

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université de Ghardaïa



N° d'ordre :

N° de série :

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

Département de biologie

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de

**MASTER**

En sciences biologique

Spécialités : Biochimie appliquée

Par :

M<sup>elle</sup>. BEN MADDAH Chaima

M<sup>elle</sup>. DJANI Meriem

**Contribution à l'étude par docking moléculaire de l'interaction entre l'alpha  
acide glycoprotéine et certaines molécules bioactives**

Devant le jury composé de :

<b>M<sup>me</sup>. DAFRI A.</b>	<b>Maitre de conférences classe B</b>	<b>Univ. Ghardaïa</b>	<b>Présidente</b>
<b>M. BENBEKHTI Z.</b>	<b>Maitre-Assistant classe A</b>	<b>Univ. Ghardaïa</b>	<b>Encadreur</b>
<b>M<sup>me</sup>. BOUTARFAIA A.</b>	<b>Maitre-Assistant classe B</b>	<b>Univ. Ghardaïa</b>	<b>Examinatrice</b>

**Année universitaire : 2021-2022**

## الملخص

يعتمد توزيع وتصفية واستقرار العديد من الجزيئات النشطة بيولوجيًا بما في ذلك الفلافونويد إلى حد كبير على تفاعلها مع بروتينات مصورة الدم، وخاصة الألبومين وبروتين الألفا-1-حمض بروتين السكري (alpha-1-acid glycoprotéine) ثاني بروتين رئيسي في الدم. اللذان يتشاركان القدرة على تثبيت ونقل عديد الجزيئات الكيميائية.

يستهدف هذا العمل دراسة الترابط بين بعض من جزيئات الفلافونويد وبروتين " alpha-1-acid glycoprotéine " باستخدام تقنية محاكاة الالتحام الجزيئي للتنبؤ بالموقع والتموضع وأنواع الأواصر والروابط التي يتم إنشاؤها لتشكيل المعقدات بروتين-فلافونويد من خلال تحليل النتائج المتحصل عليها من برنامج SwissDock. أظهرت النتائج المحصل عليها أن جزيئات الفلافونويدات محل الدراسة ترتبط حسب الترتيب التنازلي لألفة الارتباط كما يلي: جينيسيتين، كرسيتين، شالكون، كاتيشين، هيسبرتين، فيستين وأخيرا لوتيين. الموافق على التوالي لطاقات الارتباط: -8.94 كيلوحريرة/ مول، -7.73 كيلوحريرة/مول، -7.52 كيلوحريرة/ مول، -7.41 كيلوحريرة/ مول، -7.31 كيلوحريرة/مول، -7.08 كيلوحريرة/ مول، -7.02 كيلوحريرة/مول.

استنادا على ما سبق ذكره من نتائج يمكن إستنتاج أن الجينيسيتين أظهر ألفة أكبر من باقي الفلافونيدات، وأن " alpha-1-acid glycoprotéine " قد يلعب دورا رئيسيا لا يمكن تجاهله، كناقل لجزيئات الفلافونويد في الدم .

الكلمات الأساسية: SwissDock، الالتحام الجزيئي، alpha-1-acid glycoprotéine، طاقة الارتباط، الفلافونويد، الألفة

## Résumé :

La distribution, la clearance et la stabilité de plusieurs molécules bioactives y compris des flavonoïdes, dépend largement de l'interaction de ces substances aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine.

L'alpha-1-acide glycoprotéine (AGP) est la deuxième protéine majoritaire du sang peut avoir les mêmes propriétés que l'albumine sérique humaine. Notre étude cible l'interaction entre certains flavonoïdes et la deuxième protéine majoritaire du sang l'alpha-1-acide glycoprotéine.

La technique de docking moléculaire a été utilisée pour prédire la localisation, l'orientation et les types des liaisons établies entre ces molécules et cette protéine sérique via le logiciel SwissDock.

Les résultats obtenus montrent que la ginestein, quercitin, chalcone, hesperetin, catechin, fisétine et luteolin se lient plus favorablement au site de fixation avec une énergie libre d'interaction -8.94 kcal/mol, -7.73 kcal/mol, -7.52 kcal/mol, -7.41 kcal/mol, -7.31 kcal/mol, -7.08 kcal/mol, -7.02 kcal/mol, respectivement. Alors que la ginestein présente la meilleure interaction, ces résultats aussi peuvent montrer le potentiel rôle de l'AGP comme transporteur des flavonoïdes.

**Mots clés :** flavonoïdes, l'alpha-1-acide glycoprotéine AGP, SwissDock, interaction.

## Summary:

The distribution, clearance and stability of many bioactive molecules, including flavonoids, depends largely on the interaction of these substances with plasma proteins, mainly albumin.

Alpha-1-acid glycoprotein (AGP) is the second major protein in blood and can have the same properties as human serum albumin. Our study targets the interaction between certain flavonoids and the second major blood protein alpha-1-acid glycoprotein.

The molecular docking technique was used to predict the location, orientation and types of bonds established between these molecules and this serum protein via the SwissDock software.

The results obtained show that ginestein, quercitin, chalcone, hesperetin, catechin, fisetin and luteolin bind more favorably to the binding site with a binding free energy of -8.94 kcal/mol, -7.73 kcal/mol, -7.52 kcal/mol, -7.41 kcal/mol, -7.31 kcal/mol, -7.08 kcal/mol, -7.02 kcal/mol respectively. While ginestein shows the best interaction, these results also may show the potential role of AGP as a flavonoid carrier.

**Keywords:** flavonoids, alpha-1-acid glycoprotein AGP, SwissDock, binding free energy.

## Remerciements

Nous remercions **Dieu** tout-puissant avant tout, sans la bonne chance d'Allah, nous n'aurions pas atteint ce jour.

Nos remerciements sont adressés à Monsieur **BENBEKHTI Zineddine**, Maître-Assistant classe A au département de Biologie de l'université de Ghardaïa, pour son encadrement, sa patience, sa compréhension, ses conseils et ses orientations durant toute la période de réalisation de ce travail.

Nous exprimons nos vifs remerciements à **M<sup>me</sup>. DAFRI Ahlem**, Maître de conférences classe B au département de Biologie à l'université de Ghardaïa, nous sommes honorés que vous acceptiez la présidence de notre jury.

Nous tenons également à remercier **M<sup>me</sup>. BOUTRFAIA Amira**, Maître-Assistant classe A au département de biologie de l'université de Ghardaïa, qui a accepté d'examiner ce mémoire. Votre évaluation contribuera sans doute grandement à la qualité du travail accompli.

Un grand merci à tous les professeurs de l'université de Ghardaïa pour les efforts considérables qu'ils ont déployés et qu'ils continuent de déployer afin de transmettre le savoir aux étudiants. A tous ceux qui ont contribué à la préparation de ce travail, acceptez nos sincères remerciements.



## Dédicaces

### **Je dédie ce travail à ;**

À l'homme qui s'est réjoui de ma venue au monde. Il a cru en moi et m'a soutenu dans mes moments les plus difficiles, celui qui a sacrifié tout ce qu'il avait pour moi.

À toi mon cher père.

À la lumière de ma vie, la grande femme qui m'a appris la patience et la persévérance, ses prières étaient tout autour de moi, qui a toujours été à mes côtés.

À toi ma chère mère.

Tous les mots de remerciements ne vous rendront pas justice. J'espère devant Dieu que je suis à ton meilleur, que Dieu vous protège tous les deux.

À mes chers frères, Isra, Mohamed Rida, Hiba, Hadjer, Abdelkader et Tasnim vous êtes ma source de joie, mon soutien. Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

Aux âmes de ma grand-mère Chumaisah et de mon grand-père Abdelkader, Que Dieu vous fasse miséricorde et vous accorde le paradis.

À tous les membres de la famille Ben maddah et Seddiki, petits et grands, mes amies, tu as tout mon amour et mon respect.

Tout l'amour, le respect et l'appréciation à ma collègue Meriem, tellement fier de travailler avec toi.

**Chaima**



## Dédicaces

**Je dédie ce travail :**

À mes chers parents pour leur sacrifice.

À tous les membres de ma famille, mes frères ; Hamza, Abbas et Sufyan, mes neveux,

Muhammad, Walid et Hussam et toutes les familles Djani et Bouhicha, et en particulier ma

grands-mère, que Dieu prolonge sa vie.

À tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin dans la réalisation de ce modeste travail.

**Merie**

## Liste des abréviations

**Å** : Angström

**AGP** : L'alpha acide glycoprotéine

**kcal** : Kilocalories

**mmff94**: Merck molecular force field 94.

**Mol** : Mole

**pH** : Potentiel d'hydrogène.

**RMN** : Résonance magnétique nucléaire.

**NOS** : Oxyde nitrique synthase.

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1 :</b> Types d'interactions non covalentes favorisant la formation du complexe luteolin-AGP.....	13
<b>Tableau 2 :</b> Types d'interactions non covalentes favorisant la formation du complexe quercetin-AGP.....	16
<b>Tableau 3 :</b> Types d'interactions non covalentes favorisant la formation du complexe fisétine-AGP.....	19
<b>Tableau 4 :</b> Types d'interactions non covalentes favorisant la formation du complexe catéchine -AGP.....	21
<b>Tableau 5 :</b> Types d'interactions non covalentes favorisant la formation du complexe ginestein - AGP.....	23
<b>Tableau 6 :</b> Types d'interactions non covalentes favorisant la formation du complexe hesperetin -AGP.....	17
<b>Tableau 7 :</b> Types d'interactions non covalentes favorisant la formation du complexe chalcon-AGP.....	25

## Liste des Figures

<b>Figure 1</b> : Modèle tridimensionnel de l'alpha-1-acide glycoprotéine.....	4
<b>Figure 2</b> : Structure chimique de base des flavonoïdes .....	5
<b>Figure 3</b> : Structure chimique de base des flavones. ....	6
<b>Figure 4</b> : Structure chimique de base des Les flavonols. ....	7
<b>Figure 5</b> : Structure chimique de base des flavanol.....	8
<b>Figure 6</b> : Structure chimique de base des isoflavones. ....	8
<b>Figure 7</b> : Structure chimique de base des flavanone. ....	9
<b>Figure 8</b> : Structure chimique de base des Chalcone.....	10
<b>Figure 9</b> : Modèle tridimensionnel de complexe lutéoline-AGP. ....	14
<b>Figure 10</b> : Interactions chimiques clés entre la lutéoline-AGP.....	14
<b>Figure 11</b> : Modèle tridimensionnel du complexe quercetin-AGP. ....	16
<b>Figure 12</b> : Interactions chimiques clés entre la quercetin-AGP .....	16
<b>Figure 13</b> : Modèle tridimensionnel du complexe fisétine-AGP. ....	18
<b>Figure 14</b> : Interactions chimiques clés entre la fisétine-AGP. ....	18
<b>Figure 15</b> : Modèle tridimensionnel du complexe catéchine-AGP. ....	20
<b>Figure 16</b> : Interaction chimiques clés entre la catéchine-AGP. ....	20
<b>Figure 17</b> : Modèlè tridimensionnel du complexe ginestein-AGP.....	22
<b>Figure 18</b> : Interactions chimiques clés entre la ginestein-AGP. ....	22
<b>Figure 19</b> : Modèle tridimensionnel du complexe hesperetin-AGP.....	24
<b>Figure 20</b> : Interactions chimiques clés entre la hesperetin-AGP. ....	24
<b>Figure 21</b> : Modèle tridimensionnel du complexe chalcon-AGP. ....	26
<b>Figure 22</b> : Interactions chimiques clés entre la chalcon-AGP .....	26
<b>Figure 23</b> : Variation de l'énergie de liaison en fonction du complexe l'AGP-flavonoïd .....	27



# Table des matières

Liste des abréviations .....	I
Liste des tableaux .....	II
Liste des figures.....	III
Introduction.....	1
I. Synthèse bibliographique.....	3
I.1. $\alpha$ -1- acide glycoprotéine (AGP).....	3
I.2. Flavonoïdes .....	4
I.2.1. Flavone .....	5
I.2.2. Flavonols .....	6
I.2.3. Flavanol .....	7
I.2.4. Isoflavones .....	8
I.2.5. Flavanone .....	8
I.2.6. Chalcones .....	9
I.3. Intérêt biologique des flavonoïdes .....	10
II. Matériel et méthodes .....	11
II.1. Matériel .....	11
II.1.1. Logiciels .....	11
II.1.2. Bases des données .....	11
II.1.3. Site Web .....	11
II.2. Méthodes .....	12
II.2.1. Préparation de la structure de la protéine .....	12
II.2.2. Préparation des structures des ligands .....	12
II.2.3. Amarrage moléculaire (Docking).....	12
II.2.4. Visualisation et analyse du mode d'interaction.....	12
III. Résultat et discussion .....	13
III.1. Mode d'interaction entre la luteoline et l'AGP.....	13

III.2. Mode d'interaction entre la quercetin et l' AGP .....	15
III.3. Mode d'interaction entre la fisetine et l'AGP .....	17
III.4. Mode d'interaction entre la catechine et l'AGP .....	19
III.5. Mode d'interaction entre la ginestein et l'AGP .....	21
III.6. Mode d'interaction entre l'hesperetin et l'AGP .....	23
III.7. Mode d'interaction entre la chalcon et l'AGP .....	25
IV. Conclusion et perspectives.....	28
Références bibliographiques .....	29
Annexes.....	I

# **Introduction**

### Introduction

L'importance de l'étude des interactions protéine-ligand réside dans la compréhension des processus cellulaires et physiologiques tels que les mécanismes d'activation et de régulation des voies métaboliques, la transduction des signaux cellulaires, la reconnaissance des antigènes par les anticorps, la régulation de l'expression des gènes par enroulement de l'ADN sur les protéines histones, les paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des médicaments, etc...**(Fu et al., 2018)**.

La reconnaissance entre les protéines plasmatiques et les molécules bioactives est un phénomène scientifiquement prouvé. Les protéines plasmatiques telles que l'albumine sérique humaine et l'alpha glycoprotéine acide, qui sont considérées comme des protéines sanguines majeures, participent au transport de ces dernières du site d'absorption vers l'organe cible **(Sacks et al., 1996 ; Tayoma et al., 2014)**.

Les flavonoïdes, métabolites secondaires largement répandus dans les plantes, présentent des activités antioxydantes et de nombreuses propriétés thérapeutiques. Plusieurs études ont révélé leur capacité à prévenir et à contribuer au traitement de certaines maladies, dont le cancer **(Kopustinskiene et al., 2020)**.

De nombreuses études antérieures ont porté sur la sérum albumine et la possibilité de son interaction avec des molécules endogènes et exogènes et le contrôle de leur distribution dans l'organisme, cependant, un nombre limité d'études ont été réalisées sur l'association de l'alpha-1-glycoprotéine acide en tant que protéine plasmatique avec des métabolites secondaires végétaux. Nous avons donc voulu savoir si l'alpha-1-glycoprotéine acide interagit avec certains flavonoïdes et étudier les modes d'interaction par la méthode du docking moléculaire.

Notre travail est divisé en 3 parties :

- La première partie comprend des descriptions et des informations sur l'alpha-1-glycoprotéine acide (AGP), ses caractéristiques physicochimiques et structurales et ses fonctions biologiques, de même que sur les flavonoïdes, leurs structures chimiques et leurs propriétés physico-chimiques, leur classification et leur intérêt biologique;

- La partie matériel et méthodes dans laquelle nous avons décrit tous les sites et programmes utilisés ainsi que les paramètres fixés pour procéder aux calculs de prédiction des modes d'interaction entre l'acide alpha-1-glycoprotéine (AGP) et les flavonoïdes;
- La dernière partie présente l'analyse des résultats et leur discussion.

# **Synthèse bibliographique**

## I. Synthèse bibliographique

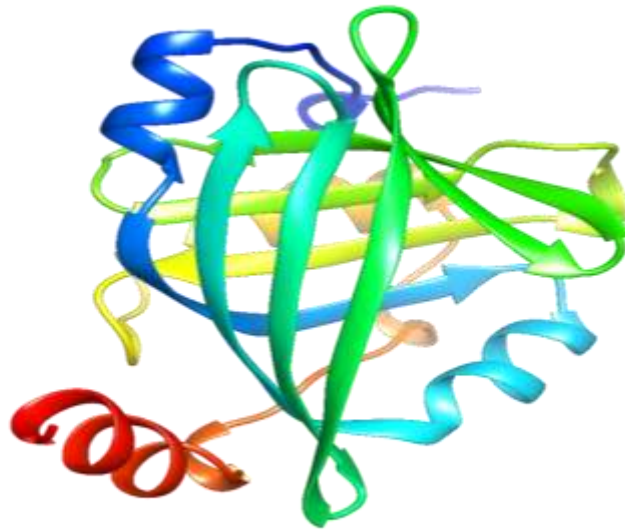
### I.1 $\alpha$ -1- acide glycoprotéine (AGP)

Le plasma sanguin humain est connu pour sa contenance en protéines, majoritairement l'albumine et en l'alpha-1-glycoprotéine acide lors des réactions d'inflammations et infections (**Ceciliani & Pocacqua, 2007 ; Putnam, 2012 ; Bowman, 2014**).

L'alpha-1-glycoprotéine acide ou orosomucoïde (AGP), principalement stimulée et synthétisée dans le foie à environ 10 mg/kg/jour (**Lentner, 1984**), est une protéine glycosylée à chaîne unique où la forme mature de l'AGP humaine, d'un poids moléculaire de 41 kDa, est constituée de 183 acides aminés (**Fournier et al., 2000**).

L'alpha-1-glycoprotéine acide est une protéine de caractère acide, soluble dans l'eau et autres solvants organiques polaires (**Schmid, 1989**). Elle présente une surface de charge négative à pH neutre (**Schmid et al., 1977 ; Kremer et al., 1988**) résultante de sa composition d'environ 59% de peptides, 41% de glucides et environ 11% d'acides sialiques (**Hochepped et al., 2003**). Elle se compose de 15% des hélices  $\alpha$ , 41% de feuillets  $\beta$ , 12% de  $\beta$ -tours, 8% de coudes et 24 % de structure non ordonnée à pH 7,4 (**Kopecký et al., 2003**), un pKa égal à 2,6 (**Schmid, 1989**) et un point isoélectrique varie entre 2,8 et 3,8 (**Fournier et al., 2000**).

Alpha-1-glycoprotéine acide qui partage avec l'albumine sérique le rôle de transporter de nombreuses molécules endogènes et exogènes présentes dans le sang (**Lehman-McKeeman, 2008**). Cette protéine est considérée comme un biomarqueur de l'inflammation, en particulier celle du foie (**Fischer et al., 2014**), des pathologies liées aux infections et du développement des tumeurs (**Israili et Dayton, 2001; Huang et Ung, 2013**), Sa concentration au moment des inflammations passe à quatre fois celle de la concentration ordinaire (**Baumann et Held, 1981; Fournier et al., 2000; Hochepped et al., 2003**). Les concentrations élevées d'alpha-1-glycoprotéine acide dans le corps sont facilement éliminées avec une demi-vie de 2 à 3 jours (**Brée et al., 1986**).



**Figure 1** : Modèle tridimensionnel de l'alpha-1-acide glycoprotéine

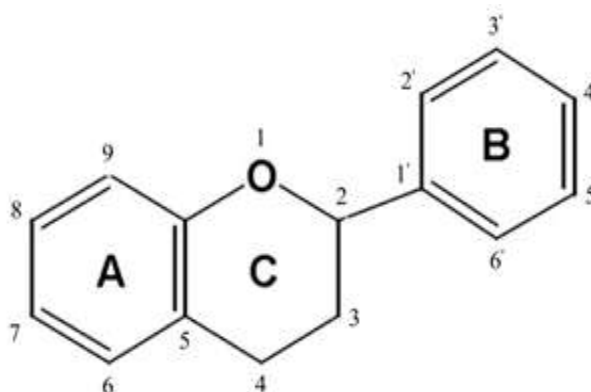
## I.2 Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des métabolites secondaires naturels appartenant à la famille des polyphénoliques, isolés d'un large éventail de plantes (**Harborne, 1989**). Très abondants dans les légumes, les graines, le thé, les jus de fruits, etc... (**Tsimogiannins et Oreopoulou, 2006**), avec plus que 9000 structures différentes (**Alzand *et al.*, 2012**).

### I.1.1 Structure chimique et classification des flavonoïdes

La Structure chimique de base des flavonoïdes (**Figure 2**) est constituée de 15 atomes de carbone répartis sur un cycle aromatique A, relié à un hétérocycle contenant un atome d'oxygène, appelé cycle C auquel est attaché un troisième cycle aromatique, le cycle B (**Beecher, 2003**).





**Figure 2** : Structure chimique de base des flavonoïdes  
(Kopustinskiene *et al.*, 2020).

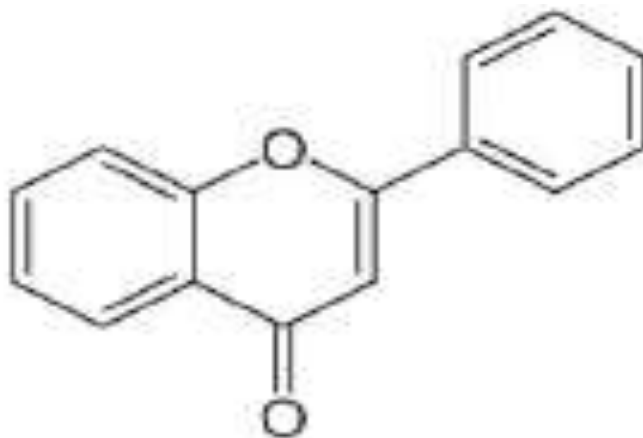
Les flavonoïdes peuvent être répartis en fonction de la structure chimique dans les groupes : flavones, flavonols, flavonols, isoflavones, flavanones et chalcones. Ces derniers, diffèrent en fonction de degré d'insaturation et la position du carbone du cycle C auquel le cycle B est attaché, le degré d'hydroxylation et le degré d'oxydation et dans le même groupe ils se diffèrent selon la présence ou l'absence d'une partie glycone (Santos et Maia, 2017).

Les flavonoïdes présentent la capacité de filtrer le rayonnement UV ce qui explique leur localisation dans les tissus externes (Gould et Lister, 2006). Ces composés sont, en général, solubles dans l'eau et les alcools. L'extraction est réalisée habituellement à l'aide du méthanol ou de mélanges méthanol-eau parfois d'acétonitrile-eau. La stabilité des flavonoïdes est influencée par différents paramètres telle la lumière (Smith *et al.*, 2000; Ishihara *et al.*, 2003), le pH (Mochizuki *et al.*, 2002), la température (Ungar *et al.*, 2003) ou bien encore la présence d'enzymes (Makris *et al.*, 2002).

### I.2.1 Flavone

Les flavones (Figure 3) sont des composés appartenant à la famille des flavonoïdes dont leur structure est composée d'un cycle carboné insaturé en C2-3 et d'un groupe cétone en C4, il leur manque l'hydroxylation au niveau du carbone 3 par rapport aux flavonols (Xie *et al.*, 2014), synthétisés dans les fleurs, les feuilles et les fruits (Rangwala et Lazar, 2004).

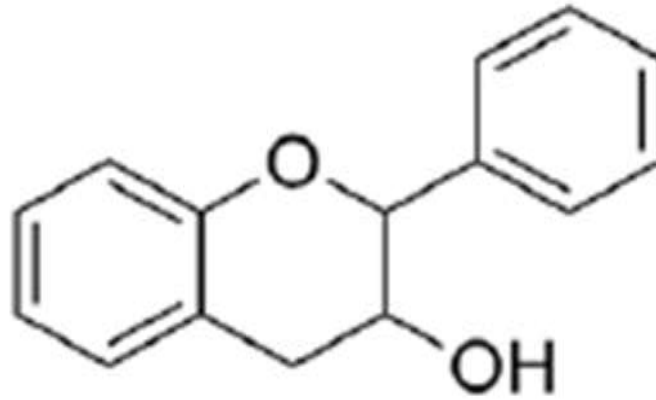
Les flavones di-prénylées ont une forte activité contre les bactéries à Gram négatives (*Escherichia coli*) et Gram positives (*Staphylococcus epidermidis*) (Yin *et al.*, 2004).



**Figure 3** : Structure chimique de base des flavones  
(Graf *et al.*, 2005)

### I.2.2 Flavonols

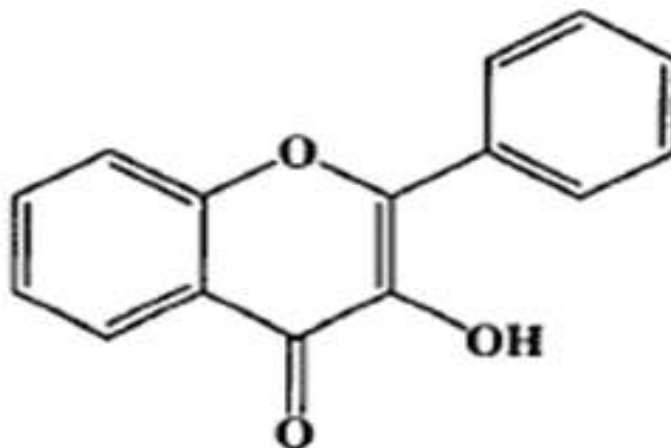
Les flavonols (**Figure 4**), composés flavonoïdes dont la structure chimique est caractérisée par la présence d'un groupe hydroxyle en position C3, une instauration au niveau du cycle C entre les atomes de carbone C2-C3 et une fonction cétone en C4 (Stermitz *et al.*, 2002). Ils se trouvent dans la laitue, le raisin, les oignons et le chou frisé (Panche *et al.*, 2016), les fruits comme les baies (Farzaei, *et al.*, 2019). Parmi les composés flavonols fréquemment rencontrés, la quercétine ou 3, 5, 7, 3', 4' Pentahydroxyflavone caractérisé par la présence de groupe cétone et groupe hydroxyle en C3 (Rufino *et al.*, 2021) avec des propriétés biologiques antimicrobiennes contre les micro-organismes à Gram-négatifs et Gram-positifs (Céspedes *et al.*, 2006), des propriétés anticancéreuse (Bouamira *et al.*, 2021) et anti-inflammatoires en inhibant la phospholipase A2, les cyclo-oxygénases et la NOS, responsables de la production de prostaglandines, de leucotriènes et de NO, des substances inflammatoires clés (García-Lafuente *et al.*, 2009).



**Figure 4 :** Structure chimique de base des flavanol  
(Kopustinskiene *et al.*, 2020)

### I.2.3 Flavanol

Avec un cycle C saturé, non oxydé et un groupe hydroxyle en C3 (**Figure 5**) (Braicu *et al.*, 2013). Ils auraient des effets bénéfiques pour la santé en agissant comme des agents antioxydants, anticancéreux, cardio préventifs, neuroprotecteurs, antimicrobiens et antiviraux (Betts *et al.*, 2011). Ils sont connus sous le nom de catéchine de thé vert, l'efficacité des feuilles de thé est faite qu'elle contient des quantités importantes de catéchine (Orak *et al.*, 2013).

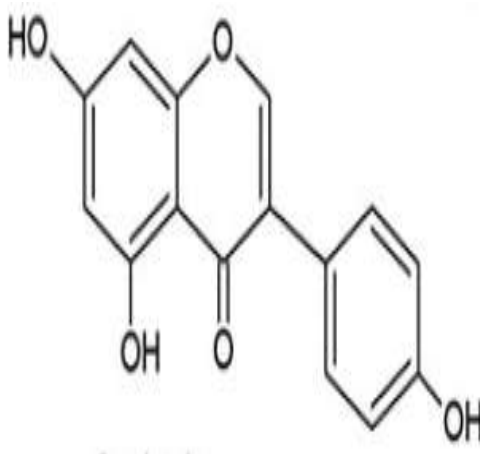


**Figure 5 :** Structure chimique de base des flavonols  
(Kopustinskiene *et al.*, 2020).

### I.2.4 Isoflavones

Une classe des flavonoïdes, caractérisé par une structure chimique avec un squelette 3-phénylchromène-4-one où le cycle phénolique B est attaché au 3<sup>ème</sup> carbone du cycle C (**Kumar et al., 2010**). Comme source naturelle le lait de soja et les dérivées du soja, sont des aliments riches en isoflavones (**Oldoni et al., 2011**).

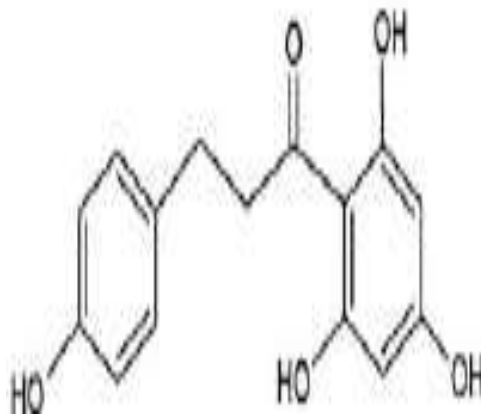
Les isoflavones (**Figure 6**) ont une propriété antioxydante (**Hubert, 2006**), anticancéreuse (**Hamed, 2004**) et antifongique (**Amrani et al., 2019**). La présence des groupes prényles, des groupes hydroxyles et des sous-groupes aryles, est très importante pour les agents antibactériens, la 6,8-diprénylation de la ginesteine une isoflavone lui confère une forte activité contre les Gram positives mutants.



**Figure 6** : Structure chimique de base des isoflavones  
(**Panche et al., 2016**)

### I.2.5 Flavanone

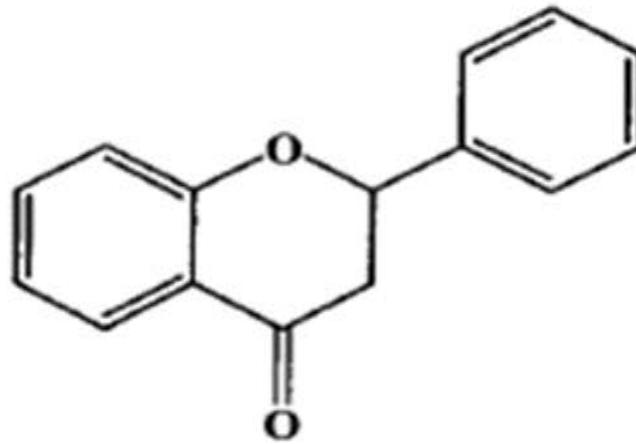
Les flavanones (**Figure 7**) sont des composés dont la structure chimique est caractérisée par la présence d'une fonction cétone portée par le carbone 4 du cycle C (**Marais et al., 2006**). Très abondants dans les agrumes (**Graf et al., 2005**). Ils présentent des effets thérapeutiques importantes : anticancéreuse (**Kopustinskiene et al., 2020**), anti-inflammatoire (**Rufino et al., 2021**), la nobilétine et la tangerétine sont des polyméthoxy flavanones bioactifs responsables de l'activité antibactérienne de certaines plantes médicinales (**Céspedes et al., 2006**).



**Figure 7 :** Structure chimique de base des flavanone  
(Graf *et al.*, 2005).

### I.2.6 Chalcones

Les chalcones (**Figure 8**), ou 1,3-diaryl-2-propène-1-ones considérées comme des précurseurs des flavonoïdes et des isoflavonoïdes largement répandus dans les fruits, les légumes, les épices, le thé et les aliments à base de soja (**Di Carlo *et al.*, 1999**), sont composés chimiquement d'une chaîne ouverte auquel les deux cycles aromatiques sont reliés par un système carbonyle insaturé à trois carbones (**Sahu *et al.*, 2012**). Les chalcones possèdent de nombreuses propriétés biologiques où ils représentent une classe importante de petites molécules naturelles utiles dans la chimiothérapie du cancer (**Kamal *et al.*, 2010 ; Sahu *et al.*, 2012**), les chalcones ont un intérêt anti-inflammatoire (**Zhang *et al.*, 2021**), ses dérivés sont capables de prévenir les infections pulmonaires (**Zhang *et al.*, 2016**).



**Figure 8 :** Structure chimique de base des chalcones  
(Kopustinskiene *et al*, 2020).

### I.3 Intérêt biologique des flavonoïdes

Les flavonoïdes, en plus des fonctions assurées au niveau des plantes (Marais, 2006). Elles présentent des activités biologiques à effet thérapeutique après ingestion par des organismes du monde animal comme : antioxydants, antibactériens, photorécepteurs (Pietta, 2000). Autres activités thérapeutiques : antivirale, antipaludéenne, anti-trypanosomiene, anticancéreuse, cardiotonique, anti-amibienne ont été scientifiquement prouvées (Havsteen, 2002 ; Shehzad *et al.*, 2016).

# **Matériel et méthodes**

## II. Matériel et méthodes

### II.1 Matériel

#### II.1.1 Logiciels

- **Avogadro** : Un éditeur de structure chimique 3D, conçu pour la chimie computationnelle, la modélisation moléculaire et la science des matériaux, entre autres. Il possède des algorithmes intégrés pour les capacités analytiques, les calculs de structure quantique et la minimisation et l'optimisation des structures et des énergies moléculaires (**Hanwell *et al.*, 2012**);
- **Chimera UCSE** : Logiciel de visualisation graphique et d'analyse de structures moléculaires 3D, permettant d'exporter des modèles géométriques sous forme de graphiques de haute résolution (**Pettersen *et al.*, 2004**);
- **BIOVIA Discovery Studio Visualizer** : Utilisé pour la visualisation et le mode d'interaction et la caractérisation physique et chimique.

#### II.1.2 Bases des données

- **PDB (protein-data-bank)** : Une base des données structurales permettant le stockage, l'archivage et la distribution des modèles tridimensionnels des macromolécules.
- **REDO-PDB** : Un outil et une base des données permettant la récupération des structures raffinées et optimisées des modèles issus de la base des données PDB.

#### II.1.3 Site Web

- **SwissDock**: « Un serveur Web d'amarrage qui prépare automatiquement l'amarrage, les protéines cibles et les ligands. La visualisation transparente des prédictions d'amarrage dans l'UCSF Chimera Molecular Viewer facilite l'interprétation des résultats d'amarrage » (**Grosdidier *et al.*, 2011**).



## II.2 Méthodes

Notre étude vise la prédiction *in silico* du mode d'interaction entre huit ligands de type flavonoïde : luteolin, quercetin, catéchine, gínestein, hesperetin, fisétine, chalcon et l'alpha acide glycoprotéine.

### II.2.1 Préparation de la structure de la protéine

La structure tridimensionnelle raffinée de l'alpha acide glycoprotéine dont le code (**3KQ0**) a été téléchargé de la base des données REDO-PDB et sélectionné comme protéine cible pour l'étude de l'amarrage moléculaire, le modèle de la protéine récupéré de la base des données, a été passé par des étapes successives de préparation assistée par le logiciel Chimera 1.16.

### II.2.2 Préparation des structures des ligands

Les structures 3D des ligands luteolin (LUT), quercetin (QUR), catéchine (CAT), hesperetin (HES), gínestein(GES), fisétine (FIS), chalcon (CHLN), ont été récupérées à partir de base des données PDB, sous forme fichier sdf . Les structures obtenues sont des modèles des structures des ligands optimisés en vue des deltas d'énergies les plus basses par un algorithme avec Avogadro en format mol2, en appliquant les paramètres du champ de forces MMFF94 et une valeur de convergence énergétique de  $10^{-7}$  kJ/mol ; les atomes d'hydrogène sont ajoutés.

### II.2.3 Amarrage moléculaire (Docking)

Afin de localiser le site de fixation probable de ligand sur la molécule cible la protéine AGP, nous avons adopté l'algorithme de docking moléculaire non spécifique (aveugle) via algorithme : EA-DOCK de site Web: SwissDock.

La structure de la protéine et d'un ligand préparé dans les étapes pré-optimisées a été envoyé au site et les résultats ont été récupérés (analyse).

### II.2.4 Visualisation et analyse du mode d'interaction

Les résultats obtenus par docking moléculaire par le logiciel SwissDock ont été récupérés et les meilleures conformations de ligand au niveau du site de fixation, présentant les énergies les plus faibles ont été sélectionnées puis analysées via le logiciel BIOVIA Discovery studio visualize, ce qui nous a permis de définir les acides aminés qui participent à la liaison du ligand sur la protéine, les types d'interactions ainsi que les énergies de liaison.

## **Résultats et discussions**

### III. Résultat et discussion

#### III.1. Mode d'interaction entre la luteolin et l'AGP

Le résultat de docking moléculaire et de l'analyse visuelle montre que le conformer de la molécule flavones; la luteolin, se lie à l'AGP avec une énergie de liaison de -7,02 kcal/mol.

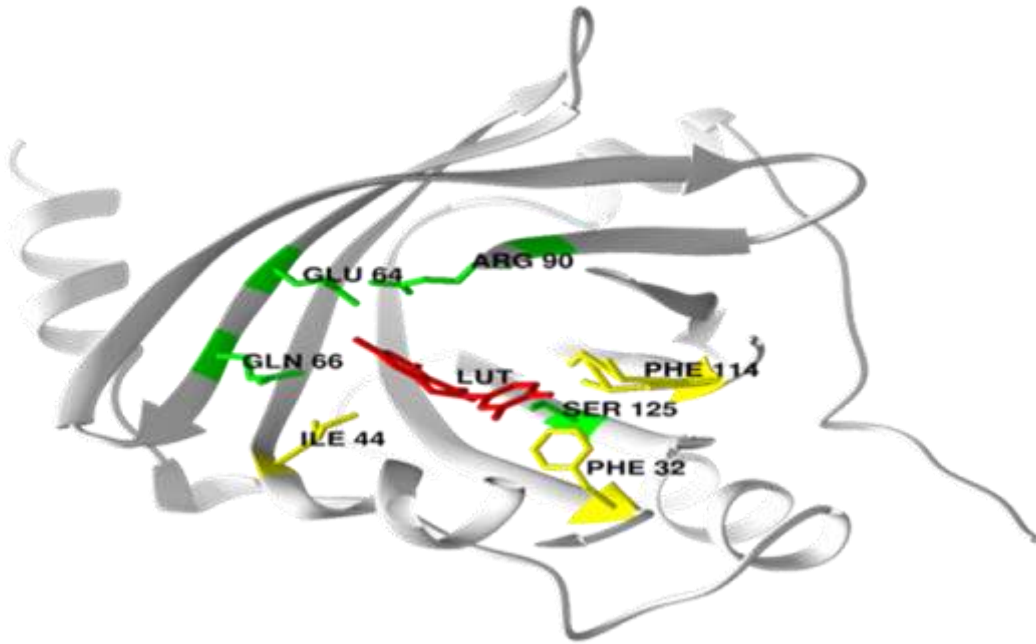
De plus, les principaux résidus entourant la luteolin sont : Phe<sub>114</sub>, Phe<sub>32</sub>, Ile<sub>44</sub>, Glu<sub>64</sub>, Arg<sub>90</sub>, Ser<sub>125</sub>, Gln<sub>66</sub> (Figure 9).

Le tableau 1 et la Figure 10 révèlent l'établissement de quatre liaisons hydrogène entre la luteolin et l'AGP ; une de type conventionnel formée par le résidu Ile<sub>88</sub> dont la distance est de 2.55 Å, autres liaisons de type carbone hydrogène et Pi-donneur, sont formées par les résidus Ser<sub>89</sub>, Tyr<sub>127</sub>, Tyr<sub>27</sub> avec une distance de 3.13, 4.14 et 2.73 Å, respectivement.

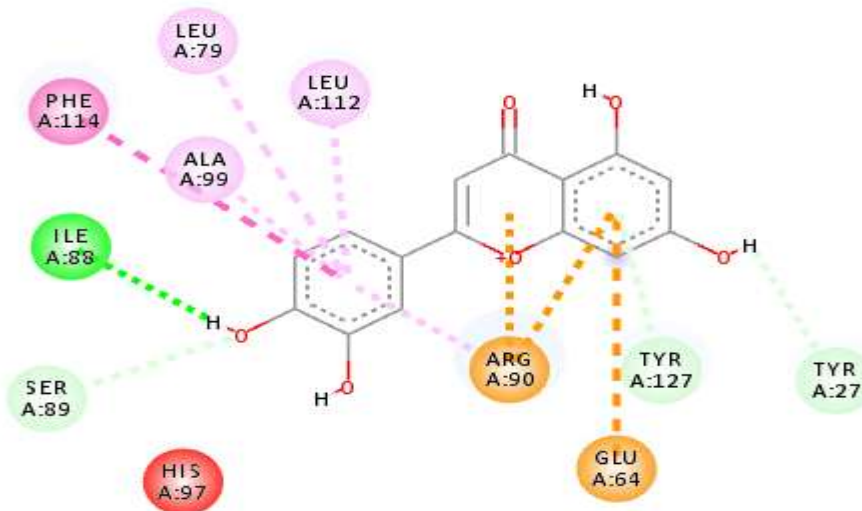
La stabilité du complexe binaire entre la luteolin et l'AGP est maintenue, en plus des liaisons hydrogène, par la formation de trois interactions électrostatique de type pi-anion et pi-cation faisant intervenir les résidus Glu<sub>64</sub>, Arg<sub>90</sub> et les cycles A et C à des distances varient de 3.60 à 4.50 Å. De même, des interactions hydrophobes pi-pi de type T et principalement de type pi-alkyle, sont formées par les résidus Phe<sub>114</sub>, Ieu<sub>79</sub>, Arg<sub>90</sub>, Ala<sub>99</sub> et Leu<sub>112</sub> où des distances de 5.37 Å, 5.50 Å, 4.25 Å, 4.82 Å et 5.24 Å, sont respectivement mesurées.

**Tableau 1 :** Types d'interactions non covalentes favorisant la formation du complexe luteolin-AGP.

N°	Catégorie d'interaction	Type d'interaction	Protéine	Ligand	Distance Å
1	Hydrogène	Conventionnelle	Ile <sub>88</sub> : O	O6 : H	2,55
2	Hydrogène	Carbone hydrogène	Ser <sub>89</sub> : CA	O6	3,13
6	Hydrogène	Pi-Donneur	Tyr <sub>127</sub> : OH	cycle A	4,14
7	Hydrogène	Pi-Donneur	Tyr <sub>27</sub>	O1 : H	2,73
3	Electrostatique	Pi-Cation	Arg <sub>90</sub> :NH1	cycle A	4,45
4	Electrostatique	Pi-Cation	Arg <sub>90</sub> :NH1	cycle C	3,60
5	Electrostatique	Pi-Anion	Glu <sub>64</sub> :OE2	cycle A	4,50
8	Hydrophobes	Pi-Pi type T	Phe <sub>114</sub>	cycle B	5,37
9	Hydrophobes	Pi-alkyle	Leu <sub>79</sub>	cycle B	5,50
10	Hydrophobes	Pi-alkyle	Arg <sub>90</sub>	cycle B	4,25
11	Hydrophobes	Pi-alkyle	Ala <sub>99</sub>	cycle B	4,82
12	Hydrophobes	Pi-alkyle	Leu <sub>112</sub>	cycle B	5,24



**Figure 9** : Modèle tridimensionnel du complexe lutéolin-AGP.



**Figure 10** : Interactions chimiques clés entre la lutéolin et l'AGP.

### III.2. Mode d'interaction entre la quercetin et l'AGP

Les résultats de docking moléculaire et de l'analyse visuelle montre que le conformer de la molécule flavonols ; la quercetin, se lie à l'AGP avec une énergie de liaison de -7,73 kcal/mol.

En outre, les principaux résidus entourant la quercetin étaient Ile<sub>44</sub>, Phe<sub>32</sub>, Phe<sub>114</sub>, Ser<sub>125</sub>, Ser<sub>30</sub>, Tyr<sub>27</sub>, Glu<sub>64</sub>, Gln<sub>66</sub>, Arg<sub>90</sub> (**Figure 11**).

Le tableau 2 et la Figure 12 et montrent que quatre liaisons hydrogènes de type conventionnelles sont formées entre la quercetin et l'AGP par les acides aminés Ile<sub>88</sub>, His<sub>97</sub>, Glu<sub>64</sub> avec une distance de 2.69, 2.22, 2.69, 5.42 Å, respectivement, en plus des interaction hydrogènes, la quercetin a formé quatre liaisons Hydrophobes , une pi-pi de type T et trois de types pi-Alkyle assurées par le résidu Phe<sub>114</sub> et les trois résidus Arg<sub>90</sub>, Ala<sub>99</sub> et Leu<sub>112</sub> avec des distance de 5.30 Å et 4.35, 4.74, 5.14 Å, respectivement.

La fixation de la quercetin est aussi assurée par trois liaisons électrostatiques : une de type pi-anion avec le résidu Glu<sub>64</sub> de distance égale à 4.0 Å et deux de types pi-cation par le résidu Arg<sub>90</sub>, à une distance de 3.60 Å et 4.45 Å, respectivement. En plus, une interaction résultante des attractions entre des charges opposées, de distance égale à 5.42 Å, est formée par le résidu Glu<sub>64</sub>, alors que quatre liaisons hydrophobes sont formées par les résidus Phe<sub>114</sub>, Arg<sub>90</sub>, Ala<sub>99</sub>, Leu<sub>112</sub> avec des distances de 5.30 Å, 4.35 Å, 4.74 Å et 5.14 Å, respectivement.

**Tableau 2 :** Types d'interactions non covalentes favorisant la formation du complexe quercetin-AGP.

N°	Catégorie d'interaction	Type d'interaction	Protéine	Ligand	Distance Å
1	Liaison hydrogène	Conventionnelle	Ile <sub>88</sub> : O	O24 : H	2,69
2	Liaison hydrogène	Conventionnelle	His <sub>97</sub> : O	O24 : H	2,22
3	Liaison hydrogène	Conventionnelle	His <sub>97</sub> : O	O23 : H	2,69
4	Liaison hydrogène	Conventionnelle	Glu <sub>64</sub> :OE2	O30 : H	2,92
5	Electrostatique	charges attractives	Glu <sub>64</sub> :OE2	O12 : H	5,42
6	Electrostatique	Pi-Cation	Arg <sub>90</sub> :NH1	cycle A	4,08
7	Electrostatique	Pi-Cation	Arg <sub>90</sub> :NH1	cycle C	3,50
8	Electrostatique	Pi-Anion	Glu <sub>64</sub> :OE2	cycle A	4,04
9	Hydrophobe	Pi-Pi de type T	Phe <sub>114</sub>	cycle B	5,30
10	Hydrophobe	Pi-alkyle	Arg <sub>90</sub>	cycle B	4,35
11	Hydrophobe	Pi-alkyle	Ala <sub>99</sub>	cycle B	4,74
12	Hydrophobe	Pi-alkyle	Leu <sub>112</sub>	cycle B	5,14

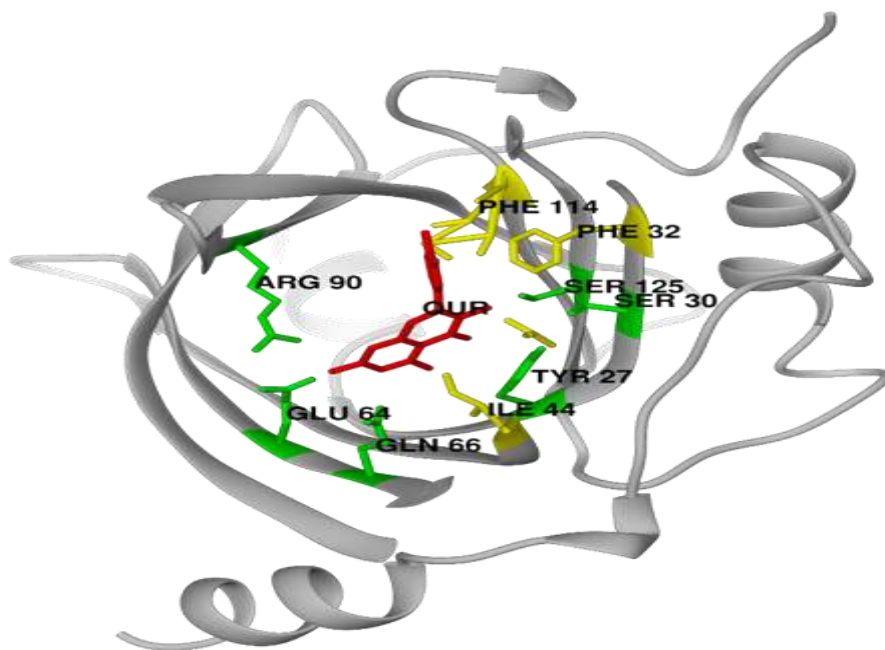


Figure 11 : Modèle tridimensionnel du complexe quercetin-AGP.

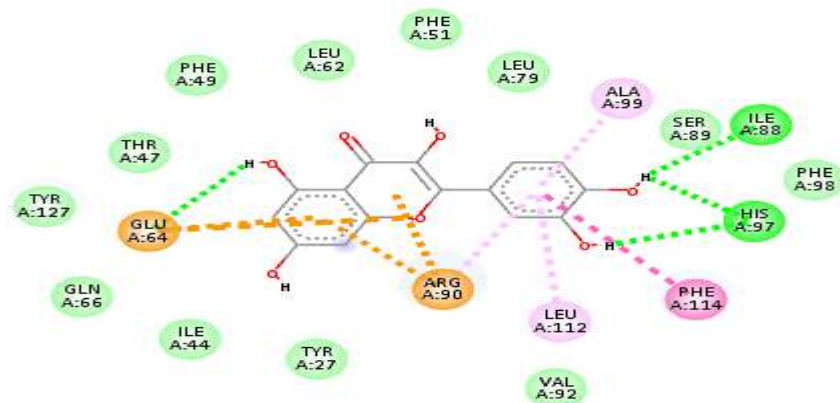


Figure 12 : Interactions chimiques clés entre la quercetin et AGP.

### III.3. Mode d'interaction entre la fisétine et l'AGP

D'après les résultats de l'amarrage moléculaire et l'analyse visuelle, la molécule flavonols, la fisétine se lie à l'AGP avec une énergie de liaison de -7,08 kcal/mol.

La Figure 13 a montré que le fisétine est entourée d'un groupe principal d'acides étaient Phe<sub>32</sub>, Val<sub>41</sub>, Phe<sub>114</sub>, Tyr<sub>127</sub>, Tyr<sub>27</sub>, Asn<sub>117</sub>, Tyr<sub>37</sub>.

Dans le tableau 3 et la figure 14, deux interactions hydrogène sont observées, la première de type conventionnel formée avec le résidu His<sub>97</sub> et la seconde de type pi-hydrogène donneur formée par l'acide aminé Tyr<sub>127</sub> avec des distances de 2,02 Å et 4,08 Å, respectivement. La fisétine a formé deux interactions électrostatiques de type pi-cation et pi-anion avec les résidus d'acides aminés Arg<sub>90</sub> et Glu<sub>64</sub> avec une distance de 4,61 Å et 4,52 Å, respectivement. De plus, la fisétine a formé six interactions Hydrophobes, deux interactions sont de types pi-pi de forme T par les résidus Phe<sub>114</sub>, Tyr<sub>127</sub> avec une distance de 5,39 Å et 5,70 Å et quatre interactions de types pi-alkyle par les résidus d'acides aminés Leu<sub>79</sub>, Arg<sub>90</sub>, Ala<sub>99</sub> et Leu<sub>112</sub> avec une distance de 5,45 Å, 4,40 Å, 4,49 Å et 5,05 Å, respectivement.

**Tableau 3 :** Types d'interactions non covalentes favorisant la formation de complexe fisétine-AGP.

N°	Catégorie d'interaction	Type d'interaction	Protéine	Ligand	Distance Å
1	Hydrogène	Conventionnelle	His <sub>97</sub> : O	O	2,02
2	Hydrogène	Pi-donneur Hydrogène	Tyr <sub>127</sub> : OH	cycle A	4,08
3	Electrostatique	Pi-Cation	Arg <sub>90</sub> :NH1	O:H	4,61
4	Electrostatique	Pi-Anion	Glu <sub>64</sub> :OE2	cycle A	4,52
5	Hydrophobes	Pi-Pi de type T	Phe <sub>114</sub>	cycle B	5,39
6	Hydrophobes	Pi-Pi de type T	Tyr <sub>127</sub>	cycle A	5,70
7	Hydrophobes	Pi-alkyle	Leu <sub>79</sub>	cycle B	5,45
8	Hydrophobes	Pi-alkyle	Arg <sub>90</sub>	cycle A	4,40
9	Hydrophobes	Pi-alkyle	Ala <sub>99</sub>	cycle B	4,94
10	Hydrophobes	Pi-alkyle	Leu <sub>112</sub>	cycle B	5,05

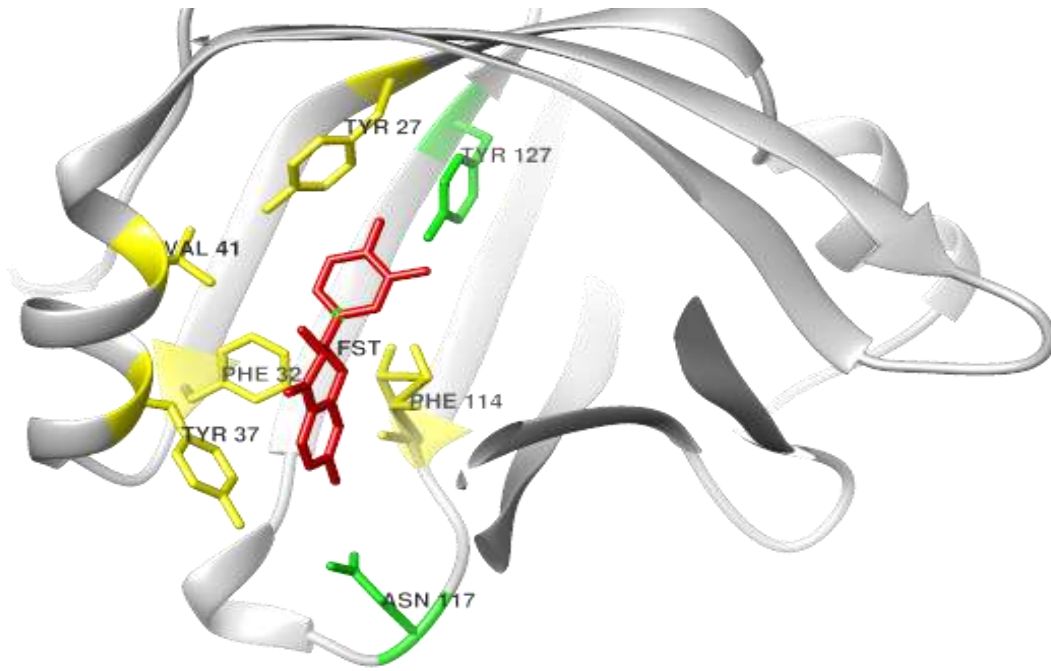


Figure 13 : Modèle tridimensionnel du complexe fisétine-AGP.

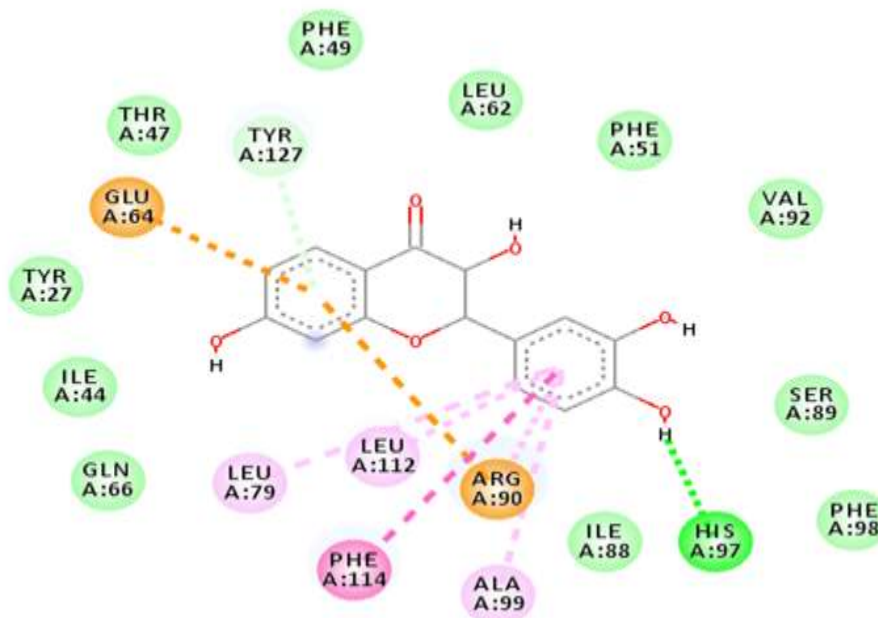


Figure 14 : Interactions chimiques clés entre la fisétine et l'AGP.



### III.4.Mode d'interaction entre la catéchine et l'AGP

D'après les résultats de l'amarrage moléculaire et l'analyse visuelle, le composé flavanols ; la catéchine se lie à l'AGP avec une énergie de liaison de -7,31 kcal/mol.

La Figure 15 a montré que le catéchine est entourée par les acides aminés Glu<sub>64</sub>, Ph<sub>49</sub>, Ser<sub>125</sub>, Phe<sub>32</sub>.

Le tableau 4 et la Figure 16 indiquent que la catéchine a formée cinq liaisons hydrogène, trois de type conventionnelles par les résidus Ser<sub>125</sub> et Glu<sub>64</sub> et deux de type pi-donneur par les acides aminés Phe<sub>49</sub> et Phe<sub>32</sub>avec des distances de 3.99 Å et 3.84 Å.

**Tableau 4 :** Types d'interactions non covalentes favorisant la formation de complexe catéchine-AGP.

N°	Catégorie d'interaction	Type d'interaction	Protéine	Ligand	Distance Å
1	Hydrogène	Conventionnelle	Ser <sub>125</sub> : OG	O3	2,99
2	Hydrogène	Conventionnelle	Glu <sub>64</sub> :OE2	O94	2,99
3	Hydrogène	Conventionnelle	Glu <sub>64</sub> :OE2	O93	2,76
4	Hydrogène	Pi-Donneur	Phe <sub>49</sub>	O94	3,99
5	Hydrogène	Pi-Donneur	Phe <sub>32</sub>	O51	3,84

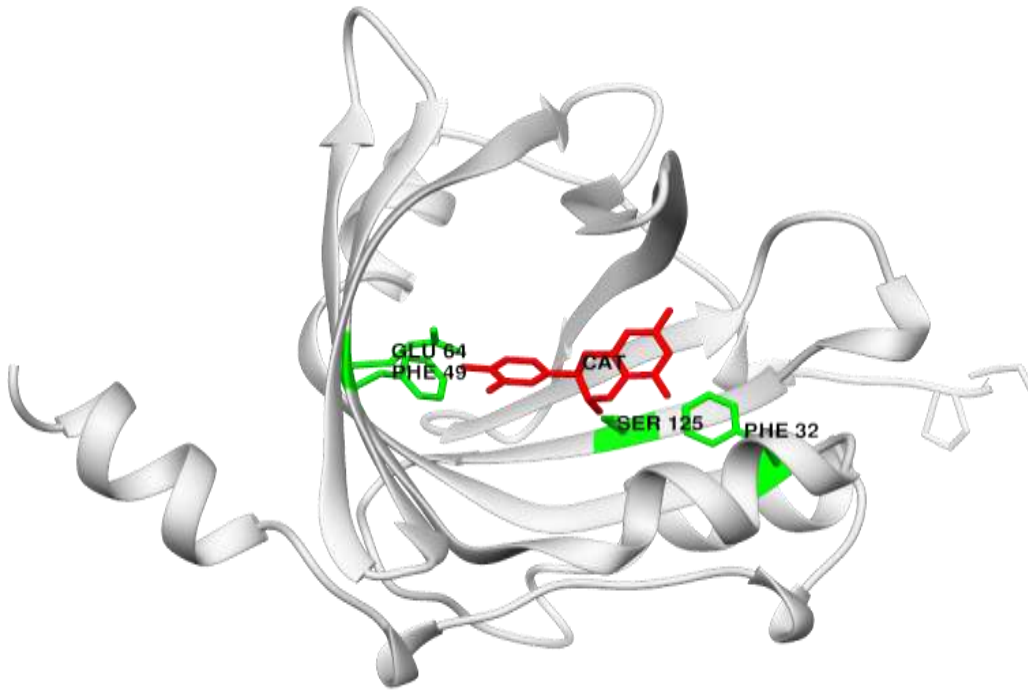


Figure 15 : Modèle tridimensionnel du complexe catéchine-AGP.

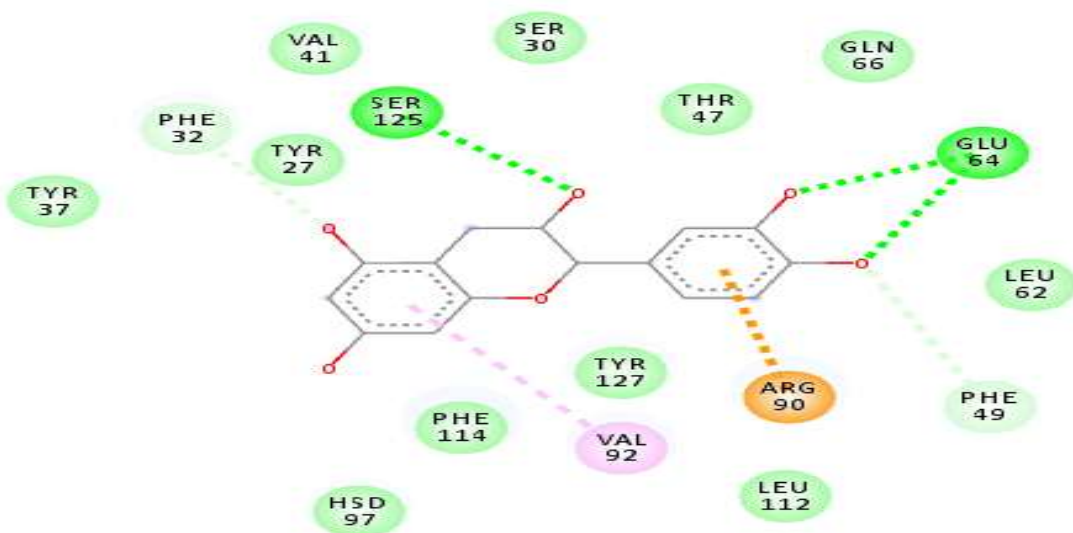


Figure 16 : Interactions chimiques clés entre la catéchine et l'AGP.

### III.5. Mode d'interaction entre la gínestein et l'AGP

Les résultats de docking moléculaire et l'analyse visuelle montrent que la molécule isoflavone la gínestein se lie à l'AGP avec une énergie de liaison de -8,94 kcal/mol.

Les principaux résidus de la fixation de la gínestein sont : Ala<sub>6</sub>, Val<sub>11</sub>, Leu<sub>101</sub>, Ile<sub>103</sub>, Thr<sub>17</sub> et Gln<sub>20</sub> (**Figure 17**).

Le tableau 5 et la Figure 18 nous permettent de déduire que la gínestein a formé quatre interactions hydrogène, trois de type conventionnel par les acides aminés Arg<sub>90</sub> et Ile<sub>88</sub> et une de type pi-donneur par le résidu Tyr<sub>127</sub>, le résidu Arg<sub>90</sub> est engagé dans les interactions par la fonction amine NH1 et le carbone CD comme accepteurs de protons, la distance séparative entre l'hydrogène et l'accepteur est de 2.80 et 3.50 Å, pour le NH1 et CD respectivement. L'Ile<sub>88</sub> contribue via l'oxygène O dont la distance de l'interaction est de 2.25 Å. Alors que, le résidu Tyr<sub>127</sub> partage le proton de la fonction hydroxyle pour une liaison hydrogène de longueur égale à 3.82 Å.

De même, des interactions hydrophobes pi-pi de type T résultantes de l'empilement des cycles aromatiques et principalement de type Pi-alkyle est estimées d'être formées avec les résidus Tyr<sub>27</sub>, Phe<sub>114</sub> et Arg<sub>90</sub>, Arg<sub>99</sub>, Phe<sub>112</sub> avec des distances de 5.23 Å, 4.79 Å et 4.44 Å, 4.61 Å, 5.33 Å, respectivement.

**Tableau 5 :** Types d'interactions non covalentes favorisant la formation de complexe gínestein-AGP.

N°	Catégorie d'interaction	Type d'interaction	Protéine	Ligand	Distance Å
1	Hydrogène	Conventionnelle	Arg <sub>90</sub> :NH1	O6	2,80
2	Hydrogène	Conventionnelle	Ile <sub>88</sub> : O	O4 : H	2,25
3	Hydrogène	Conventionnelle	Arg <sub>90</sub> : CD	O6	3,50
4	Hydrogène	Pi-Donneur	Tyr <sub>127</sub> : OH	O9	3,82
5	Hydrophobes	Pi-Pi type T	Tyr <sub>27</sub>	cycle A	5,23
6	Hydrophobes	Pi-Pi type T	Phe <sub>114</sub>	cycle B	4,79
7	Hydrophobes	Pi-alkyle	Arg <sub>90</sub>	cycle B	4,44
8	Hydrophobes	Pi-alkyle	Ala <sub>99</sub>	cycle B	4,61
9	Hydrophobes	Pi-alkyle	Leu <sub>112</sub>	cycle B	5,33

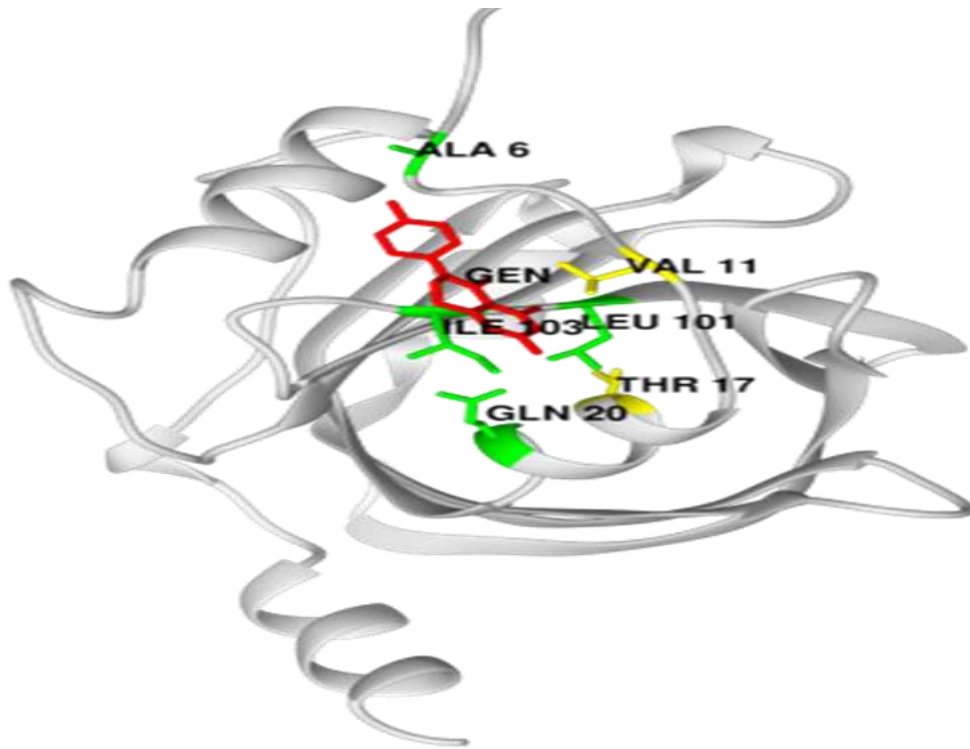


Figure 17 : Modèle tridimensionnel du complexe ginestein-AGP.

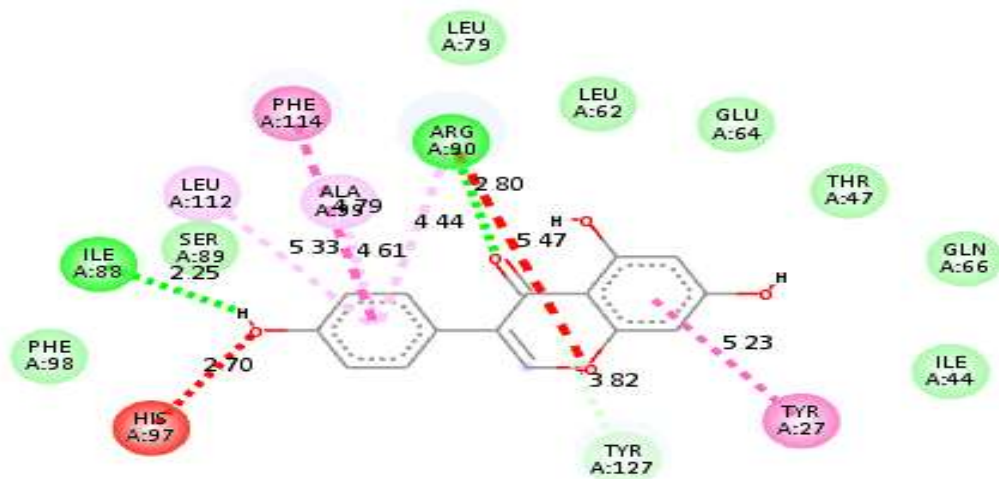


Figure 18 : Interactions chimiques clés entre la ginestein et l'AGP.

### III.6.Mode d'interaction entre l'hesperetin et l'AGP

Les résultats du docking moléculaire et l'analyse visuelle montrent que l'AGP se lie au meilleur conformère de la molécule flavanones l'hesperetin avec une énergie de liaison de  $-7,41$  kcal/mol.

Les principaux résidus de la fixation de l'hesperetin sont : Tyr<sub>127</sub>, Arg<sub>90</sub>, Glu<sub>64</sub>, Tyr<sub>27</sub> et Tyr<sub>37</sub> (**Figure 19**).

Le tableau 6 et la Figure 20 dénote que l'hesperetin a formé trois liaisons hydrogène, dont deux sont de type conventionnel par les résidus d'acides aminés Tyr<sub>127</sub>, Glu<sub>64</sub> avec des distances de 2.93 Å, 2.84 Å, respectivement, une troisième interaction de type Pi-donneur est formée par le résidu Tyr<sub>37</sub> avec une distance de 3.91 Å et une quatrième de type Pi-donneur est formée par le résidu Tyr<sub>27</sub> avec une distance de 3.80 Å . L'hesperetin en plus des interactions hydrogènes, a formé une interaction électrostatique de type Pi-cation formée par le résidu Arg<sub>90</sub> avec une distance égale à 4.41 Å, résultante des attractions entre la fonction amine NH1 et le cycle A.

En outre, l'hesperetin a formé trois interactions hydrophobes : une de type Pi-Pi empilé entre le cycle aromatique du Phe32 et le cycle B de distance égale à 4.48 Å et deux de pi-pi type T entre les résidus Tyr34 et Phe114 et le cycle B dont la distances est égale à 5.90 et 5.13 Å, respectivement.

**Tableau 6 :** Types d'interactions non covalentes favorisant la formation de complexe hesperetin-AGP.

N°	Catégorie d'interaction	Type d'interaction	Protéine	Ligand	Distance Å
1	Hydrogène	Conventionnelle	Tyr127:OH	O1	2,93
2	Hydrogène	Conventionnelle	Glu64:OE2	O5	2,84
3	Hydrogène	Pi-Donneur	Tyr27	O2	3,80
4	Hydrogène	Pi-Donneur	Tyr37	O4	3,91
5	Electrostatique	Pi-Cation	Arg90:NH1	Cycle A	4,41
6	Hydrophobe	Pi-Pi empilé	Phe32	Cycle B	4,48
7	Hydrophobe	Pi-Pi type T	Tyr37	Cycle B	5,90
8	Hydrophobe	Pi-Pi type T	Phe114	Cycle B	5,13

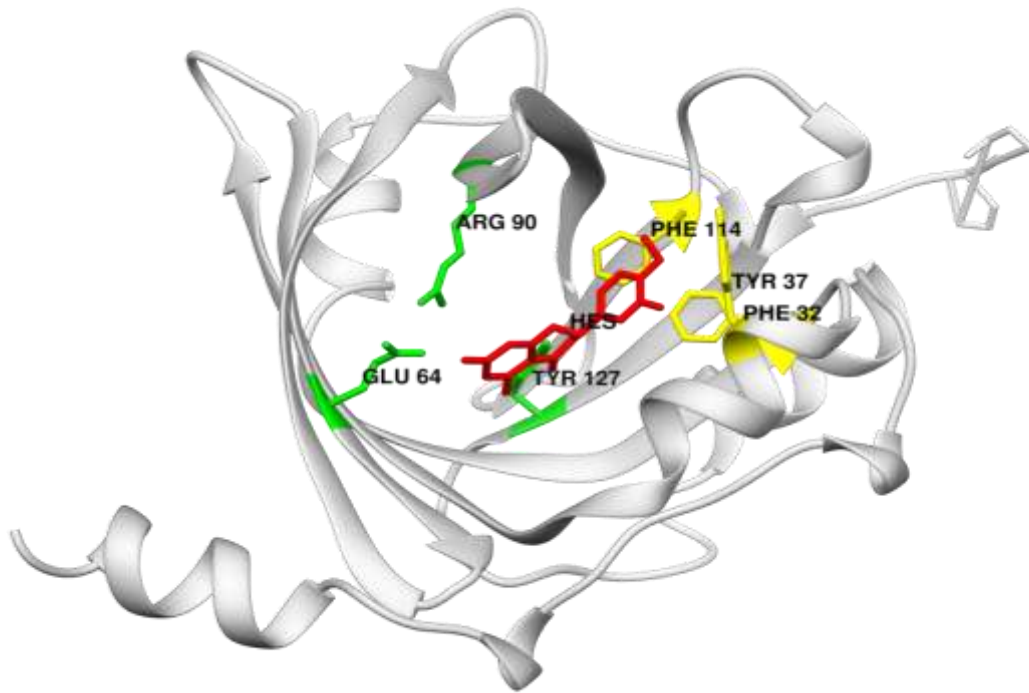


Figure 19 : Modèle tridimensionnel du complexe hesperetin-AGP.

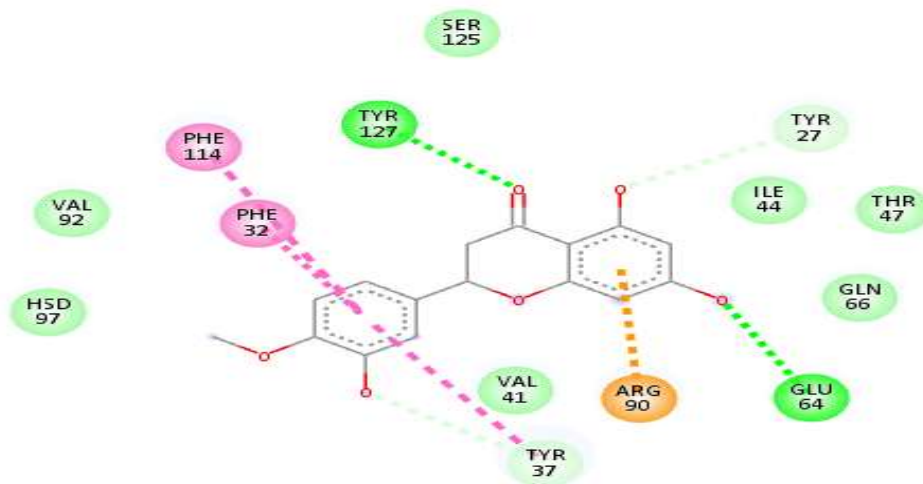


Figure 20 : Interactions chimiques clés entre l'hesperetin et l'AGP.

### III.7. Mode d'interaction entre la chalcon et l'AGP

Le résultat de docking moléculaire et de l'analyse visuelle montre que le conformer de la chalcon se lie à l'AGP avec une énergie de liaison de -7,52 kcal/mol.

De plus, les principaux résidus entourant la chalcon sont : Phe<sub>114</sub>, Phe<sub>49</sub>, Ala<sub>99</sub>, Arg<sub>90</sub>, Glu<sub>64</sub> (Figure 21).

Le tableau 7 et la Figure 22 révèlent l'établissement de deux liaisons hydrogène entre la chalcon et l'AGP ; une de type conventionnel, formée par le résidu Arg<sub>90</sub> dont la distance est de 3.06 Å, la deuxième de type carbone hydrogène formée par le résidu Arg<sub>90</sub> avec une distance de 3.20 Å.

La stabilité du complexe binaire entre la chalcon et l'AGP est maintenue, en plus des liaisons hydrogènes, par la formation de deux interactions électrostatique de type pi-cation et pi-anion faisant intervenir les résidus Arg<sub>90</sub>, Glu<sub>64</sub>, avec des distances varient de 4.06 à 4.26 Å.

De même, des interactions hydrophobes, de type empilé, pi-pi de type T et principalement de type pi-alkyle, sont formées avec les résidus Phe<sub>49</sub>, Phe<sub>114</sub>, Arg<sub>90</sub> et Ala<sub>99</sub> où des distances de 4.33 Å, 5.19 Å, 4.17 Å, 4.60 Å, sont respectivement mesurées.

**Tableau 7 :** Types d'interactions non covalentes favorisant la formation du complexe chalcon-AGP.

N°	Catégorie d'interaction	Type d'interaction	Protéine	Ligand	Distance Å
1	Hydrogène	Conventionnelle	Arg <sub>90</sub> : NH1	O	3,06
2	Hydrogène	Carbone hydrogène	Arg <sub>90</sub> : CD	O	3,20
3	Electrostatique	Pi-Cation	Arg <sub>90</sub> : NH1	cycle A	4,26
4	Electrostatique	Pi-Anion	Glu <sub>64</sub> : OE2	cycle B	4,06
5	Hydrophobe	Empilés	Phe <sub>49</sub>	cycle B	4,33
6	Hydrophobe	Pi-Pi type T	Phe <sub>114</sub>	cycle A	5,19
7	Hydrophobe	Pi-Alkyle	Arg <sub>90</sub>	cycle A	4,17
8	Hydrophobe	Pi-Alkyle	Ala <sub>99</sub>	cycle A	4,60

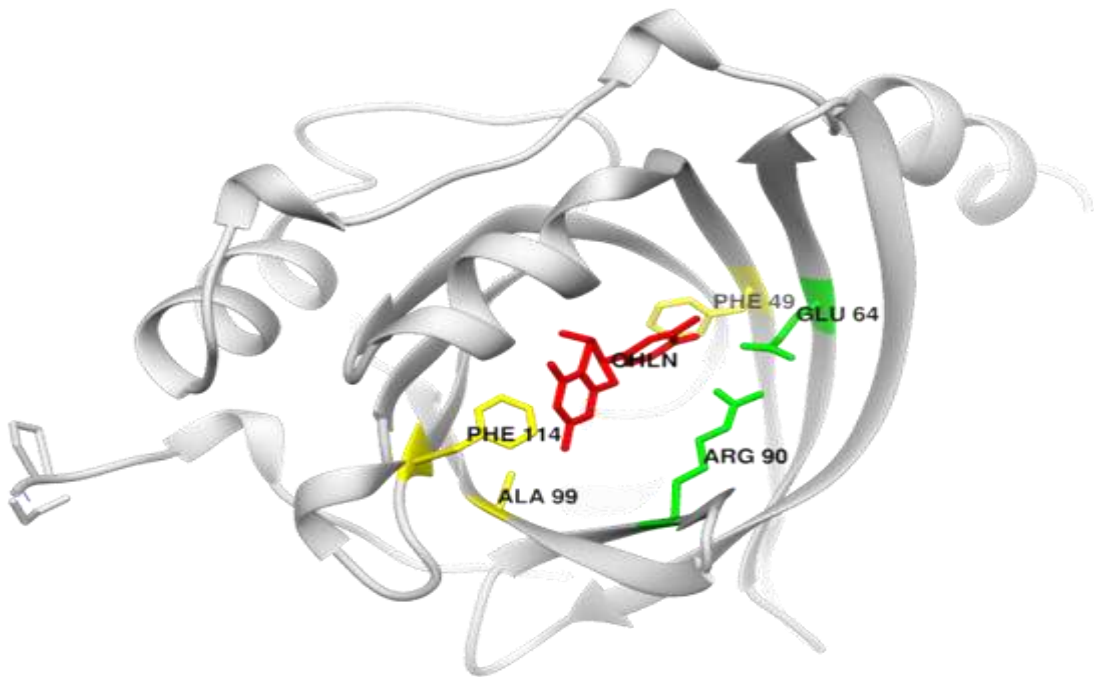


Figure 21 : Modèle tridimensionnel du complexe chalcon-AGP

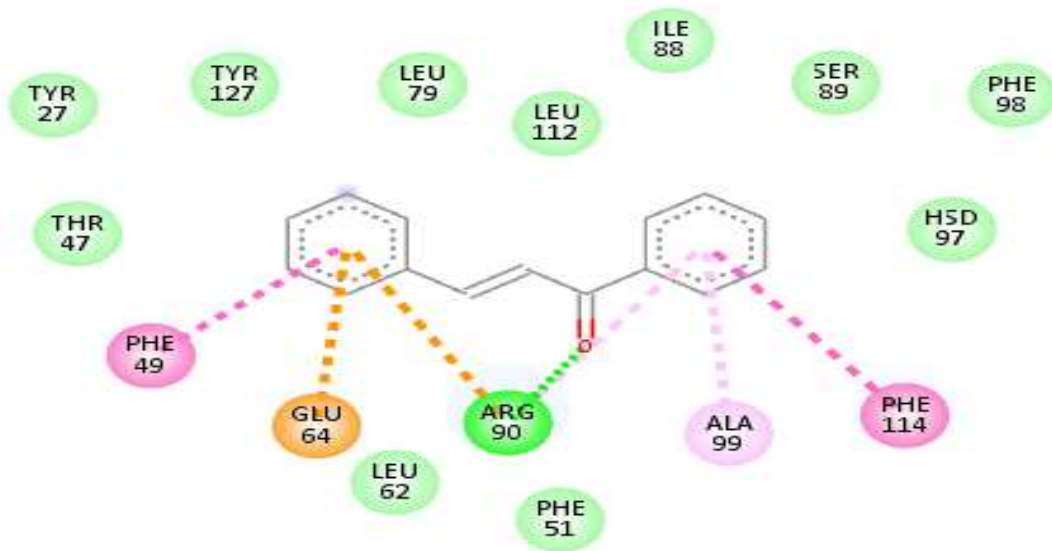


Figure 22 : Interactions chimiques clés entre la chalcon et l'AGP.



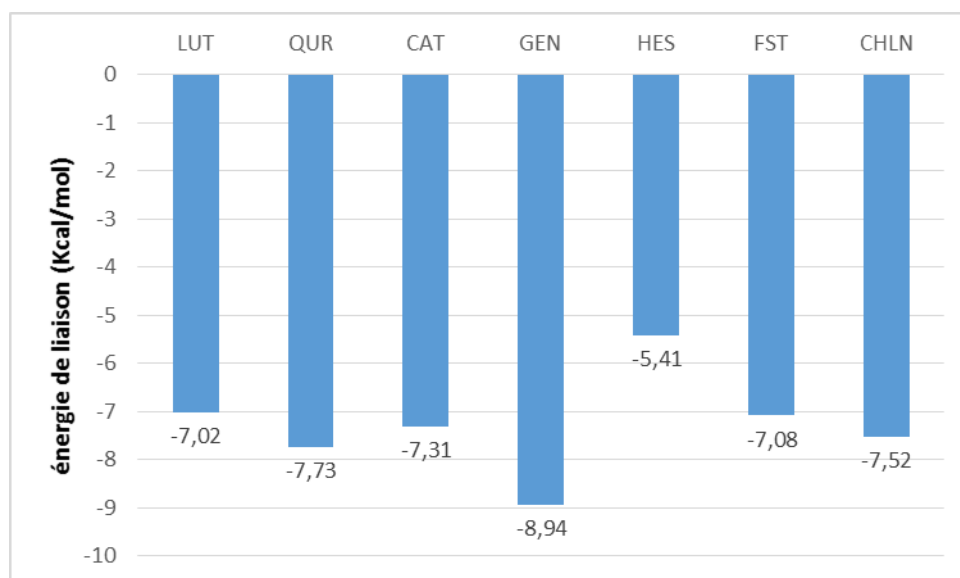
## Discussions

Vu que l'énergie de formation des complexes pour l'ensemble des flavonoïdes étudiés était négative (**Figure 23**), cela nous laisse supposer que la fixation de ces ligands sur la protéine est thermodynamique favorable.

En effet, la fixation des différentes molécules au niveau des sites est assurée généralement par les acides aminés : Ser<sub>125</sub>, Ser<sub>30</sub>, Tyr<sub>27</sub>, Tyr<sub>127</sub>, His<sub>97</sub>, Ile<sub>88</sub>, Arg<sub>90</sub> avec la contribution de groupement hydroxyle des flavonoïdes.

De plus, la comparaison des énergies libres de liaison des complexes formés par les flavonoïdes (ligand) et la protéine (AGP), au niveau des sites de fixation obtenus de Swissdock montrent que la gínestein, la quercétin, la chalcon, l'hespéretin, la catéchine, fistéine et la luteolin, se lient plus favorablement au site de fixation de la protéine avec une énergie libre d'interaction de : -8,94 kcal/mol, -7,73 kcal/mol, -7,52 kcal/mol, -7,41 kcal/mol, -7,31 kcal/mol, -7,08 kcal/mol et -7,02 kcal/mol, respectivement.

Les résultats de prédiction révèlent que la gínestein, présente la plus grande affinité pour se lier au niveau du site de l'AGP et former un complexe ligand-protéine thermodynamiquement le plus stable par rapport aux autres flavonoïdes étudiés.



**Figure 23** : Variation de l'énergie de liaison a l'AGP selon le type de molécule flavonoïde

## **Conclusion et perspectives**

## IV. Conclusion et perspectives

L'objectif de notre travail est l'étude par docking moléculaire de l'interaction entre l'alpha acide glycoprotéine et les flavonoïdes. Dans ce cadre nous avons déterminé les acides aminés qui participent à la fixation, le type des interactions ainsi que l'énergie des liaisons les plus faibles issues de la formation de complexes binaires flavonoïdes-AGP.

Après avoir obtenu les résultats de prédiction, nous pouvons supposer que des complexes stables peuvent se former entre l'AGP et les flavonoïdes, assurées principalement par les acides aminés: Ser<sub>125</sub>, Ser<sub>30</sub>, Tyr<sub>27</sub>, Tyr<sub>127</sub>, His<sub>97</sub>, Ile<sub>88</sub>, Arg<sub>90</sub> et en raison de nombreuses réactions hydrophobes et hydrogénées.

Les énergies de liaison indiquent que l'hesperetin peut se fixer sur l'AGP avec une affinité plus élevée que celles des autres flavonoïdes étudiées.

Enfin, notre recherche est basée sur des expériences *in silico*, mais nous espérons l'approfondir en menant des expériences *in vitro* par des techniques spectroscopiques de fluorescence de résonances magnétiques nucléaires (RMN) et par la cristallographie dans la finalité de confirmer les résultats obtenus théoriquement.

## **Références bibliographiques**

1. **Alzand, K. I., & Mohamed, M. A.** (2012). Flavonoids: Chemistry, biochemistry and antioxidant activity. *J. Pharm. Res*, 5(40134012), 37.
2. **Amrani, A., Messaoudi, A., & Nani, A.** (2019). *Evaluation de la teneur en polyphénols et l'activité antifongique de quelques extraits de cultivars de dattes de la région d'Adrar* (Doctoral dissertation, Spécialité : Systèmes de production agro-écologiques).
3. **Baumann, H., & Held, W. A.** (1981). Biosynthesis and hormone-regulated expression of secretory glycoproteins in rat liver and hepatoma cells. Effect of glucocorticoids and inflammation. *Journal of Biological Chemistry*, 256(19), 10145-10155.
4. **Beecher, G. R.** (2003). Overview of dietary flavonoids: nomenclature, occurrence and intake. *The Journal of nutrition*, 133(10), 3248S-3254S.
5. **Betts, J. W., Kelly, S. M., & Haswell, S. J.** (2011). Antibacterial effects of theaflavin and synergy with epicatechin against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* and *Stenotrophomonas maltophilia*. *International journal of antimicrobial agents*, 38(5), 421-425.
6. **Bouamira, L., Derouiche, M., & Kebsa, W. E.** (2021). *Effet de la Quercétine sur la réversion de la Multidrug resistance (MDR) aux anticancéreux : Revue bibliographique* (Doctoral dissertation, Université de jijel).
7. **Bowman, B. H.** (2014). *Hepatic plasma proteins: mechanisms of function and regulation*. Elsevier.
8. **Braicu, C., Ladomery, M. R., Chedea, V. S., Irimie, A., & Berindan-Neagoe, I.** (2013). The relationship between the structure and biological actions of green tea catechins. *Food Chemistry*, 141(3), 3282-3289.
9. **Brée, F., Houin, G., Barre, J., Moretti, J. L., Wirquin, V., & Tillement, J. P.** (1986). Pharmacokinetics of intravenously administered 125I-labelled human  $\alpha$ 1-acid glycoprotein. *Clinical pharmacokinetics*, 11(4), 336-342.
10. **Cecilian, F., & Pocacqua, V.** (2007). The acute phase protein alpha1-acid glycoprotein: a model for altered glycosylation during diseases. *Current protein & peptide science*, 8(1), 91-108.
11. **Céspedes, C. L., Avila, J. G., Martínez, A., Serrato, B., Calderón-Mugica, J. C., & Salgado-Garciglia, R.** (2006). Antifungal and antibacterial activities of Mexican

- tarragon (*Tagetes lucida*). *Journal of agricultural and food chemistry*, 54(10), 3521-3527.
12. **Di Carlo, G., Mascolo, N., Izzo, A. A., & Capasso, F.** (1999). Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life sciences*, 65(4), 337-353.
  13. **Farzaei, M. H., Singh, A. K., Kumar, R., Croley, C. R., Pandey, A. K., Coy-Barrera, E., ... & Bishayee, A.** (2019). Targeting inflammation by flavonoids: novel therapeutic strategy for metabolic disorders. *International journal of molecular sciences*, 20(19), 4957.
  14. **Fournier, T., Medjoubi-N, N., & Porquet, D.** (2000). Alpha-1-acid glycoprotein. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology*, 1482(1-2), 157-171.
  15. **Fu, Y., Zhao, J., & Chen, Z.** (2018). Insights into the molecular mechanisms of protein-ligand interactions by molecular docking and molecular dynamics simulation: A case of oligopeptide binding protein. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2018.
  16. **Hamed, W.** (2004). *Phytochimie des plantes du Vietnam: benzophénones polyprénylées de Garcinia spp, Clusiaceae, et isoflavones de Maclura tricuspidata, Moraceae* (Doctoral dissertation, Paris 5).
  17. **Hanwell, M. D., Curtis, D. E., Lonie, D. C., Vandermeersch, T., Zurek, E., & Hutchison, G. R.** (2012). Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *Journal of cheminformatics*, 4(1), 1-17.
  18. **Harborne, JB.** (1989). Procédures générales et mesure des composés phénoliques totaux. *Méthodes en biochimie végétale*, 1, 1-28.
  19. **Havsteen, B. H.** (2002). The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology & therapeutics*, 96(2-3), 67-202.
  20. **Hoche pied, T., Berger, F. G., Baumann, H., & Libert, C.** (2003).  $\alpha$ 1-Acid glycoprotein : an acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties. *Cytokine & growth factor reviews*, 14(1), 25-34.
  21. **Huang, Z., & Ung, T.** (2013). Effect of alpha-1-acid glycoprotein binding on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Current drug metabolism*, 14(2), 226-238.
  22. **Hubert, J.** (2006). *Caractérisation biochimique et propriétés biologiques des micronutriments du germe de soja: étude des voies de sa valorisation en nutrition et santé humaines* (Doctoral dissertation).

23. **Ishihara, K., & Nakajima, N.** (2003). Structural aspects of acylated plant pigments: stabilization of flavonoid glucosides and interpretation of their functions. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 23(2-6), 411-417.
24. **Israili, Z. H., & Dayton, P. G.** (2001). Human alpha-1-glycoprotein and its interactions with drugs. *Drug metabolism reviews*, 33(2), 161-235.
25. **García-Lafuente, A., Guillamón, E., Villares, A., Rostagno, M. A., & Martínez, J. A.** (2009). Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease. *Inflammation Research*, 58(9), 537-552.
26. **Gould, K. S., & Lister, C.** (2006). Flavonoid functions in plants. *Flavonoids: Chemistry, biochemistry and applications*, 397-441.
27. **Graf, B. A., Milbury, P. E., & Blumberg, J. B.** (2005). Flavonols, flavones, flavanones, and human health: epidemiological evidence. *Journal of medicinal food*, 8(3), 281-290
28. **Grosdidier, A., Zoete, V., & Michielin, O.** (2011). SwissDock, a protein-small molecule docking web service based on EADock DSS. *Nucleic acids research*, 39(suppl\_2), W270-W277.
29. **Kamal, A., Ramakrishna, G., Raju, P., Viswanath, A., Ramaiah, M. J., Balakishan, G., & Pal-Bhadra, M.** (2010). Synthesis and anti-cancer activity of chalcone linked imidazolones. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 20(16), 4865-4869.
30. **Kopecký Jr, V., Etrich, R., Hofbauerová, K., & Baumruk, V.** (2003). Structure of human  $\alpha$ 1-acid glycoprotein and its high-affinity binding site. *Biochemical and biophysical research communications*, 300(1), 41-46
31. **Kopustinskiene, D. M., Jakstas, V., Savickas, A., & Bernatoniene, J.** (2020). Flavonoids as anticancer agents. *Nutrients*, 12(2), 457.
32. **Kremer, J. M., Wilting, J., & Janssen, L. H.** (1988). Drug binding to human alpha-1-acid glycoprotein in health and disease. *Pharmacological reviews*, 40(1), 1-47.
33. **Kumar, V., Rani, A., Dixit, A. K., Pratap, D., & Bhatnagar, D.** (2010). A comparative assessment of total phenolic content, ferric reducing-anti-oxidative power, free radical-scavenging activity, vitamin C and isoflavones content in soybean with varying seed coat colour. *Food Research International*, 43(1), 323-328.
34. **Lehman-McKeeman, L. D.** (2008). Absorption, distribution, and excretion of toxicants. *Casaret and Doull's toxicology: the basic science of poisons*. McGraw-Hill, New York, NY, 131-159.

35. **Lentner, C.** (1984). *Geigy scientific tables. Vol. 3: Physical chemistry, composition of blood, hematology, somatometric data.* Ciba Geigy.
36. **Marais, J. P., Deavours, B. E. T. T. I. N. A., Dixon, R. A., & Ferreira, D.** (2006). The stereochemistry of flavonoids. In *The science of flavonoids* (pp. 1-46). Springer, New York, NY.
37. **Mochizuki, M., Yamazaki, S. I., Kano, K., & Ikeda, T.** (2002). Kinetic analysis and mechanistic aspects of autoxidation of catechins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1569(1-3), 35-44.
38. **Oldoni, T. L. C., Cabral, I. S., d'Arce, M. A. R., Rosalen, P. L., Ikegaki, M., Nascimento, A. M., & Alencar, S. M.** (2011). Isolation and analysis of bioactive isoflavonoids and chalcone from a new type of Brazilian propolis. *Separation and purification Technology*, 77(2), 208-213.
39. **Orak, H., Yagar, H., Isbilir, S., Demirci, A., & Gumus, T.** (2013). Antioxidant and antimicrobial activities of white, green and black tea extracts. *Acta Alimentaria*, 42(3), 379-389.
40. **Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R.** (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of nutritional science*, 5.
41. **Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Couch, G. S., Greenblatt, D. M., Meng, E. C., & Ferrin, T. E.** (2004). UCSF Chimera—a visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of computational chemistry*, 25(13), 1605-1612.
42. **Pietta, P. G.** (2000). Flavonoids as antioxidants. *Journal of natural products*, 63(7), 1035-1042.
43. **Putnam, F.** (2012). *The Plasma Proteins V4: Structure, Function, and Genetic Control*: Elsevier Science.
44. **Rangwala, S. M., & Lazar, M. A.** (2004). Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  in diabetes and metabolism. *Trends in pharmacological sciences*, 25(6), 331-336.
45. **Rufino, A. T., Costa, V. M., Carvalho, F., & Fernandes, E.** (2021). Flavonoids as antiobesity agents: A review. *Medicinal Research Reviews*, 41(1), 556-585.
46. **Sacks, F. M., Pfeffer, M. A., Moye, L. A., Rouleau, J. L., Rutherford, J. D., Cole, T. G., ... & Braunwald, E.** (1996). The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *New England Journal of Medicine*, 335(14), 1001-1009.



47. **Sahu, N., S Balbhadra, S., Choudhary, J., & V Kohli, D.** (2012). Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: a review. *Current medicinal chemistry*, 19(2), 209-225.
48. **Santos, E. L., Maia, B. H. L. N. S., Ferriani, A. P., & Teixeira, S. D.** (2017). Flavonoids: Classification, biosynthesis and chemical ecology. *Flavonoids-From biosynthesis to human health*, 13, 78-94.
49. **Schmid, K., Nimberg, R. B., Kimura, A., Yamaguchi, H., & Binette, J. P.** (1977). The carbohydrate units of human plasma  $\alpha$ 1-acid glycoprotein. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure*, 492(2), 291-302.
50. **Schmid, K.** (1989). Human plasma alpha 1-acid glycoprotein--biochemical properties, the amino acid sequence and the structure of the carbohydrate moiety, variants and polymorphism. *Progress in clinical and biological research*, 300, 7-22.
51. **Shehzad, A., Anwar, M. N., Zahid, H., Ravinayagam, V., Al-Rumaih, H. S., Al-Khulaifi, F., ... & Al-Suhaimi, E. A.** (2016). Multifactorial role of flavonoids in prevention and treatment of various cancers. *In Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 82(3),297-302.s
52. **Smith, G. J., Thomsen, S. J., Markham, K. R., Andary, C., & Cardon, D.** (2000). The photostabilities of naturally occurring 5-hydroxyflavones, flavonols, their glycosides and their aluminium complexes. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 136(1-2), 87-91.
53. **Stermitz, F. R., Scriven, L. N., Tegos, G., & Lewis, K.** (2002). Two flavonols from *Artemisa annua* which potentiate the activity of berberine and norfloxacin against a resistant strain of *Staphylococcus aureus*. *Planta medica*, 68(12), 1140-1141.
54. **Toyama, Y., Ueyama, J., Nomura, H., Tsukiyama, I., Saito, H., Hisada, T., ... & Hasegawa, T.** (2014). Contribution of plasma proteins, albumin and alpha 1-acid glycoprotein, to pharmacokinetics of a multi-targeted receptor tyrosine kinase inhibitor, sunitinib, in analbuminemic rats. *Anticancer Research*, 34(5), 2283-2289.
55. **Tsimogiannis, D. I., & Oreopoulou, V.** (2006). The contribution of flavonoid C-ring on the DPPH free radical scavenging efficiency. A kinetic approach for the 3', 4'-hydroxy substituted members. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 7(1-2), 140-146.

56. **Ungar, Y., Osundahunsi, O. F., & Shimoni, E.** (2003). Thermal stability of genistein and daidzein and its effect on their antioxidant activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(15), 4394-4399.
57. **Xie, Y., Yang, W., Chen, X., & Ren, L.** (2014). Antibacterial Activities of Flavonoids: Structure-Activity Relationship and Mechanism. *Current medicinal chemistry*, 22.
58. **Yin, S., Fan, C. Q., Wang, Y., Dong, L., & Yue, J. M.** (2004). Antibacterial prenylflavone derivatives from *Psoralea corylifolia*, and their structure–activity relationship study. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 12(16), 4387-4392.
59. **Zhang, C., Yue, H., Sun, P., Hua, L., Liang, S., Ou, Y., ... & Yang, Z.** (2021). Discovery of chalcone analogues as novel NLRP3 inflammasome inhibitors with potent anti-inflammation activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 219, 113417.
60. **Zhang, Y., Zhang, D., Zhang, J., Zhang, Y., Liu, L., Zhang, X., ... & Kuang, H.** (2016). Synthesis, characterization and antibacterial properties of two POM-based supramolecular compounds with the natural active ingredient: (THB) 3 (H5PMo12O40) and (THB) 3 (H3PW12O40). *Inorganic Chemistry Communications*, 74, 6-11.

# **Annexes**

## Annexe : liste des vingt acides aminés

Acide Aminé	Code à trois lettres
<b>Acides aminés apolaires</b>	
Glycine	Gly
Alanine	Ala
Valine	Val
Leucine	Leu
Isoleucine	Ile
Méthionine	Met
Proline	Pro
Phénylalanine	Phe
Tryptophane	Trp
Cystéine	Cys
<b>Acides aminés polaires</b>	
Sérine	Ser
Cystéine	Cys
Asparagine	Asn
Glutamine	Gln
Lysine	Lys
Arginine	Arg
Thréonine	Thr
Acide aspartique	Asp
Acide glutamique	Glu
Tyrosine	Tyr
Histidine	His