

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE et POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Ghardaia



Faculté des Sciences de la Nature et de Vie et Sciences de la Terre

Département de Biologie

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de

MASTER

En : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

**Par : - FACHA Hana
- SIRADJ Lamia**

Thème

Etude *in silico* de l'interaction ligand-protéine: cas de molécules terpénoïdes à l'alpha amylase pancréatique et à l'albumine sérique humaine

Soutenu publiquement, le 27/ 06/ 2019, devant le jury composé de :

Melle. KEBILI Z.	Maître Assistant A	Univ. Ghardaïa	Présidente
M. BENBEKHTI Z.	Maître Assistant A	Univ. Ghardaïa	Directeur de mémoire
Mm. MEZERAI R.	Maître Assistant B	Univ. Ghardaïa	Examinatrice

Année universitaire : 2018/2019

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE et POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Ghardaia



Faculté des Sciences de la Nature et de Vie et Sciences de la Terre

Département de Biologie

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de

MASTER

En : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

**Par : - FACHA Hana
- SIRADJ Lamia**

Thème

Etude *in silico* de l'interaction ligand-protéine: cas de molécules terpénoïdes à l'alpha amylase pancréatique et à l'albumine sérique humaine

Soutenu publiquement, le 27/ 06/ 2019 , devant le jury composé de :

Melle. KEBILI Z.	Maître Assistant A	Univ. Ghardaïa	Présidente
M. BENBEKHTI Z.	Maître Assistant A	Univ. Ghardaïa	Directeur de mémoire
Mm. MEZERAI R.	Maître Assistant B	Univ. Ghardaïa	Examinatrice

Année universitaire : 2018/2019

Remerciements

Avant toute chose, nous remercions ALLAH, le tout puissant, pour nous avoir donné la force, la patience, la santé et le courage pour compléter ce travail.

Nous adressons nos sincères remerciements à Melle. KEBILI Z. Maître assistant « A » au Département de la Biologie à la faculté des Sciences de la nature et de la vie de l'Université de Ghardaïa d'avoir accepté de présider le jury.

Au terme de ce travail, nous tenons tout particulièrement à témoigner notre profonde gratitude à notre promoteur M. BENBEKHTI Z. Maître assistant « A » au Département de la Biologie à la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'Université de Ghardaïa, pour avoir encadré et dirigé ce travail avec une grande rigueur scientifique, sa disponibilité, ses précieux conseils et la confiance qu'il nous accordait pour permettre de réaliser ce travail.

Nous tenons également à adresser notre vif remerciement à Mm. MEZERAI R. Maître assistant « A » au Département des Sciences biologiques à la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'Université de Ghardaïa et pour avoir accepté d'examiner ce mémoire.

Un grand merci pour toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

Merci à tous

Dédicace

A ma mère

Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études

A mon père

Tu as su te montrer sage, compréhensif et encourageant. Ta chaleur paternelle a été et sera toujours pour moi d'un grand réconfort.

Je les remercie avec affection pour leurs sacrifices, leurs encouragements et pour le soutien moral et inconditionnel qu'ils m'ont toujours apporté ; sans eux je ne serai jamais arrivé jusque-là.

*A mon mari **Hassan***

Tes prières m'ont toujours accompagné, je t'offre en guise de reconnaissance, ce travail qui, sans ton aide, ta générosité infinie, tes encouragements n'aurait vu le jour. Nulle dédicace ne pourrait exprimer mes sentiments et mon profond attachement.

A mes beaux-parents

Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous. Vos prières, vos encouragements et votre soutien m'ont toujours été d'un grand secours.

*A mon très chère frère : **Toufik***

A mes très chères sœurs

Chacune en son nom pour leur soutien moral, leurs amours et leurs soins

*A mon beau-frère : **Nacer** et à mes belles-sœurs.*

A ma grande famille et ma belle famille

A mes grandes mère et mes grands père que dieu les garde (رحمة الله عليهم)

A tous mes enseignants depuis mes premières années d'études

*A tous les membres de ma promotion de Master Biochimie appliquée (2019)
et mes amies*

A toute personne ayant participé de près ou de loin à la réalisation de ce projet.

*A tous ceux que j'aurais oublié de citer mais qui existent au fond de mon cœur et
de ma pensée*

Hana 

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

A mes parents

A mon marie Salim

A mes sœurs et mes frères

A mes chers étudiants

A toute ma famille et tous mes amis

Lamia

Résumé

Le présent travail s'articule autour de la recherche des interactions formées entre des ligands appartient à la famille des terpénoïdes et l'alpha amylase pancréatique (**3BAJ**) aussi l'interaction avec l'albumine humaine plasmatique (**2BXG** pour le site II de Sudlow et **1H9Z**, **2BXN**, **2BXP** pour le site I).

Afin de connaître leurs capacités d'être inhibiteur d'alpha amylase et/ou modifier les paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétique des médicaments après leurs fixations sur le même site de HSA.

Ce travail était exécutée *in silico* par la technique de docking moléculaire par l'utilisation du programme Molegro Virtuel Docker (MVD).

Les molécules 7-O-caffeoyl-sylvestroside I (**A1**), Septemfidoside (**A3**), 7 α -acetoxyroyleanone-12-methyl éther (**B11**), Royleanone (**B12**), 3-O-[α -l-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- $\{\beta$ -d-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- $\}$ β -d-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -d-glucuronopyranosyl]-sophoradiol (**D5**), Calendustellatoside A (**D6**) et Calendustellatoside D (**D8**) sont les métabolites qui forment des interactions avec HPA et HSA au niveau du site II et I dans les trois cibles protéiques donc sont fortement proposées à l'étude (*in vitro*).

Mots clés: Interactions, terpénoïdes, alpha amylase pancréatique humaine (HPA), albumine plasmatique humaine (HSA), docking moléculaire ; Molegro Virtual Docker (MVD).

Table des matières

Introduction	1
Matériel et Méthodes	
1. Matériel	9
1.1. Micro-ordinateur	9
1.2. Programmes.....	9
2. Méthodes	10
2.1. Préparation des protéines :	10
2.2. Préparation des ligands.....	11
2.3. Sélection des paramètres	19
2.4. Docking moléculaire	19
2.5. Analyse des résultats	21
Résultats et Discussion	
1. Cavités détectée.....	22
2. Validation des paramètres d'amarrage moléculaire	25
2.1. Alpha amylase pancréatique humaine	25
2.2. Albumine Sérique Humaine.....	27
3. Energie d'interaction	33
3.1. Interaction des ligands avec l'alpha amylase pancréatique humaine	34
3.2. Interaction des ligands avec le site II de (code pdb : 2BXG)	38
3.3. Interaction des ligands avec le site I de Albumine Sérique Humaine (code pdb : 1H9Z).....	42

3.4. Interaction des ligands avec le site I de Albumine Sérique Humaine (code pdb : 2BXN).....	47
3.5. Interaction des ligands avec le site I de Albumine Sérique Humaine (code pdb : 2BXP).....	51
4. Type d'interaction	55
4.1. Type d'interaction des ligands avec Alpha Amylase Humaine	55
4.2. Type d'interaction des ligands avec le site II de Albumine Sérique Humaine (code pdb : 2BXG).....	68
4.2.1. Type d'interaction des ligands avec le site I de Albumine Sérique Humaine (code pdb : 1H9Z)	80
4.2.2. Type d'interaction des ligands avec le site I de Albumine Sérique Humaine (code pdb : 2BXN).....	92
4.2.3. Type d'interaction des ligands avec le site I de Albumine Sérique Humaine (code pdb : 2BXP)	104
Conclusion et perspectives	117
Références bibliographiques.....	119
Annexes.....	I

Liste des abréviations

%: Pourcentage.

3D : trois dimensions.

Å: Angström.

Å² : Angström carré.

Å³ : Angström cube.

ADME : adsorption, distribution, métabolisme et élimination.

ARE: Acarbose.

E : énergie.

GHz: Giga Hertz.

Go: Giga octet.

HPA : Alpha amylase pancréatique humaine.

HSA : Albumine humaine plasmatique ou sérique.

IBP: Ibuprofène

IDB: Lodipamide

MOPAC: Molecular Orbital PACkage.

MVD: Molegro VIRTUAL DOCKER.

N : peut prendre des valeurs (de 1 à 8) sauf dans les polyterpènes.

P1Z : Phénylbutazone.

PDB : Proteine Data Bank.

RAM: Random Access Memory.

RMSD: Root Mean-Square Deviation.

RWF:R-énantiomère de warfarin.

x : variable en fonction du degré d'insaturation de la molécule.

Liste des tableaux

Tableau I : Structures protéiques utilisées.....	11
Tableau II: Métabolites secondaires concernées dans cette étude.	12
Tableau III: Ligands centres et les positions des espaces de recherche.	20
Tableau IV: Propriétés des cavités détectées avec HSA.	25
Tableau V: Résultats de docking moléculaire des ligands (A1, A2, A3) avec HPA (3BAJ)..	34
Tableau VI: Résultats de docking moléculaire des ligands (B1, B2,...B16) avec HPA (3BAJ).....	35
Tableau VII: Résultats de docking moléculaire du ligand (C1) avec HPA (3BAJ).....	36
Tableau VIII: Résultats de docking moléculaire des ligands (D1, D2,...D9) avec HPA (3BAJ).....	37
Tableau IX: Résultats de docking moléculaire du ligand (E1) avec HPA (3BAJ).....	38
Tableau X: Résultats de docking moléculaire des ligands (A1, A2, A3) avec le site II de HSA (2BXG).....	38
Tableau XI: Résultats de docking moléculaire des ligands (B1, B2,...B16) avec le site II de HSA (2BXG).....	39
Tableau XII: Résultats de docking moléculaire du ligand (C1) avec le site II de HSA (2BXG).....	40
Tableau XIII : Résultats de docking moléculaire des ligands (D1, D2,...D9) avec le site II de HSA (2BXG).....	41
Tableau XIV: Résultats de docking moléculaire du ligand (E1) avec le site II de HSA (2BXG).....	42
Tableau XV: Résultats de docking moléculaire des ligands (A1, A2, A3) avec le site I de HSA (1H9Z).	42
Tableau XVI: Résultats de docking moléculaire des ligands (B1, B2,...B16) avec le site I de HSA (1H9Z).	43
Tableau XVII: Résultats de docking moléculaire du ligand (E1) avec le site I de HSA (1H9Z).	45
Tableau XVIII: Résultats de docking moléculaire des ligands (D1, D2,...D9) avec le site I de HSA (1H9Z).	45

Tableau XIX : Résultats de docking moléculaire du ligand (E1) avec le site I de HSA (1H9Z).	46
Tableau XX: Résultats de docking moléculaire des ligands (A1, A2, A3) avec le site I de HSA (2BXN).	47
Tableau XXI: Résultats de docking moléculaire des ligands (B1, B2,...B16) avec le site I de HSA (2BXN).	48
Tableau XXII: Résultats de docking moléculaire du ligand (C1) avec le site I de HSA (2BXN).	49
Tableau XXIII: Résultats de docking moléculaire des ligands (D1, D2,...D9) avec le site I de HSA (2BXN).	50
Tableau XXIV: Résultats de docking moléculaire du ligand (E1) avec le site I de HSA (2BXN).	51
Tableau XXV: Résultats de docking moléculaire des ligands (A1, A2, A3) avec le site I de HSA (2BXP).	51
Tableau XXVI: Résultats de docking moléculaire des ligands (B1, B2,...B16) avec le site I de HSA (2BXP).	52
Tableau XXVII: Résultats de docking moléculaire du ligand (C1) avec le site I de HSA (2BXP).	53
Tableau XXVIII: Résultats de docking moléculaire des ligands (D1, D2,...D9) avec le site I de HSA (2BXP).	54
Tableau XXIX: Résultats de docking moléculaire du ligand (E1) avec le site I de HSA (2BXP).	55

Liste des figures

Figure 2:Famille des diterpénoides.	17
Figure 3:Famille des sesterpénoides.	17
Figure 4:Famille des triterpénoides.....	19
Figure 5:Famille des tétraterpenoïdes.	19
Figure 6:Illustration graphique de la cavité détectée dans HPA (3BAJ).....	22
Figure 7: Trois cavités détectées au niveau de 2BXG	23
Figure 8: Deux cavités détectées au niveau de 1H9Z	23
Figure 9: Deux cavités détectées au niveau de 2BXN	24
Figure 10: Deux cavités détectées au niveau de 2BXP	24
Figure 11: Interaction de l'acarbose avec HPA (code PDB: 3BAJ).....	26
Figure 12: Interaction de l'acarbose avec HPA (code PDB: 3BAJ) dans la pose 10.	26
Figure 13: La superposition des deux conformations de l'acarbose et la pose 10.	27
Figure 14: Interaction de Ibuprofène avec HSA au niveau de site II (code PDB: 2BXG)	28
Figure 15: Interaction de Ibuprofène avec HSA au niveau de site II (code PDB: 2BXG) dans la pose 12.....	28
Figure 16: Superposition des deux conformations d'ibuprofène et la pose 12.	29
Figure 17: Interaction de R-énantiomère de warfarin avec HSA au niveau de site I (code PDB: 1H9Z).....	29
Figure 18: Interaction de R-énantiomère de warfarin avec HSA au niveau de site I (code PDB: 1H9Z) dans la pose 08.	30
Figure 19: Superposition des deux conformations de R-énantiomère de warfarin et la pose 08.	30
Figure 20: Interaction de lodipamide avec HSA au niveau du site I (code PDB: 2BXN).....	31
Figure 21: Interaction de lodipamide avec HSA au niveau du site I (code PDB: 2BXN) dans la pose 02.....	31
Figure 22: Superposition des deux conformations de lodipamide et la pose 02.	32
Figure 23: Interaction de phénylbutazone avec HSA au niveau du site I (code PDB: 2BXP).32	
Figure 24: Interaction de phénylbutazone avec HSA au niveau du site I (code PDB: 2BXP) dans la pose 04.	33
Figure 25: Superposition des deux conformations de phénylbutazone et la pose 04.....	33

Figure 26: Fixation et interaction de (A1) au niveau du site active du HPA	56
Figure 27: Fixation et interaction de (A2) au niveau du site active du HPA	56
Figure 28: Fixation et interaction de (A3) au niveau du site active du HPA.....	Erreur !
Signet non défini.	
Figure 29: Fixation et interaction de (B1) au niveau du site active du HPA.....	57
Figure 30: Fixation et interaction de (B2) au niveau du site active du HPA.....	58
Figure 31: Fixation et interaction de (B3) au niveau du site active du HPA.....	58
Figure 32: Fixation et interaction de (B4) au niveau du site active du HPA.....	58
Figure 33: Fixation et interaction de (B5) au niveau du site active du HPA.....	59
Figure 34: Fixation et interaction de (B6) au niveau du site active du HPA.....	59
Figure 35: Fixation et interaction de (B7) au niveau du site active de HPA.....	59
Figure 36: Fixation et interaction de (B8) au niveau du site active du HPA.....	60
Figure 37: Fixation et interaction de (B9) au niveau du site active du HPA.....	60
Figure 38: Fixation et interaction de (B10) au niveau du site active du HPA.	60
Figure 39: Fixation et interaction de (B11) au niveau du site active du HPA.....	61
Figure 40: Fixation et interaction de (B12) au niveau du site active du HPA.	61
Figure 41: Fixation et interaction de (B13) au niveau du site active du HPA	61
Figure 42: Fixation et interaction de (B14) au niveau du site active du HPA.	62
Figure 43: Fixation et interaction de (B15) au niveau du site active du HPA	62
Figure 44: Fixation et interaction de (B16) au niveau du site active du HPA.	62
Figure 45: Fixation et interaction de (C1) au niveau du site active du HPA.	63
Figure 46: Fixation et interaction de (D1) au niveau du site active du HPA.	64
Figure 47: Fixation et interaction de (D2) au niveau du site active du HPA	65
Figure 48: Fixation et interaction de (D3) au niveau du site active du HPA	65
Figure 49: Fixation et interaction de (D4) au niveau du site active du HPA	65
Figure 50: Fixation et interaction de (D5) au niveau du site active du HPA	66
Figure 51: Fixation et interaction de (D6) au niveau du site active du HPA	66
Figure 52: Fixation et interaction de (D7) au niveau du site active du HPA	66
Figure 53: Fixation et interaction de (D8) au niveau du site active du HPA.	67
Figure 54: Fixation et interaction de (D9) au niveau du site active du HPA	67
Figure 55: Fixation et interaction de (E1) au niveau du site active du HPA.....	68
Figure 56: Fixation et interaction de (A1) au niveau du site II du HSA (code pdb : 2BXG)..	69
Figure 57: Fixation et interaction de (A2) au niveau du site II du HSA (code pdb : 2BXG)..	69
Figure 58: Fixation et interaction de (A3) au niveau du site II du HSA (code pdb : 2BXG)..	69

Figure 59: Fixation et interaction de (B1) au niveau du site II du HSA (code pdb : 2BXG)..	70
Figure 60: Fixation et interaction de (B2) au niveau du site II du HSA (code pdb : 2BXG)..	71
Figure 61: Fixation et interaction de (B3) au niveau du site II du HSA (code pdb : 2BXG)..	71
Figure 62: Fixation et interaction de (B4) au niveau du site II du HSA (code pdb : 2BXG)..	71
Figure 63: Fixation et interaction de (B5) au niveau du site II du HSA (code pdb : 2BXG)..	72
Figure 64: Fixation et interaction de (B6) au niveau du site II du HSA (code pdb : 2BXG)..	72
Figure 65: Fixation et interaction de (B7) au niveau du site II du HSA (code pdb : 2BXG)..	72
Figure 66: Fixation et interaction de (B8) au niveau du site II du HSA (code pdb : 2BXG)..	73
Figure 67: Fixation et interaction de (B9) au niveau du site II du HSA (code pdb : 2BXG)..	73
Figure 68: Fixation et interaction de (B10) au niveau du site II du HSA (code pdb : 2BXG)..	73
Figure 69: Fixation et interaction de (B11) au niveau du site II du HSA (code pdb : 2BXG)..	74
Figure 70: Fixation et interaction de (B12) au niveau du site II du HSA (code pdb : 2BXG)..	74
Figure 71: Fixation et interaction de (B13) au niveau du site II du HSA (code pdb : 2BXG)..	74
Figure 72: Fixation et interaction de (B14) au niveau du site II du HSA (code pdb : 2BXG)..	75
Figure 73: Fixation et interaction de (B15) au niveau du site II du HSA (code pdb : 2BXG)..	75
Figure 74: Fixation et interaction de (B16) au niveau du site II du HSA (code pdb : 2BXG)..	75
Figure 75: Fixation et interaction de (C1) au niveau du site II du HSA (code pdb : 2BXG)..	76
Figure 76: Fixation et interaction de (D1) au niveau du site II du HSA (code pdb : 2BXG)..	77
Figure 77: Fixation et interaction de (D2) avec le site II du HSA (code pdb : 2BXG).....	77
Figure 78: Fixation et interaction de (D3) au niveau du site II du HSA (code pdb : 2BXG)..	77
Figure 79: Fixation et interaction de (D4) au niveau du site II du HSA (code pdb : 2BXG)..	78
Figure 80: Fixation et interaction de (D5) au niveau du site II du HSA (code pdb : 2BXG)..	78
Figure 81: Fixation et interaction de (D6) au niveau du site II du HSA (code pdb : 2BXG)..	78
Figure 82: Fixation et interaction de (D7) au niveau du site II du HSA (code pdb : 2BXG)..	79
Figure 83: Fixation et interaction de (D8) au niveau du site II du HSA (code pdb : 2BXG)..	79
Figure 84: Fixation et interaction de (D9) au niveau du site II du HSA (code pdb : 2BXG)..	79
Figure 85: Fixation et interaction de (E1) au niveau du site II du HSA (code pdb : 2BXG)..	80
Figure 86 :Fixation et interaction de (A1) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z)..	81
Figure 87 :Fixation et interaction de (A2) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z)..	81
Figure 88 :Fixation et interaction de (A3) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z)..	81
Figure 89 :Fixation et interaction de (B1) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z)...	82
Figure 90 :Fixation et interaction de (B2) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z)..	83
Figure 91 :Fixation et interaction de (B3) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z)...	83
Figure 92 :Fixation et interaction de (B4) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z)...	83

Figure 93 :Fixation et interaction de (B5) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z)...	84
Figure 94 :Fixation et interaction de (B6) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z)...	84
Figure 95 :Fixation et interaction de (B7) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z)...	84
Figure 96 :Fixation et interaction de (B8) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z)...	85
Figure 97 :Fixation et interaction de (B9) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z)...	85
Figure 98 :Fixation et interaction de (B10) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z).	85
Figure 99 :Fixation et interaction de (B11) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z).	86
Figure 100 :Fixation et interaction de (B12) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z).....	86
Figure 101 :Fixation et interaction de (B13) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z).....	86
Figure 102 :Fixation et interaction de (B14) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z).....	87
Figure 103 :Fixation et interaction de (B15) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z).....	87
Figure 104 :Fixation et interaction de (B16) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z).....	87
Figure 105 :Fixation et interaction de (C1) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z).	88
Figure 106 :Fixation et interaction de (D1) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z).	89
Figure 107: Fixation et interaction de (D2) au niveau du site I du HSA (code pdb : 1H9Z) ..	89
Figure 108 :Fixation et interaction de (D3) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z).	89
Figure 109 :Fixation et interaction de (D4) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z).	90
Figure 110 :Fixation et interaction de (D5) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z).	90
Figure 111 :Fixation et interaction de (D6) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z)	90
Figure 112 :Fixation et interaction de (D7) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z).	91
Figure 113 :Fixation et interaction de (D8) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z).	91
Figure 114 :Fixation et interaction de (D9) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z).	91
Figure 115 :Fixation et interaction de (E1) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z).	92
Figure 116: Fixation et interaction de (A1) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXN)..	93
Figure 117: Fixation et interaction de (A2) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXN)..	93
Figure 118: Fixation et interaction de (A2) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXN)..	93
Figure 119: Fixation et interaction de (B1) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXN)..	94
Figure 120: Fixation et interaction de (B2) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXN)..	95
Figure 121: Fixation et interaction de (B3) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXN)..	95

Figure 122: Fixation et interaction de (B4) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXN)..	95
Figure 123: Fixation et interaction de (B5) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXN)..	96
Figure 124: Fixation et interaction de (B6) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXN)..	96
Figure 125: Fixation et interaction de (B7) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXN) .	96
Figure 126: Fixation et interaction de (B8) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXN) .	97
Figure 127: Fixation et interaction de (B9) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXN)..	97
Figure 128: Fixation et interaction de (B10) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXN)	97
Figure 129: Fixation et interaction de (B11) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXN)	98
Figure 130: Fixation et interaction de (B12) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXN)	98
Figure 131: Fixation et interaction de (B13) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXN)	98
Figure 132: Fixation et interaction de (B14) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXN)	99
Figure 133: Fixation et interaction de (B15) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXN)	99
Figure 134: Fixation et interaction de (B16) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXN)	99
Figure 135: Fixation et interaction de (C1) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXN)	100
Figure 136: Fixation et interaction de (D1) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXN)	101
Figure 137: Fixation et interaction de (D2) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXN).....	101
Figure 138: Fixation et interaction de (D3) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXN)	101
Figure 139: Fixation et interaction de (D4) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXN)	102
Figure 140: Fixation et interaction de (D5) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXN)	102
Figure 141: Fixation et interaction de (D6) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXN)	102
Figure 142: Fixation et interaction de (D7) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXN).....	103
Figure 143: Fixation et interaction de (D8) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXN).....	103
Figure 144: Fixation et interaction de (D9) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXN).....	103
Figure 145: Fixation et interaction de (E1) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXN)	104
Figure 146: Fixation et interaction de (A1) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXP)	105
Figure 147 : Fixation et interaction de (A2) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXP).....	105
Figure 148: Fixation et interaction de (A3) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXP)	105
Figure 149: Fixation et interaction de (B1) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXP)	106
Figure 150: Fixation et interaction de (B2) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXP)	106

Figure 151: Fixation et interaction de (B3) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXP ..	107
Figure 152: Fixation et interaction de (B4) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXP)	107
Figure 153: Fixation et interaction de (B5) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP).....	107
Figure 154: Fixation et interaction de (B6) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP).....	108
Figure 155: Fixation et interaction de (B7) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP).....	108
Figure 156: Fixation et interaction de (B8) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP).....	108
Figure 157: Fixation et interaction de (B9) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP)	109
Figure 158: Fixation et interaction de (B10) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP).....	109
Figure 159: Fixation et interaction de (B11) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP)	109
Figure 160: Fixation et interaction de (B12) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP)	110
Figure 161: Fixation et interaction de (B13) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP).....	110
Figure 162: Fixation et interaction de (B14) au niveau de site I du HSA (code PDB : 2BXP).	110
Figure 163: Fixation et interaction de (B15) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP).....	111
Figure 164: Fixation et interaction de (B16) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP).....	111
Figure 165: Fixation et interaction de (C1) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP)	112
Figure 166: Fixation et interaction de (D1) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP).....	113
Figure 167: Fixation et interaction de (D2) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP)	113
Figure 168: Fixation et interaction de (D3) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP)	113

Figure 169: Fixation et interaction de (D4) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP)	114
Figure 170: Fixation et interaction de (D5) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP).....	114
Figure 171: Fixation et interaction de (D6) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP).....	114
Figure 172: Fixation et interaction de (D7) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP)	115
Figure 173: Fixation et interaction de (D8) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP)	115
Figure 174: Fixation et interaction de (D9) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP).....	115
Figure 175: Fixation et interaction de (E1) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP).....	116

Liste des annexes

Annexe I : Liste des vingt acides aminés de base.....	I
Annexe II : Résidus resynthétisées à la préparation des protéines.....	III
Annexe III: Quelques détails sur les complexes cristallographiques utilisés après préparation.....	V
Annexe IV: Paramètres utilisés pour le docking moléculaire avec MVD.....	VI
Annexe V: Poses obtenues après le redocking de l'acarbose avec l'alpha amylase pancréatique humaine (le code PDB : 3BAJ).....	VIII
Annexe VI: Poses obtenues après le redocking d'ibuprofène avec HSA (le code PDB : 2BXG).....	X
Annexe VII: Poses obtenues après le redocking de R énantiomère de warfarin avec HSA (le code PDB : 1H9Z).....	XII
Annexe VIII: Poses obtenues après le redocking de lodipamide avec HSA (le code PDB : 2BXN).....	XIV
Annexe IX: Poses obtenues après le redocking de phénylbutazone avec HSA (le code PDB : 2BXP).....	XVI
Annexe X: Liste des résidus impliquées dans l'interaction [HPA – monoterpènes (A1 , A2 , A3)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe.....	XVIII
Annexe XI : Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HPA– diterpénoides (B1 , B2 ,..., B16)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe.....	XIX
Annexe XII: Liste des résidus impliquées dans l'interaction [HPA – sesterpénoides (C1)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe.....	XXII
Annexe XIII: Liste des résidus impliquées dans l'interaction [HPA – triterpénoides (D1 , D2 ,..., D9)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe.....	XXIII

Annexe XIV: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HPA – tétraterpénoïdes (E1)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe.....	XXVI
Annexe XV: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (2BXG) – monoterpènes (A1, A2, A3)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site II.....	XXVII
Annexe XVI: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (2BXG) – diterpénoïdes (B1, B2, ..., B16)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site II.....	XXIX
Annexe XVII: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (2BXG) – sesterpénoïdes (C1)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site II.....	XXXIII
Annexe XVIII: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (2BXG) – triterpénoïdes (C1, C2, ..., C9)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site II.....	XXXIV
Annexe XIX: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (2BXG) – tétraterpénoïdes (E1)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site II.....	XXXVII
Annexe XX: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (1H9Z) – monoterpènes (A1, A2, A3)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.....	XXXVIII
Annexe XXI: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (1H9Z) – diterpénoïdes (B1, B2, ..., B16)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.....	XXXIX
Annexe XXII: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (1H9Z) – sesterpénoïdes (C1)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.....	XLIII
Annexe XXIII: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (1H9Z) – triterpénoïdes (D1, D2, ..., D9)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.....	XLIV

Annexe XXIV: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (1H9Z) – tétraterpénoïdes (E1)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I	XLVII
Annexe XXV: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (2BXN) – monoterpènes (A1, A2, A3)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.....	XLVIII
Annexe XXVI: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (2BXN) – diterpénoïdes (B1, B2, ..., B16)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.....	XLIX
Annexe XXVII: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (2BXN) – sesterpénoïdes (C1)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.....	LII
Annexe XXVIII: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (2BXN) – triterpénoïdes (C1, C2, ..., C9)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.....	LIII
Annexe XXIX: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (2BXN) – tétraterpénoïdes (E1)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I	LVI
Annexe XXX: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (2BXP) – monoterpènes (A1, A2, A3)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.....	LVII
Annexe XXXI: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (2BXP) – diterpénoïdes (B1, B2, ..., B16)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.....	LIX
Annexe XXXII: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (2BXP) – sesterpénoïdes (C1)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I	LXII

Annexe XXXIII: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**2BXP**) – triterpénoïdes (**D1, D2, ..., D9**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I LXIII

Annexe XXXIV: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**2BXP**) – tétraterpénoïdes (**E1**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I LXVI

Introduction

Les métabolites secondaires sont des molécules bioactives produites à différents compartiments de la cellule dans des parties spécifiques de la plante en fonction du stade de développement (par exemple durant le développement de la plantule, de la fleur, du fruit, de la graine, ou de la racine) mais souvent sont stockés dans une autre partie que celle de leur synthèse. Ils y jouent différents rôles, dont celui de moyen de défense contre les agressions externes. Ces molécules marquent de manière originale, une espèce, une famille ou un genre de plante et permettant parfois d'établir une taxonomie chimique, les terpénoïdes sont un exemple de métabolites secondaires représentent une classe importante de plus de 10000 composés qui déterminent également l'activité pharmacologique des plantes médicinales (Paseshnichenko, 1987 ;Hartmann, 2007).

Les métabolites secondaires ont des structures chimiques parfois complexes et très différentes selon les espèces, elles sont en très grand nombre, plus de 200.000 structures définies d'une variété structurale extraordinaire mais ils sont produits en faible quantité. La famille de terpénoïdes (terpènes) regroupe tous les composés possédant une structure moléculaire construite d'un monomère à 5 carbones appelés isoprène (C_5H_8), ces composés sont généralement d'origine végétale ou synthétisés par les plantes, organismes marins, les champignons et même les animaux (Tahraoui, 2014).

Les terpènes sont des composés hydrocarbonés naturels, de structure cyclique ou linéaire (Dou, 1976). Leur formule brute est $(C_5H_X)_n$ dont le nombre des hydrogènes est variable en fonction du degré d'insaturation et le nombre des unités d'isoprène, qui peut être de 1 à 8 et dans les polyterpènes, il peut atteindre au 100 (le caoutchouc) (Rubin, 2006). Le squelette des terpènes peut contenir une ou plusieurs fonctions chimiques (alcool, aldéhyde, cétone, acide, lactone, etc.) (Khenaka, 2011).

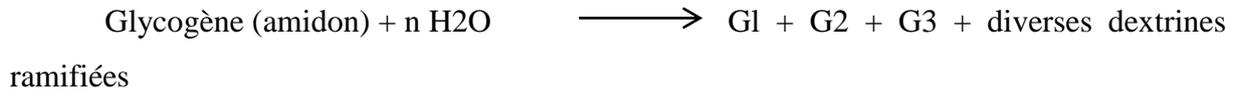
Les terpénoïdes constituent la plus grande classe de produits naturels et présentent un riche réservoir de composés candidats à la découverte de médicaments, un nombre des applications thérapeutiques telles que l'activité antibactérienne, antitumorale et anti-inflammatoire ont été identifiées (Huang et al., 2012, Ludwiczuk et al., 2017). Par exemple ils inhibent de manière significative le développement d'un gonflement chronique des articulations, la synthèse des prostaglandines et l'inhibition de cytokines (IL-2, IL-4, IL-6) (Prakash, 2017). Ainsi que beaucoup des expériences ont montré que les terpénoïdes ont plusieurs mécanismes antidiabétiques. Ils peuvent inhiber certaines enzymes impliquées dans

le métabolisme du glucose, empêcher le développement de la résistance à l'insuline et normaliser le taux du glucose et d'insuline plasmatique (Nazaruk & Borzym-Kluczyk, 2015)

La classification des terpénoïdes est basée sur le nombre de répétitions de l'unité de base isoprène dont les hémiterpènes (C5), monoterpènes (C10), sesquiterpènes (C15), diterpènes (C20), sesterpènes (C25), triterpènes (C30), tétraterpènes (C40) et les polyterpènes (Mostafa, 2008).

Les hémiterpénoïdes sont les plus simples, parmi eux l'isoprène, qui est le plus important, émis par les feuilles de nombreux arbres y compris les conifères, les peupliers, les chênes, les saules et par quelques herbes (Croteau & Johnson, 1985). Les monoterpénoïdes se composent de deux unités d'isoprène, ils sont subdivisés en trois sous-groupes: acyclique, monocyclique et bicyclique. (Singh, 2007). Les sesquiterpénoïdes sont composés de trois unités d'isoprène, ils existent sous une grande variété de structure, ils sont soit linéaires, monocycliques, bicycliques ou tricycliques. Ils constituent le groupe le plus diversifié de terpénoïdes (Lanzotti, 2013). Les diterpénoïdes regroupent des composés chimiquement hétérogène, Ils peuvent être classés en diterpènes linéaires, bicycliques, tricycliques, tétracycliques, pentacycliques...(Strømgaard & Nakanishi, 2004). Les sesterpènes contiennent à partir de 5 unités d'isoprène, ils sont plutôt rares dans la nature, qui se trouvent sous forme linéaire ou cyclique, avec un, deux, trois ou quatre cycles. L'acide mévalonique (MVA) semble être le précurseur de cette classe, ils ont été isolés des plantes, des champignons et des insectes (Liu et al., 2007; Wang et al., 2013). Les triterpènes en C30 sont produits à partir de deux molécules de farnésylpyrophosphate (FPP) par une fusion de tête à tête. Il y a plus de 1700 triterpènes dans la nature dont la majorité est sous forme tétracyclique ou pentacyclique, la forme acyclique étant très rare. Parmi les triterpènes acycliques, le squalène est le précurseur des autres triterpènes, et aussi des stéroïdes végétaux. La plupart des triterpènes sont des alcools, sous forme libre ou glycoside (les saponines) ou ester. Les triterpènes libres sont des composants principaux des résines ou du latex des végétaux. La vitamine D2 est un produit dérivé de triterpène (Harborne, 1998; Malecky, 2008), et enfin les tètaterpenoïdes les plus courants sont les caroténoïdes, qui sont des pigments naturels liposolubles. Structuellement, les plus typiques étant les apocaroténoïdes, les diapocaroténoïdes, les mégastigmanes (Huang et al., 2012).

L' α -amylase pancréatique humaine (HPA) (α -1,4-glucane-4-glucanohydrolase, EC (3.2.1.1)) est une endoglycosidase qui participe à la digestion des glucides par l'hydrolyse de liaisons α 1-4 glucosidiques à l'intérieur d'un polymère d' α -D-glucose (le glycogène et l'amidon) en donnant des molécules telles que le glucose et le maltose (Durand & Beaudeau, 2011 ; Japan, 1988).



Chez l'être humain, l' α -amylase a une seule chaîne polypeptidique composée de 496 acides aminés codée sur le chromosome 1 dans le cadre d'une famille multigénique (Gumucio et *al.*, 1988). Ces gènes sont régulés de sorte que différents isoenzymes sont synthétisés dans les glandes salivaires ou le pancréas. Ces isoenzymes ont la même séquence primaire, elle sont aussi trouvées dans le sang et les urines avec une faible activité chez un adulte normal (Nishide et *al.*, 1986 ; Japan, 1988 ; Yamamoto, 1988).

La digestion de l'amidon se déroule en plusieurs étapes, initialement une digestion partielle où l' α -amylase salivaire décompose le polymère (amidon) en oligomères, ensuite ces derniers vont être hydrolysés par l' α -amylase pancréatique excrétée dans la lumière intestinale ce qui produit des oligosaccharides plus petits, y compris le maltose, le maltotriose et un nombre d' α -(1-6) et α -(1-4) oligoglucanes qui traversent par la suite la couche muqueuse de la membrane de bordure en brosse (Truscheit et *al.*, 1981 ; Kenny & Turner, 1987; Marieb & Hoehn, 2014). À ce stade, un certain nombre d' α -glucosidases interviennent pour dégrader ces oligosaccharides au glucose, qui est absorbé pour atteindre la circulation sanguine (Marieb & Hoehn, 2014).

HPA est caractérisé par la présence de trois domaines structurellement importants; le plus gros domaine est le domaine A dont compris les résidus (1-99,169-404) qui forment un parallèle central à huit brins, à son extrémité se trouve les résidus du site de fixation (Asp197, Glu233 et Asp300), au voisinage on trouve un ion du chlorure lié avec Arg195, Asn298 et Arg337. Le domaine B est le plus petit, contient les résidus de 100 à 168, ce domaine avec une partie du domaine A forment le site de fixation de calcium aux groupes protéiques créant l'interaction au ligand (Asn100, Arg158, Asp167 et His201). Le domaine C est composé de résidus 405 à 496, qui sont en conformation β antiparallèles, associé d'une manière lâche aux domaines A et B (Brayer et *al.*, 1995).

Les protéines plasmatiques jouent un rôle important dans le transport et le dépôt des substances telles que les acides gras, les hormones et les médicaments dans le système circulatoire. Donc, il est important d'étudier l'interaction entre les médicaments et les protéines plasmatique car celle-ci peut affecter la biodisponibilité, la distribution et l'élimination des principes actifs (Keshavarz et *al.*, 2013).

L'albumine plasmatique humaine (HSA) est le composant majeur des protéines plasmatiques, elle peut se lie à une vaste gamme de substances soit exogènes ou endogènes (Curry, 2009). Selon Sudlow en 1975, la liaison d'une molécule médicamenteuse avec HSA augmente sa solubilité dans le plasma, réduire sa toxicité et assurer son protection contre l'oxydation (Isogai et Hirayama., 2013). L'affinité de cette liaison était un facteur important qui affectent les propriétés ADME d'un médicament (adsorption, distribution, métabolisme et élimination) (Hodgson, 2001).

La protéine (HSA) est un polypeptide enchaîné non glycosylé synthétisée et sécrétée par les cellules du foie, elle est constituée de 585 acides aminés avec un poids moléculaire de 67 KDa. Elle est de qui se plie en forme de cœur et contient environ 67% d'alpha-hélicoïdal de trois domaines structurellement homologues (domaines I, II et III), chacun est formé de deux sous-domaines (A et B) (He & Carter, 1992 ;Carter & Ho, 1994). Le domaine I est composé des résidus d'acides aminés de 1 à 195, le domaine II de 196 à 383 résidus et le domaine III de résidus 384 à 585. La structure globale de la HSA est stabilisée par 17 ponts disulfure (He & Carter, 1992; Malleda et *al.*, 2012). Les sous-domaines A et B possèdent deux motifs de structure identiques hélices H1-H4 pour le sous-domaine A et H7-H10 pour le sous-domaine B. De plus, le sous-domaine A est complété par deux hélices antiparallèles courtes supplémentaires (H5 et H6), qui sont liées ensemble par une paire de ponts disulfure formant une petite boucle double (S-S).

Des ligands aromatiques et hétérocycliques ont été trouvés en liaison avec une grande affinité dans deux les poches hydrophobes situés dans les sous-domaines IIA et IIIA, nommé Sudlow site I et site II, respectivement. Le warfarin, le phénylbutazone et le lodipamide sont des marqueurs de site I, tandis que l'ibuprofène et le ketoprofène sont les marqueurs de site II (Sato et *al.*, 2014) (He & Carter, 1992 ; Curry et *al.*, 1999; Ghuman et *al.*, 2005).

Le site I est grand et adaptable, car il peut lier avec plusieurs ligands dicarboxyliques acides et/ou des ligands hétérocycliques avec une charge négative localisée au milieu de la molécule, aussi ce site compose par des flexibles subsites selon plusieurs études effectuées (Kragh-Hansen, 2013). Différents détails sur le site I sortant à partir de la structure cristallographie montrent qu'une poche de liaison préformée dans le noyau du sous-domaine comprend le résidu de tryptophane (Trp214) isolé de la protéine, à l'intérieur de la poche apolaire existe deux groupes importants de résidus polaires, un groupe interne situé au bas de la poche (Tyr150, His242, and Arg257) et un groupe externe à l'entrée de la poche (Lys195, Lys199, Arg218, et Arg222) (Ghuman et *al.*, 2005).

Le site II de Sudlow est également appelé site indole-benzodiazépine, les ligands se liant au site sont souvent des acides carboxyliques aliphatiques ou aromatiques avec un groupement acide chargé négativement à l'extrémité de la molécule à un centre hydrophobe (Kragh-Hansen, 2013). Les analyses cristallographiques ont montré que le site II comme le site I comprend en grande partie une cavité hydrophobe préformée avec caractéristiques de polarité distinctes cependant le site II est plus petit que le site I et sans sous-compartiments préformés, ne compte qu'un seul groupe principal des résidus polaires à proximité de la poche entrée (Arg410, Tyr411, Lys414 et Ser489) ce qui rend le site II semble être plus petit, plus sélectif et moins flexible que le site I (Ghuman et *al.*, 2005; Kragh-Hansen, 2013).

La caractérisation des interactions protéine –ligand est peut-être étudiée par plusieurs techniques spectroscopiques telles que la cristallographie au rayon X, la résonance magnétique nucléaire, la spectrophotométrie à fluorescence et dialyse, l'ultrafiltration et l'ultracentrifugation. En outre les avantages liés à l'utilisation de ces dernières techniques présentent des limites associées à la structure et la capacité de former un cristal, le coût et le temps, ce qui oriente les recherches vers l'exploitation des méthodes de modélisation moléculaire.

La modélisation moléculaire nous permet de construire un modèle tridimensionnel à partir des données issues des études cristallographiques qui peut être consultée et analysée par différents programmes de visualisation comme pymol, rasmol,...ect. De plus elles nous permettent de prédire le mode de fixation en terme des acides aminés participant à l'établissement des interactions chimiques et les énergies de formation de ce complexe.

Docking (ancrage, amarrage ou arrimage moléculaire en français) est une simulation moléculaire pour déterminer si deux molécules interagissent l'une avec l'autre et pour trouver

la meilleure correspondance possible entre ces deux molécules ainsi prédire l'orientation préférée d'une molécule (par exemple une protéine) liée à une autre molécule (un ligand) qui a l'énergie libre globale (ΔG) le plus minimale (Eddine & Abderrahmane, 2014 ;Mukhopadhyay et *al.*, 2017).

Au cours du processus d'amarrage, toutes les forces intermoléculaires (liaison hydrogène, hydrophobe, interaction dipôle-dipôle, forces de Van der Waals, interactions électrostatiques et forces intramoléculaires) et les caractéristiques de la liaison (longueur de la liaison, angle de la liaison, angle dièdre) sont prises en compte. Il y a au moins deux applications principales au programme de Docking. La plus ancienne est la prédiction du mode d'interaction, qui consiste à déterminer le positionnement correct du ligand par rapport à son récepteur, l'autre utilisation consiste à optimiser des molécules ayant déjà une activité avec le récepteur. L'amarrage peut être rigide ou flexible. Les études d'amarrage sont classées en 3 grandes catégories: amarrage de protéines-ligands; amarrage protéine-protéine; et amarrage protéine-acide nucléique (Mukhopadhyay et *al.*, 2017).

Une simulation de docking comprend essentiellement deux étapes :

- La première est l'étape de docking (la sélection) : consiste à placer le ligand dans le site de fixation de la protéine et à échantillonner les conformations, les positions et les orientations (poses) possibles, en ne retenant que celle qui représente les modes d'interactions les plus favorables.
- La deuxième étape est le scoring (le classement) : réaliser par l'évaluation de l'affinité entre le ligand et la protéine puis donner un score aux poses obtenues lors de la phase de docking. Ce score permettra de retenir la meilleure pose parmi toutes celles proposées précédemment (Halperin et *al.*, 2002; Warren & Andrews, 2006).

L'amarrage moléculaire peut être réalisé par plusieurs programmes de docking parmi eux (Molegro Virtuel Docker (MVD)) qui nous l'utilisons dans ce mémoire et qui a deux principales applications :

La prédiction du mode d'interaction, qui consiste à déterminer le positionnement correct du ligand par rapport à son récepteur et récemment l'optimisation des molécules ayant déjà une activité avec le récepteur pour avoir plusieurs raisons telle que l'amélioration de son affinité, de sa spécificité, de sa synthèse et enfin de ses propriétés ADME-T (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion, Toxicité) (Huang & Zou, 2010).

Notre travail consiste à étudier *in silico* par le docking (amarrage) moléculaire *in vacuo*, de l'interaction de certaines molécules naturelles type terpénoïdes avec deux cibles de nature protéique présentant un intérêt biologique; l'alpha amylase pancréatique (HPA) et albumine humaine sérique (HSA), afin de prédire un potentiel inhibiteur vis-à-vis HPA et la capacité de modifier les paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétique des médicaments après leur attachement sur le site de fixation possible et préférentielle au niveau de la structure d'albumine humaine.

Matériel et Méthodes

1. Matériel

1.1. Micro-ordinateur

Cette étude est réalisée par deux micro-ordinateurs, le premier est de marque **hp invent**, avec un processeur d'Intel(R) Core™ i3-3217U CPU @ 1.80 GHz de vitesse égale à 1.80 GHz et capacité du RAM 4.00 Go sous le système d'exploitation de Windows 7 (64 bits).

Le deuxième micro-ordinateur est de marque **DELL** avec un processeur d'Intel(R) Core™ i7-4600M CPU @ 2.90 GHz de vitesse égale à 2.90 GHz et capacité du RAM 8.00 Go sous le système d'exploitation de Windows 10 (64 bits).

1.2. Programmes

1.2.1. BIOVIA Draw

BIOVIA Draw (Version 18.1.N ET (64 bits)) est téléchargée à partir de site web (<https://www.3dsbiovia.com/resource-center/downloads/>) pour le sketching des molécules choisies à partir de la littérature.

1.2.2. Avogadro

Le logiciel Avogadro (version 1.2.0) téléchargeable à partir du site web (<https://sourceforge.net/projects/avogadro/>). est utilisé pour la création des modèles tridimensionnels à partir des structures récupérées de BIOVIA Draw.

1.2.3. MOPAC

MOPAC (Molecular Orbital PACKage) est un programme orbital moléculaire semi-empirique à usage général pour l'étude des réactions chimiques impliquant des molécules, des ions et des polymères linéaires (Stewart, 1990).

MOPAC est utilisé dans ce travail pour l'optimisation des structures.

1.2.4. Molegro Virtual Docker (MVD)

MVD version.6.0 (MVD 2013) est un environnement intégré pour étudier et prédire comment les ligands interagissent avec les macromolécules (ApS, 2011).

L'identification des modes de liaison des ligands se fait en évaluant de manière itérative un nombre de candidates (conformations du ligand) et estimation de l'énergie de leurs interactions avec la macromolécule. Les meilleurs scores des solutions sont renvoyés pour une analyse plus approfondie (ApS, 2011).

Le MVD nécessite une structure tridimensionnelle de protéines et de ligand (généralement dérivés d'expériences de rayons X / RMN ou de modèles d'homologie). MVD effectue l'amarrage de ligand flexible, de sorte que la géométrie optimale du ligand sera déterminée lors de docking moléculaire (ApS, 2011).

1.2.5. LIGPLOT

Ce programme est utilisé pour la visualisation des interactions entre les protéines et les ligands après l'amarrage moléculaire, LIGPLOT⁺ de version (v.1.4.5) est disponible sur le site web (<https://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/software/LigPlus/download.html>).

2. Méthodes

2.1. Préparation des protéines :

Les structures tridimensionnelles font l'objet de ce travail sont exécuté à partir de la base des données « Proteine Data Bank : PDB » (www.rcsb.org/pdb) sous format pdb, aux quels des ligands référence sont co-cristallisés (Berman et *al.*, 2000). L'ensemble est semis à une pré-analyse intégré dans le logiciel de docking MVD permettant la détection des structures défectueuses des chaines latérales des acides aminés (non résolus par la méthode au rayon X), consiste à une procédure de mutation suivie par une optimisation énergétique de la géométrie spatiale des résidus défiants et leurs adjacents.

Afin de réaliser le docking *in vacuo* tous les molécules d'eau ont été éliminés en plus les structures cofacteurs, le tableau I récapitule les propriétés de l'ensemble des protéines traitées.

Tableau I : Structures protéiques utilisées.

Code PDB	Résolution	Ligand référence	Site cible	Références
Alpha amylase pancréatique humaine				
3BAJ	2.1 Å	Acarbose	Site de fixation	(Maurus et <i>al.</i> , 2008) (Yousuf et <i>al.</i> , 2018)
Albumine humaine plasmatique				
2BXG	2.7 Å	Ibuprofène	II	(Isogai & Hirayama, 2013)
1H9Z	2.5 Å	R-énantiomère de warfarin	I	(Petitpas et <i>al.</i> , 2001)
2BXN	2.65 Å	Lodipamide	I	(Sato et <i>al.</i> , 2014)
2BXP	2.3 Å	Phénylbutazone	I	(Ghuman et <i>al.</i> , 2005) ((Fan et <i>al.</i> , 2014)

2.2. Préparation des ligands

Les ligands sont dessinés à l'aide de programme BIOVIA Draw (Version 18.1.NET, 64 bits) en structure 2D puis sont transformés en 3D par le logiciel Avogadro (version 1.2.0) puis sauvegarder sous format mol.

Les structures obtenues sont soumis à une optimisation géométrique permettant l'obtention de conformère présentant l'énergie la plus faible à l'aide de logiciel MOPAC selon le modèle Austin AM1.

Le tableau (II) regroupe l'ensemble des informations liées aux terpénoïdes traités.

Tableau II: Métabolites secondaires concernés dans cette étude.

Molécules	Code	Formule brute	Poids moléculaire (g/mol)	Référence
Monoterpènes (bis-iridoid glucosides) (Figure 1)				
7-O-caffeoyl-sylvestroside I	(A1)	C ₄₂ H ₅₄ O ₂₂	910.865	(Lehbili et al., 2018)
7-O-(p-coumaroyl)-sylvestroside I	(A2)	C ₄₂ H ₅₄ O ₂₁	894.866	
Septemfidoside	(A3)	C ₃₂ H ₄₆ O ₂₁	766.695	(Çalis et al., 1992)
Diterpénoides (Figure 2)				
Barreliol	(B1)	C ₂₀ H ₂₈ O ₄	332.434	(Kolak et al., 2009)
Royleanone 12-methyl ether	(B2)	C ₂₁ H ₃₀ O ₃	330.461	
7-epi-salvivoridinol	(B3)	C ₂₁ H ₃₂ O ₄	348.476	
Iguestol	(B4)	C ₂₁ H ₃₂ O ₃	332.477	(Fraga et al., 2005)
Ferruginol	(B5)	C ₂₀ H ₃₀ O	286.452	(Espinoza et al., 2008)
Taxodione	(B6)	C ₂₀ H ₂₆ O ₃	314.419	(Kupchan et al., 1968)
Viridone	(B7)	C ₂₁ H ₂₈ O ₃	328.445	(Ulubelen et al., 2000)

Tableau II (suite): Métabolites secondaires concernés dans cette étude.

Demethylinuroyleanol	(B8)	C ₂₀ H ₂₈ O ₄	332.434	(Chang et <i>al.</i> , 2005; Kolak et <i>al.</i> , 2009)
Labdane isomanool	(B9)	C ₁₉ H ₃₂ O	276.457	(Bohlman et <i>al.</i> , 1978)
7-oxoroyleanone-12-methyl éther	(B10)	C ₂₁ H ₂₈ O ₄	344.445	(Kabouche et <i>al.</i> , 2007)
7 α -acetoxyroyleanone-12-methyl éther	(B11)	C ₂₃ H ₃₆ O ₅	392.529	(Bakir et <i>al.</i> , 2006)
Royleanone	(B12)	C ₂₀ H ₂₈ O ₃	316.435	(Katti et <i>al.</i> , 1982)
Cryptojaponol	(B13)	C ₂₁ H ₃₂ O ₃	332.477	(Wenkert et <i>al.</i> , 1974)
Horminone	(B14)	C ₂₀ H ₂₈ O ₄	332.434	(Katti et <i>al.</i> , 1982)
7-acetylhorminone	(B15)	C ₂₂ H ₃₀ O ₅	374.471	(Hensch et <i>al.</i> , 1975)
Inuroyleanol	(B16)	C ₂₁ H ₃₀ O ₄	346.461	(Bhat et <i>al.</i> , 1975)

Tableau II (suite): Métabolites secondaires concernés dans cette étude.

Sesterpénoïdes (Figure 3)				
5-methoxy- δ -tocotrienolic acid	(C1)	C ₂₈ H ₄₀ O ₅	456,614	(Maya et <i>al.</i> , 2017)
Triterpénoïdes (Figure 4)				
Pyxinol	(D1)	C ₃₀ H ₅₂ O ₄	476.731	(Yosioka et <i>al.</i> , 1972)
Salsotetragonin	(D2)	C ₂₉ H ₄₄ O ₁₀	552.654	(Ghorab et <i>al.</i> , 2017)
Desglucouzarin	(D3)	C ₂₉ H ₄₄ O ₉	536.654	(Gohar et <i>al.</i> , 2000)
12-dehydroxygalakinoside	(D4)	C ₂₉ H ₄₂ O ₁₀	550.638	(Hamed et <i>al.</i> , 2006)
3-O-[α -l-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- $\{\beta$ -d-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- $\}$ β -d-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -d-glucuronopyranosyl]-sophoradiol	(D5)	C ₅₄ H ₈₈ O ₂₂	1089.263	(Boutagha ne et <i>al.</i> , 2018)
Calendustellatoside A	(D6)	C ₅₄ H ₈₈ O ₂₄	1121.262	(Magid & Sophie, 2017)
Calendustellatoside B	(D7)	C ₄₈ H ₇₈ O ₁₉	959.122	
Calendustellatoside D	(D8)	C ₄₈ H ₇₈ O ₁₈	943.122	
Calendustellatoside E	(D9)	C ₄₈ H ₇₆ O ₂₀	973.105	
Tétraterpénoïdes (Figure 5)				
Isorhamnetin (3,6-O-di-E-cinnamoyl)-3-O- β -D-glucopyranoside	(E1)	C ₄₀ H ₃₄ O ₁₄	738.690	(Maya et <i>al.</i> , 2017)

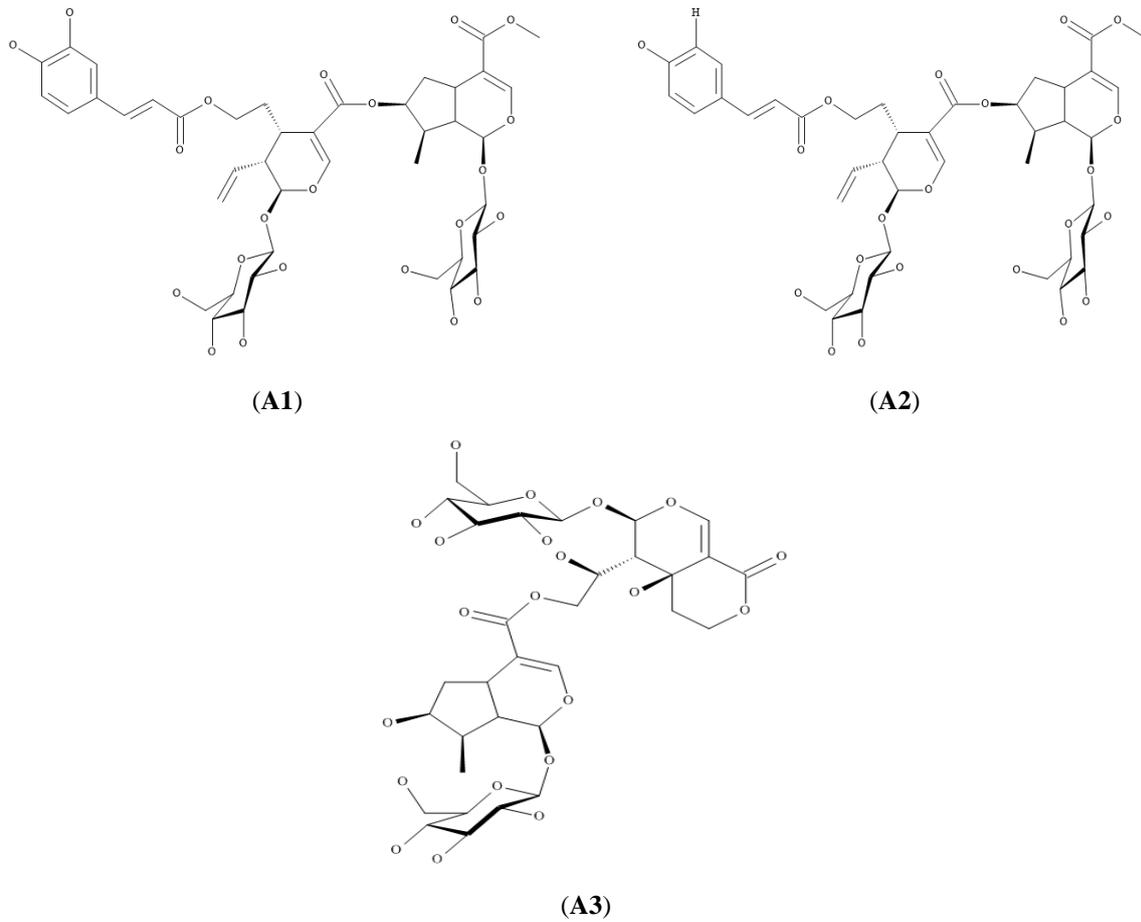
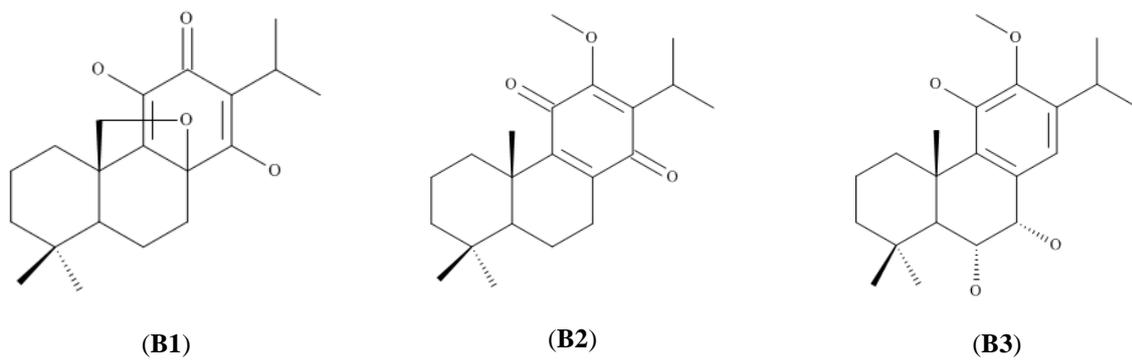
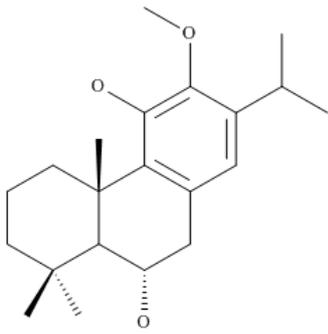
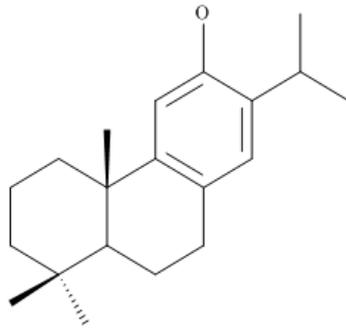


Figure 1: Famille des monoterpènes (bis-iridoid glucosides).

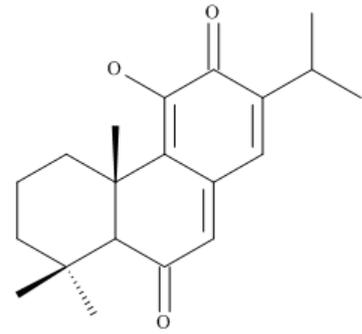




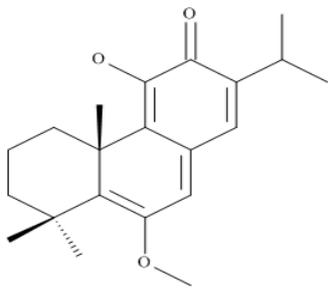
(B4)



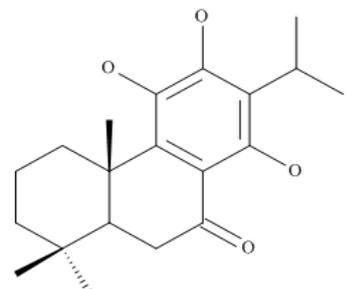
(B5)



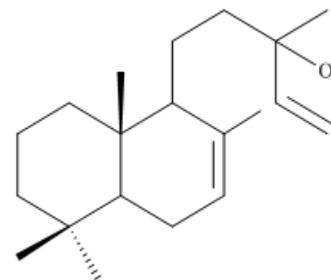
(B6)



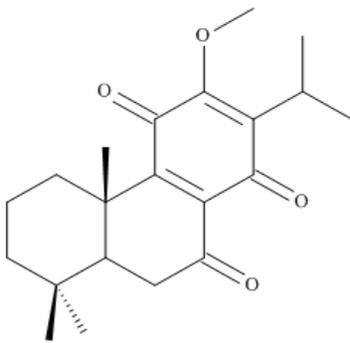
(B7)



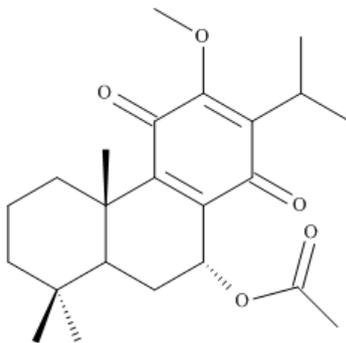
(B8)



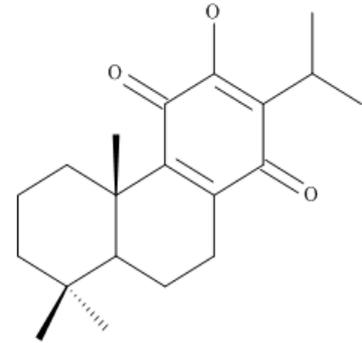
(B9)



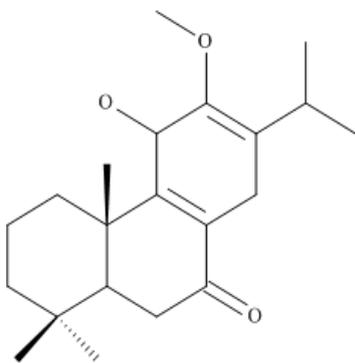
(B10)



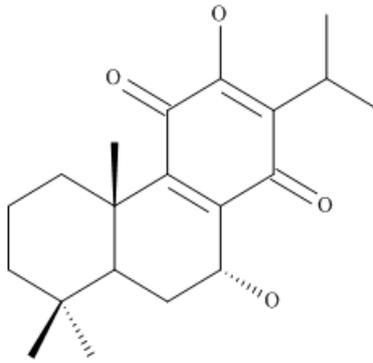
(B11)



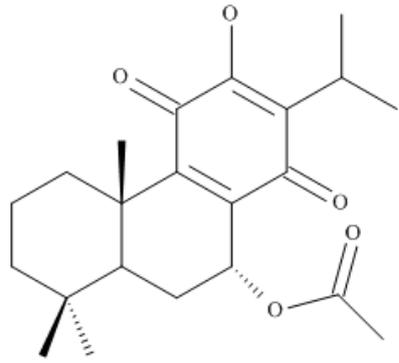
(B12)



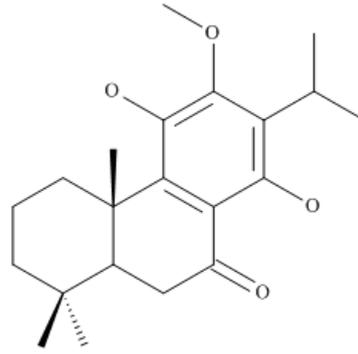
(B13)



(B14)

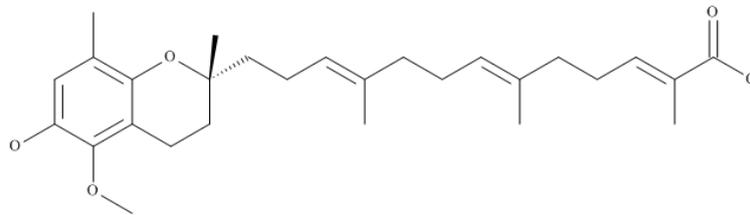


(B15)



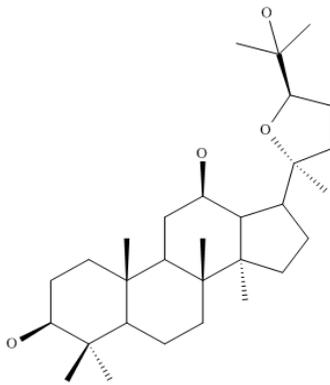
(B16)

Figure 2:Famille des diterpénoides.

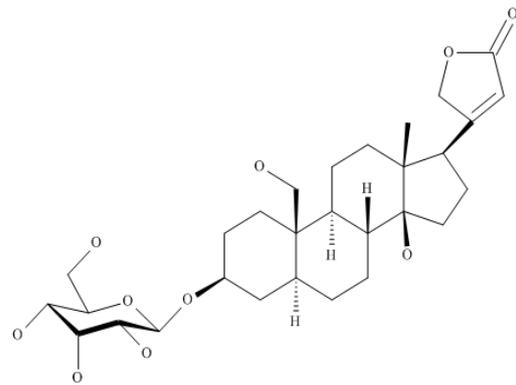


(C1)

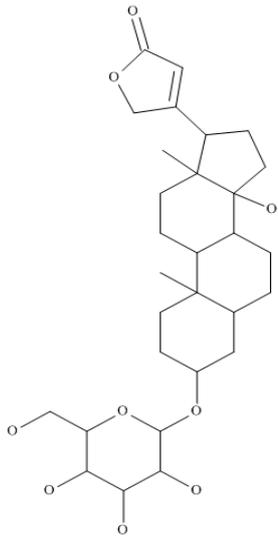
Figure 3:Famille des sesterpénoides.



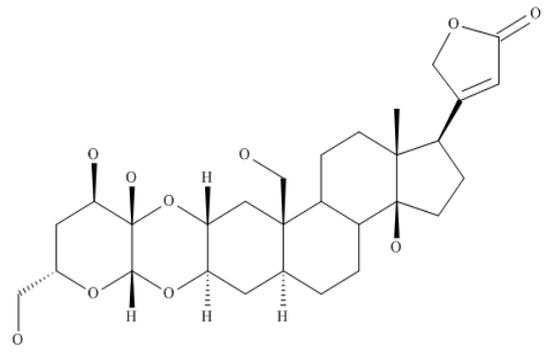
(D1)



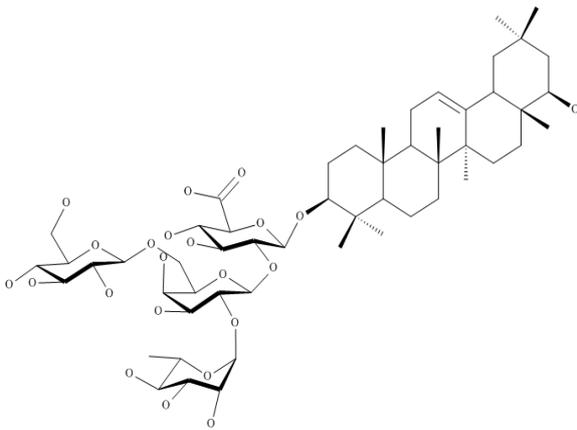
(D2)



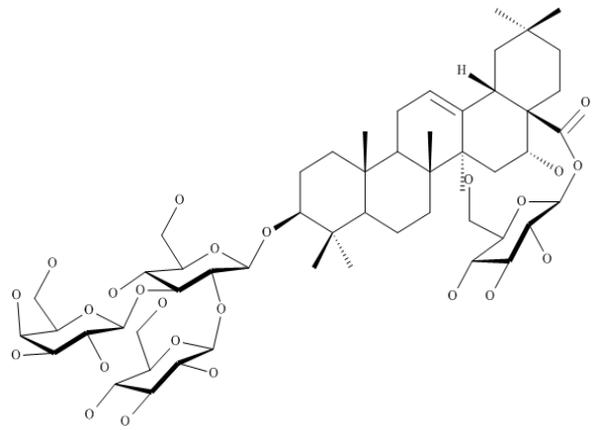
(D3)



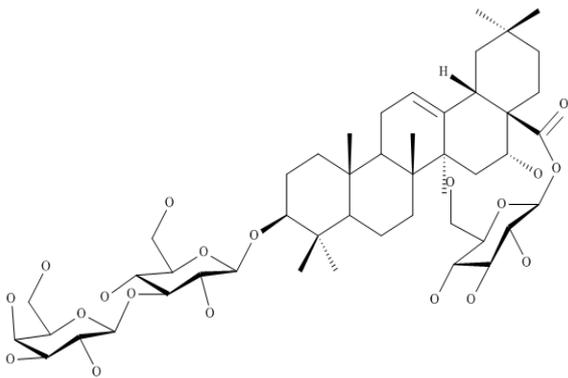
(D4)



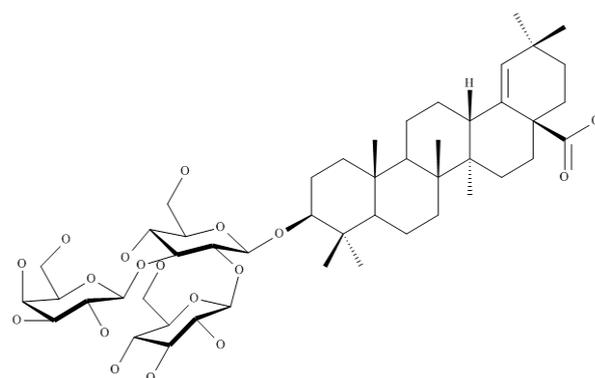
(D5)



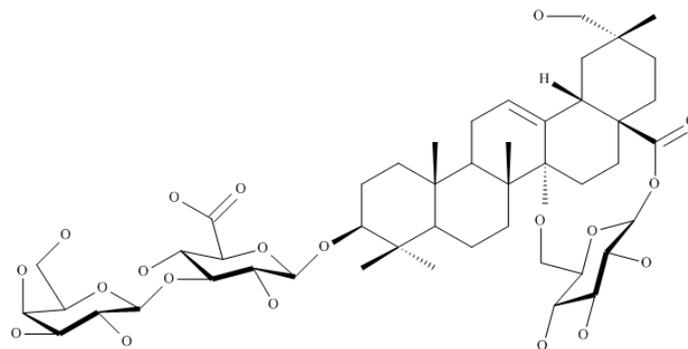
(D6)



(D7)

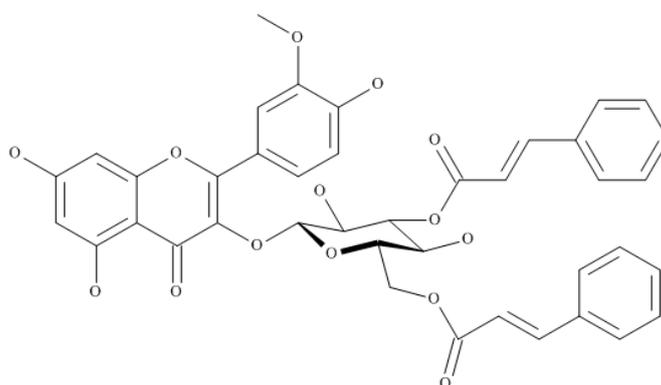


(D8)



(D9)

Figure 4:Famille des triterpénoïdes.



(E1)

Figure 5:Famille des tétaterpénoïdes.

2.3. Sélection des paramètres

La sélection des paramètres de docking résultent d'une analyse d'amarrage de ligand référence avec la protéine qu'il le contient seule qui donne une valeur de RMSD (Root Mean-Square Deviation) inférieur à 2 angströms.

2.4. Docking moléculaire

Le docking a été réalisé en utilisant le programme MVD, en appliquant les étapes suivantes :

- La définition des coordonnées cartésiennes des positions des espaces de recherche lie à chacune des protéines traitées en assurant que les ligands co-cristallisés ciblés soient maintenus au centre de la sphère de recherche avec un rayon de 15 (Å) (Tableau III).
- La détection des cavités au niveau de la protéine et à l'intérieur de l'espace de recherche (grille de recherche) en fixant l'option « expended Van der Waals ».
- Le changement de la fonction de score au « MolDock Score [GRID] » et l'évaluation de ligand par : « Internal ES, Internal HBond, Sp2-Sp2 Torsions ».
- L'algorithme de recherche c'est « MolDock SE » exécuté par un nombre de calculs égal à 20 fois.
- Ensuite, une minimisation d'énergie et une optimisation des liaisons hydrogènes (HBond) est faite sur les calculs de docking pour donner une seule pose à chaque calcul, tous les autres paramètres sont laissés par défaut.

Tableau III: Ligands centres et les positions des espaces de recherche.

Complexes protéiques	Ligand centré	Les positions		
		x	y	z
3BAJ	ARE_500 [A]	10.2400	15.8500	41.1300
2BXG	[Active] IBP_2001 [A]	8.8000	2.3900	-14.1200
1H9Z	RWF_3001 [A]	31.9865	13.8096	9.51484
2BXN	[Active] IDB_2001 [A]	48.3090	-6.1870	26.3140
2BXP	P1Z_3001 [A]	33.7600	14.4400	8.6000

2.5. Analyse des résultats

L'analyse des résultats consiste à déterminer le nombre, le type et les distances des interactions (liaisons) établies entre le ligand et les acides aminés qui tapissent la cavité sélectionnée.

Résultats et Discussion

1. Cavités détectée

Après la détection des cavités par MVD, une seule cavité est obtenu pour HPA (**3BAJ**) dans la position ($x=10.615$, $y=16.4599$, $z=41.8907$) de volume (177.664 \AA^3) et de surface (561.92 \AA^2) (Figure 6).

D'autre côté les cavités obtenues dans le cas de HSA sont trois pour **2BXG** (Figure 7) et deux pour **1H9Z**, **2BXN** et **2BXP** (Figure 8, 9, 10).

Les positions, les volumes et les surfaces des cavités détectées au niveau de HSA sont rapportés dans le tableau ci-dessous (Tableau IV):

Les cavités choisies pour chaque code pdb sont les cavités de numéro (1) parce qu'aient un volume important et incluent le ligand ciblé aussi que tous les résidus des sites actifs situer à l'intérieur de ses cavités.

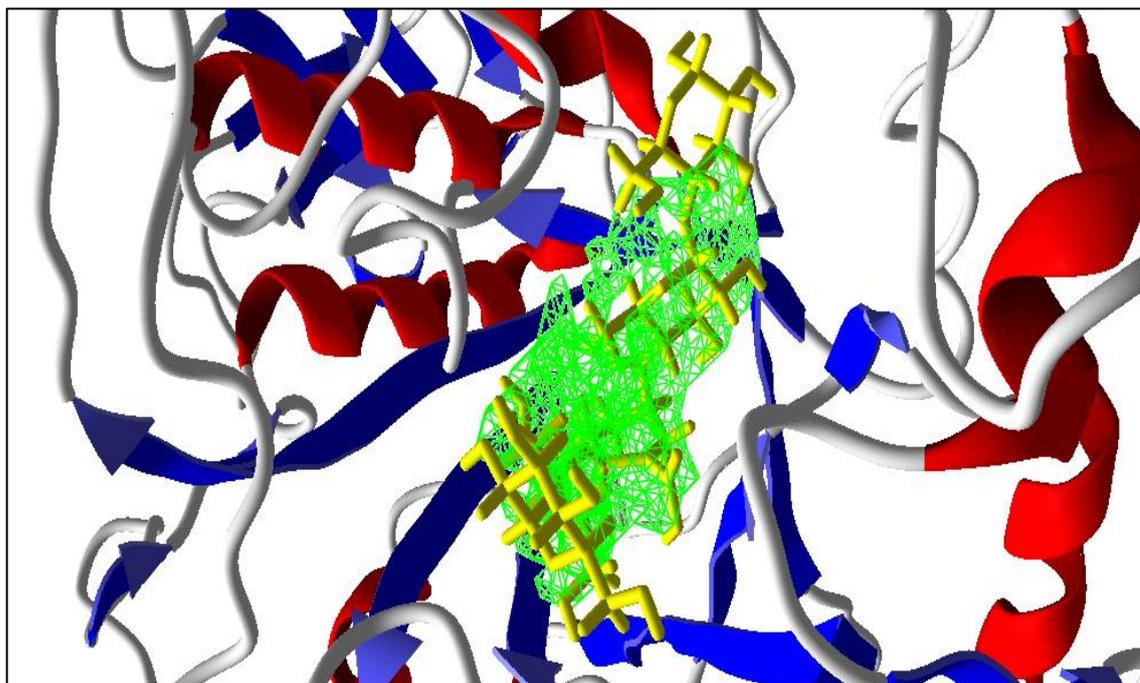


Figure 6: Illustration graphique de la cavité détectée dans HPA (**3BAJ**) (en vert).

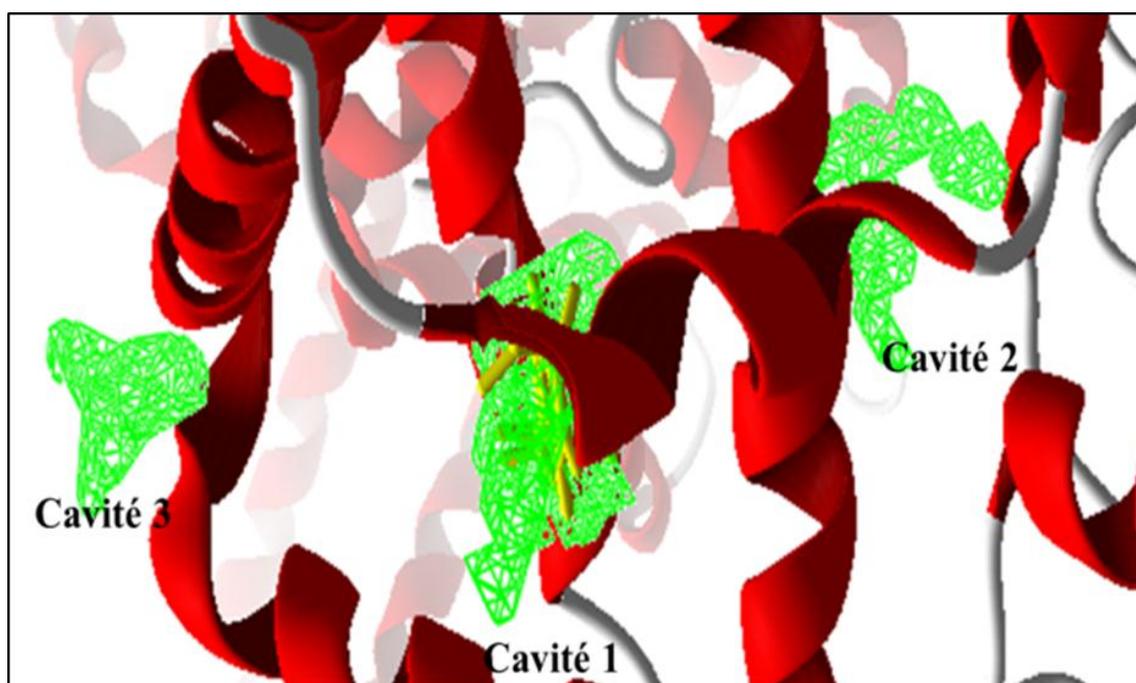


Figure 7: Trois cavités détectées au niveau de **2BXG**.

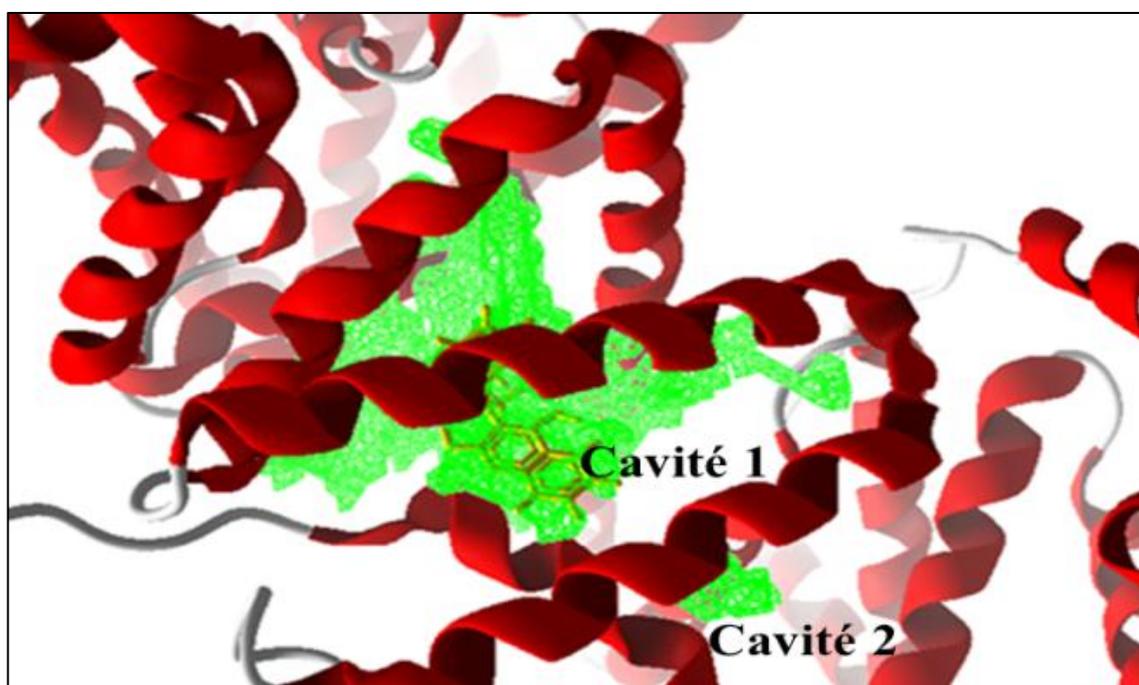


Figure 8: Deux cavités détectées au niveau de **1H9Z**.

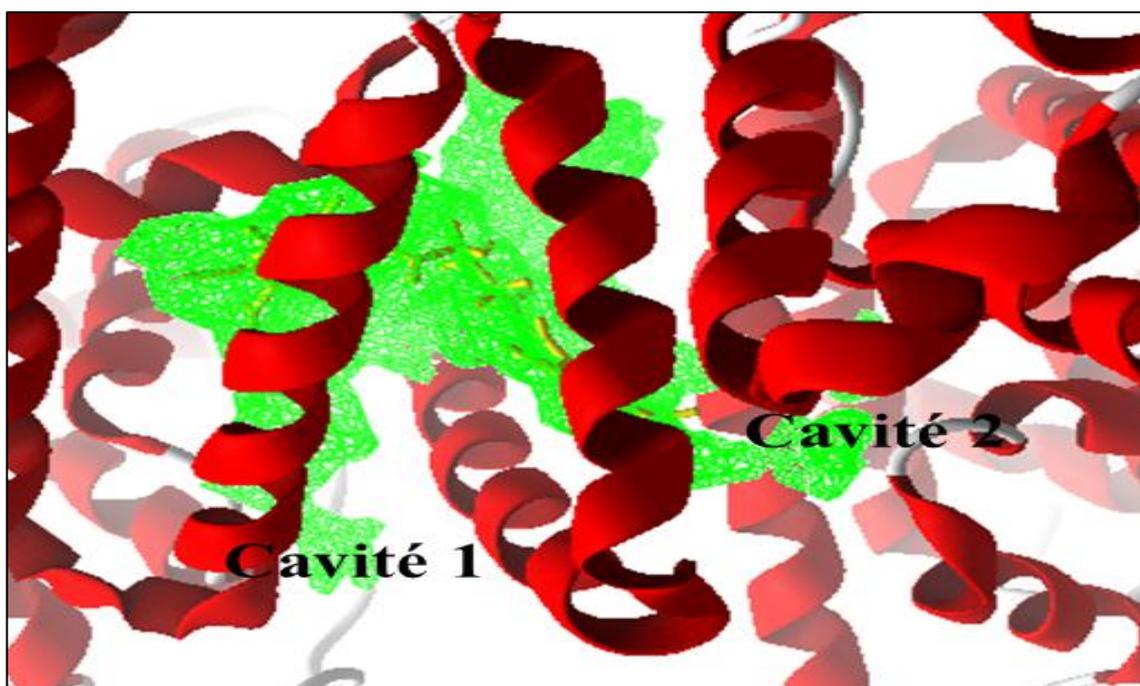


Figure 9: Deux cavités détectées au niveau de **2BXN**.

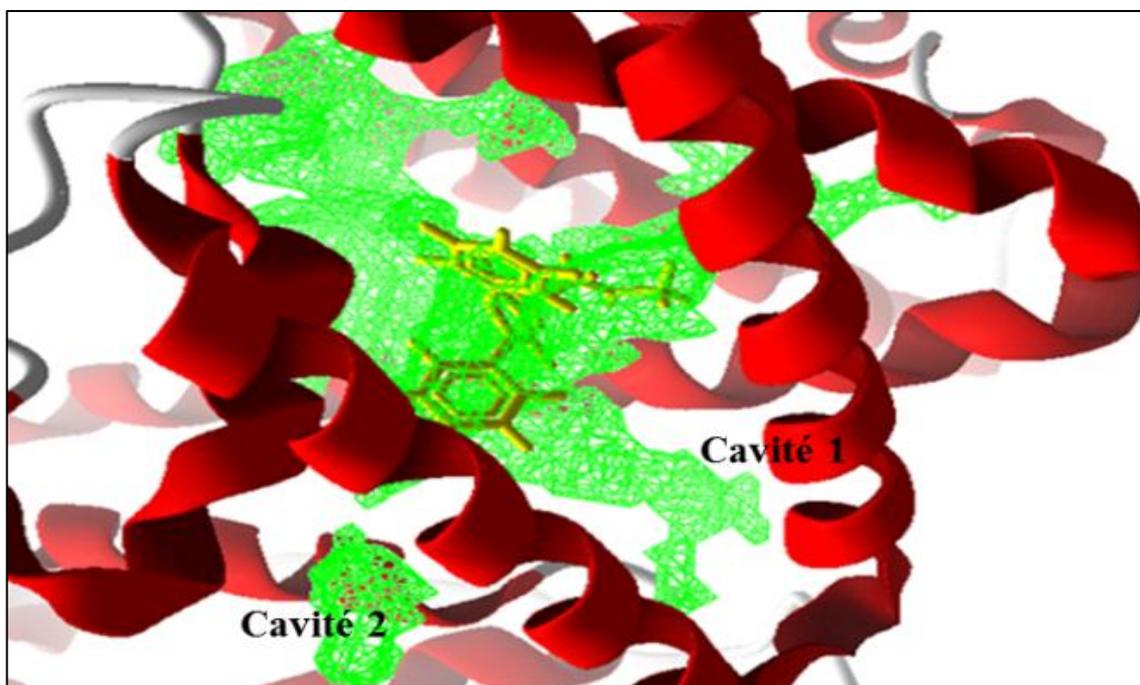


Figure 10: Deux cavités détectées au niveau de **2BXP**.

Tableau IV: Propriétés des cavités détectées avec HSA.

Code pdb	Cavités	Position			Volume(\AA^3)	Surface(\AA^2)
		x	y	z		
2BXG	Cavité1	8.87686	2.58571	-14.5962	85.504	240.640
	Cavité2	7.30457	-4.84069	-2.34328	23.552	99.8400
	Cavité3	7.22127	12.4151	-22.9593	19.4560	81.9200
1H9Z	Cavité1	27.9087	14.1329	13.8219	832.512	1841.92
	Cavité2	43.2645	16.3852	14.7051	20.992	71.6800
2BXN	Cavité1	28.9672	13.6463	13.6154	727.040	1786.88
	Cavité2	21.3485	2.13105	4.31921	15.360	60.1600
2BXP	Cavité1	28.9702	14.1807	13.9136	630.272	1559.04
	Cavité2	43.9713	15.7392	15.3483	29.696	90.8800

2. Validation des paramètres d'amarrage moléculaire

La validation des paramètres de docking moléculaire basé sur la valeur de moyen de la déviation quadratique ou RMSD (Root Mean-Square Deviation) de la position du ligand calculée par le logiciel en comparaison au ligand de référence existant au niveau de la structure cristallographique qu'il faut être ne dépasse pas 2 angströms(Vieth et *al.*, 1998 ;Chikhi & Bensegueni, 2008).

2.1. Alpha amylase pancréatique humaine (3BAJ)

Le redocking de l'acarbose avec HPA permettre de valider les paramètres utilisés.

Les interactions obtenues entre l'acarbose et le site de fixation avant et après le docking de l'acarbose sont (Gln63A, His101A, Asp197A, Glu233A, His201A, His299A, Asp300A). En plus des résidus (Trp59A, Thr163A, Lys200A, Glu240A) (Figure 11) avant le redocking et les résidus (Trp58A, Tyr62A, Tyr151A, Leu165A, Arg195A, Ala198A, His305A, Gly306A) après (Figure 12 et 13), par une RMSD égale à 1.83821 à la pose 10.

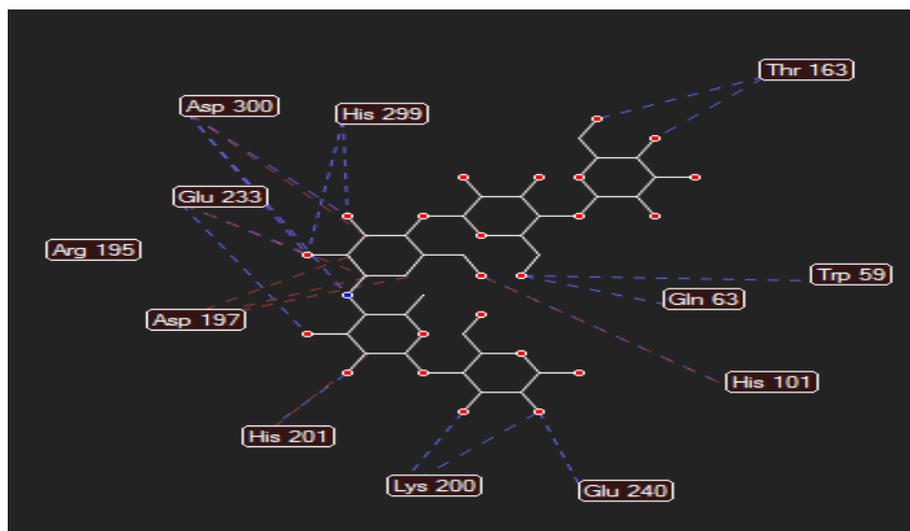


Figure 11: Interaction de l'acarbose avec HPA (code PDB: **3BAJ**) (les interaction stérique en rouge et les liaisons hydrogènes en bleu).

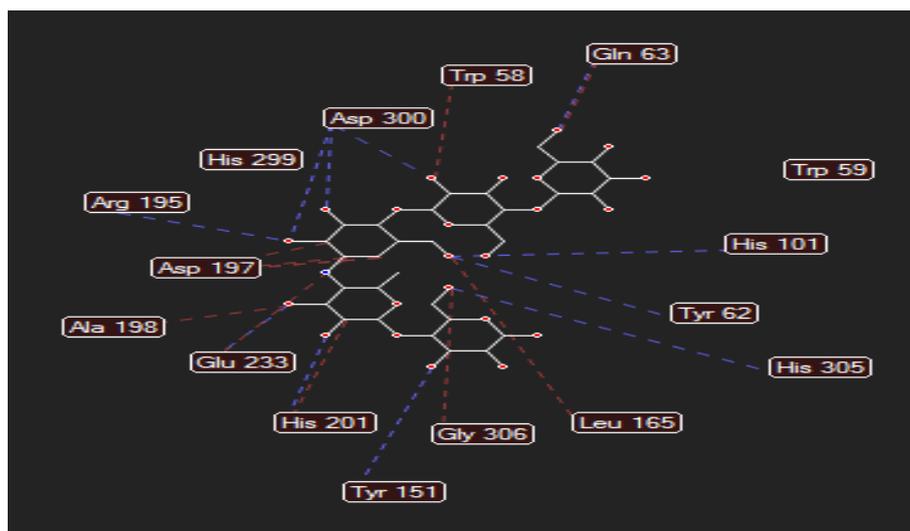


Figure 12: Interaction de l'acarbose avec HPA (code PDB: **3BAJ**) dans la pose 10 (les interaction stérique en rouge et les liaisons hydrogènes en bleu).

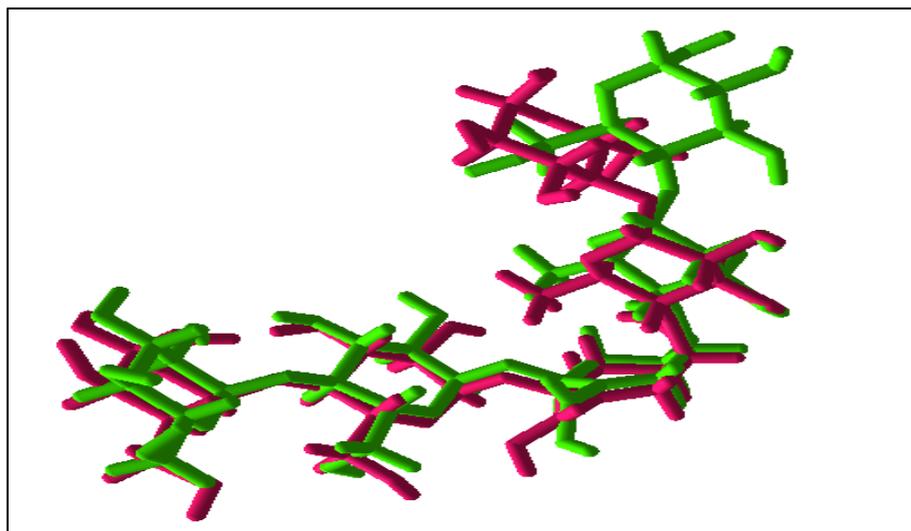


Figure 13: Superposition des deux conformations de l'acarbose (en vert) et la pose 10 (en mauve).

2.2. Albumine humaine plasmatique (2BXG, 1H9Z, 2BXN et 2BXP)

Après l'amarrage avec HSA, la meilleure RMSD obtenue pour **2BXG** qu'est un HSA lié avec Ibuprofène par les résidus (Arg410A, Tyr411A, Lys414A, Ser489A) (Figure 14) égale à 1.10902 à la pose 12 par l'interaction avec les trois résidus (Arg410A, Tyr411A, Lys414A) (Figure 15 et 16).

En outre, **1H9Z** référé à HSA complexé avec R-énantiomère de warfarin au niveau des résidus (Arg222A, His242A) (Figure 17).

Après le redocking de ce ligand, la seule RMSD inférieur à 2 est obtenue dans la pose 08 par une valeur égale à 1.17323 et interaction avec le résidu (Arg222A) (Figure 18 et 19).

Dans le même but de validation des paramètres de l'amarrage moléculaire, le complexe de HSA- Iodipamide est inséré dans cette étude sous le code PDB : **2BXN** pour étudier l'interaction avec le résidu (Trp214A) qui est le plus important dans le site active I et les résidus (Lys199A, Ser202A, Arg222A, His242A, Arg257A, Leu481A) (Figure 20).

Après le redocking de Iodipamide une RMSD égale à 1.64132 dans la pose 02 par une interaction avec les mêmes résidus (Figure 21 et 22).

Enfin, le code **2BXP** qu'est un complexe (HSA- phénylbutazone) est inclus dans cette étude pour tester l'interaction avec les résidus (Arg218A, Arg257A) (Figure 23).

Une RMSD égale à 1.31687 est obtenue dans la pose 04 après le redocking du ligand président par l'interaction des mêmes résidus (Figure 24 et 25).

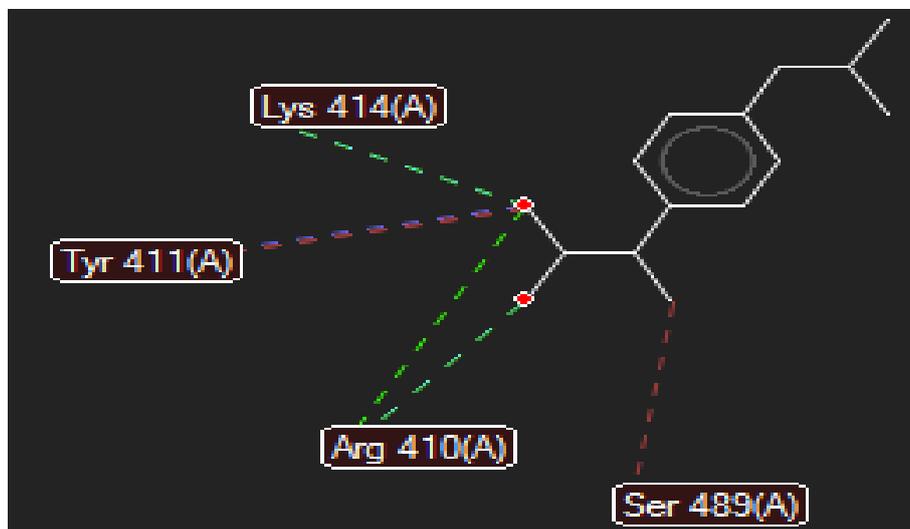


Figure 14: Interaction de Ibuprofène avec HSA au niveau de site II (code PDB: **2BXG**) (les liaisons hydrogènes en bleu, les interactions électrostatiques en vert et les interactions stériques en rouge)

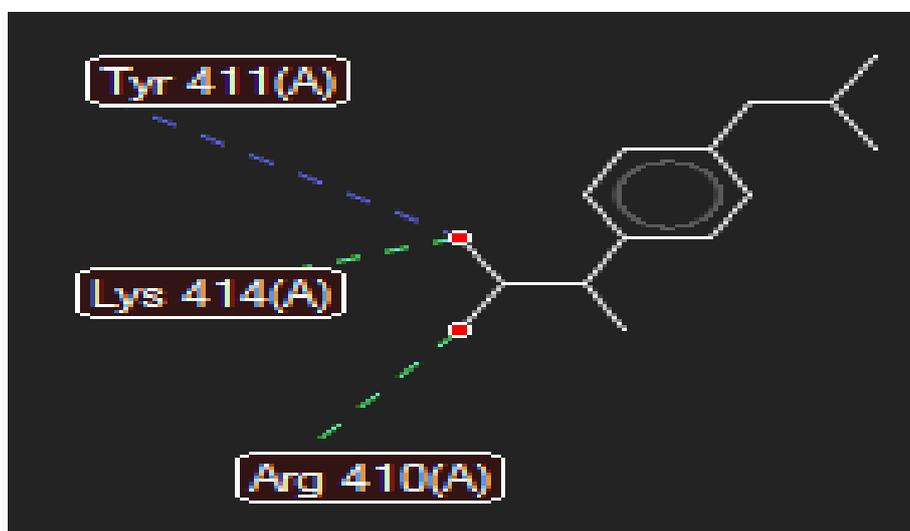


Figure 15: Interaction de Ibuprofène avec HSA au niveau de site II (code PDB: **2BXG**) dans la pose 12 (les liaisons hydrogènes en bleu et les interactions électrostatiques en vert)

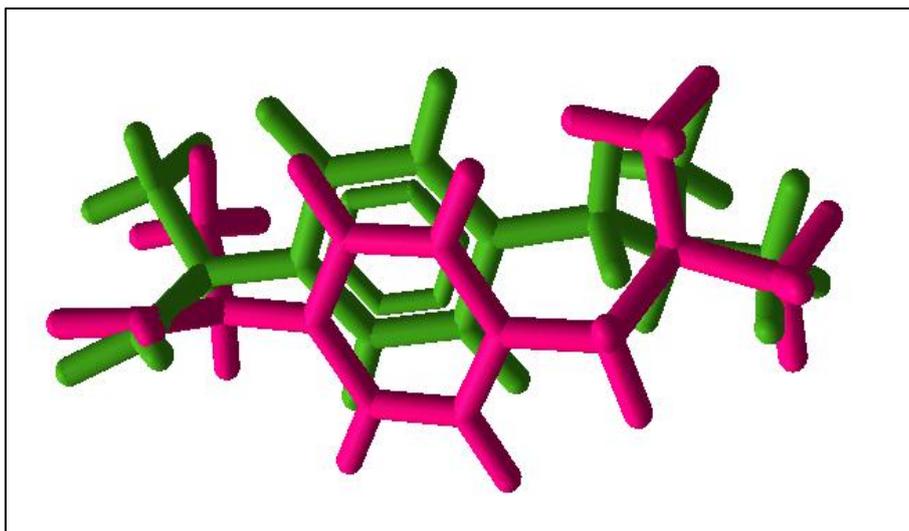


Figure 16: Superposition des deux conformations d'ibuprofène (en vert) et la pose 12 (en mauve).

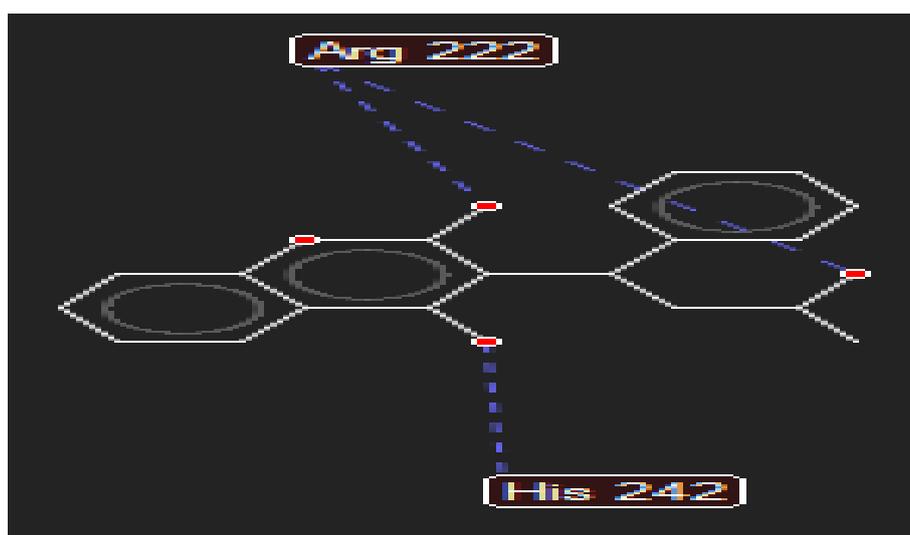


Figure 17: Interaction de R-énantiomère de warfarin avec HSA au niveau de site I (code PDB: **1H9Z**) (les liaisons hydrogènes en bleu).

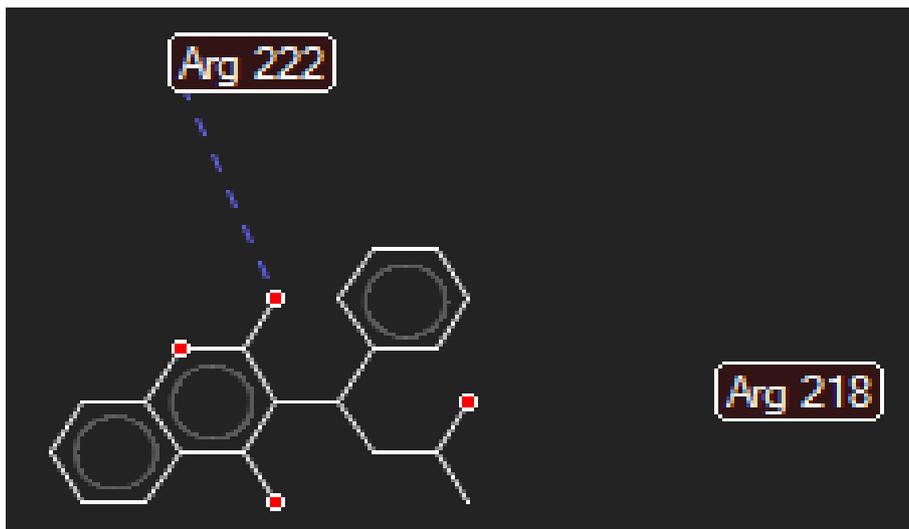


Figure 18: Interaction de R-énantiomère de warfarin avec HSA au niveau de site I (code PDB: **1H9Z**) dans la pose 08 (les liaisons hydrogènes en bleu).

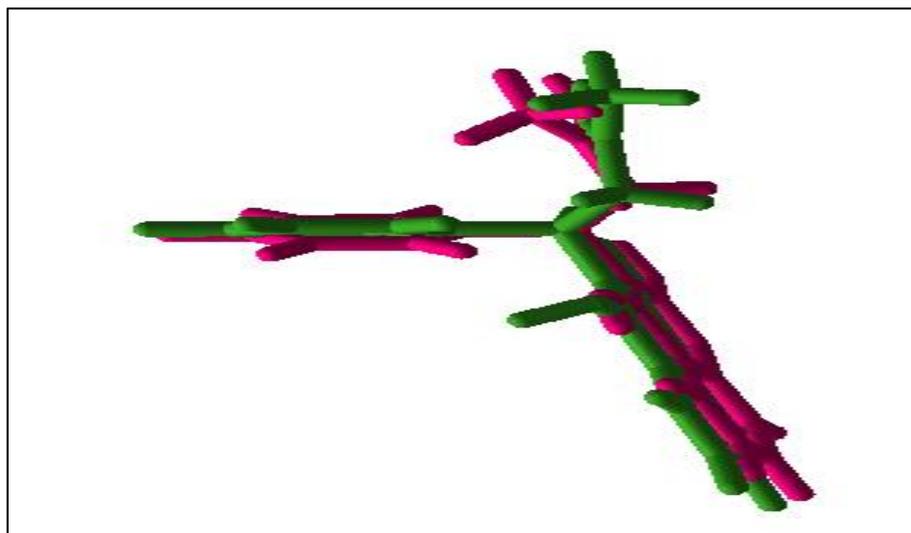


Figure 19: Superposition des deux conformations de R-énantiomère de warfarin (en vert) et la pose 08 (en mauve).

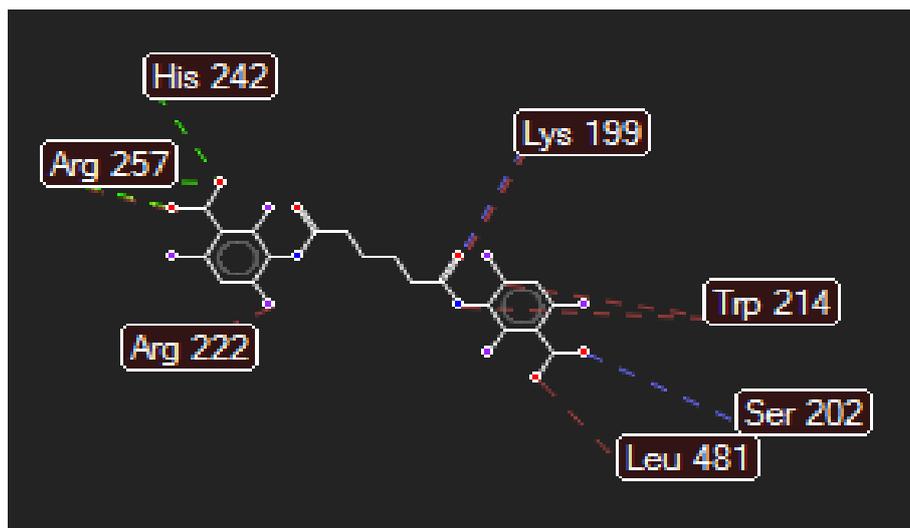


Figure 20: Interaction de Iodipamide avec HSA au niveau de site I (code PDB: **2BXN**) (les liaisons hydrogènes en bleu, les interactions électrostatiques en vert et les interactions stériques en rouge).

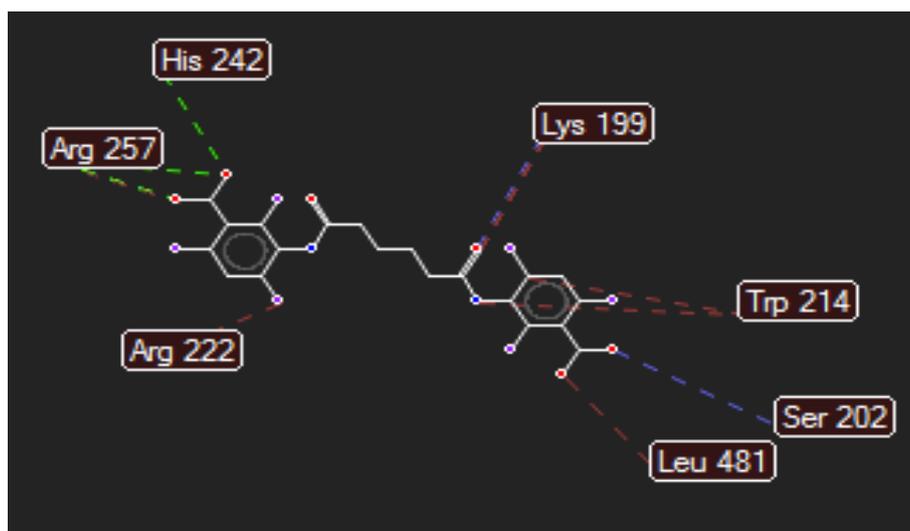


Figure 21: Interaction de Iodipamide avec HSA au niveau de site I (code PDB: **2BXN**) dans la pose 02 (les liaisons hydrogènes en bleu, les interactions électrostatiques en vert et les interactions stériques en rouge).

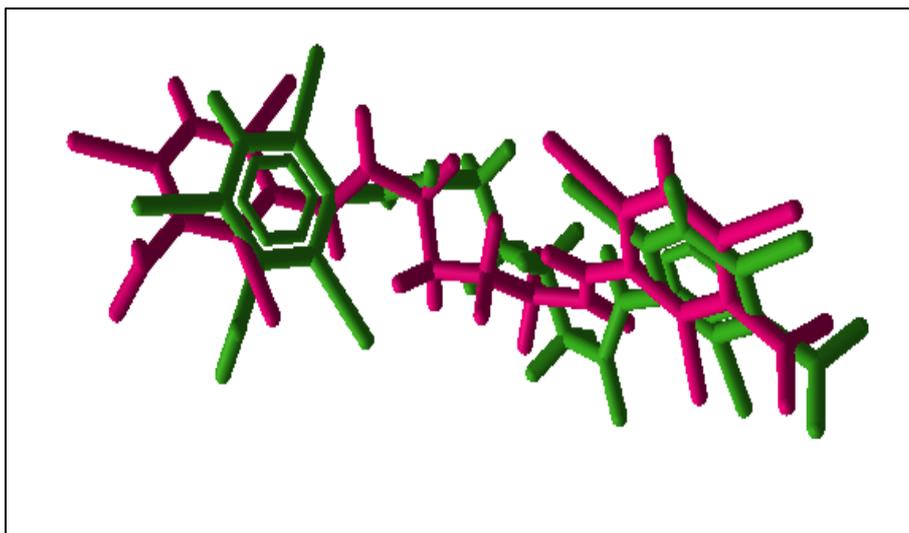


Figure 22: Superposition des deux conformations de l'iodipamide (en vert) et la pose 02 (en mauve).

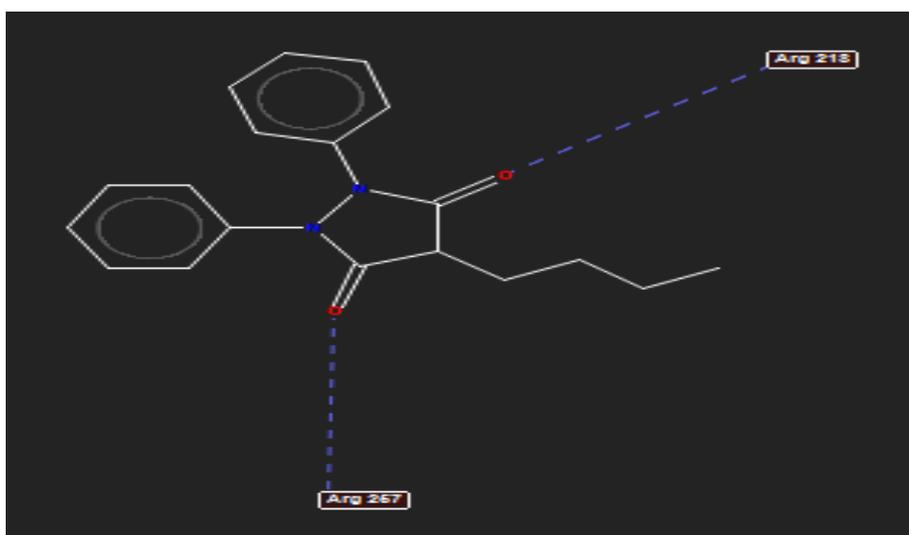


Figure 23: Interaction de phénylbutazone avec HSA au niveau de site I (code PDB: **2BXP**) (les liaisons hydrogènes en bleu).

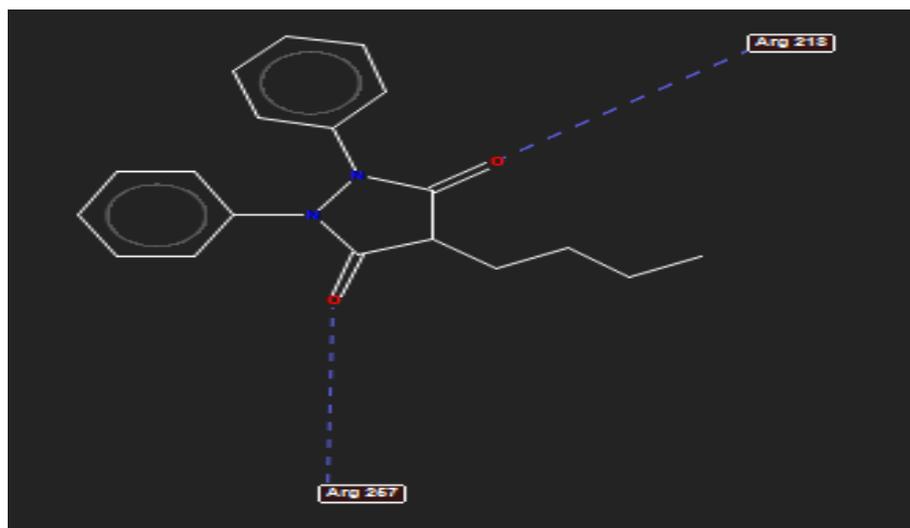


Figure 24: Interaction de phénylbutazone avec HSA au niveau de site I (code PDB: **2BXP**) dans la pose 04 (les liaisons hydrogènes en bleu).

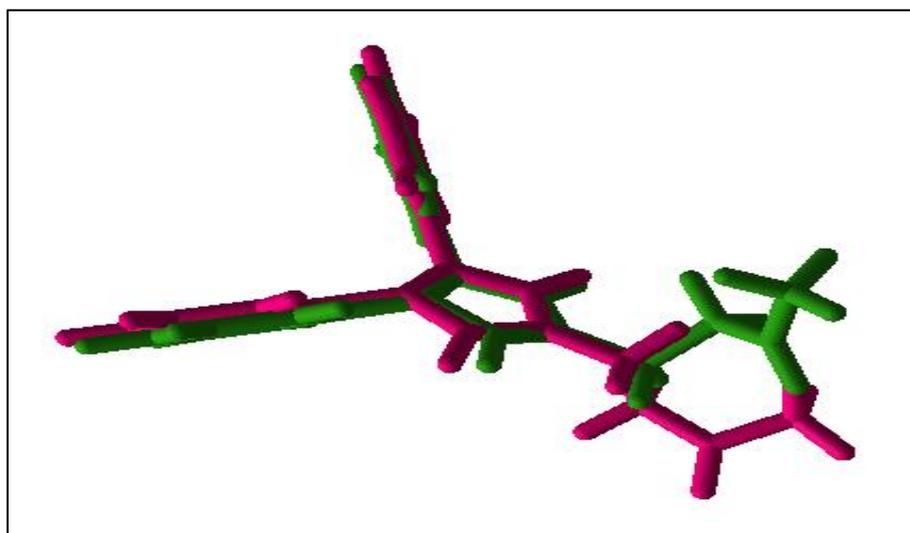


Figure 25: Superposition des deux conformations de phénylbutazone (en vert) et la pose 04 (en mauve).

3. Energie d'interaction

Une liaison se forme toujours par la modification des états électroniques afin de construire un édifice plus stable d'énergie totale plus faible que la somme des énergies élémentaires de chacun des composants donc les éléments qui ont moins d'énergie sont les éléments les plus stables (Guy et *al.*, 2014).

L'utilisation de l'outil « Ligand energy inspector » intégré dans le logiciel molegro nous permet de trouver le MolDockScore et l'interaction des complexes (acarbose- alpha amylase), (ibuprofène- HSA), (R-énantiomère de warfarin- HSA), (Iodipamide- HSA) et (phénylbutazone- HSA) égalant à (-219.176, -191.097), (-85.690, -71.105), (-108.804, -95.454), (-155.883, -115.551) et (-107.162, -90.620) respectivement.

3.1. Interaction des ligands avec l'alpha amylase pancréatique humaine

Après l'exécution de docking moléculaire des ligands par le logiciel MVD nous avons obtenu les résultats suivants:

- **Monoterpènes (bis-iridoid glucosides)**

Par comparaison des complexes incluant les monoterpènes étudiés (**A1**, **A2**, **A3**) avec le complexe d'acarbose en point de vue de leurs MolDockScore (Tableau V), on peut considérer que ces complexes ont une énergie plus basse que le complexe d'acarbose donc par conséquent nous pouvons dire qu'ils seront probablement plus stables que le complexe d'acarbose

Le classement des monoterpènes par rapport à leur énergie est le suivant :

$$E_{(A1)} < E_{(A2)} < E_{(A3)} < E_{(acarbose)}$$

Tableau V: Résultats de docking moléculaire des ligands (**A1**, **A2**, **A3**) avec HPA (**3BAJ**).

Ligands	Pose	MolDockScore	Interaction	liaisons-H
(A1)	18	-233.583	-94.2274	-10.3437
(A2)	08	-226.326	-136.566	-14.4802
(A3)	12	-213.287	-143.478	-18.9796

- **Diterpénoides**

D'après le tableau (VI), les énergies des complexes de la famille diterpénoides (**B1**, **B2**,..., **B16**) peut être classé de cette manière :

$$E_{(B2)} > E_{(B10)} > E_{(B12)} > E_{(B6)} > E_{(B9)} > E_{(B5)} > E_{(B14)} > E_{(B13)} > E_{(B4)} > E_{(B7)} > E_{(B8)} > E_{(B3)} > E_{(B1)} > E_{(B16)} > E_{(B11)} > E_{(B15)} > E_{(acarbose)}$$

Le complexe de l'acarbose a une énergie plus faible que les diterpènes donc on peut dire qu'il plus stable. Les deux ligands **B2** et **B7** ne forment pas des liaisons d'hydrogène avec cette enzyme.

Tableau VI: Résultats de docking moléculaire des ligands (**B1**, **B2**,...**B16**) avec HPA (**3BAJ**).

Ligands	Pose	MolDockScore	Interaction	liaisons-H
(B1)	04	-102.288	-76.3086	-2.500000
(B2)	18	-83.0182	-64.7248	0
(B3)	06	-101.487	-75.3303	-2.587710
(B4)	19	-96.4196	-80.5212	-0.459734
(B5)	11	-93.5351	-78.1036	-3.076050
(B6)	08	-90.1314	-51.4308	-0.718208
(B7)	00	-96.7777	-83.4459	0
(B8)	00	-100.239	-62.9422	-7.80175
(B9)	00	-92.9009	-76.1290	-2.50000

Tableau VI (suite): Résultats de docking moléculaire des ligands (**B1**, **B2**,...**B16**) avec HPA (**3BAJ**).

(B10)	01	-87.2403	-76.0456	-0.138739
(B11)	00	-106.191	-86.6555	-5.380300
(B12)	03	-89.4336	-63.6887	-1.196650
(B13)	01	-94.5797	-46.7274	-0.082139
(B14)	02	-93.5485	-53.0167	-0.562276
(B15)	14	-107.161	-83.7135	-2.919330
(B16)	00	-102.962	-84.5033	-3.639960

- **Sesterpénoides**

Le ligand (**C1**) avec l' α -amylase forment un complexe qui a les caractéristiques suivantes (MolDockScore= -150.217, Interaction= -83.2615, liaisons-H= -1.78001) dans la pose 04 (Tableau VII).

L'énergie de ce complexe est grande par rapport à l'énergie de complexe formé par l'acarbose donc il est moins stable.

$$E_{(C1)} > E_{(acarbose)}$$

Tableau VII: Résultats de docking moléculaire du ligand (**C1**) avec HPA (**3BAJ**).

Ligands	Pose	MolDockScore	Interaction	liaisons-H
(C1)	04	-150.217	-83.2615	-1.78001

- **Triterpénoïdes**

D'après les résultats des complexes formés par les ligands (**D1**, **D2**, ..., **D9**) présentés dans le tableau (VIII) on peut classer ces complexes :

$$E_{(D6)} > E_{(D1)} > E_{(D4)} > E_{(D2)} > E_{(D3)} > E_{(D9)} > E_{(acarbose)} > E_{(D7)} > E_{(D8)} > E_{(D5)}$$

Les complexes formés par les triterpénoïdes (**D1**, **D2**, **D3**, **D4**, **D6**, **D9**) sont moins stables que le complexe de l'acarbose qu'est plus stable que les complexes des ligands (**D5**, **D7**, **D8**) par rapport à la comparaison de leurs énergies.

Tableau VIII: Résultats de docking moléculaire des ligands (**D1**, **D2**, ... **D9**) avec HPA (**3BAJ**).

Ligands	Pose	MolDockScore	Interaction	liaisons-H
(D1)	00	-124.779	-39.7973	-3.823940
(D2)	09	-145.261	-96.4861	-17.24140
(D3)	00	-152.182	-117.781	-8.070660
(D4)	07	-137.777	-86.4300	-9.837570
(D5)	06	-259.764	-56.1327	-6.319540
(D6)	08	-90.1314	-51.4308	-0.718208
(D7)	12	-229.905	-85.7791	-13.39540
(D8)	08	-232.285	-98.9281	-13.77500
(D9)	15	-200.677	-22.8718	-13.60160

- **Tétraterpenoïdes**

Le complexe formé par le ligand (**E1**) a un (MolDockScore= -232.95, Interaction= -144.225, liaisons-H= -9.74457) dans la pose 08 (Tableau IX), leur énergie est plus faible que l'acarbose donc le complexe (**E1**- HPA) est plus stable.

$$E_{(E1)} > E_{(acarbose)}$$

Tableau IX: Résultats de docking moléculaire du ligand (**E1**) avec HPA (**3BAJ**).

Ligands	Pose	MolDockScore	Interaction	liaisons-H
(E1)	08	-232.95.	-144.225	-9.74457

3.2. Interaction des ligands avec le site II de HSA (code pdb : 2BXG)

- **Monoterpènes (bis-iridoid glucosides)**

Les énergies des complexes formés par les monoterpènes (**A1**, **A2**, **A3**) sont inférieures à l'énergie du complexe d'ibuprofène donc ce dernier est le moins stables (Tableau X).

$$E_{(ibuprofène)} > E_{(A2)} > E_{(A1)} > E_{(A3)}$$

Tableau X: Résultats de docking moléculaire des ligands (**A1**, **A2**, **A3**) avec le site II de HSA (**2BXG**).

Ligands	Pose	MolDockScore	Interaction	liaisons-H
(A1)	19	-206.904	-94.0807	-9.13870
(A2)	01	-196.574	66.4922	-12.3604
(A3)	04	-208.189	-142.824	-17.9784

- **Diterpénoides**

En comparaison des complexes incluant les diterpénoides étudiés (**B1**, **B2**,..., **B16**) avec le complexe d'ibuprofène en point de vue de leurs MolDockScore (Tableau XI), on peut considérer que ces complexes ont des énergies très proches et faibles que l'énergie de complexe d'ibuprofène qu'est très élevés par rapport de ces complexes donc sont plus stables.

Le classement des diterpénoides par rapport à leur énergie est le suivant :

$$E_{(\text{ibuprofène})} > E_{(\text{B10})} > E_{(\text{B2})} > E_{(\text{B9})} > E_{(\text{B16})} > E_{(\text{B12})} > E_{(\text{B7})} > E_{(\text{B5})} > E_{(\text{B14})} > E_{(\text{B13})} > E_{(\text{B3})} > E_{(\text{B8})} > E_{(\text{B1})} > E_{(\text{B6})} > E_{(\text{B4})} > E_{(\text{B11})} > E_{(\text{B15})}$$

Les deux complexes des ligands (**B1** et **B15**) avec HSA n'ont pas des liaisons d'hydrogène.

Tableau XI: Résultats de docking moléculaire des ligands (**B1**, **B2**,...**B16**) avec le site II de HSA (**2BXG**).

Ligands	Pose	MolDockScore	Interaction	liaisons-H
(B1)	12	-116.842	-5.27714	0
(B2)	00	-104.484	-81.7174	-0.0154919
(B3)	00	-113.750	-71.4413	-2.2045800
(B4)	00	-118.135	-86.6781	-0.5628040
(B5)	00	-110.380	-90.1869	-0.9190550
(B6)	16	-116.508	-87.6330	-0.7176340
(B7)	00	-110.323	-81.3435	-0.1265230
(B8)	00	-115.754	-71.4951	-5.2634700

Tableau XI (suite): Résultats de docking moléculaire des ligands (**B1**, **B2**,...**B16**) avec le site II de HSA (**2BXG**).

(B9)	00	-109.753	-81.6255	-2.4661100
(B10)	01	-103.162	-67.6947	-0.6487390
(B11)	17	-124.525	-85.5615	-0.5380520
(B12)	02	-110.170	-78.4283	-3.1204800
(B13)	01	-112.073	6.74251	-2.7355300
(B14)	04	-112.533	-66.0618	-2.5000000
(B15)	00	-127.881	-67.3605	0
(B16)	01	-109.975	-41.5801	-2.0457600

- **Sesterpénoides**

Le complexe de ligand (**C1**) de (MolDockScore= -152.904, Interaction= -72.2288, liaisons-H= -0.608663) dans la pose 17 (Tableau XII) est plus stable que le complexe d'ibuprofène parce que leur énergie est moins.

$$E_{(\text{ibuprofène})} > E_{(\text{C1})}$$

 Tableau XII: Résultats de docking moléculaire du ligand (**C1**) avec le site II de HSA (**2BXG**).

Ligands	Pose	MolDockScore	Interaction	liaisons-H
(C1)	17	-152.904	-72.2288	-0.608663

- **Triterpénoïdes**

Selon les résultats de tableau (XIII) les énergies des complexes formés par les ligands (D1, D2, ..., D9) avec HSA sont classées de cette manière :

$$E_{(\text{ibuprofène})} > E_{(D4)} > E_{(D1)} > E_{(D2)} > E_{(D6)} > E_{(D3)} > E_{(D8)} > E_{(D7)} > E_{(D5)} > E_{(D9)}$$

Tous ces complexes ont une énergie inférieure à l'énergie de complexe d'ibuprofène donc on peut constater que sont plus stable.

Tableau XIII : Résultats de docking moléculaire des ligands (D1, D2, ... D9) avec le site II de HSA (2BXG).

Ligands	Pose	MolDockScore	Interaction	liaisons-H
(D1)	00	-132.742	78.45590	-5.98491
(D2)	00	-149.526	-73.9290	-10.2389
(D3)	02	-179.997	-89.8073	-9.49781
(D4)	00	-125.811	-7.41567	-14.5837
(D5)	02	-198.429	149.3260	-10.5671
(D6)	09	-155.282	373.4310	-2.57907
(D7)	00	-198.694	135.3880	-10.2324
(D8)	09	-196.450	-77.2846	-17.4910
(D9)	15	-209.250	-91.7162	-15.0990

- **Tétraterpenoïdes**

Le ligand (**E1**) avec HSA forme un complexe qui a les caractéristiques suivantes (MolDockScore= -203.791, Interaction= -77.991, liaisons-H= -15.2894) dans la pose 16 (Tableau XIV).

L'énergie de ce complexe est faible par rapport à l'énergie de complexe formé par l'ibuprofène donc il est plus stable.

$$E_{(\text{ibuprofène})} > E_{(\text{E1})}$$

Tableau XIV: Résultats de docking moléculaire du ligand (**E1**) avec le site II de HSA (**2BXG**).

Ligands	Pose	MolDockScore	Interaction	liaisons-H
(E1)	16	-203.791	-77.991	-15.2894

3.3. Interaction des ligands avec le site I de HSA (code pdb : 1H9Z)

- **Monoterpènes (bis-iridoid glucosides)**

Les complexes formés par les monoterpènes (**A1**, **A2**, **A3**) avec HSA ont des énergies moins que l'énergie de complexe formé par R-énantiomère de warfarin donc ils peuvent être par conséquent plus stables (Tableau XV).

$$E_{(\text{R-énantiomère de warfarin})} > E_{(\text{A3})} > E_{(\text{A2})} > E_{(\text{A1})}$$

Tableau XV: Résultats de docking moléculaire des ligands (**A1**, **A2**, **A3**) avec le site I de HSA (**1H9Z**).

Ligands	Pose	MolDockScore	Interaction	liaisons-H
(A1)	18	-258.322	-132.554	-16.9966

Tableau XV (suite): Résultats de docking moléculaire des ligands (**A1**, **A2**, **A3**) avec le site I de HSA (**1H9Z**).

(A2)	09	-239.222	-144.221	-11.3757
(A3)	13	-209.870	-134.576	-23.7435

- **Diterpénoides**

Selon les résultats de tableau (XVI) les énergies des complexes formés par les ligands (**B1**, **B2**, ..., **B16**) avec HSA sont classées de la manière suivante:

$$E_{(B10)} > E_{(B9)} > E_{(B5)} > E_{(B2)} > E_{(B6)} > E_{(B12)} > E_{(B7)} > E_{(B13)} > E_{(B11)} > E_{(B4)} > E_{(R \text{ énantiomère de warfarin})} > E_{(B8)} > E_{(B16)} > E_{(B14)} > E_{(B3)} > E_{(B15)}$$

Les complexes formés par les diterpénoides (**B3**, **B8**, **B14**, **B15**, **B16**) sont plus stables que le complexe de R énantiomère de warfarin parce que leurs énergies sont supérieures malgré les petites différences au contraire des complexes formés par les ligands (**B2**, **B4**, **B5**, **B6**, **B7**, **B9**, **B10**, **B11**, **B12**, **B13**) sont moins stables puisque leurs énergies sont grandes par rapport au complexe de R énantiomère de warfarin avec HSA.

Les deux ligands **B9** et **B10** n'ont pas des liaisons hydrogènes.

 Tableau XVI: Résultats de docking moléculaire des ligands (**B1**, **B2**, ... **B16**) avec le site I de HSA (**1H9Z**).

Ligands	Pose	MolDockScore	Interaction	liaisons-H
(B1)	05	-103.899	-48.4618	-3.486110
(B2)	15	-98.1967	-22.1140	-2.518250
(B3)	12	-114.480	-36.8205	-2.481210
(B4)	08	-106.436	-74.0821	-1.355390

Tableau XVI (suite): Résultats de docking moléculaire des ligands (**B1**, **B2**,...**B16**) avec le site I de HSA (**1H9Z**).

(B5)	07	-96.3023	-79.8962	-2.500000
(B6)	03	-103.215	-80.1395	-4.477880
(B7)	00	-105.455	-86.6826	-0.641397
(B8)	09	-108.435	-69.2260	-5
(B9)	03	-95.1208	-77.0696	0
(B10)	11	-91.5866	-20.8657	0
(B11)	04	-106.706	-75.3768	-0.287447
(B12)	06	-104.393	-69.6218	-2.441480
(B13)	04	-105.387	-7.69935	-1.570900
(B14)	19	-111.221	-91.1947	-5.013080
(B15)	00	-119.768	-29.5733	-5.476090
(B16)	15	-108.379	-44.8372	-5.297200

- **Sesterpénoides**

Le sesterpénoides (**C1**) avec HSA forme un complexe qui a les caractéristiques suivantes (MolDockScore= -157.04, Interaction= -119.383, liaisons-H= -6.00122) aux la pose 11 (Tableau XVII).

L'énergie de ce complexe est faible par rapport à l'énergie de complexe formé par R-énantiomère de warfarin donc il est plus stable.

$$E_{(R \text{ énantiomère de warfarin})} > E_{(C1)}$$

 Tableau XVII: Résultats de docking moléculaire du ligand (**E1**) avec le site I de HSA (**1H9Z**).

Ligands	Pose	MolDockScore	Interaction	liaisons-H
(C1)	11	-157.04	-119.383	-6.00122

- **Triterpénoïdes**

Selon le tableau (XVIII), les énergies des complexes formés par les ligands de la famille triterpénoïdes (**D1**, **D2**, ..., **D9**) peut être classé de cette manière :

$$E_{(D6)} > E_{(R \text{ énantiomère de warfarin})} > E_{(D1)} > E_{(D4)} > E_{(D3)} > E_{(D2)} > E_{(D7)} > E_{(D9)} > E_{(D8)} > E_{(D5)}$$

Le complexe de R-énantiomère de warfarin avec HSA a une énergie faible que le complexe de **D6** est une énergie supérieure que les complexes des ligands (**D1**, **D3**, **D4**, **D5**, **D6**, **D7**, **D8**, **D9**) donc par considération ses complexes sont plus stables que le complexe de R-énantiomère de warfarin qu'est moins stable que le complexe de **D6**.

 Tableau XVIII: Résultats de docking moléculaire des ligands (**D1**, **D2**, ..., **D9**) avec le site I de HSA (**1H9Z**).

Ligands	Pose	MolDockScore	Interaction	liaisons-H
(D1)	02	-120.259	-33.7022	-7.61348
(D2)	17	-160.437	-117.364	-14.0361
(D3)	10	-157.197	114.9780	-4.34275
(D4)	03	-136.169	-74.5305	-5.95738

Tableau XVIII (suite): Résultats de docking moléculaire des ligands (**D1**, **D2**,...**D9**) avec le site I de HSA (**1H9Z**).

(D5)	19	-303.917	-84.9698	-18.8338
(D6)	06	-96.7378	-72.5025	-2.50000
(D7)	03	-236.526	-100.410	-11.1156
(D8)	01	-268.090	-14.5413	-7.82438
(D9)	12	-242.067	-136.041	-12.6734

- **Tétraterpenoïdes**

Le ligand (**E1**) avec HSA forme un complexe qui a les caractéristiques suivantes (MolDockScore= -230.684, Interaction= -148.528, liaisons-H= -8.60507) dans la pose 02 (Tableau XIX).

L'énergie de ce complexe est faible par rapport à l'énergie de complexe formé par le R-énantiomère de warfarin donc on peut constater qu'il est plus stable.

$$E_{(\text{R énantimère de warfarin})} > E_{(\text{E1})}$$

 Tableau XIX : Résultats de docking moléculaire du ligand (**E1**) avec le site I de HSA (**1H9Z**).

Ligands	Pose	MolDockScore	Interaction	liaisons-H
(E1)	02	-230.684	-148.528	-8.60507

3.4. Interaction des ligands avec le site I de HSA (code pdb : 2BXN)

- **Monoterpènes (bis-iridoid glucosides)**

Le docking des monoterpènes (**A1**, **A2**, **A3**) avec HSA (code PDB : **2BXN**) permet de comparer les complexes de (ses ligands – HSA) et le complexe de (Iodipamide – HSA) en point de vue de leurs énergies (Tableau XX).

Il était très clair que les complexes (des monoterpènes – HSA) ont l'énergie la plus faible donc par estimation les plus stables.

$$E_{(\text{Iodipamide})} > E_{(\text{A3})} > E_{(\text{A2})} > E_{(\text{A1})}$$

Tableau XX: Résultats de docking moléculaire des ligands (**A1**, **A2**, **A3**) avec le site I de HSA (**2BXN**).

Ligands	Pose	MolDockScore	Interaction	liaisons-H
(A1)	12	-238.566	-30.1178	-9.96853
(A2)	00	-230.483	-154.107	-12.6115
(A3)	08	-200.348	-51.7378	-9.14363

- **Diterpénoides**

Selon le tableau (XXI) , les énergies des complexes formés par les ligands de la famille diterpénoides (**B1**, **B2**, ..., **B16**) peut être classé de cette manière :

$$E_{(\text{B12})} > E_{(\text{B5})} > E_{(\text{B4})} > E_{(\text{B2})} > E_{(\text{B9})} > E_{(\text{B11})} > E_{(\text{B1})} > E_{(\text{B16})} > E_{(\text{B10})} > E_{(\text{B14})} > E_{(\text{B3})} > E_{(\text{B8})} > E_{(\text{B15})} > \\ E_{(\text{B6})} > E_{(\text{B7})} > E_{(\text{B13})} > E_{(\text{Iodipamide})}$$

Le complexe de (Iodipamide – HSA) a une énergie faible que tous les complexes (des diterpénoides – HSA) donc par considération ce dernier complexe est le plus stable.

Les cinq ligands (**B2**, **B5**, **B13**, **B14**, **B16**) ne forment pas des liaisons hydrogènes.

Tableau XXI: Résultats de docking moléculaire des ligands (**B1**, **B2**,...**B16**) avec le site I de HSA (**2BXN**).

Ligands	Pose	MolDockScore	Interaction	liaisons-H
(B1)	16	-111	-22.0410	-2.122440
(B2)	00	-107.596	-87.6119	0
(B3)	00	-114.564	-73.4467	-3.118170
(B4)	10	-104.446	-58.6803	-0.207654
(B5)	09	-103.545	-80.7133	0
(B6)	00	-118.719	-44.6534	-1.437240
(B7)	00	-118.488	-77.6547	-1.197970
(B8)	10	-116.070	-86.8635	-0.767916
(B9)	06	-108.615	-77.8064	-0.542734
(B10)	07	-112.781	-80.9412	-0.633992
(B11)	18	-108.195	-64.3719	-1.862930
(B12)	02	-100.908	-60.1792	-1.720080
(B13)	03	-120.725	-94.8681	0
(B14)	00	-113.341	-86.1950	0
(B15)	02	-116.058	-90.7840	-3.676410

Tableau XXI (suite): Résultats de docking moléculaire des ligands (**B1**, **B2**,...**B16**) avec le site I de HSA (**2BXN**).

(B16)	11	-111.713	-87.1943	0
--------------	----	----------	----------	---

- **Sesterpénoides**

La molécule (**C1**) avec HSA forme un complexe qui a les caractéristiques suivantes (MolDockScore= -168.604, Interaction= -126.542, liaisons-H= -1.18664) aux la pose 01 (Tableau XXII).

L'énergie de ce complexe est faible par rapport à l'énergie de complexe formé par Iodipamide donc on peut constater qu'il est plus stable.

$$E_{(\text{Iodipamide})} > E_{(\text{C1})}$$

 Tableau XXII: Résultats de docking moléculaire du ligand (**C1**) avec le site I de HSA (**2BXN**).

Ligands	Pose	MolDockScore	Interaction	liaisons-H
(C1)	01	-168.604	-126.542	-1.18664

- **Triterpénoïdes**

Le classement des complexes formés par (les triterpénoïdes – HSA) en comparaison avec le complexe (Iodipamide – HSA) est le suivant :

$$E_{(\text{D4})} > E_{(\text{D1})} > E_{(\text{D3})} > E_{(\text{D2})} > E_{(\text{Iodipamide})} > E_{(\text{D7})} > E_{(\text{D8})} > E_{(\text{D9})} > E_{(\text{D5})} > E_{(\text{D6})}$$

On peut constater que le complexe de (Iodipamide – HSA) est plus stable que les complexes formés par les ligands (**D1**, **D2**, **D3**, **D4**) et moins stable que les complexes formés par les triterpénoïdes (**D5**, **D6**, **D7**, **D8**, **D9**) puisque son énergie est supérieure aux premiers et inférieur aux derniers (Tableau XXIII).

Tableau XXIII: Résultats de docking moléculaire des ligands (**D1**, **D2**,...**D9**) avec le site I de HSA (**2BXN**).

Ligands	Pose	MolDockScore	Interaction	liaisons-H
(D1)	11	-141.989	-49.6317	-2.5
(D2)	07	-154.254	9.34161	-6.89500
(D3)	01	-146.657	-94.9499	-5.88068
(D4)	15	-133.82	-66.1209	-11.6996
(D5)	01	-259.991	-97.1164	-12.1682
(D6)	05	-262.404	111.644	-31.4106
(D7)	12	-218.683	-110.478	-18.4310
(D8)	07	-224.345	-16.0771	-12.4159
(D9)	19	-240.212	-74.6813	-18.3090

- **Tétraterpenoïdes**

Le tétraterpenoïdes (**E1**) avec HSA forme un complexe à la pose 13 de ces détails (MolDockScore= -233.495, Interaction= -128.057, liaisons-H= -15.0505) (Tableau XXIV).

Ce complexe formé par le ligand (**E1**) est probablement plus stable que le complexe de (Iodipamide – HSA) parce qu'a une énergie plus faible.

$$E_{(\text{Iodipamide})} > E_{(\text{E1})}$$

Tableau XXIV: Résultats de docking moléculaire du ligand (**E1**) avec le site I de HSA (**2BXN**).

Ligands	Pose	MolDockScore	Interaction	liaisons-H
(E1)	13	-233.495	-128.057	-15.0505

3.5. Interaction des ligands avec le site I de HSA (code pdb : 2BXP)

- **Monoterpènes (bis-iridoid glucosides)**

L'amarrage des monoterpènes (**A1**, **A2**, **A3**) avec HSA (code PDB : **2BXP**) nous permet de classer les complexes de (ses ligands – HSA) et le complexe de (phénylbutazone – HSA) par rapport à leurs MolDockScore (Tableau XXV).

$$E_{(\text{phénylbutazone})} > E_{(\text{A3})} > E_{(\text{A1})} > E_{(\text{A2})}$$

Les complexes formés par les monoterpènes ont les faibles énergies donc par estimation sont le plus stable.

 Tableau XXV: Résultats de docking moléculaire des ligands (**A1**, **A2**, **A3**) avec le site I de HSA (**2BXP**).

Ligands	Pose	MolDockScore	Interaction	liaisons-H
(A1)	05	-245.671	-131.387	-16.8448
(A2)	14	-253.368	-138.684	-13.9083
(A3)	05	-202.545	-119.99	-19.3806

- **Diterpénoides**

D'après les résultats des complexes formés par les ligands (**B1**, **B2**, ..., **B9**) présentés dans le tableau (XXVI) on peut classer ces complexes :

$$E_{(\text{B14})} > E_{(\text{B4})} > E_{(\text{B9})} > E_{(\text{B7})} > E_{(\text{B1})} > E_{(\text{B6})} > E_{(\text{B5})} > E_{(\text{B15})} > E_{(\text{phénylbutazone})} > E_{(\text{B10})} > E_{(\text{B2})} > E_{(\text{B12})} > E_{(\text{B3})} > E_{(\text{B8})} > E_{(\text{B16})} > E_{(\text{B11})} > E_{(\text{B13})}$$

On peut constater que le complexe de (phénylbutazone – HSA) est plus stable que les complexes formés par les ligands (**B1**, **B4**, **B5**, **B6**, **B7**, **B9**, **B14**, **B15**) et moins stable que les complexes formés par les diterpénoides (**B2**, **B3**, **B8**, **B10**, **B11**, **B12**, **B13**, **B16**) puisque son énergie est supérieure aux premiers et inférieure aux derniers.

Les complexes des quatre diterpénoides (**B2**, **B6**, **B7**, **B16**) ne forment pas des liaisons hydrogènes.

Tableau XXVI: Résultats de docking moléculaire des ligands (**B1**, **B2**,...**B16**) avec le site I de HSA (**2BXP**).

Ligands	Pose	MolDockScore	Interaction	liaisons-H
(B1)	11	-101.426	-51.9029	-5.43533
(B2)	06	-110.792	-83.9280	0
(B3)	17	-112.206	15.2890	-6.81983
(B4)	18	-96.2436	-23.6871	-2.5
(B5)	01	-102.600	-56.0402	-2.5
(B6)	06	-101.140	-66.3884	0
(B7)	17	-101.506	-67.1052	0
(B8)	16	-112.190	-41.3135	-2.24046
(B9)	07	-98.0027	-49.0136	-1.97703
(B10)	17	-108.353	-31.2599	-1.61493

Tableau XXVI (suite): Résultats de docking moléculaire des ligands (**B1**, **B2**,...**B16**) avec le site I de HSA (**2BXP**).

(B11)	05	-115.823	-46.5636	-2.28998
(B12)	02	-110.605	-67.7832	-1.28831
(B13)	08	-124.130	-93.2864	-1.20656
(B14)	06	-96.5602	-51.1511	-1.89732
(B15)	12	-106.534	-67.9098	-1.28198
(B16)	01	-113.651	-79.3192	0

- **Sesterpénoïdes**

Le tétraterpénoïdes (**C1**) avec HSA forme un complexe à la pose 06 de ces détails (MolDockScore= -156.895, Interaction=-118.774, liaisons-H=-1.58063) (Tableau XXVII).

Ce complexe formé par le ligand (**C1**) est probablement plus stable que le complexe de (phénylbutazone – HSA) parce qu'a une énergie plus faible.

$$E_{(\text{phénylbutazone})} > E_{(E1)}$$

Tableau XXVII: Résultats de docking moléculaire du ligand (**C1**) avec le site I de HSA (**2BXP**).

Ligands	Pose	MolDockScore	Interaction	liaisons-H
(C1)	05	-245.671	-131.387	-16.8448

- **Triterpénoïdes**

Selon les résultats de tableau (XXVIII), les énergies des complexes formés par les ligands (**D1**, **D2**,..., **D16**) avec HSA sont classées de la manière suivante:

$$E_{(\text{phénylbutazone})} > E_{(\text{D1})} > E_{(\text{D4})} > E_{(\text{D2})} > E_{(\text{D3})} > E_{(\text{D7})} > E_{(\text{D9})} > E_{(\text{D8})} > E_{(\text{D6})} > E_{(\text{D5})}$$

Les complexes formés par ses triterpénoïdes sont plus stables que le complexe de phénylbutazone parce que leurs énergies sont supérieures.

Tableau XXVIII: Résultats de docking moléculaire des ligands (**D1**, **D2**,...**D9**) avec le site I de HSA (**2BXP**).

Ligands	Pose	MolDockScore	Interaction	liaisons-H
(D1)	04	-116.668	-89.0005	-3.02637
(D2)	02	-164.174	-123.781	-12.4108
(D3)	06	-164.157	-91.7538	-6.85492
(D4)	01	-142.735	-9.52628	-3.17127
(D5)	14	-257.298	-154.492	-22.5879
(D6)	13	-253.141	-70.0143	-14.4981
(D7)	07	-246.733	-112.108	-14.8444
(D8)	03	-249.729	-114.957	-24.4414
(D9)	05	-248.838	-106.469	-24.6348

- **Tétraterpénoïdes**

Le ligand (**E1**) avec HSA forme un complexe qui a les caractéristiques suivantes (MolDockScore= -235.404, Interaction= -116.782, liaisons-H= -12.4157) à la pose 15 (Tableau XXIX).

L'énergie de ce complexe est faible par rapport à l'énergie de complexe formé par la phénylbutazone donc on peut constater qu'il est plus stable ($E_{(\text{phénylbutazone})} > E_{(\text{E1})}$)

Tableau XXIX: Résultats de docking moléculaire du ligand (**E1**) avec le site I de HSA (**2BXP**).

Ligands	Pose	MolDockScore	Interaction	liaisons-H
(E1)	15	-235.404	-116.782	-12.4157

4. Type d'interaction

La classification des liaisons hydrogènes régénérer entre les ligands et les protéines effectuées selon leurs distances à condition que les liaisons ayant des distances comprises entre 2.5Å et 3.1Å sont considérés comme fortes et celles ayant des valeurs de distances de l'intervalle 3.1Å et 3.55Å sont supposées faibles (Imberty et *al.*, 1991; Imberty & Pérez, 1994).

4.1. Type d'interaction des ligands avec HPA

- **Monoterpènes (bis-iridoid glucosides)**

D'après les résultats d'interaction des monoterpènes (**A1**, **A2**, **A3**) avec HPA (figures 26-28) il sort que :

- Le ligand (**A1**) forme des liaisons hydrophobes avec les résidus (Gln63, Asp197, His201, Lys200) et six liaisons hydrogènes fortes avec les résidus (Glu233, His299, Asp300, Thr163).
- La molécule (**A2**) forme sept liaisons hydrogènes fortes avec les résidus (Gln63, Asp197, His299, Asp300, Glu240) et des liaisons hydrophobes avec les autres résidus du site de fixation de HPA.
- Le monoterpène (**A3**) forme cinq liaisons hydrogènes, quatre fortes avec les résidus (Gln63, Glu233, His201, Thr163) et la cinquième est une liaison faible avec la Lys200 et une seule liaison hydrophobe avec le résidu Trp59.

On peut supposer que les monoterpènes (**A1**, **A2**, **A3**) exercent un effet inhibiteur à HPA

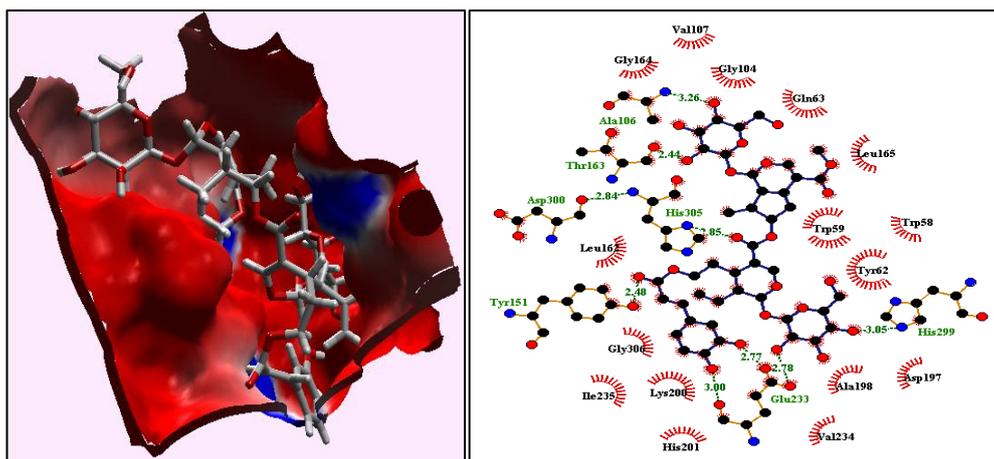


Figure 26: Fixation et interaction de (A1) au

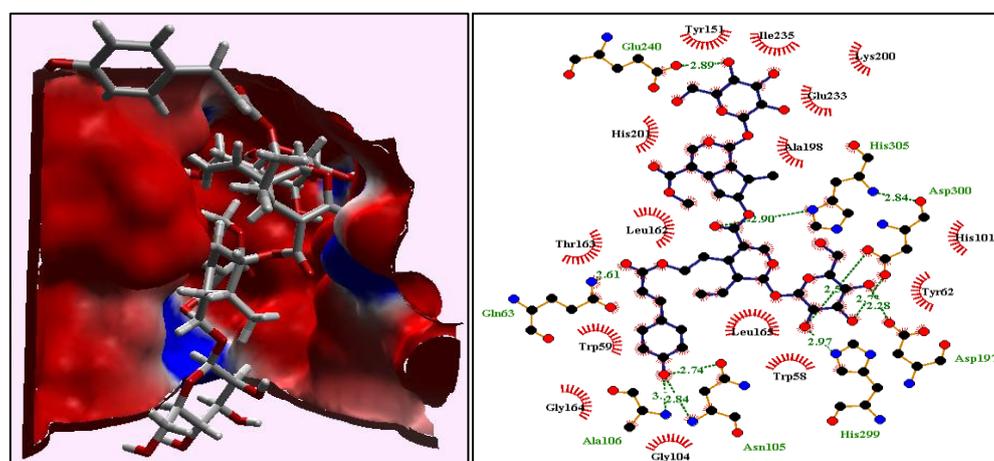


Figure 27: Fixation et interaction de (A2)

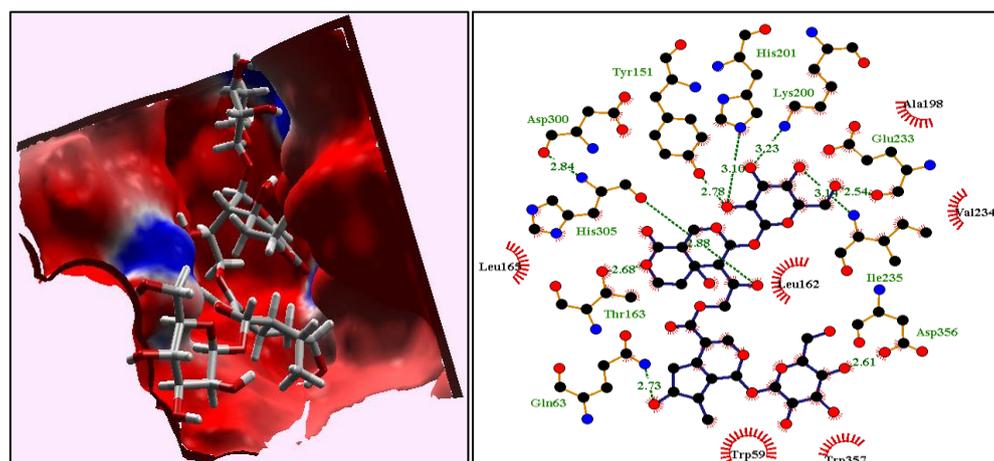


FIGURE 28: FIXATION ET INTERACTION DE (A3) AU NIVEAU DU SITE ACTIVE DU HPA (● CARBONE, ● OXYGENE, ● AZOTE, ■■■■■ LIAISON D'HYDROGENE, ■■■■■ ACIDE AMINE

- **Diterpénoides**

La majorité des ligands (**B1**, **B2**,..., **B16**) régénère des liaisons hydrophobes avec des différents résidus de site de fixation du HPA sachant que le résidu Glu240 forme une seule liaison hydrophobe avec le ligand (**B11**).

Les diterpénoides (**B1**, **B9**, **B11**, **B12**, **B14**, **B15**) forment une seule liaison hydrogène forte avec les résidus (Thr163, His201, Lys200, Asp197, Asp300) respectivement, (**B3**) forme une liaison faible avec His101, (**B8**) forme cinq liaisons fortes avec les résidus (Gln63, Trp59, Thr163).

Selon les résultats présentés dans et les figures (29- 44) les diterpénoides (**B1**, **B3**, **B8**, **B9**, **B11**, **B12**, **B14**, **B15**) susceptible à être inhibiteur de HPA.

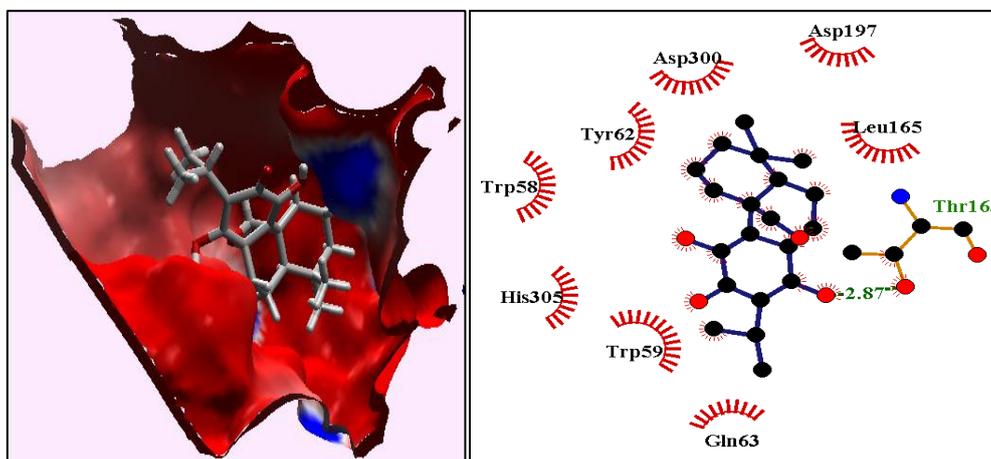


Figure 29: Fixation et interaction de (**B1**) au niveau du site active du HPA (● carbone, ● oxygène, ● azote, - - - - - liaison d'hydrogène, - - - - - acide aminé).

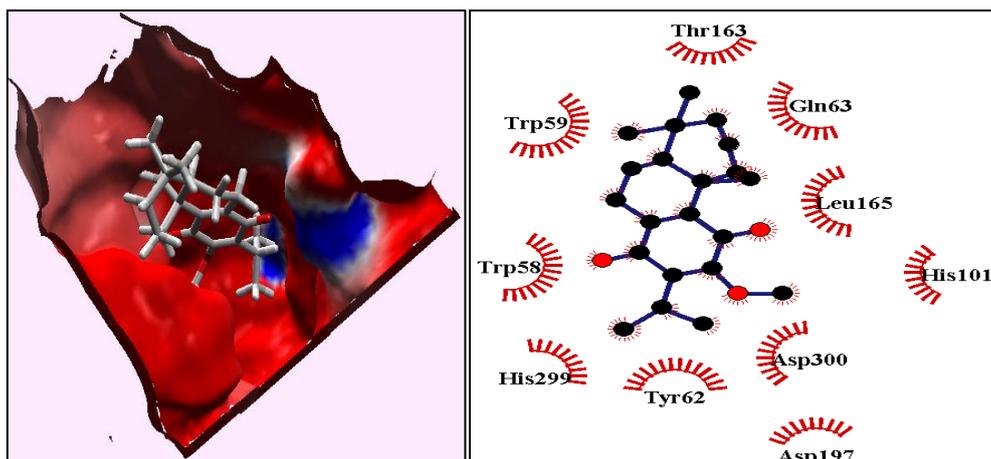


Figure 30: Fixation et interaction de (B2) au niveau du site active du HPA (● carbone, ● oxygène,  acide aminé).

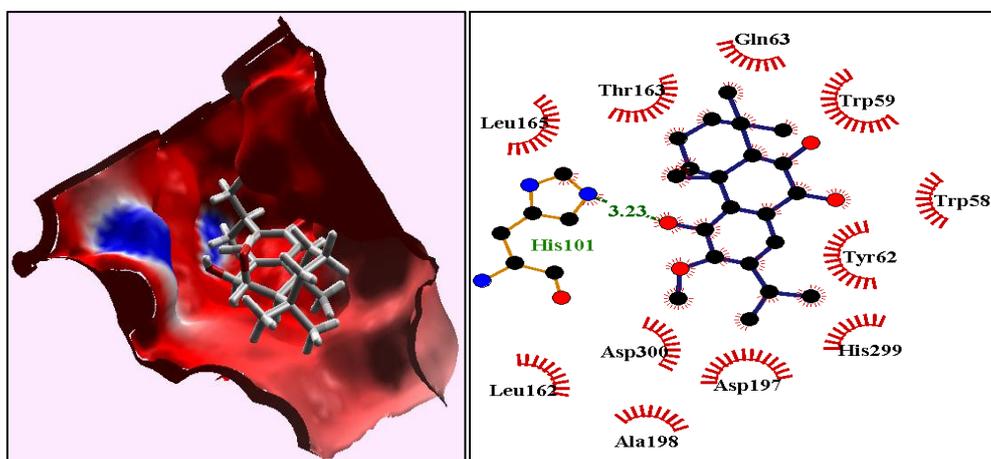


Figure 31: Fixation et interaction de (B3) au niveau du site active du HPA (● carbone, ● oxygène, ● azote,  liaison d'hydrogène,  acide aminé).

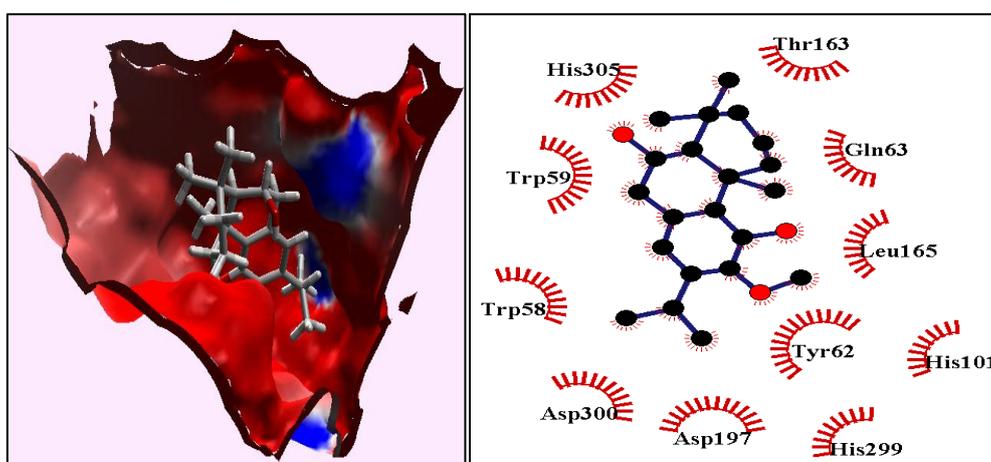


Figure 32: Fixation et interaction de (B4) au niveau du site active du HPA (● carbone, ● oxygène,  acide aminé).

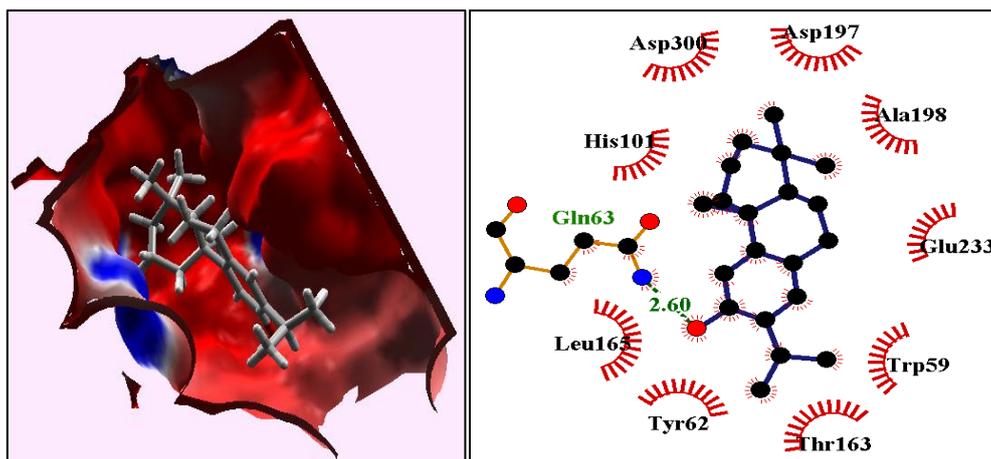


Figure 33: Fixation et interaction de (B5) au niveau du site active du HPA (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

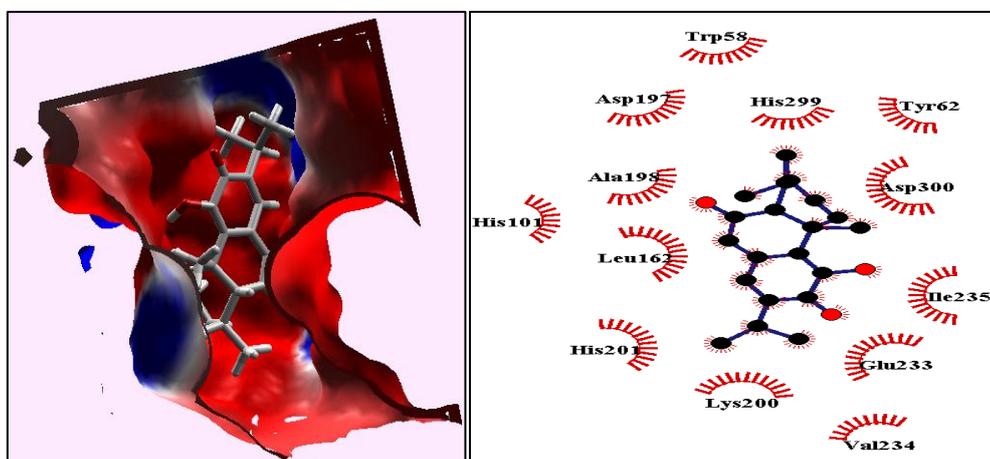


Figure 34: Fixation et interaction de (B6) au niveau du site active du HPA (● carbone, ● oxygène, ■■■■■ acide aminé).

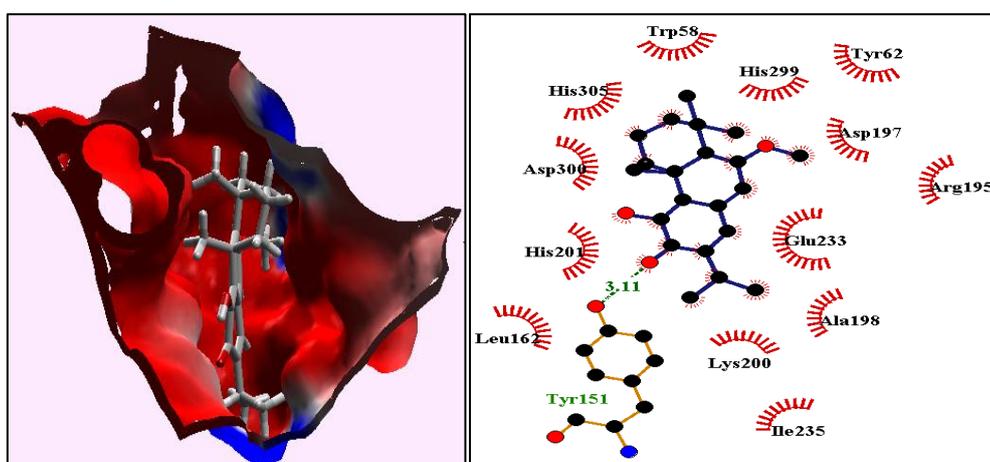


Figure 35: Fixation et interaction de (B7) au niveau du site active du HPA (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

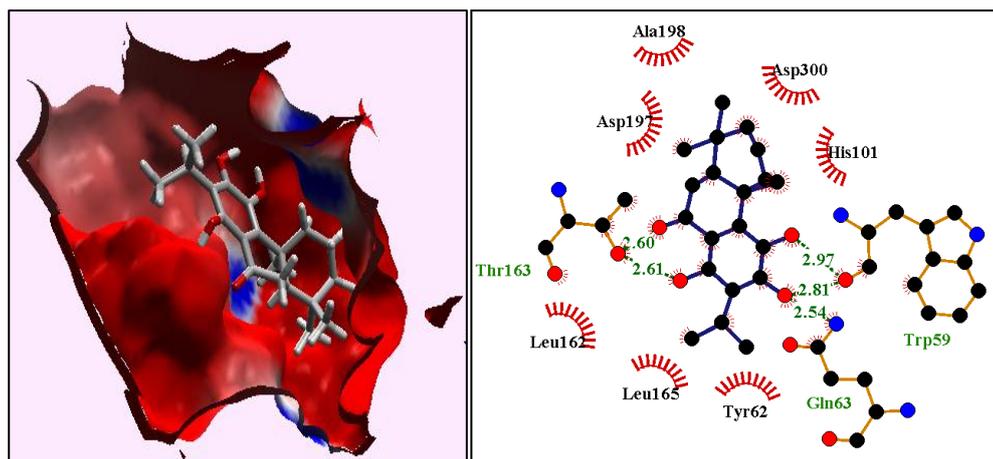


Figure 36: Fixation et interaction de **(B8)** au niveau du site active du HPA (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

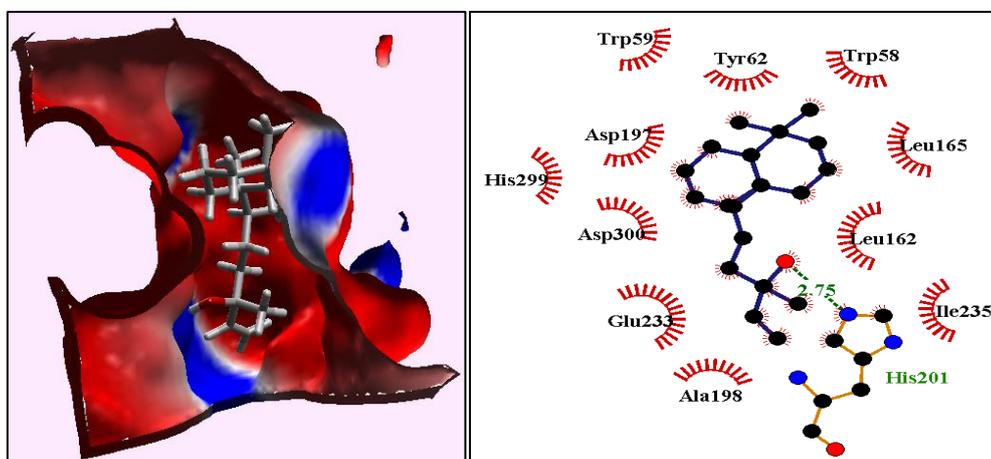


Figure 37: Fixation et interaction de **(B9)** au niveau de site active du HPA (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

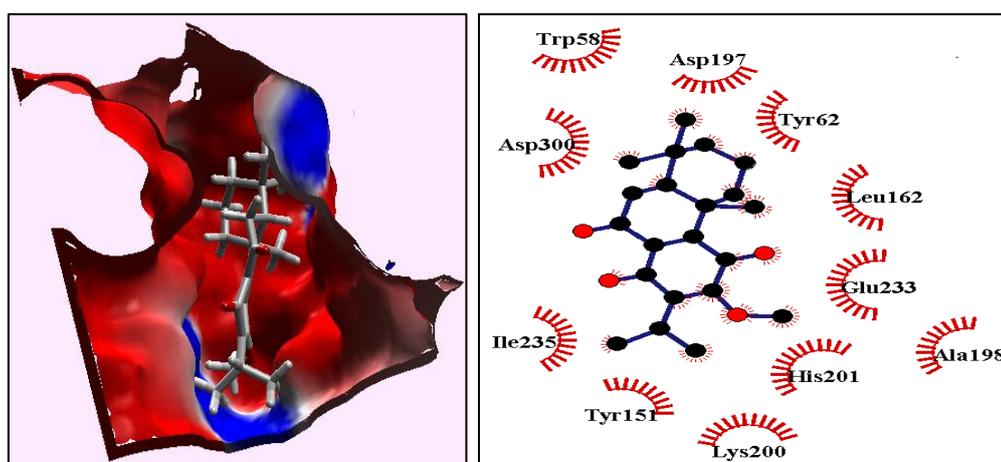


Figure 38: Fixation et interaction de **(B10)** au niveau du site active du HPA (● carbone, ● oxygène, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

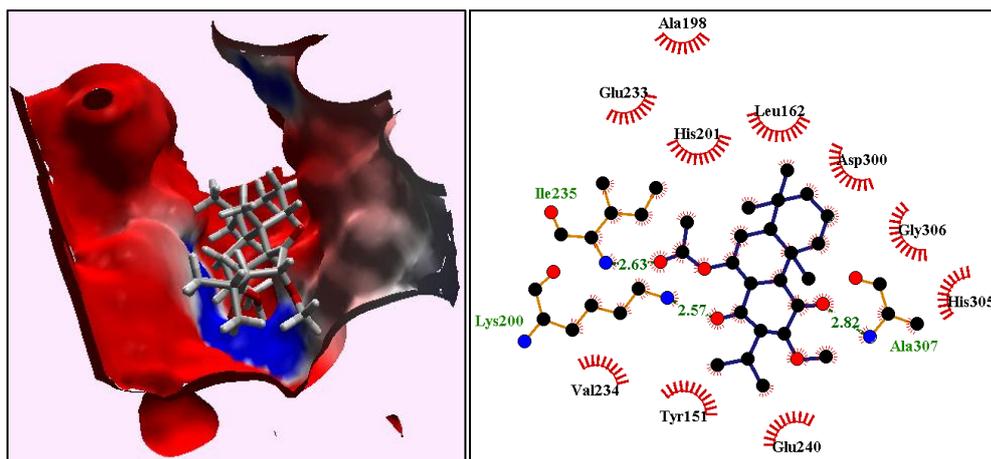


Figure 39: Fixation et interaction de (B11) au niveau du site active du HPA (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ☺ acide aminé).

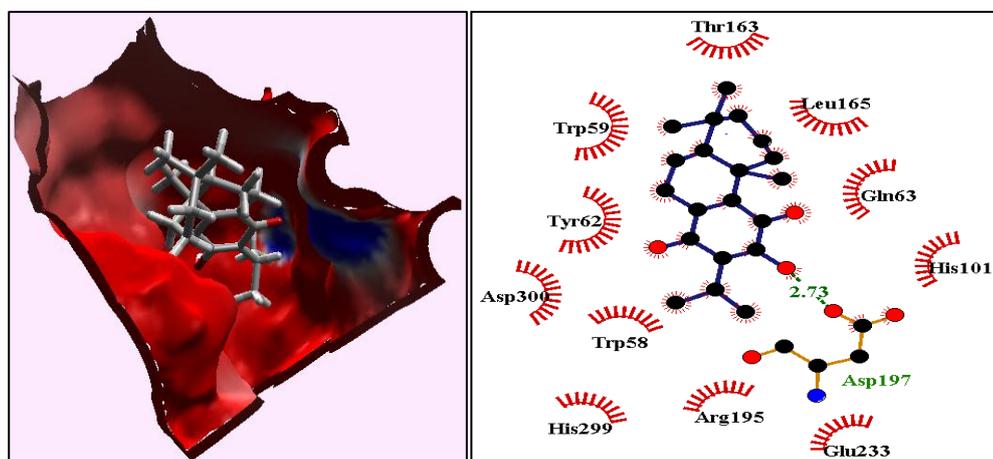


Figure 40: Fixation et interaction de (B12) au niveau du site active du HPA (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ☺ acide aminé).

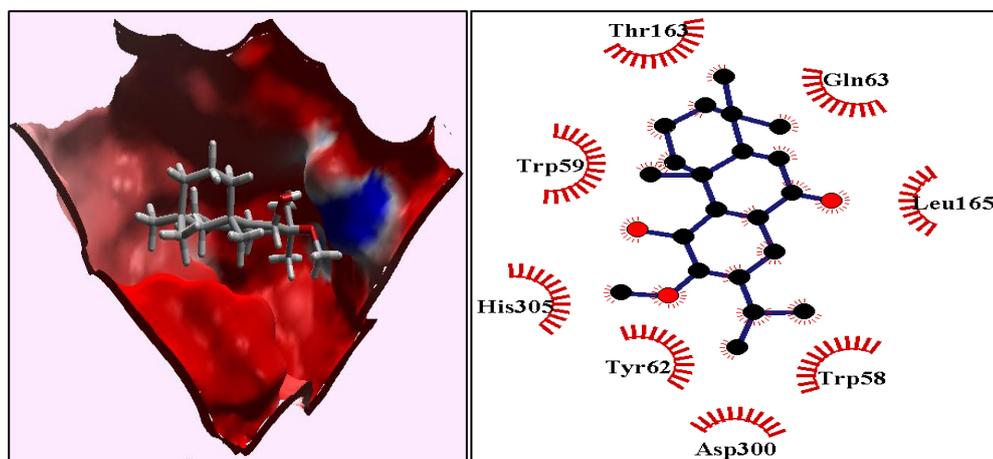


Figure 41: Fixation et interaction de (B13) au niveau du site active du HPA (● carbone, ● oxygène, ● azote, ☺ acide aminé).

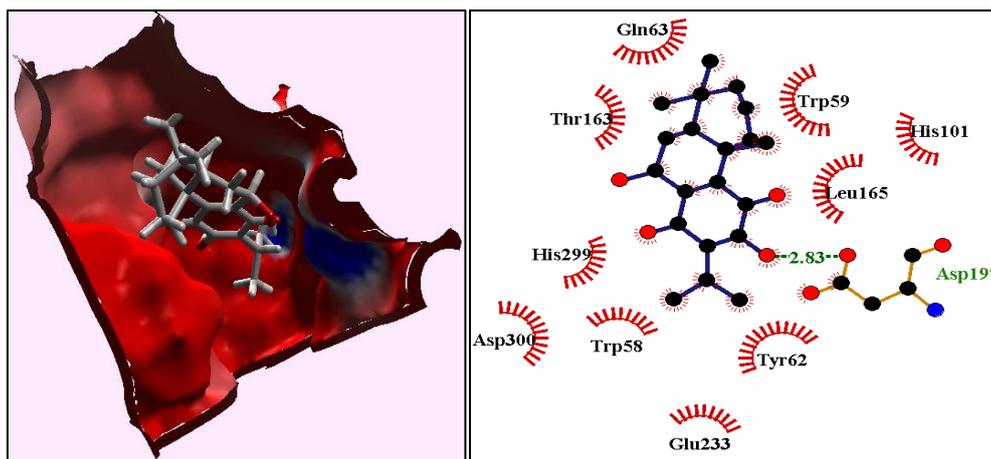


Figure 42: Fixation et interaction de (**B14**) au niveau du site active du HPA (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

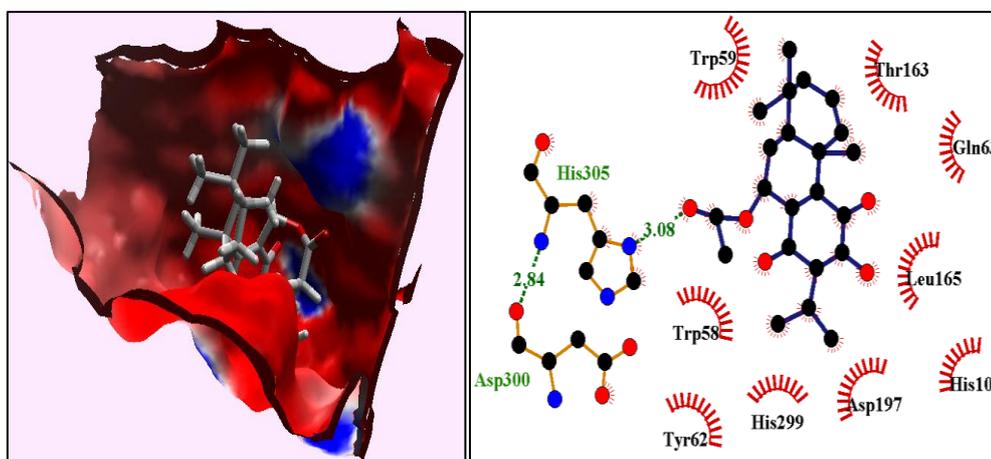


Figure 43: Fixation et interaction de (**B15**) au niveau du site active du HPA (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

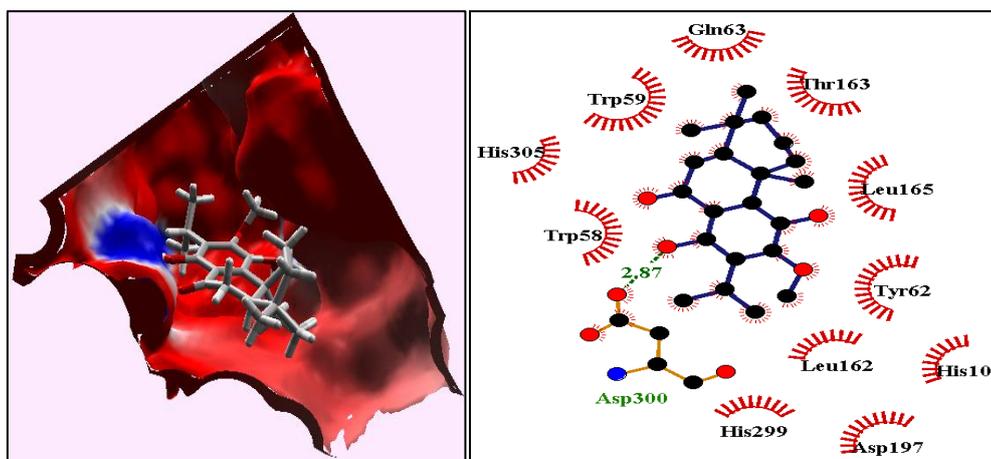


Figure 44: Fixation et interaction de (**B16**) au niveau du site active du HPA (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

- **Sesterpénoïdes**

Le ligand (**C1**) forme une seule liaison hydrogène faible avec le Lys200 et six liaisons hydrophobes avec les résidus (Gln63, Glu233, His201, Asp300, Trp59, Thr163) donc il peut être un inhibiteur de HPA (Figure 45).

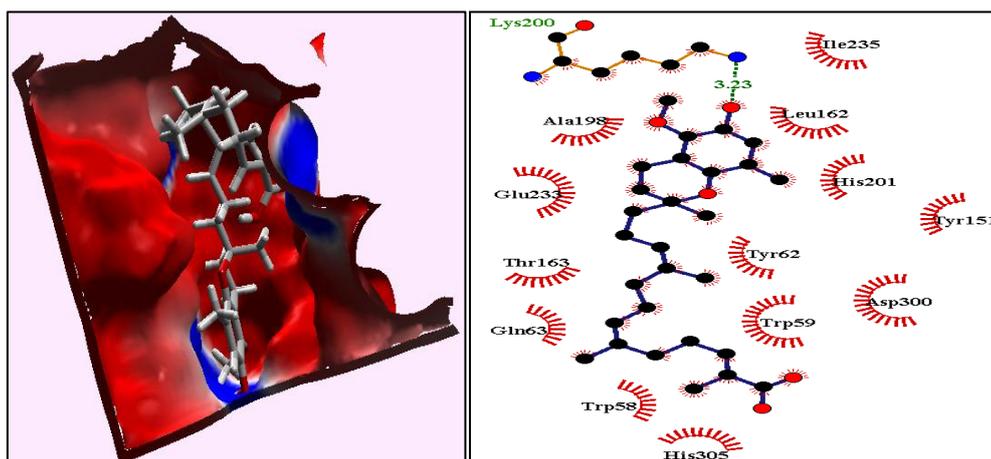


Figure 45: Fixation et interaction de (**C1**) au niveau du site active du HPA (● carbone, ● oxygène, ● azote, - - - liaison d'hydrogène, ~ acide aminé).

- **Triterpénoïdes**

D'après et les figures (46-54) tous les triterpénoïdes (**D1**, **D2**,..., **D9**) forment des liaisons hydrogènes et hydrophobes avec les différents résidus de site de fixation sauf His299.

Le ligand (**D1**) forme trois liaisons hydrogènes fortes et trois hydrophobes avec les résidus (Asp300, Trp59) et (Gln63, Asp197, Thr163) respectivement. Dont le ligand (**D2**) forme cinq liaisons hydrogènes fortes et deux faibles avec les résidus (Glu233, His201, Asp300, Thr163, Lys200) et une seule liaison hydrophobe avec Gln63.

(**D3**) forme six liaisons hydrophobes avec les résidus (Gln63, Asp197, Glu233, His201, Trp59, Lys200) et quatre liaisons hydrogènes d'entre eux une seule faible avec les deux résidus (Asp300, Thr163).

(**D4**) forme des liaisons hydrogènes fortes avec les résidus (Gln63, Asp300, Trp59, Thr163) et une seule liaison hydrophobe avec Asp197.

(D5) régénère une interaction hydrogène forte avec Asp300 et une autre avec Trp59 et quatre liaisons hydrophobes avec (Gln63, Asp197, Glu233, His201).

(D6) forme quatre liaisons hydrogènes fortes avec les acides aminés (Glu233, His201, Asp300) et deux hydrophobes avec les résidus (Trp59, Thr163).

(D7) régénère sept liaisons hydrogènes fortes avec les résidus (Thr163, Lys200, Glu240) et quatre hydrophobes avec les résidus (Glu233, His299, Asp300, Trp59).

Les liaisons hydrogènes formé par le ligand (D8) avec les résidus (Asp300, Trp59) sont fortes et les interactions formées avec les résidus (Gln63, His101, Asp197, Glu233, Thr163) sont du type hydrophobe mais la molécule (D9) lie avec les résidus (Gln63, Asp300, Thr163) par des liaisons hydrogènes fortes et une seule hydrophobe avec le résidu Trp59.

Les triterpènes (D1, D2,..., D9) peuvent être effectués un effet inhibiteur à HPA.

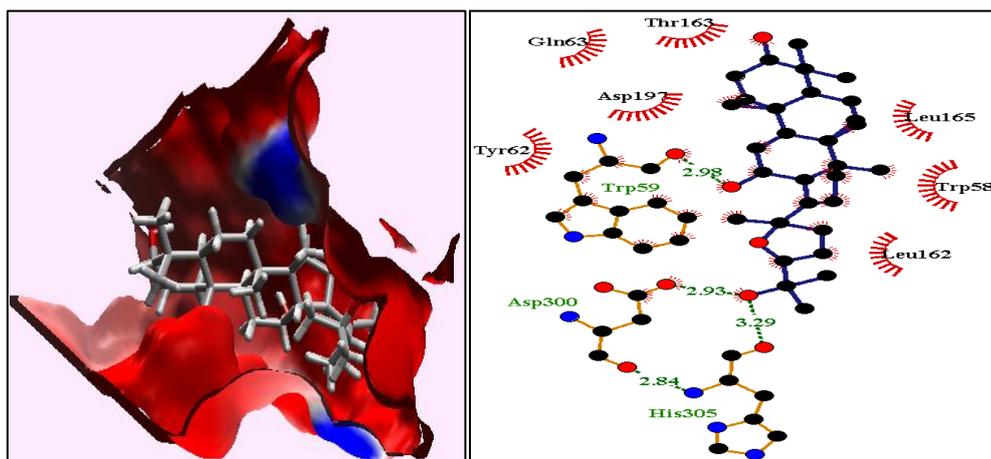


Figure 46: Fixation et interaction de (D1) au niveau du site active du HPA (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

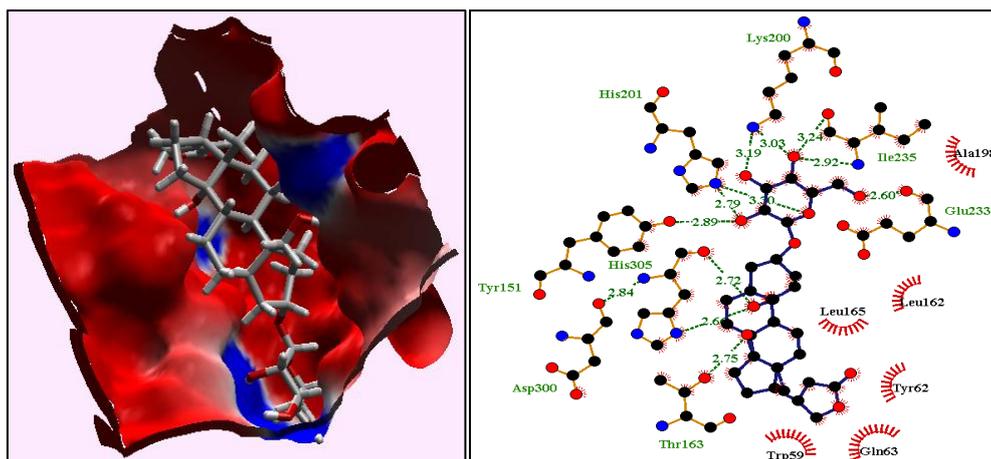


Figure 47: Fixation et interaction de (D2) au niveau du site active du HPA (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

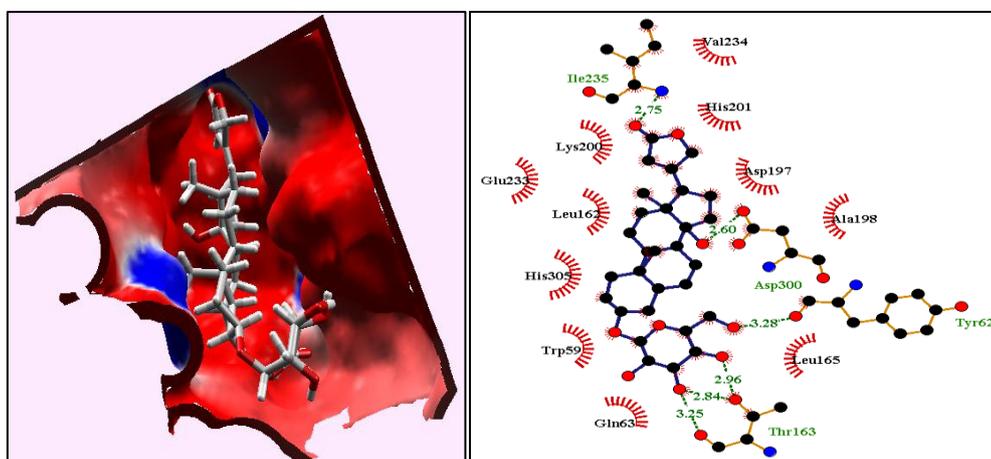


Figure 48: Fixation et interaction de (D3) au niveau du site active du HPA (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

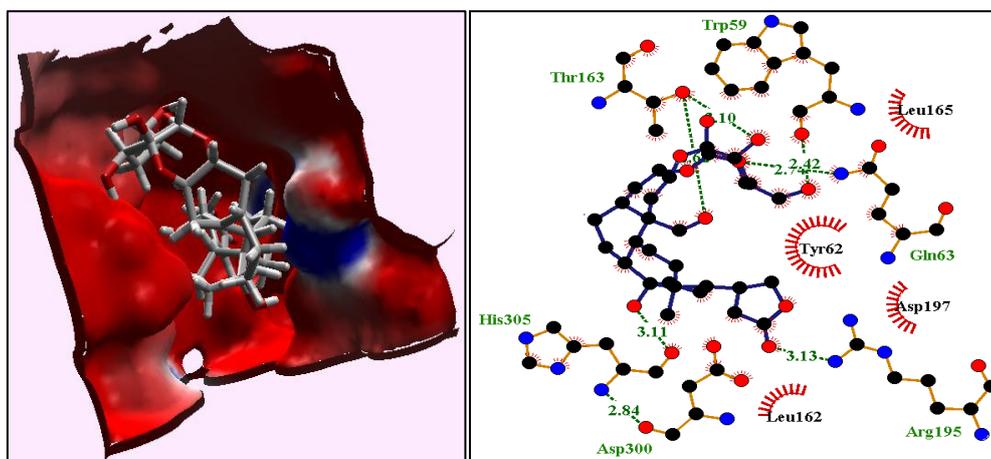


Figure 49: Fixation et interaction de (D4) au niveau du site active du HPA (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

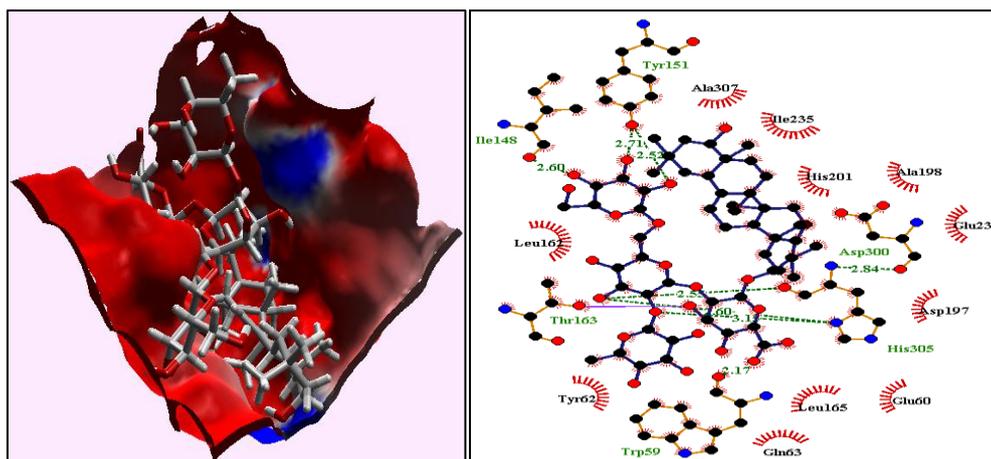


Figure 50: Fixation et interaction de (D5) au niveau du site active du HPA (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ☞ acide aminé).

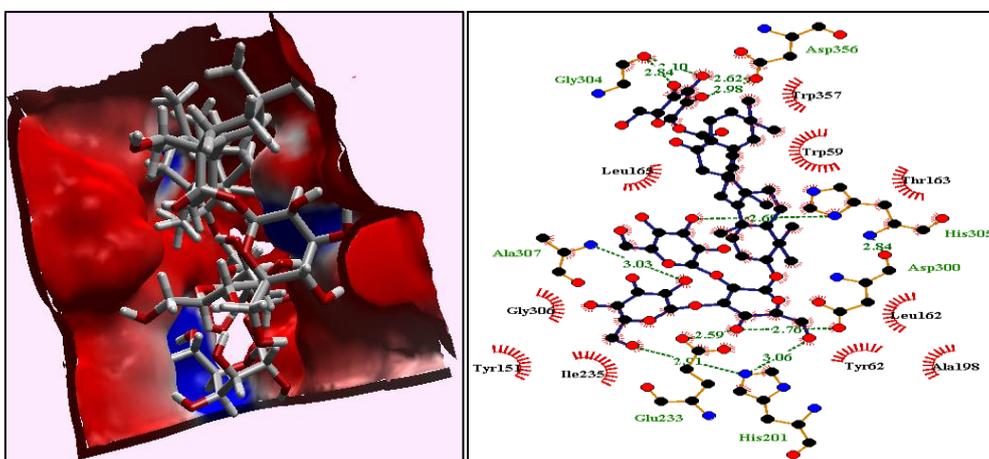


Figure 51: Fixation et interaction de (D6) au niveau du site active du HPA (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ☞ acide aminé).

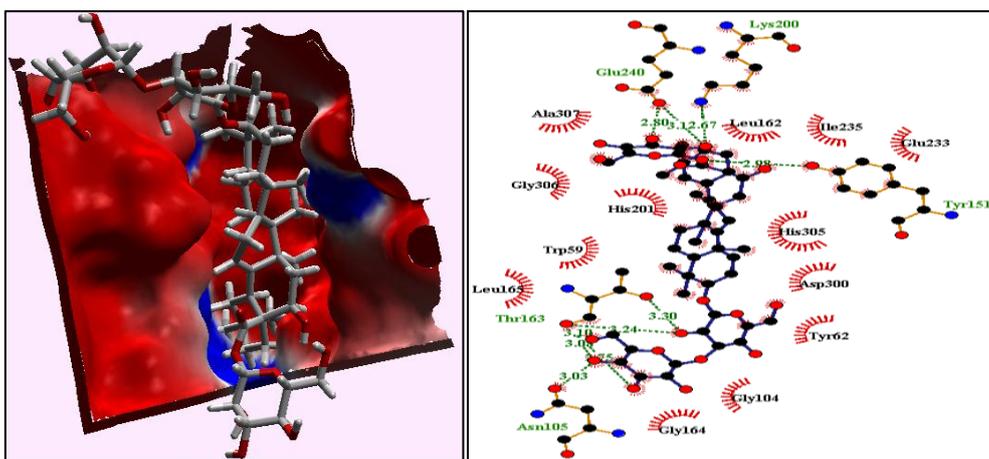


Figure 52: Fixation et interaction de (D7) au niveau du site active du HPA (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ☞ acide aminé).

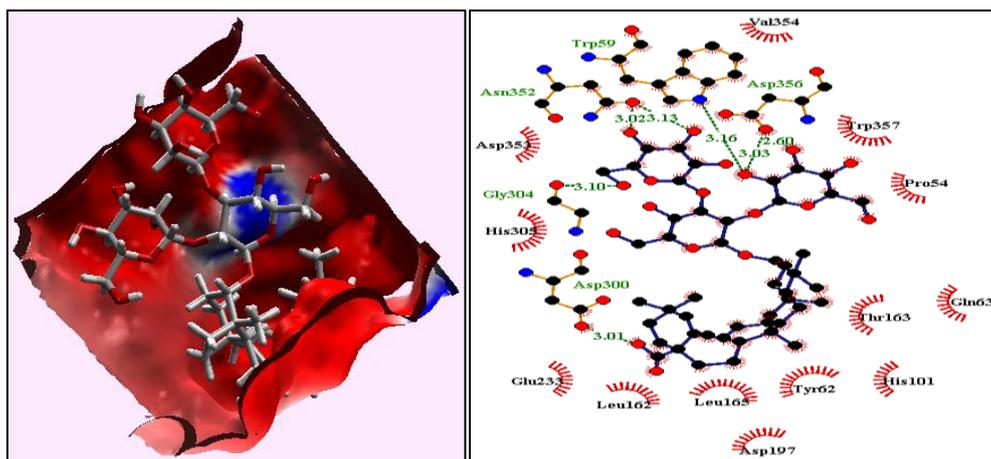


Figure 53: Fixation et interaction de (**D8**) au niveau du site active du HPA (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ☺ acide aminé).

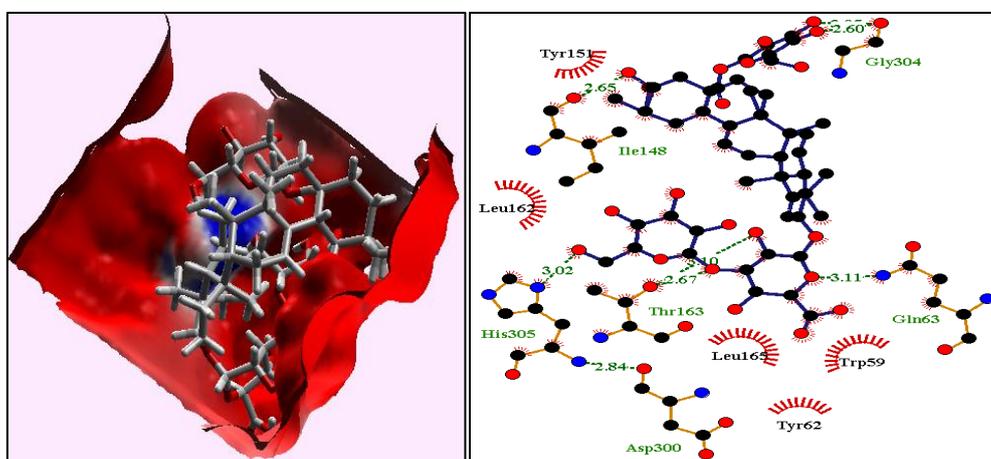


Figure 54: Fixation et interaction de (**D9**) au niveau du site active du HPA (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ☺ acide aminé).

• Tétraterpenoïdes

Le tétraterpenoïdes (**E1**) forme avec HPA quatre liaisons hydrogènes fortes avec les résidus (Gln63, Asp197, Glu233, Asp300) et quatre liaisons hydrophobes avec les acides aminés (His201, His299, Trp59, Lys200), donc (**E1**) susceptible d'être inhibiteur à HPA (Figure 55).

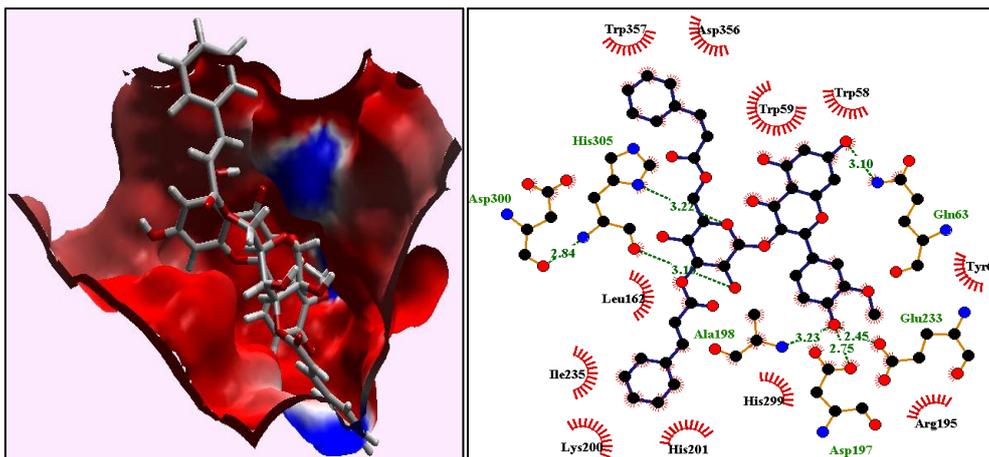


Figure 55: Fixation et interaction de (E1) au niveau du site active du HPA (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

4.2. Type d'interaction des ligands avec le site II de HSA (code pdb : 2BXG)

- **Monoterpènes (bis-iridoid glucosides)**

Après le traitement des résultats obtenus à partir d'amarrage des monoterpènes (A1, A2, A3) avec HSA au niveau du site II, et par conséquent ces ligands peuvent fixer sur le site II de HSA et par conséquent sont susceptibles de modifier les paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétique des médicaments qui fixent sur ce site puisque ces ligands crier des interactions avec le site II de Sudlow (les figures 56-58).

Les ligands (A1 et A2) établissent trois liaisons hydrogènes fortes avec les résidus (Tyr411, Lys414, Ser489) et les ligands (A2 et A3) forment le même type de liaison avec le résidu Arg410.

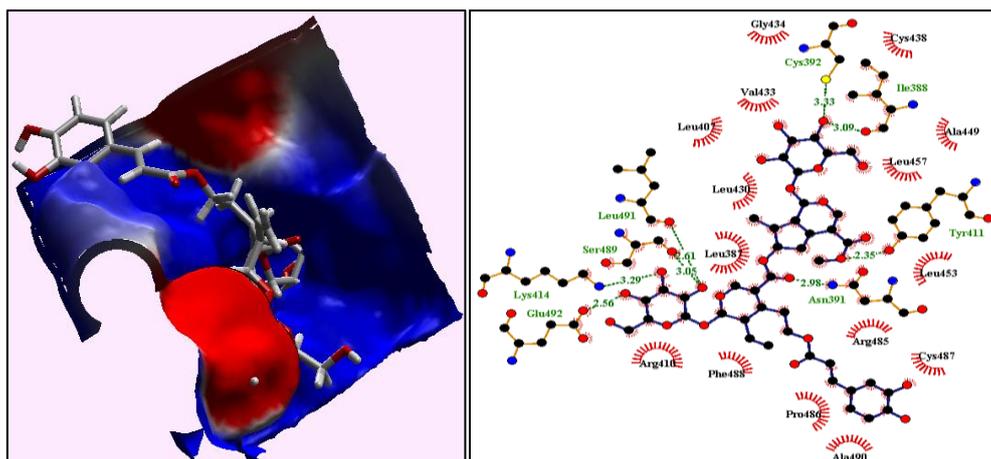


Figure 56: Fixation et interaction de (A1) au niveau du site II du HSA (code PDB : 2BXG) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ● soufre, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

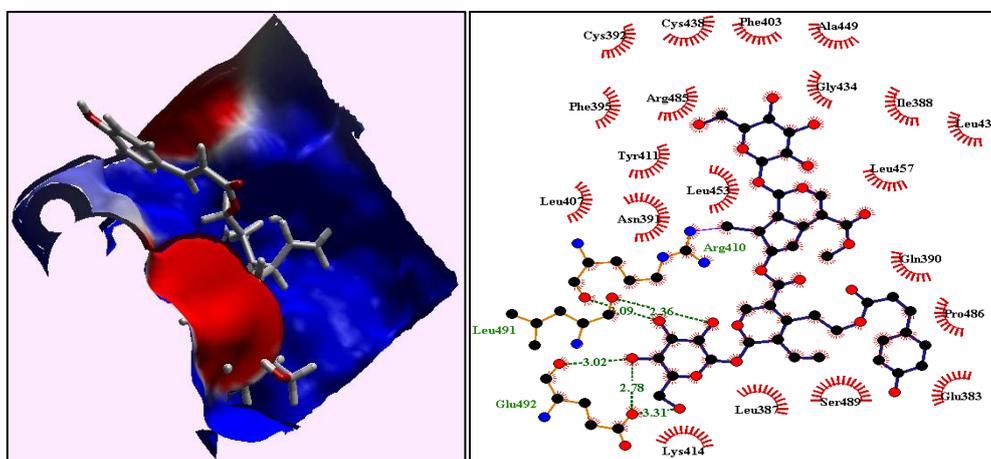


Figure 57: Fixation et interaction de (A2) au niveau du site II du HSA (code PDB : 2BXG) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

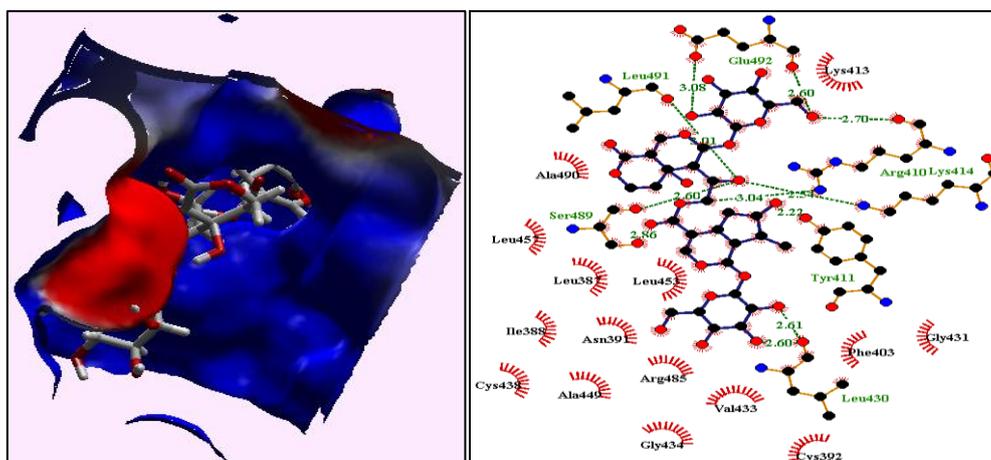


Figure 58: Fixation et interaction de (A3) au niveau du site II du HSA (code PDB : 2BXG) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

- **Diterpénoides**

Selon les résultats affichés dans les figures (59-74) tous les diterpénoides (**B1**, **B2**,..., **B16**) fixent sur le site II par la formation des interactions hydrophobes et hydrogène pour quelques-uns.

Le ligand (**B12**) c'est le seul qui forme deux liaisons hydrogènes, une forte avec le résidu Tyr411 et l'autre faible avec le résidu Ser489 mais les molécules (**B7**, **B9**, **B10**, **B11**, **B14**) forment une seule liaison hydrogène faible avec les trois résidus (Arg410, Tyr411, Ser489).

Les diterpènes (**B7**, **B9**, **B10**, **B11**, **B12**, **B14**) peuvent effectuer des modifications au niveau des paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétique des médicaments qui fixent sur le site II.

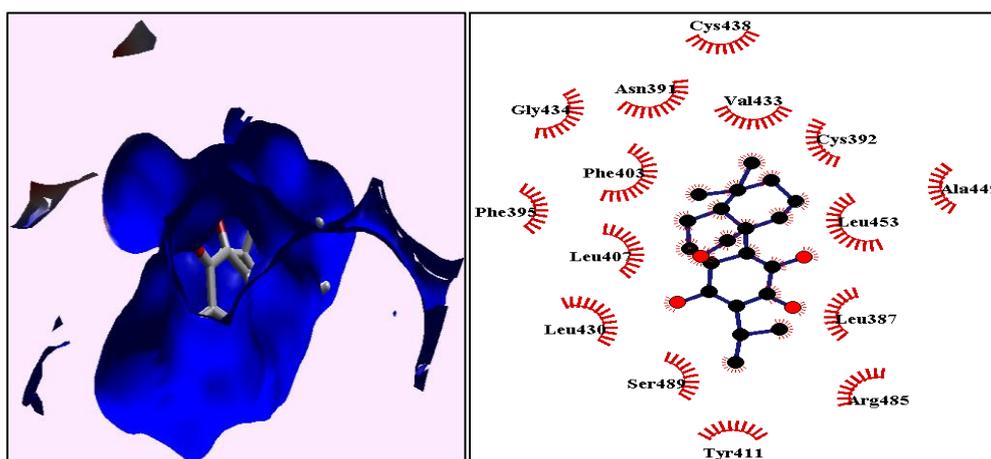


Figure 59: Fixation et interaction de (**B1**) au niveau du site II du HSA (code PDB : **2BXG**) (● carbone, ● oxygène,  acide aminé).

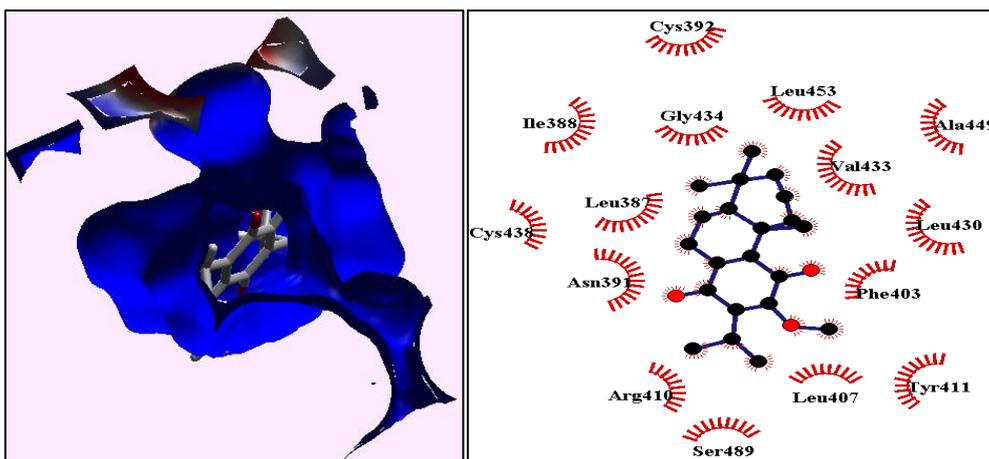


Figure 60: Fixation et interaction de (B2) au niveau du site II du HSA (code PDB : 2BXG) (● carbone, ● oxygène, ☺ acide aminé).

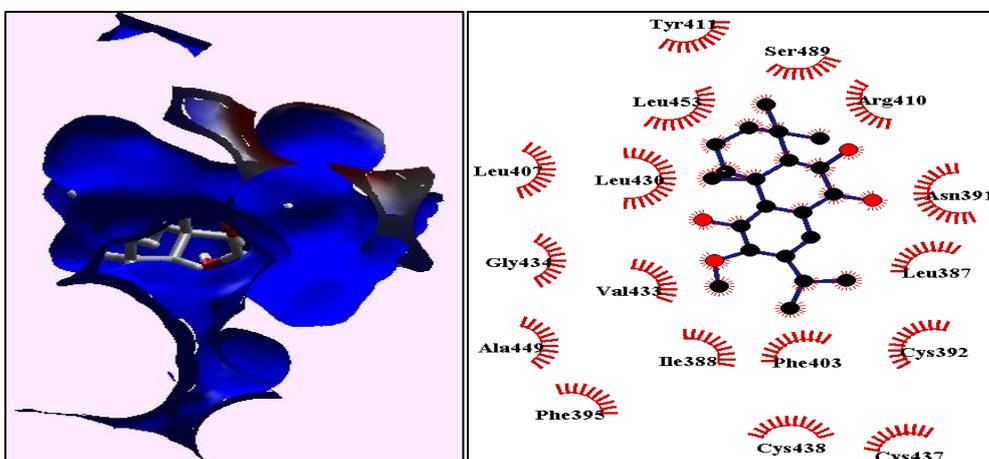


Figure 61: Fixation et interaction de (B3) au niveau de site II du HSA (code PDB : 2BXG) (● carbone, ● oxygène, ☺ acide aminé).

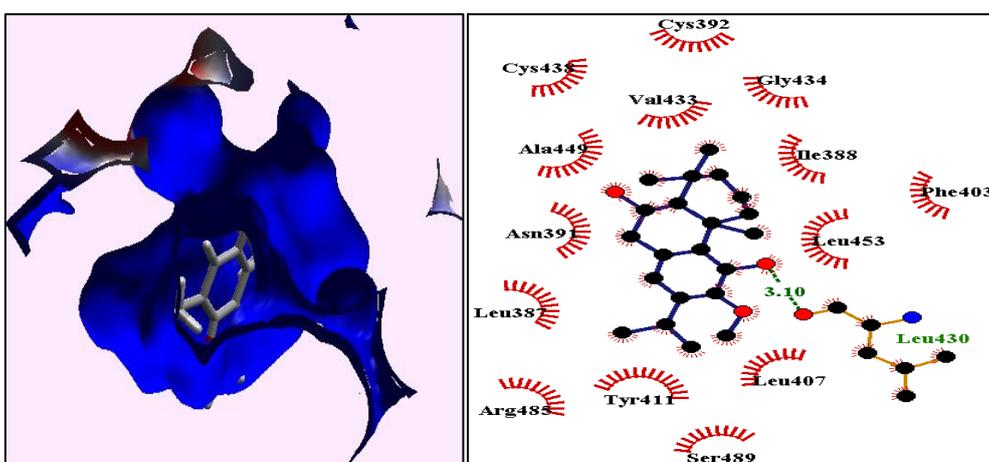


Figure 62: Fixation et interaction de (B4) au niveau du site II du HSA (code PDB : 2BXG) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ——— liaison d'hydrogène, ☺ acide aminé).

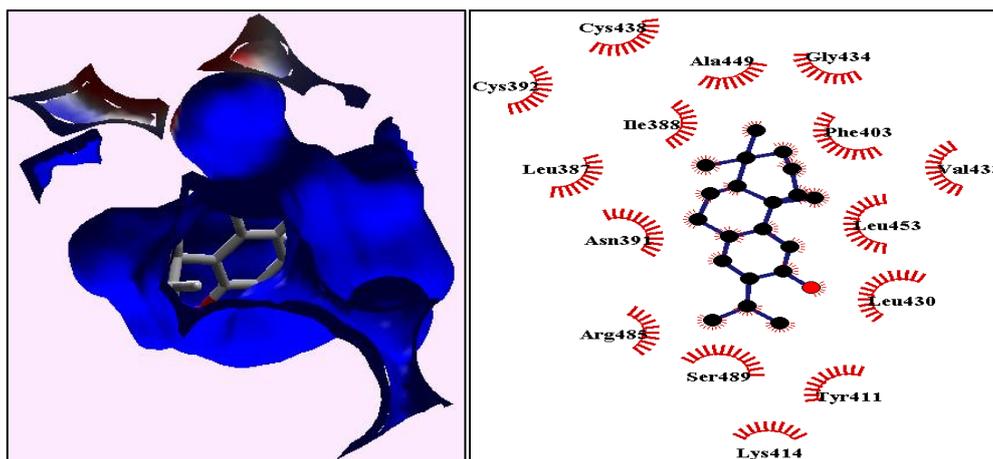


Figure 63: Fixation et interaction de **(B5)** au niveau du site II du HSA (code PDB : **2BXG**) (● carbone, ● oxygène, ☺ acide aminé).

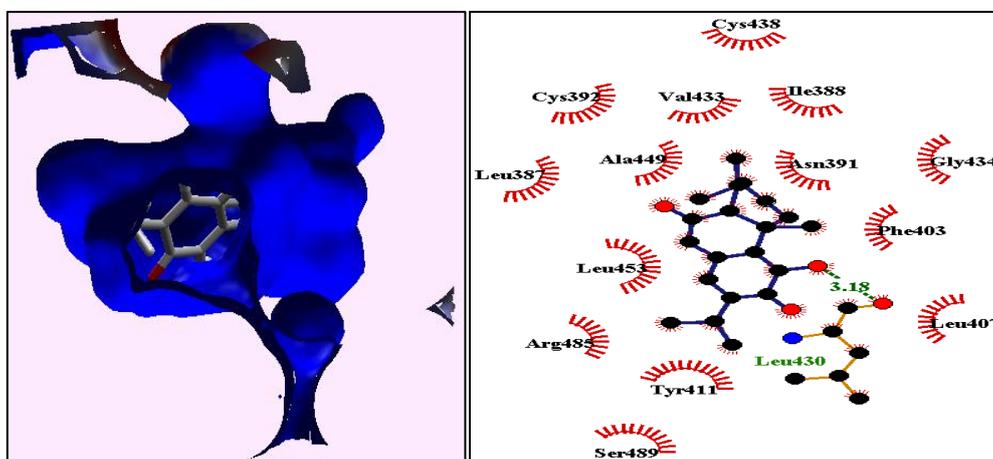


Figure 64: Fixation et interaction de **(B6)** au niveau du site II du HSA (code PDB : **2BXG**) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ☺ liaison d'hydrogène, ☺ acide aminé).

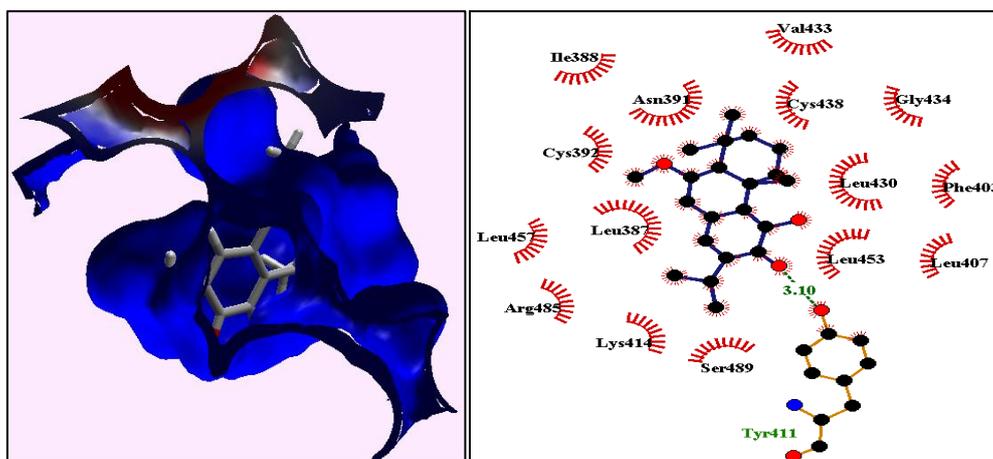


Figure 65: Fixation et interaction de **(B7)** au niveau du site II du HSA (code PDB : **2BXG**) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ☺ liaison d'hydrogène, ☺ acide aminé).

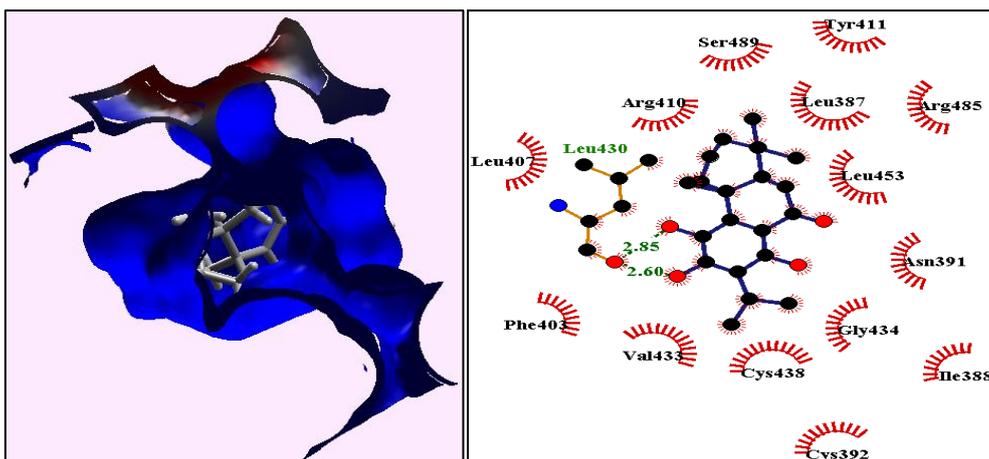


Figure 66: Fixation et interaction de (B8) au niveau du site II du HSA (code PDB : 2BXG) (● carbone, ● oxygène, ● azote, liaison d'hydrogène, acide aminé).

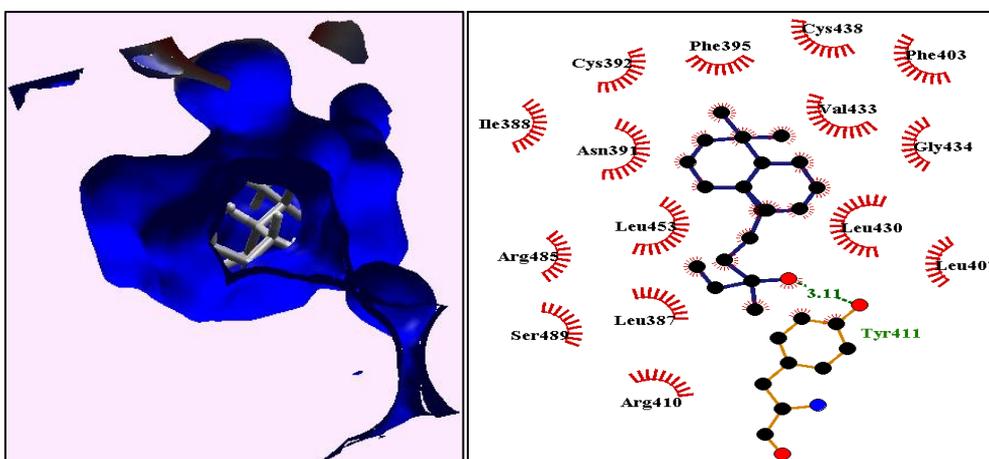


Figure 67: Fixation et interaction de (B9) au niveau du site II du HSA (code PDB : 2BXG) (● carbone, ● oxygène, ● azote, liaison d'hydrogène, acide aminé).

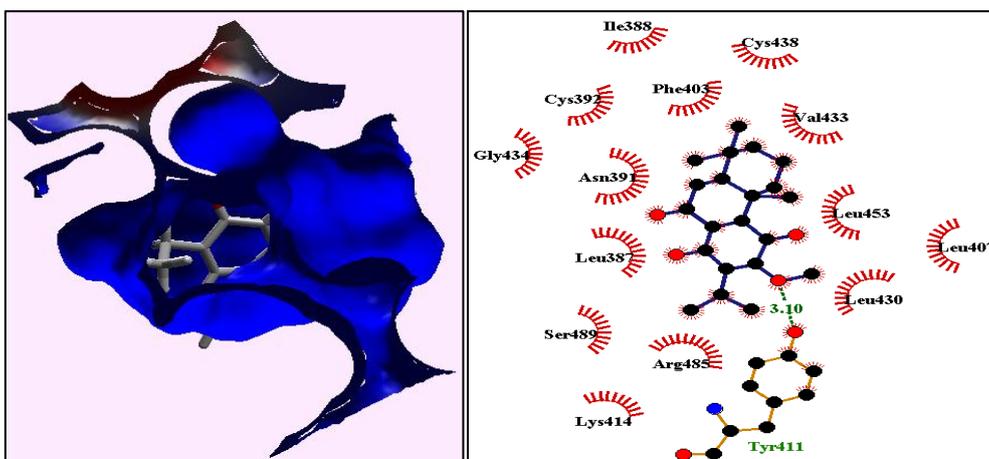


Figure 68: Fixation et interaction de (B10) au niveau du site II du HSA (code PDB : 2BXG) (● carbone, ● oxygène, ● azote, liaison d'hydrogène, acide aminé).

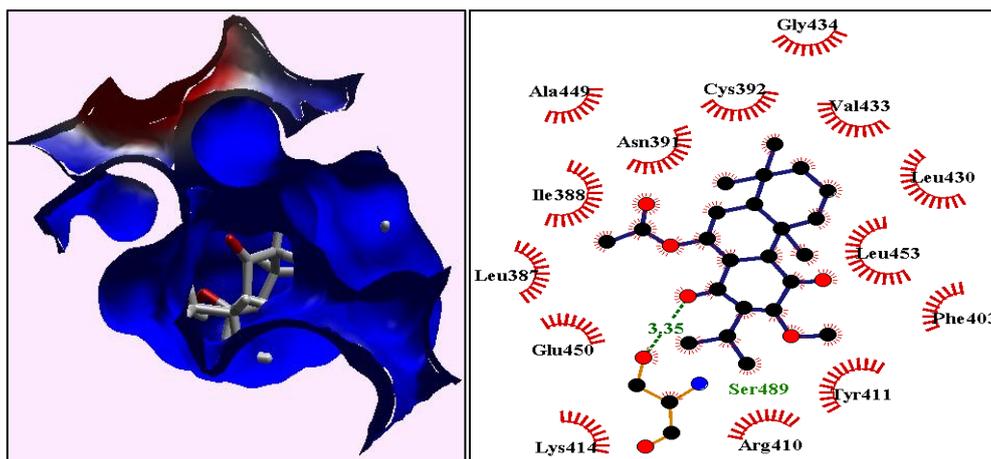


Figure 69: Fixation et interaction de **(B11)** au niveau du site II du HSA (code PDB : **2BXG**) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

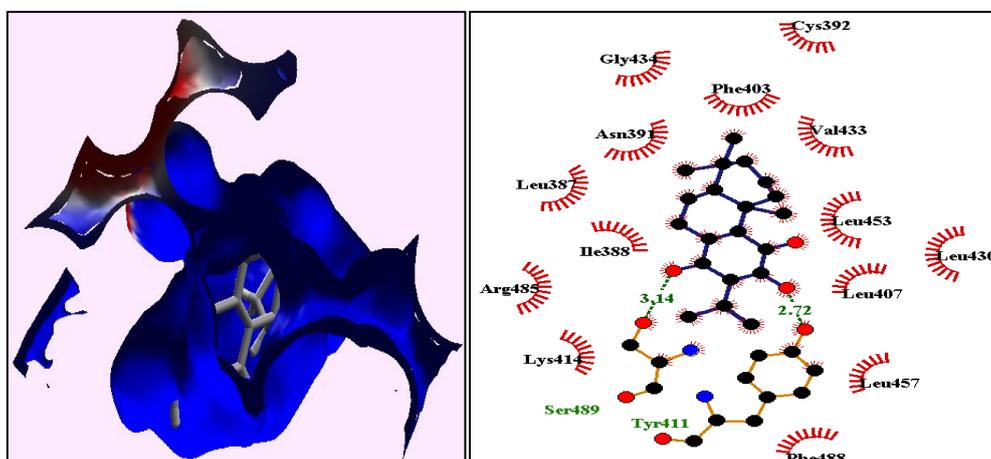


Figure 70: Fixation et interaction de **(B12)** au niveau du site II du HSA (code PDB : **2BXG**) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

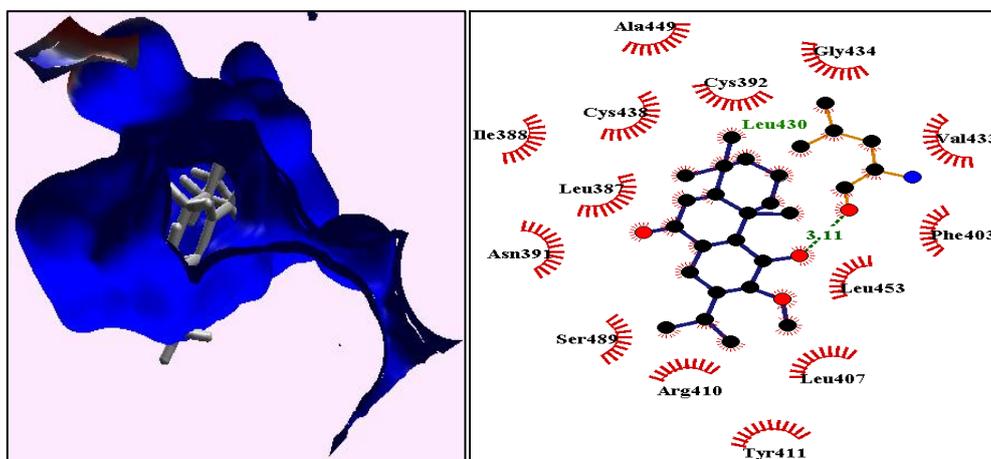


Figure 71: Fixation et interaction de **(B13)** au niveau du site II du HSA (code PDB : **2BXG**) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

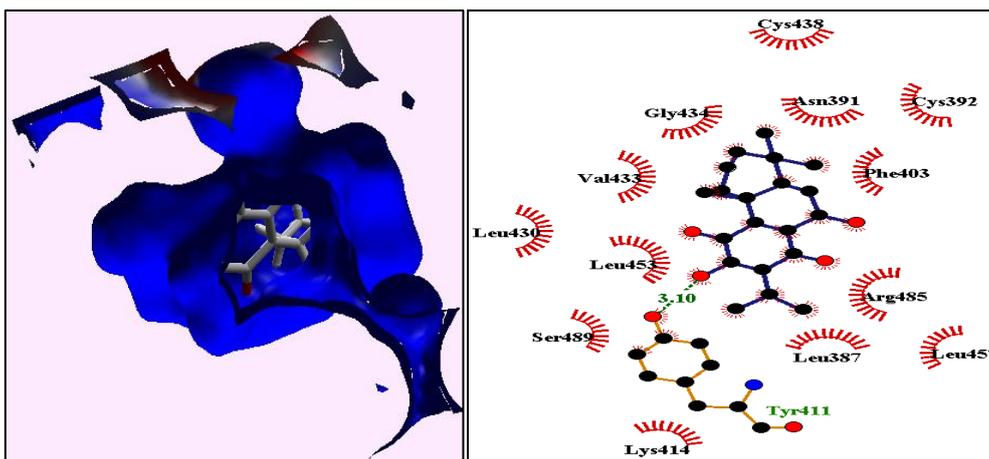


Figure 72: Fixation et interaction de (B14) au niveau du site II du HSA (code PDB : 2BXG) (● carbone, ● oxygène, ● azote, — liaison d'hydrogène, ☺ acide aminé).

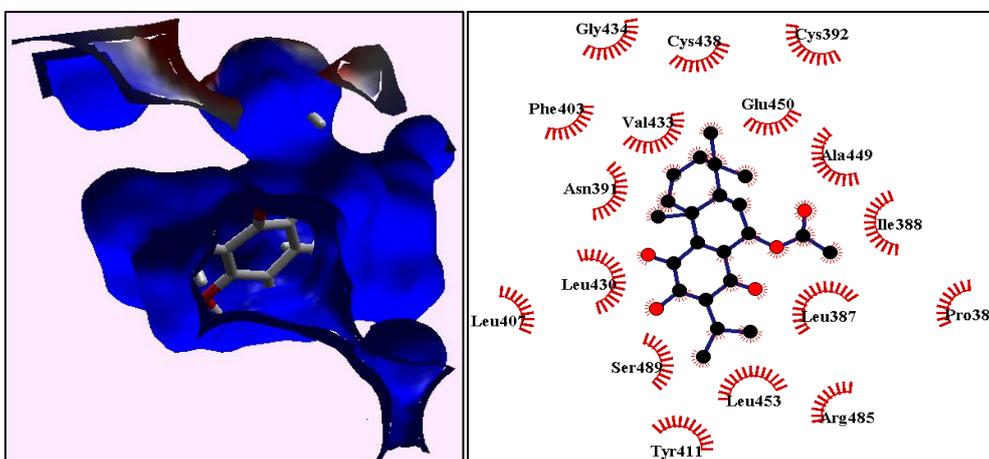


Figure 73: Fixation et interaction de (B15) au niveau du site II du HSA (code PDB : 2BXG) (● carbone, ● oxygène, ☺ acide aminé).

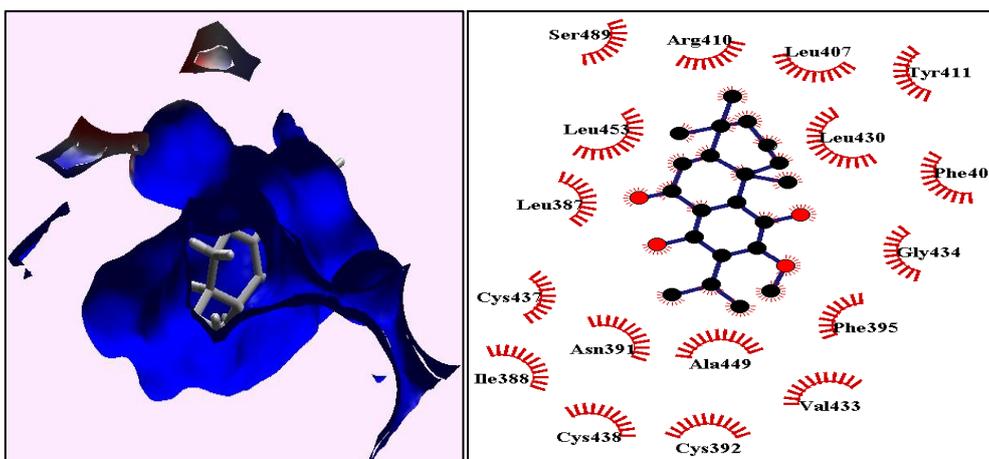


Figure 74: Fixation et interaction de (B16) au niveau du site II du HSA (code PDB : 2BXG) (● carbone, ● oxygène, ☺ acide aminé).

- **Sesterpénoïdes**

Le sesterpénoïde (**C1**) fixe sur le site II de HSA par la formation des interactions hydrophobes aux résidus constituant ce site (Figure 75).

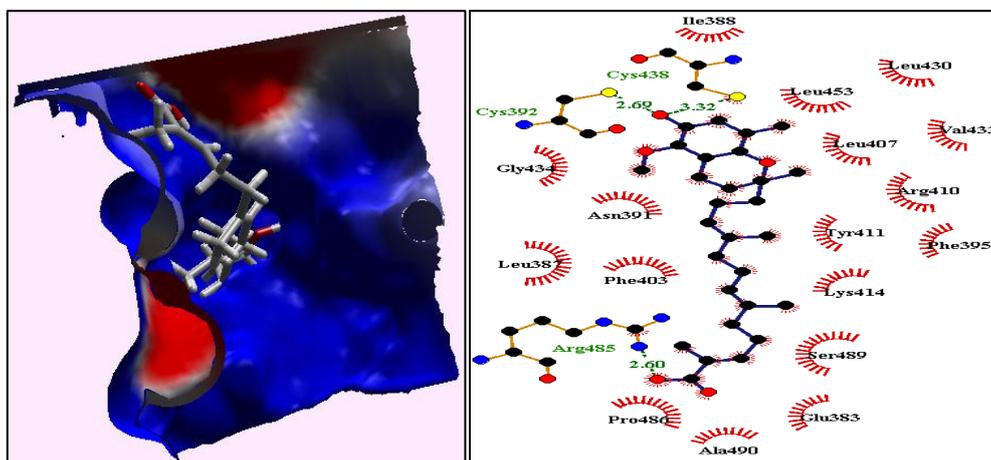


Figure 75: Fixation et interaction de (**C1**) au niveau du site II du HSA (code PDB : **2BXG**) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ● soufre, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ~~~~~ acide aminé).

- **Triterpénoïdes**

Les triterpénoïdes (**D1, D3, D4, D5, D8, D9**) forment des liaisons hydrogènes fortes et les triterpènes (**D2, D4, D6, D8, D9**) forment des liaisons hydrogènes faibles, mais le ligand (**D7**) forme que les liaisons hydrophobes.

Ces ligands présents sont susceptibles de modifier les paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétique des médicaments qui fixent sur le site II de HSA (Figures 76-84).

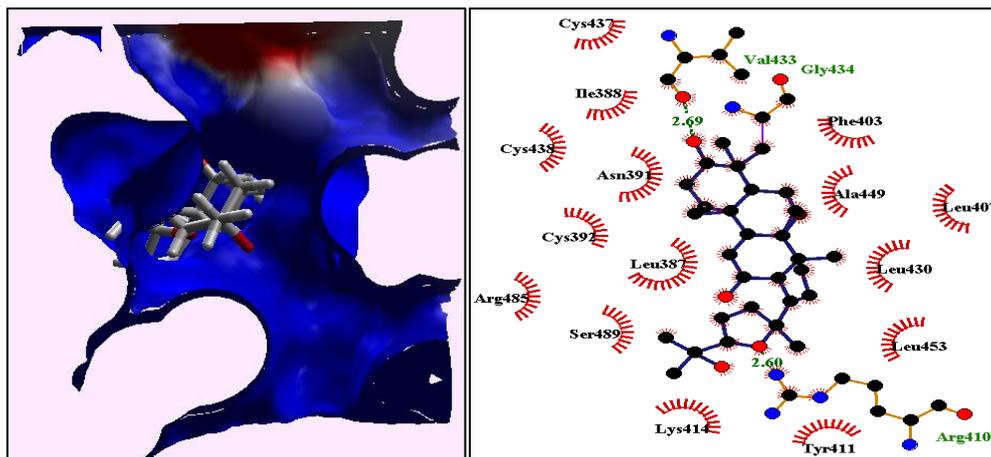


Figure 76: Fixation et interaction de (D1) au niveau du site II du HSA (code PDB : 2BXG) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

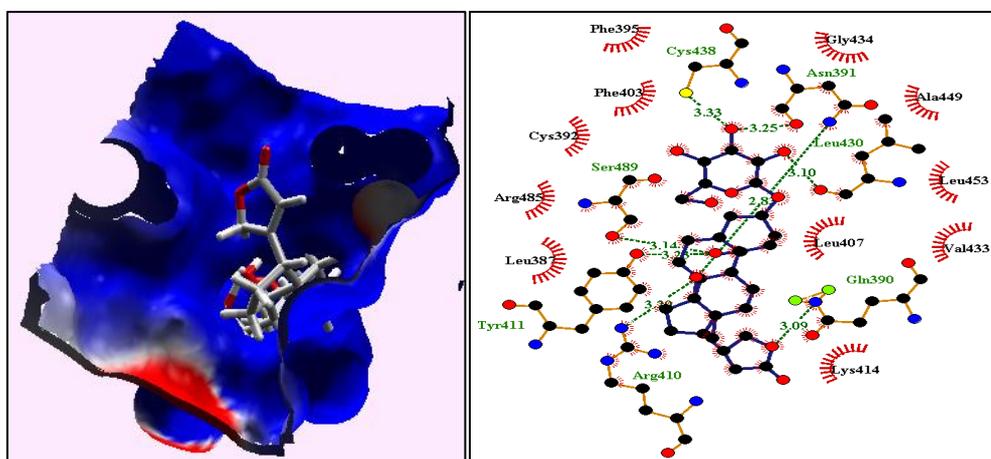


Figure 77: Fixation et interaction de (D2) au niveau du site II du HSA (code PDB : 2BXG) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ● soufre, ● autre atome ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

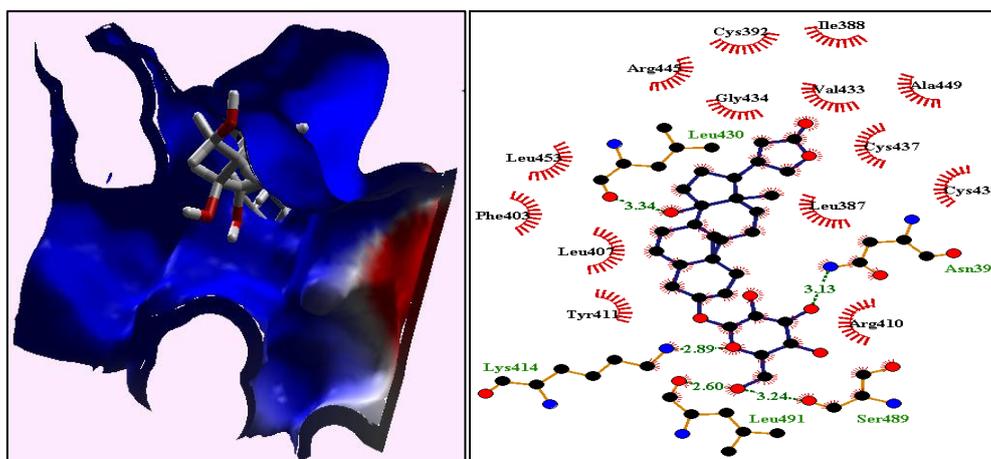


Figure 78: Fixation et interaction de (D3) au niveau du site II du HSA (code PDB : 2BXG) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

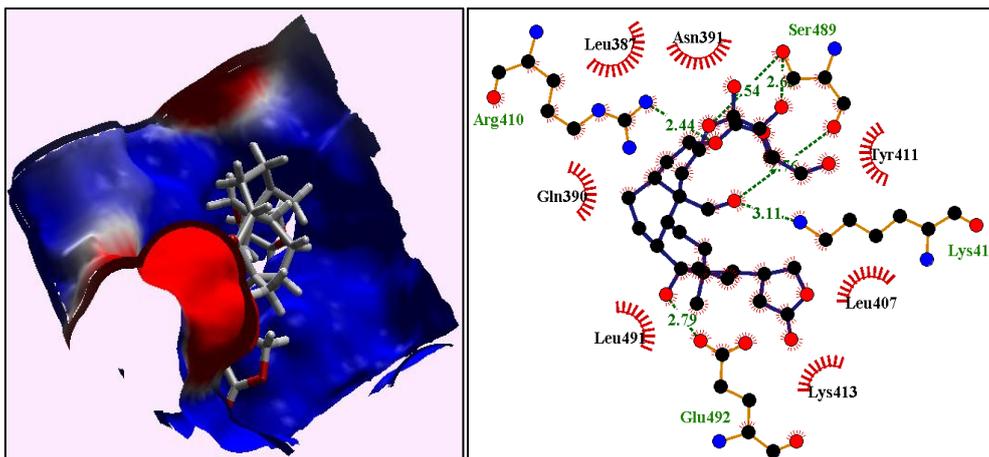


Figure 79: Fixation et interaction de (D4) au niveau du site II du HSA (code PDB : 2BXG) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

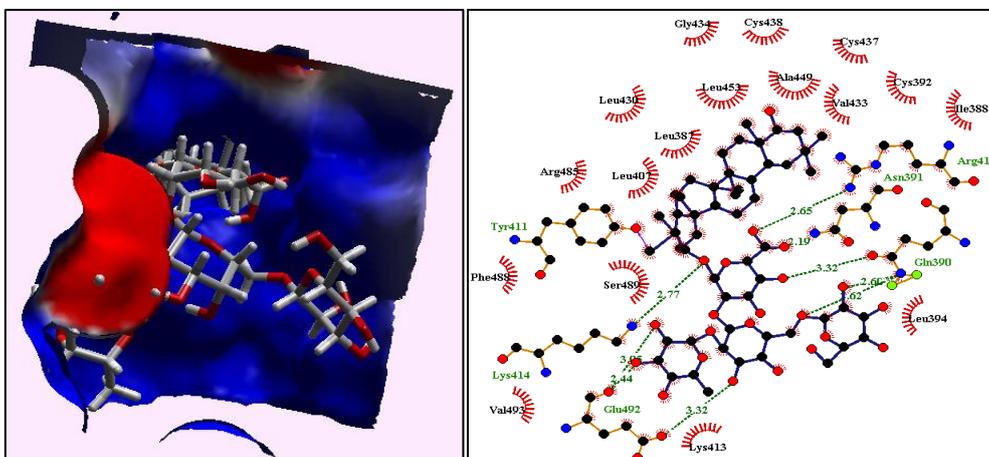


Figure 80: Fixation et interaction de (D5) au niveau du site II du HSA (code PDB : 2BXG) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ● autre atome, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

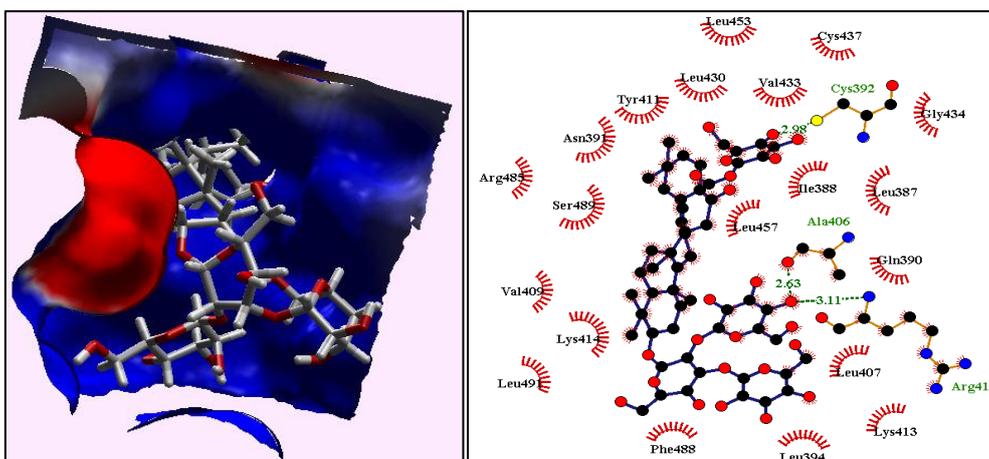


Figure 81: Fixation et interaction de (D6) au niveau du site II du HSA (code PDB : 2BXG) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ● soufre, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

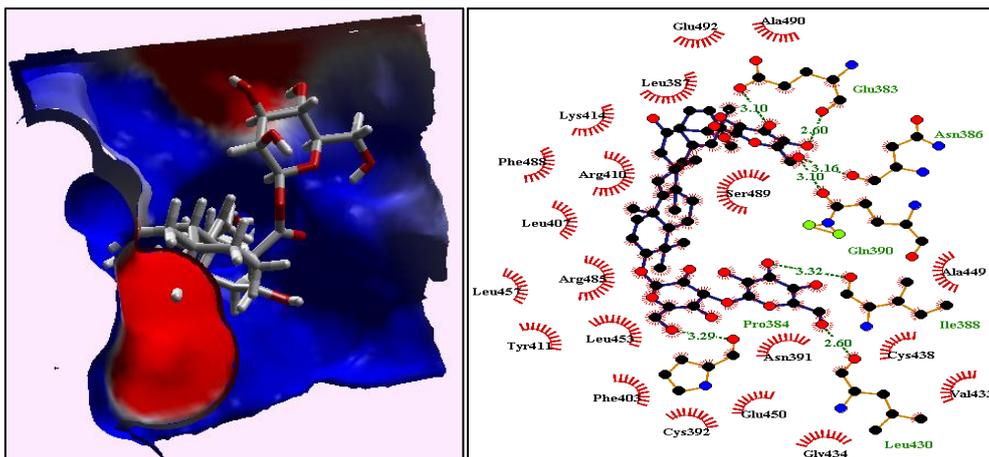


Figure 82: Fixation et interaction de (D7) au niveau du site II du HSA (code PDB : 2BXG) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ● autre atome, liaison d'hydrogène, acide aminé).

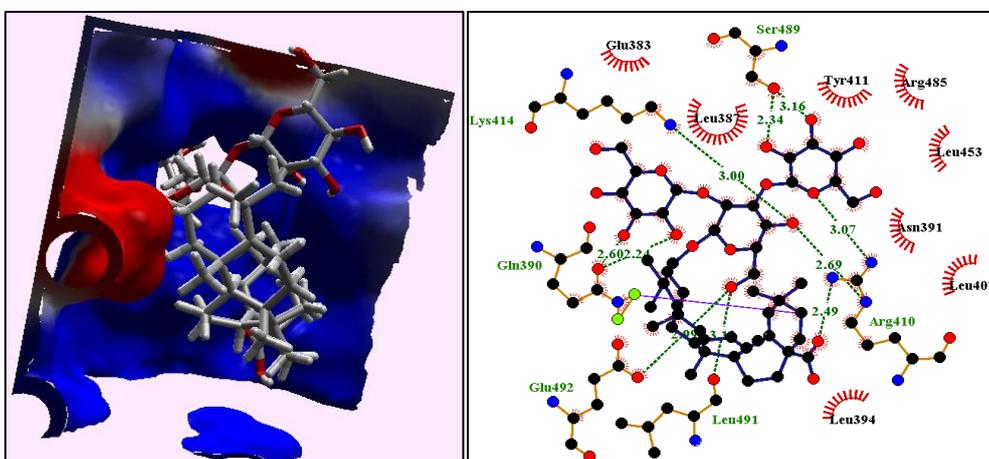


Figure 83: Fixation et interaction de (D8) au niveau du site II du HSA (code PDB : 2BXG) (● carbone, ● oxygène, ● azote, liaison d'hydrogène, - - - liaison externe, acide aminé).

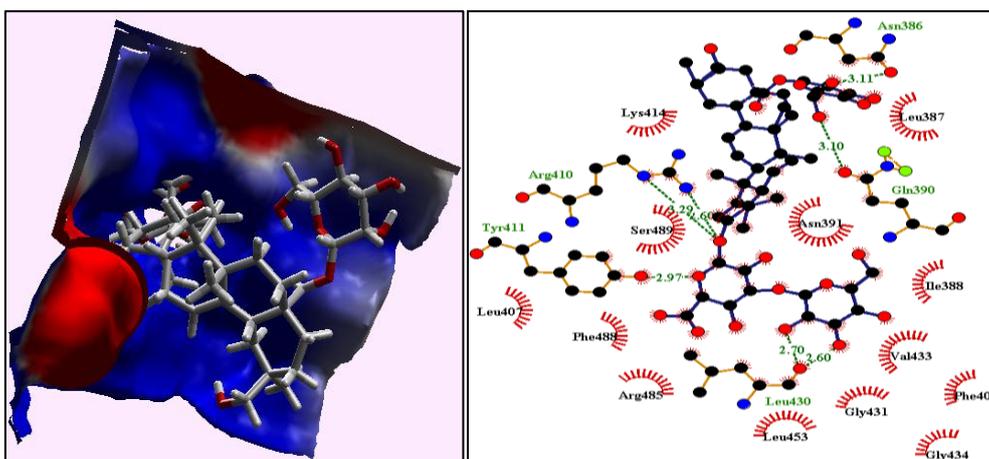


Figure 84: Fixation et interaction de (D9) au niveau du site II du HSA (code PDB : 2BXG) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ● autre atome, liaison d'hydrogène, acide aminé).

- **Tétraterpenoïdes**

Le tétraterpenoïdes (**E1**) a une grande possibilité de modifier les paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétique des médicaments qui fixent sur le site II de HSA parce qu'il forme cinq liaisons hydrogènes fortes avec les différents résidus de ce site (Figure 85).

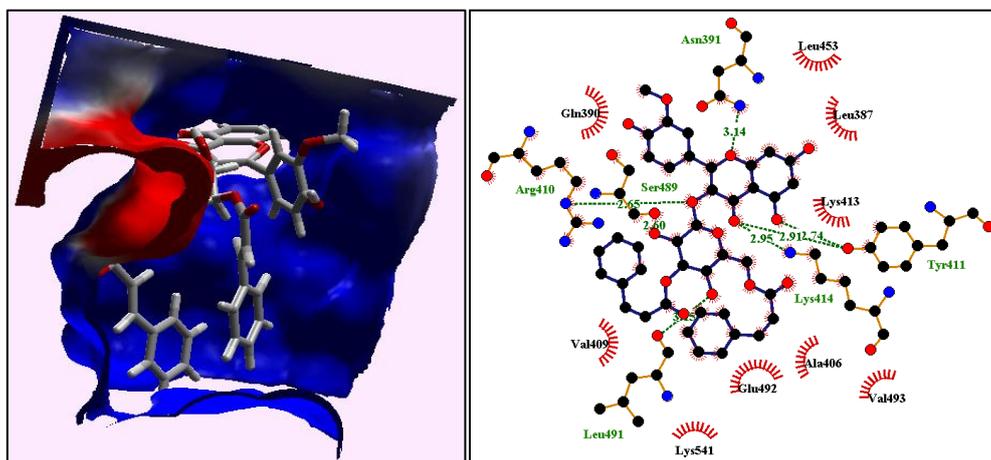


Figure 85: Fixation et interaction de (**E1**) au niveau du site II du HSA (code PDB : **2BXG**) (● carbone, ● oxygène, ● azote, liaison d'hydrogène, ☺ acide aminé).

4.2.1. Type d'interaction des ligands avec le site I de HSA (code pdb : 1H9Z)

- **Monoterpènes (bis-iridoid glucosides)**

Selon les figures (86-88), le monoterpène (**A1**) forme une liaison hydrogène forte avec l'Arg222 et le monoterpène (**A3**) forme une liaison hydrogène faible avec le deuxième résidu de site de fixation I qui lie au R énantiomère de warfarin pendant (**A2**) fixe sur ce site par une liaison hydrophobe avec l'His242.

Les ligands (**A1** et **A3**) susceptibles de modifier les paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétique des médicaments qui fixent sur les deux résidus (Arg222, His242).

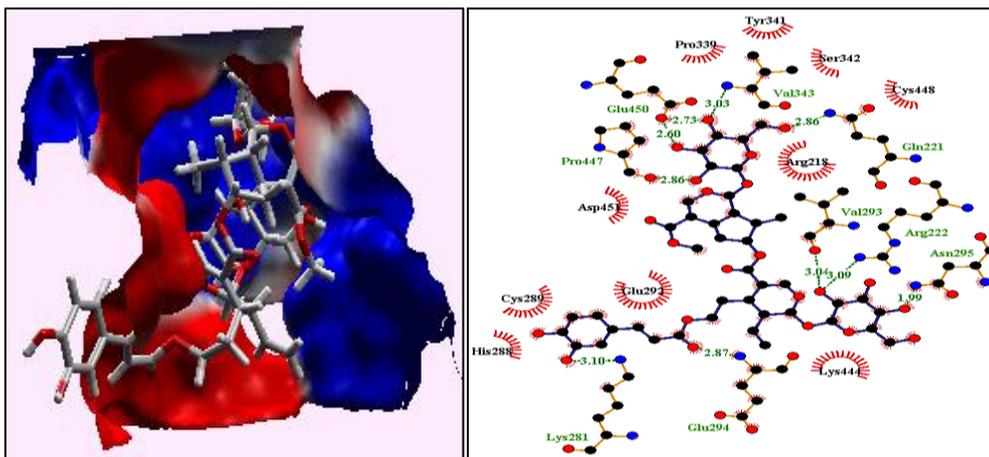


Figure 86 :Fixation et interaction de (A1) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

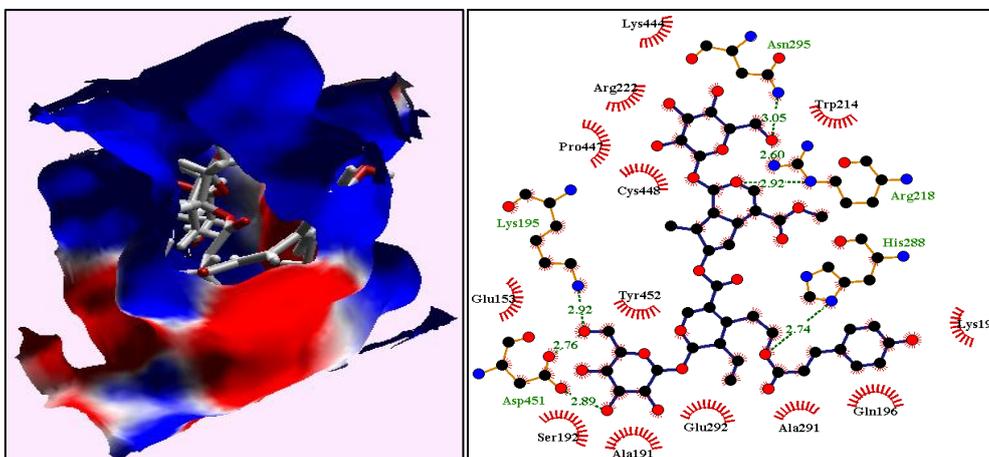


Figure 87 :Fixation et interaction de (A2) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

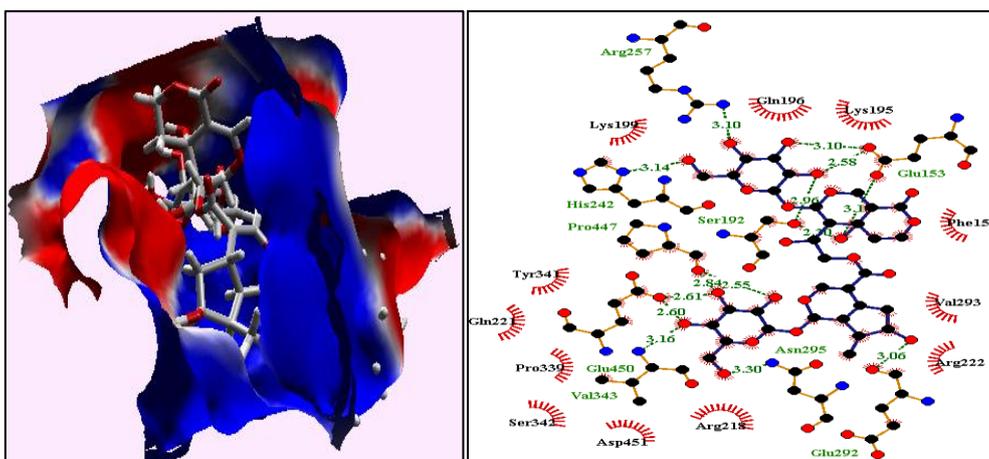


Figure 88 :Fixation et interaction de (A3) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

- **Diterpénoides**

Les ligands (**B2**, **B12**, **B15**, **B16**) forment des liaisons hydrogènes fortes et/ou faibles avec l'Arg222 et His242 pourtant les diterpénoides (**B3**, **B4**, **B13**) forment une seule liaison hydrogène forte avec l'His242, (**B7**) lié par une seule liaison hydrogène faible au même résidu.

Mais les diterpènes (**B1**, **B5**, **B9**, **B10**, **B11**, **B14**) fixent sur le site par une liaison hydrophobe avec l'un des deux résidus (Arg222 et His242).

D'après les résultats des figures (89-104) :

On constate que les diterpénoides (**B2**, **B3**, **B4**, **B6**, **B7**, **B8**, **B12**, **B13**, **B15**, **B16**) peuvent changer les paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétique des médicaments qui fixent sur les deux résidus (Arg222 et His242) de site I.

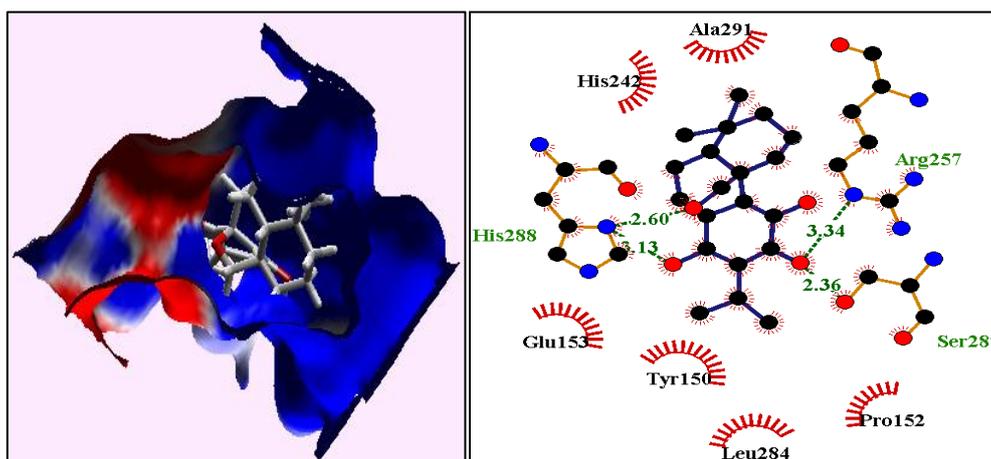


Figure 89 :Fixation et interaction de (**B1**) au niveau du site I du HSA (code PDB : **1H9Z**) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ——— liaison d'hydrogène, ——— acide aminé).

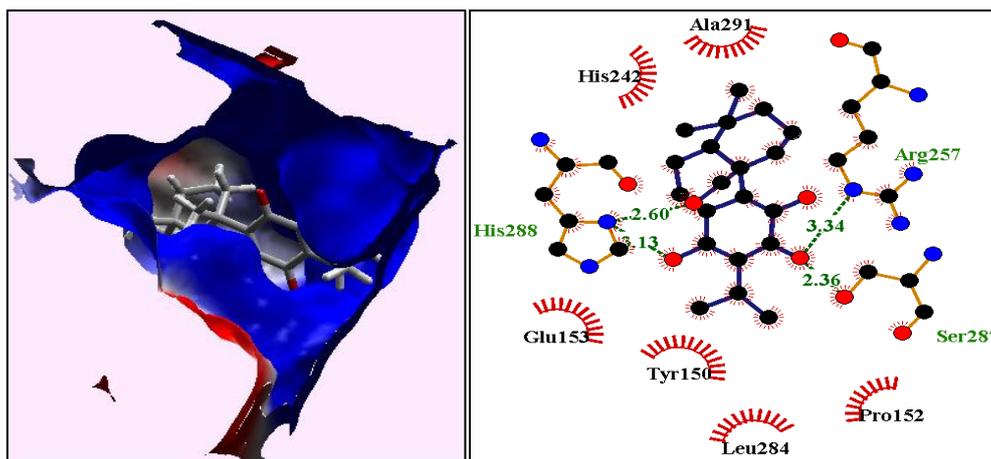


Figure 90 :Fixation et interaction de (B2) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

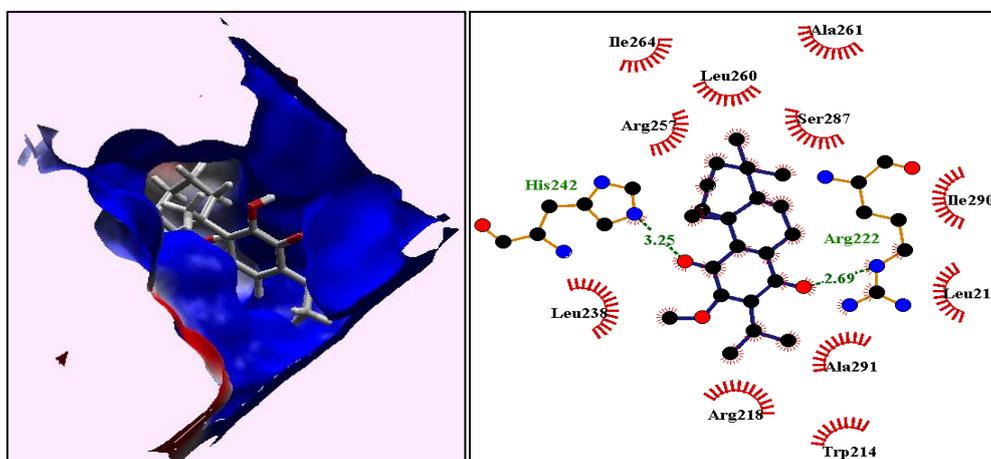


Figure 91 :Fixation et interaction de (B3) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ liaison externe, ■■■■■ acide aminé).

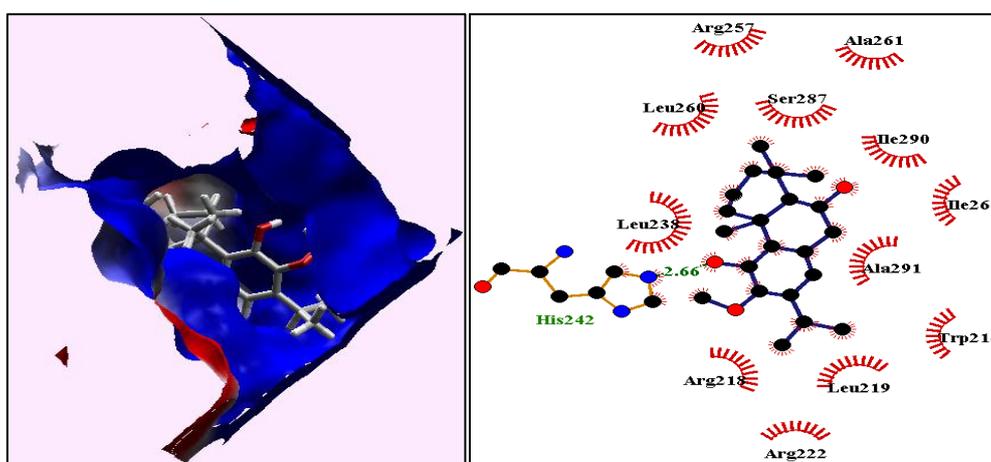


Figure 92 :Fixation et interaction de (B4) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

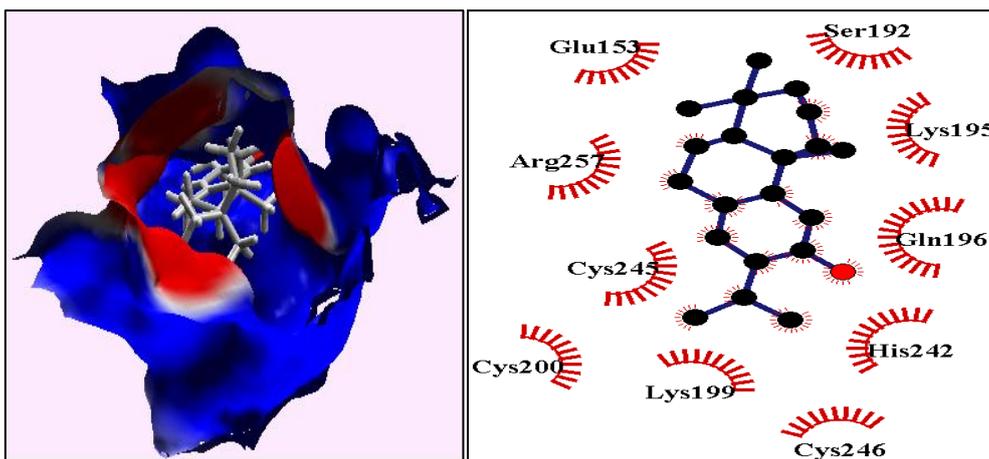


Figure 93 :Fixation et interaction de (B5) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z) (● carbone, ● oxygène, 〰 acide aminé).

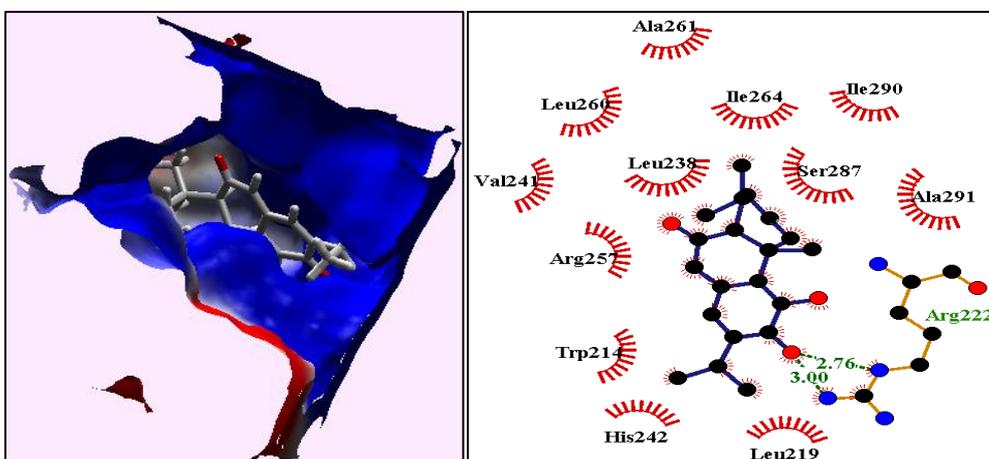


Figure 94 :Fixation et interaction de (B6) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z) (● carbone, ● oxygène, ● azote, 〰 liaison d'hydrogène, 〰 acide aminé).

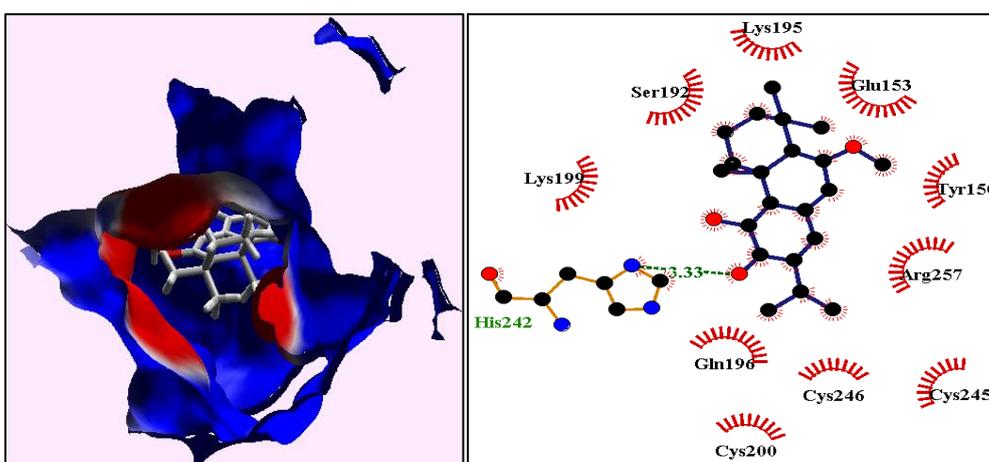


Figure 95 :Fixation et interaction de (B7) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z) (● carbone, ● oxygène, ● azote, 〰 liaison d'hydrogène, 〰 acide aminé).

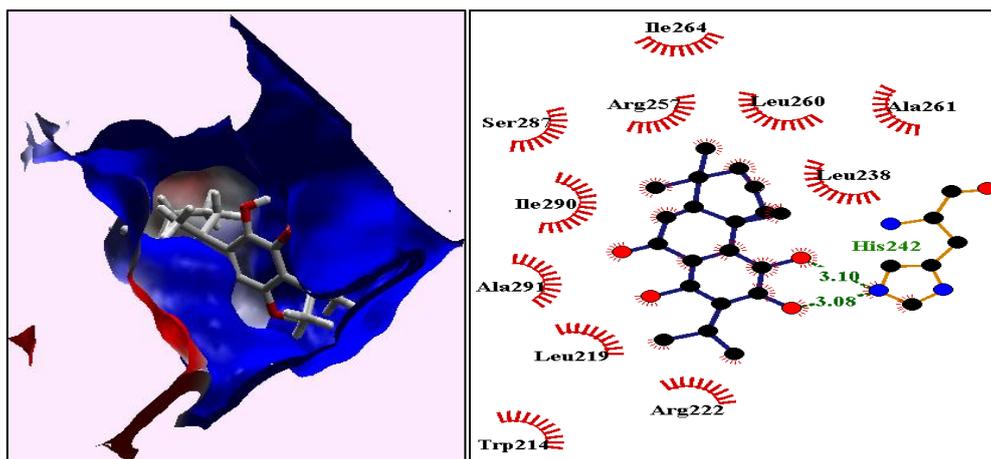


Figure 96 :Fixation et interaction de (B8) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■ liaison d'hydrogène, ☺ acide aminé).

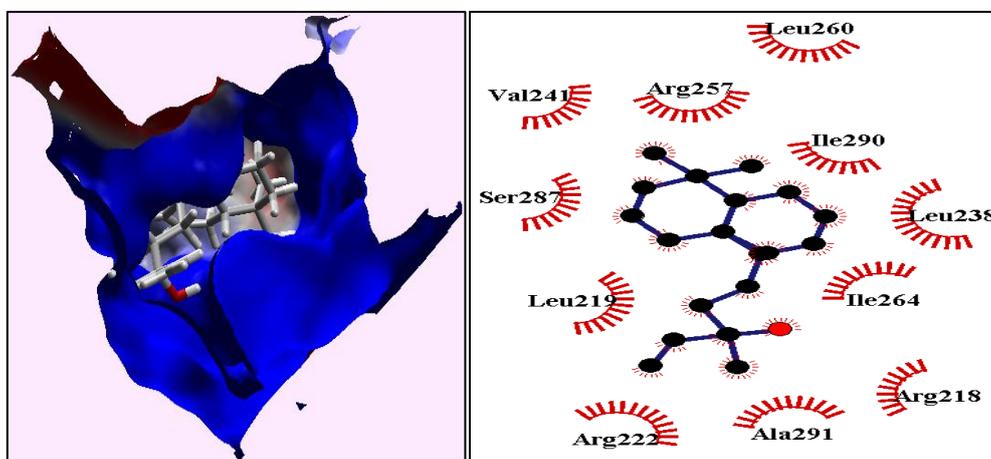


Figure 97 :Fixation et interaction de (B9) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z) (● carbone, ● oxygène, ☺ acide aminé).

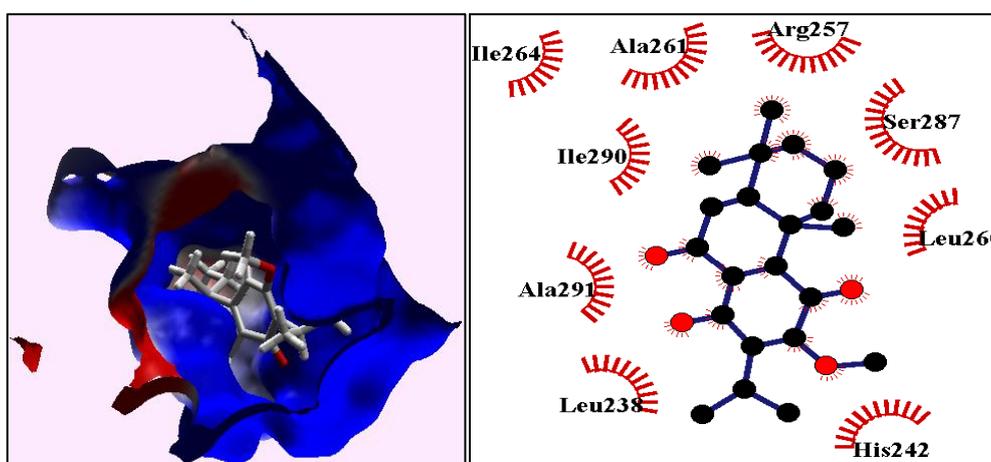


Figure 98 :Fixation et interaction de (B10) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z) (● carbone, ● oxygène, ☺ acide aminé).

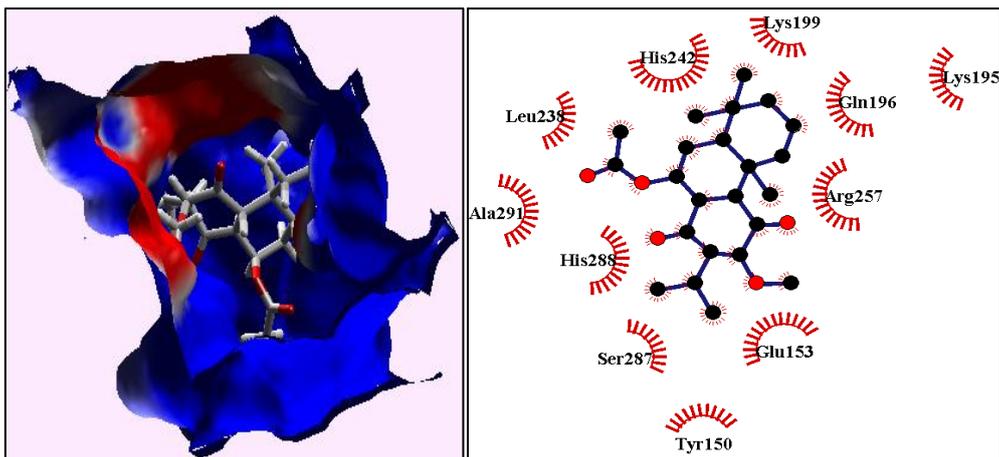


Figure 99 :Fixation et interaction de (B11) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z) (● carbone, ● oxygène, ● azote, 🌀 acide aminé).

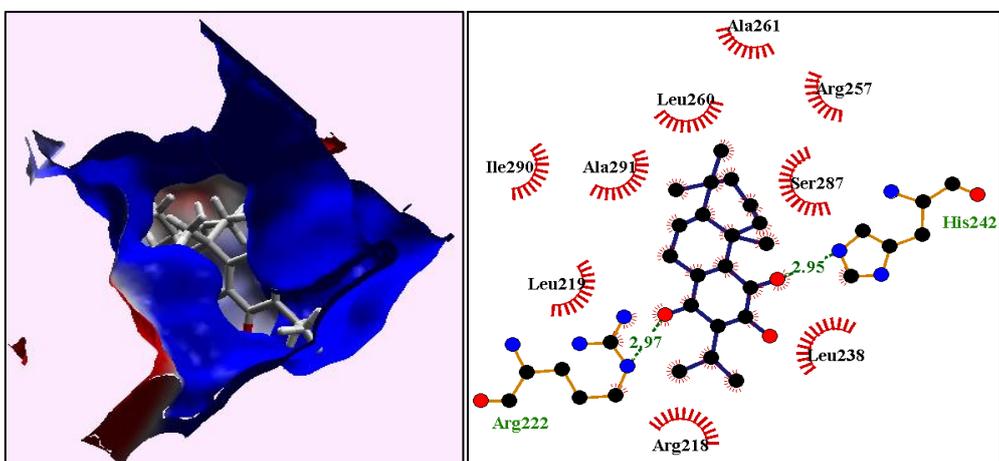


Figure 100 :Fixation et interaction de (B12) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z) (● carbone, ● oxygène, ● azote, 🌀 acide aminé, - - - liaison d'hydrogène).

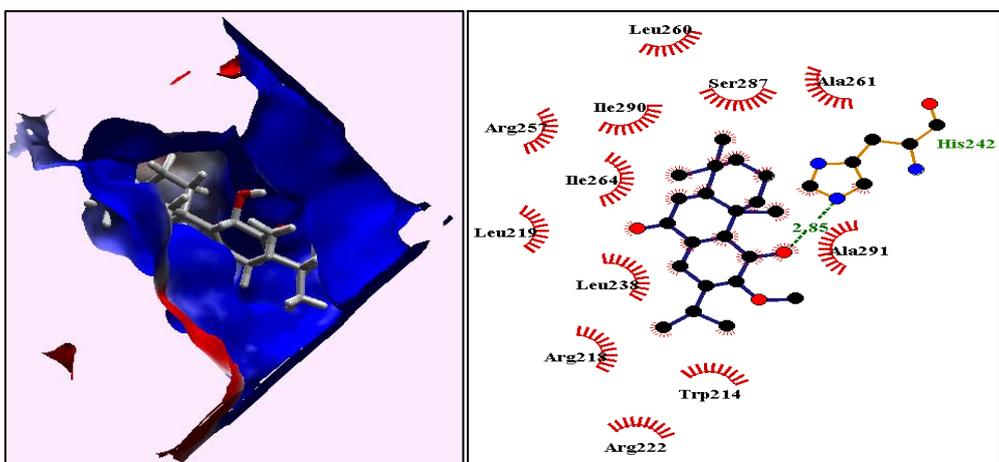


Figure 101 :Fixation et interaction de (B13) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z) (● carbone, ● oxygène, ● azote, 🌀 acide aminé, - - - liaison d'hydrogène).

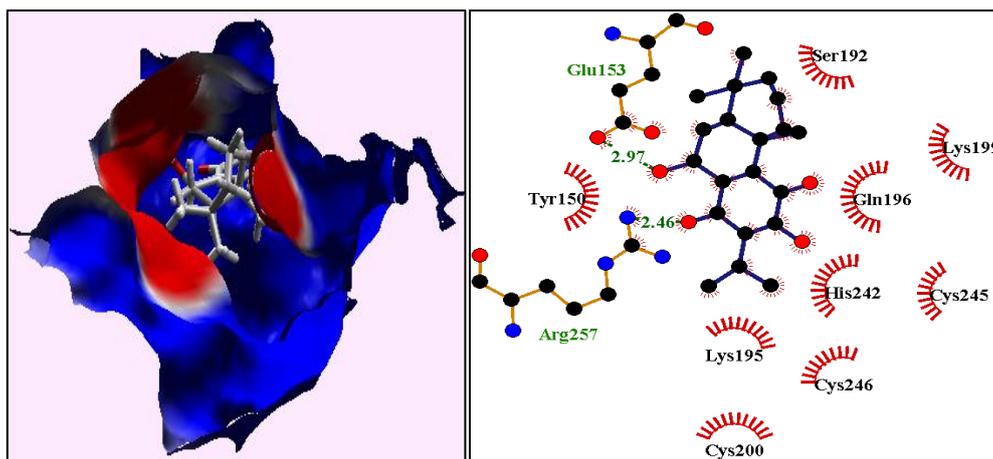


Figure 102 :Fixation et interaction de (**B14**) au niveau du site I du HSA (code PDB : **1H9Z**) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

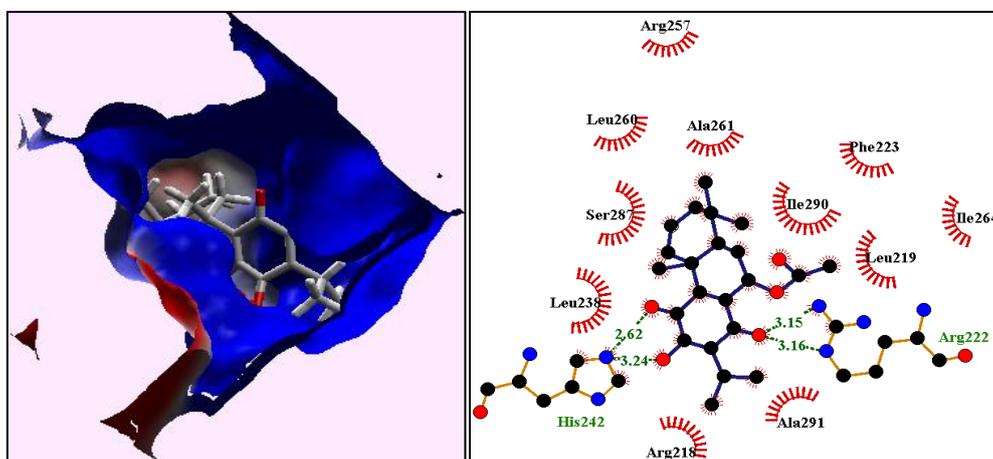


Figure 103 :Fixation et interaction de (**B15**) au niveau du site I du HSA (code PDB : **1H9Z**) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

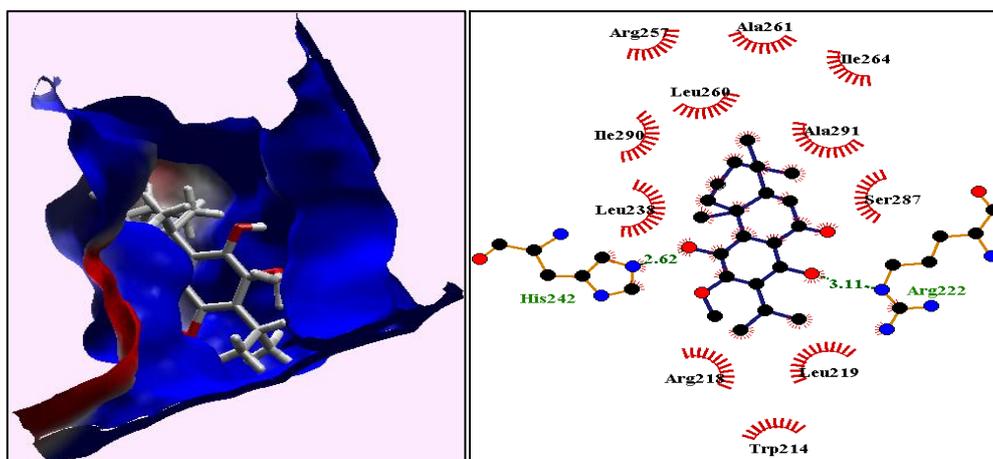


Figure 104 :Fixation et interaction de (**B16**) au niveau du site I du HSA (code PDB : **1H9Z**) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

• Sesterpénoïdes

Le sesterpénoïde (**C1**) fixe dans le site I de HSA par une liaison hydrogène forte avec l'Arg222 donc il peut influencer les paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétique des médicaments qui fixent sur les deux résidus (Arg222 et His242) du même site (Figure 105).

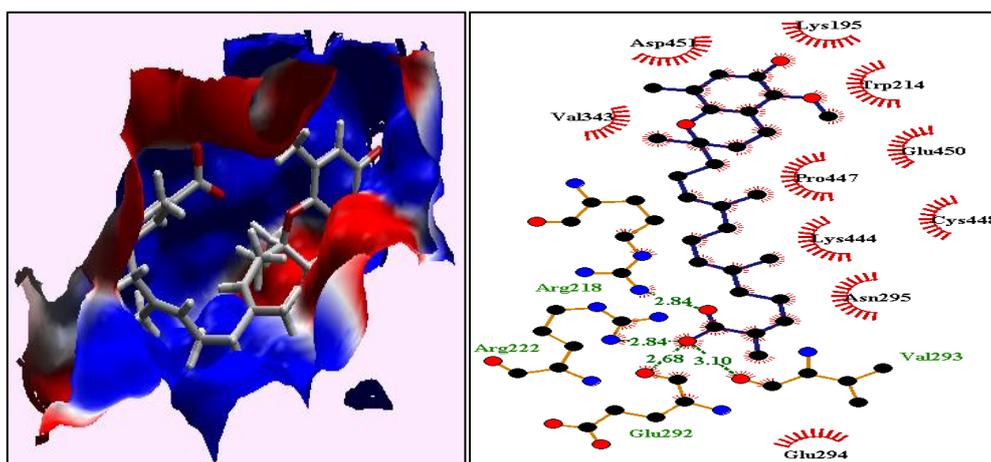


Figure 105 : Fixation et interaction de (**C1**) au niveau du site I du HSA (code PDB : **1H9Z**) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

• Triterpénoïdes

Le ligand (**D8**) forme deux liaisons hydrogènes forte et faible avec l'Arg222 et l'His242, le triterpène (**D7**) forme le même type des liaisons mais avec un seul résidu (Arg222).

Les molécules (**D1**, **D2**, **D4**, **D5**, **D6**, **D9**) forment une seule liaison hydrogène forte avec l'un des deux résidus.

Le triterpène (**D3**) ne forme aucune liaison avec les résidus (Arg222, His242).

Selon les résultats présentés dans les figures (106-114) tous les triterpénoïdes (**D1**, **D2**, ..., **D9**) sauf (**D3**) est peut-être capable de modifier les paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétique des médicaments qui fixent sur les derniers résidus.

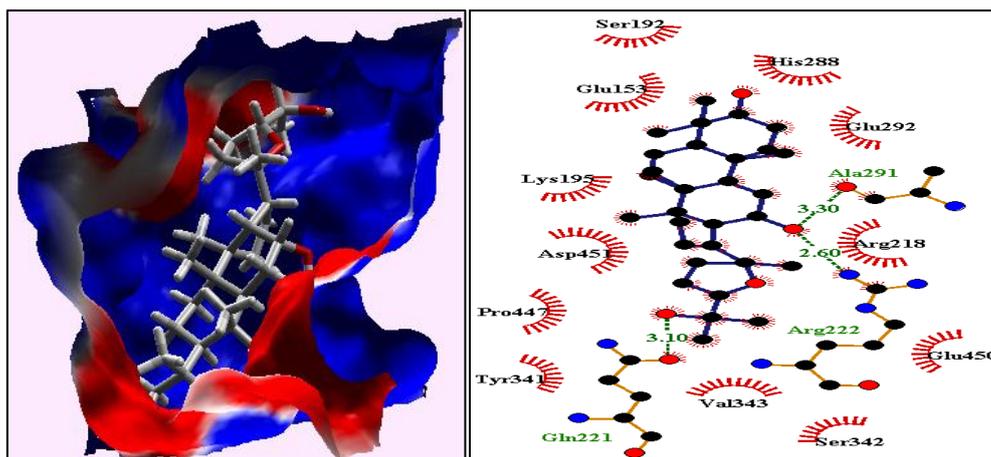


Figure 106 :Fixation et interaction de (D1) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

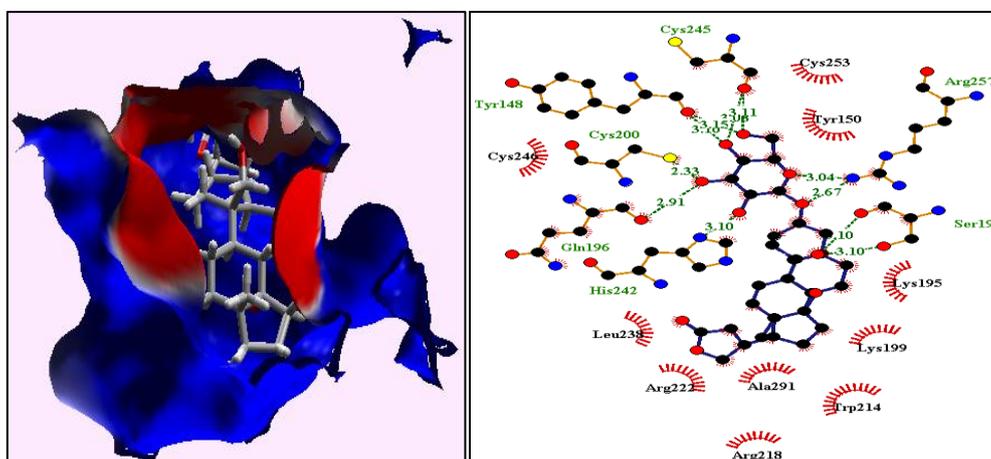


Figure 107: Fixation et interaction de (D2) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ● soufre, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

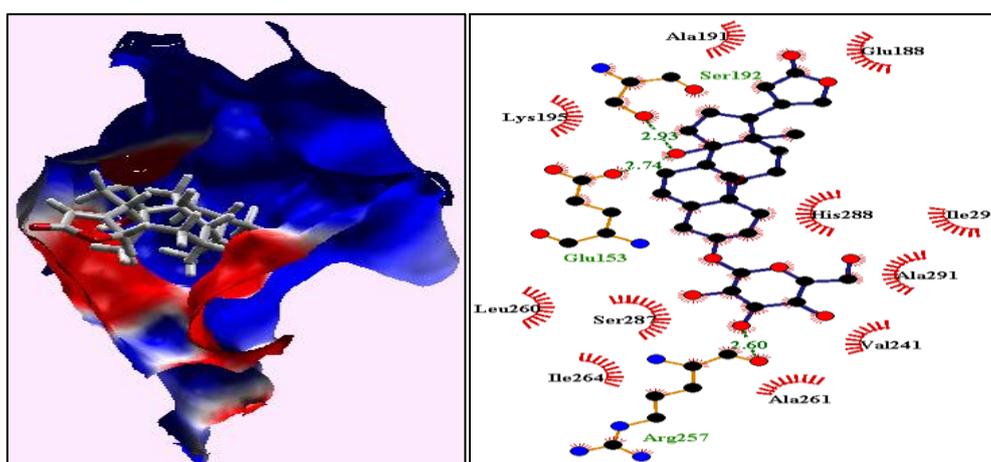


Figure 108 :Fixation et interaction de (D3) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

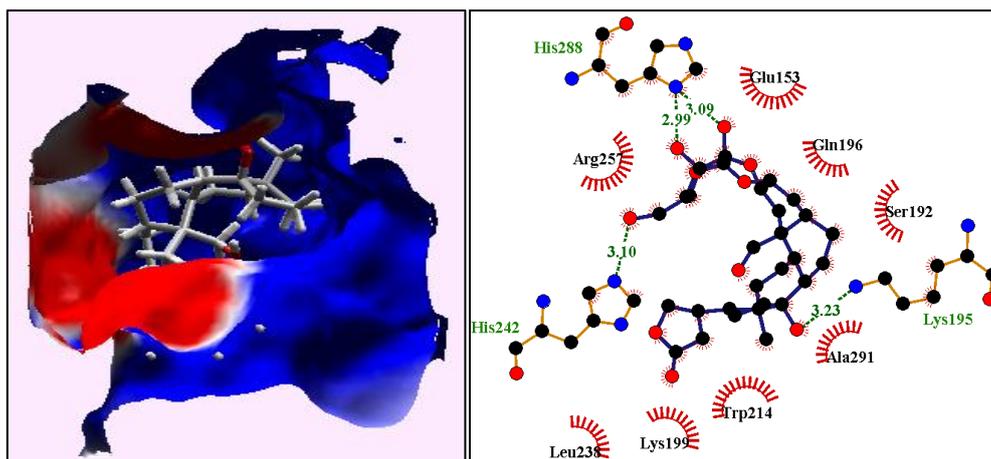


Figure 109 :Fixation et interaction de (D4) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

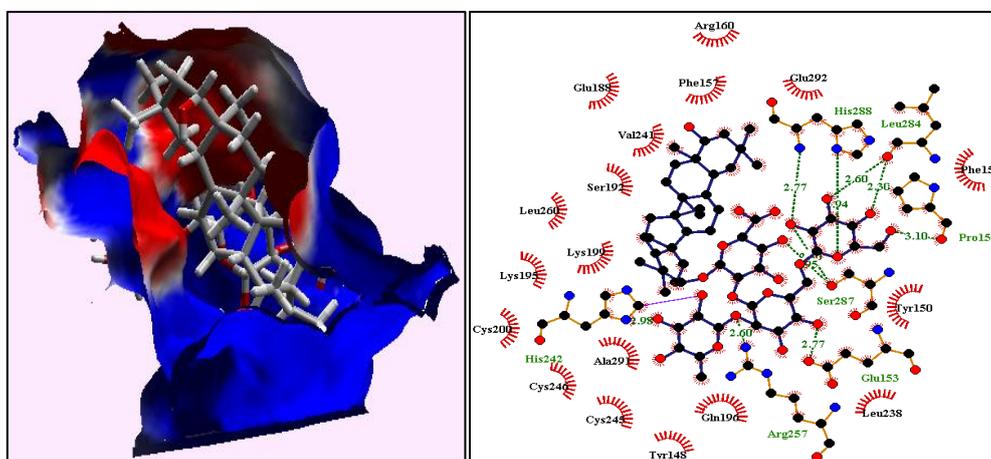


Figure 110 :Fixation et interaction de (D5) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ liaison externe, ■■■■■ acide aminé).

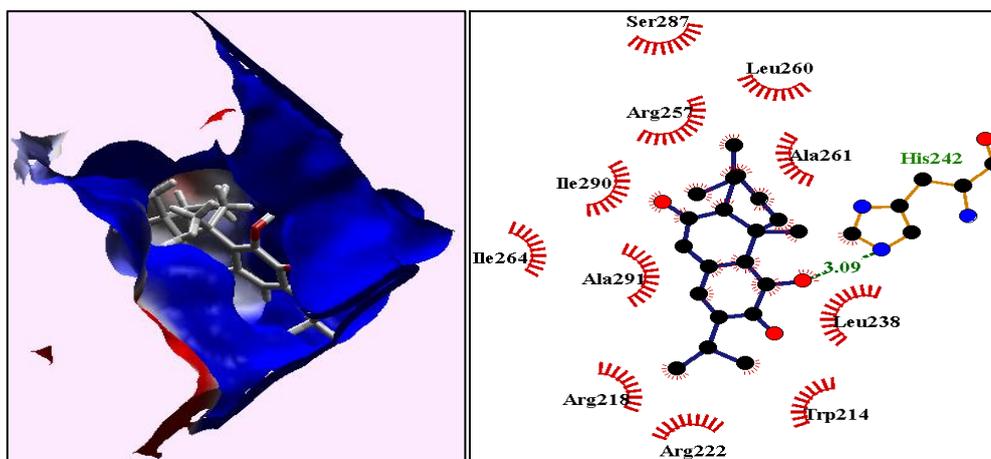


Figure 111 :Fixation et interaction de (D6) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

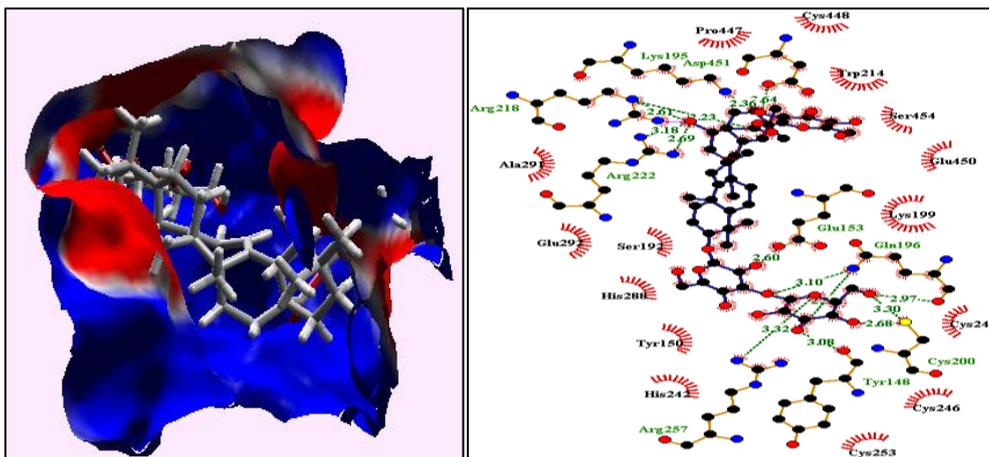


Figure 112 :Fixation et interaction de (D7) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■ liaison externe, ■■■■ acide aminé).

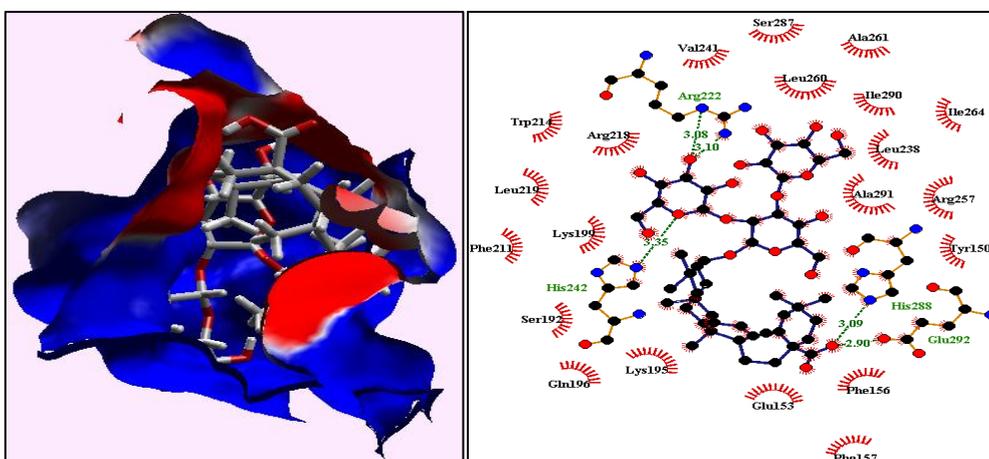


Figure 113 :Fixation et interaction de (D8) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■ acide aminé).

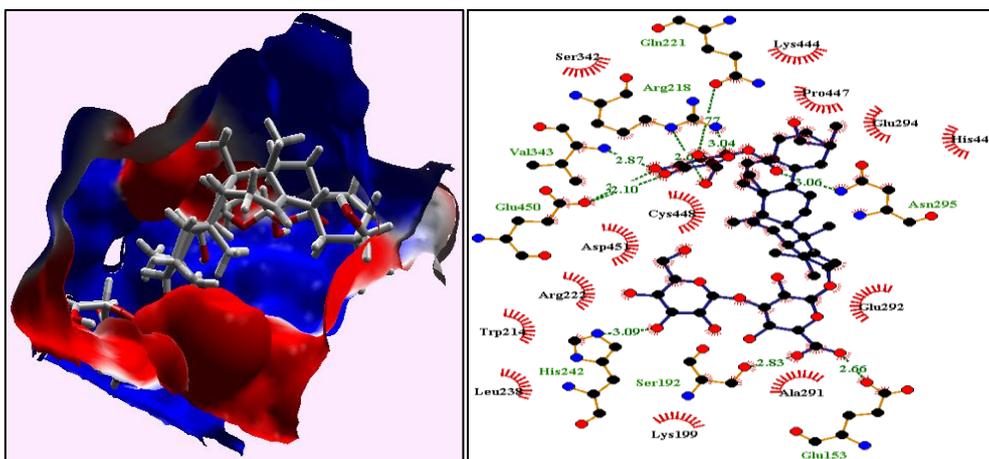


Figure 114 :Fixation et interaction de (D9) au niveau du site I du HSA (code PDB : 1H9Z) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■ acide aminé).

- **Tétraterpénoïdes**

La molécule (**E1**) lie par une liaison hydrophobe au Arg222 et par une liaison hydrogène faible avec l'His242 (Figure 115).

Alors, il est susceptible de modifier les paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétique des médicaments qui fixent sur les deux résidus (Arg222 et His242) de site I pour leur transport.

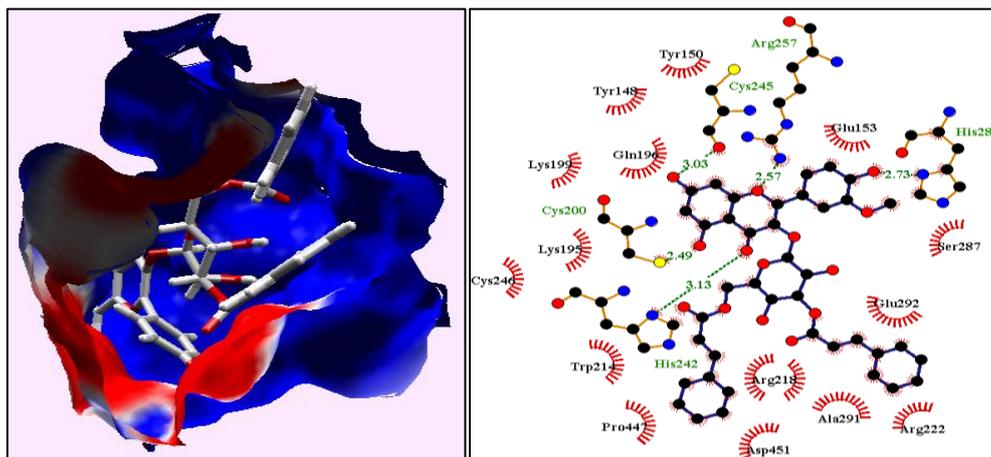


Figure 115 :Fixation et interaction de (**E1**) au niveau du site I du HSA (code PDB : **1H9Z**) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ● soufre, liaison d'hydrogène, acide aminé).

4.2.2. Type d'interaction des ligands avec le site I de HSA (code pdb : 2BXN)

- **Monoterpènes (bis-iridoid glucosides)**

Les deux monoterpènes (**A2** et **A3**) forment des interactions avec les sept résidus formant des interactions avec Iodipamide (Trp214, Lys199, Ser202, Arg222, His242, Arg257, Leu481) parmi eux trois liaisons hydrogène fortes pour (**A2**) et deux fortes, une faible pour (**A3**).

Mais le ligand (**A1**) génère trois unes seules liaisons hydrogènes fortes avec Leu481 et deux hydrophobes (Figures 116-118).

Les monoterpénoïdes (**A1**, **A2**, **A3**) sont susceptibles de modifier les paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétique des médicaments qui fixent sur les sept résidus mentionnés ci-dessus.

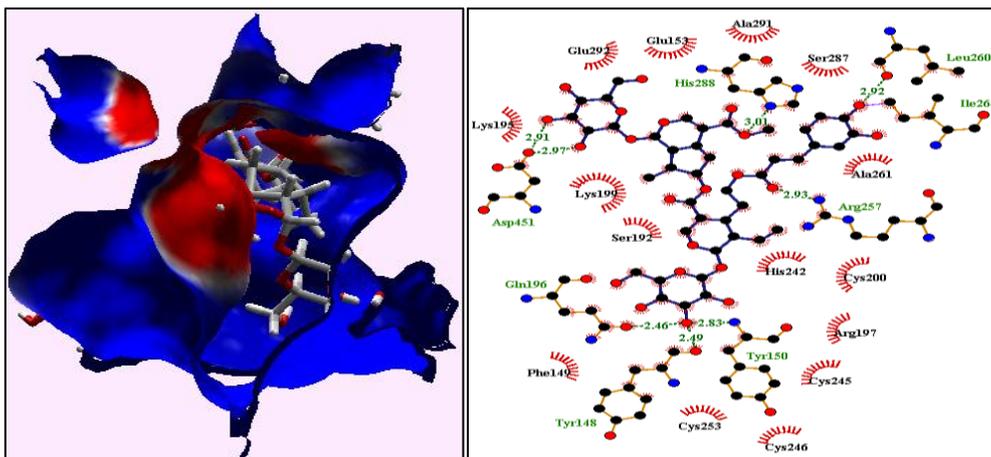


Figure 116: Fixation et interaction de (A1) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXN) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

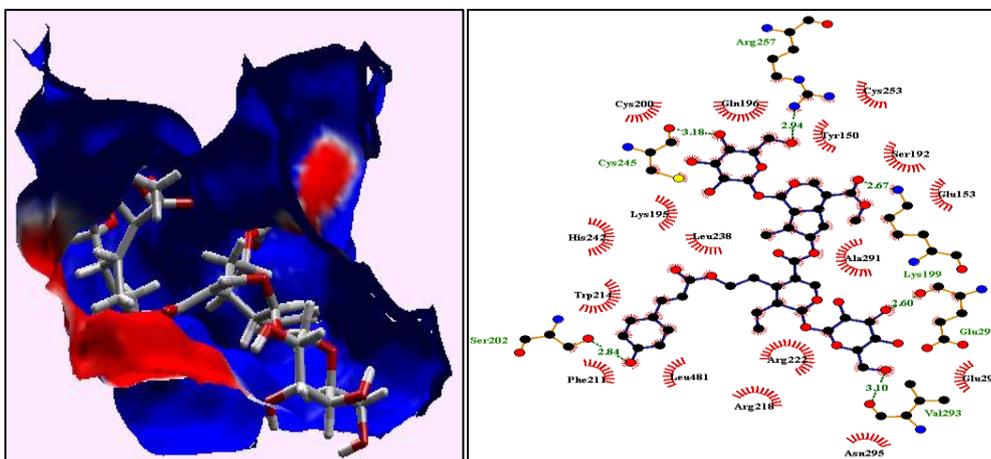


Figure 117: Fixation et interaction de (A2) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXN) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ● soufre, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

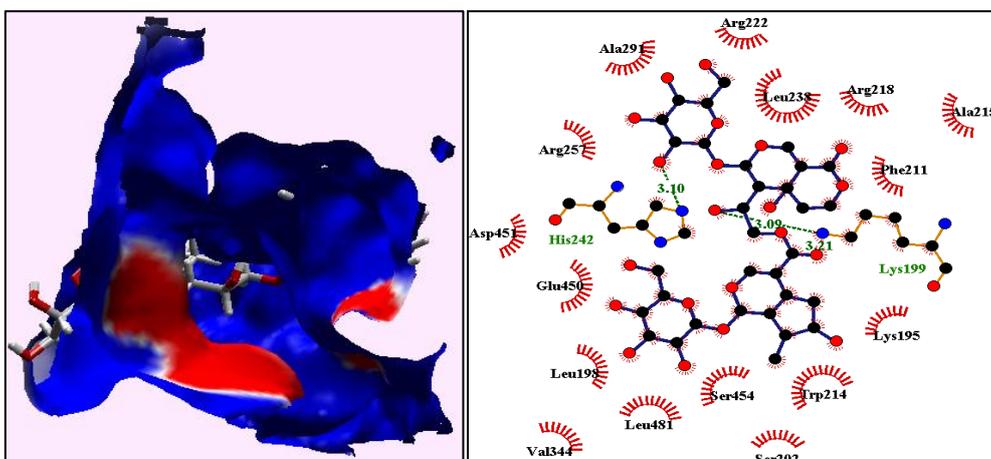


Figure 118: Fixation et interaction de (A2) au niveau du site I du HSA (code pdb : 2BXN) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

- **Diterpénoides**

La majorité des ligands (**B1**, **B2**,..., **B16**) forment des interactions hydrophobes avec les résidus (Trp214, Lys199, Arg257, Leu481).

Les molécules (**B1**, **B6**, **B7**, **B10**) forment des liaisons hydrogènes fortes avec le Ser202 pendant des molécules (**B3**, **B12**) forment le même type de liaison mais faible avec le même résidu.

Le ligand (**B11**) lie par une liaison hydrogène faible avec les deux résidus (Arg222, His242). et le ligand (**B15**) génère deux liaisons hydrogènes fortes avec le résidu Arg222.

En basant sur les résultats affichés dans les figures (119-134) pour constater que les diterpénoides (**B1**, **B3**, **B6**, **B7**, **B10**, **B11**, **B12**, **B15**) peuvent influencer les paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétique des médicaments qui fixent sur les résidus (Trp214, Lys199, Ser202, Arg222, His242, Arg257, Leu481) de site de fixation I du HSA.

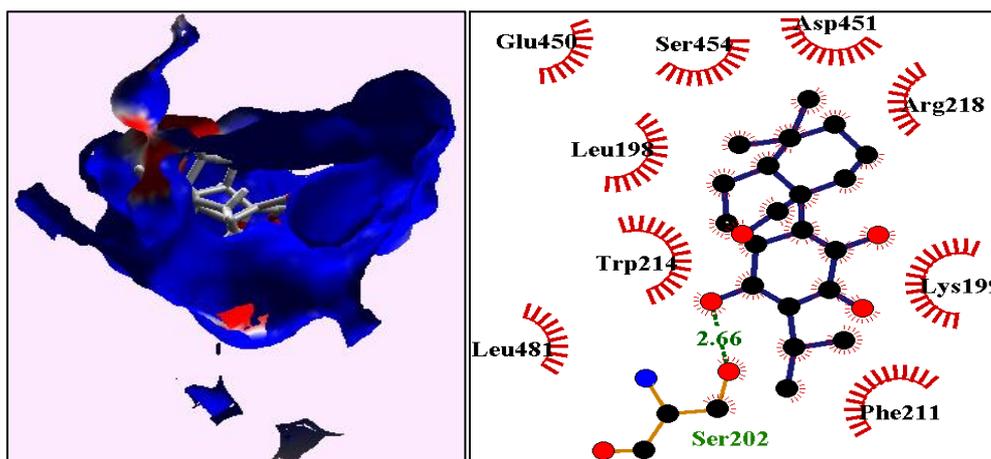


Figure 119: Fixation et interaction de (**B1**) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXN) (● carbone, ● oxygène, ● azote, liaison d'hydrogène, acide aminé).

oxygène, ● azote, liaison d'hydrogène, acide aminé).

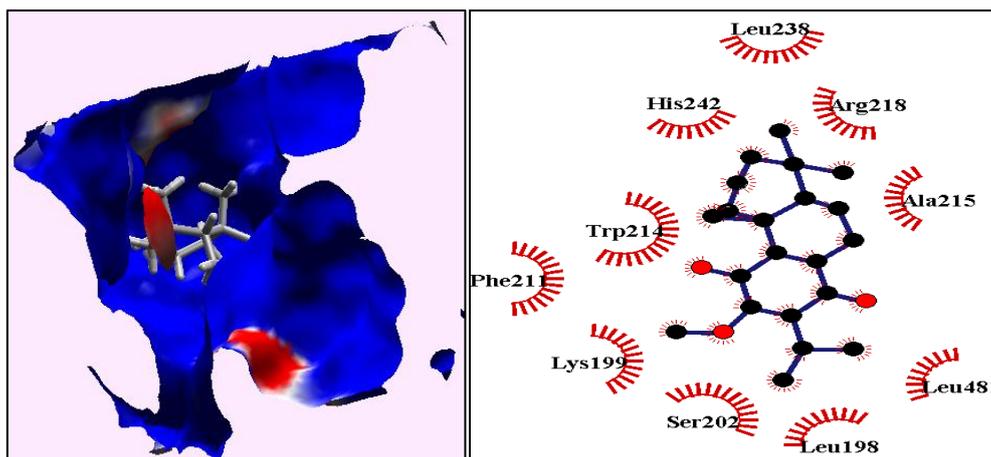


Figure 120: Fixation et interaction de (**B2**) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXN) (● carbone, ● oxygène, ● azote,  acide aminé).

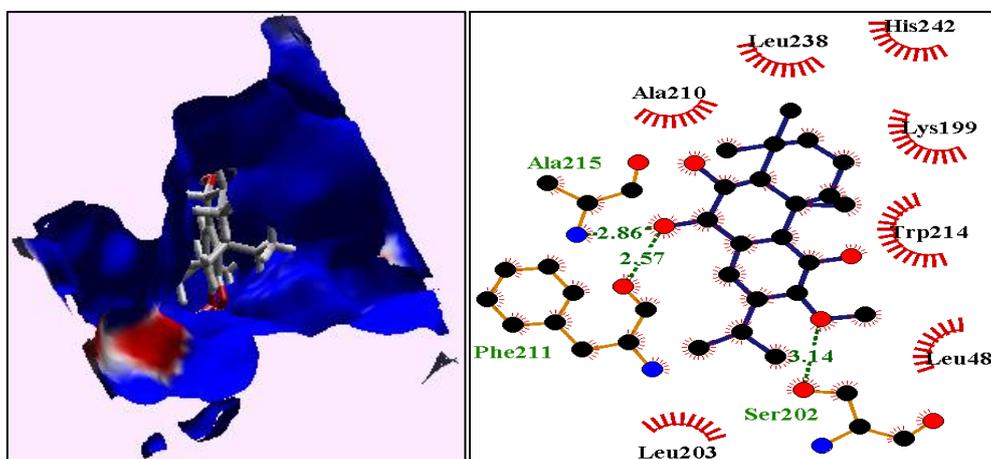


Figure 121: Fixation et interaction de (**B3**) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXN) (● carbone, ● oxygène, ● azote,  liaison d'hydrogène,  acide aminé).

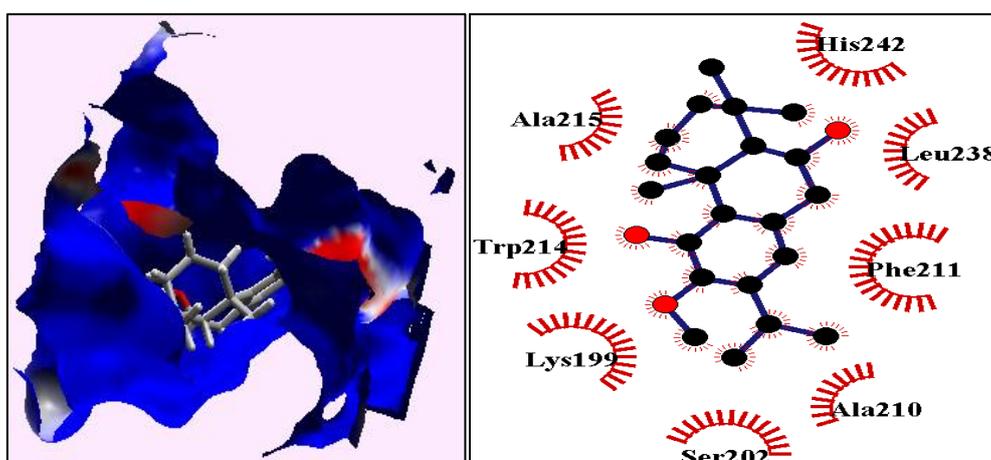


Figure 122: Fixation et interaction de (**B4**) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXN) (● carbone, ● oxygène,  acide aminé).

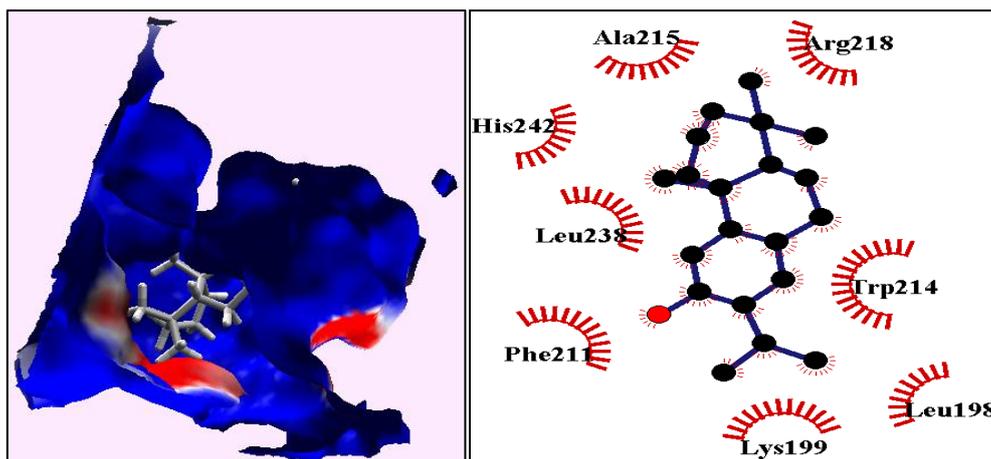


Figure 123: Fixation et interaction de (B5) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXN) (● carbone, ● oxygène, ☄ acide aminé).

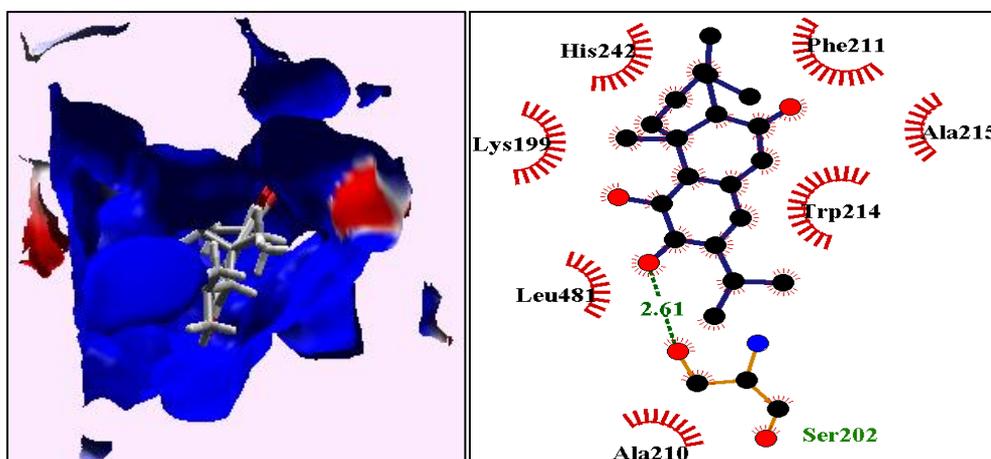


Figure 124: Fixation et interaction de (B6) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXN) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ☄ liaison d'hydrogène, ☄ acide aminé).

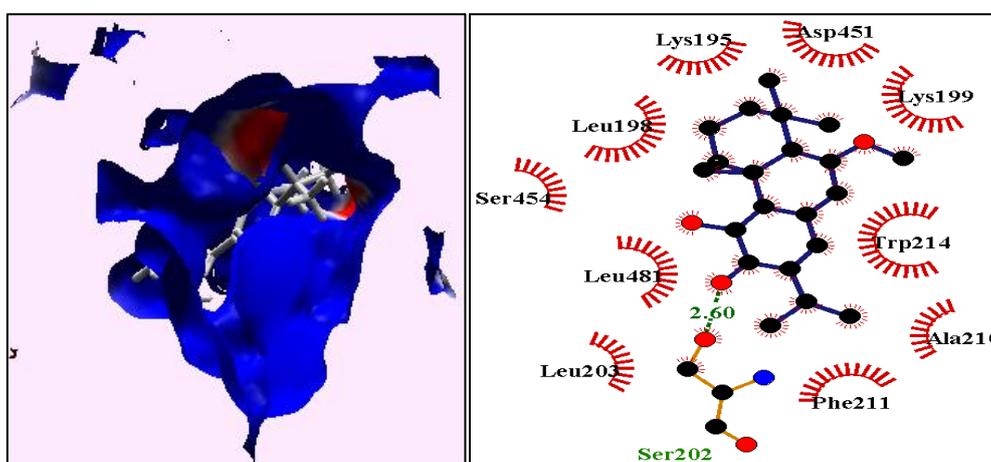


Figure 125: Fixation et interaction de (B7) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXN) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ☄ liaison d'hydrogène, ☄ acide aminé).

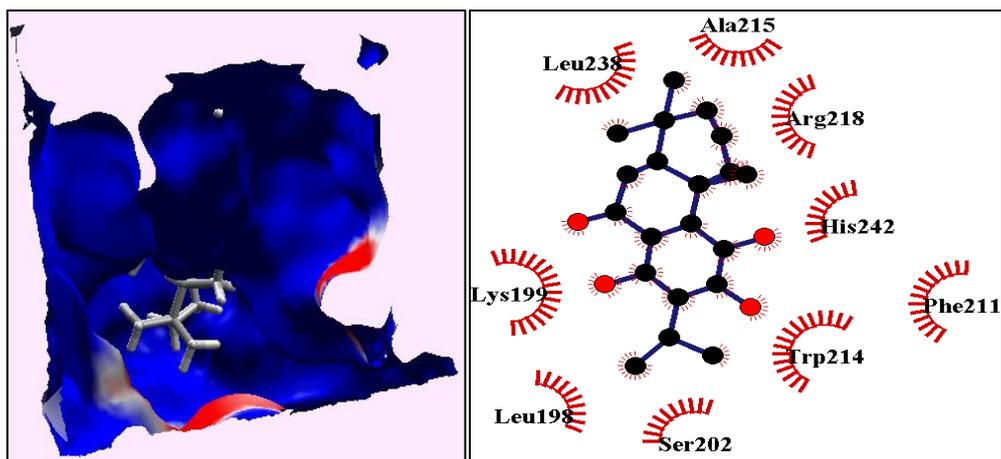


Figure 126: Fixation et interaction de (B8) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXN) (● carbone, ● oxygène, 〰 acide aminé).

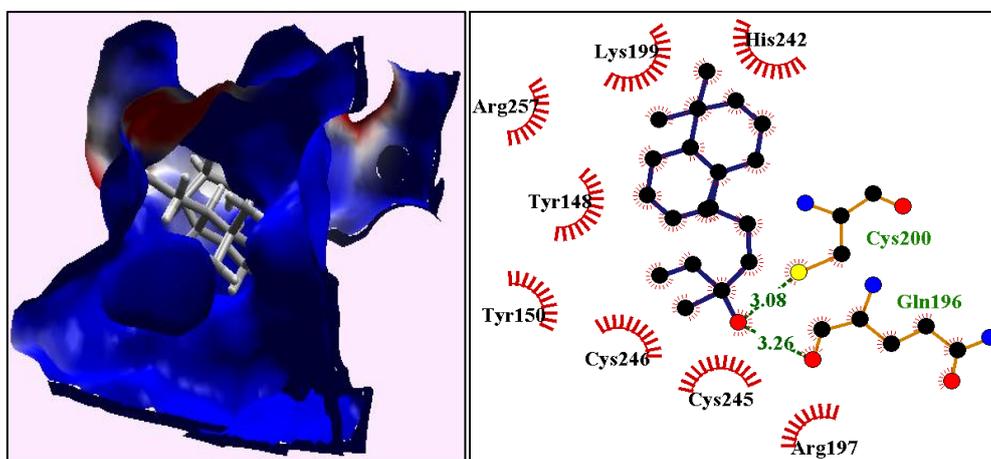


Figure 127: Fixation et interaction de (B9) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXN) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ● soufre, 〰 liaison d'hydrogène, 〰 acide aminé).

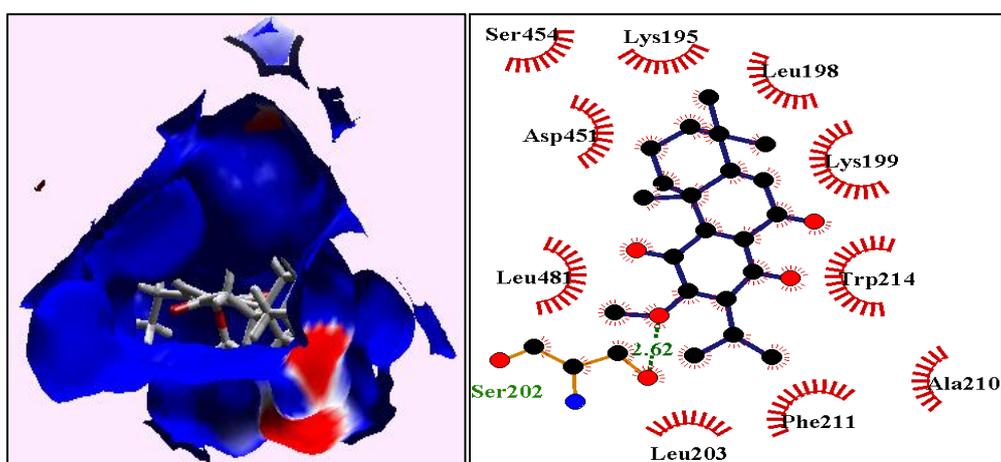


Figure 128: Fixation et interaction de (B10) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXN) (● carbone, ● oxygène, ● azote, 〰 liaison d'hydrogène, 〰 acide aminé).

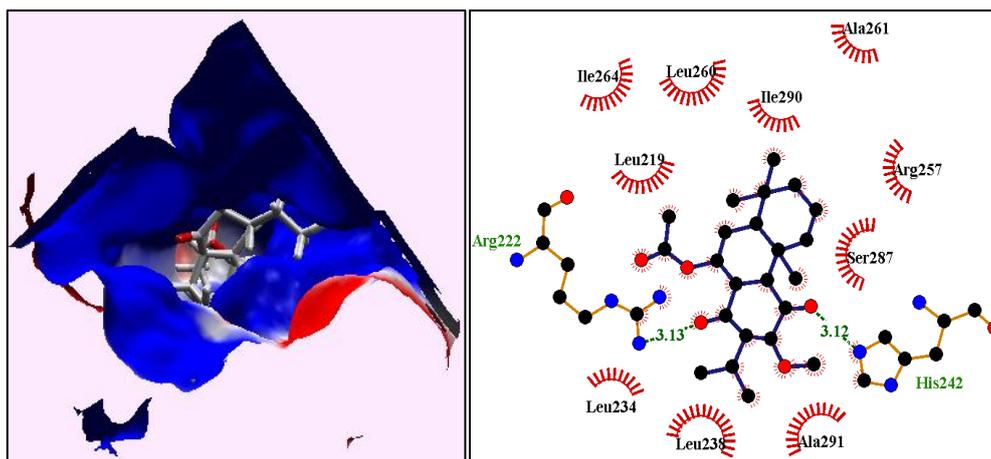


Figure 129: Fixation et interaction de (B11) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXN) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

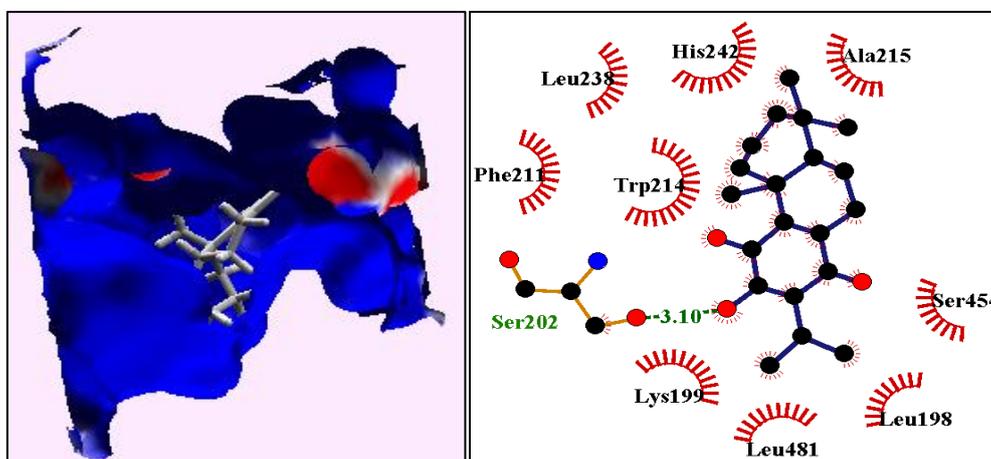


Figure 130: Fixation et interaction de (B12) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXN) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

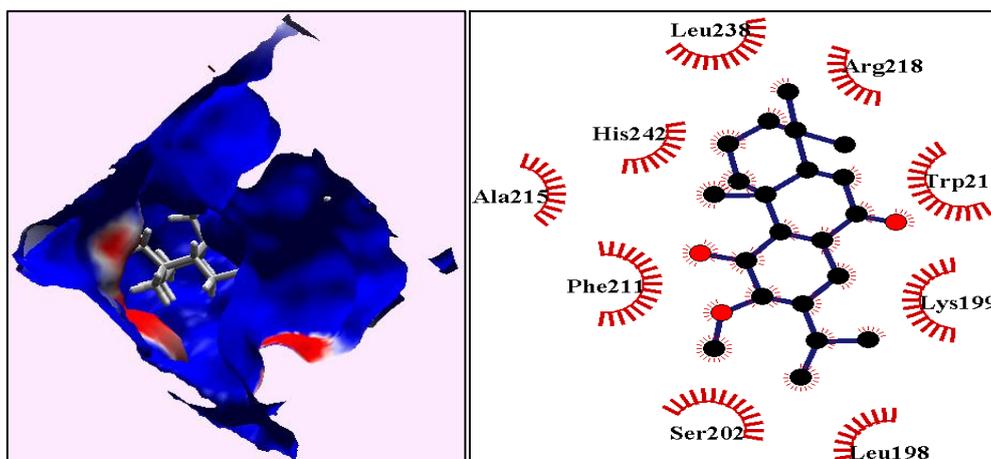


Figure 131: Fixation et interaction de (B13) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXN) (● carbone, ● oxygène, ■■■■■ acide aminé).

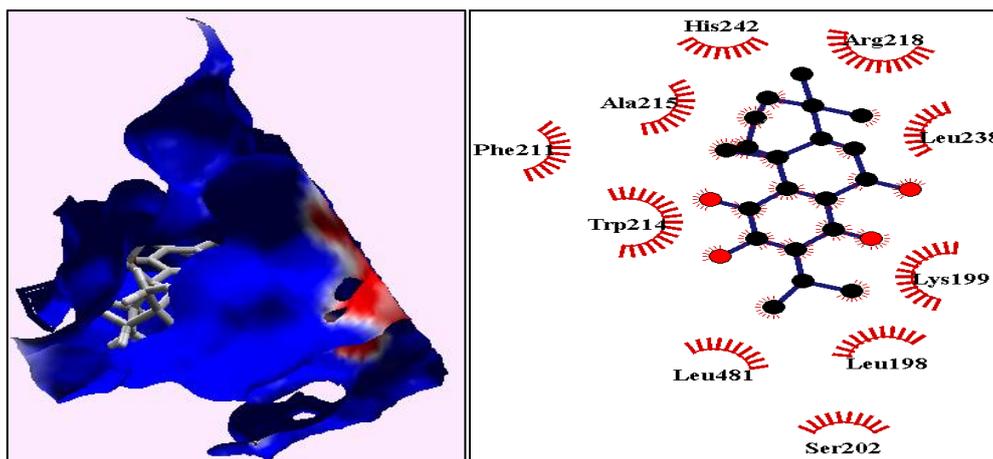


Figure 132: Fixation et interaction de (B14) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXN) (● carbone, ● oxygène,  acide aminé).

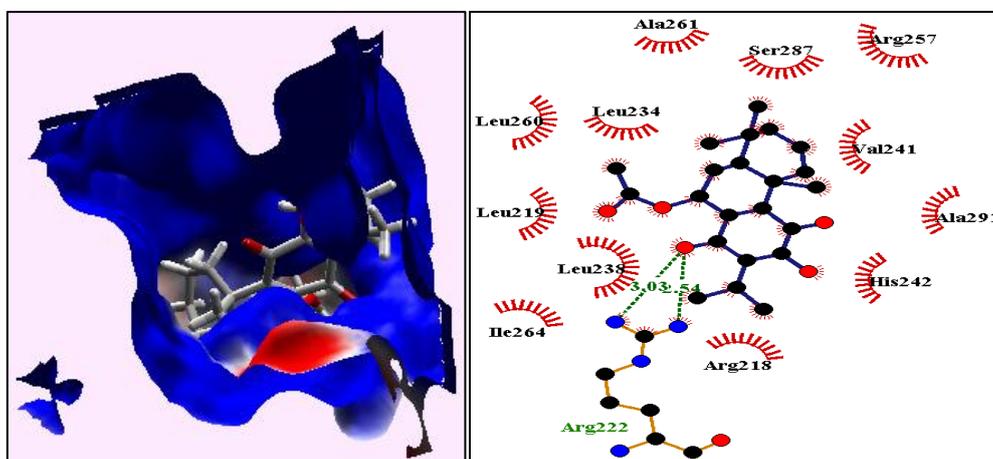


Figure 133: Fixation et interaction de (B15) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXN) (● carbone, ● oxygène, ● azote,  liaison d'hydrogène,  acide aminé).

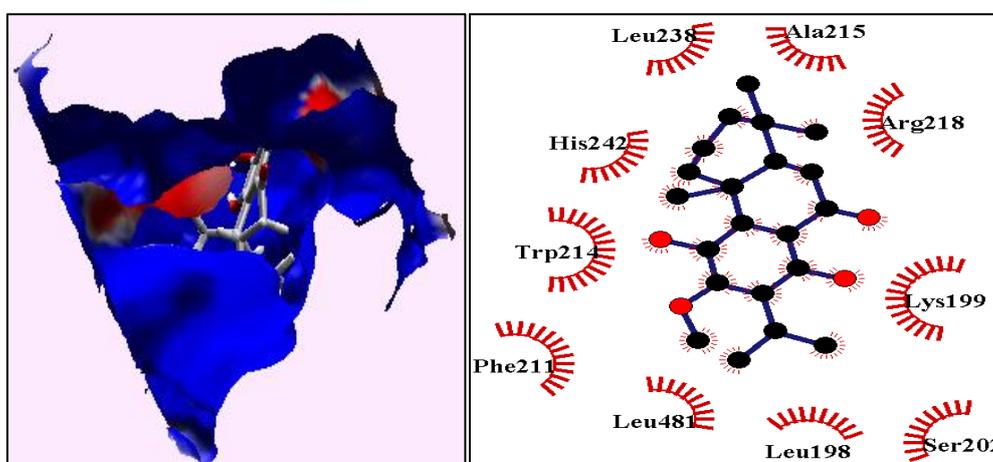


Figure 134: Fixation et interaction de (B16) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXN) (● carbone, ● oxygène,  acide aminé).

- **Sesterpénoïdes**

(C1) est un sesterpénoïde fait l'interaction avec les sept résidus de site I du HSA (Trp214, Lys199, Ser202, Arg222, His242, Arg257, Leu481), parmi ces interactions une liaison hydrogène forte est formée avec l'Arg257 (Figure 135). Donc le ligand (C1) est susceptible de changer les paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétique des médicaments qui fixent sur les sept résidus susdits.

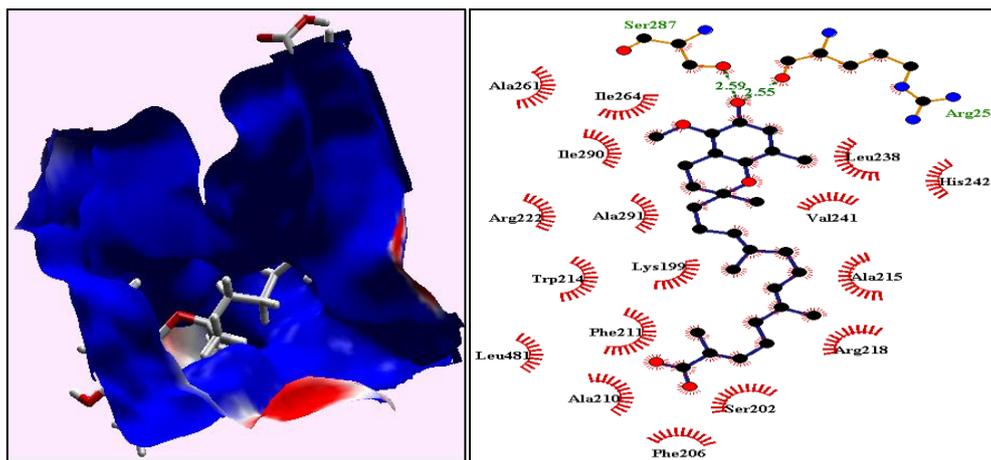


Figure 135: Fixation et interaction de (C1) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXN) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ~~~~~ acide aminé).

- **Triterpénoïdes**

Suit à des résultats de docking des triterpénoïdes (D1, D2, ..., D9) avec HSA (code PDB : 2BXN) :

- Les liaisons hydrogènes faibles sont formées par les ligands (D2, D5, D6, D8) avec les résidus (Arg257), (Lys199), (Lys199, His242, Arg257), (Trp214, Arg222), (His242) respectivement.
- Des liaisons hydrogènes faibles sont formé entre (D3 et Lys199), (D6 et Leu481) et (D7 et Arg257). Mais, les ligands (D1, D4, D9) fixent sur quelque résidus (Trp214, Lys199, Ser202, Arg222, His242, Arg257, Leu481) au site I du HSA par des liaisons hydrophobes.

Selon les résultats trouvés dans les figures (136-144), les molécules (D2, D3, D5, D6, D7, D8) peuvent influencer les paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétique des médicaments qui fixent sur les sept résidus déjà cités.

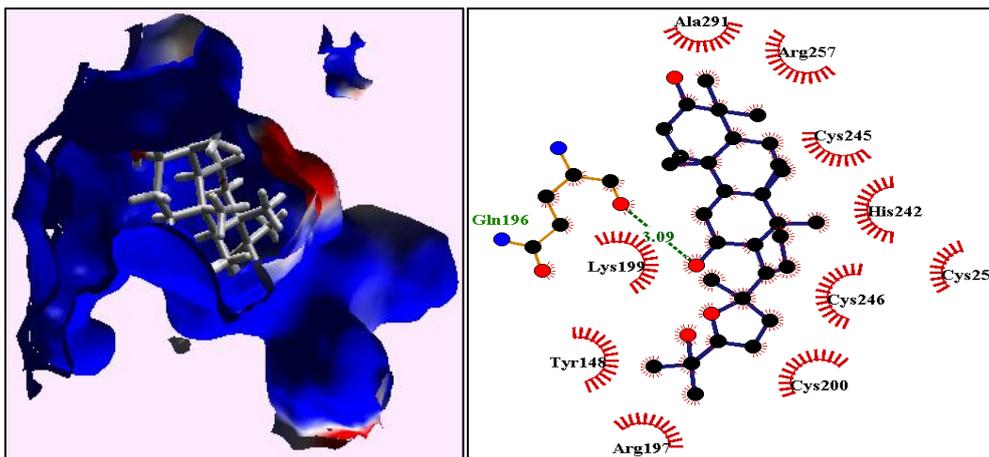


Figure 136: Fixation et interaction de (D1) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXN) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

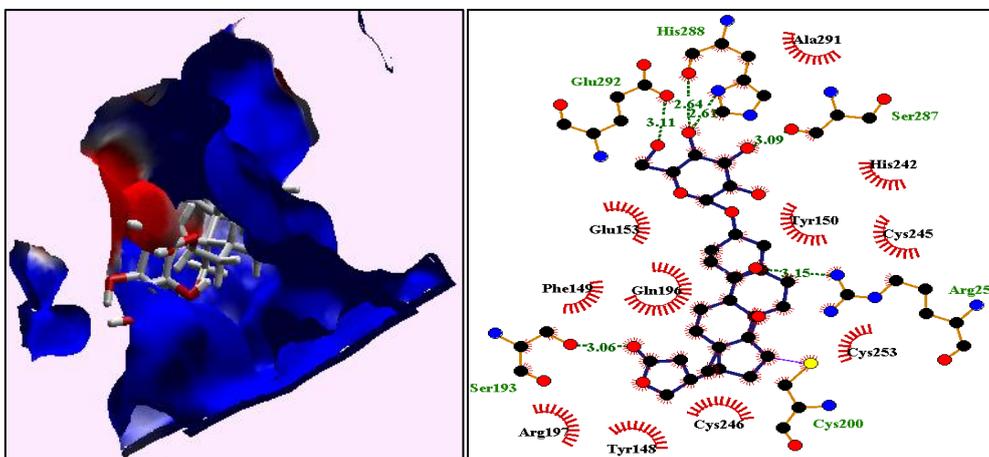


Figure 137: Fixation et interaction de (D2) au niveau de site I du HSA (code PDB : 2BXN) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ● soufre, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ liaison externe, ■■■■■ acide aminé).

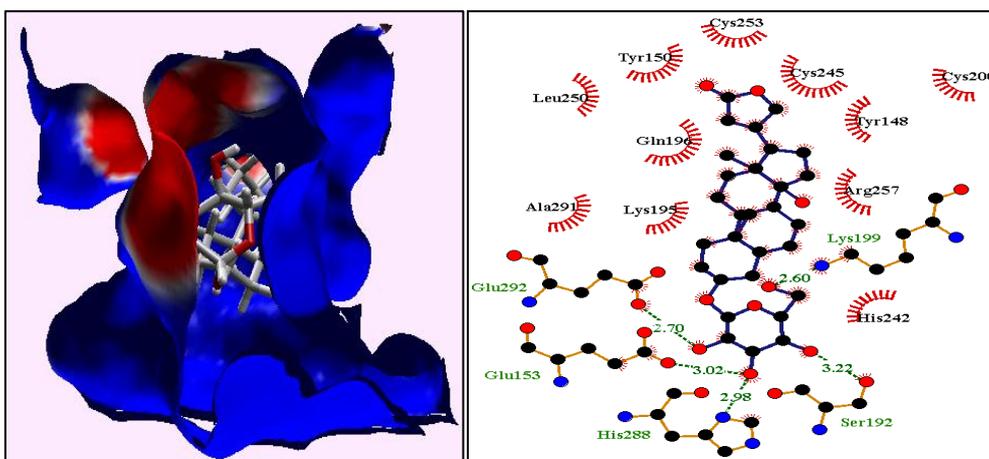


Figure 138: Fixation et interaction de (D3) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXN) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

- **Tétraterpénoïdes**

La molécule (**E1**) forme avec Lys199 une liaison hydrogène forte, avec l'Arg257 deux liaisons hydrogènes l'une forte et l'autre faible, plus deux liaisons hydrophobes (Figure 145).

Le tétraterpénoïde (**E1**) a la possibilité de modifier les paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétique des médicaments qui fixent sur les résidus (Trp214, Lys199, Ser202, Arg222, His242, Arg257, Leu481) de site I de HSA.

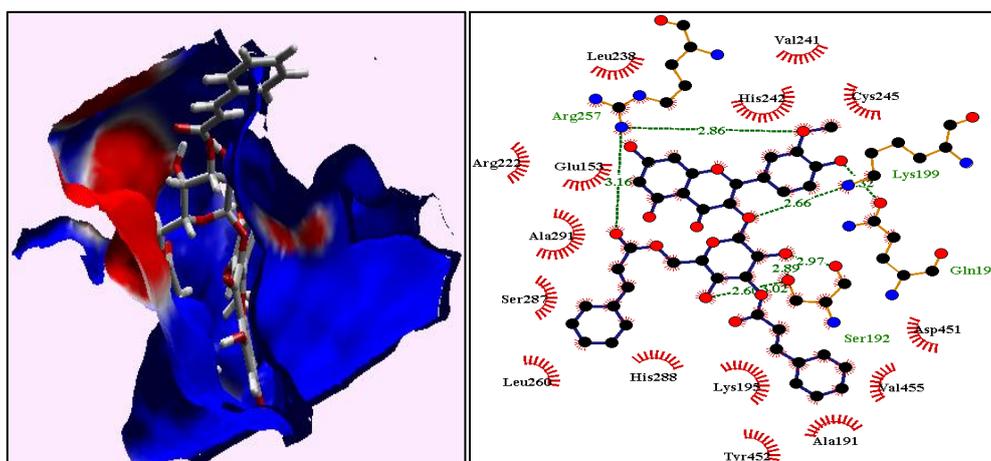


Figure 145: Fixation et interaction de (**E1**) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXN) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ⌢ acide aminé).

4.2.3. Type d'interaction des ligands avec le site I de HSA (code pdb : 2BXP)

- **Monoterpènes (bis-iridoid glucosides)**

D'après les résultats groupés dans les figures (146-148), les molécules (**A1** et **A2**) lient à l'Arg257 par une liaison hydrogène forte mais le ligand (**A3**) forme deux liaisons hydrogènes avec les deux arginines (Arg218, Arg257).

Les monoterpènes (**A1**, **A2**, **A3**) peuvent effectuer des modifications au niveau des paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétique des médicaments qui fixent sur Arg218 et Arg257.

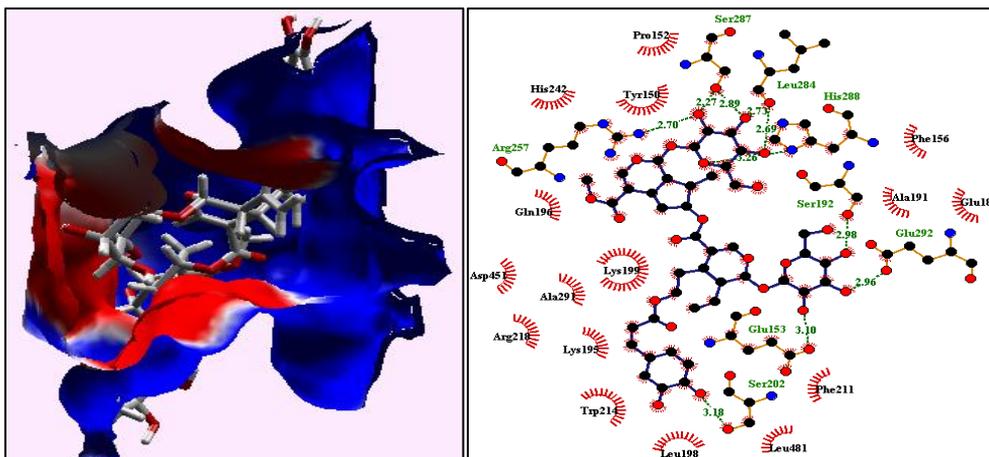


Figure 146: Fixation et interaction de (A1) au niveau du site I du HSA (code pdb : **2BXP**) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

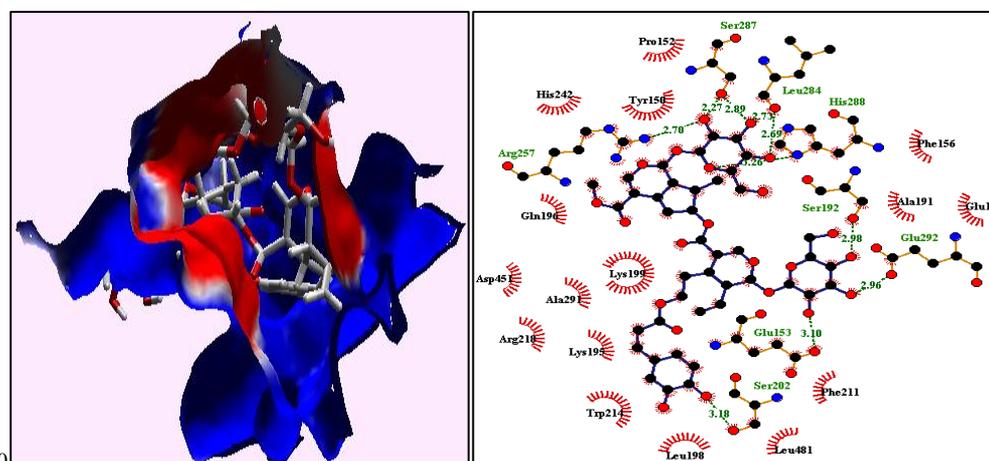


Figure 147 : Fixation et interaction de (A2) au niveau du site I du HSA (code PDB : **2BXP**) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

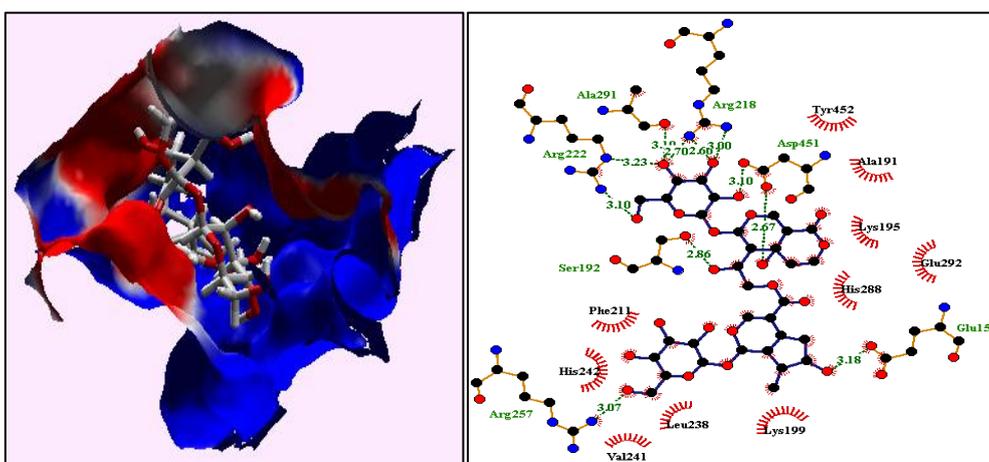


Figure 148: Fixation et interaction de (A3) au niveau du site I du HSA (code PDB : **2BXP**) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ● soufre, ● autre atome, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ liaison externe, ■■■■■ acide aminé).

- **Diterpénoides**

Le ligand (**B11**) forme des liaisons hydrogènes avec les deux résidus (Arg218, Arg257) parmi elles une faible, les molécules (**B1**, **B6**, **B7**, **B9**, **B14**, **B15**) fixent sur le site I par la formation des interactions hydrophobes avec l'Arg218 et/ou Arg257.

Or, les diterpènes (**B2**, **B3**, **B4**, **B5**, **B8**, **B10**, **B12**, **B13**, **B16**) ne forment pas des interactions avec les deux résidus (Arg218, Arg257) de site I (Figures 149-164).

Le diterpénoïde (**B11**) est susceptible de modifier les paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétique des médicaments qui fixent sur les deux résidus mentionnés ci-dessus.

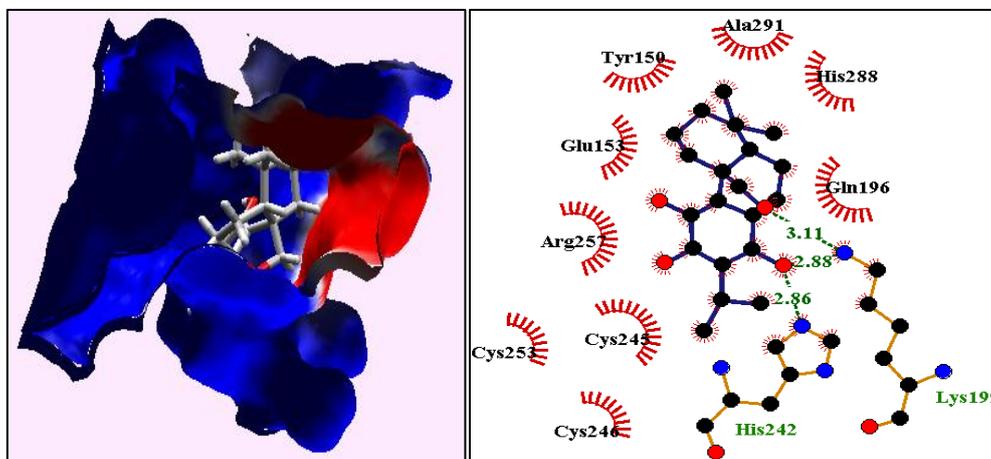


Figure 149: Fixation et interaction de (**B1**) au niveau du site I du HSA (code pdb : **2BXP**) (● carbone, ● oxygène, ● azote, liaison d'hydrogène, ☺ acide aminé).

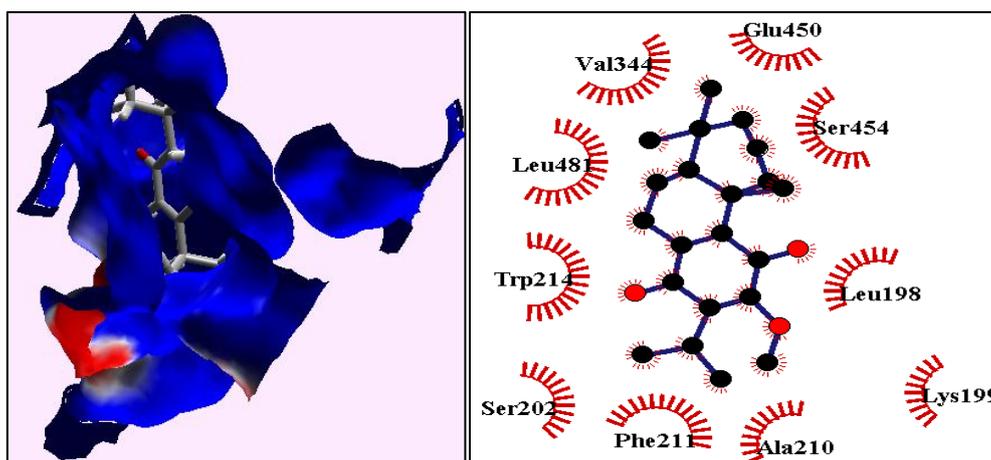


Figure 150: Fixation et interaction de (**B2**) au niveau du site I du HSA (code PDB : **2BXP**) (● carbone, ● oxygène, ☺ acide aminé).

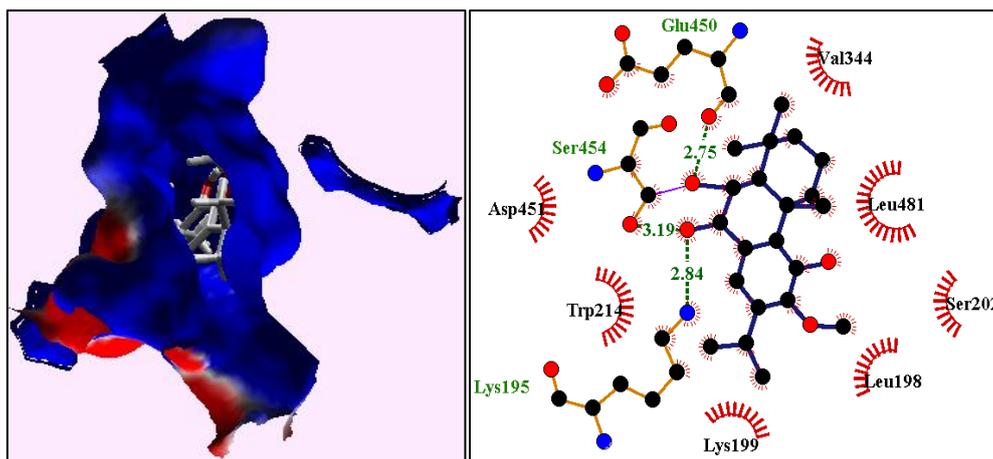


Figure 151: Fixation et interaction de (**B3**) au niveau du site I du HSA (code pdb : **2BXP**) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■ liaison externe, ■■■■ acide aminé).

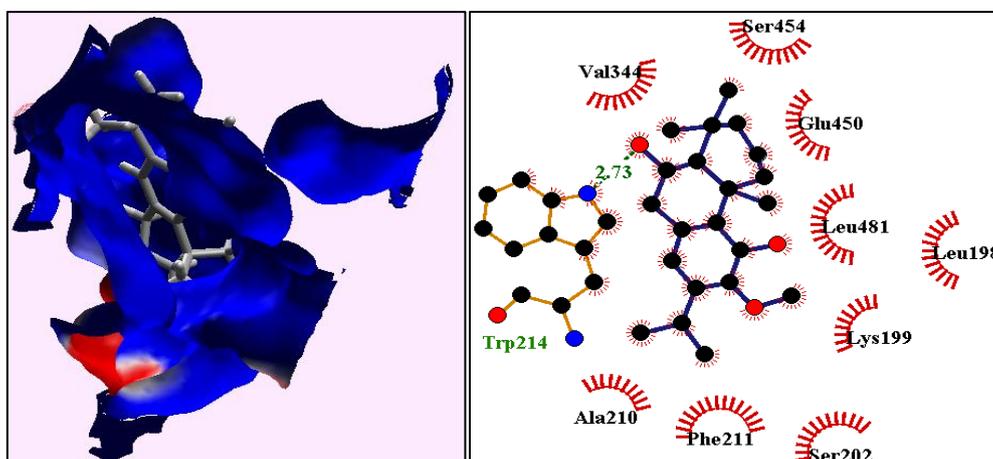


Figure 152: Fixation et interaction de (**B4**) au niveau du site I du HSA (code PDB : **2BXP**) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■ acide amine).

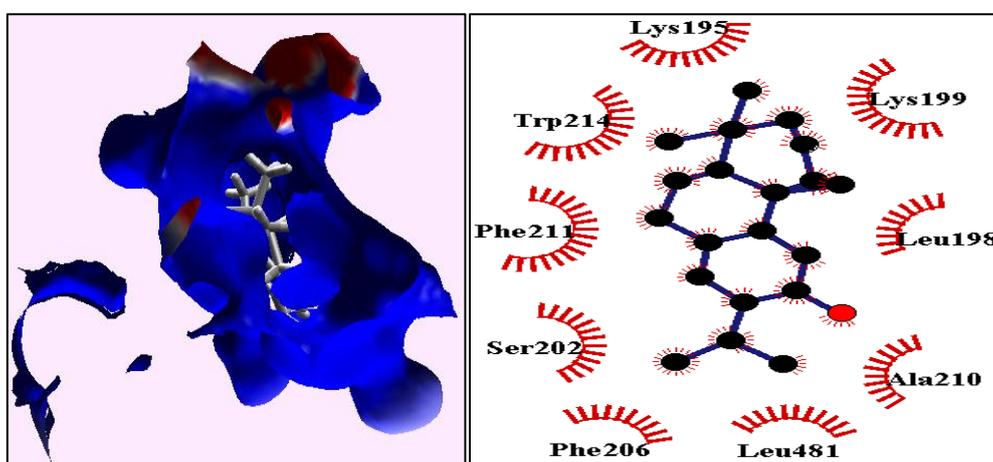


Figure 153: Fixation et interaction de (**B5**) au niveau du site I du HSA (code PDB : **2BXP**) (● carbone, ● oxygène, ■■■■ acide aminé).

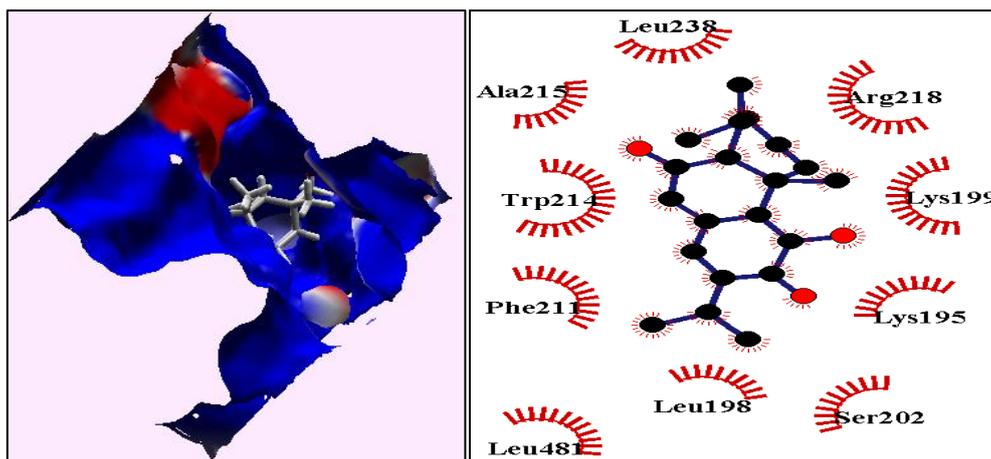


Figure 154: Fixation et interaction de (**B6**) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ——— liaison externe, ——— acide aminé).

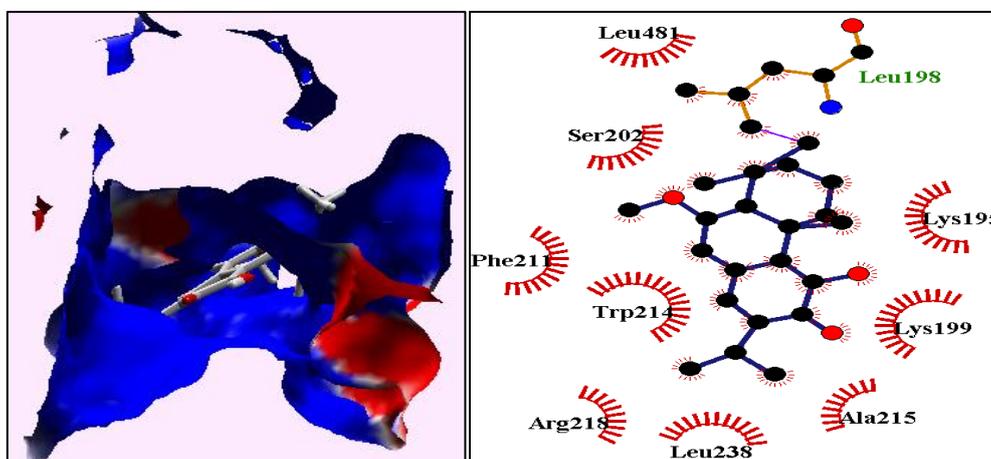


Figure 155: Fixation et interaction de (**B7**) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ——— liaison externe, ——— acide amine).

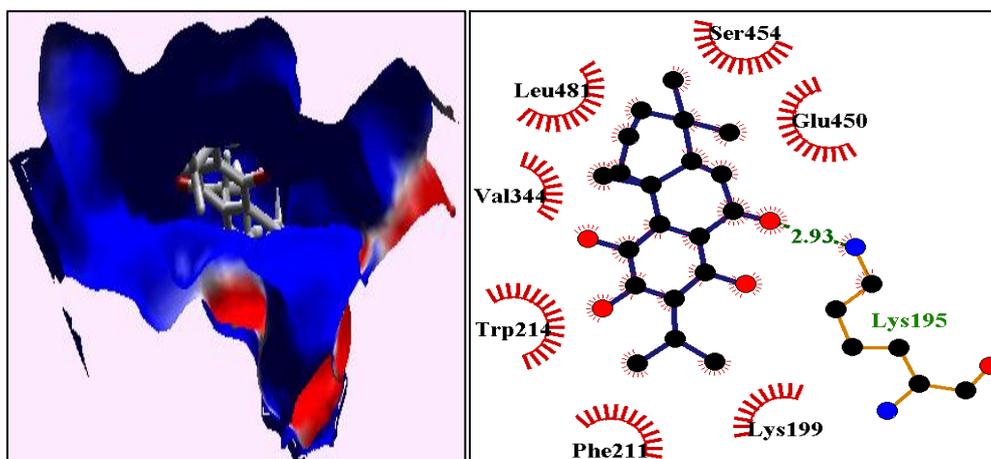


Figure 156: Fixation et interaction de (**B8**) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ——— liaison d'hydrogène, ——— acide aminé).

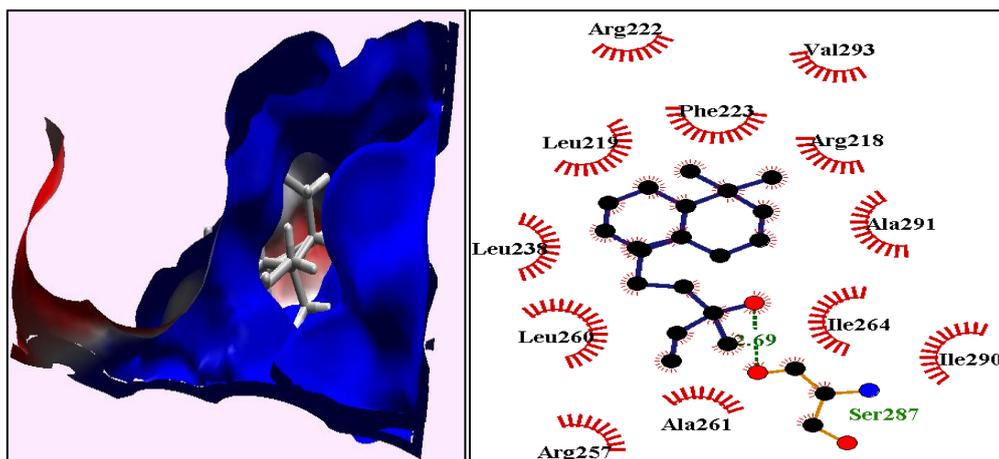


Figure 157: Fixation et interaction de (**B9**) au niveau du site I du HSA (code PDB : **2BXP**) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

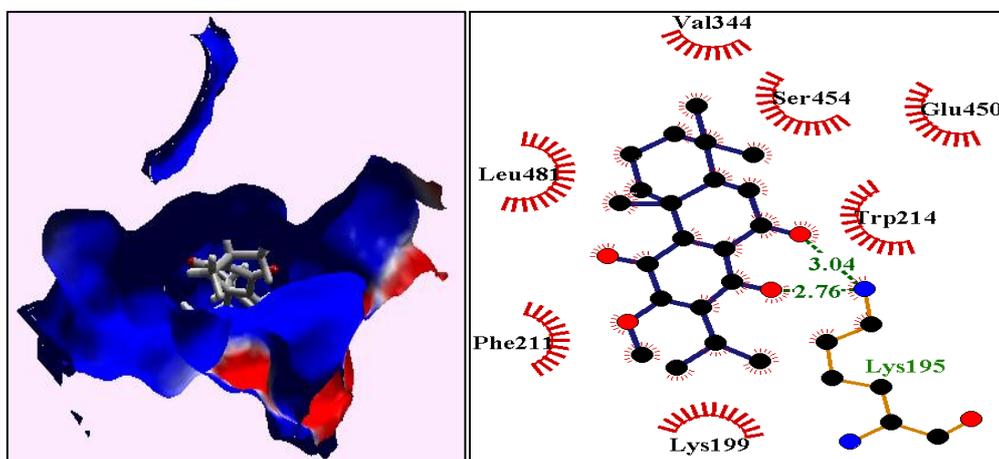


Figure 158: Fixation et interaction de (**B10**) au niveau du site I du HSA (code PDB : **2BXP**) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

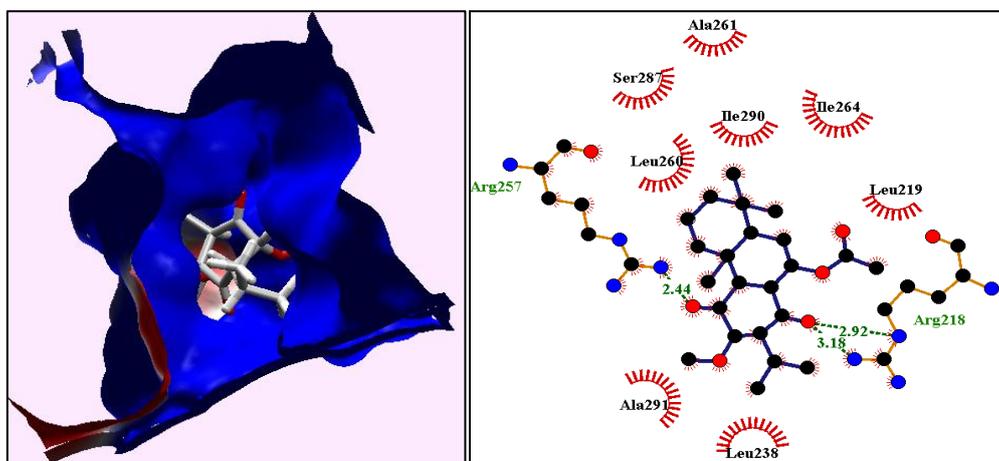


Figure 159: Fixation et interaction de (**B11**) au niveau du site I du HSA (code PDB : **2BXP**) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

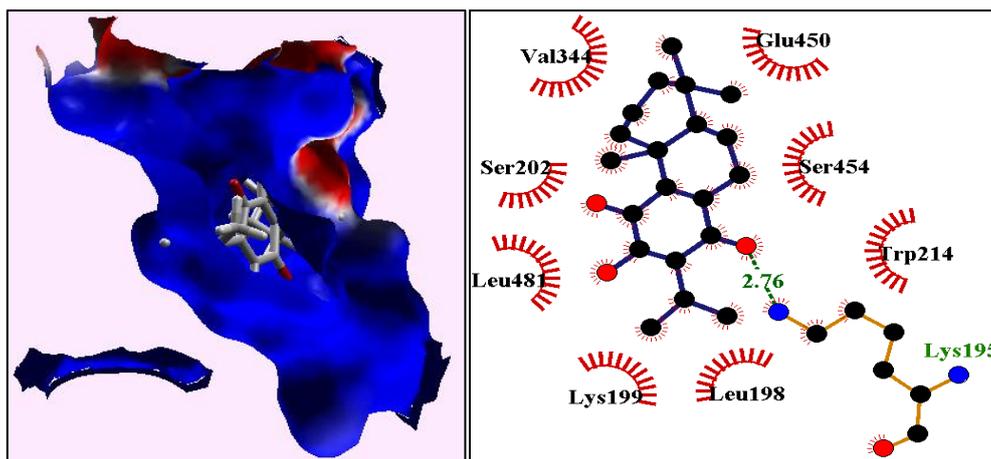


Figure 160: Fixation et interaction de (B12) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

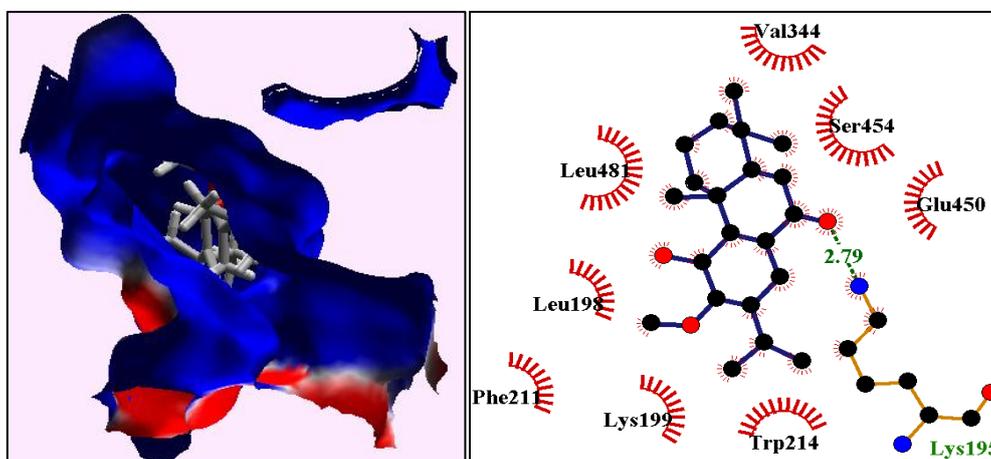


Figure 161: Fixation et interaction de (B13) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

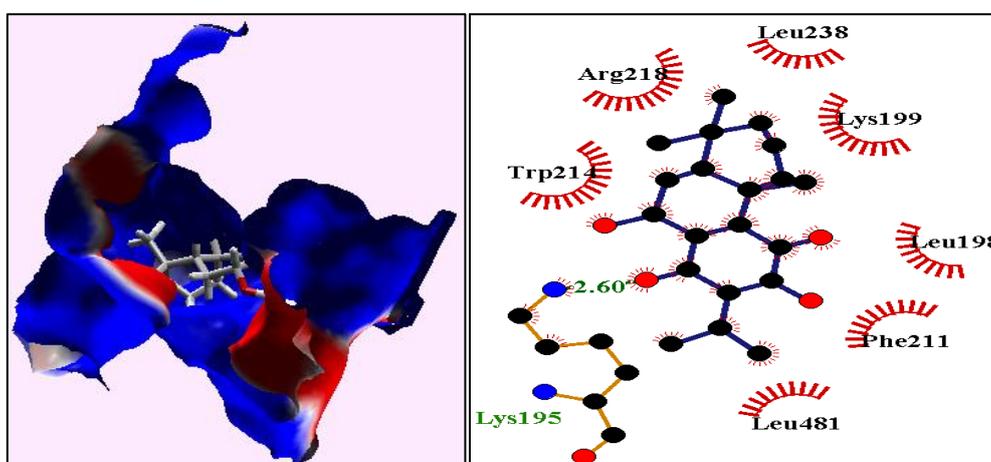


Figure 162: Fixation et interaction de (B14) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

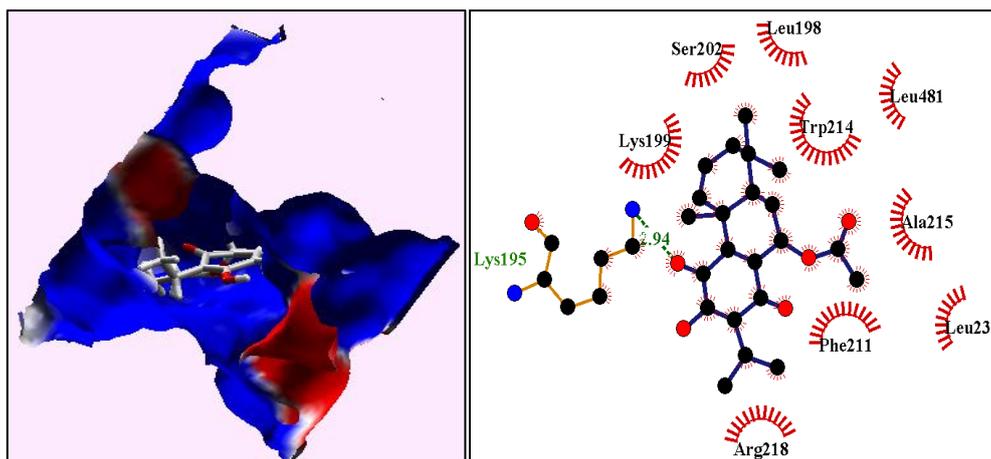


Figure 163: Fixation et interaction de (**B15**) au niveau du site I du HSA (code PDB : **2BXP**) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

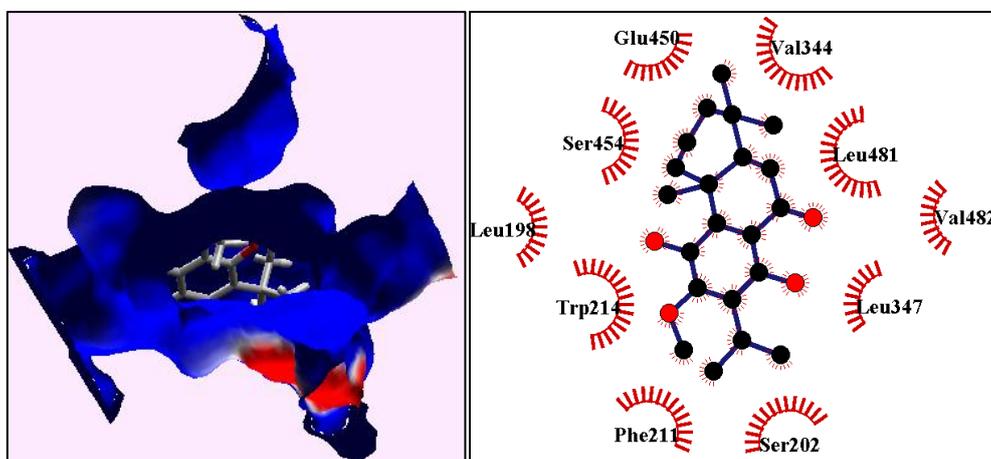


Figure 164: Fixation et interaction de (**B16**) au niveau du site I du HSA (code PDB : **2BXP**) (● carbone, ● oxygène, ■■■■■ acide aminé).

- **Sesterpénoides**

Le sesterpénoïde (**C1**) ne forme pas des liaisons avec l'Arg218 et Arg257 donc il est probablement ne cause pas des modifications sur les paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétique des médicaments qui fixent sur les derniers résidus (Figure 165).

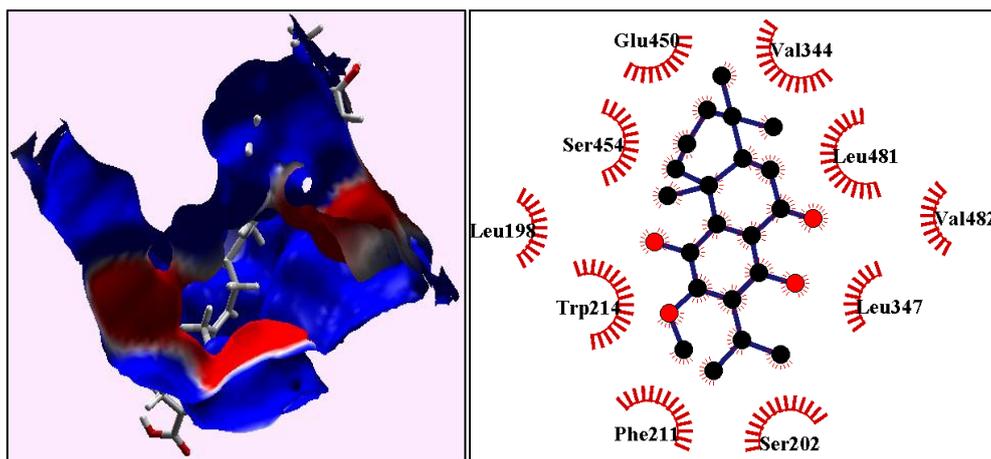


Figure 165: Fixation et interaction de (C1) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP) (● carbone, ● oxygène, ☄ acide aminé).

- **Triterpénoïdes**

Les triterpènes (**D3**, **D4**, **D5**, **D6**, **D8**, **D9**) forment un ou deux liaisons hydrogènes fortes avec l'Arg218 ou Arg257 pourtant les ligands (**D5**, **D7**) forment une liaison hydrogène faible avec l'Arg218.

Les molécules (**D1**, **D2**) fixent sur le site I de HSA par des interactions hydrophobes.

En basant sur les figures (166-174), il est possible que les paramètres de pharmacodynamiques et pharmacocinétique des médicaments qui fixent sur les résidus (Arg218, Arg257) soient modifiables par les triterpénoïdes (**D3**, **D4**, ..., **D9**).

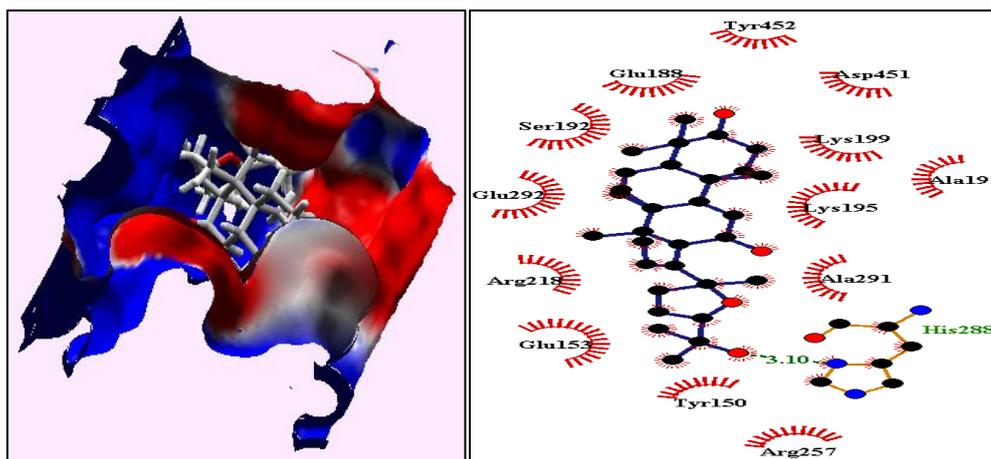


Figure 166: Fixation et interaction de (D1) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

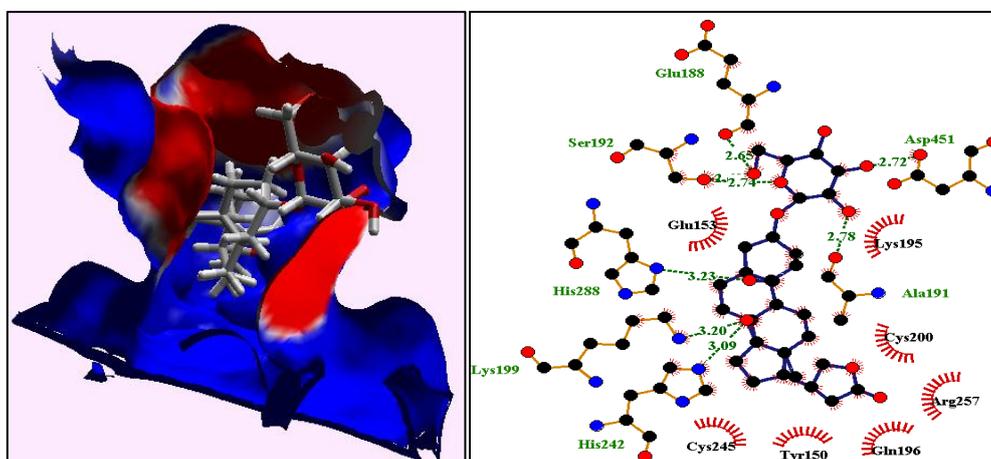


Figure 167: Fixation et interaction de (D2) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

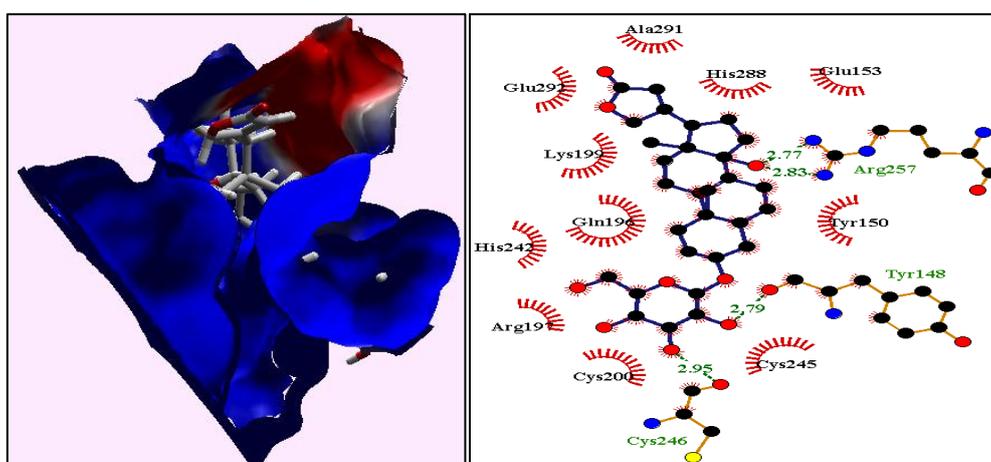


Figure 168: Fixation et interaction de (D3) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ● soufre, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

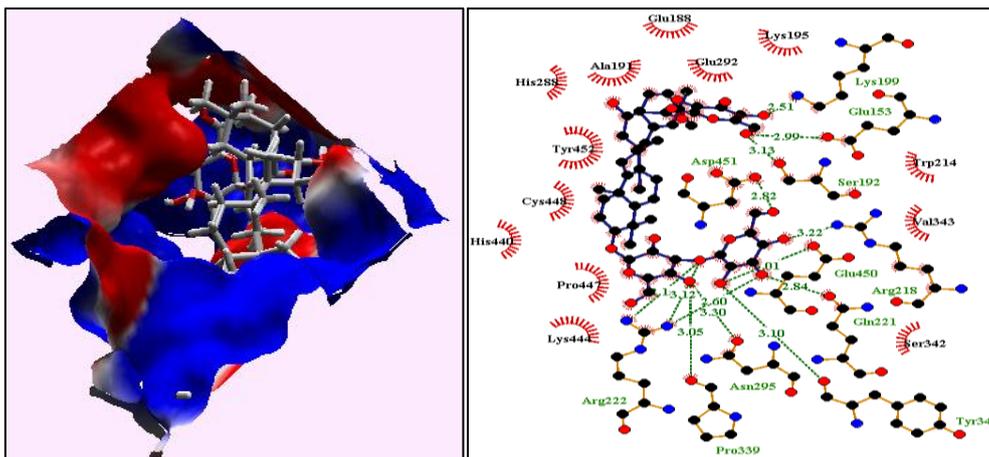


Figure 172: Fixation et interaction de (D7) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

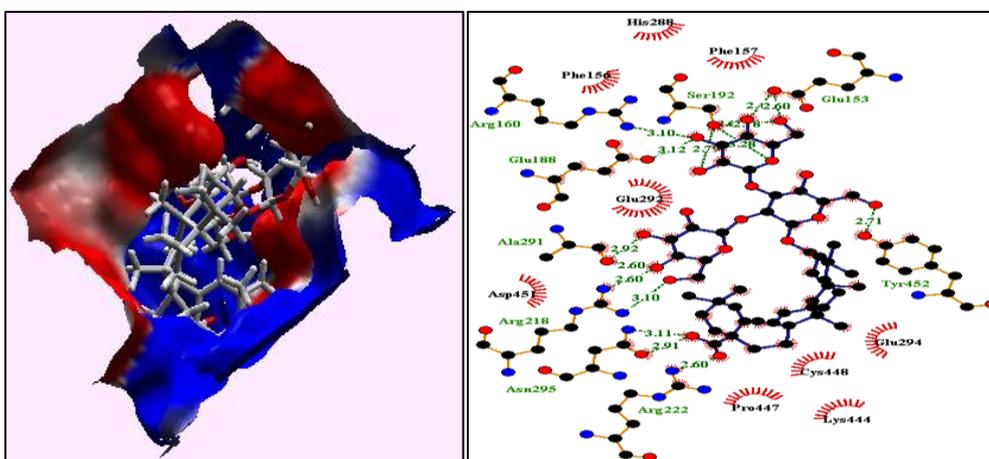


Figure 173: Fixation et interaction de (D8) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

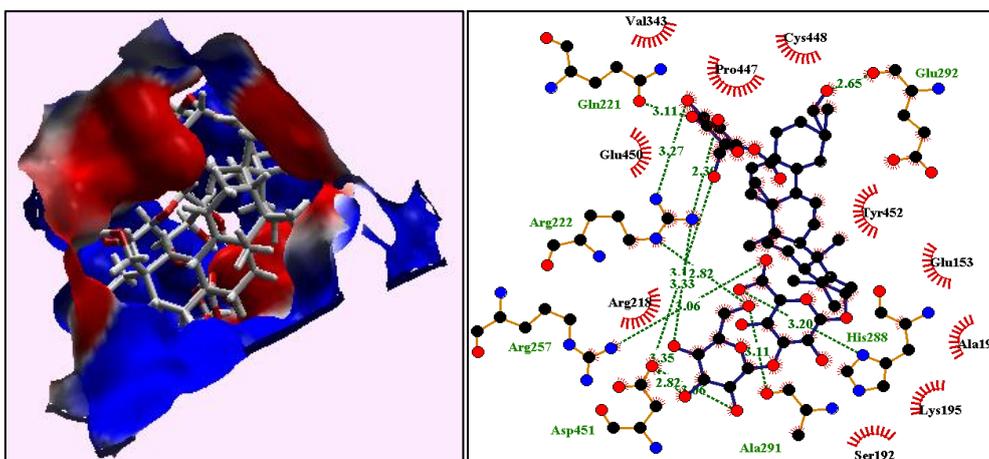


Figure 174: Fixation et interaction de (D9) au niveau du site I du HSA (code PDB : 2BXP) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

- **Tétraterpénoïdes**

Le ligand (**E1**) fixe dans le site I de HSA par la formation d'une liaison hydrophobe avec l'Arg218 (Figure 175).

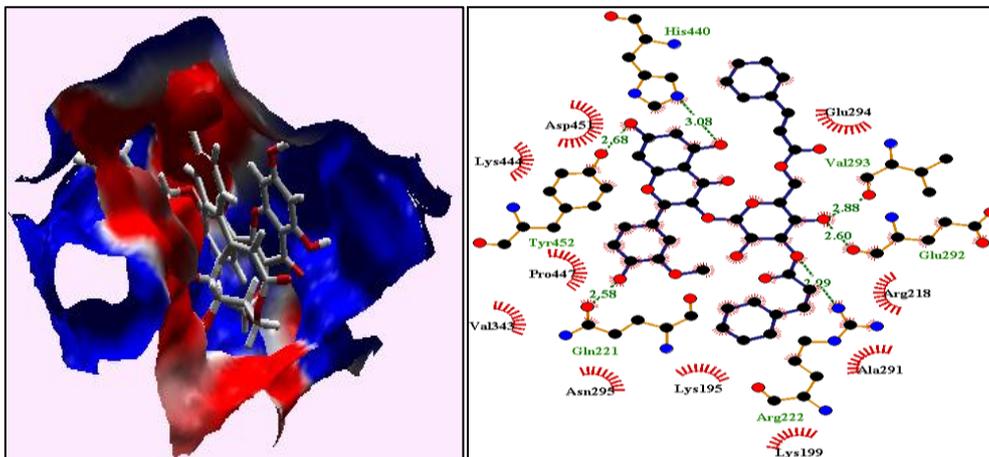


Figure 175: Fixation et interaction de (**E1**) au niveau du site I du HSA (code PDB : **2BXP**) (● carbone, ● oxygène, ● azote, ■■■■■ liaison d'hydrogène, ■■■■■ acide aminé).

Conclusion et perspectives

Le présent mémoire constitue une contribution à l'étude des interactions protéine-ligands, précisément des interactions entre les deux cibles protéiques, l'alpha amylase humaine pancréatique (HPA) (code PDB : **3BAJ**) et l'albumine plasmatique humaine (HSA) (code PDB : **2BXG**, **1H9Z**, **2BXN**, **2BXP**) et un groupe de terpénoïdes qui a été réalisée grâce à des techniques de modélisation moléculaire, notamment le docking. Pour réaliser cette tâche, divers logiciels sont utilisés, particulièrement Molegro Virtual Docker (MVD) (version 2013.6.0).

L'acarbose, Ibuprofène, R-énantiomère de warfarin, liodipamide, la phénylbutazone, tiré de la structure cristallographique 3D des complexes (**3BAJ**), (**2BXG**), (**1H9Z**), (**2BXN**), (**2BXP**) respectivement, sert de référence.

D'après les résultats qui sont recueillis à partir de ce travail nous pouvons sortir plusieurs conclusions :

Tous les métabolites secondaires étudiés dans ce travail peuvent être des inhibiteurs de HPA sauf les diterpènes : royleanone 12-methyl éther (**B2**), Iguestol (**B4**), Ferruginol (**B5**), Taxodione (**B6**), Viridone (**B7**), 7-oxoroyleanone-12-methyl éther (**B10**), Cryptojaponol (**B13**), Inuroyleanol (**B16**).

Les terpénoïdes 7-O-caffeoyl-sylvestroside I (**A1**), 7-O-(p-coumaroyl)-sylvestroside I (**A2**), Septemfidocide (**A3**), 7 α -acetoxyroyleanone-12-methyl éther (**B11**), Royleanone (**B12**), pyxinol (**D1**), Salsotetragonin (**D2**), Desglucouzarin (**D3**), 12-dehydroxyghalakinoside (**D4**), 3-O-[α -l-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-{ β -d-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-} β -d-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -d-glucuronopyranosyl]-sophoradiol (**D5**), Calendustellatoside A (**D6**), Calendustellatoside D (**D8**), Calendustellatoside E (**D9**) et le sesterpénoïde 5-methoxy- δ -tocotrienolic acide (**E1**) sont susceptibles d'être un inhibiteur pour HPA et un modifiant des paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétique des médicaments qui fixent sur les sites I et II de Sudlow.

Les diterpénoïdes Ferruginol (**B5**), labdane isomanool (**B9**), Horminone (**B14**) ne peuvent pas de modifier les paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétique des médicaments qui se fixent sur le site I de Sudlow, par contre les molécules Barreliol (**B1**), royleanone 12-methyl ether (**B2**), 7-epi-salvivoridinol (**B3**), Iguestol (**B4**), Ferruginol (**B5**), Taxodione (**B6**), Demethylinuroyleanol (**B8**), Cryptojaponol (**B13**), 7-acetylhorminone (**B15**),

Inuroyleanol (**B16**), 5-methoxy- δ -tocotrienolic acid (**C1**), Calendustellatoside B (**D7**) ne peuvent pas d'exercer le même effet.

Finalement, l'ensemble de ces résultats obtenus *in silico* ne constitue qu'une première étape dans la recherche des interactions entre ces trente terpénoïdes sélectionnés dans ce mémoire et l'alpha amylase pancréatique humaine (HPA) et l'albumine plasmatique humaine (HSA).

Notre perspective d'avenir est d'effectuer des études plus approfondies sur chaque molécule *in vitro* pour confirmer les résultats.

Des études plus approfondies *in vivo* sur les activités biologiques seraient nécessaires pour mieux comprendre le mécanisme d'action de ces molécules bioactives.

Références

Bibliographiques

- 1) ApS, M. (2011). Molegro Virtual Docker: User Manual, ApS: Aarhus, Denmark.
- 2) Bakir, M., Biggs, D. A., Lough, A., Mulder, W. H., Reynolds, W., & Porter, R. B. (2006). 7-acetyl-12-methoxyhorminone from Jamaican *Hyptis verticillata* (Labiatae). Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online, 62(1), o306-o308.
- 3) Berman, H. M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T. N., Weissig, H., Bourne, P. E. (2000). The protein data bank. Nucleic acids research, 28(1), 235-242.
- 4) Bhat, S., Kalyanaraman, P., Kohl, H., De Souza, N., & Fehlhäber, H.-W. (1975). Inuroyleanol and 7-ketoroyleanol, two novel diterpenoids of *Inula royleana* DC. Tetrahedron, 31(8), 1001-1004.
- 5) Bohlmann, F., Zdero, C., Hoffmann, E., Mahanta, P. K., & Dorner, W. (1978). Neue diterpene und sesquiterpene aus südafrikanischen *Helichrysum*-arten. Phytochemistry, 17(11), 1917-1922.
- 6) Boutaghane, N., Alabdul Magid, A., Abedini, A., Cafolla, A., Djeghim, H., Gangloff, S. C., Kabouche, Z. (2018). Chemical constituents of *Genista numidica* Spach aerial parts and their antimicrobial, antioxidant and antityrosinase activities. Natural product research, 1-7.
- 7) Brayer, G. D., Luo, Y., & Withers, S. G. (1995). The structure of human pancreatic α -amylase at 1.8 Å resolution and comparisons with related enzymes. Protein Science, 4(9), 1730-1742.
- 8) Çalis, I., Ersöz, T., Chulia, A. J., & Rüedi, P. (1992). Septemfidocide: a new bis-iridoid diglucoside from *Gentiana septemfida*. Journal of natural products, 55(3), 385-388.
- 9) Carter, D. C., & Ho, J. X. (1994). Structure of serum albumin Advances in protein chemistry (Vol. 45, pp. 153-203): Elsevier.
- 10) Chang, C.-I., Tseng, M.-H., & Kuo, Y.-H. (2005). Five new diterpenoids from the bark of *Taiwania cryptomerioides*. Chemical and pharmaceutical bulletin, 53(3), 286-289.
- 11) Chikhi, A., & Bensegueni, A. (2008). Comparative study of the efficiency of three protein-ligand docking programs. Journal of Proteomics and Bioinformatics, 1, 161-165.
- 12) Corbeil, C. R., Englebienne, P., & Moitessier, N. (2007). Docking ligands into flexible and solvated macromolecules. 1. Development and validation of FITTED 1.0. Journal of chemical information and modeling, 47(2), 435-449.

- 13) Croteau, R., & Johnson, M. A. (1985). Biosynthesis of terpenoid wood extractives. Biosynthesis and biodegradation of wood components, 379-439.
- 14) Curry, S. (2009). Lessons from the crystallographic analysis of small molecule binding to human serum albumin. Drug metabolism and pharmacokinetics, 24(4), 342-357.
- 15) Curry, S., Brick, P., & Franks, N. P. (1999). Fatty acid binding to human serum albumin: new insights from crystallographic studies. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids, 1441(2-3), 131-140.
- 16) Dou, H. (1976). L'Actualité Chimique: France.
- 17) Durand, G., & Beaudeau, J.-L. (2011). Biochimie médicale: Marqueurs actuels et perspectives: Lavoisier.
- 18) Espinoza, M., Santos, L. S., Theoduloz, C., Schmeda-Hirschmann, G., & Rodríguez, J. A. (2008). New gastroprotective ferruginol derivatives with selective cytotoxicity against gastric cancer cells. Planta medica, 74(8), 802.
- 19) Eddine, B. C., & Abderrahmane, 2014. étude in silico de la 5-lipoxygénase en tant qu'enzyme impliquées dans les maladies inflammatoires. (Thèse de Master en Biochimie, Option: Biochimie Moléculaire et Santé). Université Constantine1. Constantine, Algérie.
- 20) Fan, J., Sun, W., Wang, Z., Peng, X., Li, Y., & Cao, J. (2014). A fluorescent probe for site I binding and sensitive discrimination of HSA from BSA. Chemical Communications, 50(67), 9573-9576.
- 21) Fraga, B. M., Díaz, C. E., Guadaño, A., & González-Coloma, A. (2005). Diterpenes from *Salvia broussonetii* transformed roots and their insecticidal activity. Journal of agricultural and food chemistry, 53(13), 5200-5206.
- 22) Ghorab, H., Khettaf, A., Lehbili, M., Kabouche, A., Magid, A. A., Harakat, D., Kabouche, Z. (2017). A New Cardenolide and Other Compounds from *Salsola tetragona*. NATURAL PRODUCT COMMUNICATIONS, 12(1), 3-5.
- 23) Ghuman, J., Zunsain, P. A., Petitpas, I., Bhattacharya, A. A., Otagiri, M., & Curry, S. (2005). Structural basis of the drug-binding specificity of human serum albumin. Journal of molecular biology, 353(1), 38-52.
- 24) Gohar, A. A., El-Olemy, M., Abdel-Sattar, E., El-Said, M., & Niwa, M. (2000). Cardenolides and β -sitosterol glucoside from *Pergularia tomentosa* L. Natural Products Science, 6, 142-146.

- 25) Gumucio, D., Wiebauer, K., Caldwell, R., Samuelson, L., & Meisler, M. (1988). Concerted evolution of human amylase genes. *Molecular and cellular biology*, 8(3), 1197-1205.
- 26) Guy, C., Jean-Louis, G., & Nicolas, H. (2014). *Initiation à la rhéologie (4^{Éd.}): Bases théoriques et applications expérimentales: Lavoisier.*
- 27) Halperin, I., Ma, B., Wolfson, H., & Nussinov, R. (2002). Principles of docking: An overview of search algorithms and a guide to scoring functions. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 47(4), 409-443.
- 28) Hamed, A. I., Plaza, A., Balestrieri, M. L., Mahalel, U. A., Springuel, I. V., Oleszek, W., Piacente, S. (2006). Cardenolide glycosides from *Pergularia tomentosa* and their proapoptotic activity in Kaposi's sarcoma cells. *Journal of natural products*, 69(9), 1319-1322.
- 29) Harborne, A. (1998). *Phytochemical methods a guide to modern techniques of plant analysis: springer science & business media.*
- 30) Hartmann, T. (2007). From waste products to ecochemicals: fifty years research of plant secondary metabolism. *Phytochemistry*, 68(22-24), 2831-2846.
- 31) He, X. M., & Carter, D. C. (1992). Atomic structure and chemistry of human serum albumin. *Nature*, 358(6383), 209.
- 32) Hensch, M., Rüedi, P., & Eugster, C. H. (1975). Horminon, Taxochinon und weitere Royleanone aus 2 abessinischen *Plectranthus-Spezies (Labiatae)*. *Helvetica Chimica Acta*, 58(7), 1921-1934.
- 33) Hodgson, J. (2001). ADMET—turning chemicals into drugs. *Nature Biotechnology*, 19(8), 722.
- 34) Huang, M., Lu, J.-J., Huang, M.-Q., Bao, J.-L., Chen, X.-P., & Wang, Y.-T. (2012). Terpenoids: natural products for cancer therapy. *Expert opinion on investigational drugs*, 21(12), 1801-1818.
- 35) Imberty, A., & Pérez, S. (1994). Molecular modelling of protein-carbohydrate interactions. Understanding the specificities of two legume lectins towards oligosaccharides.
- 36) Imberty, A., Hardman, K. D., Carver, J. P., & Perez, S. (1991). Molecular modelling of protein-carbohydrate interactions. Docking of monosaccharides in the binding site of concanavalin A. *Glycobiology*, 1(6), 631-642.
- 37) Isogai, H., & Hirayama, N. (2013). *In silico* prediction of interactions between site II on human serum albumin and profen drugs. *ISRN pharmaceutics*, 2013.

- 38) Japan, A. R. S. o. (1988). Handbook of amylases and related enzymes: their sources, isolation methods, properties and applications: Pergamon.
- 39) Kabouche, A., Kabouche, Z., Öztürk, M., Kolak, U., & Topçu, G. (2007). Antioxidant abietane diterpenoids from *Salvia barrelieri*, Food chemistry, 102(4), 1281-1287
- 40) Kanchanapoom, T., Kasai, R., & Yamasaki, K. (2002). Iridoid and phenolic diglycosides from *Canthium berberidifolium*. Phytochemistry, 61(4), 461-464.
- 41) Katti, S. B., Rüedi, P., & Eugster, C. H. (1982). Diterpenoide Chinomethane, vinyloge Chinone und ein Phyllocladan-Derivat aus *Plectranthus purpuratus* HARV.(Labiatae). Helvetica Chimica Acta, 65(7), 2189-2197.
- 42) Kenny, A. J., & Turner, A. (1987). Mammalian ectoenzymes: Sole distributors for the USA and Canada, Elsevier Science Pub. Co.
- 43) Keshavarz, F., Alavianmehr, M. M., & Yousefi, R. (2013). Molecular dynamics simulation and docking studies on the binding properties of several anticancer drugs to human serum albumin. Molecular Biology Research Communications, 1(2), 65-73.
- 44) Khenaka, K. (2011). Eff et de diverses plantes médicinales et de leurs huiles essentielles sur la méthanogénèse ruminale chez l'ovin.
- 45) Kolak, U., Kabouche, A., Öztürk, M., Kabouche, Z., Topçu, G., & Ulubelen, A. (2009). Antioxidant diterpenoids from the roots of *Salvia barrelieri*. Phytochemical analysis, 20(4), 320-327.
- 46) Kolak, U., TOPÇU, G., Birteksöz, S., Ötük, G., & Ulubelen, A. (2005). Terpenoids and steroids from the roots of *Salvia blepharochlaena*. Turkish Journal of Chemistry, 29(2), 177-186.
- 47) Kragh-Hansen, U. (2013). Molecular and practical aspects of the enzymatic properties of human serum albumin and of albumin–ligand complexes. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects, 1830(12), 5535-5544.
- 48) Kupchan, S. M., Karim, A., & Marcks, C. (1968). Tumor inhibitors. XXXIV. Taxodione and taxodone, two novel diterpenoid quinone methide tumor inhibitors from *Taxodium distichum*. Journal of the American Chemical Society, 90(21), 5923-5924.
- 49) Lanzotti, V. (2013). Diterpenes for therapeutic use. Natural Products: Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes, 3173-3191.
- 50) Lehbili, M., Magid, A. A., Hubert, J., Kabouche, A., Voutquenne-Nazabadioko, L., Renault, J.-H., Gangloff, S. C. (2018). Two new bis-iridoids isolated from *Scabiosa*

- stellata* and their antibacterial, antioxidant, anti-tyrosinase and cytotoxic activities. *Fitoterapia*, 125, 41-48.
- 51) Liu, Y., Wang, L., Jung, J. H., & Zhang, S. (2007). Sesterterpenoids. *Natural product reports*, 24(6), 1401-1429.
- 52) Lovkova, M. Y., Buzuk, G., Sokolova, S., & Kliment'eva, N. (2001). Chemical features of medicinal plants. *Applied Biochemistry and Microbiology*, 37(3), 229-237.
- 53) Ludwiczuk, A., Skalicka-Woźniak, K., & Georgiev, M. (2017). *Terpenoids Pharmacognosy* (pp. 233-266): Elsevier.
- 54) Magid, A., & Sophie, C. (2017). Oleanane-type triterpene saponins from *Calendula stellata*. *Phytochemistry*.
- 55) Malecky, M. (2008). *Métabolisme des terpénoïdes chez les caprins*. Paris, AgroParisTech.
- 56) Malleda, C., Ahalawat, N., Gokara, M., & Subramanyam, R. (2012). Molecular dynamics simulation studies of betulinic acid with human serum albumin. *Journal of molecular modeling*, 18(6), 2589-2597.
- 57) Marieb, E., & Hoehn, K. (2014). *Anatomie et physiologie humaines: Livre+ eText+ plateforme numérique MonLab-Licence étudiant 60 mois*: Pearson Education France.
- 58) Maurus, R., Begum, A., Williams, L. K., Fredriksen, J. R., Zhang, R., Withers, S. G., & Brayer, G. D. (2008). Alternative catalytic anions differentially modulate human α -amylase activity and specificity. *Biochemistry*, 47(11), 3332-3344.
- 59) Maya, B. M., Abedini, A., Gangloff, S. C., Kabouche, A., Kabouche, Z., & Voutquenne-Nazabadioko, L. (2017). A new δ -tocotrienolic acid derivative and other constituents from the cones of *Cedrus atlantica* and their *in vitro* antimicrobial activity. *Phytochemistry Letters*, 20, 252-258.
- 60) Mostafa, M. (2008). *The metabolism of terpenoides in caprins*. AgroParisTech.
- 61) Mukhopadhyay, C. S., Choudhary, R. K., & Iquebal, M. A. (2017). *Basic Applied Bioinformatics*: John Wiley & Sons.
- 62) Nazaruk, J., & Borzym-Kluczyk, M. (2015). The role of triterpenes in the management of diabetes mellitus and its complications. *Phytochemistry Reviews*, 14(4), 675-690.
- 63) Nishide, T., Emi, M., Nakamura, Y., & Matsubara, K. (1986). Corrected sequences of cDNAs for human salivary and pancreatic α -amylases. *Gene*, 50(37), 1-372.

- 64) Paseshnichenko, V. (1987). Biosintez i biologicheskaya aktivnost' rastitel'nykh terpenoidov i steroidov (Biosynthesis and Biological Activity of Plant Terpenoids and Steroids). Itogi Nauki Tekhn., Ser. Biol. Khim.
- 65) Petitpas, I., Bhattacharya, A. A., Twine, S., East, M., & Curry, S. (2001). Crystal structure analysis of warfarin binding to human serum albumin anatomy of drug site I. Journal of Biological Chemistry, 276(25), 22804-22809.
- 66) Petsko, G. A., Ringe, D., Sanlaville, M. C., & Charmot, M. D. (2008). Structure et fonction des protéines: De Boeck Supérieur.
- 67) Prakash, V. (2017). Terpenoids as source of anti-inflammatory compounds. Asian J Pharm Clin Res, 10(3), 68-76.
- 68) Rubin, M. G. (2006). Peelings chimiques: Elsevier Masson.
- 69) Sato, H., Chuang, V. T. G., Yamasaki, K., Yamaotsu, N., Watanabe, H., Nagumo, K., Hirono, S. (2014). Differential effects of methoxy group on the interaction of curcuminoids with two major ligand binding sites of human serum albumin. PloS one, 9(2), e87919.
- 70) Singh, G. (2007). Chemistry of terpenoids and carotenoids (Vol. 3): Discovery Publishing House.
- 71) Stewart, J. J. (1990). MOPAC manual. A general molecular orbital package: FRANK J SEILER RESEARCH LAB UNITED STATES AIR FORCE ACADEMY CO.
- 72) Strømgaard, K., & Nakanishi, K. (2004). Chemistry and biology of terpene trilactones from *Ginkgo biloba*. Angewandte Chemie International Edition, 43(13), 1640-1658.
- 73) TAHRAOUI, F. Z. Contribution à l'étude phytochimique et activités antioxydante d'extraits de *Pituranthos scoparius* (*Guezzah*) par la méthode de réduction du fer: FRAP.
- 74) Truscheit, E., Frommer, W., Junge, B., Müller, L., Schmidt, D. D., & Wingender, W. (1981). Chemistry and biochemistry of microbial α -glucosidase inhibitors. Angewandte Chemie International Edition in English, 20(9), 744-761.
- 75) Ulubelen, A., Öksüz, S., Kolak, U., Bozok-Johansson, C., Çelik, C., & Voelter, W. (2000). Antibacterial diterpenes from the roots of *Salvia viridis*. Planta medica, 66(05), 458-462.
- 76) Vieth, M., Hirst, J. D., Kolinski, A., & Brooks III, C. L. (1998). Assessing energy functions for flexible docking. Journal of Computational Chemistry, 19(14), 1612-1622.

- 77) Wang, L., Yang, B., Lin, X.-P., Zhou, X.-F., & Liu, Y. (2013). Sesterterpenoids. *Natural product reports*, 30(3), 455-473.
- 78) Wenkert, E., de Paiva Campello, J., McChesney, J. D., & Watts, D. J. (1974). Diterpenes of *Podocarpus ferrugineus* bark. *Phytochemistry*, 13(11), 2545-2549.
- 79) Yamamoto, T. (1988). *Handbook of amylases and related enzymes*. by The Amylase Research Society of Japan, Pergamon Press, Oxford, 40-44.
- 80) YOSIOKA, I., YAMAUCHI, H., & KITAGAWA, I. (1972). Lichen triterpenoids. V. On the neutral triterpenoids of *Pyxine endochrysin* nyl. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 20(3), 502-513.
- 81) Yousuf, S., Khan, K. M., Salar, U., Chigurupati, S., Muhammad, M. T., Wadood, A., . . . Perveen, S. (2018). 2'-Aryl and 4'-arylidene substituted pyrazolones: As potential α -amylase inhibitors. *European journal of medicinal chemistry*, 159, 47-58.

Annexes

Annexe I

Annexe I: Liste des vingt acides aminés de base.

Acide aminé	Code en 3 lettres	Code à 1 lettre
Acides aminés non-polaire		
Glycine	Gly	G
Alanine	Ala	A
Valine	Val	V
Leucine	Leu	L
Isoleucine	Ile	I
Méthionine	Met	M
Proline	Pro	P
Phénylalanine	Phe	F
Tryptophane	Try	W
Acides aminés polaire		
Sérine	Ser	S
Cystéine	Cys	C
Asparagine	Asn	N

Annexe II (suite): Liste des vingt acides aminés de base.

Glutamine	Gln	Q
Lysine	Lys	K
Arginine	Arg	R
Thréonine	Thr	T
Acide aspartique	Asp	D
Acide glutamique	Glu	E
Tyrosine	Tyr	Y
Histidine	His	H

Annexe II

Annexe II : Résidus resynthétisées à la préparation des protéines.

Code PDB	Les résidus resynthétisées
3BAJ	Leu496.
2BXG	<p><u>Chaîne A</u></p> <p>Lys12, Leu31, Lys51, Val54, Asp56, Glu60, Leu80, Arg81, Glu82, Thr83, Tyr84, Gln94, Gln95, Glu97, Arg98, Gln104, Arg114, Leu115, Tyr161, Lys174, Lys190, Lys205, Glu227, Lys274, Leu275, Lys276, Glu280, Glu294, Lys313, Lys317, Glu321, Lys359, Asp365, Glu376, Gln390, Gln397, Lys436, Lys439, Lys466, Glu505, Phe509, His510, Lys519, Glu520, Gln522, Lys524, Leu532, Lys536, Lys538, Lys541, Lys545, Met548, Phe551, Lys560, Asp562, Lys564, Glu565, Thr566, Phe568, Leu575, Val576, Gln580.</p> <hr/> <p><u>chaîne B</u></p> <p>Lys12, Leu31, Gln33, Lys51, Val54, Glu60, Leu74, Leu80, Thr83, Tyr84, Glu86, Lys93, Gln104, Arg114, Leu115, Arg117, Asp121, His128, Lys137, Arg160, Gln170, Lys174, Leu178, Leu179, Lys181, Arg186, Lys190, Gln204, Lys225, Glu230, Ile264, Leu275, Lys276, Glu294, Glu297, Asp301, Lys313, Lys317, Lys359, Asp365, Lys378, Lys389, Lys402, Lys436, Lys439, Glu442, Lys444, Lys466, Glu505, His510, Ile513, Thr515, Glu518, Lys519, Lys524, Lys536, Lys538, Lys541, Lys545, Phe551, Asp562, Lys564, Glu565, Thr566, Glu570, Lys573, Lys574, Leu575, Val576.</p>
1H9Z	His3, Gln94, Glu119, Lys199, Gln204, Lys240, Glu280, Lys313, Glu465, Lys466, Lys524, Leu585.

Annexe II (suite) : Résidus resynthétisées à la préparation des protéines.

2BXN His3, Lys4, Lys41, Lys64, Glu82, Asn109, Glu119, Lys162, Glu184, Gln204, Lys225, Lys276, Glu277, Glu294, Asp301, Lys313, Lys359, Lys372, Lys378, Gln390, Arg410, Lys432, Lys436, Gln459, Lys466, Lys519, Arg521, Lys524, Lys536, Lys545, Asp549, Glu556, Lys557, Lys560, Asp562, Lys564, Glu570, Lys573, Gln580.

2BXP Lys4, Lys41, Glu82, Asp108, Asn109, Arg197, Lys199, Gln204, Glu244, Lys276, Asp301, Lys313, Lys359, His367, Glu368, Lys372, Lys389, Lys402, Lys444, Lys466, Lys519, Lys524, Lys536, Lys541, Asp549, Glu556, Lys557, Asp562, Lys564, Glu570, Lys573.

Annexe III

Annexe III: Quelques détails sur les complexes cristallographiques utilisés après préparation.

Complexe cristallographique	Nombre des unités	Nombre des résidus	Nombre des atomes
3BAJ	Monomère (chaîne A)	496	7650
2BXG	Dimère	1164	18236
	(chaîne A)	582	9118
	(chaîne B)	582	9118
1H9Z	(chaîne A)	585	9185
2BXN	Monomère (chaîne A)	584	9183
2BXP	Monomère (chaîne A)	583	9176

Annexe IV

Annexe IV: Paramètres utilisés pour le docking moléculaire avec MVD.

Paramètre	Valeur
Search Space Setup	
Radius (Å)	15
Cavity Detection	
Molecular surface	Expended Van der Waals
Max number of cavities	5
Minimum cavity volume	10
Maximum cavity volume	10000
Probe size	1.20
Max number of ray checks	16
Min number of ray hits	12
Grid resolution	0.80
Molecule included	La protéine (chaîne A)
Docking wizard	
Scoring function	MolDock Score [GRID]

Annexe IV (suite): Paramètres utilisés pour le docking moléculaire avec MVD.

Ligand evaluation	Internal ES, Internal HBond, Sp2-Sp2 Torsions
Algorithm	MolDock SE
Number of runs	20
After docking	Energy Minimisation, Optimise H-Bonde
Max itérations	1500
Max population size	50
Energy threshold	100.00
Tries : Min	10
Tries : Quick	10
Tries : Max	30
Simplex Evolution : Max steps	300
Simplex Evolution : Neighbour distance factor	1.00

Annexe V

Annexe V: Poses obtenues après le redocking de l'acarbose avec l'alpha amylase
pancréatique humaine (le code PDB : **3BAJ**).

Pose	MolDockScore	Interaction	RMSD	liaisons-H
18	-250.699	-152.203	2.62008	-14.6555
02	-247.031	-146.390	4.85230	-25.5061
10	-242.291	-135.620	1.83821	-15.0284
14	-240.541	-127.683	1.63323	-15.0284
01	-236.966	-126.074	4.70694	-24.1011
15	-236.841	-139.090	5.02292	-19.2374
12	-236.338	-45.7550	3.11344	-19.4218
03	-229.342	-104.703	5.01031	-14.7794
06	-222.812	-90.2236	9.15580	-24.5769
05	-220.725	-117.575	8.81351	-19.9957
13	-218.708	-109.340	11.2521	-11.3747
16	-216.515	-68.4306	10.8574	-20.6036
04	-215.195	-110.934	4.49097	-21.8952

Annexe V (suite): Poses obtenues après le redocking de l'acarbose avec l'alpha amylase
pancréatique humaine (le code PDB : **3BAJ**).

08	-214.578	-68.6351	10.2334	-27.5963
11	-212.299	-109.307	3.29410	-16.0979
19	-209.631	-101.180	6.66830	-14.2608
09	-201.524	-60.7280	3.81988	-13.2470
00	-201.932	-105.926	5.22119	-20.1116
07	-195.908	-106.148	4.77217	-21.1136
17	-166.035	-89.2494	9.72861	-25.2981

Annexe VI

Annexe VI: Poses obtenues après le redocking d'ibuprofène avec HSA (le code PDB : **2BXG**).

Pose	MolDockScore	Interaction	RMSD	liaisons-H
16	-94.5413	-75.1307	5.96570	0
00	-93.4765	-78.7651	1.44883	-4.542990
06	-91.8153	1.95051	5.13018	0
02	-89.4723	-71.3838	2.19418	-2.983150
12	-88.5809	-75.8456	1.10902	-5.671730
07	-87.7394	-74.8911	2.18569	-7.261660
03	-87.5651	-69.5182	3.42468	-0.729011
08	-86.5369	-72.3546	6.77954	0
04	-86.2248	-72.7551	6.58965	0
01	-84.4533	-73.068	6.15911	0
18	-83.7714	-55.8102	2.17240	-1.533160
15	-82.8001	-71.5918	6.35720	0
09	-82.1944	-68.7494	1.98199	-2.544270

Annexe VI (suite): Poses obtenues après le redocking d'ibuprofène avec HSA (le code PDB : **2BXG**).

14	-82.0998	-68.1358	1.93217	-6.761060
11	-81.9938	-66.8136	6.32266	0
10	-81.9912	-62.2688	1.85705	-3.813160
17	-80.9563	-66.8632	2.71634	-0.0933042
05	-80.9344	-65.7096	1.97445	-0.304309
13	-74.8326	-64.4544	4.15620	-3.060040
19	-70.3511	-62.5677	6.52362	0

Annexe VII

Annexe VII: Poses obtenues après le redocking de R énantiomère de warfarin avec HSA (le code PDB : **1H9Z**).

Pose	MolDockScore	Interaction	RMSD	liaisons-H
02	-111.447	-65.3129	7.39902	-4.13532
08	-110.416	-92.1755	1.17323	-2.64523
00	-102.482	-83.4941	6.40125	-6.44366
03	-101.415	-83.2032	8.79922	-6.44366
07	-100.240	80.6909	9.10266	-6.35446
06	-99.4842	-82.5448	8.00474	-7.20647
14	-98.9129	-83.3380	8.80251	-1.79979
04	-98.6028	-65.7575	6.2976	-2.266823
13	-98.5330	82.2589	11.9641	-7.90278
11	-98.3775	-79.6499	6.73690	-2.56291
18	-97.0957	-83.4881	2.24227	-2.49500
01	-97.0811	-69.7778	6.07628	-2.24544
19	-94.5555	-76.5343	7.53935	-3.27569

Annexe VII (suite): Poses obtenues après le redocking de R énantiomère de warfarin avec
HSA (le code PDB : **1H9Z**).

16	-91.1178	-72.6278	6.55312	-2.59465
17	-88.7658	-68.7170	7.17713	-2.50000
09	-88.5158	-72.3378	9.11471	-3.89335
12	-88.1566	-72.3101	9.04936	-3.37995
15	-85.8915	-71.8276	9.68746	-5.16681
05	-81.4309	-66.8643	7.26126	-4.24196
10	-77.4747	-62.0570	8.23786	-7.63577

Annexe VIII

Annexe VIII: Poses obtenues après le redocking de Iodipamide avec HSA (le code PDB : **2BXN**).

Pose	MolDockScore	Interaction	RMSD	liaisons-H
15	-160.339	-108.890	7.63828	-1.24193
07	-159.771	-106.348	3.90202	-2.10895
06	-159.007	-79.8257	7.46544	-3.52058
02	-153.332	-100.261	1.64132	-3.55726
10	-150.709	-99.7900	5.96130	-1.07269
01	-148.684	-103.764	5.28851	-3.97308
19	-147.927	-83.7991	6.80953	-3.05115
08	-147.606	-80.0943	5.68056	-4.87137
17	-145.425	-104.645	3.16502	-2.33626
09	-143.641	-95.5264	5.75296	-6.67040
03	-142.025	-91.8069	2.36294	-2.51045
05	-141.816	-90.9652	5.33416	-2.14208
18	-137.842	-26.7837	6.45729	-3.31542

Annexe VIII (suite): Poses obtenues après le redocking de lodipamide avec HSA (le code PDB : **2BXN**).

04	-133.565	-72.0206	8.31231	-3.40411
14	-132.558	-73.6110	9.33479	-7.15497
13	-130.971	-75.6218	5.82218	-3.27123
12	-130.706	-88.9715	5.65519	-2.50000
11	-130.500	-85.6745	6.53994	-2.54928
00	-128.675	-45.9806	8.56071	-2.99742
16	-119.737	-71.0976	9.13562	-8.51689

Annexe IX

Annexe IX: Poses obtenues après le redocking de phénylbutazone avec HSA (le code PDB : **2BXP**).

Pose	MolDockScore	Interaction	RMSD	liaisons-H
01	-119.659	-88.06662	0.901013	-3.338320
16	-118.932	-89.33299	0.870425	-2.613840
04	-111.933	-86.26600	1.316870	-3.153680
03	-110.612	-80.07670	9.404600	-2.500000
05	-107.069	-73.63000	9.523030	-0.651437
00	-104.609	-81.10600	9.554410	-2.212490
12	-103.034	-65.60030	8.924030	0000000
02	-102.839	-70.48430	5.129630	-0.298174
06	-102.531	-57.69720	8.792640	-1.781520
10	-101.326	-70.40670	8.085340	-2.451700
09	-98.9713	-64.23590	8.968700	-0.519947
15	-98.6025	-56.06210	8.415320	-0.577528
08	-98.4955	-57.88620	2.134200	-0.422560

Annexe IX (suite): Poses obtenues après le redocking de phénylbutazone avec HSA (le code PDB : **2BXP**).

11	-98.0369	-61.70570	8.481500	-0.304546
19	-96.6274	-69.02310	11.75760	-2.134510
17	-96.3695	-54.39160	9.400300	-2.036230
13	-95.0566	-64.17000	4.961090	-1.697270
07	-92.6772	-68.42510	8.107300	-0.419208
14	-88.7626	-65.97020	8.174500	-3.443490
18	-84.2966	-57.47510	6.670780	-2.500000

Annexe X

Annexe X: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HPA – monoterpènes (**A1**, **A2**, **A3**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe.

Ligand	Type de liaison	Résidus (Distance Å)
(A1)	Hydrogène	Ala106 (3.26), Tyr151 (2.48), Thr163*(2.44) , Glu233 (2.77) (2.78) (3.00) , His299 (3.05) , Asp300 (2.84) , His305 (3.85).
	Hydrophobe	Trp59, Trp58, Tyr62, Gln63 , Gly104, Val107, Leu162, Gly164, Leu165, Asp197 , Ala198, Lys200 , His201 , Val234, Ile235, Gly306.
(A2)	Hydrogène	Gln63 (2.61) , Asn105 (2.84) (2.74), Ala106 (3.00), Asp197 (2.28) , Glu240 (2.89) , His299 (2.97) , Asp300 (2.5) (2.72) (2.84) , His305 (2.90).
	Hydrophobe	Trp58, Trp59 , Tyr62, His101 , Gly104, Tyr151, Leu162, Thr163 , Gly164, Leu165, Ala198, Lys200 , His201 , Glu233 , Ile235.
(A3)	Hydrogène	Gln63 (2.73) , Tyr151 (2.78), Thr163 (2.68) , Lys200 (3.23) , His201 (3.10) , Glu233 (2.54) , Ile235 (3.14), His305 (2.88), Asp356 (2.61).
	Hydrophobe	Trp59 , Leu162, Leu165, Ala198, Val234, Trp357.

*Caractère gras : Les résidus de site de fixation de HPA.

Annexe XI

Annexe XI : Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HPA– diterpénoides (**B1**, **B2**,...,**B16**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe.

Ligand	Type de liaison	Résidus (Distance Å)
(B1)	Hydrogène	Thr163*(2.87) .
	Hydrophobe	Trp58, Trp59 , Tyr62, Gln63 , Leu165, Asp197 , Asp300 , His305.
(B2)	Hydrophobe	Trp58, Trp59 , Gln63 , His101 , Thr163 , Leu165, Asp197 , His299 , Asp300 .
(B3)	Hydrogène	His101 (3.23) .
	Hydrophobe	Trp58, Trp59 , Tyr62, Gln63 , Leu162, Thr163 , Leu165, Asp197 , Ala198, His299 , Asp300 .
(B4)	Hydrophobe	Trp58, Trp59 , Tyr62, Gln63 , His101 , Leu165, Asp197 , His299 , His305
(B5)	Hydrogène	Gln63 (2.60) .
	Hydrophobe	Trp59 , Tyr62, His101 , Thr163 , Leu165, Asp197 , Ala198, Glu233 , Asp300 .
(B6)	Hydrophobe	Trp58, Tyr62, His101 , Leu162, Asp197 , Ala198, Lys200 , His201 , Glu233 , Val234, Ile235, His299 , Asp300 .

Annexe XI (suite) : Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HPA– diterpénoides (**B1**, **B2**,...,**B16**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe.

(B7)	Hydrogène	Tyr151 (3.11).
	Hydrophobe	Trp58, Tyr62, Leu162, Arg195, Ala198, Lys200 , His201 , Glu233 , Ile235, His299 , Asp300 , His305.
(B8)	Hydrogène	Trp59 (2.81) (2.97) , Gln63 (2.54) , Thr163 (2.60) (2.61) .
	Hydrophobe	Tyr62, His101 , leu162, Leu165, Asp197 , Ala198, Asp300 .
(B9)	Hydrogène	His201 (2.75) .
	Hydrophobe	Trp58, Trp59 , Tyr62, leu162, Leu165, Asp197 , Ala198, Glu233 , Ile235, His299 , Asp300 .
(B10)	Hydrophobe	Trp58, Tyr62, Tyr151, leu162, Asp197 , ALA198, Lys200 , His201 , Glu233 , Ile235, Asp300 .
(B11)	Hydrogène	Lys200 (2.57) , Ile235 (2.63), Ala307 (2.82).
	Hydrophobe	Tyr151, Leu162, Ala198, His201 , Glu233 , Val234, Glu240 , Asp300 , His305, Gly306.
(B12)	Hydrogène	Asp197 (2.73) .

Annexe XI (suite): Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HPA– diterpénoides (**B1**, **B2**,...,**B16**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe.

	Hydrophobe	Trp58, Trp59 , Tyr62, Gln63 , His101 , Thr163 , Leu165, Arg195, Glu233 , His299 , Asp300 .
(B13)	Hydrophobe	Trp58, Trp59 , Tyr62, Gln63 , Thr163 , Leu165, Asp300 , His305.
(B14)	Hydrogène	Asp197 (2.83) .
	Hydrophobe	Trp58, Trp59 , Tyr62, Gln63 , His101 , Thr163 , Leu165, Glu233 , His299 , Asp300 .
(B15)	Hydrogène	Asp300 (2.84) , His305 (3.08).
	Hydrophobe	Trp58, Trp59 , Tyr62, Gln63 , His101 , Thr163 , Leu165, Asp197 , His299 .
(B16)	Hydrogène	Asp300 (2.87) .
	Hydrophobe	Trp58, Trp59 , Tyr62, Gln63 , His101 , Leu162, Thr163 , Leu165, Asp197 , His299 , His305.

*Caractère gras : Les résidus de site de fixation de HPA.

Annexe XII

Annexe XII: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HPA – sesterpénoides (**C1**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe.

Ligand	Type de liaison	Résidus (Distance Å)
(C1)	Hydrogène	Lys200*(3.23).
	Hydrophobe	Trp58, Trp59 , Tyr62, Gln63 , Tyr151, Leu162, Thr163 , Ala198, His201 , Glu233 , Ile235, Asp300 , His305.

*Caractère gras : Les résidus de site de fixation de HPA.

Annexe XIII

Annexe XIII: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HPA – triterpénoïdes (**D1**, **D2**,..., **D9**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe.

Ligand	Type de liaison	Résidus (Distance Å)
(D1)	Hydrogène	Trp59*(2.98) , Asp300 (2.84) (2.93) , His305 (2.84) (3.29).
	Hydrophobe	Trp58, Tyr62, Gln63 , Leu162, Thr163 , Asp197 .
(D2)	Hydrogène	Tyr151 (2.89), Thr163 (2.75) , Lys200 (3.03) (3.19) , His201 (2.79) (3.30) , Glu233 (2.60) , Ile235 (2.92) (3.24), Asp300 (2.84) , His305 (2.60) (2.72).
	Hydrophobe	Trp58, Tyr62, Gln63 , Leu162, Leu165, Ala198.
(D3)	Hydrogène	Tyr62 (3.28), Thr163 (2.84) (2.96) , (3.25) , Ile235 (2.75), Asp300 (2.60) .
	Hydrophobe	Trp59 , Gln63 , Leu162, Leu165, Asp197 , Ala198, Lys200 , His201 , Glu233 , Val234, His305.
(D4)	Hydrogène	Trp59 (2.42) , Gln63 (2.74) , Thr163 (2.10) (2.60) , Arg195 (3.13), Asp300 (2.84) , His305 (2.84) (3.11).
	Hydrophobe	Tyr62, Leu162, Leu165, Asp197 .

Annexe XIII (suite): Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HPA – triterpénoïdes (D1, D2, ..., D9)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe.

(D5)	Hydrogène	Trp59 (2.17) , Ile148 (2.60), Tyr151 (2.52) (2.71), Asp300 (2.84) , His305 (2.55) (2.60) (3.15).
	Hydrophobe	Glu60, Tyr62, Gln63 , Leu162, Leu165, Asp197 , Ala198, His201 , Glu233 , Ile235, Ala307.
(D6)	Hydrogène	His201 (2.91) (3.06) , Glu233 (2.59) , Asp300 (2.84) (2.76) , Gly304 (2.10) (2.84), His305 (2.69) (2.84), Ala307 (3.03), Asp356 (2.62) (2.98).
	Hydrophobe	Trp59 , Tyr62, Tyr151, Leu162, Thr163 , Leu165, Ala198, Ile235, Gly306, Trp357.
(D7)	Hydrogène	Asn105 (3.03), Tyr151 (2.98), Thr163 (3.03) (3.10) (3.24) (3.30) , Lys200 (2.67) , Glu240 (2.80) (3.12) .
	Hydrophobe	Trp59 , Tyr62, Gly104, Leu162, Gly164, Leu165, His201 , Glu233 , Ile235, Asp300 , His305, Gly306, Ala307.
(D8)	Hydrogène	Trp59 (3.16) , Asp300 (3.01) , Gly304 (3.10), Asn352 (3.02) (3.13), Asp356 (2.60) (3.03).

Annexe XIII (suite): Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HPA – triterpénoïdes (D1, D2, ..., D9)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe.

	Hydrophobe	Pro54, Tyr62, Gln63 , His101 , Leu162, Thr163 , Leu165, Asp197 , Glu233 , His305, Asp353, Val354, Trp357.
(D9)	Hydrogène	Gln63 (3.11) , Ile148 (2.65), Thr163 (2.67) (3.10) , Asp300 (2.84) , Gly304 (2.60) (2.65), His305 (2.84) (3.02).
	Hydrophobe	Trp59 , Trp62, Trp151, Leu162, Leu165.

*Caractère gras : Les résidus de site de fixation de HPA.

Annexe XIV

Annexe XIV: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HPA – tètaterpenoïdes (**E1**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe.

Ligand	Type de liaison	Résidus (Distance Å)
(E1)	Hydrogène	Gln63*(3.10) , Asp197 (2.75) , Ala198 (3.23), Glu233 (2.45) , Asp300 (2.84) , His305 (2.84) (3.10) (3.22).
	Hydrophobe	Trp58, Trp59 , Tyr62, Leu162, Arg195, Lys200 , His201 , Ile235, His299 , Asp356, Trp357.

*Caractère gras : Les résidus de site de fixation de HPA.

Annexe XV

Annexe XV: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**2BXG**) – monoterpènes (**A1**, **A2**, **A3**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site II.

Ligand	Type de liaison	Résidus (Distance Å)
(A1)	Hydrogène	Ile388 (3.09), Asn391 (2.98), Cys392 (3.33), Tyr411*(2.98) , Lys414 (3.29) , Ser489 (3.05) , Leu491 (2.61), Glu492 (2.56).
	Hydrophobe	Leu387, Leu407, Arg410 , Leu430, Val433, Gly434, Cys438, Ala449, Leu453, Leu457, Arg485, Pro486, Cys487, Phe488, Ala490.
(A2)	Hydrogène	Arg410 (2.09) , Leu491 (2.36), Glu492 (2.78) (3.02) (3.31).
	Hydrophobe	Glu383, Leu387, Ser387, Gln390, Asn391, Cys392, Phe395, Phe403, Leu407, Tyr411 , Lys414 , Leu430, Gly434, Cys438, Ala449, Leu457, Arg485, Pro486, Ser489 .
(A3)	Hydrogène	Arg410 (3.04) (2.70) , Tyr411 (2.22) , Lys414 (2.54) , Leu430 (2.60) (2.61), Ser489 (2.60) (2.86) , Leu491 (3.01), Glu492 (2.60) (3.08).

Annexe XV (suite): Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**2BXG**) – monoterpènes (**A1, A2, A3**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site II.

Hydrophobe	Leu387, Ile388, Asn391, cys392, Phe403, Lys413, Gly431, Val433, Gly434, Cys438, Ala449, Leu453, Leu457, Arg485, Ala490.
------------	--

*Caractère gras : Les résidus de site de fixation II de HSA.

Annexe XVI

Annexe XVI: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**2BXG**) – diterpénoides (**B1**, **B2**,..., **B16**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site II.

Ligand	Type de liaison	Résidus (Distance Å)
(B1)	Hydrophobe	Leu387, Asn391, Cys392, Phe395, Phe403, Leu407, Tyr411, Leu430, Val433, Gly434, Cys438, Ala449, Leu453, Arg485, Ser489* .
(B2)	Hydrophobe	Leu387, Ile388, Asn391, Cys392, Phe403, Leu407, Arg410 , Tyr411 , Leu430, Val433, Gly434, Cys438, Ala449, Leu453, Ser489 .
(B3)	Hydrophobe	Leu387, Ile388, Asn391, Cys392, Phe395, Phe403, Leu407, Arg410 , Tyr411 , Leu430, Val433, Gly434, Cys437, Cys438, Ala449, Leu453, Ser489 .
(B4)	Hydrogène	Leu430 (3.10).
	Hydrophobe	Leu387, Ile388, Asn391, Cys392, Phe403, Leu407, Tyr411 , Val433, Gly434, Cys438, Ala449, Leu453, Arg485, Ser489 .

Annexe XVI (suite): Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**2BXG**) – diterpénoides (**B1**, **B2**, ..., **B16**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site II.

(B5)	Hydrophobe	Leu387, Ile388, Asn391, Cys392, Phe403, Tyr411 , Lys414 , Leu430, Val433, Gly434, Cys438, Ala449, Leu453, Arg485, Ser489 .
(B6)	Hydrogène	Leu430 (3.18).
	Hydrophobe	Leu387, Ile388, Asn391, Cys392, Phe403, Leu407, Tyr411 , Val433, Gly434, Cys438, Ala449, Leu453, Arg485, Ser489 .
(B7)	Hydrogène	Tyr411 (3.10) .
	Hydrophobe	Leu387, Ile388, Asn391, Cys392, Phe403, Leu407, Lys414 , Leu430, Val433, Gly434, Cys438, Leu453, Leu457, Arg485, Ser489 .
(B8)	Hydrogène	Leu430 (2.60) (2.85).
	Hydrophobe	Leu387, Ile388, Asn391, Cys392, Phe403, Leu407, Arg410 , Tyr411 , Val433, Gly434, Cys438, Leu453, Arg485, Ser489 .
(B9)	Hydrogène	Tyr411 (3.11) .
	Hydrophobe	Leu387, Ile388, Asn391, Cys392, Phe403, Leu407, Arg410 , Leu430, Val433, Gly434, Cys438.

Annexe XVI (suite): Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**2BXG**) – diterpénoides (**B1**, **B2**, ..., **B16**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site II.

(B10)	Hydrogène	Tyr411 (3.10).
	Hydrophobe	Leu387, Ile388, Asn391, Cys392, Phe403, Leu407, Lys414 , Leu430, Val433, Gly434, Cys438, Leu453, Arg485, Ser489 .
(B11)	Hydrogène	Ser489 (3.35).
	Hydrophobe	Leu387, Ile388, Asn391, Cys392, Phe403, Arg410 , Tyr411 , Lys414 , Leu430, Val433, Gly434, Ala449, Glu450, Leu453.
(B12)	Hydrogène	Tyr411 (2.72) , Ser489 (3.14).
	Hydrophobe	Leu387, Ile388, Asn391, Cys392, Phe403, Leu407, Lys414 , Leu430, Val433, Gly434, Leu453, Leu457, Arg485, Phe488.
(B13)	Hydrogène	Leu430 (3.11).
	Hydrophobe	Leu387, Ile388, Asn391, Cys392, Phe403, Leu407, Arg410 , Tyr411 , Val433, Gly434, Cys438, Ala449, Leu453, Ser489 .
(B14)	Hydrogène	Tyr411 (3.10).

Annexe XVI (suite): Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**2BXG**) – diterpénoides (**B1**, **B2**, ..., **B16**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site II.

	Hydrophobe	Leu387, Asn391, Cys392, Phe403, Lys414 , Leu430, Val433, Gly434, Cys438, Leu453, Leu457, Arg485, Ser489 .
(B15)	Hydrophobe	Pro384, Leu387, Ile388, Asn391, Cys392, Phe403, Leu407, Tyr411 , Leu430, Val433, Gly434, Cys438, Ala449, Glu450, Leu453, Arg485, Ser489 .
(B16)	Hydrophobe	Leu387, Ile388, Asn391, Cys392, Phe395, Phe403, Leu407, Arg410 , Tyr411 , Leu430, Val433, Gly434, Cys437, Cys438, Ala449, Leu453, Ser489 .

*Caractère gras : Les résidus de site de fixation II de HSA.

Annexe XVII

Annexe XVII: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**2BXG**) – sesterpénoides (**C1**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site

II.

Ligand	Type de liaison	Résidus (Distance Å)
(C1)	Hydrogène	Cys392 (2.69), Cys438 (3.32), Arg485 (2.60).
	Hydrophobe	Glu383, Leu387, Ile388, Asn391, Phe395, Phe403, Leu407, Arg410* , Tyr411 , Lys414 , Leu430, Val433, Gly434, Leu453, Pro486, Ser489 , Ala490.

*Caractère gras : Les résidus de site de fixation II de HSA.

Annexe XVIII

Annexe XVIII: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**2BXG**) – triterpénoïdes (**C1, C2, ..., C9**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site II.

Ligand	Type de liaison	Résidus (Distance Å)
(D1)	Hydrogène	Arg410*(2.60) , Val433 (2.69), Gly434.
	Hydrophobe	Leu387, Ile388, Asn391, Cys392, Phe403, Leu407, Tyr411 , Lys414 , Leu430, Cys437, Cys438, Ala449, Leu453, Arg485, Ser489 .
(D2)	Hydrogène	Gln390 (3.39), Asn391 (2.82) (3.25), Arg410 (3.20) , Tyr411 (3.23) , Leu430 (3.10), Cys438 (3.33), Ser489 (3.14) .
	Hydrophobe	Leu387, Cys392, Phe395, Phe403, Leu407, Lys414 , Val433, Gly434, Ala449, Leu453, Arg485.
(D3)	Hydrogène	Asn391 (3.13), Lys414 (2.89) , Leu430 (3.34), Ser489 (3.24) , Leu491 (2.60).
	Hydrophobe	Leu387, Ile388, Cys392, Phe403, Leu407, Arg410 , Tyr411 , Val433, Gly434, Cys437, Cys438, Arg445, Ala449, Leu453.
(D4)	Hydrogène	Arg410 (2.44) , Lys414 (3.11) , Ser489 (2.54) (2.62) , Glu492 (2.79).

Annexe XVIII (suite): Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**2BXG**) – triterpénoïdes (**C1**, **C2**,..., **C9**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site II.

	Hydrophobe	Leu387, Gln390, Asn391, Leu407, Tyr411 , Lys413, Leu491.
(D5)	Hydrogène	Gln390 (2.60) (2.62) (3.32), Asn391 (2.19), Arg410 (2.65) , Lys414 (2.77) , Glu492 (2.44) (3.05) (3.32).
	Hydrophobe	Leu387, Ile388, Cys392, Leu394, Leu407, Lys413, Leu430, Val433, Gly434, Cys437, Cys438, Ala449, Leu453, Arg485, Phe488, Ser489 , Val493.
(D6)	Hydrogène	Cys392 (2.98), Ala406 (2.63), Arg410 (3.11) .
	Hydrophobe	Leu387, Ile388, Gln390, Asn391, Leu394, Leu407, Val409, Tyr411 , Lys413, Lys414 , Leu430, Val433, Gly434, Cys437, Leu453, Leu457, Arg485, Phe488, Ser489 , Leu491.
(D7)	Hydrogène	Glu383 (2.60) (3.10), pro384 (3.29), Asn386 (3.16), Ile388 (3.32), Gln390 (3.10), Leu430 (2.60).
	Hydrophobe	Leu387, Asn391, Cys392, Phe403, Leu407, Arg410 , Tyr411 , Lys414 , Val433, Gly434, Cys438, Ala449, Glu450, Leu453, Leu457, Arg485, Phe488, Ser489 , Ala490, Glu492.

Annexe XVIII (suite): Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**2BXG**) – triterpénoïdes (**C1**, **C2**,..., **C9**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site II.

(D8)	Hydrogène	Gln390 (2.24) (2.60), Arg410 (2.49) (2.69) (3.07) , Lys414 (3.00) , Ser489 (3.16) (3.34) , Glu492 (2.09), Leu491 (3.10).
	Hydrophobe	Glu383, Leu387, Asn391, Leu394, Leu407, Tyr411 , Leu453, Arg485.
(D9)	Hydrogène	Asn386 (3.11), Gln390 (3.10), Arg410 (2.60) (3.29) , Tyr411 (2.97) , Leu430 (2.60) (2.70).
	Hydrophobe	Leu387, Ile388, Asn391, Phe403, Leu407, Lys414 , Gly431, Val433, Gly434, Leu453, Arg485, Phe488, Ser489 .

*Caractère gras : Les résidus de site de fixation II de HSA.

Annexe XIX

Annexe XIX: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**2BXG**) – tétraterpenoïdes (**E1**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site II.

Ligand	Type de liaison	Résidus (Distance Å)
(E1)	Hydrogène	Asn391 (3.14), Arg410*(2.65) , Tyr411 (2.74) (2.91) , Lys414 (2.95) , Ser489 (2.60) , Leu491 (3.05).
	Hydrophobe	Leu387, Gln390, Ala406, Val409, Lys413, Leu453, Glu492, Val493, Lys541.

*Caractère gras : Les résidus de site de fixation II de HSA.

Annexe XX

Annexe XX: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**1H9Z**) – monoterpènes (**A1**, **A2**, **A3**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.

Ligand	Type de liaison	Résidus (Distance Å)
(A1)	Hydrogène	Gln221 (2.86) , Arg222*(3.09) , Lys281 (3.10) ,Val293 (3.04) ,Glu294 (2.87) ,Asn295 (1.99), Val343 (3.03), Pro447 (2.86) ,Glu450 (2.60) (2.73).
	Hydrophobe	Arg218, His288, Cys289, Glu292, Pro339, Tyr341, Ser342 ,Lys444, Cys448, Asp451.
(A2)	Hydrogène	Lys195 (2.92), Arg218 (2.60) (2.92), His288 (2.74), Asn295 (3.05), Asp451 (2.76) (2.89).
	Hydrophobe	Glu153 ,Ala191 ,Ser192 ,Gln196 , Lys199 ,Trp214 , Arg222 ,Glu292 Lys444 ,Pro447 ,Cys448 ,Tyr452.
(A3)	Hydrogène	Glu153 (2.58) (3.10) ,Ser192 (2.96) , (2.30) , His242 (3.14) ,Arg257 (3.10) , Glu292 (3.06) ,Asn295 (3.30) ,Val343 (3.16) ,Pro447 (2.55) (2.84) ,Glu450 (2.60) (2.61).
	Hydrophobe	Phe157 ,Lys195 ,Gln196 ,Lys199 , Arg218 ,Gln221 , Arg222 ,Val293 , Pro339 ,Tyr341 ,Ser342 ,Asp451.

*Caractère gras : Les résidus de site de fixation I de HSA qui fait l'interaction avec R énantiomère de warfarin.

Annexe XXI

Annexe XXI: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**1H9Z**) – diterpénoides (**B1**, **B2**,..., **B16**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.

Ligand	Type de liaison	Résidus (Distance Å)
(B1)	Hydrogène	Arg257 (3.34), Ser287 (2.36) ,His288 (2.60) (3.13).
	Hydrophobe	Tyr150 ,Pro152, Glu153, His242* , Leu284, Ala291.
(B2)	Hydrogène	Arg222 (2.69), His242 (3.25).
	Hydrophobe	Trp214 ,Arg218 ,Leu219 ,Leu238 , Arg257 ,Leu260 ,Ala261 ,Ile264 , Ser287 ,Ile290 ,Ala291.
(B3)	Hydrogène	His242 (2.84).
	Hydrophobe	Arg218 ,Leu219 , Arg222 ,Leu238 , Arg257 ,Leu260 ,Ala261 ,Ile264, Ser287 ,Ile290 ,Ala291.
(B4)	Hydrogène	His242 (2.66).
	Hydrophobe	Trp214 ,Arg218 ,Leu219 , Arg222 , Leu238 ,Arg257 ,Leu260 ,Ala261 , Ile264 ,Ser287 ,Ile290 ,Ala291.

Annexe XXI (suite): Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**1H9Z**) – diterpénoides (**B1**, **B2**,..., **B16**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.

(B5)	Hydrophobe	Glu153 ,Ser192 ,Lys195 ,Gln196 , Lys199 ,Cys200 , His242 ,Cys245 , Cys246 ,Arg257.
(B6)	Hydrogène	Arg222 (2.76) (3.00).
	Hydrophobe	Trp214 ,Leu219 ,Leu238 ,Val241 , His242 ,Arg257 ,Leu260 ,Ala261 , Ile264 ,Ser287 ,Ile290 ,Ala291.
(B7)	Hydrogène	His242 (3.33).
	Hydrophobe	Tyr150, Glu153, Ser192, Lys195, Gln196 ,Lys199, Cys200, Cys245, Cys246, Arg257.
(B8)	Hydrogène	His242 (3.08) (3.10).
	Hydrophobe	Trp214 ,Leu219 , Arg222 ,Leu238 , Arg257 ,Leu260 ,Ala261 ,Ile264 , Ser287 ,Ile290 ,Ala291.
(B9)	Hydrophobe	Arg218 ,Leu219 , Arg222 ,Leu238 , Val241 ,Arg257 ,Leu260 ,Ile264 , Ser287 ,Ile290 ,Ala291.
(B10)	Hydrophobe	Leu238 , His242 ,Arg257 ,Leu260 , Ala261 ,Ile264 ,Ser287 ,Ile290 , Ala291.

Annexe XXI (suite): Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**1H9Z**) – diterpénoides (**B1**, **B2**,..., **B16**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.

(B11)	Hydrophobe	Tyr150 ,Glu153 ,Lys195 ,Gln196 , Lys199 ,Leu238 , His242 ,Arg257 , Ser287 ,His288 ,Ala291.
(B12)	Hydrogène	Arg222 (2.97) , His242 (2.95) .
	Hydrophobe	Arg218 ,Leu219 ,Leu238, Arg257 , Leu260 ,Ala261 ,Ser287 ,Ile290 , Ala291.
(B13)	Hydrogène	His242 (2.85) .
	Hydrophobe	Trp214 ,Arg218 ,Leu219 , Arg222 , Leu238 ,Arg257 ,Leu260 ,Ala261 , Ser287 ,Ile290 ,Ala291.
(B14)	Hydrogène	Glu153 (2.97) ,Arg257 (2.46).
	Hydrophobe	Tyr150 ,Ser192 ,Lys195, Gln196, Lys199 ,Cys200 , His242 ,Cys245 , Cys246.
(B15)	Hydrogène	Arg222 (3.15) (3.16) , His242 (2.62) (3.24) .
	Hydrophobe	Arg218 ,Leu219 ,Phe223 ,Leu238 , Arg257 ,Leu260 ,Ala261 ,Ile264 , Ser287 ,Ile290 ,Ala291.
(B16)	Hydrogène	Arg222 (3.11) , His242 (2.62) .

Annexe XXI (suite): Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**1H9Z**) – diterpénoides (**B1**, **B2**, ..., **B16**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.

Hydrophobe	Trp214 ,Arg218 ,Leu219 ,Leu238 , Arg257 ,Leu260, Ala261 ,Ile264 , Ser287 ,Ile290 ,Ala291.
------------	---

*Caractère gras : Les résidus de site de fixation I de HSA qui fait l'interaction avec R énantiomère de warfarin.

Annexe XXII

Annexe XXII: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**1H9Z**) – sesterpénoides (**C1**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site

I.

Ligand	Type de liaison	Résidus (Distance Å)
(C1)	Hydrogène	Arg218 (2.84) , Arg222*(2.84) ,Glu292 (2.68) ,Val293 (3.10).
	Hydrophobe	Lys195 ,Trp214 ,Asn295 ,Val343 , Lys444 ,Pro447 ,Cys448 ,Glu450 , Asp451.

*Caractère gras : Les résidus de site de fixation I de HSA qui fait l'interaction avec R énantiomère de warfarin.

Annexe XXIII

Annexe XXIII: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**1H9Z**) – triterpénoïdes (**D1**, **D2**,..., **D9**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.

Ligand	Type de liaison	Résidus (Distance Å)
(D1)	Hydrogène	Gln221 (3.10) , Arg222*(2.60) , Ala291 (3.30).
	Hydrophobe	Glu153 ,Ser192 ,Lys195 ,Arg218 , His288 ,Glu292 ,Tyr341 ,Ser342 , Val343 ,Pro447 ,Glu450 ,Asp451.
(D2)	Hydrogène	Tyr148 (3.10) (3.15) ,ser192 (3.10) , Gln196 (2.91) ,Cys200 (2.33) , His242 (3.10) ,Cys245 (3.08) (3.11).
	Hydrophobe	Tyr150, Lys195, Lys199, Trp214 , Arg218, Arg222 ,Leu238, Cys246, Cys253, Ala291.
(D3)	Hydrogène	Glu153 (2.74), Ser192 (2.93), Arg257 (2.60).
	Hydrophobe	Glu188 ,Ala191 ,Lys195 Val241 , Leu260, Ala261 ,Ile264 ,Ser287, His288 ,Ile290 ,Ala291.
(D4)	Hydrogène	Lys195 (3.23) , His242 (3.10) ,His288 (2.99) (3.09).
	Hydrophobe	Glu153 ,Ser192 ,Gln196, Lys199 , Trp214 ,Ala291 ,Leu238, Arg257.

Annexe XXIII (suite): Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**1H9Z**) – triterpénoïdes (**D1**, **D2**,..., **D9**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.

(D5)	Hydrogène	Pro152 (3.10) ,Glu153 (2.77) , His242 (2.98) ,Arg257 (2.60) ,Leu284 (2.30) (2.60) ,Ser287 (2.05) ,His288 (2.77) (2.94).
	Hydrophobe	Tyr148 ,Tyr150 ,Phe156 ,Phe157 , Arg160 ,Glu188 ,Ser192 ,Lys195 , Gln196 ,Lys199 ,Cys200 ,Leu238 , Val241 ,Cys245 ,Cys246 ,Leu260 , Ala291 ,Glu292.
(D6)	Hydrogène	His242 (3.09) .
	Hydrophobe	Try214 ,Arg218 , Arg222 , Leu238 , Arg257 ,Leu260 ,Ala261 ,Ile264 , Ser287 ,Ile290 ,Ala291.
(D7)	Hydrogène	Tyr148 (3.08) ,Glu153 (2.60), Lys195 (2.36) ,Cys200 (2.68) (3.30) ,Arg218 (2.23) (2.61) ,Arg222 (2.69) (3.18) , Arg257 (3.32) ,Asp451 (2.64).
	Hydrophobe	Tyr150 ,Ser192 ,Lys199 ,Trp214 , His242 , Cys245 ,Cys246, Cys253 , His288 ,Ala291 ,Glu292 ,Pro447, Cys448, Glu450 ,Ser454.
(D8)	Hydrogène	Arg222 (3.08) ,(3.10) , His242 (3.35) , His288 (3.09) ,Glu292 (2.90).

Annexe XXIII (suite): Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**1H9Z**) – triterpénoïdes (**D1**, **D2**,..., **D9**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.

	Hydrophobe	Tyr150 ,Glu153 ,Phe156 ,Phe157 , Ser192 ,Lys195 ,Gln196 ,Lys199 , Phe211 ,Trp214 ,Arg218 ,Leu219 , Leu238 ,Val241 ,Arg257 ,Leu260 , Ala261 ,Ile264 ,Ser287 ,Leu290 , Ala291.
(D9)	Hydrogène	Glu153 (2.66) ,Ser192 (2.83) ,Arg218 (2.00) (3.04) ,Glu221 (2.77) , His242 (3.09) ,Asn295 (3.06) ,Val343 (2.87) , Glu450 (2.10) (3.10).
	Hydrophobe	Lys199 ,Trp214 , Arg222 ,Leu238 , Ala291 ,Glu292 ,Glu294 ,Ser342 , His440 ,Lys444 ,Pro447.

*Caractère gras : Les résidus de site de fixation I de HSA qui fait l'interaction avec R énantiomère de warfarin.

Annexe XXIV

Annexe XXIV: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**1H9Z**) – tétraterpénoïdes (**E1**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.

Ligand	Type de liaison	Résidus (Distance Å)
(E1)	Hydrogène	Cys200 (2.49), His242*(3.13) , Cys245 (3.03), Arg257 (2.57), His288 (2.73).
	Hydrophobe	Tyr148, Tyr150, Glu153 ,Lys195 , Glu196, Lys199 ,Trp214 ,Arg218 , Arg222 ,Cys246 ,Ser287 ,Ala291 , Glu292 ,Pro447 ,Asp451.

*Caractère gras : Les résidus de site de fixation I de HSA qui fait l'interaction avec R énantiomère de warfarin.

Annexe XXV

Annexe XXV: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**2BXN**) – monoterpènes (**A1**, **A2**, **A3**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.

Ligand	Type de liaison	Résidus (Distance Å)
(A1)	Hydrogène	Tyr148 (2.49), Tyr150 (2.83), Gln196 (2.46), Arg257*(2.93) , Leu260 (2.92), His288 (3.01), Asp451 (2.91) (2.97).
	Hydrophobe	Phe149, Glu153, Ser192, Lys195, Arg197, Lys199 , Cys200, His242 , Cys245, Cys246, Cys253, Ala261, Ser287, Ala291, Glu292.
(A2)	Hydrogène	Lys199 (2.67) , Ser202 (2.84) , Cys245 (3.18), Arg257 (2.94) , Val293 (3.10), Glu292 (2.60).
	Hydrophobe	Tyr150, Glu153, Ser192, Lys195, Gln196, Cys200, Phe211, Trp214 , Arg218, Arg222 , Leu238, His242 , Cys253, Ala291, Glu294, Asn295, Leu481 .
(A3)	Hydrogène	Lys199 (3.09) (3.21) , His242 (3.10) .
	Hydrophobe	Lys195, Leu198, Ser202 , Phe211, Trp214 , Ala215, Arg218, Arg222 , Leu238, Arg257 , Ala291, Val344, Glu450, Asp451, Ser454, Leu481 .

*Caractère gras : Les résidus de site de fixation I de HSA qui fait l'interaction avec lodipamide.

Annexe XXVI

Annexe XXIV: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**2BXN**) – diterpénoïdes (**B1**, **B2**,..., **B16**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.

Ligand	Type de liaison	Résidus (Distance Å)
(B1)	Hydrogène	Ser202*(2.66).
	Hydrophobe	Leu198, Lys199 , Phe211, Trp214 , Arg218, Glu450, Asp451, Ser454, Leu481.
(B2)	Hydrophobe	Leu 198, Lys199 , Ser202 , Phe211, Trp214 , Ala215, Arg218, Leu238, His242 , Leu481.
(B3)	Hydrogène	Ser202 (3.14) , Phe211 (2.57), Ala215 (2.86).
	Hydrophobe	Lys199 , Leu203, Ala210, Trp214 , Leu238, His242 , Leu481.
(B4)	Hydrophobe	Lys199 , Ser202 , Ala210, Phe211, Trp214 , Ala215, Leu238, His242.
(B5)	Hydrophobe	Leu198, Lys199 , Phe211, Trp214 , Ala215, Arg218, Leu238, His242.
(B6)	Hydrogène	Ser202 (2.61).
	Hydrophobe	Lys199 , Ala210, Phe211, Trp214 , Ala215, His242 , Leu481.

Annexe XXV (suite): Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**2BXN**) – diterpénoides (**B1**, **B2**, ..., **B16**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.

(B7)	Hydrogène	Ser202 (2.60).
	Hydrophobe	Lys195, Leu198, Lys199 , Leu203, Ala210, Phe211, Trp214 , Asp451, Ser454, Leu481 .
(B8)	Hydrophobe	Leu198, Lys199 , Ser202 , Phe211, Trp214 , Ala215, Arg218, Leu238, His242 .
	Hydrogène	Gln196 (3.26), Cys200 (3.08).
(B9)	Hydrogène	Gln196 (3.26), Cys200 (3.08).
	Hydrophobe	Tyr148, Tyr150, Arg197, Lys199 , His242 , Cys245, Cys246, Arg257 .
(B10)	Hydrogène	Ser202 (2.62).
	Hydrophobe	Lys195, Leu198, Lys199 , Leu203, Ala210, Phe211, Trp214 , Asp451, Ser454, Leu481 .
(B11)	Hydrogène	Arg222 (3.13) , His242 (3.12) .
	Hydrophobe	Leu219, Leu234, Leu238, Arg257 , Leu260, Ala261, Ile264, Ser287, Ile290, Ala291.
(B12)	Hydrogène	Ser202 (3.10).
	Hydrophobe	Leu198, Lys199 , Phe211, Trp214 , Ala215, Leu238, His242 , Ser454, Leu481 .

Annexe XXVI (suite): Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**2BXN**) – diterpénoides (**B1**, **B2**, ..., **B16**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.

(B13)	Hydrophobe	Leu198, Lys199 , Ser202 , Phe211, Trp214 , Ala215, Arg218, Leu238, His242 .
(B14)	Hydrophobe	Leu198, Lys199 , Ser202 , Phe211, Trp214 , Ala215, Arg218, Leu238, His242 , Leu481 .
(B15)	Hydrogène	Arg222 (2.54) (3.03) .
	Hydrophobe	Arg218, Leu219, Leu234, Leu238, Val241, His242 , Arg257 , Leu260, Ala261, Ile264, Ser287, Ala291.
(B16)	Hydrophobe	Leu198, Lys199 , Ser202 , Phe211, Trp214 , Ala215, Arg218, Leu238, His242 , Leu481 .

*Caractère gras : Les résidus de site de fixation I de HSA qui fait l'interaction avec lodipamide.

Annexe XXVII

Annexe XXVII: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**2BXN**) – sesterpénoides (**C1**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site

I.

Ligand	Type de liaison	Résidus (Distance Å)
(C1)	Hydrogène	Arg257*(2.55) , Ser287 (2.59).
	Hydrophobe	Lys199 , Ser202 , Phe206, Ala210, Phe211, Trp214 , Ala215, Arg218, Arg222 , Leu238, Val241, His242 , Ala261, Ile264, Ile290, Ala291, Leu481 .

*Caractère gras : Les résidus de site de fixation I de HSA qui fait l'interaction avec lodipamide.

Annexe XXVIII

Annexe XXVII: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**2BXN**) – triterpénoïdes (**C1, C2, ..., C9**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.

Ligand	Type de liaison	Résidus (Distance Å)
(D1)	Hydrogène	Gln196 (3.09).
	Hydrophobe	Tyr148, Lys199* , Arg197, Cys200, His242 , Cys245, Cys246, Cys253, Arg257 , Ala291.
(D2)	Hydrogène	Ser193 (3.06), Arg257 (3.15) , Ser287 (3.09), His288 (2.61) (2.64), Glu292 (3.11).
	Hydrophobe	Tyr148, Phe149, Tyr150, Glu153, Gln196, Arg197, His242 , Cys245, Cys246, Cys253, Ala291.
(D3)	Hydrogène	Glu153 (3.02), Lys199 (2.60) , Ser192 (3.22), His288 (2.98), Glu292 (2.70).
	Hydrophobe	Tyr148, Tyr150, Lys195, Gln196, Cys200, His242 , Cys245, Leu250, Cys253, Arg257 , Ala291.
(D4)	Hydrogène	Arg218 (2.71) (3.10), Pro447 (2.87), Ser454 (2.61).
	Hydrophobe	Lys195, Lys199 , Trp214 , Arg222 , Ala291, Glu292, Glu450, Asp451.

Annexe XXVIII (suite): Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**2BXN**) – triterpénoïdes (**C1**, **C2**, ..., **C9**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.

(D5)	Hydrogène	Lys199 (3.12) , Phe211 (3.10) (3.12), His242 (3.10) , Arg257 (2.49) (3.16) , Ala291 (3.15).
	Hydrophobe	Tyr150, Glu153, Glu188, Ala191, Ser192, Lys195, Gln196, Ser202 , Trp214 , Ala215, Arg222 , Leu238, Cys245, Leu260, His288, Glu292, Asp451, Tyr452.
(D6)	Hydrogène	Trp214 (3.25) , Arg218 (2.59) (3.00) Gln221 (2.10) (2.91), Arg222 (3.10) , Glu292 (2.42) (3.18), Asn295 (2.88) (2.89) (3.10) (3.24), Glu450 (2.89) (2.99), Ser454 (2.20), Leu481 (2.50) .
	Hydrophobe	Lys195, Leu198, Lys199 , Ala291, Val293, Glu294, Pro339, Val344, Pro447, Asp451.
(D7)	Hydrogène	Arg257 (2.72) (3.33) , Ser287 (2.78) (3.18), Ala291 (2.60), Glu292 (2.90) (3.10), Val293 (2.60) (3.30).
	Hydrophobe	Glu153, Ser192, Lys195, Gln196, Lys199 , Arg222 , Leu238, Val241, His242 , Leu260, Ile290, Glu294, Lys436, Asp451, Tyr452.
(D8)	Hydrogène	Glu153 (2.55), Glu188 (3.23) (3.24), Ser192 (3.18), His242 (3.20) , His288 (3.07) (3.10), Glu292 (3.08).

Annexe XXVIII (suite): Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**2BXN**) – triterpénoïdes (**C1**, **C2**, ..., **C9**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.

	Hydrophobe	Phe156, Phe157, Arg160, Ala191, Lys195, Gln196, Lys199 , Phe211, Trp214 , Ala215, Arg218, Leu219, Arg222 , Leu238, Asp451.
(D9)	Hydrogène	Arg160 (2.68), Glu188 (2.56), Lys195 (2.60) (3.01) (3.20), Asp451 (2.76) (2.97) (3.10) (3.13) (3.24).
	Hydrophobe	Glu153, Phe156, Phe157, Ala191, Ser192, Lys199 , Trp214 , Arg218, Arg222 , His242 , Arg257 , His288, Ala291, Glu292, Lys436, Tyr452, Val455.

*Caractère gras : Les résidus de site de fixation I de HSA qui fait l'interaction avec lodipamide.

Annexe XXIX

Annexe XXIX: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**2BXN**) – tétraterpenoïdes (**E1**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.

Ligand	Type de liaison	Résidus (Distance Å)
(E1)	Hydrogène	Ser192 (2.60) (2.89) (2.97) (3.02), Gln196 (2.32), Lys199*(2.66) , Arg257 (3.16) (2.86) .
	Hydrophobe	Glu153, Ala191, Lys195, Arg222 , Leu238, Val241, His242 , Cys245, Leu260, Ser287, His288, Ala291, Asp451, Tyr452, Val455.

*Caractère gras : Les résidus de site de fixation I de HSA qui fait l'interaction avec lodipamide.

Annexe XXX

Annexe XXX: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**2BXP**) – monoterpènes (**A1**, **A2**, **A3**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.

Ligand	Type de liaison	Résidus (Distance Å)
(A1)	Hydrogène	Glu153 (3.10), Ser192 (2.98), Ser202 (3.18), Arg257*(2.70) , Leu284 (2.73), (2.69), Ser287 (2.27) (2.89), His288 (0.26), Glu292 (2.96).
	Hydrophobe	Tyr150, Pro152, Phe156, Glu188, Ala191, Lys195, Gln196, Leu198, Lys199, Phe211, Trp214, Arg218 , His242, Asp451, Leu481.
(A2)	Hydrogène	Glu153 (3.10), Ser192 (2.98), Ser202 (3.18), Arg257 (2.70) , Leu284 (2.69), Ser287 (2.27) (2.89), His288 (0.26), Glu292 (2.96).
	Hydrophobe	Tyr150, Pro152, Phe156, Glu188, Ala191, Lys195, Gln196, Leu198, Lys199, Phe211, Trp214, Arg218 , His242, Ala291, Asp218, Leu481.
(A3)	Hydrogène	Ser192 (2.86), Arg218 (2.70) (2.60) , (3.00), Arg222 (3.10) (3.23), Arg257 (3.07) , Ala291 (3.10), Asp451 (3.10), (2.67), Glu153 (3.18).

Annexe XXX (suite): Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**2BXP**) – monoterpènes (**A1, A2, A3**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.

Hydrophobe	Ala191, Lys195, Lys199, Phe211, Leu238, Val241, His242, His288, Glu292, Tyr452.
------------	---

*Caractère gras : Les résidus de site de fixation I de HSA qui fait l'interaction avec phénylbutazone.

Annexe XXXI

Annexe XXXI: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**2BXP**) – diterpénoides (**B1**, **B2**,..., **B16**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.

Ligand	Type de liaison	Résidus (Distance Å)
(B1)	Hydrogène	Lys199 (2.88), (3.11), His242 (2.86).
	Hydrophobe	Tyr150, Glu153, Ala291, Gln196, Cys245, Cys245, Cys253, Arg257* , His288.
(B2)	Hydrophobe	Leu198, Lys199, Ala210, Phe211, Ser202, Trp214, Val344, Glu450, Ser454, Leu481.
(B3)	Hydrogène	Lys195 (2.84), Glu450 (2.75), Ser454 (2.75) (3.19).
	Hydrophobe	Leu198, Lys199, Ser202, Trp214, Val344, Asp451, Leu481.
(B4)	Hydrogène	Trp214 (2.73).
	Hydrophobe	Leu198, Lys199, Ser202, Ala210, Phe211, Val344, Glu450, Ser454, Leu481.
(B5)	Hydrophobe	Lys195, Leu198, Lys199, Ser202, Phe206, Ala210, Phe211, Trp214, Leu481.

Annexe XXXI (suite): Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**2BXP**) – diterpénoides (**B1**, **B2**, ..., **B16**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.

(B6)	Hydrophobe	Lys195, Leu198, Lys199, Ser202, Phe211, Trp214, Ala215, Arg218 , Leu238, Leu481.
(B7)	Hydrophobe	Lys195, Lys199, Ser202, Phe211, Trp214, Ala215, Arg218 , Leu238, Leu481.
(B8)	Hydrogène	Lys195 (2.93).
	Hydrophobe	Lys199, Phe211, Trp214, Val344, Glu450, Leu481, Ser454.
(B9)	Hydrogène	Ser287 (2.69).
	Hydrophobe	Leu219, Arg218 , Arg222, Phe223, Leu238, Arg257 , Leu260, Ala261, Ile264, Ala291, Ile290.
(B10)	Hydrogène	Lys195 (2.76) (3.04).
	Hydrophobe	Lys199, Phe211, Trp214, Val344, Glu450, Ser454, Leu481.
(B11)	Hydrogène	Arg218 (2.92, (3.18), Arg257 (2.44)).
	Hydrophobe	Leu219, Leu238, Leu260, Ala261, Ile264, Ser287, Ile290, Ala291.
(B12)	Hydrogène	Lys195 (2.76).

Annexe XXXI (suite): Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**2BXP**) – diterpénoides (**B1**, **B2**, ..., **B16**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.

	Hydrophobe	Leu198, Lys199, Ser202, Trp214, Val344, Glu450, Ser454, Leu481.
(B13)	Hydrogène	Lys195 (2.79).
	Hydrophobe	Leu198, Lys199, Phe211, Trp214, Val344, Glu450, Ser454, Leu481.
(B14)	Hydrogène	Lys195 (2.60).
	Hydrophobe	Leu198, Lys199, Phe211, Trp214, Arg218 , Leu238, Leu481.
(B15)	Hydrogène	Lys195 (2.94).
	Hydrophobe	Leu198, Lys199, Ser202, Phe211, Trp214, Ala215, Arg218 , Leu238, Leu481.
(B16)	Hydrophobe	Leu198, Ser202, Phe211, Trp214, Val344, Leu347, Glu450, Ser454, Leu481, Val482.

*Caractère gras : Les résidus de site de fixation I de HSA qui fait l'interaction avec phénylbutazone.

Annexe XXXII

Annexe XXXII: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**2BXP**) – sesterpénoides (**C1**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site

I.

Ligand	Type de liaison	Résidus (Distance Å)
(C1)	Hydrophobe	Leu198, Ser202, Phe211, Trp214, Val344, Leu347, Glu450, Ser454, Leu481, Val482.

Annexe XXXIII

Annexe XXXIII: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**2BXP**) – triterpénoïdes (**D1, D2, ..., D9**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.

Ligand	Type de liaison	Résidus (Distance Å)
(D1)	Hydrogène	His288 (3.10).
	Hydrophobe	Tyr150, Glu153, Glu188, Ser192, Ala191, Lay195, Lys199, Arg218* , Arg257 , Ala291, Glu292, Asp451, Tyr452.
(D2)	Hydrogène	Glu188 (2.65), Ala191 (2.78), Ser192 (2.74), Lys199 (3.20), His242 (3.09), His288 (3.23), Asp451 (2.72).
	Hydrophobe	Tyr150, Glu153, Lys195, Gln196, Cys200, Cys245, Arg257 .
(D3)	Hydrogène	Tyr148, (2.79), Cys246 (2.95), Arg257 (2.77) (2.83) .
	Hydrophobe	Tyr150, Glu153, Gln196, Arg197, Lys199, Cys200, His242, Cys245, His288, Ala291, Glu292.
(D4)	Hydrogène	Arg218 (2.79) , Leu234 (2.63), Thr239 (2.40).

Annexe XXXIII (suite): Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**2BXP**) – triterpénoïdes (**D1**, **D2**,..., **D9**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.

	Hydrophobe	Lys199, Phe211, Trp214, Ala215, Leu219, Phe223, Leu238, His242, Arg257 , Leu260, Ile264, Ile290, Ala291.
(D5)	Hydrogène	Glu153 (3.13) (2.60), Gln196 (3.11), Lys199 (2.72), Arg218 (2.63) (2.87) (3.16) , His288 (2.86) (3.34), Ala291 (3.15).
	Hydrophobe	Tyr150, Ser192, Leu219, Leu238, His242, Cys246, Cys253, Leu260, Ile290, Glu292, His440, Lys444, Cys448, Asp451, Tyr452.
(D6)	Hydrogène	Glu153 (2.57), Gln196 (2.90), His242 (2.52), Arg257 (2.60) , His288 (2.60), Glu292 (2.82).
	Hydrophobe	Try150, Lys199, Phe211, Arg218 , Arg222, Val241, Cys245, Cys53, Ala291, Glu294, Pro447, Cys448, Asp451.
(D7)	Hydrogène	Glu153 (2.99), Ser192 (3.13), Lys199 (2.51), Arg218 (3.22) , Gln221 (2.84), Arg222 (2.60) (3.12), Asn295 (3.30), Tyr341 (3.10), Pro339 (3.05), Asp451 (2.82).

Annexe XXXIII (suite): Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**2BXP**) – triterpénoïdes (**D1**, **D2**,..., **D9**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.

	Hydrophobe	Glu188, Ala191, Lys195, Trp214, His288, Glu292, Ser342, Val343, His440, Lys44, Pro447, Cys448, Tyr452.
(D8)	Hydrogène	Glu153 (2.40) (2.60), Arg160 (3.10), Glu188 (3.12), Ser192 (2.08) (2.70), (3.28), Arg218 (2.60) (3.10) , Arg222 (2.60), Ala291 (2.60) (2.92), Asn295 (2.91) (3.11), Tyr452 (2.71).
	Hydrophobe	Phe156, Phe157, His288, Glu292, Glu294, Lys444, Pro447, Cys448, Asp451.
(D9)	Hydrogène	Gln221 (3.11), Arg222 (2.30) (2.82) (3.12) (3.27), Arg257 (3.06) , His288 (3.20), Ala291 (3.11), Glu291 (2.65), Asp451 (2.82) (3.06) (3.33).
	Hydrophobe	Glu153, Ala191, Ser192, Lys195, Arg218 , Val343, Pro447, Cys448, Glu450, Tyr452.

*Caractère gras : Les résidus de site de fixation I de HSA qui fait l'interaction avec phénylbutazone.

Annexe XXXIV

Annexe XXXIV: Liste des résidus impliqués dans l'interaction [HSA (**2BXP**) – tétraterpénoïdes (**E1**)] de type des liaisons hydrogènes avec leurs distances et de type hydrophobe dans le site I.

Ligand	Type de liaison	Résidus (Distance Å)
(E1)	Hydrogène	Gln221 (2.58), Arg222 (2.99), Glu292 (2.60), Val293 (2.88), His440 (3.08), Tyr452 (2.68).
	Hydrophobe	Lys195, Lys199, Arg218* , Ala291, Glu294, Asn295, Val343, Lys444, Pro447, Asp451.

*Caractère gras : Les résidus de site de fixation I de HSA qui fait l'interaction avec phénylbutazone.

المُلخَص

يتمحور موضوع هذا العمل حول البحث عن التفاعلات التي تشكلت بين المركبات المنتمبة إلى عائلة التاربانويد (Terpenoïdes) و إنزيم الألفا أميلاز البنكرياسي البشري (3BAJ) أيضاً التفاعل مع ألبومين البلازما البشري (2BXG) للموقع الثاني لسيدلاو (Sudlow)، أما الموقع الأول فقد تم دراسته عن طريق (1H9Z, 2BXN, 2BXP).

من أجل معرفة احتمالات تثبيط الألفا أميلاز البنكرياسي و/ أو لتعديل المعلمات الدوائية والحركية للأدوية بعد توضعها على نفس الموقع الفعال للألبومين البلازمي البشري.

تم إنجاز هذا العمل (*in silico*) بفضل برنامج (Molegro Virtuel Docker (MVD)) للقيام بحسابات الالتحام الجزيئي.

المركبات الأيضية التالية: (A1) 7-O-caffeoyl-sylvestroside I، (A3) Septemfidocide، 7 α -O-[α -l-rhamnopyranosyl--3، (B12) Royleanone، (B11) acetoxyroyleanone-12-methyl éther (1 \rightarrow 2)-{ β -d-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-} β -dgalactopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -d-glucuronopyranosyl]-sophoradiol (D5)، Calendustellatoside A (D6) و المركب (D8) Calendustellatoside D هي التي كانت قادرة على تشكيل التفاعلات مع الألفا أميلاز البنكرياسي البشري و الألبومين البلازمي البشري على مستوى الموقع الفعال الثاني و الأول في المعقدات البروتينية الثلاثة المستهدفة. إذن بناء على النتائج المتحصل عليها فإن المركبات السابقة الذكر منسوح بأن يواصل دراستها تجريبياً (*in vitro*).

الكلمات الدالة: التفاعلات، التاربانويد (Terpenoïdes)، الألبومين البشري، الألفا أميلاز البنكرياسي البشري، الالتحام الجزيئي، برنامج (Molegro Virtual Docker (MVD))

Abstract

The present work revolves around the search for interactions formed between ligands belonging to the family of terpenoïdes and Human Pancreatic Alpha-Amylase (3BAJ) also the interaction with Human Serum Albumin (HSA) (2BXG for Sudlow site II and 1H9Z, 2BXN, 2BXP for the site I).

In order to know their abilities to be inhibitory of alpha amylase and / or to modify the pharmacodynamics and pharmacokinetic parameters of the drugs after their attachments on the same site of Human Serum Albumin (HSA).

This work was performed (*in silico*) by the molecular docking technique, thanks to the program Molegro Virtual Docker (MVD).

The molecules 7-O-caffeoyl-sylvestroside I (A1), Septemfidocide (A3), 7 α -acetoxyroyleanone-12-methyl ether (B11), Royleanone (B12), 3-O-[α -l-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-{ β -d-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-} β -dgalactopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -d-glucuronopyranosyl]-sophoradiol (D5), Calendustellatoside A (D6) and Calendustellatoside D (D8) are the metabolites that form interactions with HPA and HSA at site II and I in the three protein targets therefore are strongly proposed for (*in vitro*) study.

Keywords: Interactions, terpenoïdes, Human Pancreatic Alpha-Amylase (HPA), Human Serum Albumin (HSA), molecular docking, Molegro Virtual Docker (MVD).