

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



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

Département de Biologie

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de

MASTER

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

Par : BAMMOUNE Asma
SEBA Amira

Thème

**Contribution à l'étude *in silico* de l'interaction
entre alpha-1-acide glycoprotéine et de molécules
anticancéreuses**

Soutenu publiquement, le 17 /06 / 2025, devant le jury composé de :

M. LINANI Abderrahmane	Maître-Assistant	Univ. Ghardaïa	Président
M. ZERGOUN Ahmed Amine	Maitre de conférences classe A	Univ. Ghardaïa	Examineur
M. BENBEKHTI Zineddine.	Maître-Assistant classe A	Univ. Ghardaïa	Encadrant

Année universitaire : 2024-2025

Remerciements

Avant tout chose, nous remercions Allah, le Tout-Puissant, de nous avoir donné la santé, la patience et la force nécessaires pour mener à bien ce travail. Sans Sa volonté, rien n'aurait été possible.

Nous exprimons ensuite notre profonde gratitude à notre encadrant, **M. BENBEKHTI Zineddine**, maître-Assistant classe A au département de biologie de l'université de Ghardaïa, pour son accompagnement, sa disponibilité et ses précieux conseils tout au long de ce projet. Son encadrement a été l'essentiel à l'avancement et à la qualité de notre travail.

Nous exprimons notre profonde reconnaissance à **M. LINANI Abderrahmane**, maître-Assistant au département de biologie à l'université de Ghardaïa, pour avoir accepté de présider notre soutenance. Sa présence est pour nous un véritable privilège et un honneur.

Nous remercions également à **M. ZERGOUN Ahmed Amine**, maître de conférences classe A au département de biologie à l'université de Ghardaïa, l'examineur de notre travail, pour l'intérêt porté à notre projet, ainsi que pour ses remarques pertinentes et constructives qui enrichiront certainement notre réflexion.

Nos remerciements vont également à tous les enseignants de département de biologie, pour la qualité de leur enseignement et leur soutien tout au long de notre parcours.

Un merci tout particulier à nos familles et nos proches, pour leur soutien inconditionnel, leurs encouragements constants et leur patience, surtout durant les périodes de doute ou de fatigue.

Enfin, nous n'oublions pas toutes les personnes qui nous ont aidées, de près ou de loin, à franchir cette étape importante.

Qu'Allah récompense chacun selon ses intentions.

Dédicace

À mes chers parents

Pour leur amour infini qui m'a soutenu, leur soutien indéfectible tout au long de mes études, et les valeurs d'engagement et de persévérance qu'ils m'ont inculquées et qui m'ont guidé à chaque étape de ce travail.

À mes trois frères

Pour leur présence joyeuse, leurs encouragements quotidiens qui ont nourri ma motivation, et les moments de complicité fraternelle qui m'ont rappelé l'essentiel lorsque le chemin semblait trop long.

À mes camarades d'études pendant cinq ans

Pour m'avoir accompagné tout au long de mon parcours universitaire, pour l'esprit qui nous a réunis, en particulier pendant la préparation des examens, et pour l'atmosphère stimulante qui a transformé chaque défi en une occasion d'apprentissage collectif.

À ma partenaire exceptionnelle

Pour sa coopération assidue, sa patience inébranlable face aux obstacles et cette alchimie unique qui a fait de notre partenariat plus qu'un simple travail d'équipe, mais une aventure scientifique et humaine remarquable.

Je vous remercie du fond du cœur et vous souhaite succès et bonheur dans votre vie.

Asma

Dédicace

À mes chers parents

Pour leur amour inconditionnel, leur soutien constant et leurs sacrifices silencieux qui ont fait de moi la personne que je suis aujourd'hui.

À mon frère et à ma sœur

Pour leur présence, leur motivation et leur confiance en moi, même dans les moments les plus difficiles.

À ma famille notamment mes grands-parents, et mes proches

Pour leurs encouragements, leur patience et leur présence bienveillante tout au long de ce parcours.

À ma grand-mère, et à tous ceux qui nous ont quittés

Votre mémoire continue de m'inspirer, votre absence se fait sentir, mais votre amour reste vivant dans chaque étape de ma vie.

À mes camarades d'étude

Pour les moments de partage, d'entraide et de solidarité qui ont allégé les journées les plus chargées et donné un sens collectif à ce parcours.

À ma partenaire de mémoire

Pour cette belle collaboration, le partage, la complicité et le soutien mutuel tout au long de cette aventure.

À mes enseignants et encadrant

Pour leur savoir, leur rigueur et leur inspiration.

Au peuple de Gaza

En hommage à leur courage, leur résilience et leur lutte pour la dignité.

Amira

Liste des abréviations et symboles

Å : Angstrom.

ABE : Abemaciclib.

AGP : alpha-1-acide glycoprotéine.

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

AKT : Protein kinase B.

ARN: Acide Ribonucléique.

ATP: Adenosine Triphosphate.

BRCA1: Breast Cancer 1 gene.

BRCA2: Breast Cancer 2 gene.

BTK: Tyrosine Kinase de Bruton.

CDK4: Cyclin-Dependent Kinase 4.

CDK6: Cyclin-Dependent Kinase 6.

CYP3A: Cytochrome P450 3A.

DOX: Doxorubicine.

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor.

ELA: Elacestrant.

EPI: Epirubicin.

ERK: Extracellular Signal-Regulated Kinase.

ESR1 : Récepteur des Œstrogènes alpha

FDA: Food and Drug Administration.

HER2- : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative.

ITK: Interleukin-2-inducible T-cell kinase.

JAK3: Janus Kinase 3.

MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinase.

pH : Potential Hydrogen.

PIR : Pirtobrutinib.

PI3K: Phosphoinositide 3-Kinase.

Rb: Rétinoblastoma.

RH+: Hormone Receptor Positive.

RMSF: Root Mean Square Fluctuation.

TAL: Talazoparib.

TEC: Tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma.

TUC: Tucatinib.

ZAN: Zanubrutinib.

الملخص

يعتمد التوافر البيولوجي للأدوية وتوزيعها في الجسم على تفاعلها مع بروتينات البلازما. ويعد البروتين السكري الحمضي ألفا (AGP) أحد بروتينات البلازما الرئيسية التي يمكن أن ترتبط بالعديد من الجزيئات الأساسية والمتعادلة من خلال تفاعلاتها.

تركز دراستنا على طريقة الارتباط بين البروتين السكري الحمضي ألفا (AGP) وبعض من الجزيئات المضادة للسرطان . ايماسيكليب (ABE) , دوكسوروبيسين (DOX) , ايلاسيستران (ELA) , ايبيروبيسين (EPI) , بيرتوبروتينيب (PIR) , تالازوباريب (TAL) , توكاتينيب (TUC) , زانوبروتينيب (ZAN).

لتوصيف آلية هذا التفاعل، تم الجمع بين مناهج المحاكاة بالكمبيوتر: تم استخدام الالتحام الجزيئي (CB-DOCK 2) للتنبؤ بمواقع الارتباط الرئيسية في بروتين AGP، واستخدمت BIOVIA Discovery Studio و Chimera لتصوير تفاعلات المجمعات الثنائية لبروتين AGP-مضاد السرطان، بينما قيمت تحليل محاكاة الديناميكيات الجزيئية (CAB-flex 2.0) استقرار مجمعات الدواء من خلال تحليل قيم الجذر التربيعي لمربع متوسط التذبذب (RMSF) للأحماض الأمينية.

أظهرت النتائج المتحصل عليها طاقات ارتباط مواتية للتوكاتينيب tucatinib مقدرة عند ($\Delta G = - 11 \text{ kcal/mol}$) ، مع استقرار التفاعلات بواسطة الأحماض الأمينية Phe114, Arg90, Tyr37, Tyr127, Tyr27, Ala99, Leu79, Val92 et Phe32. كما وظهرت دراسة الديناميكية الجزيئية من خلال تحليل نتائج RMSF مساهمة ارتباط الجزيئات المضادة للسرطان بالبروتين AGP في استقرار بنيته الفراغية.

في الختام، تسلط هذه الدراسة الضوء على أهمية AGP في الحركة الدوائية للأدوية المضادة للسرطان وتمهد الطريق لاستراتيجيات تهدف لتحسين فعاليتها.

الكلمات المفتاحية: التوافر البيولوجي، البروتين السكري الحمضي ألفا (AGP)، الجزيئات المضادة للسرطان، الالتحام الجزيئي، الديناميكيات الجزيئية، الجذر التربيعي لمربع متوسط التذبذب (RMSF) .

Résumé

La biodisponibilité des médicaments ainsi que leur distribution dans l'organismes reposent sur leur interaction avec des protéines plasmiques. L'alpha acide glycoprotéine (AGP) est l'une des protéines principales du plasma, peuvent se lier aux divers molécules basiques et neutres grâce à ses interactions. Notre étude s'intéresse sur le mode de liaisons entre l'AGP et les molécules anticancéreuse abémaciclib, doxorubicine, elacestrant, épirubicine, pirtobrutinib, talazoparib, tucatinib et zanubrutinib.

Pour caractériser ce mécanisme d'interaction, des approches *in silico* ont été combinées : le docking moléculaire (CB-DOCK 2) a été utiliser pour prédire les sites de liaison clés sur l'AGP, les logiciels BIOVIA Discovery Studio et Chimera a été utiliser pour la visualisation des interactions des complexes binaires AGP-ligands, tandis que l'analyse des résultats de simulations de dynamique moléculaire (CAB-flex 2.0) ont évalué la stabilité des complexes médicamenteux via l'analyse RMSF.

Les résultats obtenus montrent des énergies de liaisons favorables pour l'ensemble des molécules anticancéreuses étudiées, varient de -8 kcal/mol à -11 kcal/mol. Le tucatinib montre une énergie de liaisons estimé à ($\Delta G = -11$ kcal/mol), avec des interactions stabilisées par les résidus Phe114, Arg90, Tyr37, Tyr127, Tyr27, Ala99, Leu79, Val92 et Phe32. Une étude de la dynamique moléculaire a également montré, à travers l'analyse des résultats RMSF, la contribution de la liaison des molécules anticancéreuses à la protéine AGP à la stabilité de sa structure spatiale.

En conclusion, cette étude souligne l'importance de l'AGP dans la pharmacocinétique des anticancéreux et ouvre la voie à des stratégies personnalisées pour optimiser leur efficacité.

Mots-clés : biodisponibilité, alpha acide glycoprotéine, molécules anticancéreuses, docking moléculaire, dynamique moléculaire, RMSF.

Abstract

The bioavailability of drugs and their distribution in the body depend on their interaction with plasma proteins. Alpha-acid glycoprotein (AGP) is one of the major plasma proteins that can bind to various basic and neutral molecules through its interactions. Our study focuses on the mode of binding between AGP and these anticancer molecules: abemaciclib, doxorubicin, elacestrant, epirubicin, pirtobrutinib, talazoparib, tucatinib et zanubrutinib.

To characterize this mechanism of interaction, *in silico* approaches were combined: molecular docking (CB-DOCK 2) was used to predict key binding sites on AGP, BIOVIA Discovery studio and Chimera were used to visualize the interactions of binary AGP-ligand complexes, while analysis of molecular dynamics simulations (CAB-flex 2.0) assessed the stability of the drug complexes via RMSF analysis.

The results obtained show favorable binding energies for all studied anticancer molecules varied from -8 kcal/mol to – 11 kcal/mol, tucatinib show the best binding energy estimated at ($\Delta G = -11$ kcal/mol), with interactions stabilized by residues Phe114, Arg90, Tyr37, Tyr127, Tyr27, Ala99, Leu79, Val92 et Phe32. A molecular dynamics study using RMSF analysis also showed that the binding of anti-cancer molecules to the AGP protein contributes to the stability of its spatial structure.

In conclusion, this study highlights the importance of AGP in the pharmacokinetics of anticancer drugs, and paves the way for personalized strategies to optimize their efficacy.

Key words: bioavailability, AGP, anticancer molecules, molecular docking, molecular dynamics, RMSF.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS ET SYMBOLES.....	I
المخلص	III
RESUME.....	IV
ABSTRACT	V
LISTE DES FIGURES	VIII
LISTE DES TABLEAUX	X
INTRODUCTION.....	1
I. Alpha-1- glycoprotéine acide (AGP) :	3
II. Les molécules anticancéreuses :	7
II.1 Abémaciclib :	7
II.2 Doxorubicine :	8
II.3 Elacestrant :	9
II.4 Epirubicine :	10
II.5 Pirtobrutinib :	11
II.6 Talazoparib :	12
II.7 Tucatinib :	13
II.8 Zanubrutinib :	14
MATERIEL ET METHODES	14
I. Matériel :	14
Matériel informatique utilisé.....	14
REDO-PDB.....	14
PubChem.....	14
MOPAC (via ChemDes / ChemMOP).....	14
CB-Dock 2	14
BIOVIA Discovery Studio Visualiser.....	15
Chimera UCSF.....	15
PDBsum	15
CABS-flex 2.0.....	15
II. Méthodes :	16
1. Préparation de la protéine AGP :	16
2. Préparation des molécules ligands :	16
3. Préparation du modèle structurale d'AGP :	17
4. Docking moléculaire :	17

5. Visualisation des interactions moléculaires des complexes protéine-ligand :.....	17
6. Analyse de Simulation de dynamique moléculaire :	17
I. Analyse de modèle structural de l'AGP d'après la base des données PDBsum :.....	19
II. Caractérisation des interactions AGP-molécules anticancéreuses :	20
II.1 Interaction AGP–Abémaciclib :.....	20
II.2 Interaction AGP–Doxorubicine :.....	24
II.3 Interaction AGP–Elacestrant :	26
II.4 Interaction AGP- Epirubicine :.....	28
II.5 Interaction AGP- Pirtobrutinib:.....	30
II.6 Interaction AGP–Talazoparib :.....	33
II.7 Interaction AGP–Tucatinib :	35
II.8 Interaction AGP–Zanubrutinib :.....	38
III. Analyse de la dynamique moléculaire :	40
III.1 Dynamique moléculaire du complexe AGP–Abémaciclib :.....	40
III.2 Dynamique moléculaire du complexe AGP–Doxorubicine :	41
III.3 Dynamique moléculaire du complexe AGP–Elacestrant :	42
III.4 Dynamique moléculaire du complexe AGP–Epirubicin :	43
III.5 Dynamique moléculaire du complexe AGP–Pirtobrutinib :	44
III.6 Dynamique moléculaire du complexe AGP–Talazoparib :.....	45
III.7 Dynamique moléculaire du complexe AGP–Tucatinib :	46
III.8 Dynamique moléculaire du complexe AGP–Zanubrutinib :.....	47
IV. Discussion générale	48
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	51
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	52
ANNEXES.....	60

Liste des figures

Figure 1. Modèle tridimensionnelle de l'alpha-1- glycoprotéine acide (AGP).	4
Figure 2. Structure chimique d' Abémaciclib.....	7
Figure 3. Structure chimique de la doxorubicine.	9
Figure 4. Structure chimique d'élacetrant	10
Figure 5. Structure chimique d'epirubicine.	11
Figure 6. Structure chimique de pirtobrutinib.....	12
Figure 7. Structure chimique de talazoparib	13
Figure 8. Structure chimique de tucatinib	13
Figure 9. Structure chimique de zanubrutinib	14
Figure 10. Schéma de procédure méthodologique de l'étude <i>in silico</i>	18
Figure 11. Schéma de la topologie structurale de l'AGP humaine via PDBsum.	20
Figure 12. Mode d'interaction entre l'AGP et l'Abémaciclib	22
Figure 13. Mode d'interaction entre l'AGP et le Doxorobucine.....	25
Figure 14. Mode d'interaction entre l'AGP et l' Elacetrant	27
Figure 15. Mode d'interaction entre l'AGP et l' Epirubicine	29
Figure 16. Mode d'interaction entre l'AGP et l' <i>Pirtobrutinib</i>	32
Figure 17. Mode d'interaction entre l'AGP et le Talazoparib	34
Figure 18. Mode d'interaction entre l'AGP et le Tucatinib	37
Figure 19. Mode d'interaction entre l'AGP et le Zanubrutinib.....	39
Figure 20. Profile RMSF de l'AGP seul et le complexe AGP- Abémaciclib.	40

Figure 21. Profile RMSF de l'AGP seul et le complexe AGP- Doxorubicine.	41
Figure 22. Profile RMSF de l'AGP seul et le complexe AGP- Elacestrant.....	42
Figure 23. Profile RMSF de l'AGP seul et le complexe AGP- Epirubicin.....	43
Figure 24. Profile RMSF de l'AGP seul et le complexe AGP- Pirtobrutinib.	44
Figure 25. Profile RMSF de l'AGP seul et le complexe AGP- Talazoparib	45
Figure 26. Profile RMSF de l'AGP seul et le complexe AGP- Tucatinib.	46
Figure 27. Profile RMSF de l'AGP seul et le complexe AGP- Tucatinib.	47
Figure 28. Energies de liaisons des molécules anticancéreuses avec l'AGP.	49

Liste des tableaux

Tableau 1. Interactions chimiques entre AGP et Abémaciclib	21
Tableau 2. Interactions chimiques entre AGP et Doxorobucine.....	24
Tableau 3. Interactions chimiques entre AGP et Elacestrant.....	26
Tableau 4. Interactions chimiques entre AGP et Epirubicine.....	28
Tableau 5. Interactions chimiques entre AGP et Pirtobrutinib	31
Tableau 6. Interactions chimiques entre AGP et Talazoparib	33
Tableau 7. Interactions chimiques entre AGP et Tucatinib	36
Tableau 8. Interactions chimiques entre AGP et Zanubrutinib.....	38

Introduction

Introduction

Les interactions protéine-ligand sont essentielles pour la progression et la découverte de nouveaux médicaments, ainsi que pour élucider les fonctions biologiques des protéines, bien qu'ils soient présentés dans l'organisme, ils n'agissent pas de façon isolée. Elles doivent interagir avec plusieurs types des molécules dans différentes mécanismes (**Whitesides et Krishnamurthy, 2005 ; Zhao *et al.*, 2022**). Les molécules ligands, se lient à des régions spécifiques des protéines appelées sites de liaison ou poches de liaison, souvent localisées dans des cavités profondes à la surface des protéines. La prédiction informatique précise de sites d'interaction, ainsi que de l'affinité et de la position du ligand, aident les chercheurs à minimiser les ressources et le besoin d'études expérimentales ainsi que le coût et le temps des recherches de nouvelles molécules (**Dhakal *et al.*, 2022 ; Sottriffer et Klebe, 2002**).

La liaison entre les protéines et les molécules ligand se produit lorsque l'énergie libre de liaison ΔG soit négative. Le mécanisme de reconnaissance des complexes protéines-ligands repose sur la compréhension de différents types d'interactions moléculaires. Ces interactions spécifiques contribuent à l'association de deux partenaires. Les interactions hydrogènes non covalentes impliquant un atome d'hydrogène lié avec un atome ou groupe électronégatif (oxygène ; azote...), ainsi que les forces hydrophobes entre les résidus hydrophobes et les groupes apolaires des ligands. En plus, il existe d'autres types d'interactions (électrostatiques ; halogènes ; interactions médiées par les cycles aromatiques...) qui favorisent la liaison et permettent de stabiliser les complexes protéine-ligand (**Bronowska, 2011**). L'identification optimale de nouvelles molécules thérapeutiques fondée sur la conception rationnelle de médicaments et l'utilisation des données comme la structure et la reconnaissance moléculaire ainsi que l'interaction ligand-protéine permet de diversifier de manière optimisée les étapes du développement pharmaceutiques (**Chaires, 2008**).

Les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, ainsi que les propriétés métaboliques des médicaments se liant aux protéines plasmatiques sont considérées comme un réservoir dans la thérapie médicamenteuse (**Zeitlinger *et al.*, 2011**). Il a été établi que l'activité pharmacologique est exercée par la fraction non liée du médicament, tandis que la partie liée aux protéines est rendue inactive (**Bteich *et al.*, 2021**). Par conséquent, une évaluation rigoureuse a été réalisée pour déterminer l'impact de la liaison aux protéines plasmatiques sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique.

La diffusion des médicaments entre les espaces extracellulaire et intracellulaire est modulée par leur liaison aux protéines plasmatiques, influençant directement le volume de distribution et la clairance **(Bohnert et Gan, 2013)**.

L'acide alpha-1-glycoprotéine (AGP) est l'une des protéines plasmatiques synthétisées lors de la réponse de phase aiguë, notamment dans les contextes inflammatoires et cancéreux, bien qu'elle soit reconnue comme médiateur clé de la réponse immunitaire, participe activement aux défenses de l'organisme **(Hochepted et al., 2003)**. Les études antérieures ont montré des niveaux élevés de cette protéine dans divers cancers, y compris le cancer du sein et de l'estomac **(Ohbatake et al., 2016 ; Singh-Manoux et al., 2017)**.

Étant donné que l'AGP soit présent dans le sang avec des concentrations élevées en cas d'inflammation ou de cancer, il est suggéré qu'elle pourrait interagir avec différentes molécules dans le sang. Cette interaction soulève la question de la capacité de cette protéine à lier les molécules anticancéreuses et les en transporter vers les cellules cibles, et affectant ainsi leurs propriétés pharmacocinétiques.

Synthèse bibliographique

I. Alpha-1- glycoprotéine acide (AGP) :

L' α 1-glycoprotéine acide (AGP), connue aussi sous le nom d'orosomucoïde (ORM), représente une glycoprotéine plasmatique importante chez l'homme qui fait partie de la famille des lipocalines. Cette protéine forme un élément clé de la fraction séro-mucoïde et agit comme une protéine de phase aiguë majeure. Son identification remonte aux années 1950 (**Schmid, 1950 ; Weimer *et al.*, 1950**).

Produite majoritairement par le foie, sa concentration dans le plasma augmente considérablement en réponse à divers stress physiopathologiques tels que les inflammations, les infections, les cancers, les atteintes hépatiques et même la grossesse (**Bteich, 2019 ; Gahmberg et Andersson, 1978**). En plus du foie, d'autres tissus et types cellulaires comme le tissu adipeux, le système nerveux, les cellules endothéliales et les cellules immunitaires peuvent également exprimer l'AGP, particulièrement en conditions inflammatoires (**Dente *et al.*, 1988 ; Hochepiéd *et al.*, 2003**).

Sur le plan fonctionnel, l'AGP est largement reconnu comme une protéine de transport plasmatique, impliquée dans la modulation de la réponse immunitaire, notamment via la régulation de la sécrétion de cytokines (**Hochepiéd *et al.*, 2003**). Elle présente également une activité biologique polyvalente, avec des effets démontrés *in vitro* et *in vivo*, comme l'inhibition de l'agrégation plaquettaire (**Costello *et al.*, 1979**), la régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaire (**Chiu *et al.*, 1977 ; Shi *et al.*, 2021**). Malgré cette diversité fonctionnelle, les mécanismes moléculaires précis à l'origine de ces effets restent encore partiellement compris. Par ailleurs, en raison de sa sensibilité aux variations pathologiques, l'AGP est considéré comme un biomarqueur clinique prometteur, utilisé pour évaluer l'inflammation, les maladies hépatiques, et le pronostic global chez certains patients (**Bteich, 2019**). Chez l'humain, l'AGP existe sous deux isoformes principales : AGP1 et AGP2. Ces deux variantes sont codées par deux gènes **ORM1** et **ORM2**, respectivement. Bien que ces gènes présentent une organisation similaire, comprenant chacun 5 introns, les deux protéines diffèrent par 22 résidus d'acides aminés (**Sánchez *et al.*, 2003**).

Structurellement, l'AGP présente une organisation moléculaire remarquable, composée d'une chaîne polypeptidique de 183 acides aminés et de cinq chaînes oligosaccharidiques N- liées, représentant environ 40 % de sa masse totale, ce qui lui confère une masse moléculaire d'environ 44 kDa (**Taguchi et al., 2013**). Sa structure secondaire se caractérise par 41 % de feuillets β , 24 % de régions non ordonnées, 15 % d'hélices α , 12 % de β -tours et 8 % de coudes, révélant une architecture flexible adaptée à ses fonctions (**Figure 1**) (**Kopecký Jr et al., 2003**). D'après **Gahmberg and Andersson (1978)** ainsi que **Fournier et al. (2000)**, l'AGP est une glycoprotéine fortement glycosylée, portant cinq chaînes de glycannes de type N-lié, qui représentent près de 45% de sa masse totale. Ces glycannes, particulièrement riches en acide sialique, confèrent à la protéine un point isoélectrique très bas, généralement compris entre 2,7 et 3,2, ainsi qu'une charge nette négative à pH physiologique. Cette forte glycosylation accroît sa solubilité et conditionne ses interactions avec des ligands chargés positivement.

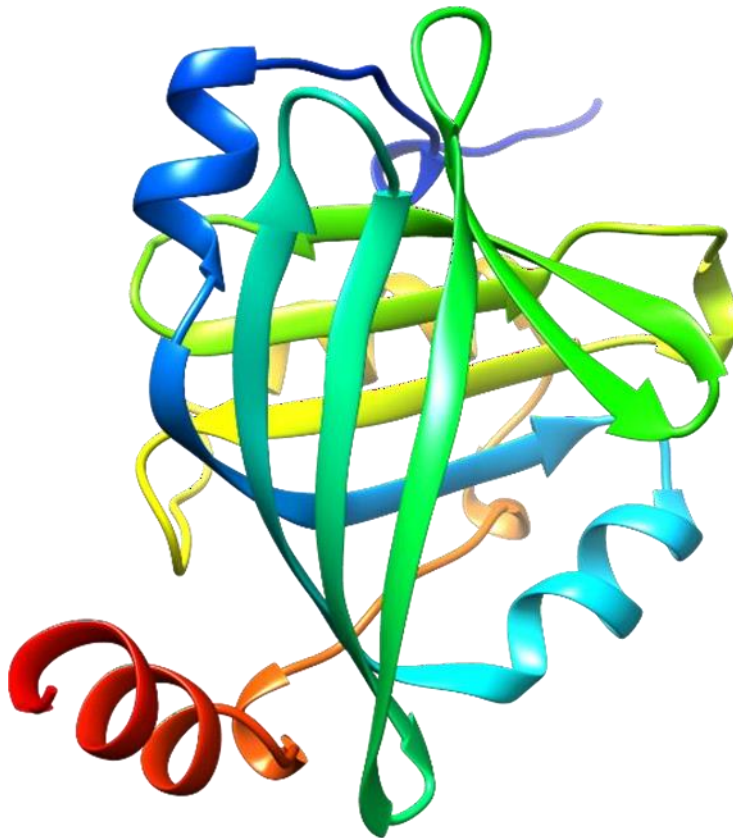


Figure 1. Modèle tridimensionnelle de l'alpha-1- glycoprotéine acide (AGP).

Selon les études de **Wishart *et al.* (2006)**, **Zsila *et al.* (2006)**, **di Masi *et al.* (2016)** et **Smith et Waters (2018)**, l'AGP est reconnu pour sa capacité à interagir avec plusieurs types de composés, plus de 300 médicaments et substances endogènes ayant déjà été identifiés comme ligands. En raison de sa nature fortement acide, elle interagit principalement avec des molécules basiques, bien qu'elle puisse également former des complexes avec des agents neutres ou acides. Son rôle dans le transport plasmatique est désormais bien établi, contribuant à la modulation de la biodisponibilité et du profil pharmacocinétique de nombreuses substances (**Bteich *et al.*, 2021 ; Taguchi *et al.*, 2013**).

II. Les molécules anticancéreuses :

Dans le cadre de la lutte contre le cancer, les molécules anticancéreuses se classent principalement selon leur mécanisme d'action spécifique sur les cellules tumorales. Il existe plusieurs catégories de chimiothérapies : les cytotoxiques qui interfèrent avec l'ADN ou le cycle cellulaire (agents alkylants, antimétabolites, inhibiteurs de topoisomérases, altération du fuseau mitotique), les inhibiteurs enzymatiques ciblant des enzymes clés, les thérapies ciblées agissant sur des récepteurs ou kinases spécifiques, ainsi que les cytokines et les traitements hormonaux. Cette classification permet une adaptation des traitements selon les caractéristiques biologiques des cancers **(d'après pharmaco-médicale ; consulté le 3 juin 2025)**.

II.1 Abémaciclib :

L'abémaciclib (ABE) est un inhibiteur sélectif des kinases dépendantes des cyclines 4 et 6 (CDK4/6) utilisé dans le traitement du cancer du sein RH+/HER2- avancé ou métastatique ayant progressé sous hormonothérapie. Il agit en bloquant l'activité des CDK4/6 par leur liaison au domaine de la liaison d'ATP, ce qui empêche la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome (Rb), entraînant une arrestation du cycle cellulaire en phase G1 et inhibant ainsi la prolifération des cellules tumorales **(Corona et Generali, 2018)**.

Cette molécule est l'une des composés organiques issus de la classe des benzimidazoles. Ces derniers contiennent un cycle benzénique fusionné à un cycle imidazole (cycle à cinq chaînons contenant un atome d'azote, quatre atomes de carbone et deux doubles liaisons) **(Figure 2) (d'après human metabolom database, consulté le 2 juin 2025)**.

Il est administré par voie orale, et sa pharmacocinétique est peu affectée par la nourriture. Ses métabolites actifs, LSN2839567 (M2) et LSN3106726 (M20), contribuent à son efficacité, et son profil de tolérance est bien caractérisé (diarrhée gérable). Il est approuvé en monothérapie ou en combinaison avec une hormonothérapie **(Lim et al., 2022)**.

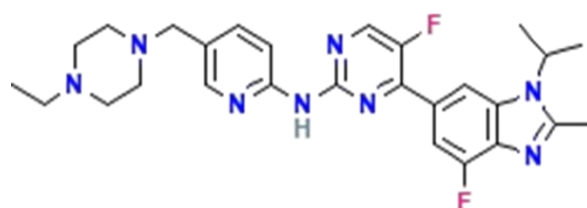


Figure 2. Structure chimique d' Abémaciclib (Pubchem 2025).

II.2 Doxorubicine :

La doxorubicine (DOX) est un antibiotique anthracycline d'origine naturelle, isolé à l'origine de *Streptomyces peucetius* var. *caesius* (Johnson-Arbor et Dubey, 2025). Elle est aussi synthétisée chimiquement à partir de la daunorubicine (Vigevani et Williamson, 1981). Elle a été approuvée par la FDA en 1974 et compte parmi les agents chimiothérapeutiques les plus couramment utilisés pour traiter un large éventail de cancer (Bladé *et al.*, 2011 ; Sritharan et Sivalingam, 2021). Elle a une formule brute est $C_{27}H_{29}NO_{11}$ et possède une structure tétracyclique plane, avec un noyau anthraquinone lié à un sucre aminé, la daunosamine (Figure 3)

La DOX est reconnue comme l'un des agents les plus efficaces dans le traitement du cancer du sein (L. Smith *et al.*, 2006). Son mécanisme d'action repose sur plusieurs processus intracellulaires. Elle agit par intercalation dans l'ADN, perturbant ainsi la réparation de l'ADN via l'inhibition de la topoisomérase II (Rangkuti, 2020). De plus, la DOX contribue à la génération de radicaux libres, responsables de dommages oxydatifs aux membranes cellulaires, à l'ADN et aux protéines. Ce mécanisme implique l'oxydation de la DOX en une forme semiquinone instable, qui est ensuite réoxydée en DOX avec production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Ces ROS peuvent induire des processus tels que la peroxydation lipidique, des lésions de l'ADN, un stress oxydatif, et l'activation des voies apoptotiques menant à la mort cellulaire (Rangkuti, 2020; Thorn *et al.*, 2011). La DOX présente une pharmacocinétique caractérisée par une administration intraveineuse, un volume de distribution élevé (809 L/m^2 à 1214 L/m^2), et une liaison modérée aux protéines plasmatiques (75 %) sans traverser la barrière hémato-encéphalique (Drug Bank, consulté le 21 Mai 2025). Elle est soluble dans l'eau et le sérum physiologique. Par ailleurs, sa solubilité diminue dans les solvants apolaires (Vigevani et Williamson, 1981). Elle présente une couleur rouge-orange à pH neutre (Sritharan et Sivalingam, 2021). Métabolisée par le foie en doxorubicinol, elle est éliminée majoritairement par voie biliaire, avec une demi-vie d'élimination variant entre 20 et 48 heures (Drug Bank, consulté le 21 Mai 2025).

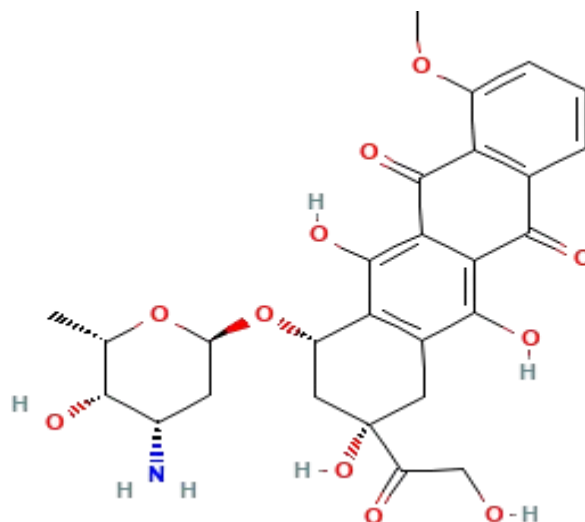


Figure 3. Structure chimique de la doxorubicine (Pubchem 2025).

II.3 Elacestrant :

L'élacestrant (ELA) (**Figure 4**) est un antagoniste et agit comme un agent dégradeur sélectif du récepteur des œstrogènes (SERD) approuvé par la FDA pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique exprimant les récepteurs hormonaux (ER+) avec le récepteur 2 du facteur la liaison de manière spécifique au récepteur des œstrogènes (ER α) en provoquant un blocage de l'activité transcriptionnelle de récepteur d'œstrogène et en induisant sa dégradation (**Chinnasamyet al., 2020**). Cette inhibition de la signalisation œstrogénique entraîne un ralentissement de la prolifération tumorale, en particulier dans les cancers exprimant la mutation ESR1 (**Varella et Cristofanilli, 2023**). ELA présente une biodisponibilité orale environ 10 %, avec un pic plasmatique atteint en 1 à 4 heures et une demi-vie d'élimination comprise entre 30 et 50 heures (**Sheridan M. Hoy, 2023**). Il est fortement lié aux protéines plasmatiques (>99 %). Souvent métabolisé par les enzymes hépatiques CYP3A4 et éliminé essentiellement par les selles (**Drug Bank, consulté le 2 Juin 2025**).

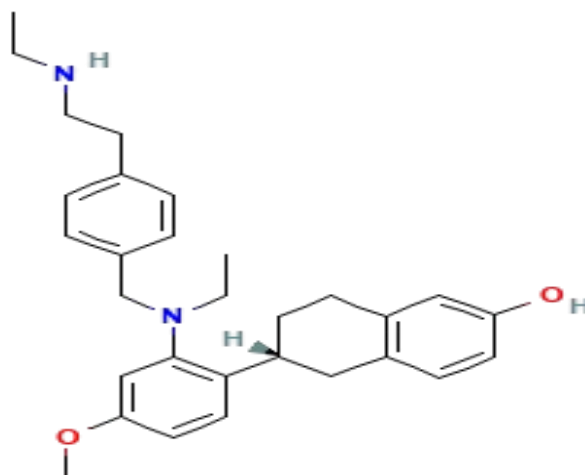


Figure 4. Structure chimique d'élacéstrant (Pubchem 2025).

II.4 Epirubicine :

L'épirubicine (EPI) (**Figure 5**) est un agent chimiothérapeutique appartenant à la classe des anthracyclines, utilisé pour inhiber la croissance et la dissémination des cellules cancéreuses dans l'organisme. Elle est principalement indiquée dans le traitement du cancer du sein et, dans certains cas, du cancer de la prostate (**Sohouli et al., 2022**).

Sa structure chimique, proche de celle de la DOX, comporte un noyau anthraquinonique tétracyclique lié à un sucre aminé, la daunosamine (**Figure 5**) (**PubChem, 2025**). Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la synthèse des acides nucléiques (ADN et ARN) ainsi que des protéines, par intercalation dans l'ADN et inhibition de la topoisomérase II, ce qui perturbe la réplication cellulaire (**Munster et al., 2005**). L'EPI présente également la capacité d'altérer diverses fonctions biochimiques et biologiques des cellules eucaryotes, notamment via la génération de radicaux libres. Administrée par voie intraveineuse, il est rapidement distribué dans les tissus par sa liaison aux protéines plasmatiques principalement l'albumine humaine. L'élimination de ce médicament, ainsi que celle de son principal métabolite, s'effectue majoritairement par voie biliaire, tandis qu'une faible fraction est excrétée par voie urinaire (**Sohouli et al., 2022**).

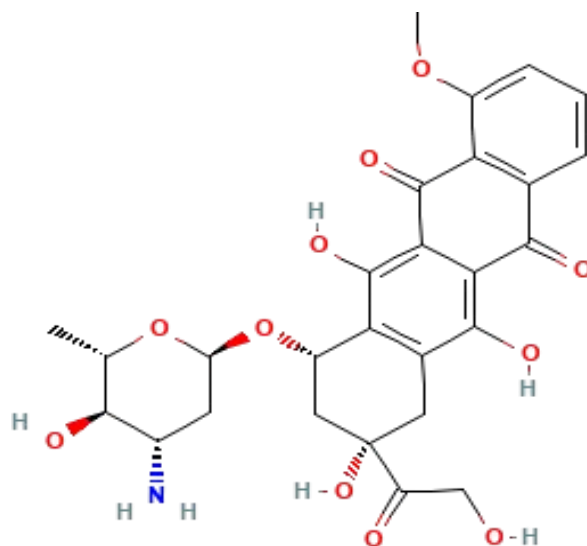


Figure 5. Structure chimique d'epirubicine (Pubchem 2025).

II.5 Pirtobrutinib :

Le pirtobrutinib (PIR) (**Figure 6**) est un inhibiteur non covalente réversible de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), une enzyme impliquée dans la voie de la signalisation BCR (récepteur des cellules B). Il est conçu comme une alternative thérapeutique pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) développant une résistance à l'ibrutinib en raison de mutations au niveau du résidu C481 du domaine de la tyrosine kinase de Bruton (**Aslan et al., 2022**).

Il possède une biodisponibilité orale d'environ 85,5 % avec une dose d'administration unique de 200 mg, un pic plasmatique atteint en 2 heures. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques (96%) et métabolisé principalement par le CYP3A4. Son élimination se fait par voie urinaire (57 %) et fécale (37 %), avec une proportion inchangée dans chaque voie (**Davis et al., 2024**).

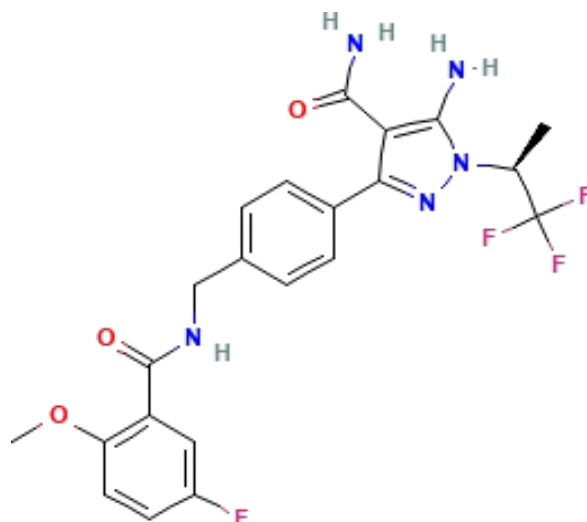


Figure 6. Structure chimique de pirtobrutinib (Pubchem 2025)

II.6 Talazoparib :

Le talazoparib (TAL) (**Figure 7**) a été approuvé par la FDA en 2018 pour la première fois (**S. M. Hoy, 2018**) est un inhibiteur puissant de l'enzyme poly (ADP-ribose) polymérase (PARP) essentielle pour la réparation des cassures simple brin d'ADN des cancers peu fréquents, caractérisent par une instabilité génomique marquée et une accumulation de dommages à l'ADN. En exploitant ces défauts de réparation de l'ADN, le TAL induit une toxicité sélective dans les cellules tumorales. Il a été approuvé pour le traitement des formes avancées de cancer du sein avec mutation germinale BRCA (**Hobbs et al., 2021**). Le TAL est une petite molécule tricyclique fluorée, ce qui lui confère une forte affinité pour les enzymes PARP (**DrugBank consulté le 20 mai 2025**). La pharmacocinétique du TAL a été décrite à l'aide d'un modèle à deux compartiments avec absorption de premier ordre et délai d'absorption, à partir de données issues de quatre études cliniques. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire selon l'âge, le sexe, le poids, l'origine ethnique, ou en cas d'insuffisance rénale ou hépatique légère. Une dose réduite est recommandée chez les patients prenant un inhibiteur puissant de la glycoprotéine P ou souffrant d'insuffisance rénale modérée. Le TAL peut être pris avec ou sans nourriture, et une gélule de 1 mg est bioéquivalente à quatre gélules de 0,25 mg (**Yu et al., 2020**).

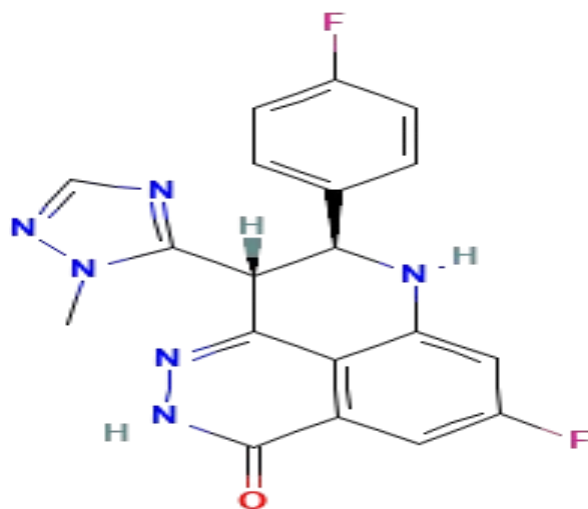


Figure 7. Structure chimique de talazoparib (Pubchem 2025)

II.7 Tucatinib :

Le tucatinib (TUC) (**Figure 8**) est un inhibiteur oral de la tyrosine kinase, présentant une forte sélectivité pour le domaine kinase de HER2, tout en exerçant une inhibition minimale sur le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), ce qui pourrait influencer son profil de toxicité (**Murthy *et al.*, 2020**). Le TUC est une petite molécule inhibitrice de tyrosine kinase, sa structure comprend un noyau quinazoline qui confère sa haute affinité pour HER2 (**Pubchem 2025**).

Le TUC agit en bloquant la phosphorylation du récepteur HER2, ce qui inhibe la signalisation en aval par les voies PI3K/AKT et MAPK/ERK, entraînant ainsi une réduction de la prolifération tumorale (**Murthy *et al.*, 2020**).

Il est éliminé principalement par métabolisme hépatique, suivi d'une excrétion par voie biliaire. En conséquence, la présence d'une atteinte hépatique peut altérer son élimination et modifier son profil pharmacocinétique (**Topletz-Erickson *et al.*, 2022**).

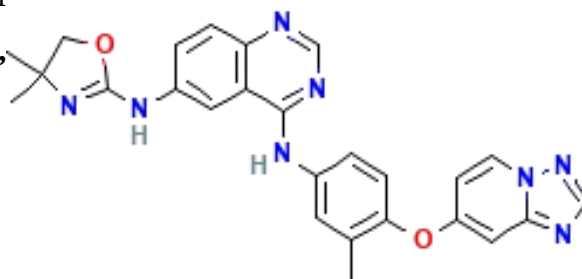


Figure 8. Structure chimique de tucatinib (Pubchem 2025)

II.8 Zanubrutinib :

Le zanubrutinib (ZAN) est un inhibiteur covalent ciblé (ICC) de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), reconnu pour sa grande sélectivité et sa puissance d'inhibition élevée (**Zhang et al., 2021**). Chez l'humain, il est principalement métabolisé par l'enzyme CYP3A, ce qui influe sur son élimination et ses interactions médicamenteuses potentielles (**Mu et al., 2020**).

Le ZAN est une petite molécule, appartenant à la classe des pyrazolopyrimidines, dont la structure a été optimisée pour favoriser une haute sélectivité vis-à-vis de BTK (**PubChem 2025**). Il se lie de manière covalente au résidu Cys481 situé dans le site de liaison de l'ATP sur BTK, bloquant ainsi son activité enzymatique. Ce médicament présente une grande sélectivité pour BTK, en limitant l'inhibition d'autres kinases comme JAK3, TEC et ITK (**Broccoli et al., 2025**). Le ZAN est rapidement absorbé après administration orale. Son exposition augmente de manière proportionnelle à la dose, avec une demi-vie moyenne de 2 à 4 heures et une accumulation minimale après des doses répétées (**Mu et al., 2020**).

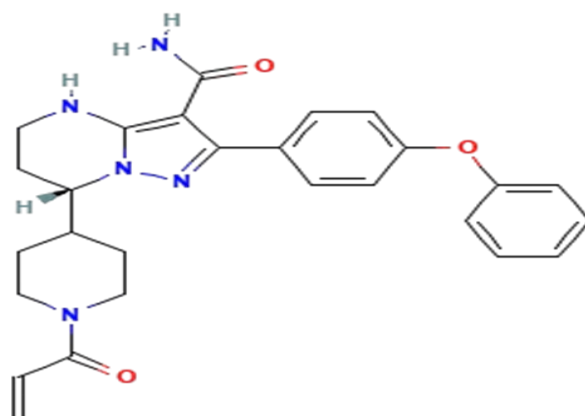


Figure 9. Structure chimique de zanubrutinib (Pubchem 2025)

Matériel et méthodes

Matériel et méthodes

I. Matériel :

Matériel informatique utilisé : Toutes les manipulations locales (traitement de fichiers, visualisation des structures, exportation de résultats) ont été réalisées sur deux ordinateurs portable personnels : un DELL équipé d'un processeur Intel Core i5, et un Acer équipé d'un processeur Intel Core i3. Ces environnements ont permis l'utilisation fluide de logiciels tels que BIOVIA Discovery Studio, Chimera UCSF pour la rédaction du mémoire.

REDO-PDB : Base de données spécialement conçu pour l'optimisation des modèles structuraux de protéines. Cette plateforme permet d'affiner les paramètres cristallographiques des structures issues de la PDB. Grâce à ses algorithmes avancés, elle offre une solution intégrée pour améliorer la qualité et la fiabilité des données structurales en biologie moléculaire (**Robbie P. Joosten et al., 2014**).

PubChem : base de données publique gratuite qui fournit des informations complètes sur les composés chimiques, leurs structures, propriétés, activités biologiques, et interactions avec des protéines, gènes et médicaments, utilisée dans la recherche biomédicale, la découverte de médicaments et la chimie computationnelle (**Kim, 2021**).

MOPAC (via ChemDes / ChemMOP) : logiciel de chimie quantique semi-empirique utilisé pour optimiser les structures moléculaires en calculant leur conformation 3D la plus stable sur le plan énergétique. Dans ChemDes, il est intégré via l'outil ChemMOP, permettant aux utilisateurs de soumettre des structures (par exemple en format SMILES) et d'obtenir des structures 3D optimisées, prêtes à être utilisées pour des études comme le docking moléculaire (**Dong et al., 2015**).

CB-Dock 2 : logiciel web de docking à l'aveugle protéine-ligand, utilisé pour identifier les sites de liaison potentiels entre une protéine réceptrice et un ligand, sans nécessiter de connaissance préalable du site actif. Le processus comprend l'importation des structures moléculaires (fichiers PDB pour les protéines, SDF ou MOL2 pour les ligands), suivie d'un prétraitement automatique incluant l'ajout d'hydrogènes, la correction des chaînes latérales et l'élimination des éléments non pertinents (molécules d'eau, hétéroatomes). Ensuite, le logiciel procède à la détection automatique des cavités structurales sur la surface

de la protéine, avant d'évaluer diverses poses de liaison du ligand au sein de ces cavités (Liu *et al.*, 2022).

BIOVIA Discovery Studio Visualiser Logiciel principalement utilisée pour la visualisation graphique de structures moléculaires et de données sorties de l'amarrage moléculaire afin d'illustrer le mode d'interaction du complexe protéine-ligand (Baroroh *et al.*, 2023).

Chimera UCSF : logiciel de visualisation moléculaire qui permet d'explorer les structures 3D des protéines et des acides nucléiques (ADN/ARN), d'analyser la dynamique moléculaire, et de générer des rendus visuels de haute qualité, incluant des images et animations scientifiques (Pettersen *et al.*, 2004).

PDBsum : plateforme web gratuite qui fournit des résumés visuels et interactifs des structures tridimensionnelles de protéines déposées dans la base des données PDB. Elle permet d'analyser les structures secondaires, les interactions moléculaires, la qualité géométrique, et les domaines fonctionnels, facilitant l'exploration structurale à l'échelle atomique. Elle peut aussi générer des représentations visuelles détaillées comprenant notamment

la structure secondaire (hélices α , feuillets β) et la caractérisation des interactions protéine-ligand. Une fonctionnalité notable permet aux utilisateurs de soumettre leurs propres fichiers PDB pour obtenir des analyses personnalisées, sécurisées par un système d'accès protégé par mot de passe. Accessible librement, cet outil constitue une ressource précieuse pour l'étude des relations structure-fonction des macromolécules biologiques (Laskowski *et al.*, 2018).

CABS-flex 2.0 : plateforme dédiée à l'évaluation de la flexibilité des complexes protéiques, à partir de fichiers PDB représentant les conformations les plus stables énergétiquement. En utilisant les paramètres par défaut, des simulations ont été réalisées pour calculer les fluctuations quadratiques moyennes (RMSF) des résidus, permettant ainsi de caractériser leur mobilité locale et la stabilité globale des complexes. Cette approche permet d'identifier des paramètres structuraux clés afin de prédire les mouvements des résidus, de localiser les régions mobiles et de générer des modèles utiles pour le docking moléculaire ou l'étude de la dynamique des protéines (Kuriata, Gierut *et al.*, 2018).

La RMSF (Root Mean Square Fluctuation), utilisée dans ce cadre, constitue un indicateur clé de la stabilité des positions atomiques au cours du temps. Elle est couramment employée dans les simulations de dynamique moléculaire pour évaluer l'écart moyen entre les positions

atomiques instantanées et leurs positions moyennes. Ainsi, elle fournit des informations essentielles sur la flexibilité et la dynamique des structures protéiques, deux aspects fondamentaux pour la compréhension des processus biologiques (**Bagewadi, T.M. et al., 2023**).

II. Méthodes :

Cette étude *in silico* a pour objectif de caractériser le mode d'interaction moléculaire entre l'alpha-1-acide glycoprotéine (AGP) et huit molécules anticancéreuses : abémaciclib, doxorubicine, elacestrant, épirubicine, pirtobrutinib, talazoparib, tucatinib et zanubrutinib. La méthodologie adoptée repose sur des simulations de docking moléculaire visant à prédire les énergies et les modes de liaison et les interactions clés à l'échelle atomique, telles que les liaisons hydrogènes, les interactions électrostatiques et hydrophobes. Ces prédictions sont ensuite suivies par des analyses de dynamique moléculaire, permettant d'évaluer la stabilité des complexes formés à partir du calcul des fluctuations quadratiques moyennes (RMSF) des résidus acides aminés.

1. Préparation de la protéine AGP :

La structure cristallographique raffinée de l'AGP, code PDB : **3KQ0**, issue de la base REDO-PDB (**R. P. Joosten et al., 2009**) a été choisie comme modèle structural optimisée, permettant une prédiction plus précise des interactions ligand-protéine.

2. Préparation des molécules ligands :

Les structures des molécules anticancéreuses ont été extraites au format SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System) depuis la base de données PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), puis soumises à l'outil ChemMOP (MOPAC2012) via (<http://www.scbdd.com/mopacoptimization/optimize/>) pour générer leur configuration tridimensionnelle. L'optimisation géométrique a été effectuée selon la méthode de paramétrisation PM7, aboutissant à des conformations énergétiquement stables. Les structures optimisées ont ensuite été extraites au format de données de structure (SDF), un format largement utilisé pour stocker les informations structurales 2D ou 3D des molécules, incluant les coordonnées atomiques, les liaisons et d'autres propriétés chimiques (**Dong et al., 2015**).

Ces fichiers sont compatibles avec les logiciels de docking moléculaire tels que CB-Dock2.

3. Préparation du modèle structurale d'AGP :

Pour obtenir un diagramme structural d'une protéine via PDBsum, le site est d'abord consulté, puis le code PDB correspondant à la protéine AGP (3KQ0) est saisi. Après validation, le diagramme obtenu illustre les principales caractéristiques structurales de la protéine, telles que la disposition des hélices, des feuillets et les interactions moléculaires, est automatiquement généré par la plateforme.

4. Docking moléculaire :

La modélisation des structures tridimensionnelle des complexes formés a été réalisé à l'aide de l'outil CB-Dock2, basé sur une approche de docking à l'aveugle permettant d'explorer les interactions potentielles entre le ligand et la protéine cible, sans connaissance préalable du site actif. Après l'importation du fichier PDB de la protéine depuis PDB-REDO et des fichiers SDF des molécules anticancéreuses, ces données ont été soumises au serveur CB-Dock2 (<https://cadd.labshare.cn/cb-dock2/index.php>). Celui-ci identifie automatiquement les cavités de liaison potentielles sur la surface de la protéine. Le docking est ensuite effectué en évaluant différentes orientations et positions du ligand au sein de ces cavités (Liu *et al.*, 2022), afin de prédire les sites de liaison les plus favorables sur le plan énergétique.

5. Visualisation des interactions moléculaires des complexes protéine-ligand :

Les modèles des complexes générés ont été visualisés et analysés à l'aide du logiciel BIOVIA Discovery Studio. Cette étape a permis de cartographier les résidus du site actif et de caractériser les interactions favorables telles que les liaisons hydrogène et les interactions hydrophobes. Les valeurs de ΔG de liaison ont également été prises en compte pour évaluer la stabilité des complexes binaires.

6. Analyse de Simulation de dynamique moléculaire :

Pour obtenir les fluctuations quadratiques moyennes (RMSF) à l'aide de CABS-flex 2.0, il est d'abord nécessaire de préparer une structure tridimensionnelle fiable de la protéine ou du complexe protéine-ligand, au format PDB. Cette structure est généralement sélectionnée à partir des résultats du docking moléculaire, en retenant la conformation présentant l'énergie de liaison la plus favorable. Le fichier est ensuite importé sur plateforme web CABS-flex 2.0 (<http://biocomp.chem.uw.edu.pl/CABSflex2>). À l'issue de la simulation, le serveur génère un ensemble de données exportables, notamment sous forme de fichiers Excel, dans lesquels

sont rapportées les valeurs RMSF pour chaque résidu. Ces données sont également représentées graphiquement sous forme de profils RMSF, permettant d'évaluer la mobilité locale des résidus et la stabilité globale du complexe.

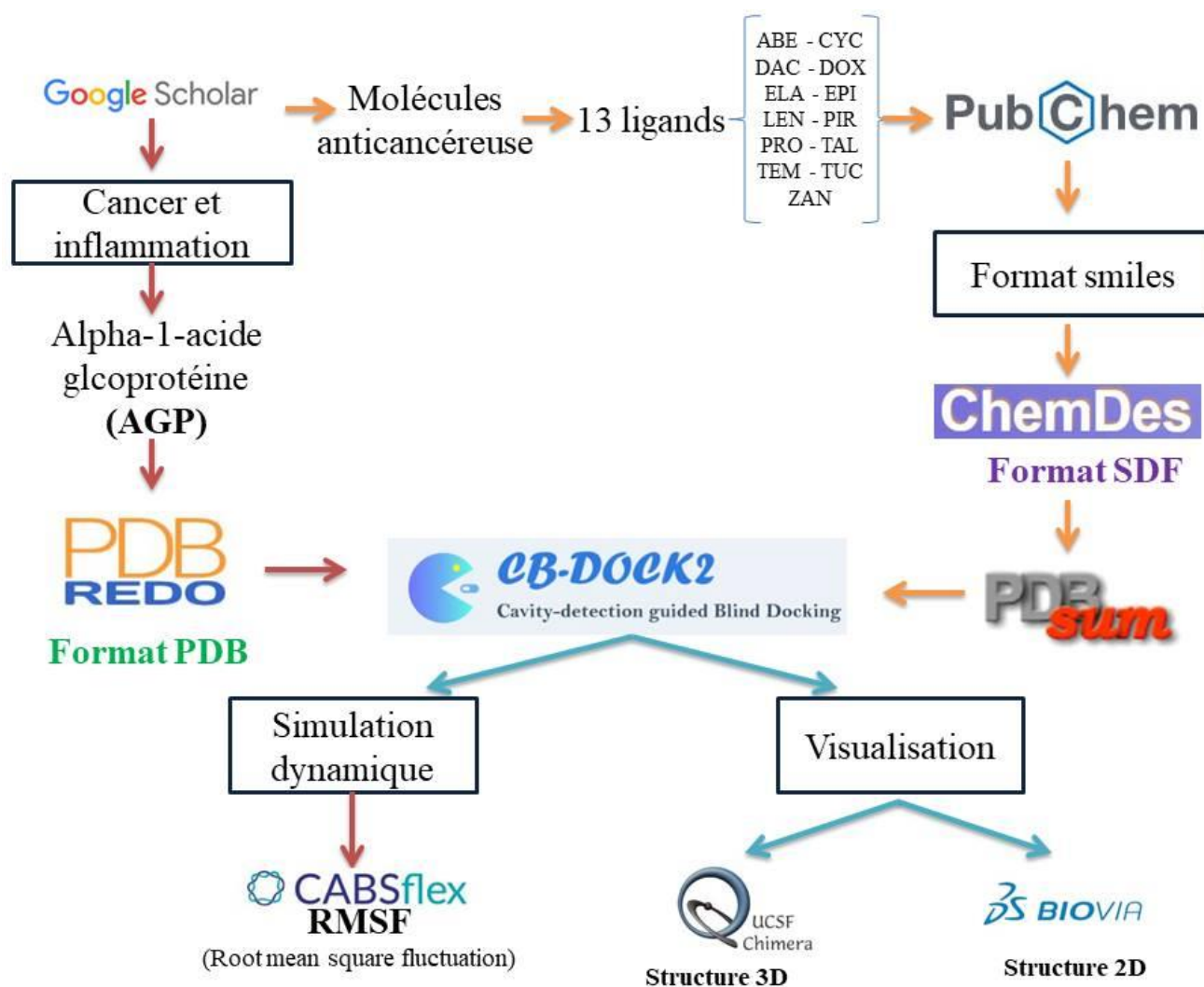


Figure 10. Schéma de procédure méthodologique de l'étude *in silico*

Résultats et discussion

I. Analyse de modèle structural de l'AGP d'après la base des données PDBsum :

La structure secondaire de l'alpha-1-acide glycoprotéine (AGP) schématisée dans la Figure 10 révèle une organisation dominée par des feuillets β (indiqués par des flèches épaisses violettes, regroupés sous la lettre A) et des hélices α (en mauve), numérotées de H1 à H8. On y distingue également plusieurs motifs en épingle à cheveux ($\beta\beta$), caractéristiques des connexions entre brins β , ainsi que des liaisons disulfures (symbolisées par des cercles jaunes marqués "S"), qui participent à la stabilisation structurale.

Des variations de séquence sont également visibles, représentées par des triangles verts, correspondant à des résidus variables. Les résidus impliqués dans la liaison avec le ligand ont été identifiés à partir de la carte topologique générée par PDBsum (PDB ID : 3KQ0, chaîne A).

Ces résidus (Phe49 ; Ile88 ; Ser89 ; Arg90 ; Leu112 ; Phe114 ; Tyr127) sont représentés par des points rouges sur le schéma, indiquant un contact direct avec le ligand dans le complexe. Cette annotation visuelle permet de localiser précisément les acides aminés constitutifs du site actif, en complément des prédictions issues des analyses de docking moléculaire (**Figure 10**).

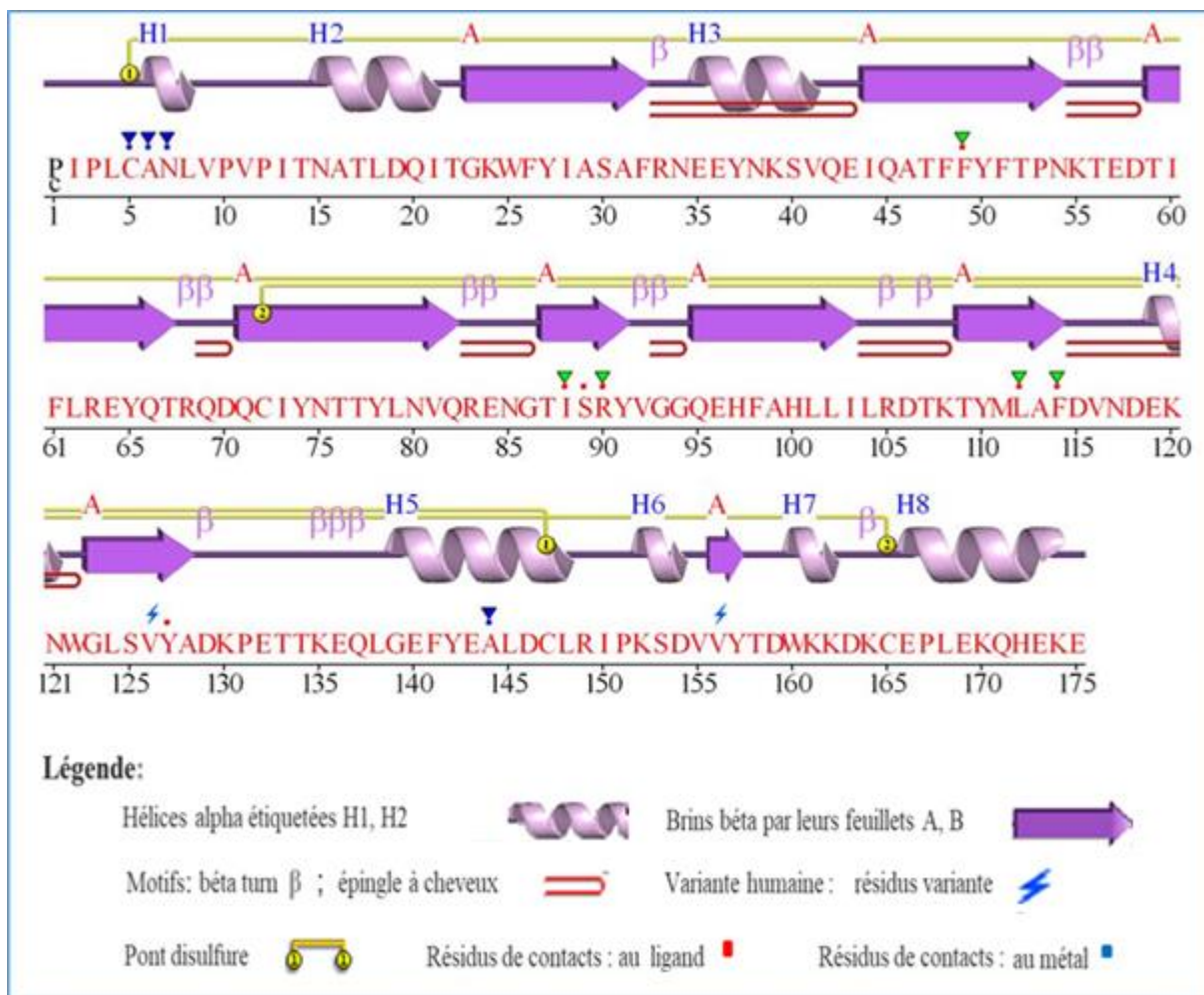


Figure 11. Schéma de la topologie structurale de l'AGP humaine via PDBsum.

II. Caractérisation des interactions AGP-molécules anticancéreuses :

II.1 Interaction AGP–Abémaciclib :

Les résultats du docking moléculaire indiquent que l'ABE se lie à l'AGP, avec une énergie de liaison estimée à $-9,7$ kcal/mol. L'analyse des interactions révèle l'implication de plusieurs résidus acides aminées clés dans la formation et la stabilisation du complexe binaire, notamment Tyr127, Arg90, Ile88, Glu64, Phe114, Phe49, Tyr37, Ala99 et Val92 (**Figure 11**). Le complexe moléculaire est établi par un réseau d'interactions, comprenant quatre liaisons hydrogène : Une liaison de type carbone-hydrogène est observée entre l'atome oxygène du résidu Ile88 de la protéine et l'atome carbone du ABE, à une distance de $3,73$ Å. ainsi que trois interactions de type Pi-Donneur impliquant Arg90 ($3,95$ Å) et Tyr127 ($4,09$ Å et $3,70$ Å).

Trois interactions électrostatiques participent à la stabilité du complexe : une interaction Pi-anion avec le groupement carboxylate de Glu64 et l'ABE, ainsi que deux interactions de type Pi-cation impliquant Arg90. En parallèle, deux types d'interactions hydrophobes sont observés, La première, de type Pi-Pi en T concerne les résidus Tyr127 et Phe114/Phe49, avec des distances variant de 5,17 à 5,86 Å. La seconde, de type Pi-Alkyl, implique six résidus hydrophobes en contact avec le ligand. Ces interactions hydrophobes créent un environnement apolaire favorable, qui renforce la stabilité et maintient efficacement le ligand au sein de la cavité de liaison de l'AGP (**Tableau 1**).

Tableau 1. Interactions chimiques entre AGP et Abémaciclib

N°	Protéine	Ligand	Catégorie d'interaction	Type d'interaction	Distance (Å)
1	Tyr127 : OH	ABE	Hydrogène	Pi- Donneur	3,70
2	Ile88 : O	ABE : C	Hydrogène	Carbone hydrogène	3,73
3	Arg90 : NH1	ABE	Hydrogène	Pi-Donneur	3,95
4	Tyr127 : OH	ABE	Hydrogène	Pi- Donneur	4,09
5	Arg90 : NH1	ABE	Electrostatique	Pi-Cation	3,95
6	Arg90 : NH1	ABE	Electrostatique	Pi-Cation	4,34
7	Glu64 : OE2	ABE	Electrostatique	Pi-Anion	4,34
8	Arg90	ABE	Hydrophobe	Pi-Alkyl	4,00
9	Tyr27	ABE : C	Hydrophobe	Pi-Alkyl	4,20
10	Val92	ABE	Hydrophobe	Pi-Alkyl	4,64
11	Tyr37	ABE : C	Hydrophobe	Pi-Alkyl	4,74
12	Ala99	ABE	Hydrophobe	Pi-Alkyl	4,83
13	Phe49	ABE	Hydrophobe	Pi-Pi en T	5,17
14	Tyr127	ABE	Hydrophobe	Pi-Pi en T	5,27
15	Phe114	ABE	Hydrophobe	Pi-Pi en T	5,34
16	Tyr127	ABE	Hydrophobe	Pi-Pi en T	5,86

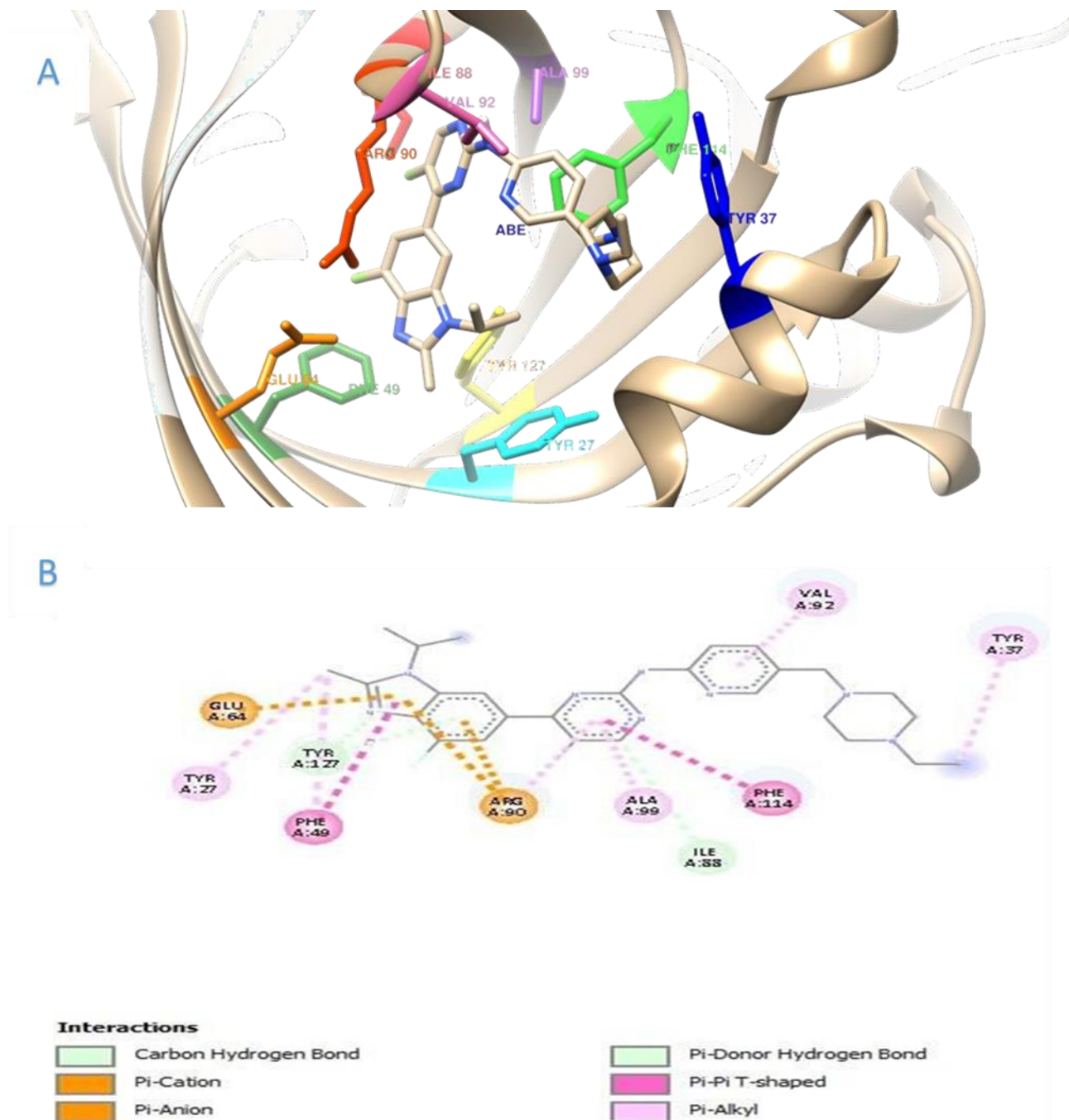


Figure 12. Mode d'interaction entre l'AGP et l'Abémaciclib

A) Model 3D; B) model 2D

II.2 Interaction AGP–Doxorubicine :

Les résultats du docking moléculaire montrent que la DOX forme un complexe stable avec l'α1-acide glycoprotéine (AGP), par une énergie de liaison estimée de **−9,9 kcal/mol**. Cette affinité résulte d'une combinaison d'interactions impliquant plusieurs résidus clés : Glu64, Phe114, Val41 et Val92 (**Figure 13**).

Le complexe est notamment stabilisé par une liaison hydrogène conventionnelle entre l'atome d'oxygène du résidu Glu64 et un atome d'hydrogène de la DOX, avec une distance interatomique courte de 2,48 Å.

Cette liaison polaire est complétée par un réseau élaboré d'interactions hydrophobes comprenant : deux interactions de type Pi-Alkyl avec le résidu Val92 (4,70 Å), une interaction alkyl avec Val41 (4,80 Å).

Enfin, une interaction Pi-Pi en T implique le résidu Phe114 (5,35 Å), l'autre de type Pi-Alkyl résidu Val92-doxorubicine (5,46 Å) comme présent dans le tableau 2.

Tableau 2. Interactions chimiques entre AGP et Doxorubicine.

N°	Protéine	Ligand	Catégorie d'interaction	Type d'interaction	Distance (Å)
1	Glu64 : OE2	DOX : H	Hydrogène	Conventionnelle	2,48
2	Val92	DOX	Hydrophobe	Pi-Alkyl	4,70
3	Val92	DOX	Hydrophobe	Pi-Alkyl	4,70
4	Val41	DOX : C	Hydrophobe	Alkyl	4,80
5	Phe114	DOX	Hydrophobe	Pi-Pi en T	5,35
6	Val92	DOX	Hydrophobe	Pi-Alkyl	5,46

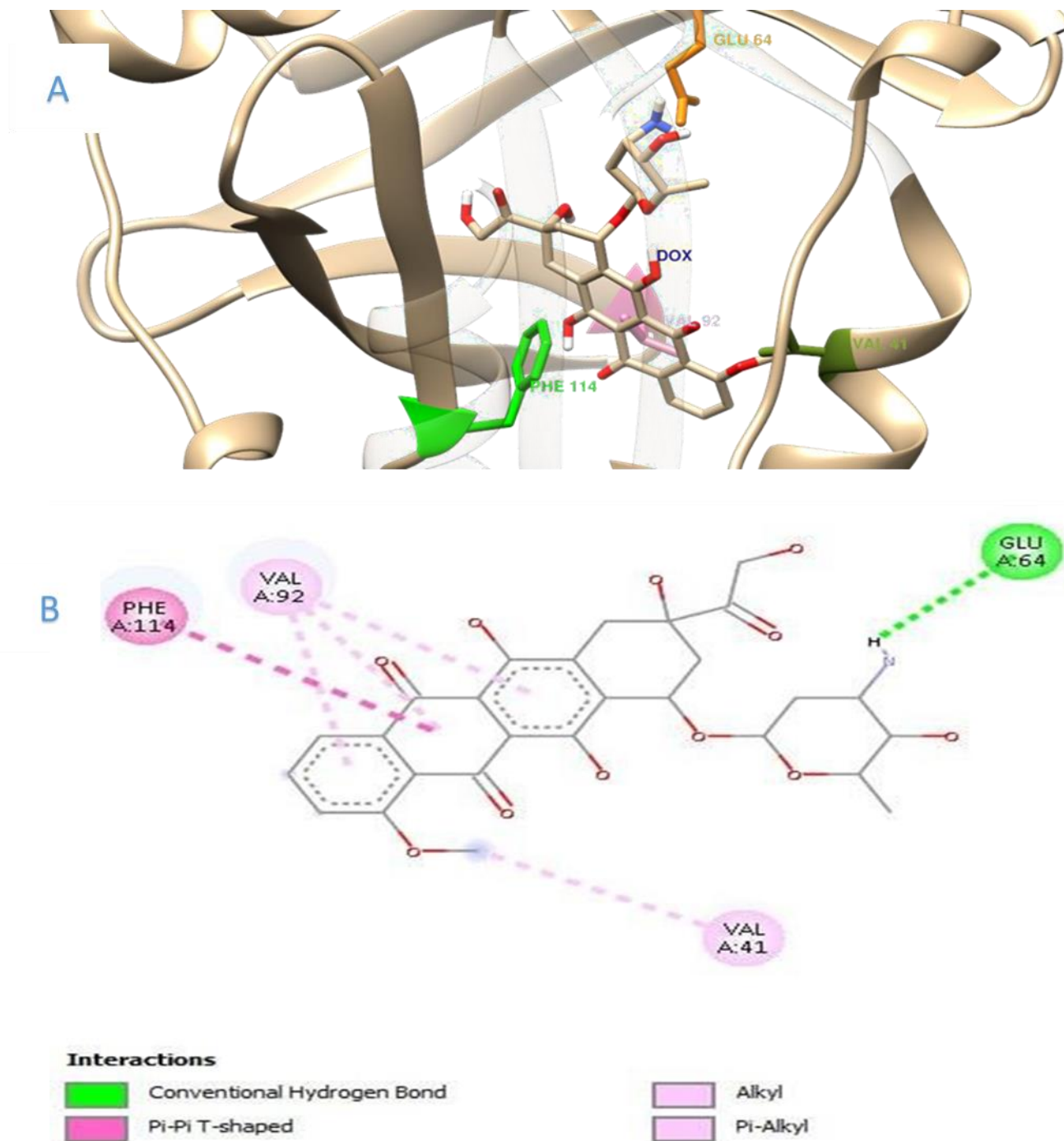


Figure 13. Mode d'interaction entre l'AGP et le Doxorobucine

A) Model 3D; B) model 2D

II.3 Interaction AGP-Elacestrant :

Les résultats du docking moléculaire montrent que l'ELA forme un complexe stable avec l'AGP, avec une énergie de liaison de **-8,6 kcal/mol**. Cette interaction implique plusieurs résidus clés, notamment Gln66, Tyr37, Tyr127, Tyr27, Phe114 et His97 (**Figure 15**).

La stabilité du complexe repose sur trois interactions hydrogène. Le résidu Gln66 contribue à une liaison hydrogène conventionnelle entre l'atome d'oxygène de la protéine et un atome d'hydrogène d'ELA, avec une distance interatomique de 2,11 Å. Une liaison carbone-hydrogène est également observée entre l'atome d'oxygène du résidu Tyr37 et l'hydrogène du ligand, à une distance de 3,73 Å. Enfin, une interaction Pi-donneur est formée avec le résidu Tyr127 (3,85 Å).

Ces interactions polaires sont complétées par un réseau d'interactions hydrophobes, incluant deux interactions Pi-Pi en T avec Tyr27 (4,78 Å) et Phe114 (4,71 Å), ainsi que trois interactions Pi-alkyle impliquant Tyr37 (5,17 Å), His97 (4,85 Å) et Phe114 (4,62 Å), comme présenté dans le Tableau 3.

Tableau 3. Interactions chimiques entre AGP et Elacestrant

N°	Protéine	Ligand	Catégorie d'interaction	Type d'interaction	Distance (Å)
1	Gln66 : OE1	ELA : H	Hydrogène	Conventionnelle	2,11
2	Tyr37 : O	ELA :C	Hydrogène	Carbone hydrogène	3,73
3	Tyr127 : OH	ELA	Hydrogène	Pi-Donneur	3,85
4	Phe114	ELA :C	Hydrophobe	Pi-Alkyl	4,62
5	Phe114	ELA	Hydrophobe	Pi-Pi en T	4,71
6	Tyr27	ELA	Hydrophobe	Pi-Pi en T	4,78
7	His97	ELA :C	Hydrophobe	Pi-Alkyl	4,85
8	Tyr37	ELA :C	Hydrophobe	Pi-Alkyl	5,17

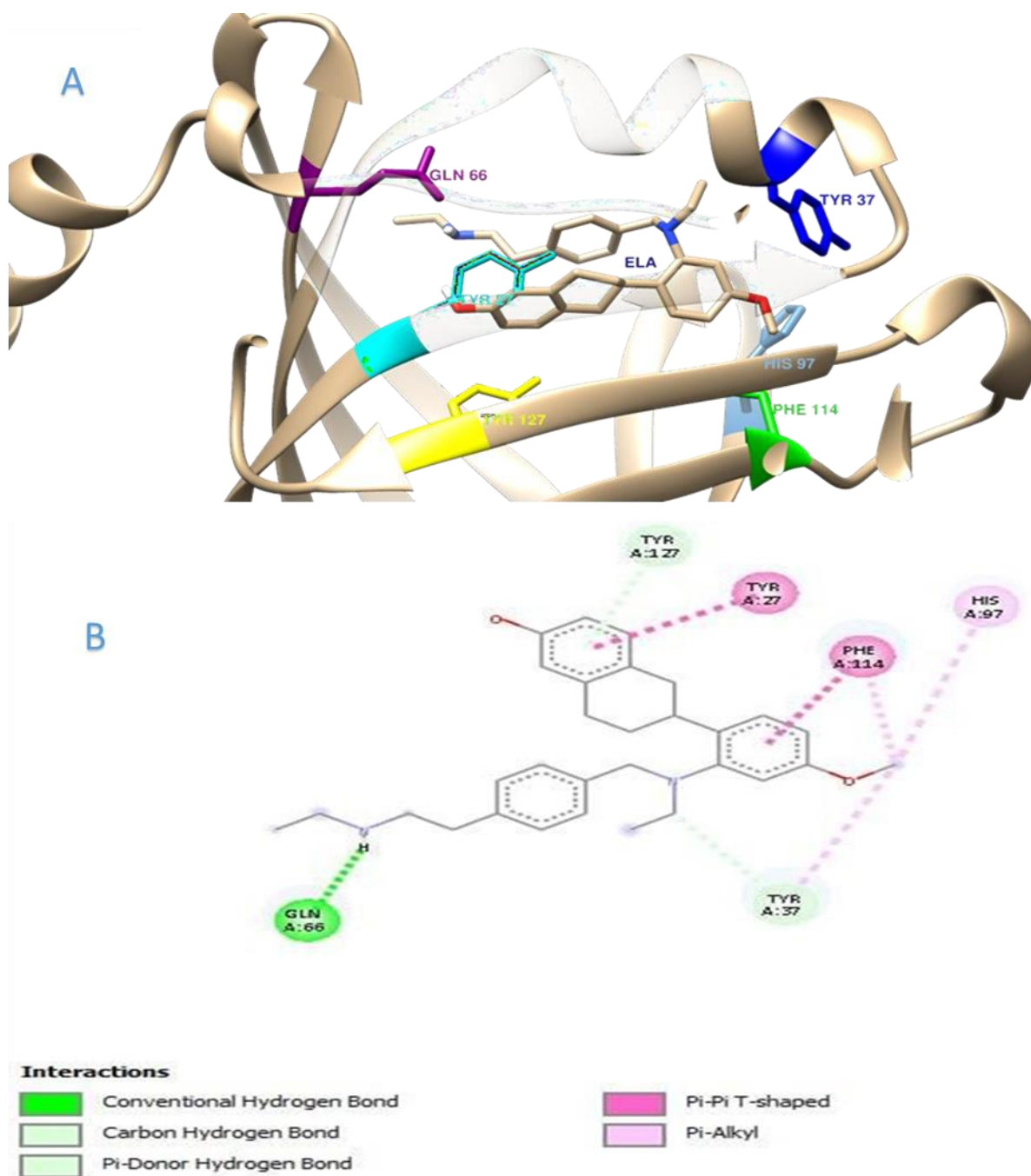


Figure 14. Mode d'interaction entre l'AGP et l' Elacestrant

A) Model 3D; B) model 2D

II.4 Interaction AGP- Epirubicine :

Les résultats du docking moléculaire montrent que l'EPI forme un complexe stable avec l'AGP, avec une énergie de liaison de **-8,1 kcal/mol**. Cette interaction met en jeu plusieurs résidus clés, notamment Arg90, Glu64, Tyr37, Phe32, Phe114, Val41 et Val92 (**Figure 17**).

La stabilité du complexe repose sur un réseau d'interactions (**Tableau 4**) comprenant quatre liaisons hydrogène : Deux liaisons hydrogène conventionnelles impliquant le résidu Arg90, où l'atome d'oxygène participe à la liaison avec un hydrogène d'EPI, à des distances de 3,13 Å et 3,26 Å ; Deux liaisons carbone-hydrogène, l'une entre l'oxygène du résidu Glu64 et un carbone de l'EPI (3,73 Å), l'autre entre l'oxygène du résidu Tyr37 et un carbone de l'EPI (3,54 Å).

Ces interactions polaires (Tableau 7) sont complétées par un ensemble de sept interactions hydrophobes : trois interactions Pi-Pi empilés avec Tyr37(4,50Å), Phe114 (4,57Å) et Phe32 (5,60 Å) ; trois interactions Pi-alkyl avec Val92 (4,60 Å et 4,82 Å) et Tyr37 (4,92 Å) ; Une interaction de type alkyle avec Val41 (4,80 Å).

Tableau 4. Interactions chimiques entre AGP et Epirubicine

N°	Protéine	Ligand	Catégorie d'interaction	Type d'interaction	Distance (Å)
1	Arg90 : NH1	EPI : O	Hydrogène	Conventionnelle	3,13
2	Arg90 : NH1	EPI : O	Hydrogène	Conventionnelle	3,26
3	Tyr37 : O	EPI :C	Hydrogène	Carbone hydrogène	3,54
4	Glu64 : OE2	EPI :C	Hydrogène	Carbone hydrogène	3,73
5	Tyr37	EPI	Hydrophobe	Pi-Pi empilés	4,50
6	Phe114	EPI	Hydrophobe	Pi-Pi empilés	4,57
7	Val92	EPI	Hydrophobe	Pi-Alkyl	4,60
8	Val41	EPI :C	Hydrophobe	Alkyl	4,80
9	Val92	EPI	Hydrophobe	Pi-Alkyl	4,82
10	Tyr37	EPI :C	Hydrophobe	Pi-Alkyl	4,92
11	Phe32	EPI	Hydrophobe	Pi-Pi empilés	5,60

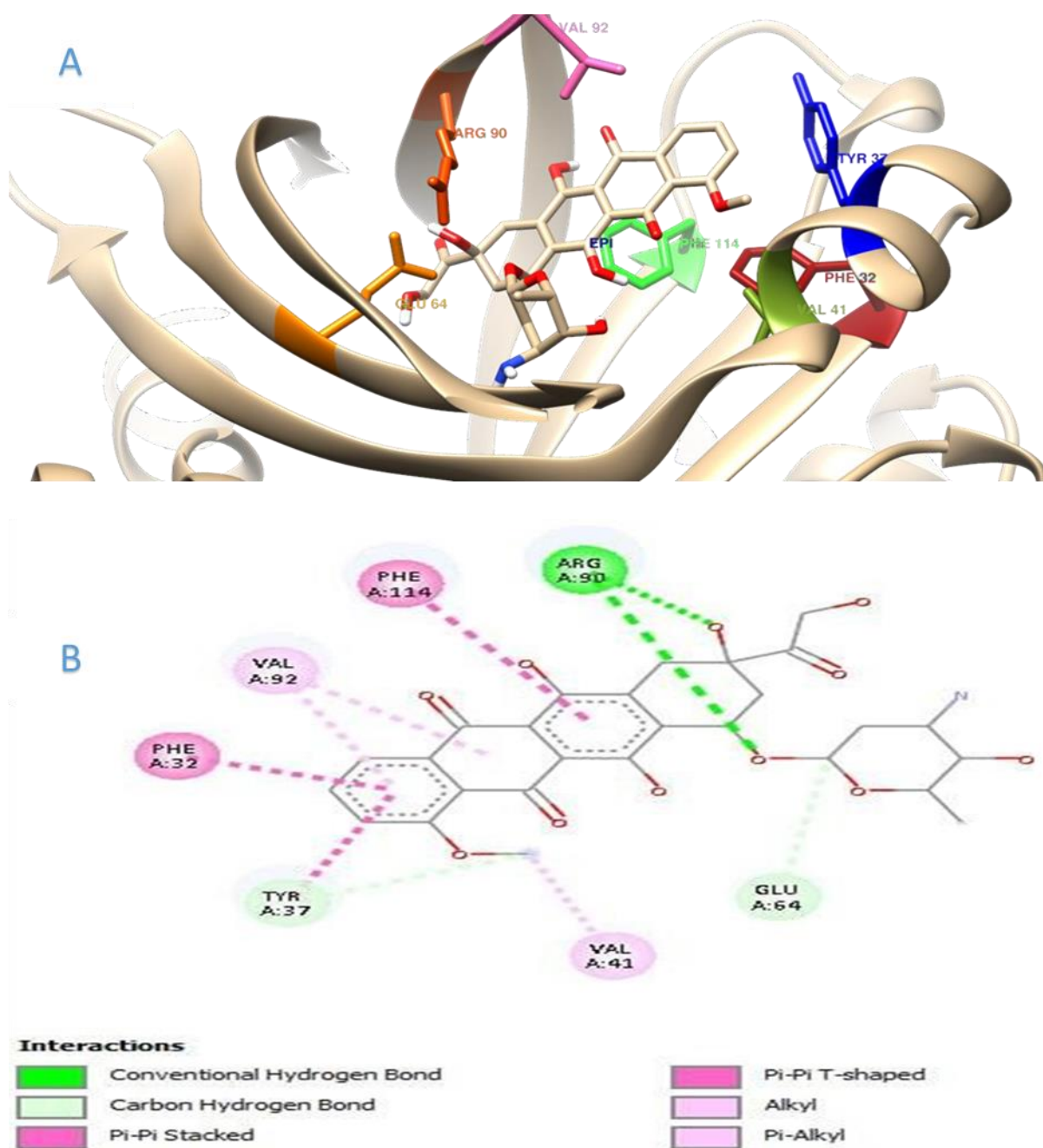


Figure 15. Mode d'interaction entre l'AGP et l' Epirubicine

A) Model 3D; B) model 2D

II.5 Interaction AGP- Pirtobrutinib:

Les résultats du docking moléculaire révèlent que le PIR présente une affinité de liaison avec l'AGP dont l'énergie de liaison est estimée de **-9,6 kcal/mol**. Cette interaction résulte d'un réseau complexe de contacts moléculaires impliquant dix résidus clés (Arg90, Tyr37, Glu64, Tyr127, Phe32, Leu62, Val92, Phe49, His97 et Leu112) (**Figure 19**).

Le complexe se stabilise par deux interactions hydrogènes (**Tableau5**). Une interaction hydrogène conventionnelle a été observée entre le groupe NH1 du résidu Arg90 et un atome de fluor (fluorine) du ligand, avec une distance interatomique de 2,85 Å.

Une interaction hydrogène de type Pi-donneur a été observée entre le groupe hydroxyle (OH) du résidu Tyr127 et le ligand, avec une distance interatomique de 3,99 Å.

Une interaction électrostatique de type Pi-cation a été identifiée entre le groupe amine (NH1) du résidu Arg90, porteur d'une charge positive, et ligand, avec une distance interatomique de 4,54 Å. Trois liaisons halogène ont été identifiées entre des résidus de l'AGP et des atomes de fluor (fluorine) présents sur le ligand. La première implique l'atome d'oxygène du résidu Tyr37 (O) et un atome de fluor avec une distance interatomique de 3,18 Å. Les deux autres interactions mettent en jeu le groupement carboxylate (OE2) du résidu Glu64, qui interagit avec deux atomes de fluor distincts, à des distances respectives de 3,33 Å et 3,46 Å.

Deux interactions Pi-Pi sont observées : une interaction Pi-Pi empilée avec le résidu Tyr37 (3,63 Å) et une interaction Pi-Pi en T avec Phe32 (5,26 Å). En plus, des interactions de type alkyle sont établies avec Leu62 (4,26 Å) et Val92 (4,52 Å). Par ailleurs, un ensemble d'interactions Pi-alkyl renforce la stabilisation du complexe, impliquant plusieurs résidus : Phe49 (3,81 Å), His97 (4,24 Å), Tyr37 (4,58 Å), Leu112 (5,10 Å), Arg90 (5,20 Å) et Val92 (5,40 Å).

Tableau 5. Interactions chimiques entre AGP et Pirtobrutinib

N°	Protéine	Ligand	Catégorie d'interaction	Type d'interaction	Distance (Å)
1	Arg90 : NH1	PIR : F	Hydrogène	Conventionnelle	2,85
2	Tyr127 : OH	PIR	Hydrogène	Pi-Donneur	3,99
3	Arg90 : NH1	PIR	Electrostatique	Pi-Cation	4,54
4	Arg90 : NH1	PIR : F	Halogène	Halogène (Fluorine)	2,85
5	Tyr37 : O	PIR : F	Halogène	Halogène (Fluorine)	3,18
6	Glu64 : OE2	PIR : F	Halogène	Halogène (Fluorine)	3,33
7	Glu64 : OE2	PIR : F	Halogène	Halogène (Fluorine)	3,46
8	Tyr37	PIR	Hydrophobe	Pi-Pi empilés	3,63
9	Phe49	PIR :C	Hydrophobe	Pi-Alkyl	3,81
10	His97	PIR :C	Hydrophobe	Pi-Alkyl	4,24
11	Leu62	PIR :C	Hydrophobe	Alkyl	4,26
12	Val92	PIR :C	Hydrophobe	Alkyl	4,52
13	Tyr37	PIR :C	Hydrophobe	Pi-Alkyl	4,58
14	Leu112	PIR	Hydrophobe	Pi-Alkyl	5,10
15	Arg90	PIR	Hydrophobe	Pi-Alkyl	5,20
16	Phe32	PIR	Hydrophobe	Pi-Pi en T	5,26
17	Val92	PIR	Hydrophobe	Pi-Alkyl	5,40

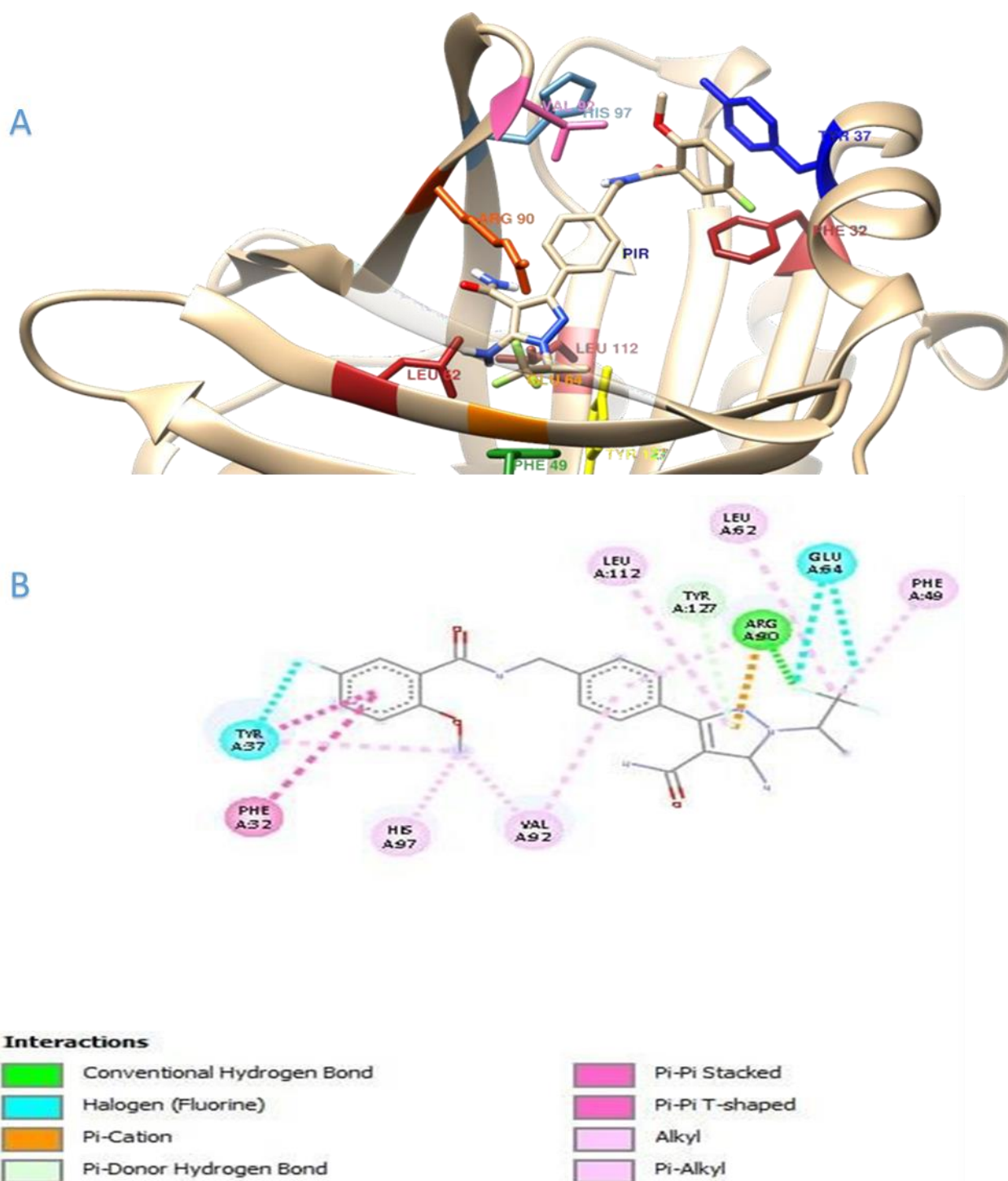


Figure 16. Mode d'interaction entre l'AGP et le Pirtobrutinib

A) Model 3D; B) model 2D

II.6 Interaction AGP-Talazoparib :

Les résultats du docking moléculaire montrent que la TAL forme un complexe stable avec l'AGP, avec une énergie de liaison de **−9,7 kcal/mol**. Cette interaction implique plusieurs résidus clés notamment Tyr27, Ser125, Phe114, Tyr127 et Arg90 (**Figure 21**).

La stabilité du complexe repose principalement sur deux liaisons hydrogène conventionnelles bien positionnées : la première entre le groupement (OG) de Ser125 et un autre oxygène du ligand (2,88 Å), la seconde entre le groupement hydroxyle de Tyr27 et un atome d'oxygène du ligand (3,01 Å). Ces liaisons polaires sont complétées par une interaction de type Pi-donneur entre le groupement hydroxyle (OH) de Tyr127 et le ligand.

De plus, une interaction électrostatique de type Pi-cation est observée entre le résidu Phe114 et l'atome d'azote chargé positivement du ligand (4,88 Å), contribuant à la stabilisation du complexe.

Enfin, un réseau de quatre interactions hydrophobes vient renforcer l'ensemble des interactions : deux interactions Pi-alkyle avec Arg90, mesurées à 4,15 Å et 4,26 Å, ainsi que deux interactions Pi-Pi en T impliquant Tyr27 (5,02 Å) et Phe114 (5,03 Å) respectivement (**Tableau 6**).

Tableau 6. Interactions chimiques entre AGP et Talazoparib

N°	Protéine	Ligand	Catégorie d'interaction	Type d'interaction	Distance (Å)
1	Ser125 : OG	TAL : O	Hydrogène	Conventionnelle	2,88
2	Tyr27 : OH	TAL : O	Hydrogène	Conventionnelle	3,00
3	Tyr127 : OH	TAL	Hydrogène	Pi-Donneur	3,91
4	Phe114	TAL : N	Electrostatique	Pi-Cation	4,88
5	Arg90	TAL	Hydrophobe	Pi-Alkyl	4,15
6	Arg90	TAL	Hydrophobe	Pi-Alkyl	4,26
7	Tyr27	TAL	Hydrophobe	Pi-Pi en T	5,02
8	Phe114	TAL	Hydrophobe	Pi-Pi en T	5,03

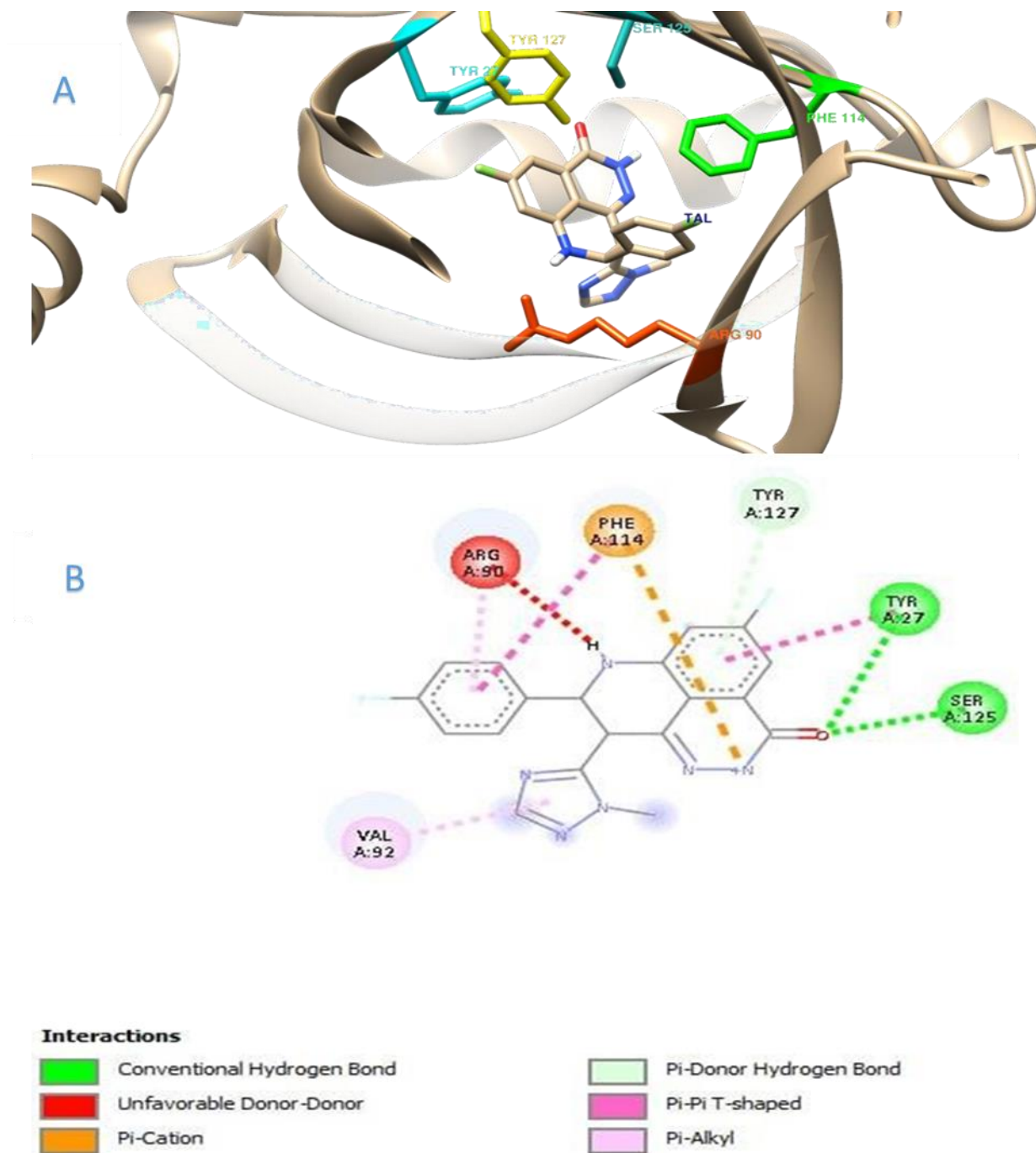


Figure 17. Mode d'interaction entre l'AGP et le Talazoparib

A) Model 3D; B) model 2D

II.7 Interaction AGP-Tucatinib :

Les résultats du docking moléculaire montrent que le TUC présente une forte affinité de liaison pour l'AGP, avec une énergie de liaison estimée à **-11 kcal/mol**, indiquant une interaction particulièrement stable. Cette liaison implique un réseau complexe de neuf résidus clés : Phe114, Arg90, Tyr37, Tyr127, Tyr27, Ala99, Leu79, Val92 et Phe32 (**Figure 23**).

La stabilité du complexe repose sur trois types d'interactions complémentaires. Deux liaisons hydrogène conventionnelles sont observées : l'une entre le groupe NH1 d'Arg90 et un atome d'oxygène du TUC (2,83 Å), et l'autre entre le groupe hydroxyle de Tyr127 et un atome d'azote du ligand (3,23 Å). Une liaison carbone-hydrogène est également identifiée entre l'oxygène de Tyr37 et un carbone du TUC (3,49 Å). En plus, une interaction électrostatique de type Pi-cation entre Tyr37 et le ligand (4,22 Å).

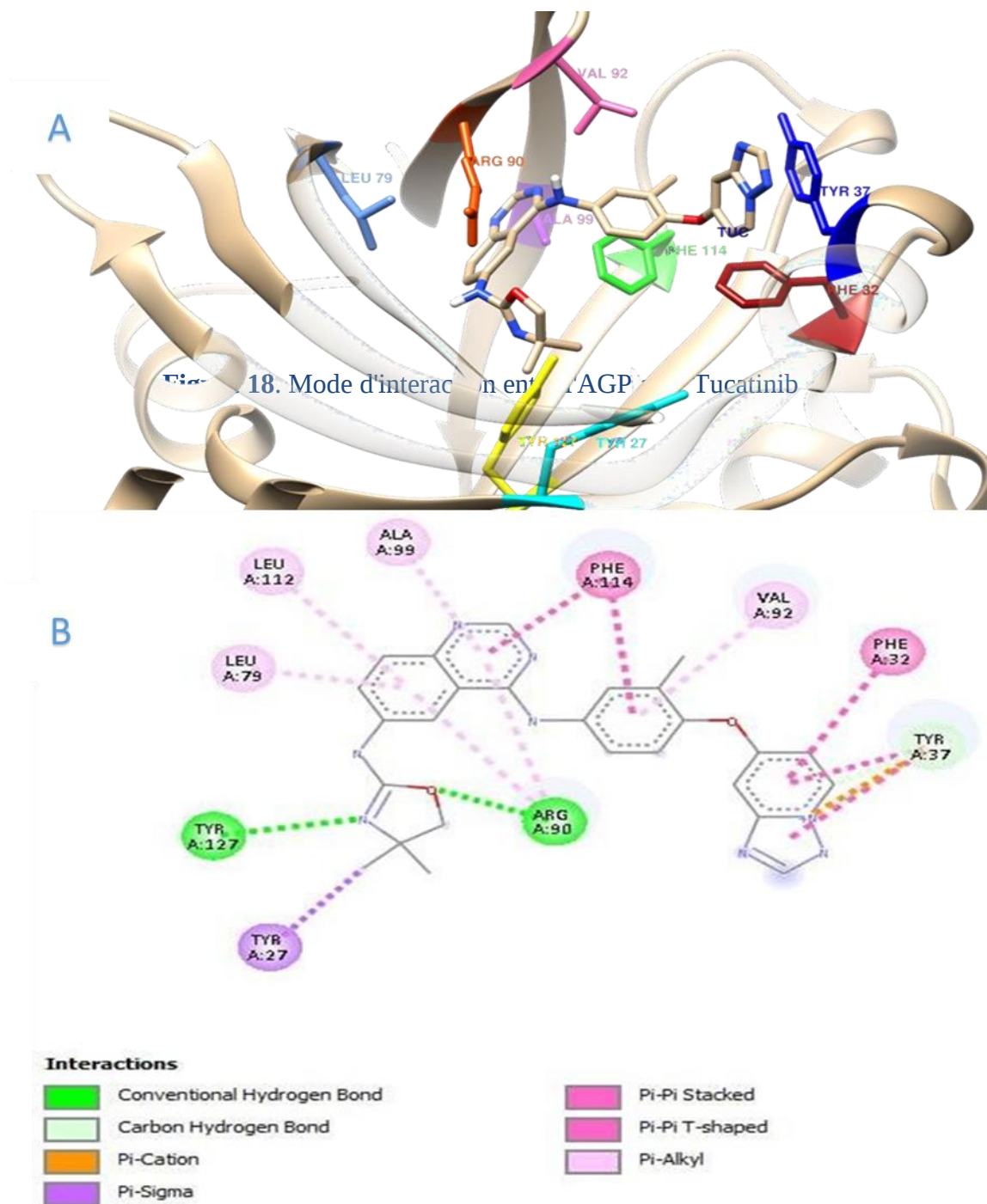
Ces interactions polaires sont renforcées par un réseau d'interactions hydrophobes, une interaction Pi-sigma courte est observée avec Tyr27 (3,62 Å).

Cinq interactions Pi-Pi empilées sont observées avec les résidus Tyr37 (3,88 Å ; 4,30 Å) et Phe114 (4,18 Å ; 5,12 Å), Phe32 (5,25 Å)

Enfin, six interactions Pi-alkyle, dont deux impliquent Arg90 (4,20 Å et 4,66 Å), deux avec Val92 (5,01 Å ; 5,07 Å) et deux derniers avec Ala99 (4,55 Å) et Leu79 (5,17 Å), contribuant à la stabilité globale du complexe Tableau 7.

Tableau 7. Interactions chimiques entre AGP et Tucatinib

N°	Protéine	Ligand	Catégorie d'interaction	Type d'interaction	Distance (Å)
1	Arg90 : NH1	TUC : O	Hydrogène	Conventionnelle	2,83
2	Tyr127 : OH	TUC : N	Hydrogène	Conventionnelle	3,23
3	Tyr37 : O	TUC : C	Hydrogène	Carbone hydrogène	3,49
4	Tyr37	TUC : N	Electrostatique	Pi-Cation	4,22
5	Tyr27	TUC :C	Hydrophobe	Pi-Sigma	3,62
6	Tyr37	TUC	Hydrophobe	Pi-Pi empilés	3,88
7	Phe114	TUC	Hydrophobe	Pi-Pi empilés	4,18
8	Arg90	TUC	Hydrophobe	Pi-Alkyl	4,20
9	Tyr37	TUC	Hydrophobe	Pi-Pi empilés	4,30
10	Ala99	TUC	Hydrophobe	Pi-Alkyl	4,55
11	Arg90	TUC	Hydrophobe	Pi-Alkyl	4,66
12	Val92	TUC	Hydrophobe	Pi-Alkyl	5,01
13	Val92	TUC	Hydrophobe	Pi-Alkyl	5,07
14	Phe114	TUC	Hydrophobe	Pi-Pi empilés	5,12
15	Leu79	TUC	Hydrophobe	Pi-Alkyl	5,17
16	Phe32	TUC	Hydrophobe	Pi-Pi empilés	5,25



A) Model 3D; B) model 2D

II.8 Interaction AGP-Zanubrutinib :

Les résultats du docking moléculaire révèlent que la ZAN forme un complexe avec l'AGP), avec une énergie de liaison estimée à **-10,6 kcal/mol**. Cette interaction implique cinq résidus clés situés dans la cavité de liaison : Tyr127, Tyr37, Phe114, Val92 et Ile44 (**Figure 25**).

La stabilité du complexe repose principalement sur deux types d'interactions polaires : une interaction Pi-donneur entre Tyr37 et un atome d'hydrogène du ligand. Ainsi qu'une liaison carbone-hydrogène entre le groupement hydroxyle de Tyr127 et un carbone de la ZAN (3,34 Å).

Ces interactions spécifiques sont renforcées par un réseau d'interactions hydrophobes comprenant : une interaction Pi-Pi empilée avec Phe114 (4,05 Å), une interaction Pi-Pi en T avec ce même résidu (5,18 Å), ainsi que trois interactions Pi -alkyle, impliquant Val92 (4,84 Å et 5,33 Å) et Ile44 (4,98 Å) Tableau 8.

Tableau 8. Interactions chimiques entre AGP et Zanubrutinib

N°	Protéine	Ligand	Catégorie d'interaction	Type d'interaction	Distance (Å)
1	Tyr37	ZAN : H	Hydrogène	Pi-Donneur	3,01
2	Tyr127 : OH	ZAN : C	Hydrogène	Carbone hydrogène	3,34
3	Phe114	ZAN	Hydrophobe	Pi-Pi empilés	4,05
5	Val92	ZAN	Hydrophobe	Pi-Alkyl	4,84
6	Ile44	ZAN	Hydrophobe	Pi-Alkyl	4,98
7	Phe114	ZAN	Hydrophobe	Pi-Pi en T	5,18
8	Val92	ZAN	Hydrophobe	Pi-Alkyl	5,33

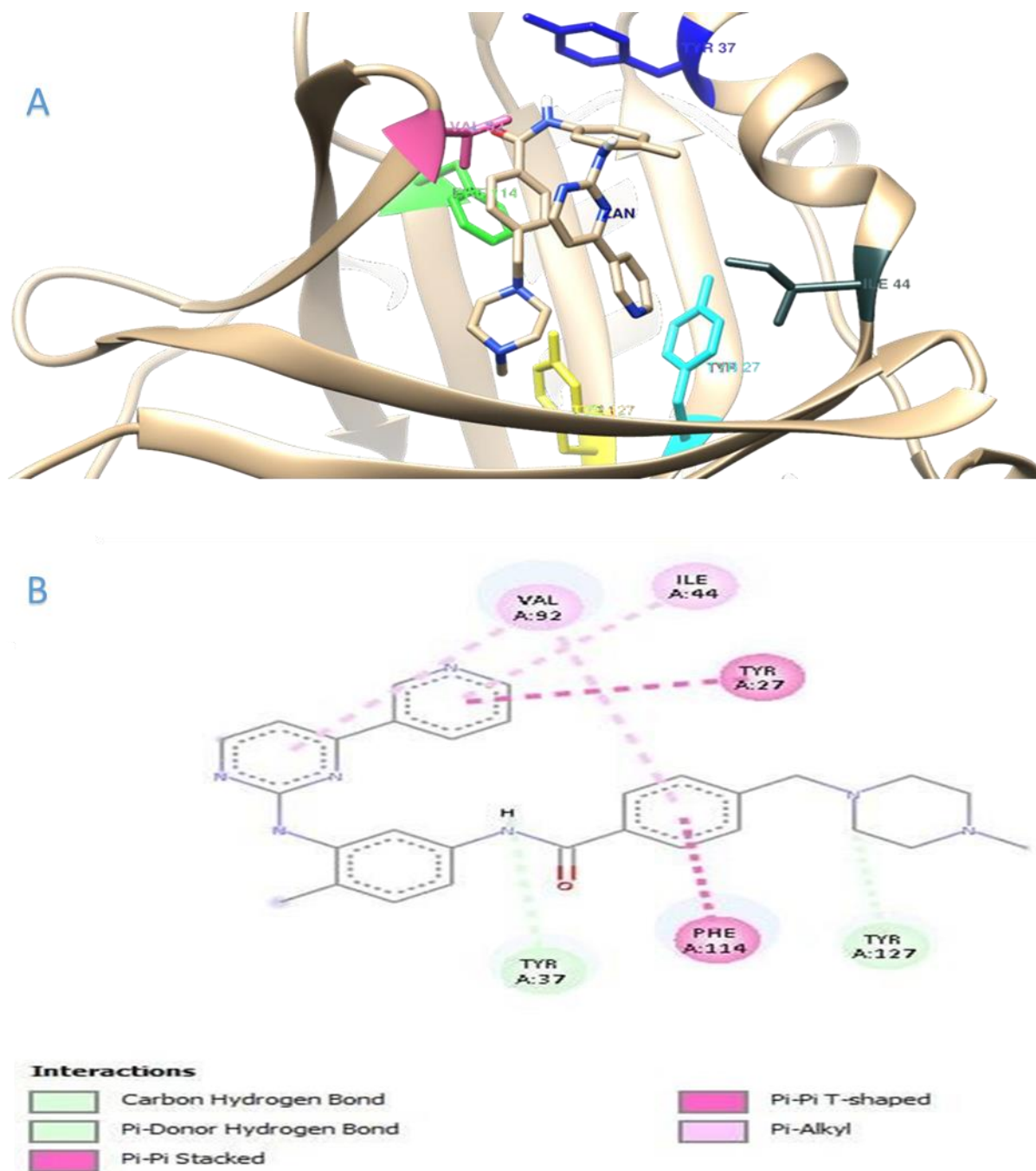


Figure 19. Mode d'interaction entre l'AGP et le Zanubrutinib

A) Model 3D; B) model 2D

III. Analyse de la dynamique moléculaire :

III.1 Dynamique moléculaire du complexe AGP–Abémaciclib :

Le graphique de la figure 27 montre l'analyse des fluctuations moyennes quadratiques (RMSF) des résidus de l'AGP seule et en complexe avec l'ABE. Le profil RMSF met en évidence les variations de flexibilité des résidus de l'AGP seule par rapport à son complexe avec l'ABE. De manière générale, la courbe RMSF du complexe AGP–ABE révèle une réduction de la flexibilité dans plusieurs régions de la protéine comparativement à l'AGP seule. Cette diminution est particulièrement marquée entre les résidus 118 et 121 et entre les résidus 131 et 137. Selon les données structurales issues de PDBsum (Figure 10), cette région correspond à une structure de boucle reliant un brin β à une hélice α qui est généralement plus flexible. Dans cette zone, des pics de fluctuations réduits sont observés dans le complexe (RMSF < 3 Å), ce qui traduit une stabilisation locale de la structure. Ces résultats sont en accord avec les données de docking moléculaire, qui mettent en évidence l'affinité de liaison entre l'ABE et l'AGP (**Figure 27**).

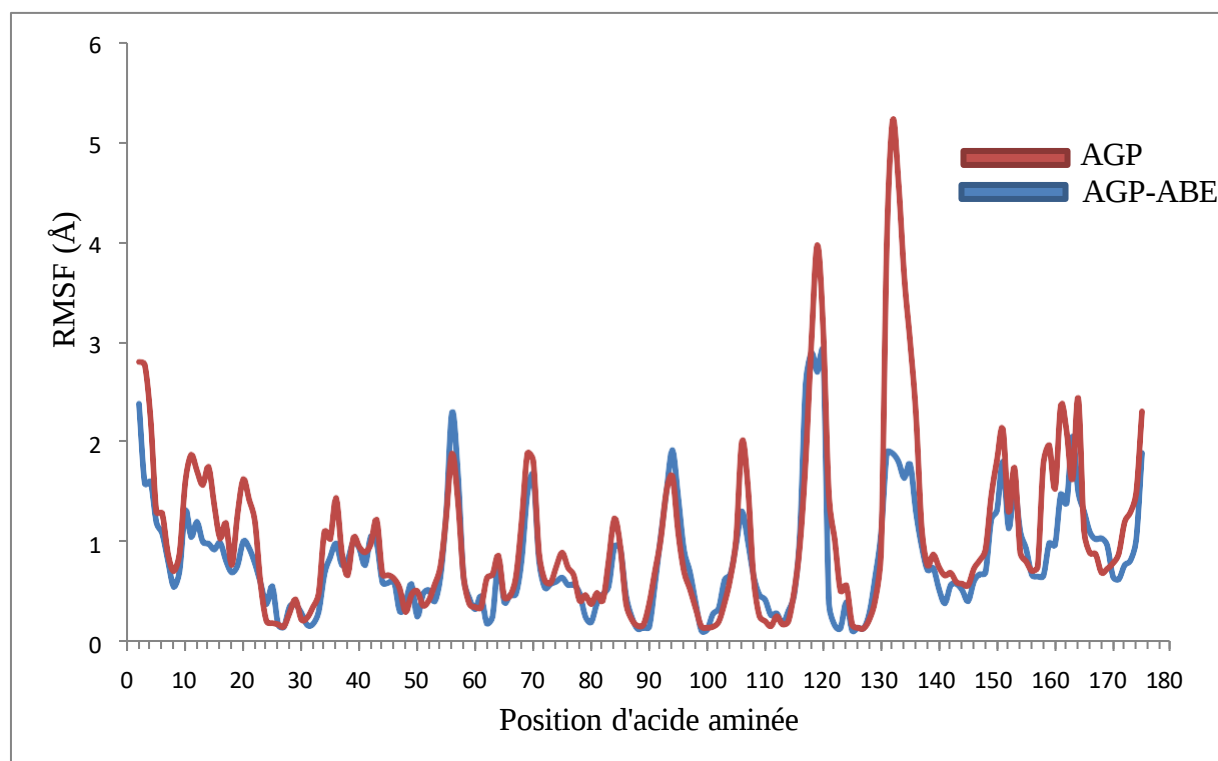


Figure 20. Profil RMSF de l'AGP seul et le complexe AGP- Abémaciclib.

III.2 Dynamique moléculaire du complexe AGP–Doxorubicine :

Le profil RMSF met en évidence les variations de flexibilité des r sids de l’AGP seule comparativement à son complexe avec la DOX (**Figure 28**).

Des pics de fluctuation sont observés au niveau des r sids 1-5, 115-125 et 145-155. De manière générale, on observe une réduction des fluctuations atomiques en particulier autour des r sids 117-121 et 131-135 dans plusieurs régions de la chaîne polypeptidique lors de la formation du complexe AGP–DOX, ce qui suggère un effet stabilisateur du ligand.

Ces résultats complètent les données issues du docking moléculaire, qui révèlent une forte affinité de liaison entre la DOX et l’AGP, suggérant que la fixation du ligand pourrait induire une stabilisation structurale et fonctionnelle de la protéine.

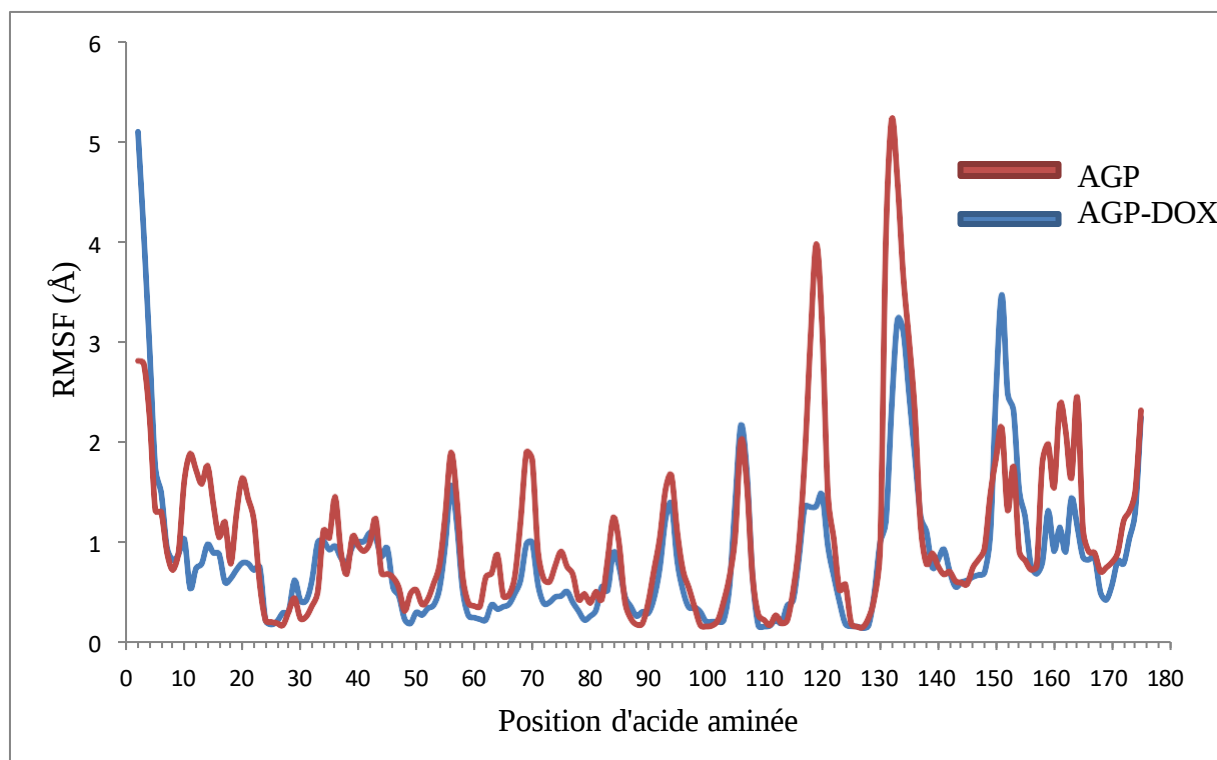


Figure 21. Profile RMSF de l’AGP seul et le complexe AGP- Doxorubicine.

III.3 Dynamique moléculaire du complexe AGP–Elacestrant :

Le profil RMSF met en évidence les différences de flexibilité des résidus entre l’AGP seule et son complexe avec ELA (**Figure 29**).

Dans l’ensemble, la courbe RMSF du complexe AGP–ELA montre une réduction de la fluctuation dans plusieurs segments de la chaîne protéique.

Cette réduction de la fluctuation est particulièrement marquée entre les résidus 118 et 121 et entre les résidus 131 et 137 que ce dernier identifié comme une boucle reliant un brin β à une hélice α selon les données structurales de PDBsum. Ce type de région est généralement plus flexible, mais dans le complexe, les fluctuations sont diminuées ($\text{RMSF} < 3 \text{ à}$).

Ces observations complètent les résultats du docking moléculaire, qui montrent une affinité de liaison significative entre l’ELA et l’AGP, traduisant une possible stabilisation locale et fonctionnelle de la protéine par le ligand.

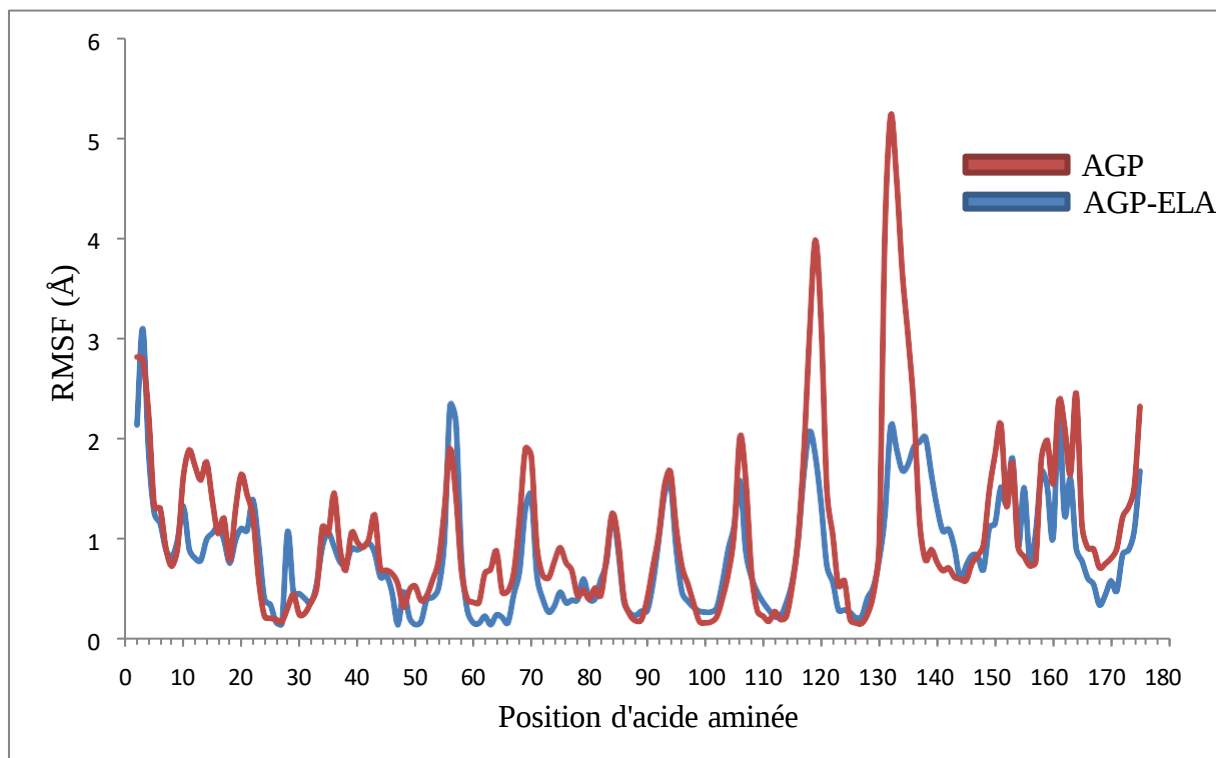


Figure 22. Profil RMSF de l’AGP seul et le complexe AGP- Elacestrant.

III.4 Dynamique moléculaire du complexe AGP–Epirubicin :

L'analyse du graphique RMSF montre des variations de flexibilité le long de la séquence protéique en comparant avec le complexe AGP-EPI, notamment autour des résidus 106-108 où le score RMSF est supérieur à celle du protéine seule (**Figure 30**).

Ces variations suggèrent que ces régions pourraient être sensibles à des modifications structurales entre les deux formes de la protéine.

Une réduction de la flexibilité des résidus est particulièrement notable dans plusieurs segments de la chaîne polypeptidique, notamment dans la région allant des résidus à la position 118 à 137.

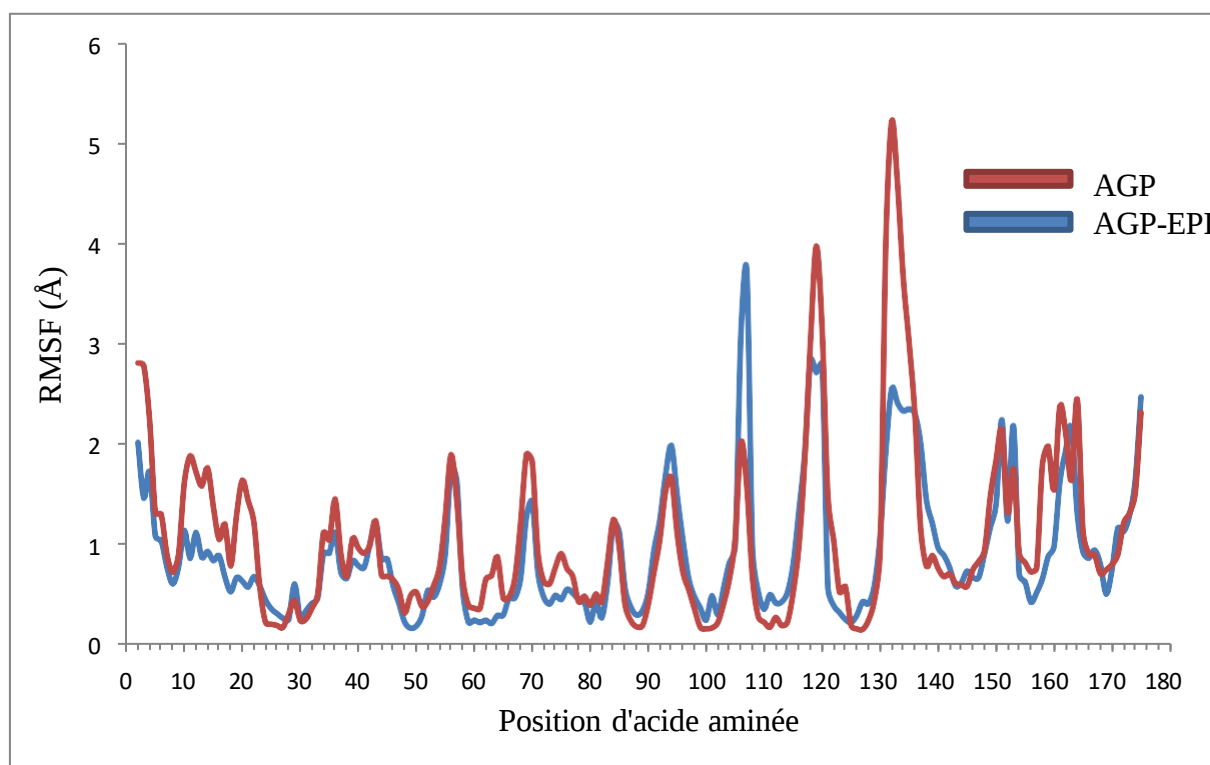


Figure 23. Profile RMSF de l'AGP seul et le complexe AGP- Epirubicin.

III.5 Dynamique moléculaire du complexe AGP–Pirtobrutinib :

L'analyse du profil RMSF met en évidence des variations de flexibilité des résidus de l'AGP entre l'état libre et l'état complexé avec le PIR. Comme l'illustre la figure 23, la flexibilité des résidus est significativement réduite dans le complexe AGP–PIR, notamment dans les régions situées entre les résidus 118 à 121 et 131 à 137, où la courbe du complexe AGP–PIR se situe en dessous de celle de l'AGP seule.

Selon les données structurales issues de la base PDBsum (**Figure 31**), ces segments correspondent à des régions de structure secondaire plus flexible dans l'AGP libre, comprenant notamment des boucles reliant des éléments structurés. La diminution des fluctuations RMSF dans ces zones suggère que la liaison du PIR induit une stabilisation locale de la protéine.

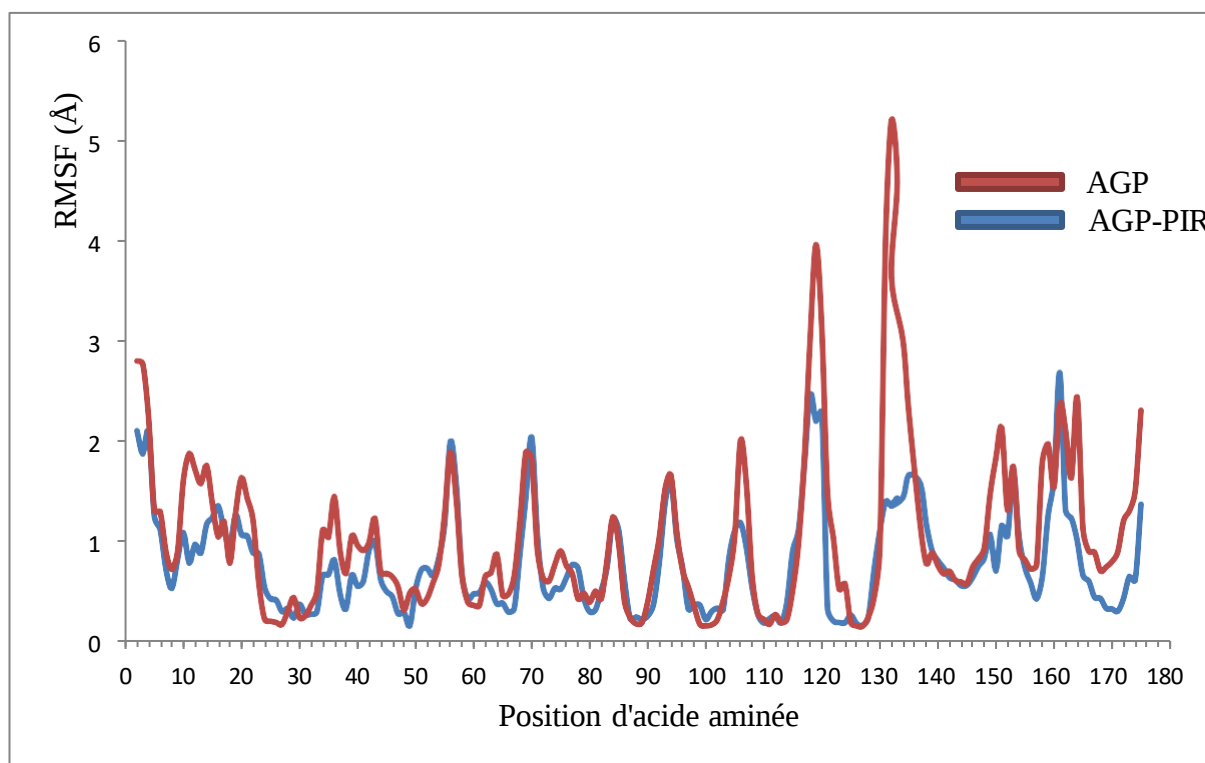


Figure 24. Profil RMSF de l'AGP seul et le complexe AGP- Pirtobrutinib.

III.6 Dynamique moléculaire du complexe AGP–Talazoparib :

L'analyse du profil RMSF de la Figure 32 révèle que la fixation du TAL à l'AGP entraîne une réduction de la flexibilité de plusieurs régions de la protéine par rapport à l'AGP seule. Cette diminution est particulièrement marquée dans les segments compris entre les résidus 118 à 121 et 131 à 137, où le complexe AGP–TAL présente des valeurs de fluctuation plus faible que celles observées pour l'AGP seule.

D'après la Figure 10, ces deux régions correspondent à des boucles reliant un brin β à une hélice α , typiquement plus flexible en l'absence de ligand. La réduction des fluctuations dans le complexe AGP–TAL indique une stabilisation structurale locale induite par l'interaction avec le ligand.

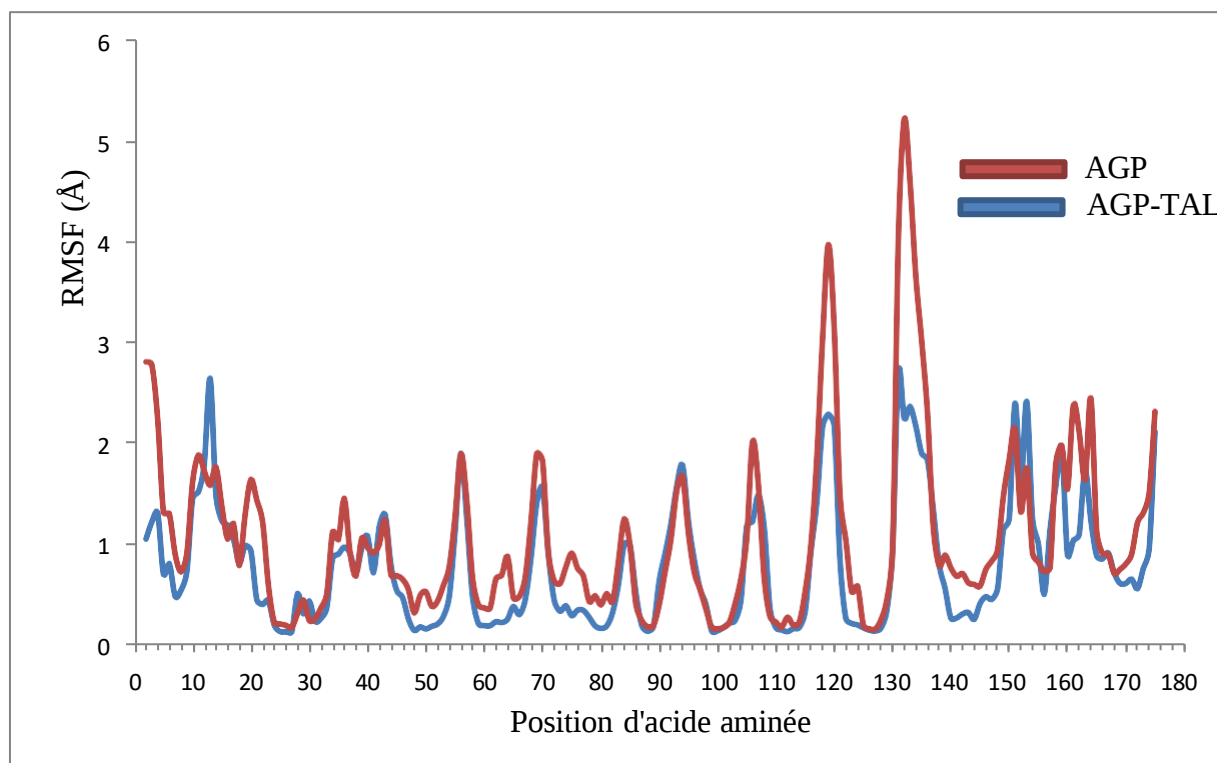


Figure 25. Profil RMSF de l'AGP seul et le complexe AGP- Talazoparib

III.7 Dynamique moléculaire du complexe AGP–Tucatinib :

L'analyse du graphique RMSF indique que la liaison du TUC à l'AGP induit une réduction notable de la flexibilité des résidus dans plusieurs régions de la protéine. Cette diminution est visible notamment dans les segments entre les positions 118–121 et 131–137, où la courbe correspondante au complexe binaire AGP–TUC est en dessous de celle d'AGP seule (**Figure 33**).

Ces régions, selon la topologie structurale PDBsum (**Figure 10**), correspondent à des zones de boucles et d'hélices, connues pour être relativement flexibles lorsqu'elles ne sont pas stabilisées par des interactions ligand–protéine. La diminution de la mobilité dans ces régions en présence du TUC suggère une stabilisation structurale locale.

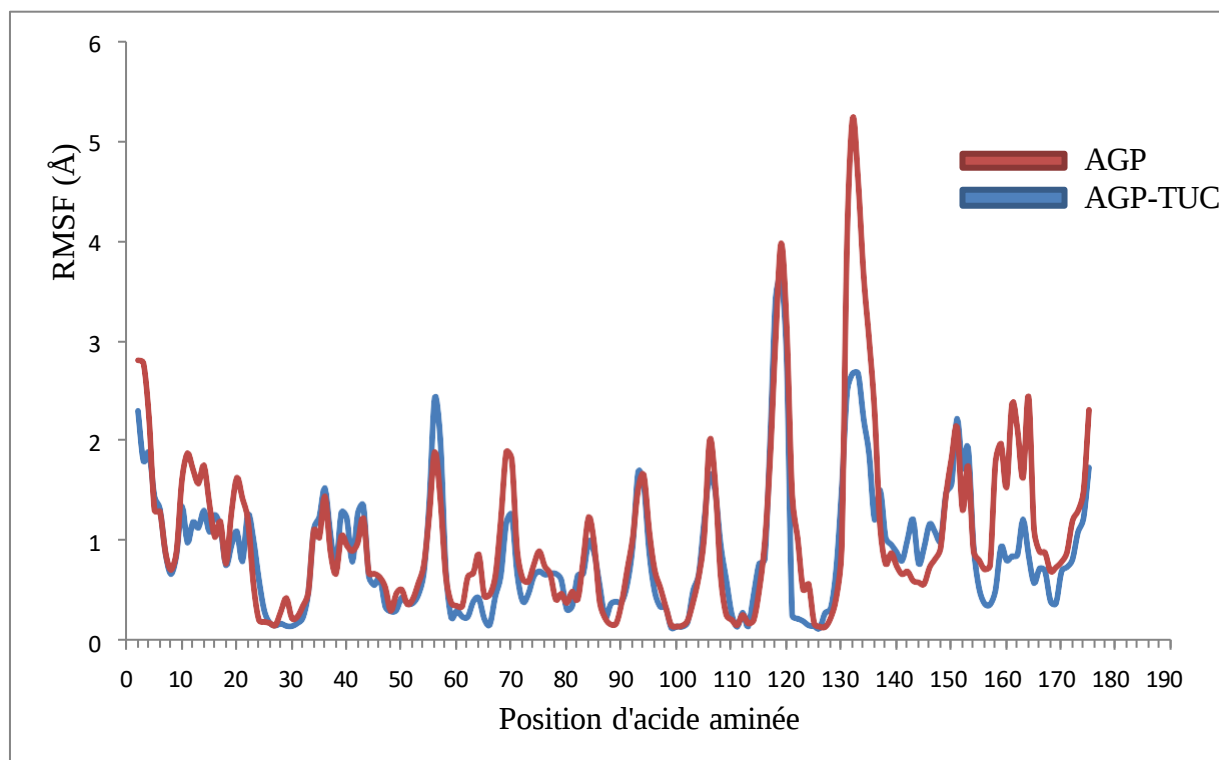


Figure 26. Profile RMSF de l'AGP seul et le complexe AGP- Tucatinib.

III.8 Dynamique moléculaire du complexe AGP–Zanubrutinib :

L'analyse du graphique RMSF révèle des variations de flexibilité des résidus de la protéine AGP seule par rapport à l'AGP complexée avec le ZAN (**Figure 34**).

Le profil RMSF montre une diminution de la flexibilité dans la structure de l'AGP lorsqu'elle est liée au ZAN, comparée à l'AGP seule.

Les réductions de fluctuations les plus visibles se situent entre les résidus 118–121 et 131–137, des zones connues pour leur mobilité dans la forme libre de la protéine. La liaison du ZAN diminue la mobilité de ces segments, ce qui suggère une stabilisation locale de la structure protéique.

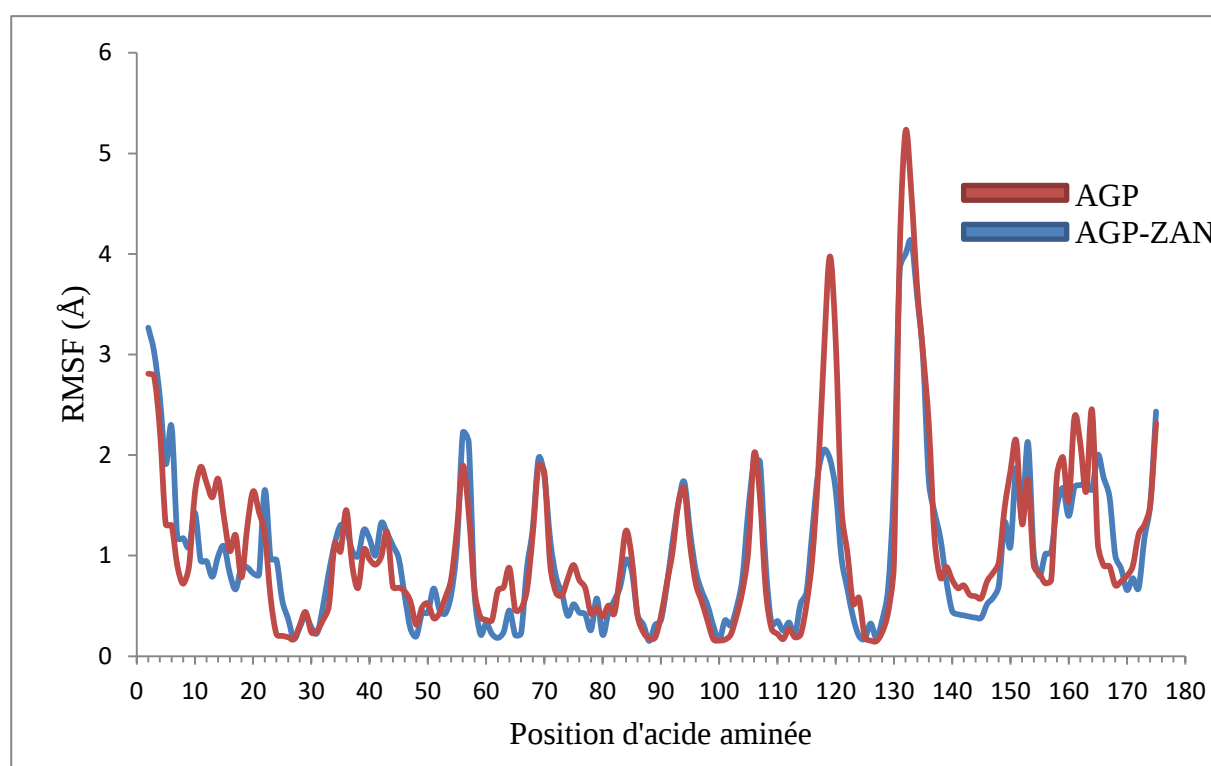


Figure 27. Profil RMSF de l'AGP seul et le complexe AGP- Tucatinib.

IV. Discussion générale

Les résultats de docking moléculaire ont permis d'évaluer l'affinité et la stabilité de différents ligands en interaction avec l'alpha-1-acide glycoprotéine (AGP). Les ligands étudiés (ABE, DOX, ELA, EPI, PIR, TAL, TUC, ZAN) ont montré des énergies de liaison négatives ce qui augmente la chance que la protéine alpha-1-acide glycoprotéine pourrait se lier avec ces molécules de manière favorable (**Figure 35**).

La fixation de ces molécules ligands est assurées par plusieurs acides aminées (**Phe49 ; Ile88 ; Ser89 ; Arg90 ; Leu112 ; Phe114 ; Tyr127**). Parmi les molécules étudiées, le TUC se distingue par leur faible énergie de liaison estimée à **-11 kcal/mol**, La formation du complexe observé révèle une affinité de liaison avec les forces stabilisatrices, notamment les interactions hydrophobes et hydrogènes ce qui indique une interaction stable avec l'AGP (**Amir et al., 2024**). Cette valeur suggère que le complexe AGP–TUC est thermodynamiquement le plus stable par rapport aux autres complexes formés avec les ligands tels que le PIR, le TAL ou le ZAN.

De plus, Les analyses de dynamique moléculaire soulignent la stabilité des complexes protéine-ligand en particulier avec ABE et ZAN, qui établissent plusieurs interactions spécifiques (liaisons hydrogène, interactions hydrophobes) avec des résidus clés de l'AGP, notamment autour des résidus 118–137. Ces résultats sont exprimés par les profils RMSF, qui montrent une réduction de la flexibilité dans ces régions lors de la liaison des ligands.

La stabilisation structurale observée suggère que l'AGP pourrait moduler la distribution de ces molécules anticancéreuses par la formation d'une liaison entre les complexes protéine-ligand susceptibles d'influencer leur profil pharmacocinétique et pharmacodynamique (**S. A. Smith et Waters, 2018**).

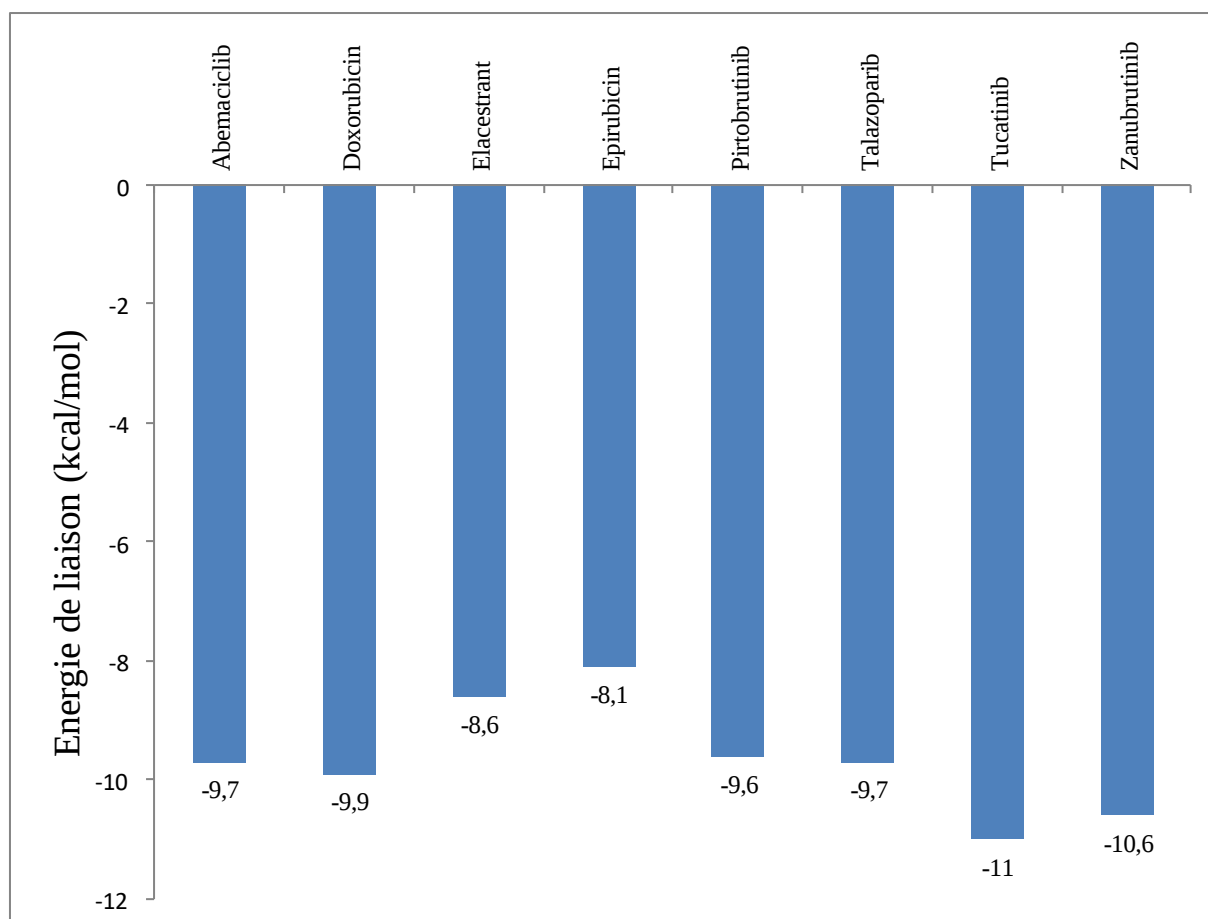


Figure 28. Energies de liaisons des molécules anticancéreuses avec l'AGP.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

L'objectif principal de cette étude est de caractériser le mode d'interaction et la fixation des molécules anticancéreuses avec l'AGP, une protéine plasmatique connue pour jouer un rôle crucial dans le transport des médicaments, notamment les agents anticancéreux. En tant que protéine de phase chronique, sa concentration peut augmenter dans des conditions pathologiques tel que le cancer ou l'inflammation. Une caractérisation structurale de ses interactions avec les ligands thérapeutiques représente donc un avantage dans la découverte et le développement de nouveaux médicaments.

Dans ce contexte, l'approche *in silico* utilisée dans ce travail a permis de mettre en évidence des interactions spécifiques et stables entre l'AGP et certains molécules anticancéreuses. L'analyse de docking moléculaire a montré des affinités de liaison marquées, notamment pour le TUC, qui présente une énergie de liaison estimé de **-11 kcal/mol**, indiquant une forte stabilité du complexe formé avec l'AGP. Plusieurs résidus d'acides aminés, tels que Phe49, Ser89, Arg90, Leu112 et Tyr127, ont été identifiés comme étant directement impliqués dans ces liaisons.

Les résultats de dynamique moléculaire ont confirmé la stabilité de ces complexes, surtout pour l'ABE et le ZAN, qui montrent une réduction locale de la flexibilité de l'AGP notamment autour des résidus 118–137, indiquant une fixation structurale. Ces données suggèrent que l'AGP peut influencer sur la distribution, la biodisponibilité et l'efficacité pharmacologique des médicaments qui s'y lient.

En conclusion, cette étude met en évidence le rôle potentiel de l'alpha-1-glycoprotéine acide (AGP)

en tant que modulateur pharmacocinétique de plusieurs agents anticancéreux, tout en soulignant l'intérêt des méthodes de simulation moléculaire dans la prédiction des interactions protéines–ligands.

Ces résultats constituent une base solide pour des recherches complémentaires. Dans cette perspective, des investigations expérimentales nécessaires, notamment la caractérisation *in vitro* des interactions entre l'AGP et les molécules anticancéreuses par des techniques spectroscopiques telles que la fluorescence, l'UV-visible et le dichroïsme circulaire, afin de valider les constantes d'association et l'impact sur la flexibilité structurale de l'AGP. Par ailleurs, la réalisation d'études *in vivo* sur des modèles animaux permettrait d'approfondir la compréhension de l'effet de l'AGP sur la pharmacodynamie et la pharmacocinétique de ces agents, ouvrant ainsi la voie à l'optimisation de stratégies thérapeutiques plus ciblées et

personnalisées.

Conclusion et perspectives

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. Amir, M., Nabi, F., Mohd Fuzail Zaheer, S., Hasan Khan, R., et Javed, S. (2024). Exploring the molecular basis of tucatinib interaction with human serum albumin: A spectroscopic and computational analysis. *Journal of Molecular Liquids*, 401, 124642.
2. Aslan, B., Kismali, G., Iles, L. R., Manyam, G. C., Ayres, M. L., Chen, L. S., Gagea, M., Bertilaccio, M. T. S., Wierda, W. G., et Gandhi, V. (2022). Pirtobrutinib inhibits wild-type and mutant Bruton's tyrosine kinase-mediated signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood cancer journal*, 12(5), 80.
3. Baroroh, U., Birotek, M., Muscifa, Z. S., Destiarani, W., Rohmatullah, F. G., et Yusuf, M. (2023). Molecular interaction analysis and visualization of protein-ligand docking using Biovia Discovery Studio Visualizer. *Indonesian Journal of Computational Biology*, 2(1), 22-30.
4. Bladé, J., Sonneveld, P., Miguel, J. F. S., Sutherland, H. J., Hajek, R., Nagler, A., Spencer, A., Robak, T., Lantz, K. C., Zhuang, S. H., Harousseau, J.-L., et Orlowski, R. Z. (2011). Efficacy and Safety of Pegylated Liposomal Doxorubicin in Combination With Bortezomib for Multiple Myeloma: Effects of Adverse Prognostic Factors on Outcome. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 11(1), 44-49.
5. Bohnert, T., et Gan, L.-S. (2013). Plasma protein binding: from discovery to development. *Journal of pharmaceutical sciences*, 102(9), 2953-2994.
6. Broccoli, A., Del Re, M., Danesi, R., et Zinzani, P. L. (2025). Covalent Bruton tyrosine kinase inhibitors across generations: A focus on zanubrutinib. *Journal of Cellular Molecular Medicine*, 29(3), e70170.
7. Bronowska, A. K. (2011). Thermodynamics of Ligand-Protein Interactions: Implications for Molecular Design. In J. C. Moreno Piraján (Ed.), *Thermodynamics - Interaction Studies - Solids, Liquids and Gases*. Rijeka: IntechOpen.
8. Bteich, M. (2019). An overview of albumin and alpha-1-acid glycoprotein main characteristics: highlighting the roles of amino acids in binding kinetics and molecular interactions. *Heliyon*, 5(11).

9. Bteich, M., Poulin, P., et Haddad, S. (2021). Comparative Assessment of Extrapolation Methods Based on the Conventional Free Drug Hypothesis and Plasma Protein-Mediated Hepatic Uptake Theory for the Hepatic Clearance Predictions of Two Drugs Extensively Bound to Both the Albumin And Alpha-1-Acid Glycoprotein. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 110(3), 1385-1391.
10. Chaires, J. B. J. A. R. B. (2008). Calorimetry and thermodynamics in drug design. 37(1), 135-151.
11. Chinnasamy, K., Saravanan, M., et Poomani, K. (2020). Investigation of binding mechanism and downregulation of elacestrant for wild and L536S mutant estrogen receptor- α through molecular dynamics simulation and binding free energy analysis. *J Comput Chem*, 41(2), 97-109.
12. Chiu, K. M., Mortensen, R., Osmand, A., et Gewurz, H. (1977). Interactions of alpha1-acid glycoprotein with the immune system. I. Purification and effects upon lymphocyte responsiveness. *Immunology*, 32(6), 997.
13. Corona, S. P., et Generali, D. (2018). Abemaciclib: a CDK4/6 inhibitor for the treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer. *Drug design, development therapy*, 12, 321-330.
14. Costello, M., Fiedel, B. A., et Gewurz, H. (1979). Inhibition of platelet aggregation by native and desialised alpha-1 acid glycoprotein. *Nature*, 281(5733), 677-678.
15. Davis, D. D., Ohana, Z., et Pham, H. M. (2024). Pirtobrutinib: A novel non-covalent BTK inhibitor for the treatment of adults with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 30(1), 182-188.
16. Dente, L., Rüther, U., Tripodi, M., Wagner, E. F., Cortese, R. J. G., et développement. (1988). Expression of human alpha 1-acid glycoprotein genes in cultured cells and in transgenic mice. 2(2), 259-266.
17. Dhakal, A., McKay, C., Tanner, J. J., et Cheng, J. (2022). Artificial intelligence in the prediction of protein-ligand interactions: recent advances and future directions. *Briefings in Bioinformatics*, 23(1), bbab476.

18. Dong, J., Cao, D.-S., Miao, H.-Y., Liu, S., Deng, B.-C., Yun, Y.-H., Wang, N.-N., Lu, A.-P., Zeng, W.-B., et Chen, A. F. (2015). ChemDes: an integrated web-based platform for molecular descriptor and fingerprint computation. *Journal of Cheminformatics*, 7(1), 60.
19. Gahmberg, C. G., et Andersson, L. C. (1978). Leukocyte surface origin of human alpha1 - acid glycoprotein (orosomucoid). *The Journal of experimental medicine*, 148(2), 507-521.
20. Hobbs, E. A., Litton, J. K., et Yap, T. A. (2021). Development of the PARP inhibitor talazoparib for the treatment of advanced BRCA1 and BRCA2 mutated breast cancer. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 22(14), 1825-1837.
21. Hocheplied, T., Berger, F. G., Baumann, H., et Libert, C. (2003). α 1-Acid glycoprotein in: an acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties. *Cytokine growth factor reviews*, 14(1), 25-34.
22. Hoy, S. M. (2018). Talazoparib: First Global Approval. *Drugs*, 78(18), 1939-1946.
23. Hoy, S. M. (2023). Elacestrant: First Approval. *Drugs*, 83(6), 555-561.
24. Johnson-Arbor, K., et Dubey, R. (2025). *Doxorubicin*: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
25. Joosten, R. P., Long, F., Murshudov, G. N., et Perrakis, A. (2014). The PDB_REDO server for macromolecular structure model optimization. *IUCrJ*, 1(4), 213-220.
26. Joosten, R. P., Salzemann, J., Bloch, V., Stockinger, H., Berglund, A. C., Blanchet, C., Bongcam-Rudloff, E., Combet, C., Da Costa, A. L., Deleage, G., Diarena, M., Fabbretti, R., Fettahi, G., Flegel, V., Gisela, A., Kasam, V., Kervinen, T., Korpelainen, E., Mattila, K., Pagni, M., Reichstadt, M., Breton, V., Tickle, I. J., et Vriend, G. (2009). PDB_REDO: automated re-refinement of X-ray structure models in the PDB. *J Appl Crystallogr*, 42(Pt 3), 376-384.
27. Kim, S. (2021). Exploring Chemical Information in PubChem. *Current Protocols*, 1(8), e217.

28. Kopecký Jr, V., Ettrich, R., Hofbauerová, K., et Baumruk, V. (2003). Structure of human α 1-acid glycoprotein and its high-affinity binding site. *Biochemical biophysical research communications*, 300(1), 41-46.
29. Kurcinski, M., Oleniecki, T., Ciemny, M. P., Kuriata, A., Kolinski, A., et Kmiecik, S. (2019). CABS-flex standalone: a simulation environment for fast modeling of protein flexibility. *Bioinformatics*, 35(4), 694-695.
30. Laskowski, R. A., Jabłońska, J., Pravda, L., Vařeková, R. S., et Thornton, J. M. J. P. s. (2018). PDBsum: Structural summaries of PDB entries. 27(1), 129-134.
31. Lim, E., Boyle, F., Okera, M., Loi, S., Goksu, S. S., van Hal, G., Chapman, S. C., Gable, J. C., Chen, Y., et Price, G. L. J. B. C. R. (2022). An open label, randomized phase 2 trial assessing the impact of food on the tolerability of abemaciclib in patients with advanced breast cancer. *Breast Cancer Research Treatment*, 195(3), 275-287.
32. Liu, Y., Yang, X., Gan, J., Chen, S., Xiao, Z.-X., et Cao, Y. (2022). CB-Dock2: improved protein–ligand blind docking by integrating cavity detection, docking and homologous template fitting. *Nucleic Acids Research*, 50(W1), W159-W164.
33. Mu, S., Tang, Z., Novotny, W., Tawashi, M., Li, T.-K., Ou, Y., et Sahasranaman, S. (2020). Effect of rifampin and itraconazole on the pharmacokinetics of zanubrutinib (a Bruton's tyrosine kinase inhibitor) in Asian and non-Asian healthy subjects. *Cancer Chemotherapy Pharmacology Research Perspectives*, 85, 391-399.
34. Munster, P. N., Marchion, D. C., Bicaku, E., Sullivan, P., Beam, C., Mahany, J. J., Lush, R., Sullivan, D. M., et Daud, A. (2005). Phase I trial of the histone deacetylase inhibitor, valproic acid and the topoisomerase II inhibitor, epirubicin: A clinical and translational Study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(16_suppl), 3084-3084.
35. Murthy, R. K., Loi, S., Okines, A., Paplomata, E., Hamilton, E., Hurvitz, S. A., Lin, N. U., Borges, V., Abramson, V., et Anders, C. (2020). Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 382(7), 597-609.

36. Ohbatake, Y., Fushida, S., Tsukada, T., Kinoshita, J., Oyama, K., Hayashi, H., Miyashita, T., Tajima, H., Takamura, H., et Ninomiya, I. (2016). Elevated alpha1-acid glycoprotein in gastric cancer patients inhibits the anticancer effects of paclitaxel, effects restored by co-administration of erythromycin. *Clinical experimental medicine*, 16, 585-592.
37. Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Couch, G. S., Greenblatt, D. M., Meng, E. C., et Ferrin, T. E. (2004). UCSF Chimera—A visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistr*, 25(13), 1605-1612.
38. Rangkuti, I. Y. (2020). The Cytotoxicity of paclitaxel was smaller than doxorubicin in t47d breast cancer cell. *Proceedings of the 7th International Conference on Multidisciplinary Research*, 171-176.
39. Sánchez, D., Ganfornina, M. D., Gutiérrez, G., et Marín, A. (2003). Exon-intron structure and evolution of the Lipocalin gene family. *Molecular biology evolution*, 20(5), 775-783.
40. Schmid, K. (1950). Preparation and properties of an acid glycoprotein prepared from human plasma. *Journal of the American Chemical Society*, 72(6), 2816-2816.
41. Shi, M., Ma, X., Yang, Q., Wang, W., Li, X., Song, X., Li, Y., Xie, Y., et Dang, Y. (2021). miR-362-3p targets orosomucoid 1 to promote cell proliferation, restrain cell apoptosis and thereby mitigate hypoxia/reoxygenation- induced cardiomyocytes injury. *Cardiovascular Toxicology*, 21, 387-398.
42. Singh-Manoux, A., Shipley, M. J., Bell, J. A., Canonico, M., Elbaz, A., et Kivimäki, M. (2017). Association between inflammatory biomarkers and all-cause, cardiovascular and cancer-related mortality. *Journal de l'Association Medicale Canadienne [Canadian Medical Association Journal]*, 189(10), E384-E390.
43. Smith, L., Watson, M. B., O'Kane, S. L., Drew, P. J., Lind, M. J., et Cawkwell, L. (2006). The analysis of doxorubicin resistance in human breast cancer cells using antibody microarrays. *Molecular cancer therapeutics*, 5(8), 2115-2120.
44. Smith, S. A., et Waters, N. J. (2018). Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations for Drugs Binding to Alpha-1-Acid Glycoprotein. *Pharm Res*, 36(2), 30.

45. Sohoul, E., Ghalkhani, M., Zargar, T., et Ahmadi, F. (2022). Preparation of a highly sensitive electrochemical aptasensor for measuring epirubicin based on a gold electrode boosted with carbon nano-onions and MB. *Biosensors*, 12(12), 1139.
46. Sottriffer, C., et Klebe, G. (2002). Identification and mapping of small-molecule binding sites in proteins: computational tools for structure-based drug design. *Il Farmaco*, 57(3), 243-251.
47. Sritharan, S., et Sivalingam, N. (2021). A comprehensive review on time-tested anticancer drug doxorubicin. *Life sciences*, 278, 119527.
48. Taguchi, K., Nishi, K., Chuang, V. T. G., et Maruyama, T. (2013). Molecular Aspects of Human Alpha-1 Acid Glycoprotein— structure and function. In *In Acute Phase Proteins.InTech* (pp. 139): InTech.
49. Thorn, C. F., Oshiro, C., Marsh, S., Hernandez-Boussard, T., McLeod, H., Klein, T. E., et Altman, R. B. (2011). Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. *Pharmacogenetics genomics*, 21(7), 440-446.
50. Topletz-Erickson, A. R., Lee, A. J., Mayor, J. G., Sun, H., Abdulrasool, L. I., Rustia, E. L., Walker, L. N., et Endres, C. J. (2022). The pharmacokinetics and safety of tucatinib in volunteers with hepatic impairment. *Clinical Pharmacokinetics*, 61(12), 1761-1770.
51. Varella, L., et Cristofanilli, M. (2023). Evaluating elacestrant in the management of ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer: evidence to date. *OncoTargets and Therapy*, 189-196.
52. Vigevani, A., et Williamson, M. J. (1981). Doxorubicin. In K. Florey (Ed.), *Analytical Profiles of Drug Substances* (Vol. 9, pp. 245-274): Academic Press.
53. Weimer, H. E., Mehl, J. W., et Winzler, R. J. (1950). Studies on the mucoproteins of human plasma: v. Isolation and characterization of a homogeneous mucoprotein. *Journal of Biological Chemistry*, 185(2), 561-568.
54. Whitesides, G. M., et Krishnamurthy, V. M. (2005). Designing ligands to bind proteins. *Quarterly Reviews of Biophysics*, 38(4), 385-395.

55. Yu, Y., Durairaj, C., Shi, H., et Wang, D. D. (2020). Population pharmacokinetics of talazoparib in patients with advanced cancer. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 60(2), 218-228.
56. Zeitlinger, M. A., Derendorf, H., Mouton, J. W., Cars, O., Craig, W. A., Andes, D., et Theuretzbacher, U. (2011). Protein Binding: Do We Ever Learn? *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(7), 3067-3074.
57. Zhang, H., Ou, Y. C., Su, D., Wang, F., Wang, L., Sahasranaman, S., et Tang, Z. (2021). In vitro investigations into the roles of CYP450 enzymes and drug transporters in the drug interactions of zanubrutinib, a covalent Bruton's tyrosine kinase inhibitor. *Pharmacology Research Perspectives*, 9(6), e00870.
58. Zhao, L., Zhu, Y., Wang, J., Wen, N., Wang, C., et Cheng, L. (2022). A brief review of protein–ligand interaction prediction. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 20, 2831-2838.

Annexes

Annexes

Les acides aminés		
Nom complet	3 lettres	1 lettre
Acides aminés aliphatiques		
Alanine	ALA	A
Glycine	GLY	G
Isoleucine	ILE	I
Leucine	LEU	L
Proline	PRO	P
Valine	VAL	V
Acides aminés acides		
Acide aspartique	ASP	D
Acide glutamique	GLU	E
Acides aminés hydroxylés		
Sérine	SER	S
Thréonine	THR	T
Acides aminés aromatiques		
Phénylalanine	PHE	F
Tryptophane	TRP	W
Tyrosine	TYR	Y
Acides aminés basiques		
Lysine	LYS	K
Arginine	ARG	R
Histidine	HIS	H
Acides aminés soufrés		
Cystéine	CYS	C
Méthionine	MET	M
Acides aminés amides		
Glutamine	GLN	Q
Asparagine	ASN	N

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

Département de Biologie

جامعة غرداية



Université de Ghardaïa

كلية علوم الطبيعة والحياة
وعلوم الأرض

قسم البيولوجيا

Ghardaïa le : 29/06/2025

Rapport : Correction du mémoire

Enseignants Chargé de la correction : Mr : BENBEKHTI Zineddine

Nom et prénom l'examineur 1	Nom et prénom de l'examineur 2	Nom et prénom de président
ZERGOUN Ahmed Amine	/	LINANI Abderahmane
Signature de	Signature	Signature
	/	

Thème :

Contribution à l'étude *in silico* de l'interaction entre alpha-1-acide glycoprotéine et de molécules anticancéreuses

Après les corrections apportées au mémoire, Les étudiantes :

BAMMOUNE Asma et SEBA Amira

sont autorisées à déposer le manuscrit au niveau du département.

Signature

