transferrine sérique par la méthode d'amarrage moléculaire.

A travers cette étude, nous avons essayé d'utiliser des simulations informatiques pour l'amarrage, d'une part, pour comprendre le mécanisme de base de l'association entre la cible protéique et leur liaison. De plus, avec ce travail, nous espérons acquérir des compétences en « docking » moléculaire.

Le présent document comporte trois parties :

- La partie synthèse bibliographique inclut l'information et les caractéristiques physico-chimiques et structurelles de la transferrine : structures, mécanismes d'action, effets secondaires flavonoïdes ;
- Partie matériel et méthodes consacrée à la présentation de l'utilisation des logiciels et ensemble de paramètres fixés pour exécuter la prédiction des modes d'interactions entre la transferrine sérique et les flavonoïdes ;
- La dernière partie pour les résultats (les prédictions) et discussions.

--

Synthèse bibliographique

I. Synthèse bibliographique

I.1. Interaction protéine-ligand

Les protéines sont des macromolécules biologiques. Leur structure primaire est une séquence simple de résidus d'acides aminés liés par des liaisons peptidiques (covalentes). Ce niveau d'organisation décrit la séquence ou l'ordre des acides aminés qui composent la protéine. Cependant, la structure secondaire en hélice α , en feuillet β -plissé et en β -courbes est considérée comme le premier niveau de repliement ou d'organisation tridimensionnelle d'une protéine (CALS, 1992; Dousseau, 1993).

En outre, la structure tertiaire consiste en une organisation des structures secondaires entre elles et cela implique l'apparition de liaisons hydrogène, de forces ioniques, des interactions hydrophobes et parfois de ponts disulfures (Yon-Kahn et al., 2021a).

La structure quaternaire est l'association de plusieurs chaînes peptidiques pour donner un complexe stable et actif, plusieurs sous-unités tridimensionnelles (structures tertiaires) sont assemblées pour former des unités fonctionnelles beaucoup plus grandes (enzymes, ribosomes et fibres protéiques) (Yon-Kahn et al., 2021b).

La structure d'une protéines n'est pas figée, elle peut être tordue et ou déformée sous l'effet de la liaison d'une molécule (ligand) ou sous l'effet de variation d'un paramètre physico-chimique (pH, température) de l'environnement au quelle se localise (Gary et al., 2017).

Les protéines ont la capacité de se lier de manière réversible à un grand nombre de molécules organiques ou ioniques par des liaisons et d'interactions non covalentes ont des caractéristiques spécifiques qui ont été démontrées dans les complexes protéine-ligand, les principales caractéristiques étant les interactions ioniques, les forces de van der waals, les liaisons hydrogène et les interactions hydrophobes (Florent, 2014).

- Interaction ionique : c'est une liaison d'interaction électrostatique impliquant l'attraction d'ions ou de molécules de signe opposé chargés de manière totalement permanente.
- Forces de Van der waals : interactions entre molécules neutres, formées par des interactions électrostatiques de dipôles permanents (forces de Keesom) ou induits (forces de Debye), caractérisées par une faible énergie de 0,44 kJ/mol ;

- Liaison hydrogène : est une liaison chimique intramoléculaire ou intermoléculaire non covalente, formée à la suite du transfert d'un électron unique d'un groupe donneur à un atome d'hydrogène d'un groupe accepteur porté par la même molécule ou par deux molécules différentes. Elle représente une énergie de 20 à 40 kJ/mol (**Schachter, 2005**).

- Interaction hydrophobe : interaction qui a lieu entre les parties hydrophobes des molécules aromatiques saturées ou à longue chaînes. Elles minimisent le contact avec les molécules d'eau environnantes (**DAGHER, 2008**).

Pour quantifier et caractériser les sites de liaison sur une protéine donnée, il faut mesurer le rapport entre les fragments de ligand liés et libres, ainsi que d'identifier les différentes forces d'interaction et les liaisons chimiques impliquées dans la formation du complexe protéine-ligand (**Jones & Thornton, 1996; Wolin & Cedervall, 2002**)

I.2. Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des pigments colorés ou incolores largement répandus dans le règne végétal et considérés comme des micronutriments dotés de multiples effets biologiques incluant des activités antimicrobienne, anti-ulcéreuse, anti-inflammatoire, anticancer et anti-obésité... etc. (**Kaili et al., 2020; Khan et al., 2020; Oliveira et al., 2021**).

Découverts dans les écorces de citron par le Hongrois Szent Gyorgi en 1936 (rutine), les flavonoïdes tirent leur nom du latin "jlavus", qui signifie jaune. Ce sont des composés polyphénoliques produits par le métabolisme secondaire des plantes et appartiennent à un groupe de plus de 15000 composés différents, partageant une structure chimique sous la forme d'un squelette cyclique de 15 atomes de carbone (C6-C3-C6); le phényl benzopyrane (**Górniak et al., 2019; Sajid et al., 2021**).

I.2.1. Structure chimique de flavonoïdes

La structure de base des flavonoïdes, à l'exception des chalcones, est le cycle flavonoïde (2-phényl-benzo- γ -pyrane) formé par deux cycles benzéniques. A et B, liés par une structure pyrène hétérocyclique contenant de l'oxygène (C) (Figure 01), les flavonoïdes peuvent être classés en deux groupes principaux : les isoflavones où le cycle aromatique B est fixé sur le carbone de la position 3 du cycle C et les néoflavonoides où le site de fixation est le carbone de la position 3 du cycle C. Ce dernier groupe peut être subdivisé en six sous-groupes différents (flavones, flavonols, flavanones, flavanonols, flavanols ou catéchines,

anthocyanines) différents selon les caractéristiques chimiques du cycle C (Narayana *et al.*, 2001; Dias *et al.*, 2021).

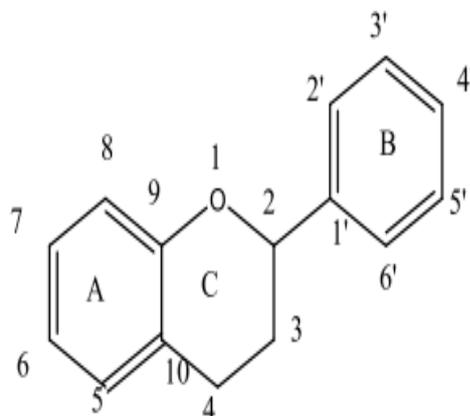


Figure 1 : Structure chimique de base des flavonoïdes (Narayana *et al.*, 2001)

I.2.1.1. Flavones

Une classe de molécules flavonoïdes possédant une double liaison entre les carbones 2 et 3 et une cétone en carbone 4 du cycle C. La plupart des flavones des légumes et des fruits ont un groupe hydroxyle en position 5 du cycle A, autres hydroxylation sont déterminées en position 7 du cycle A ou 3' et 4' du cycle B. Certaines flavones, comme la nobiletine et la tangerétine, sont polyméthoxylées (Dias *et al.*, 2021).

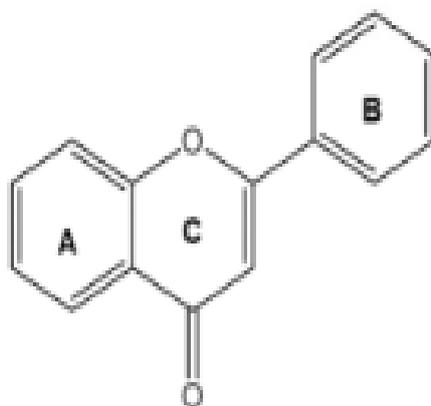


Figure 2 : Structure chimique de base des flavones (Dias *et al.*, 2021).

I.2.1.2. Flavonols

Les flavonols présentent des schémas de méthylation et d'hydroxylation sur des positions très variés, compte tenu des différents schémas de glycosylation, ils constituent peut-être le sous-groupe de flavonoïdes le plus courant et le plus important dans les fruits et légumes (Barreca *et al.*, 2021).

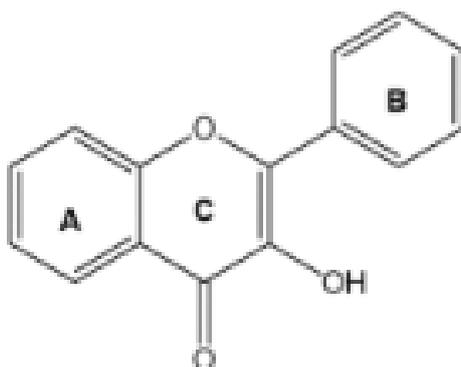


Figure 3 : Structure chimique de base des flavonols (Dias *et al.*, 2021).

I.2.1.3. Flavanones

Les flavanones, également appelées dihydroflavones, ont le cycle C saturé, contrairement aux flavones, la double liaison entre les positions 2 et 3 était saturée et c'est la seule différence structurelle entre les deux sous-groupes de flavonoïdes. Les flavanones peuvent être multi-hydroxylées, plusieurs groupes hydroxyle peuvent être glycosylés et/ou méthylés. Certaines présentent des schémas de substitution uniques, comme les furanoflavanones, les flavanones prénylées, les pyranoflavanones ou les flavanones benzylées, ce qui donne un grand nombre de dérivés substitués (Yang *et al.*, 2022).

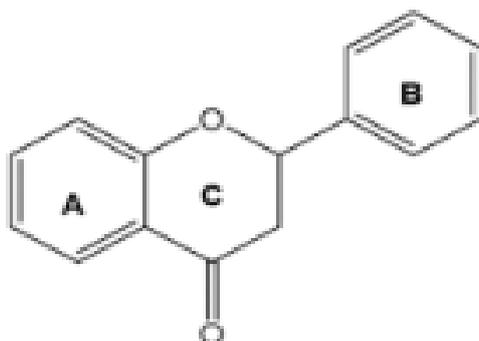


Figure 4 : Structure chimique de base des flavanones (Dias *et al.*, 2021).

I.2.1.4. Flavanonols

Les flavanonols également connus sous le nom de dihydroflavonols, sont des dérivés 3-hydroxy des flavanones, elles constituent un sous-groupe très diversifié et multi-substitué (Dias et al., 2021).

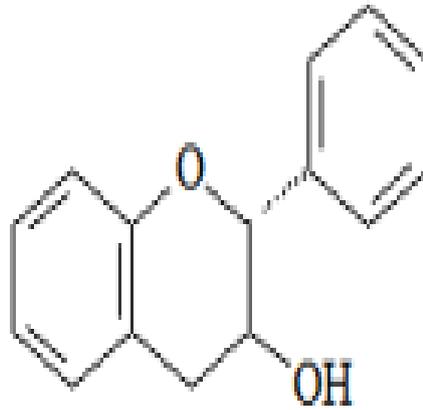


Figure 5 : Structure chimique de base des flavanonols (Dias et al., 2021).

I.2.1.5. Isoflavones

Les isoflavones sont un sous-groupe de flavonoïdes avec un cycle B attaché au cycle C en position 3, connus sous le nom de phytoestrogènes, ils partagent des similitudes structurelles avec les œstrogènes tels que l'estradiol (Kim, 2021).

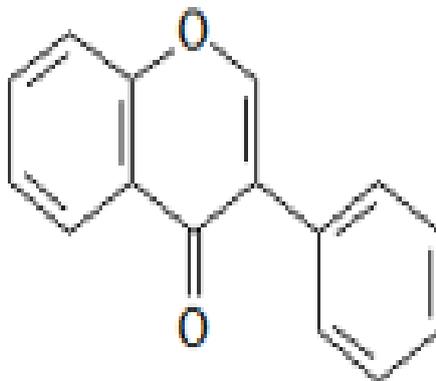


Figure 6 : Structure chimique de base des isoflavones (Dias et al., 2021).

I.2.1.6. Catéchines

Ce sont des polymères flavaniques des oligomères ou des polymères, résultant ou condensation par des liaisons carbone-carbone entre le C-4 électrophile d'un flavanyle issu d'un flavan-3,4-diol et une position nucléophile (C-8, plus rarement C-6) d'une unité, généralement un flavan-3-ol (BEKHTI, 2021).

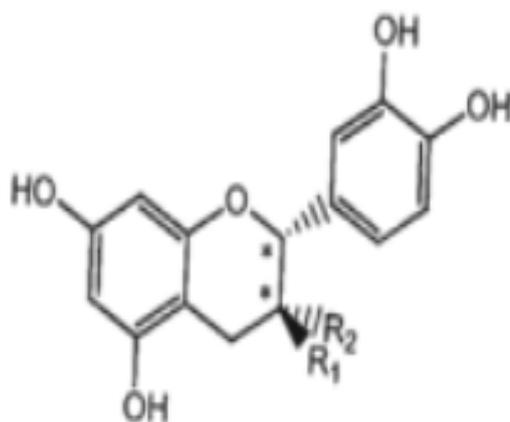


Figure 7 : Structure chimique de base des catéchines (Sonia & Jean, 2011)

I.2.1.7. Anthocyanidines

Les anthocyanidines sont des cations de flavylium et se présentent généralement sous forme de sels de chlorure. Les anthocyanines sont des glycosides d'anthocyanidines (MARZOUK, 2021).

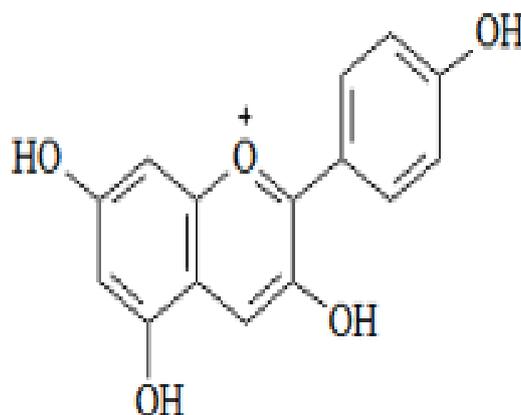


Figure 8 : Structure chimique de base des anthocyanidines (Dias et al., 2021).

I.2.1.8. Chalcones

La chalcone et la dihydrochalcone sont des flavonoïdes à structure ouverte ; ils sont classés comme flavonoïdes car ils partagent des voies de synthèse similaires (Tazzini, 2014; Dias et al., 2021).

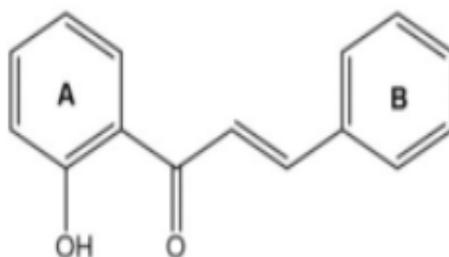
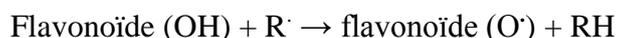


Figure 9 : Structure chimique de base des chalcones (Dias et al., 2021).

I.3. Intérêt biologique des flavonoïdes

I.3.1. Propriétés antioxydantes et piègeurs de radicaux libres

Les flavonoïdes sont connus principalement pour leurs effets antioxydants. Ils participent à la lutte contre des molécules dérivées de l'oxygène et de l'azote -les radicaux libres- qui sont impliquées dans de nombreux processus dégénératifs et accélèrent le vieillissement des tissus et des cellules (Ghedira, 2005). Les propriétés les mieux décrites des flavonoïdes sont leur activité antioxydante et leur capacité piègeur de radicaux libres ; radicaux hydroxyles (OH), anions superoxydes ($O_2^{\cdot-}$) et radicaux peroxylipides, selon la réaction suivante :



Plusieurs études démontrent le rôle des flavonoïdes dans l'inactivation des radicaux libres. Les substances portées par la famille des flavonoïdes libres peuvent réduire cette toxicité car ils ont une structure qui piège les radicaux libres en les neutralisant par fixation de deux atomes d'hydrogène fournie par deux groupes fonctionnels thiol (Lahouel et al., 2004).

I.3.1.1. Activité des flavonoïdes contre le cancer

Parmi les flavonoïdes les plus actifs sur les cellules tumorales, on citera la quercétine et les catéchines, très abondantes dans les aliments. La quercétine prévient les effets cancérigènes, en particulier les cancers de la peau et du côlon. 20% de quercétine dans l'alimentation animale réduit le cancer du côlon et prévient les cryptes anormales (Akarkar, 2018)

I.3.1.2. Activité antimicrobienne des flavonoïdes

Les activités antimicrobiennes et anti-infectieuses des flavonoïdes ont été démontrées par de nombreuses études. Cette activité est principalement due à la capacité de ces molécules inhibe l'expression de l'ADN et la synthèse de certaines enzymes et protéines membranaires micro-organisme (Ulanowska et al., 2006).

I.3.1.3. Activité antibactérienne des flavonoïdes

Les flavonoïdes ont des activités antimicrobiennes très larges et diverses plus ou moins puissantes. En effet, ils s'attaquent à un grand nombre de bactéries. Les flavonoïdes sont capables d'inhiber la croissance de différents types de bactéries : *Staphylococcus aureus* (Babayi et al., 2004) et *Escherichia coli* (Ulanowska et al., 2006).

I.4. Transferrine

Le fer est un élément important dans diverses voies métaboliques et processus physiologiques. Le maintien de l'homéostasie du fer est crucial car les changements qu'il s'agisse de réductions ou d'excès, peuvent causer des problèmes dans l'organisme. La transferrine est le pool de fer le plus critique du corps. Elle transporte le fer dans le sang vers divers tissus tels que le foie, la rate et la moelle osseuse.

Tout le fer plasmatique est lié à la transferrine. Le taux de renouvellement du complexe de fer lié à la transferrine est d'environ dix fois par jour ce qui est essentiel pour répondre aux demandes quotidiennes de l'érythropoïèse. Par conséquent, la transferrine agit on assurant l'équilibre entre la libération de fer réticulo-endothélial et l'absorption par la moelle osseuse (Ogun & Adeyinka, 2021).

La transferrine est un peptide libre qui subit un changement de conformation après s'être lié au fer. La transferrine peut se lier à deux atomes de fer ferrique avec une grande affinité (**Luck & Mason, 2012**).

La transferrine est une glycoprotéine monomérique de 80 kDa et de 679 s'acides aminés. Au niveau structurelle, elle forme deux lobes homologues, appelés lobes N et C reliés par un court peptide, chaque un des deux lobes est constitués d'un acide aspartique, de deux tyrosines, d'une histidine et d'une arginine est renferme un atome de fer (**Hall et al., 2002; Wally et al., 2006**).

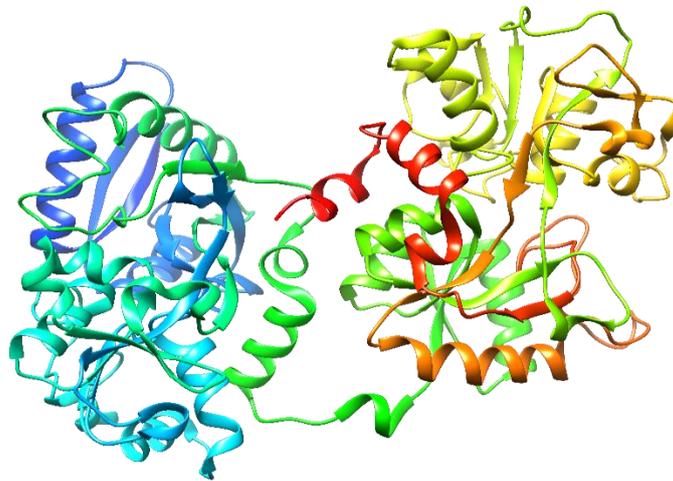


Figure 10: Visualisation du modèle tridimensionnel de la structure de la transferrine (**Babaaissa, 2022**).

I.4.1. Fonctions de transferrine

Le Fe^{3+} libre est insoluble à un pH neutre, lorsque le fer se lie à la transferrine, il devient soluble. Livrer et transférer le fer à tous les différents tissus biologiques entre les sites d'absorption, d'utilisation et de stockage (**Tandara & Salamunić, 2012**)

Prévenir la formation d'espèces réactives de l'oxygène. Chélateur le fer toxique libre et agir comme un piègeur protecteur. Délivrer les macrophages WBC à tous les tissus (**Gordon & Plüddemann, 2017**).

La transferrine fait partie du système immunitaire inné, la liaison de la transferrine au fer empêche la survie des bactéries. La transferrine agit comme un marqueur de

l'inflammation dont le niveau diminue au cours de l'inflammation (**Ogun & Adeyinka, 2021**).

Matériel et méthodes

II. Matériel et méthodes

II.1. Matériel :

II.1.1. Logiciels :

Avogadro : un éditeur et un outil de visualisation des modèles moléculaires avancés, conçus pour une utilisation multiplateforme dans la chimie computationnelle, la modélisation moléculaire, la bio-informatique, la science des matériaux et les domaines connexes. Il offre un rendu flexible et de haute qualité et des structures complémentaires puissantes. Les utilisations typiques incluent la construction de structures moléculaires, le formatage des fichiers d'entrée et l'analyse de la sortie de divers progiciels de chimie computationnelle.

Le travail présenté ici détaille la bibliothèque Avogadro, un « framework » qui fournit une base de code et une interface de programmation d'application (API) avec des capacités de visualisation 3D (**Hanwell et al., 2012**).

SwissDock : est un site-web où les calculs sont effectués du côté serveur, de sorte que l'opération d'arrimage nécessite aucune puissance de calcul de la part de l'utilisateur. L'interprétation et l'intégration des résultats de l'amarrage dans les pipelines de recherche existants sont grandement facilitées par la visualisation transparente des prédictions d'amarrage dans le visualiser moléculaire de Chimera de l'UCSF, qui peut être lancé directement à partir d'un navigateur web (**Grosdidier et al., 2011**)

UCSF Chimera : nous décrivons une méthode de visualisation et d'analyse interactive pour les parcelles de densité disponibles dans le package de modélisation moléculaire Chimera de l'UCSF. Ces méthodes permettent la segmentation, l'ajustement, la modélisation moléculaire, la mesure et la coloration des cartes de densité pour élucider la structure des assemblages macromoléculaires tels que les particules virales, les ribosomes, les microtubules et les chromosomes. Ces méthodes conviennent aux cartes de densité avec une résolution dans la gamme des reconstructions de microscopie électronique à une seule particule et de la tomographie.

Tous les outils décrits sont simples, puissants et interactifs, avec des calculs en quelques secondes. Un avantage du package UCSF Chimera est qu'il intègre un grand nombre de méthodes d'interaction. Les outils interactifs sont suffisants pour effectuer des analyses simples, mais peuvent également être utilisés pour préparer les entrées et examiner

les résultats à partir de logiciels d'analyse non interactifs plus complexes, spécialisés et algorithmiques (**Goddard et al., 2007**).

LigPlot+ : des schémas 2D de complexes protéine-ligand sont automatiquement générés à partir de fichiers d'entrée de base de données des protéines standards. Le résultat est un fichier PostScript couleur ou noir et blanc qui fournit une représentation simple et informative des interactions intermoléculaires et de leurs forces, y compris les liaisons hydrogène, les interactions hydrophobes et l'accessibilité atomique. Ce programme est très général pour n'importe quel ligand et peut également être utilisé pour visualiser d'autres types d'interactions dans les protéines et les acides nucléiques. Il est conçu pour faciliter l'examen rapide de nombreux complexes enzymatiques (**Wallace et al., 1995**).

PLIP : avec la croissance des données sur la structure des protéines, l'analyse des interactions moléculaires entre les ligands et leurs molécules cibles est devenue de plus en plus importante. PLIP est un analyseur d'interactions protéine-ligand qui détecte et visualise ces interactions et fournit des données dans un format adapté à un traitement ultérieur. PLIP s'est avéré très efficace dans des applications allant de la caractérisation d'expériences de docking à l'évaluation de nouveaux complexes ligand-protéine. En plus des interactions ligand-protéine, les interactions avec l'ADN et l'ARN jouent un rôle crucial dans de nombreuses applications, comme les médicaments ciblant l'ADN ou les protéines se liant à l'ARN. À ce jour, plus de 7% des structures 3D dans les bases de données de protéines contiennent de l'ADN ou de l'ARN. Par conséquent, nous avons étendu le PLIP pour inclure ces molécules importantes (**Adasme et al., 2021**).

II.2. Méthodes

Notre étude vise la prédiction et modélisation *in silico* par amarrage moléculaire, le type et les formes de liaison assurant l'interaction entre la transferrine et sept ligands de type flavonoïdes : apigénin , catechin , chalcone, daidzein , fisetin , fusetin, naringénin.

II.2.1. Préparation des structures

II.2.1.1. Préparation des ligands

Les ligands : naringénin (NAR), fisetin (FIS), catechin (CAT) et apigénin (APG) ont été extraites à partir des fichiers des modèles des protéines de la base de données PDB, dont les numéros d'accèsion **4A87**, **4RLT**, **4C94** et **4W00**, respectivement et ont été enregistrées au format mol2. La structure de la fustin (FUS : **ID5317435**), la daidzein (DIA: **ID5281708**) et chalcon (CHA :**ID637760**) ont été téléchargés à partir de la base de donnée PubChem (**Kim et al., 2021**) au format 3D et enregistrées sous le format mol2.

Les énergies moléculaires et la géométrie des structures obtenues ont été optimisées sous le champ de force MMFF94 par un algorithme itératif Steepest Descent du logiciel Avogadro avec 500 itérations et une valeur de convergence d'énergie de 10^{-7} kJ/mol.

Les atomes d'hydrogène polaires manquants et les charges partielles ont été ajoutés et attribués respectivement. Les structures optimisées obtenues ont été enregistrées au format mol2.

II.2.1.2. Préparation de la structure de la protéine

Le modèle tridimensionnel de la transferrine humaine dont le code d'identification **3V83** obtenu à partir de la base de données PDB-REDO, a été utilisé comme protéine cible pour l'étude de docking moléculaire.

Le modèle extrait a subi des étapes successives de préparation prises en charge par le logiciel Chimera, notamment l'élimination des molécules d'eau et l'ajout d'atomes d'hydrogène polaires de type Coleman. Les coordonnées atomiques de la structure finale ont été enregistrées dans un fichier au format pdb.

II.2.2. Docking moléculaire

Les structures préparées et optimisées de la protéine et des ligands ont été chargées sur l'interface graphique de l'outil SwissDock web (**Grosdidier et al., 2011**). Dans les champs de texte correspondants (**Figure 11**); **A1** pour la protéine optimisée au format pdb et **A2** pour le ligand optimisé au format mol2, **A3** représente un champ de texte supplémentaire optionnel permettant de spécifier un courriel électronique pour la récupération des résultats.

La procédure de la prédiction par amarrage a été exécutée en fixant les paramètres par défaut via le bouton (**start docking**).

Target selection

Search for targets:

← A1

ie. PDB code, protein name, sequence, or URL

or upload file (max 5MB)

Ligand selection

Search for ligands:

← A2

ie. ZINC AC, ligand name or category (like scaffolds or sidechains), or URL

or upload file (max 5MB)

Description

Job name (required):

E-mail address (optional):

← A3

Show extra parameters

Figure 11 : Interface graphique de l'outil SwissDock

II.2.3. Analyse du mode d'interaction des complexes

Les résultats des interactions moléculaires obtenus à partir de SwissDock ont été soumis à une analyse de localisation et d'orientation des ligands sur les sites de fixation, les modèles

tridimensionnels des différents complexes transferrine et ligand dont les énergies libres d'interaction les plus faibles ont été traités par le logiciel de visualisation **Chimera** afin de caractériser le type des résidus acides aminés entourant la molécule bioactive au niveau du site de fixation et par LigPlot+, PLIP et Discovery studio pour caractériser les types et les longueurs des interactions favorisant la formation de ces complexes.

Résultats et discussions

III. Résultats et discussions

III.1. Mode d'interaction entre l'apigenin et la transferrine

Afin de prédire le site de liaisons, l'orientation et le type d'interactions chimiques potentielles entre de l'apigenin et les chaînes latérales des acides aminés de la transferrine. On a procédé à la simulation par amarrage moléculaire. Des conformations distinctes ont été obtenus dont l'énergie de liaison la plus faibles est autour de -7.26 kcal/mol.

L'analyse visuelle du complexe protéine-conforme de l'apigenin a montré que cette dernière est entourée de 11 résidus d'acides aminés de chaînes latérales apolaires ; Gln-283, Phe-282, qui peuvent être impliqués dans la formation d'interactions hydrophobes et de van der waals. Les chaînes latérales d'acides aminés polaires ; Ser-21, Ser-279, Ser-286, Lys-18, His-289, Ser-287, Lys-280, Glu-281 et Pro-288, peuvent former des interactions hydrophiles ou électrostatiques (**Figure 12**).

Le complexe binaire schématiser en deux dimensions au niveau de la (**Figure 13**) est assuré par l'établissement de deux liaisons hydrogènes : la première entre l'atome d'oxygène OAB de l'hydroxyle porté par cycle lactone B d'apigenin et l'oxygène OG du résidu Ser-21 avec une distance de 3.27 Å ; la deuxième entre la fonction hydroxyle du résidu Ser-286 et l'hydroxyle OAA porté par le cycle C du ligand avec une distance de 3.10 Å. La stabilité du complexe est maintenue par des interactions hydrophobes entre la molécule flavones et les résidus Lys-18, Phe-282, Gln-283, Glu-281, Lys-280, Pro-288 et Ser-287.

III.2. Mode d'interaction entre la catéchine et la transferrine

Des simulations d'amarrage moléculaire ont été réalisées pour prédire les sites de liaison, conformation idéale et type d'interactions chimiques potentielles entre la catéchine et les chaînes latérales d'acides aminés de la transferrine au site de liaison.

Des conformations distinctes ont été identifiées où l'énergie de liaison la plus faible est de -7.19 kcal/mol.

La (**Figure 14**) du complexe protéine-conformère de catéchine, a montré que le ligand est entouré par 8 résidus d'acides aminés avec des chaînes latérales apolaires, Leu-303 et Phe-676, susceptibles d'intervenir dans la formation des interactions hydrophobes et van der Waals, avec des chaînes latérales polaires, Arg-677, Pro-91, Thr-675, Pro-306, Lys-304 et Glu-672, peuvent former des liaisons hydrogènes et des interactions électrostatiques (**Figure 14**).

Au niveau de transferrine, la fixation de catéchine ligands semble être établie via des interactions par 7 résidus d'acides aminés hydrophobes, Lys-304, Phe-676, Thr-675, Arg-677, Pro-91, Leu-303 et Glu-672. Chacun a une force d'attraction différente avec le ligand. Aucune interaction hydrogène n'est formée entre le ligand et les acides aminés du site de fixation (**Figure 15**).

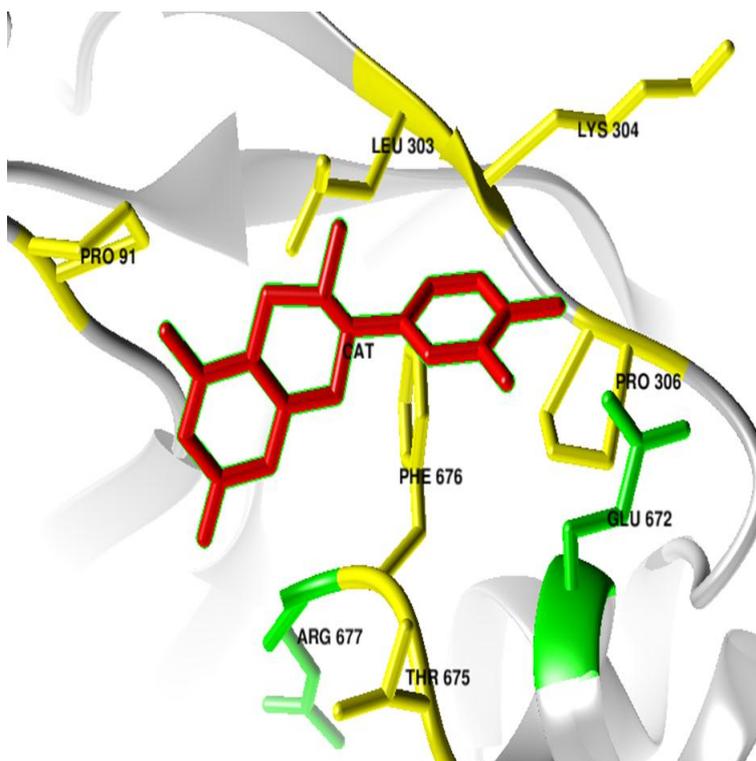


Figure 14 : Modèle en 3D de site de fixation de catechine sur la transferrine

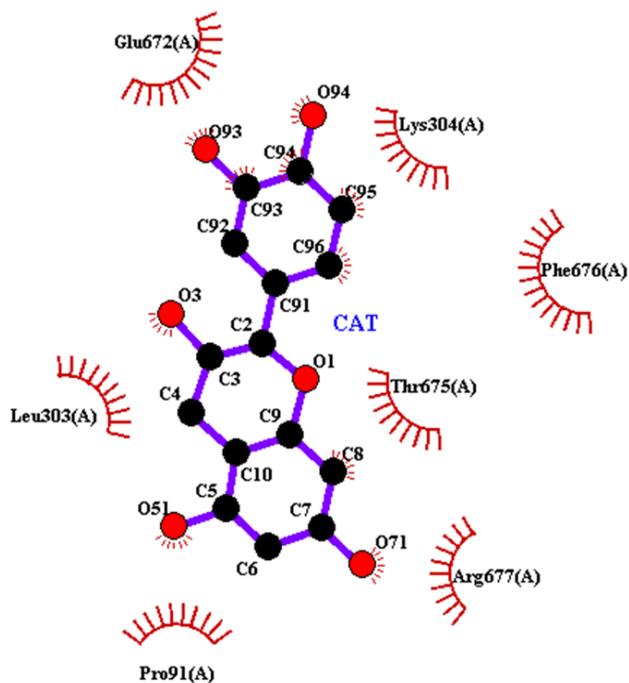


Figure 15 : Diagramme des interactions formées entre catechine et la transferrine

III.3. Mode d'interaction entre la chalcon et la transferrine

Une simulation d'arrimage moléculaire a été effectuée afin de prévoir le site de fixation, l'orientation et le type d'interactions chimiques potentiel entre la molécule chalcon et les chaînes latérales des acides aminés de la transferrine au niveau du site de fixation. Plusieurs conformations ont été identifiées mais le conformère donnant le complexe le plus stable à l'énergie de liaison la plus faible de -6.83 kcal/mol.

L'analyse visuelle du complexe protéine-conformère chalcon a montré que ce ligand est entouré par 10 résidus d'acides aminés : Gln-283, Phe-282 et Gln-281 susceptibles d'intervenir dans la formation des interactions hydrophobes et van der Waals. Les résidus Ser-279, Ser-286, Ser-287, Pro-288, Lys-18, Lys-280 et Ser-21 avec des chaînes latérales polaires, peuvent former des interactions hydrogènes et électrostatiques (**Figure 16**).

Au niveau de la transferrine, la fixation de chalcon semble être régit par 8 résidus d'acides aminés hydrophobes : Pro-288, Gln-281, Ser-279, Ser-286, Ser-287, Phe-282, Gln-283 et Lys-280. Chacun a une force d'attraction différent avec le ligand. Aucune interaction hydrogène n'est observée entre le ligand et les acides aminés du site de fixation (**Figure 17**).

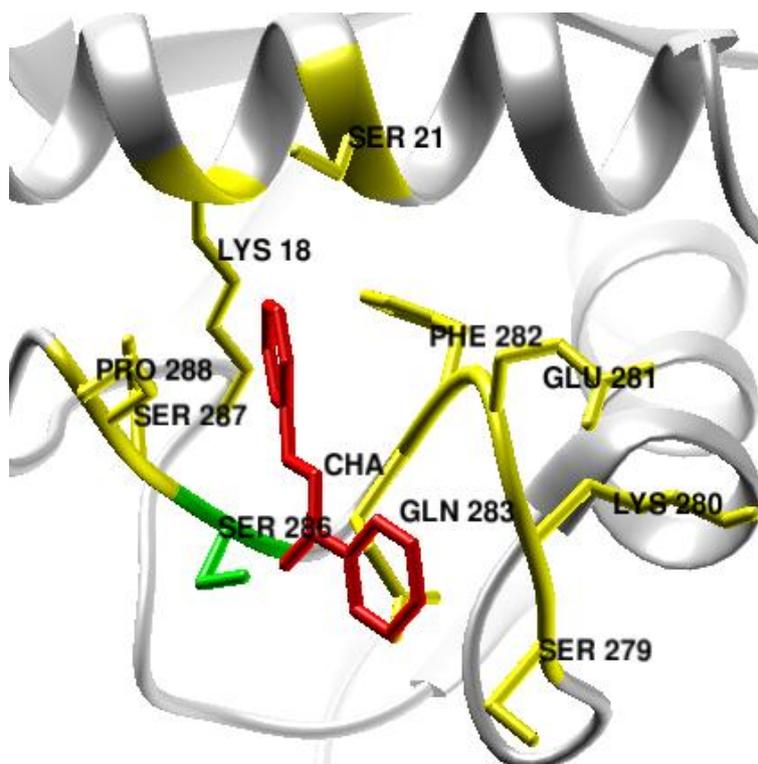


Figure 16 : Modèle en 3D de site de fixation de chalcon sur la transferrine

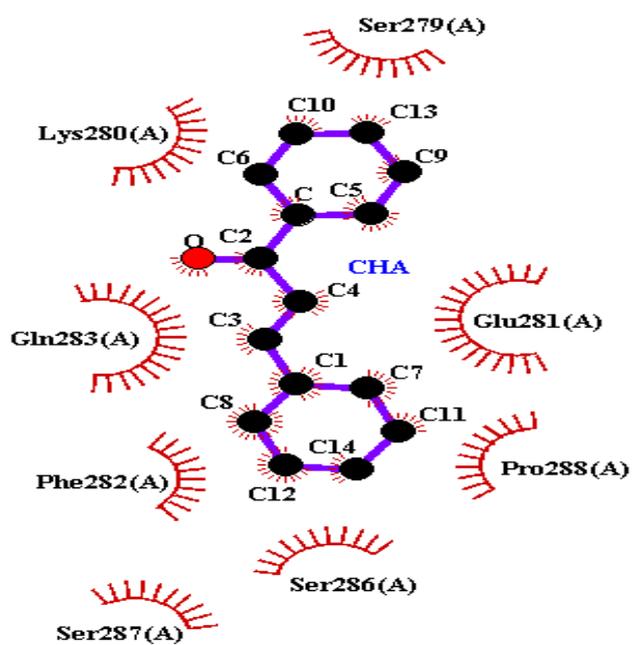


Figure 17 : Diagramme des interactions formées entre chalcon et la transferrine

III.4. Mode d'interaction entre la daidzein et la transferrine

Procédé à simulation d'amarrage moléculaire pour prédire le site de liaisons, l'orientation et le type d'interactions chimiques potentiel entre la daidzein et les chaînes latérales des acides aminés de la transferrine. Au niveau du site de fixation la daidzein présente plusieurs conformations où celle qui forme le complexe le plus stable à une énergie de -6.95 kcal/mol.

L'analyse du mode d'interaction des atomes complexe protéine-conformère daidzein a montré que le ligand est entouré par 10 résidus d'acides aminés, avec des chaînes latérales apolaires, apolaires Phe-282 et Gln-283, susceptibles d'intervenir dans la formation des interactions hydrophobes et Van der waals avec des chaînes latérales polaires. Les résidus Ser-21, His-289, Ser-287, Pro-288, Lys-18, Ser-286, Glu-281 et Lys-280 peuvent former des interactions hydrogène et électrostatiques (**Figure 18**).

Au niveau du transferrine, l'analyse a indiqué la formation d'une seule liaison hydrogènes entre l'atome d'oxygène O1 de daidzein et OG de l'hydroxyle du résidu Ser-286 avec une distance de 3,11 Å. De même, les résidus : Glu-281, Lys-280, Phe-282, Ser-287, Ser-21, Pro-288, Lys-18 et Gln-283 ont formé des interactions hydrophobes de différentes amplitudes avec la daidzein (**Figure 19**).

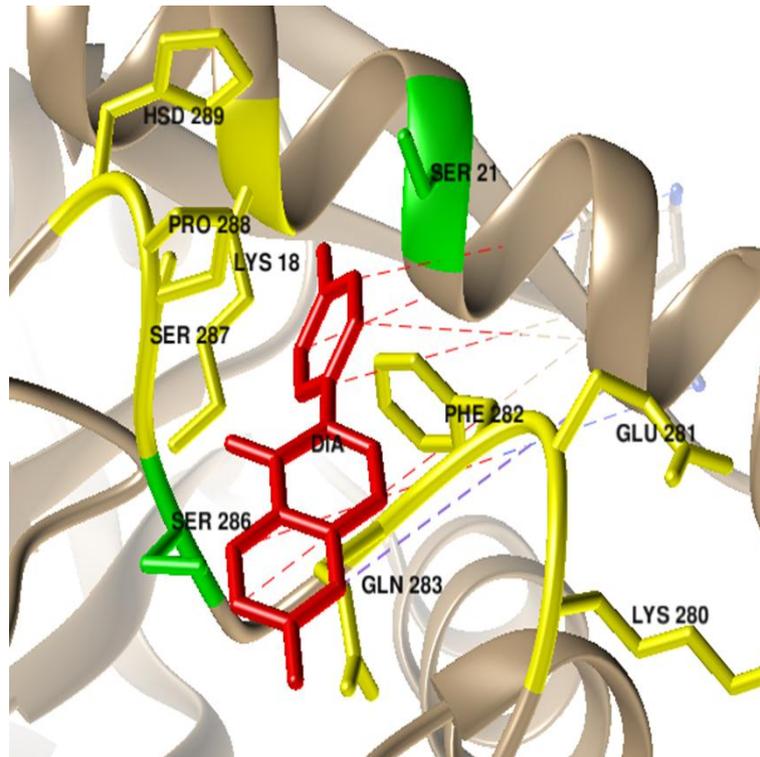


Figure 18 : Modèle en 3D de site de fixation de daidzein sur la transferrine

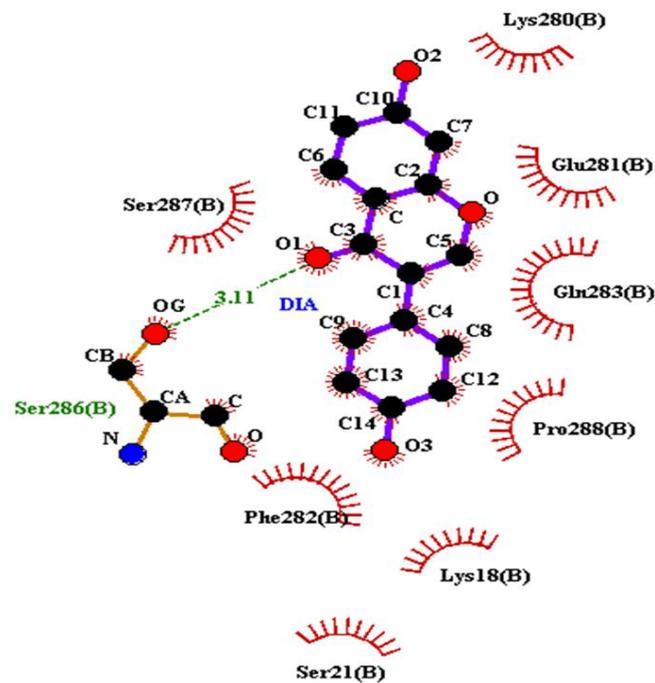


Figure 19 : Diagramme des interactions formées entre daidzein et la transferrine

III.5. Mode d'interaction entre la fisetin et la transferrine

On a procédé dans cette partie à la simulation d'amarrage moléculaire pour prédire le site de liaison, l'orientation et le type d'interactions chimiques potentiel entre de fisetin et les chaînes latérales des acides aminées de la transferrine au niveau du site de liaison.

Des conformations distinctes ont été identifiés avec des énergies de liaison les plus faibles égales à -7.20 kcal/mol.

On a constaté qu'au niveau du complexe protéine-conformère fisetin, le ligand est entouré par 12 résidus d'acides aminés, avec des chaînes latérales apolaires, Tyr-655, Ala-658, Leu-466, Asn-661, Asn-469, Gly-465, Ile- 462 et Ala-580 susceptibles d'intervenir dans la formation des interactions hydrophobes, et Van der waals avec des chaînes latérales polaires. L'Arg-581, Lys-657, Glu-654 et Pro-583 ont formés des interactions hydrogène et électrostatiques (**Figure 20**).

Au niveau de la transferrine, la fixation de fisetin ligands est assurée par 11 résidus d'acides aminés hydrophobes, Lys-657, Asn-661, Gly-465, Glu-654, Arg-581, Ile-462, Tyr-655, Ala-580, Ala-658, Leu-466, Asn-469, où chacun a présenté des forces d'attraction différentes avec le ligand. Aucune interaction hydrogène n'est formée entre le ligand et les acides aminés du site de fixation (**Figure 21**).

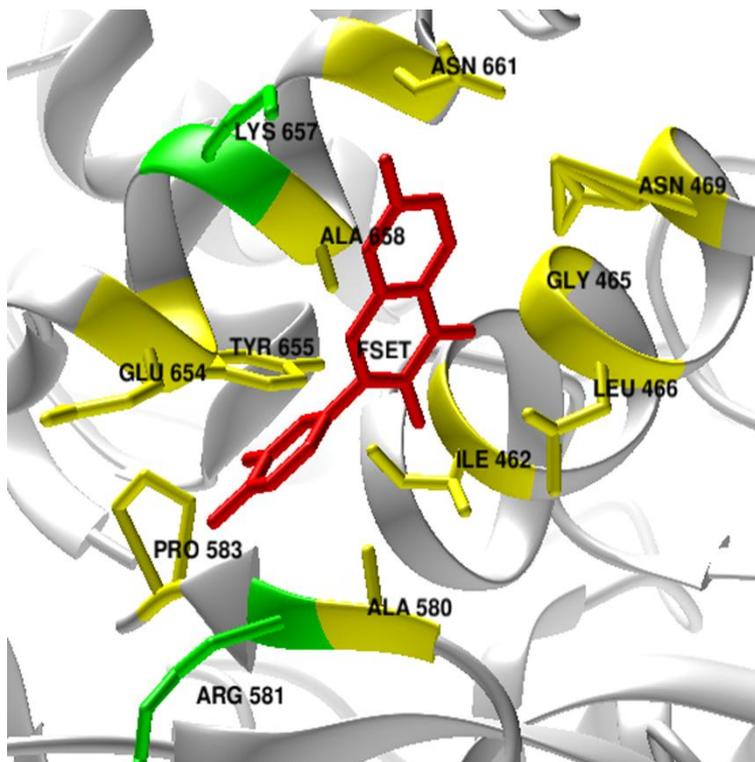


Figure 20: Modèle en 3D de site de fixation de fisetin sur la transferrine

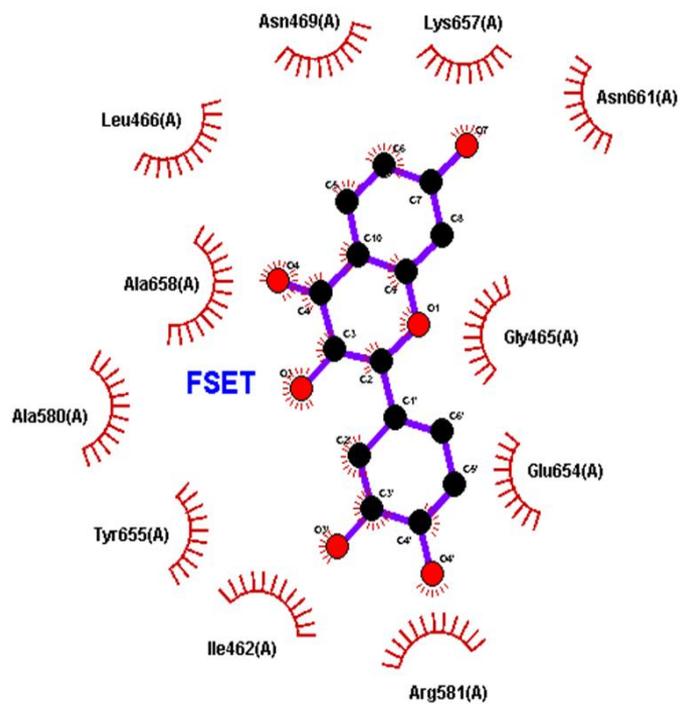


Figure 21: Diagramme des interactions formées entre fisetin et la transferrine

III.6. Mode d'interaction entre la fustin et la transferrine

On a procédé à la simulation d'amarrage moléculaire pour prédire le site de liaisons l'orientation et le type d'interactions chimiques potentiel entre la fustin et les chaînes latérales des acides aminées de la transferrine au niveau du site de liaison.

De conformations distinctes ont été identifiées dont l'énergie de liaison la plus faible est égale à -7.26 kcal/mol.

L'analyse visuelle indique que dans le complexe protéine-conformère de fustin, le ligand est entouré par 12 résidus d'acides aminés avec des chaînes latérales apolaires : Ala-658, Leu-466, Asn-469, Ile-462, Gly-465, Asn-461, Ala-580 et Leu-579, susceptibles d'intervenir dans la formation des interactions hydrophobes et Van der waals avec des chaînes latérales polaires. Les résidus Glu-654, His-578, Arg-581 et Arg-581 peuvent former des interactions hydrogène et électrostatiques (**Figure 22**).

Au niveau du transferrine, les résultats ont indiqué la formation d'une seule liaison hydrogènes, entre l'atome d'oxygène O5 de l'hydroxyle port par le cycle B du de fustin et NE2 du résidu His-578, avec une distance de 3.2 Å. Les résidus : Glu-281, Lys-280, Phe-282, Ser-287, Ser-21, Pro-288, Lys-18 et Gln-283 ont formée des interactions hydrophobes de différent forces d'attraction (**Figure 23**).

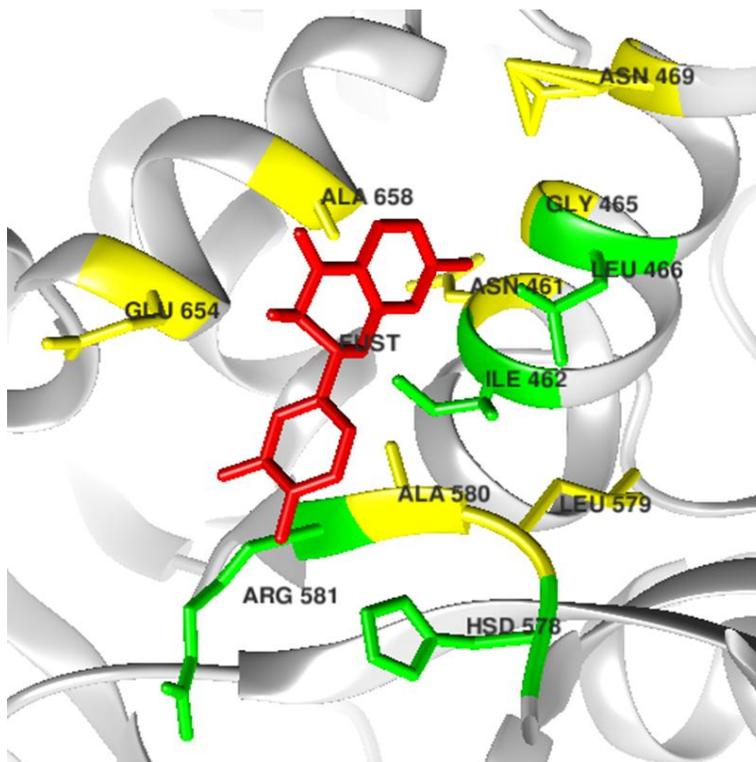


Figure 22 : Modèle en 3D de site de fixation de fustin sur la transferrine

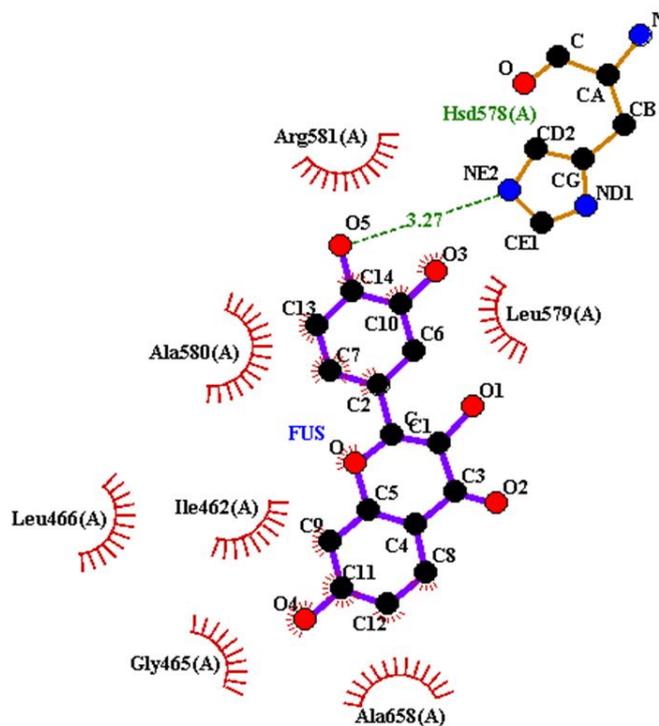


Figure 23: Diagramme des interactions formées entre fustin et la transferrine

III.7. Mode d'interaction entre la naringenin et la transferrine

On a exécuté la simulation d'amarrage moléculaire pour prédire le site de liaison, l'orientation et le type d'interactions chimiques potentiel entre le naringenin et les chaînes latérales des acides aminés de la transferrine au niveau du site de liaison. Des conformations distinctes de naringenin ont été identifiés, la meilleure orientation et la plus stable, présente une énergie de liaison de -7.18 kcal/mol.

L'analyse du mode de liaison a révélé que dans le complexe protéine-conformère, la naringenin est entouré par 12 résidus d'acides aminés, avec des chaînes latérales apolaires Ala-580, Asn-469, Tyr-655, Ile-462, Asn-661, Ala-658 et Leu-466, susceptibles d'intervenir dans la formation des interactions hydrophobes et Van der waals avec des chaînes latérales polaires, la Gly-465, Glu-654, Arg-581, Pro-583 et Arg-581 peuvent former des interactions hydrogène et électrostatiques (**Figure 24**).

Au niveau du transferrine, la formation d'une seule liaison hydrogènes ; entre l'atome d'oxygène O3 de naringenin et ND2 porté par le résidu Asn-469 avec une distance de 3.11 Å été constatée. De même, 8 résidu d'acides aminés : Tyr-655, Glu-654, Asn-661, Ala-658, Leu-466, Gly-465, Ala-580 et Arg-581 forment des interactions hydrophobes avec des forces d'attraction différent (**Figure 25**).

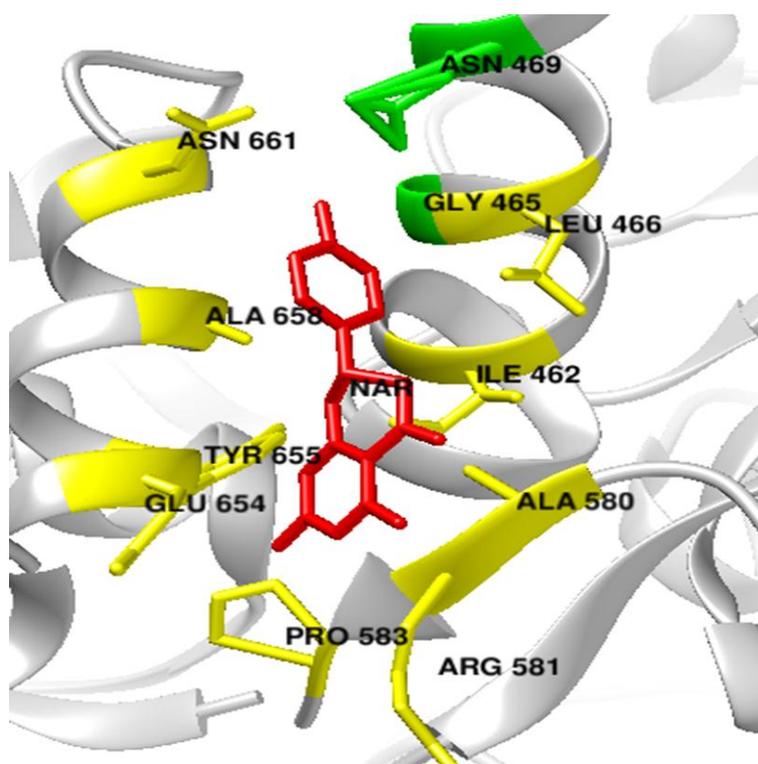


Figure 24 : Modèle en 3D de site de fixation de naringenin sur la transferrine

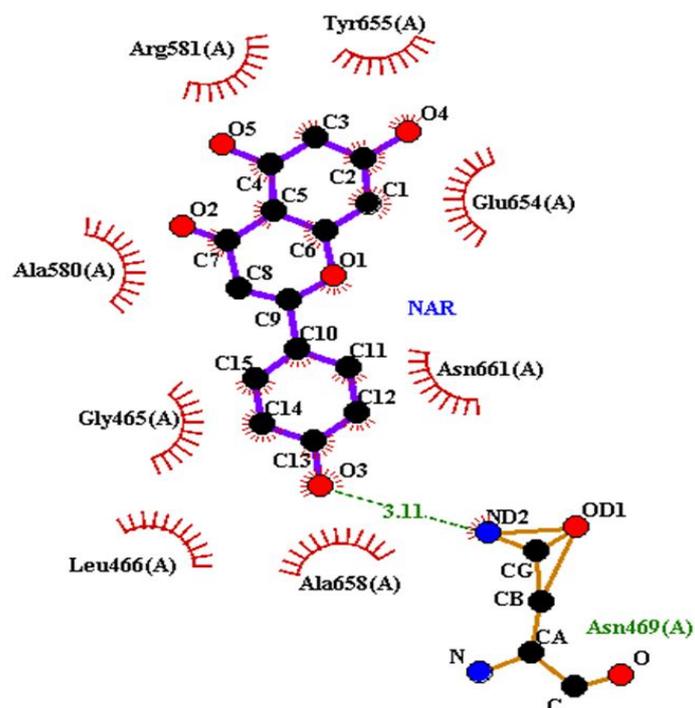


Figure 25 : Diagramme des interactions formées entre naringenin et la transferrine

L'ensemble des valeurs des énergie de liaisons obtenus par amarrage moléculaire des flavonoïdes avec la transferrine suggèrent que les molécules : apigénin, catichin, chalcon, diadzein, fisetin, fustin et narangnin peuvent former de façon spontanément, des complexes binaires thermodynamiquement favorable ($\Delta G^{\circ} < 0$).

L'analyse du mode d'interaction des différents flavonoïdes étudiés et à la transferrine, indique que ces molécules ont le potentiel de se lier de manière variable et avec des affinités différentes.

- La stabilité de différentes molécules étudiées au niveau de la transferrine est assurée généralement par le groupement hydroxyle porté par le cycle lactone ainsi que par des interactions hydrophobes. Il a été constaté par la comparaison de mode d'interaction et d'énergie libre des complexes composés de flavonoïdes (liaisons) avec une protéine (transferrine) issus de l'amarrage par l'outil SwissDock, que l'apigénin et fustin sont les mieux combinées avec la transferrine avec des énergies d'interaction les plus faibles de - 7.26 kcal/mol. Alors que les autres molécules flavonoïdes se lient avec des énergies libres de liaison plus faibles (**Figure 26**) dans l'ordre décroissant suivant : fisetin, catechin, naringenin, daidzein et chalcon.

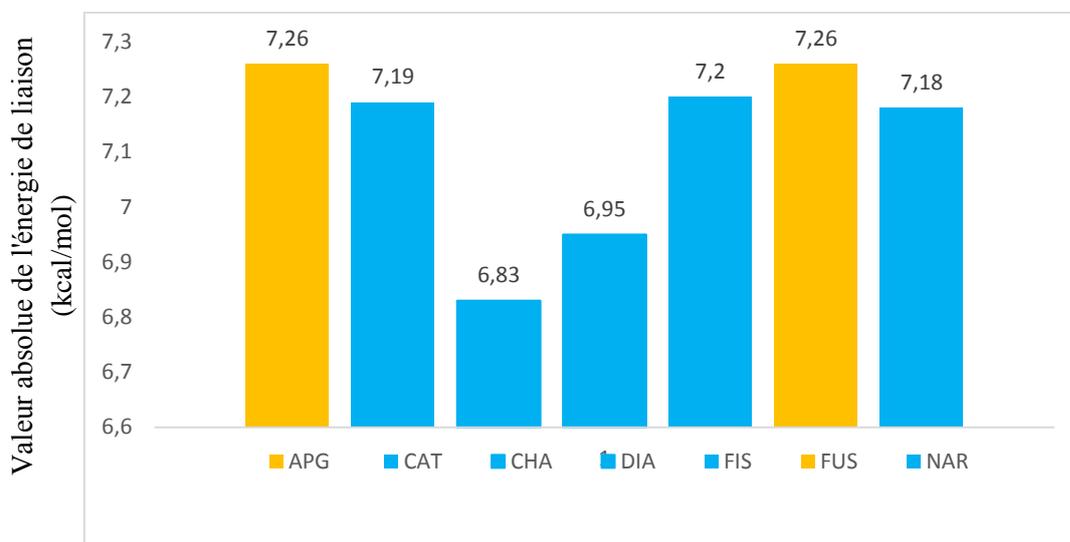


Figure 26 : Variation des énergies de liaison des complexe transferrine-flavonoïdes

Conclusion

IV. Conclusion

L'objectif de notre travail est l'étude de l'interaction entre la protéine de la transferrine, l'une des protéines plasmatiques, et certaines molécules bioactives par docking moléculaire.

Dans ce contexte, nous avons calculé les énergies libres d'interaction et prédire la localisation du site de fixation, l'orientation de ligand et le type des interactions chimiques, ainsi que, les résidus acides aminés intervenant dans la formation de complexes binaire transferrine et flavonoïde,

Les résultats obtenus suggèrent que la transferrine à présenter la capacité d'établir et de fixer les molécules bioactifs (flavonoïdes).

Les énergies des complexes protéine-ligand obtenues par le programme SwissDock indiquent que l'apigénine et la fustine peuvent se lier à la transferrine avec les énergies de liaison les plus faibles de -7,26 kcal/mol, ce qui donne les complexes les plus stables et des affinités plus élevées que celles prédites pour les autres molécules.

En outre, de petites différences dans la structure chimique de la molécule bioactive peuvent affecter leur affinité pour le site de fixation

Il est donc conclu que les flavonoïdes étudiés peuvent interagir avec les protéines de la transferrine en formant des complexes stables et thermodynamiquement favorables, via plusieurs interactions non covalentes hydrophobes, hydrogénées et électrostatiques, et que la liaison à la transferrine doit être prise en considération lors de la détermination des paramètres pharmacologiques.

Enfin, nous espérons approfondir nos recherches en réalisant des expérimentations *in vitro* avec des techniques de spectroscopie de fluorescence et de résonance magnétique nucléaire (RMN) pour confirmer les résultats théoriques obtenus *in silico*.

Références bibliographiques

1. Adasme, M. F., Linnemann, K. L., Bolz, S. N., Kaiser, F., Salentin, S., Haupt, V. J., & Schroeder, M. (2021). PLIP 2021: expanding the scope of the protein-ligand interaction profiler to DNA and RNA. *Nucleic Acids Res*, *49*(W1), W530-w534.
2. Akarkar, D. (2018). *Activité antimittotique et antiproliférative des extraits aqueux des feuilles de l'oléastre (Olea europaea sylvestris) et de l'olivier de Laperrine (Olea europaea laperrinei)* Université Mouloud Mammeri].
3. Babayi, H., Kolo, I., Okogun, J., & Ijah, U. (2004). The antimicrobial activities of methanolic extracts of Eucalyptus camaldulensis and Terminalia catappa against some pathogenic microorganisms.
4. Barreca, D., Trombetta, D., Smeriglio, A., Mandalari, G., Romeo, O., Felice, M. R., . . . Nabavi, S. M. (2021). Food flavonols: Nutraceuticals with complex health benefits and functionalities. *Trends in Food Science & Technology*, *117*, 194-204.
5. BEKHTI, N. (2021). *Caractérisation physico-chimiques des polyphénols et alcaloïdes utilisés en médecine*
6. CALS, M. (1992). *Détermination de la structure primaire de la lactoperoxydase bovine. Etude génétique de l'enzyme et localisation cellulaire de sa sécrétion* Paris 7].
7. DAGHER, R. (2008). Recherche de petites molécules bioactives sur la Calmoduline.
8. Dias, M. C., Pinto, D. C., & Silva, A. (2021). Plant flavonoids: Chemical characteristics and biological activity. *Molecules*, *26*(17), 5377.
9. Dousseau, F. (1993). Détermination de la structure secondaire des protéines en solution aqueuse par spectroscopie infrarouge.
10. Florent, T. (2014). *Caractérisation d'inhibiteurs d'anhydrase carbonique IX, études de complexes supramoléculaires et interactions moléculaires par résonance plasmonique de surface* Université du Droit et de la Santé-Lille II].

11. Gary, C., Comoy, E., & Dhenain, M. (2017). Transmission des lésions amyloïdes de la maladie d'Alzheimer: apports des modèles animaux. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, 170(2), 90-98.
12. Ghedira, K. (2005). Les flavonoïdes: structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytotherapie*, 3(4), 162-169.
13. Goddard, T. D., Huang, C. C., & Ferrin, T. E. (2007). Visualizing density maps with UCSF Chimera. *J Struct Biol*, 157(1), 281-287.
14. Gordon, S., & Plüddemann, A. (2017). Tissue macrophages: heterogeneity and functions. *BMC biology*, 15(1), 1-18.
15. Górnjak, I., Bartoszewski, R., & Króliczewski, J. (2019). Comprehensive review of antimicrobial activities of plant flavonoids. *Phytochemistry Reviews*, 18(1), 241-272.
<https://doi.org/10.1007/s11101-018-9591-z>
16. Grosdidier, A., Zoete, V., & Michielin, O. (2011). SwissDock, a protein-small molecule docking web service based on EADock DSS. *Nucleic Acids Research*, 39(suppl_2), W270-W277.
17. Hall, D., Hadden, J., Leonard, G., Bailey, S., Neu, M., Winn, M., & Lindley, P. (2002). The crystal and molecular structures of diferric porcine and rabbit serum transferrins at resolutions of 2.15 and 2.60 Å, respectively. *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*, 58(1), 70-80.
18. Hanwell, M. D., Curtis, D. E., Lonie, D. C., Vandermeersch, T., Zurek, E., & Hutchison, G. R. (2012). Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *Journal of Cheminformatics*, 4(1), 17.
19. Jones, S., & Thornton, J. M. (1996). Principles of protein-protein interactions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(1), 13-20.

20. Kaili, L., Zhao, F., Yan, J., Xia, Z., Jiang, D., & Ma, P. (2020). Hispidulin: A promising flavonoid with diverse anti-cancer properties. *Life Sciences*, 259, 118395.
21. Khan, A., Ikram, M., Hahm, J. R., & Kim, M. O. (2020). Antioxidant and anti-inflammatory effects of citrus flavonoid hesperetin: special focus on neurological disorders. *Antioxidants*, 9(7), 609.
22. Kim, I.-S. (2021). Current perspectives on the beneficial effects of soybean isoflavones and their metabolites for humans. *Antioxidants*, 10(7), 1064.
23. Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., . . . Yu, B. (2021). PubChem in 2021: new data content and improved web interfaces. *Nucleic acids research*, 49(D1), D1388-D1395.
24. Kuntz, I. D., Blaney, J. M., Oatley, S. J., Langridge, R., & Ferrin, T. E. (1982). A geometric approach to macromolecule-ligand interactions. *Journal of molecular biology*, 161(2), 269-288.
25. Lahouel, M., Boulkour, S., Segueni, N., & Fillastre, J. (2004). Effet protecteur des flavonoïdes contre la toxicité de la vinblastine, du cyclophosphamide et du paracétamol par inhibition de la peroxydation lipidique et augmentation du glutathion hépatique. *Pathologie Biologie*, 52(6), 314-322.
26. Levinthal, C., Wodak, S. J., Kahn, P., & Dadvanian, A. K. (1975). Hemoglobin interaction in sickle cell fibers. I: Theoretical approaches to the molecular contacts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 72(4), 1330-1334.
27. Luck, A. N., & Mason, A. B. (2012). Transferrin-mediated cellular iron delivery. *Current topics in membranes*, 69, 3-35.
28. Marzouk, I. (2021). Activite Antioxydante, Metabolisme Des Composants Polyphenoliques Et Méthodes D'étude De L'activite Antioxydante .

29. Narayana, K. R., Reddy, M. S., Chaluvadi, M., & Krishna, D. (2001). Bioflavonoids classification, pharmacological, biochemical effects and therapeutic potential. *Indian journal of pharmacology*, 33(1), 2-16.
30. Ogun, A. S., & Adeyinka, A. (2021). Biochemistry, transferrin. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
31. Oliveira, A. K. d. S., de Oliveira e Silva, A. M., Pereira, R. O., Santos, A. S., Barbosa Junior, E. V., Bezerra, M. T., . . . Quintans, J. S. (2021). Anti-obesity properties and mechanism of action of flavonoids: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1-22.
32. Sajid, M., Channakesavula, C. N., Stone, S. R., & Kaur, P. (2021). Synthetic Biology towards Improved Flavonoid Pharmacokinetics. *Biomolecules*, 11(5), 754. <https://doi.org/10.3390/biom11050754>
33. Schachter, M. (2005). Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundamental & clinical pharmacology*, 19(1), 117-125.
34. Sonia, C., & Jean, C. (2011). *Polyphénols et procédés*. Lavoisier.
35. Tandara, L., & Salamunić, I. (2012). Iron metabolism: current facts and future directions. *Biochemia medica*, 22(3), 311-328.
36. Tazzini, N. (2014). Flavonoids: definition, structure, classification - Tuscany Diet. <https://www.tuscany-diet.net/2014/01/22/flavonoids-definition-structure-classification/>
37. Ulanowska, K., Tkaczyk, A., Konopa, G., & Węgrzyn, G. (2006). Differential antibacterial activity of genistein arising from global inhibition of DNA, RNA and protein synthesis in some bacterial strains. *Archives of microbiology*, 184(5), 271-278.

38. Wallace, A. C., Laskowski, R. A., & Thornton, J. M. (1995). LIGPLOT: a program to generate schematic diagrams of protein-ligand interactions. *Protein Eng*, 8(2), 127-134.
39. Wally, J., Halbrooks, P. J., Vonrhein, C., Rould, M. A., Everse, S. J., Mason, A. B., & Buchanan, S. K. (2006). The crystal structure of iron-free human serum transferrin provides insight into inter-lobe communication and receptor binding. *Journal of Biological Chemistry*, 281(34), 24934-24944.
40. Wolin, S. L., & Cedervall, T. (2002). The Ia protein. *Annual review of biochemistry*, 71(1), 375-403.
41. Yang, Y., Trevethan, M., Wang, S., & Zhao, L. (2022). Beneficial effects of citrus flavanones naringin and naringenin and their food sources on lipid metabolism: An update on bioavailability, pharmacokinetics, and mechanisms. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 108967.
42. Yon-Kahn, J., Hervé, G., & Popot, J.-L. (2021a). 5 La structure tertiaire. In *La structure des protéines* (pp. 67-78). EDP Sciences.
43. Yon-Kahn, J., Hervé, G., & Popot, J.-L. (2021b). 6 La structure quaternaire. In *La structure des protéines* (pp. 79-88). EDP Sciences.

Annexes

Nom des Acide aminé	Code 3 lettres
Acides aminés non polaires	
Glycine	Gly
Cystéine	Cys
Alanine	Ala
Valine	Val
Leucine	Leu
Isoleucine	Ile
Méthionine	Met
Proline	Pro
Phénylalanine	Phe
Tryptophane	Trp
Acides aminés polaires	
Sérine	Ser
Asparagine	Asn
Glutamine	Gln
Thréonine	Thr
Tyrosine	Tyr
Acides aminés chargé	
Lysine	Lys
Arginine	Arg
Histidine	His
Acide aspartique	Asp
Acide glutamine	Glu