

République Algérienne Démocratique Et Populaire
Ministère De L'Enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique

Université Abou Bekr Belkaid – Tlemcen-
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de
l'Univers

Département Des Sciences De La Terre Et De L'Univers



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Présenté par :

Laouedj khalida et yassine terkia derdra

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

en Sciences Biologiques

Option : biologie de la nutrition

Thème

Etude in silico de l'inhibition de la Fat mass and obesity-associated protein (FTO)

Soutenu devant le jury :

Présidente *Mme. DALI-SAHI Majda* *Pr Université de Tlemcen*

Encadreur *Mr. Cherrak Ahmed Sabri* *MCA Université de Tlemcen*

Examineur *Mme. DENNOUNI Nouria* *Pr Université de Tlemcen*

Année universitaire :2020– 2021

Remerciement

Nous remercions d'abord « dieu » toute puissant de nous avoir guidé durant ces années et nous permit de réaliser ce mémoire en nous donnant la force, la patience et la volonté.

Nos sincères remerciements à notre encadreur . À monsieur le professeur Dr cherrak sabri (maitre de conférences au Département de Biologie, Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen) Pour avoir accepté de diriger notre mémoire de Mastère Nous le remercions sincèrement pour le temps qu'il a consacré à notre mémoire. Merci pour vos explications, pour vos conseils et pour votre patience.

Et enfin, nous remercions tous nos professeurs du Département de Biologie, en particulier les professeurs de Biologie de la nutrition

Merci à tous

Dédicace

Je dédie ce travail :

A mes parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, Leur tendresse, leur soutien et leurs prières Tout au long de mes études, pour toute Leur assistance et leur présence dans ma vie.

A mon frère Zakaria et à mes sœurs Chirihan, Razan, Kenza et Wafaa pour leur encouragement permanente et leur soutien moral.

A mon fiancé Rabeh et à tous mes amis

Khalida

Dédicace

A mes parents,

À ma famille, Pour l'immense soutien apporter au cours de ces six longues années, et même bien avant. Je vous remercie pour tous vos encouragements, votre amour, et le grand intérêt que vous avez toujours porté à mon parcours.

A Amine,

Pour tout ce que tu m'apportes au quotidien, tous tes encouragements pour que je finalise enfin cette thèse, j'y suis arrivée ! Que nous puissions faire le plus long des chemins ensemble mon cher ami.

A Selma et Anoir,

Merci à la meilleure amie et sœur du monde et à mon beau-frère pour tous les encouragements ainsi que l'humour que vous m'apporter au quotidien.

À mes chers amis,

Zaki, Younes, Nadir, Amine, Sofienech d'avoir existé dans ma vie.

A tous les autres que j'oublie sûrement.

Yassine

Résumé

L'obésité est un problème de santé mondiale. Une des cibles thérapeutiques les plus intéressantes actuellement est la Fat mass and obesity-associated protein (FTO). L'objectif principal de cette étude était de proposer, grâce à un criblage virtuel, de nouveaux inhibiteurs de la protéine FTO, à partir d'un groupe de flavonoïdes apparentés à la rutine. Un docking moléculaire a été réalisé en utilisant UCSF chimera, pour étudier les interactions de 24 composés avec la protéine cible. Les résultats obtenus ont montré que chacun des composés portant les codes: 71723596, 44592298, 25030197, 44592398 et 482576 respectivement, ont une affinité élevée (-9.0, -8.5, -8.0, -7.9, -7.8 kcal/mole) envers le site actif de la FTO, ce qui indique la possibilité de les utiliser comme inhibiteurs sélectifs afin de lutter contre l'obésité.

Mots clés: UCSF chimera, protéine FTO, Docking moléculaire, Inhibiteur, flavonoïdes.

Abstract

Obesity is a global health problem. One of the most interesting therapeutic targets currently is the Fat mass and obesity-associated protein (FTO). The main objective of this study was to propose, through virtual screening, new inhibitors of the FTO protein, from a group of flavonoids related to rutin. Molecular docking was performed using UCSF chimera, to study the interactions of 24 compounds with the target protein. The results obtained showed that each of the compounds carrying the codes: 71723596, 44592298, 25030197, 44592398 and 482576 respectively, have a high affinity (-9.0, -8.5, -8.0, -7.9, -7.8 kcal / mole) towards the site active FTO, which indicates the possibility of using them as selective inhibitors in order to fight against obesity.

Keywords: UCSF chimera, proteine FTO, molecular docking, Inhibitor, flavonoids,

الملخص

السمنة مشكلة صحية عالمية. من أكثر الأهداف العلاجية إثارة للاهتمام حاليًا كتلة الدهون والبروتين المرتبط بالسمنة (FTO). كان الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو اقتراح مثبطات جديدة لبروتين FTO، من خلال الفحص الافتراضي، من مجموعة من مركبات الفلافونويد المرتبطة بالروتين. تم إجراء الالتحام الجزيئي باستخدام الوهم UCSF لدراسة تفاعلات 24 مركبًا مع البروتين المستهدف. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن كل من المركبات التي تحمل الأكواد: 71723596، 44592298، 25030197، 44592398 و 482576 على التوالي، لها تقارب كبير (-9.0، -8.5، -8.0، -7.9، -7.8 كيلو كالوري / مول) تجاه الموقع النشط FTO، مما يشير إلى إمكانية استخدامها كمثبطات انتقائية من أجل مكافحة السمنة.

الكلمات المفتاحية: الإرساء الجزيئي، الفلافونويدات، برنامج UCSF chimera

Table des matières

Introduction Générale.....	1
----------------------------	---

Chapitre 1 : Partie Bibliographique

I.	Introduction	5
II.	Définition de l'obésité	5
II.1	Facteurs de l'obésité.....	6
II.2	Les différents stades de l'obésité.....	7
III.	Epidémiologie.....	9
III.1	Maladies causés par l'obésité	9
IV.	Introduction	10
V.	La rutine.....	14
V.1	Définition	14
V.2	Classification.....	14
V.2.1	Structure chimique.....	14
V.3	Biosynthèse	16
V.4	Propriétés générales.....	17
V.4.1	Propriétés physico-chimiques.....	17
V.4.2	Caractérisation.....	17
V.5	Les dérivés de la rutine.....	19
V.5.1	La quercétine	19
V.5.2	La troxérutine :	19
VI.	La rutine et l'obésité	20
VII.	Médicament à base de rutine	21
VIII.	Docking moléculaire :	22
VIII.1	Principe théorique :	22
VIII.2	Applications du docking:.....	23
VIII.3	Programmes de docking moléculaire :	24
VIII.4	Choix de Logiciel D'UCSF CHIMERA :	25
VIII.5	Fonctions de Score :	26
VIII.6	Protocole Générale de Docking :	27

Chapitre 2 : Matériels et Méthodes

I.	Téléchargement de la protéine FTO	29
II.	Téléchargements de la banque de molécules.....	29

III.	Docking.....	29
IV.	Analyse et visualisation.....	31
V.	Pharmacologie.....	31

Chapitre 3 : Résultats et Discussion

I.	Étude des interactions entre les inhibiteurs et la protéine FTO :.....	34
II.	Diagramme 2D :	35
II.1.	Les cinq meilleures inhibiteurs sélectionnées	35
II.1.1.	Interactions entre ethyl 2-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-5-hydroxy-4-oxochromen-7-yl]oxyacetate et le site actif :	35
II.1.2.	Interaction entre le methyl 2-[2-hydroxy-5-(3,5,7-trihydroxy-4-oxochromen-2-yl)phenoxy]acetate et le site actif :.....	36
II.1.3.	Interactions entre le 2-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5-dihydroxy-4-oxochromen-7-yl]oxyacetic acid et le site actif.....	37
II.1.4.	interactions entre le Methyl 2-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5-dihydroxy-4-oxochromen-7-yl]oxyacetate et le site actif	38
II.1.5.	Interactions entre le 3,5,7-trihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-2,3-dihydrochromen-4-one Et le site actif.....	39
III.	L'évaluation des propriétés ADMET :	41
III.1.	propriétés physico-chimiques :.....	42
III.2.	Propriétés pharmaceutiques :.....	44
	Conclusion Générale	46
	Annexes	49
	Références Bibliographiques.....	51

LISTE DES ABREVIATIONS:

FTO :Fat mass and obesity-associated protein.

DSV :Discovery Studio Visualizer

ΔG :énergied'interaction

PM : Poids moléculaire

Log P : coefficient de partage octanol-eau

Fraction Csp3 :the ratio of sp hybridized carbons over the total carbon count of the molecule

GI absorption : absorption gastro-intestinale

TPSA :total polar surface area

PDB: Protein Data Bank

SDF : Standard Database Format

3D : trois dimensions

2D : deux dimensions

Liste Des Tableaux

<i>Tableau 1: Classification du risque pour la santé en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) Chez l'homme (WHO,2000)</i>	5
<i>Tableau 2: facteurs de risque liés à l'obésité</i>	7
<i>Tableau 3: médicaments à base de rutine</i>	21
<i>Tableau 4: Principaux programmes de docking moléculaire</i>	25
<i>Tableau 5 : résultats des énergies d'interactions des 5 meilleurs inhibiteurs de la protéine FTO</i>	34
<i>Tableau 6: le profile ADMET relative des 5 meilleures composés candidats obtenus à partir de serveur swissadme et leurs scores</i>	42

Listes de figures

– <i>Figure 1: histoire de l'obésité (Faucher & Poitou, 2016)</i>	7
– <i>Figure 2:différentes étapes de stockage de la graisse</i>	8
– Figure 3: Structure de base des flavonoïdes	10
– <i>Figure 4: Structure flavone</i>	11
– <i>Figure 5: structure des isoflavones</i>	11
– <i>Figure 6: Structure des flavonols</i>	12
– <i>Figure 7: structure des flavanones</i>	13
– <i>Figure 8: structure des anthocyanes</i>	13
– <i>Figure 9: structure des flavan-3-ols</i>	14
– <i>Figure 10: structure de base flavonoïde</i>	15
– <i>Figure 11: Différents types de flavonoïdes à partir de l'élément structural de base</i>	15
– <i>Figure 12: Biosynthèse de la rutine</i>	16
– <i>Figure 13: sophora japonica extrait de la rutine</i>	17
– <i>Figure 14: structure de la quercétine</i>	19
– <i>Figure 15: structure de La troxérutine</i>	20
– <i>Figure 16: Principes général d'un programme de docking</i>	23
– <i>Figure 17: Comparaison des programmes de docking les plus cités (Sousa et al.,2006)</i>	24
– <i>Figure 18: Protocole général de docking (Férey et al., 2008).</i>	27
– <i>Figure19 : Structure 3D de la protéine FTO (3LFM).</i>	29
– <i>Figure 20 : Étapes typiques d'un docking moléculaire</i>	30
– <i>Figure 21 : Les étapes de docking moléculaire utilisées.</i>	31
– <i>Figure 22: ethyl 2-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-5-hydroxy-4-oxochromen-7- yl]oxyacetate</i>	36
– <i>Figure 23 : methyl 2-[2-hydroxy-5-(3,5,7-trihydroxy-4-oxochromen-2-yl)phenoxy]acetate</i>	37
– <i>Figure 24 : 2-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5-dihydroxy-4-oxochromen-7-yl]oxyacetic acid</i>	38
– <i>Figure 25 : Methyl 2-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5-dihydroxy-4-oxochromen-7-yl]oxyacetate</i>	39

- *Figure 26 : 3,5,7-trihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-2,3-dihydrochromen-4-one* 40
- *Figure 27 : diagramme des 5 meilleures composés selon la règle de Lipinski (à partir du serveur swissadme)* 43

Introduction Générale

Introduction

Toute vie dépend du bon fonctionnement d'une variété de stimuli organiques ou enzymatiques. Les structures biologiques correspondent à des fonctions bien définies et la vie d'un organisme dépend du rôle des structures biologiques.

L'obésité est définie comme un excès de masse adipeuse ayant des conséquences somatiques, psychologiques et sociales, et retentissant sur la qualité de vie, ou comme une accumulation anormale ou excessive de graisse dans les tissus adipeux, pouvant engendrer des problèmes de santé. En résumé, nous pouvons définir l'obésité comme une augmentation de la masse grasse, entraînant des risques qui peuvent être plus ou moins importants pour la santé au niveau individuel (Aranceta et al., 2007).

Plusieurs méthodes ont été proposées pour évaluer un excès de poids ou une obésité. La méthode la plus fiable et la plus utilisée est la mesure de l'IMC (Indice de Masse Corporelle).

Le gène FTO (FaT mass and Obesity-associated) a été impliqué récemment dans l'obésité humaine en raison de son association avec une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) dans plusieurs études de génomes. FTO est exprimé dans le noyau arqué hypothalamique, région connue pour son rôle-clé dans la prise alimentaire. Cependant, le rôle exact de la protéine codée par ce gène reste inconnu à ce jour.

D'autre part, la modélisation moléculaire est devenue une nouvelle technique de compréhension des phénomènes chimiques et un outil de travail complet dans le domaine de la chimie structurale, dans les calculs des surfaces énergétiques potentielles des molécules organiques. Ils sont souvent nécessaires lorsque l'expérience réelle est trop difficile, trop dangereuse, trop coûteuse, trop longue ou trop rapide, moralement inacceptable, voire impossible à réaliser.

Parmi les méthodes de la modélisation moléculaire on trouve le docking (amarrage) et la dynamique moléculaire. Celui-ci peut être défini comme la recherche du meilleur appariement entre deux molécules. Le docking moléculaire a pour objectif essentiel de prédire la conformation (position et orientation relative) la plus favorable du ligand au sein de son récepteur (D. Duhovny et al., 2002) comme il peut servir à l'optimisation de molécules et au criblage de bases de données. En pharmacie, la découverte et la mise au point de nouvelles substances médicamenteuses peuvent passer par le criblage de bases de données avec des millions de composés pour une même protéine cible, ce qui ne serait pas réalisable en biologie classique. En général, la cible est une protéine et le ligand peut être une petite molécule organique (Oliveira et al., 2009).

Introduction

Notre objectif de travail est d'étudier les interactions existantes entre la protéine FTO avec des molécules similaires à la rutine en combinant entre trois méthodes à savoir ; docking moléculaire, dynamique moléculaire et propriétés ADME.

Cette étude comprend trois chapitres :

- Le premier chapitre est réservé à un rappel sur l'obésité et de ses protéines associées, principalement la protéine FTO , et les flavonoïdes en particulier la rutine et nous décrivons des méthodes utilisables pour analyser l'affinité d'une molécule organique pour une cible de nature protéique. En particulier, nous montrerons un intérêt du docking moléculaire. Nous introduisons également la notion de dynamique moléculaire en amont du docking afin d'introduire l'information de variabilité structurale de la cavité. Par ailleurs, nous décrivons les fonctions de scoring ainsi que la manière dont l'information doit en être interprétée
- Dans le deuxième chapitre, nous exposons les méthodes de modélisation moléculaire (les méthodes quantiques et les méthodes non quantiques). Dans le domaine de la modélisation moléculaire, Le docking est une méthode qui prédit l'orientation d'une molécule par rapport à une autre pour avoir le complexe le plus stable. Il est fréquemment utilisé sur l'étude de la cible moléculaire des médicaments et réduire les essais expérimentaux.
- Dans le troisième chapitre, nous discutons les résultats de notre étude théorique portant sur les énergies d'interactions entre la protéine FTO et les dérivés de la rutine moyennant le docking moléculaire. et les propriétés ADMET.

CHAPITRE 1 :

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Introduction

Lorsque on a commencé notre travail mon binôme et moi été surpris nous nous sommes rendu compte que le thème été très instructif sur le plan personnel déjà !! Nous avons su que l'obésité n'est pas seulement un été physique morphologique sans risque que la personne peut engendrer au fils des années mais bien au-delà de ça c'est mais il peut entrainer de nombreuses complications pour certaines dangereuses pour la santé de la personne en surpoids. Mais avant toutes choses définissons l'obésité.

II. Définition de l'obésité

L'obésité c'est une augmentation de la masse grasse qui est un risque pour la santé et ça se définit par le poids en kilogrammes sur la taille en mètres au carré qui est l'indice de masse corporelle (IMC) et quand le résultat est supérieur à 30 on parle d'obésité, quand le chiffre est supérieur à 35 c'est une obésité sévère et quand on est au-delà de 40 c'est une obésité massive et ça permet d'avoir accès à la chirurgie de l'obésité qui est l'anneau, gastrectomie ou le bypass. Selon l'OMS (l'organisation mondiale de santé) l'obésité serait un cumule de graisse dans l'organisme qui put nuire à la santé de l'individu

Tableau1 : Classification du risque pour la santé en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) Chez l'homme (WHO,2000)

Tableau 1: Classification du risque pour la santé en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) Chez l'homme (WHO,2000)

CLASSIFICATION	CATEGORIE DE L'IMC (KG/M ²)	RISQUE POUR LA SANTE (COMPARATIVEMENT A UN <<POIDS NORMAL>>)
POIDS INSUFFISANT	< 18.5	Accru
POIDS NORMAL	18.5 – 24.9	Moindre
SURPOIDS	25.0 – 29.9	Accru
OBÉSITÉ, CLASSE 1	30.0 – 34.9	Elevé
OBÉSITÉ, CLASSE 2	35.0 – 39.9	Très élevé
OBÉSITÉ, CLASSE 3	>40.0	Extrêmement élevé

II.1 Facteurs de l'obésité

Après la définition de l'obésité et quelques généralités il est indispensable de voir ou de se poser la question : quelles peuvent être les causes provoquant l'obésité ?

Donc faut savoir que l'obésité se manifeste lorsqu'on dépense moins de calories que nous en consommons par le fait que beaucoup de personnes pensaient que l'obésité était tout simplement due à un manque de volonté et de maîtrise du fait qu'elle engendrait une alimentation excessive et une activité physique insuffisante.

Bien que ces agissements constituent des facteurs contributifs aggravants importants et bien aujourd'hui les médecins admettent que l'obésité est un problème médical bien plus complexe qui relève entre autres des facteurs génétiques, environnementaux voire comportementaux et sociaux tous ces facteurs jouent un rôle déterminant qui va influencer le poids de la personne.

Des travaux de recherche récents montrent que parfois certains facteurs génétiques peuvent même provoquer des changements d'appétit ainsi que le métabolisme des graisses qui vont amener à l'obésité

- **Facteur génétique**

Quand on parle des facteurs génétiques on parle des gènes qui favorisent le poids. Les chercheurs ont ainsi confirmé que les gènes *FTO* et *MC4R* jouent un rôle dans la susceptibilité à l'obésité et la prise de poids ; ils participent au contrôle du comportement alimentaire

- **Facteurs environnementaux**

Concernant les facteurs environnementaux il y a la sédentarité c'est-à-dire que notre mode de vie est devenu très simple sans efforts n'a pratiqué ni une activité physique importante et régulière aujourd'hui par exemple les gens qui habitent dans les immeubles ont tendance à prendre l'ascenseur que les escaliers un autre exemple la voiture nous utilisons la voiture pour des trajets de quelques centaines de mètres au lieu de marcher

Tableau 2 : facteurs de risque liés à l'obésité

Facteurs liés à l'obésité	Exemples
Comportement alimentaire	portions trop grosses, alimentation trop grasse, trop riche en sel ou en sucre, déstructuration des repas
Mode de vie sédentaire	absence d'activité physique
Stresse	Conduisant à des comportements nutritionnels inadaptés : grignotages, alimentation déséquilibrée ...
Habitude de vie familial	Préparation et partage des repas, mode d'alimentation, activités
Consommation d'alcool	
Manque de sommeil	

Il existe aussi 7 autres facteurs de risque liés à l'obésité qu'on va les résumés dans un tableau

II.2 Les différents stades de l'obésité

L'obésité est un état chronique évolutif qui se déroule en différents phases successive qui sont :

Constitution, entretien de l'excès de poids et fluctuations pondérales sachant que chaque phase correspond à une situation physiopathologique, clinique voir même thérapeutique différentes (Faucher & Poitou, 2016).

On retrouve ci-joint la figure qui illustre l'histoire de l'obésité

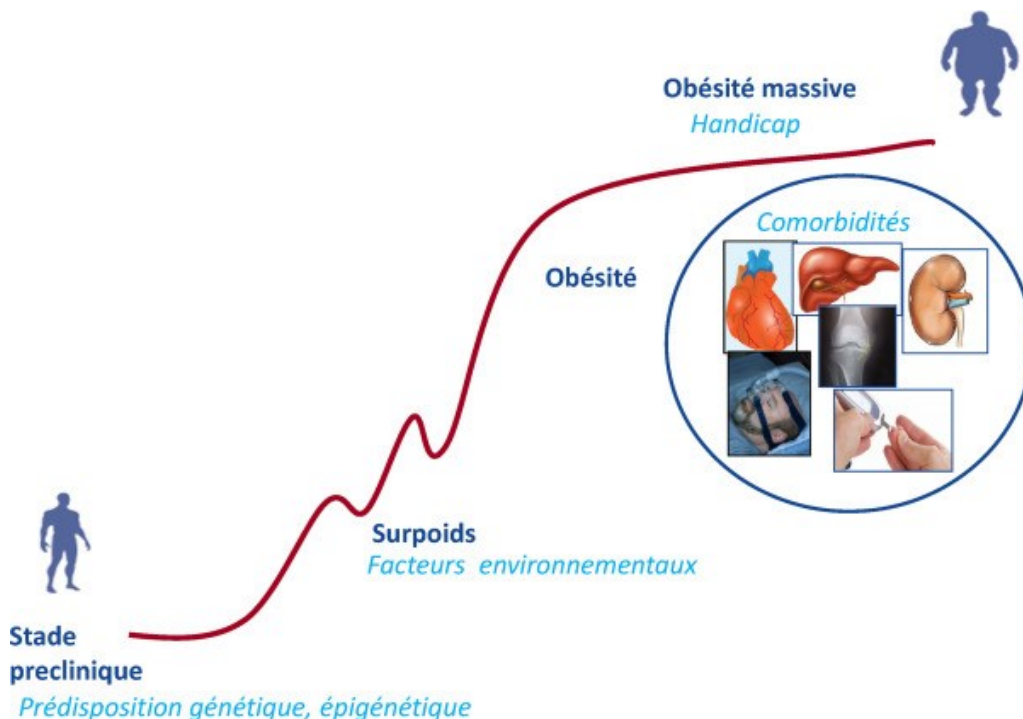
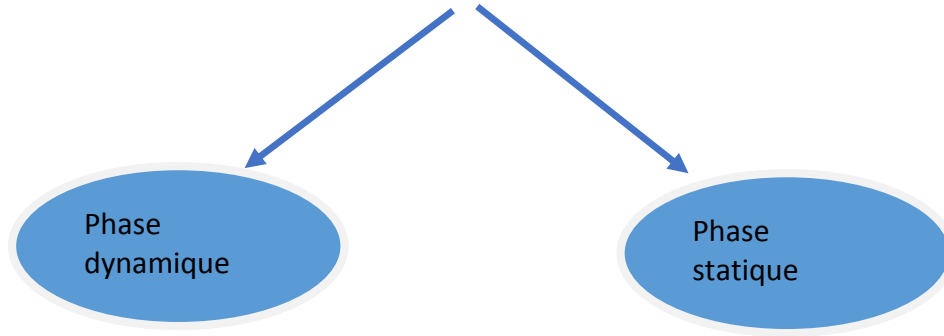


Figure 1 : histoire de l'obésité (Faucher & Poitou, 2016)

L'évolution de l'obésité est déterminée par deux phases importante



- **Phase dynamique** : c'est la prise du poids c'est-à-dire le déséquilibre entre les apports et dépenses d'énergie par l'organisme
- **La phase statique** : c'est une phase qui va maintenir le poids élevé

La phase statique est composées de deux stades

1. Au cours du premier, les cellules grasses se remplissent de graisse à cause d'apports caloriques excédentaires, on parle d'obésité hypertrophique.
2. Lui succède l'obésité hyperplasique. A ce stade, les cellules grasses, après s'être hypertrophiées, se multiplient. L'obésité est alors difficilement réversible et traitable.

| <https://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/obesite/comment-cela-se-passe-t-il>

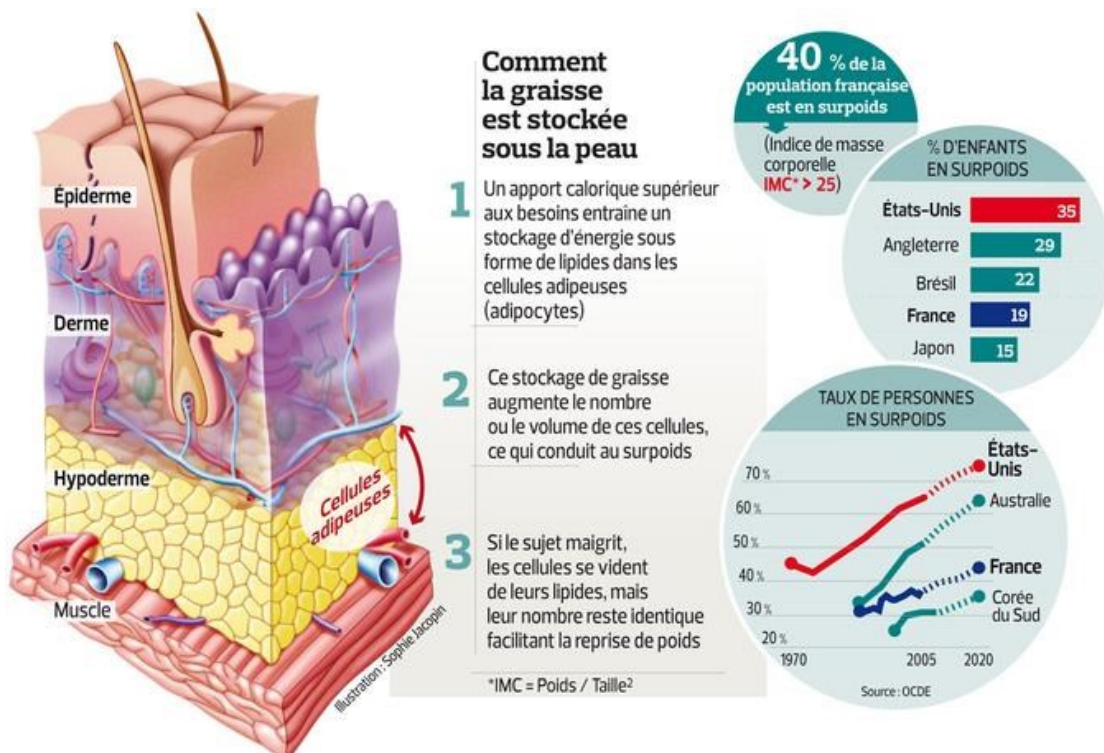


Figure 2 : différentes étapes de stockage de la graisse

III. Epidémiologie

La prévalence du surpoids et de l'obésité progresse rapidement partout dans le monde et en Algérie. Ce qui constitue un sérieux problème de santé publique.

Elle a atteint un taux de 13% au niveau mondial. « En Algérie, les chiffres ont triplé depuis 2015 et selon les derniers résultats de l'enquête Step Wise du ministère de la Santé 2017, le taux de l'obésité est de 30% chez les femmes et 14% des hommes. C'est un des facteurs favorisant l'apparition du diabète et elle est à l'origine des maladies cardiovasculaires, les cancers du foie, du sein et affecte la fertilité de la femme » Step Wise la Santé 2017

III.1 Maladies causés par l'obésité

- **Maladies cardiovasculaire**

Comme on a pu le voir avant l'excès de nourriture quotidienne va engendrer une production importante de cellules adipeuses et l'excès de graisses va engendrer certaines conséquences. Les complications cardiovasculaires liées à l'obésité sont déterminées par le degré, la durée et les caractéristiques pathologiques associés à l'obésité (Czech et al ., 2007)

Donc l'obésité va favoriser le développement de l'hypertension d'athérosclérose vasculaire et coronarienne et quelques événement thrombotique veineuses (Oblacińska & Tabak 2006).

- **Diabète**

En ce qui concerne le diabète on va se focaliser beaucoup plus sur le diabète type 2 ce genre de diabète arrive plus tard en général qu'on on est en surpoids ou en obésité et là généralement le traitement c'est de changer les modes de vie de bouger équilibrer son alimentation....

- **Troubles respiratoires**

L'obésité peut influencer sur le mécanisme respiratoire donc elle peut entrainer une diminution des capacités respiratoire. Beaucoup de personnes obèses souffrent d'un collapsus des voies respiratoires supérieures dans l'apnée obstructive du sommeil

- **Articulations et Déformations de l'os**

Logique quand on est en surpoids la masse grasseuse devient lourde et permet de déformer les os. L'obésité a tendance à être une cause d'une déformation du genou.

- **Complications digestives**

Les personnes atteintes d'obésité ont tendance à avoir un reflux gastro-œsophagien (Schlienger, 2010)

La deuxième partie de ce chapitre porte sur la structure, la classification et activité biologique des flavonoïdes. Une attention est donnée à la rutine ; sa classification ainsi que ses propriétés générales.

IV. Introduction

Les flavonoïdes sont des métabolites secondaires responsables des colorations jaune, orange et rouge de différents organes végétaux (GHEDIRA, 2005)

Ils sont dotés de quinze atomes de carbone dans leur structure de base qui est elle aussi composée de : deux cycles aromatiques A et B à six atomes de carbones (figure 1) liés avec une unité de trois atomes de carbone qui peut ou non être une partie d'un troisième cycle C (TAPAS et al., 2008).

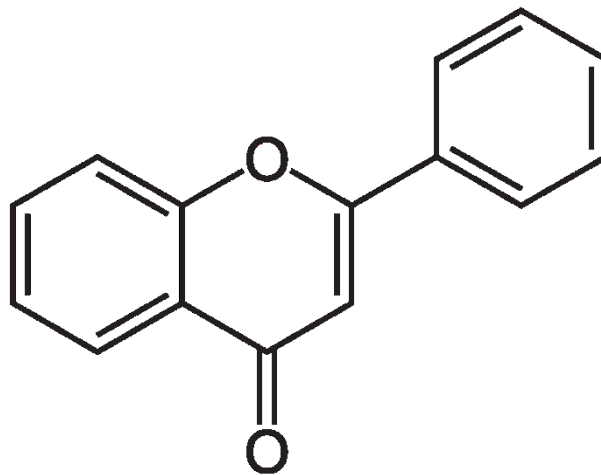


Figure 3 : Structure de base des flavonoïdes

Les flavonoïdes se répartissent en plusieurs classes de molécules dont les plus importantes sont les flavones, les flavonols, les flavan-3-ols, les flavanones, les isoflavones, les isoflavanones, les anthocyanidines

- **Les flavones** : Les flavones ont une structure semblable à celles des flavonols. Ce qui fait la différence entre eux c'est l'absence d'hydroxylation en position 3 sur le cycle C. Elles sont principalement représentées dans l'alimentation par l'apigénine et la lutéoline (FRAGA, 2009).

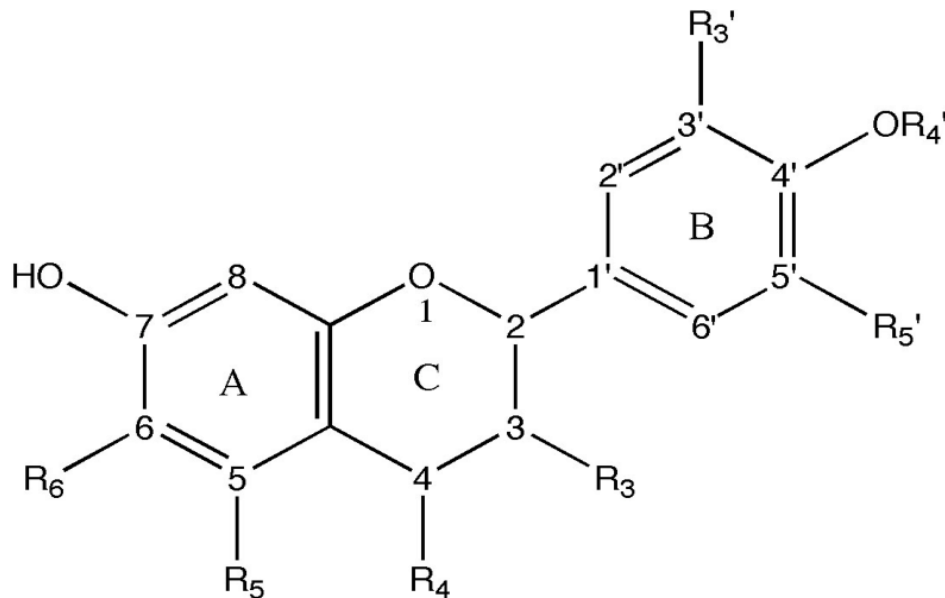


Figure 4 : Structure flavone

- **Les isoflavones** : c'est des dérivés des flavones, elles représentent une sous-classe importante et très distinctive des flavonoides (BOUHEROUM, 2007). Par rapport aux autres flavonoides, les isoflavones sont caractérisées par la présence d'un cycle B fixé à C3 plutôt que la position C2 (FRAGA, 2009).

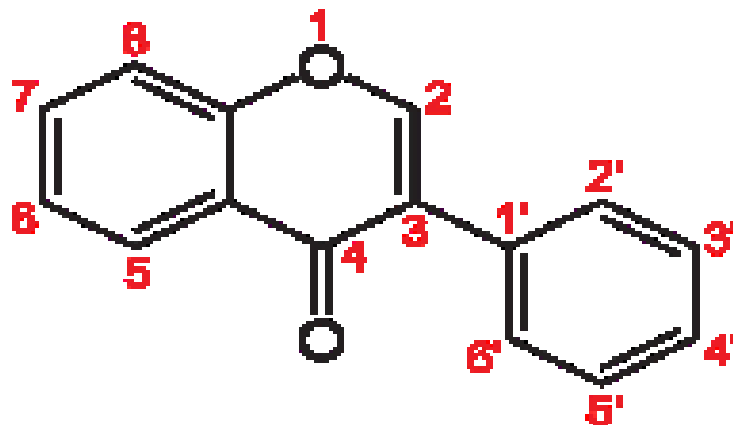


Figure 5 : structure des isoflavones

- **Les flavonols** : sont caractérisés par la présence d'une double liaison en position 2-3 et d'un groupement hydroxyle en C3. Ils sont les flavonoïdes les plus répandus dans le règne végétal et dans nos aliments, ils sont essentiellement représentés par la quercétine et la myricétine. Les flavonols qui s'accumulent dans les tissus végétaux sont presque toujours sous la forme conjuguée glycosylée (FRAGA,2009)

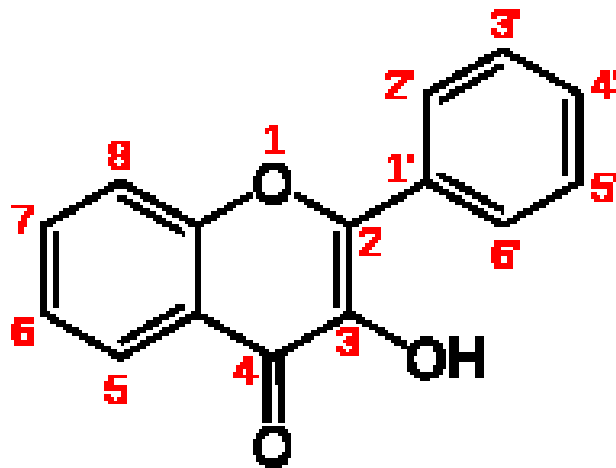


Figure 6 : Structure des flavonols

- **Les flavanones** : c'est des molécules qui possèdent pas de double liaison en 2, 3 mais en revanche sont caractérisé par une présence d'un centre d'asymétrie en 2 (PORTET, 2007).
Ils sont présents à des concentrations particulièrement élevées dans les agrumes (CROZIER et al., 2006).

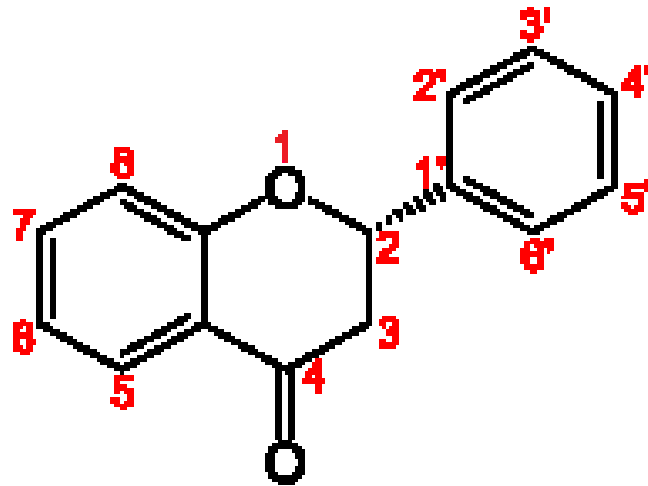


Figure 7 : structure des flavanones

- **Les anthocyanes** : Leur structure commune est caractérisée par le cation flavylum (2-phenylbenzo-pyrylium) portant des fonctions hydroxyles et/ou méthoxyles. Les anthocyanidines naturelles peuvent être classés en trois sous-groupes : Pelargonidine, cyanidine et delphinidine (BOUHEROUM, 2007). Ils jouent un rôle prépondérant dans la coloration des nombreux aliments (myrtilles, cacao) (COLLIN et al., 2011).

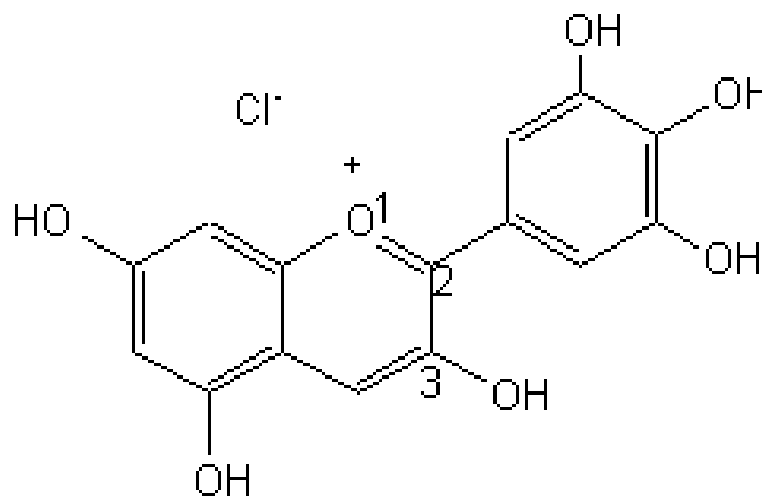


Figure 8 : structure des anthocyanes

- **Les flavan-3-ols**: on les appellent aussi flavanols ou catéchines sont caractérisés dans la classe des flavanoïdes par leur hétérocycle central C ne comportant qu'une seule substitution en 3 par un hydroxyl OH ils se trouvent dans de nombreux fruits comme le thé vert et le vin rouge (jusqu'à à 300 mg/L) (D'ARCHIVIO et al, 2007 ; CHIRA et al, 2008).

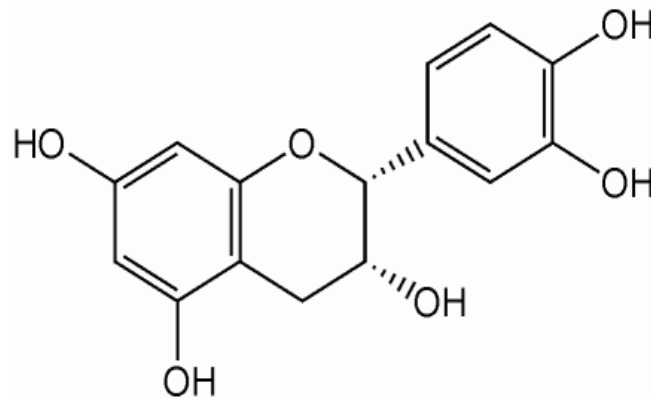


Figure 9 : structure des flavan-3-ols

V. La rutine

V.1 Définition

La rutine est un antioxydant puissant qui possède des propriétés intéressantes notamment des propriétés anti-inflammatoires, antiagrégant plaquettaire, antiviral (Maugein M, 1990) La rutine a des dérivés actifs tels que e la quercétine et la troxérutine.

La rutine est connue comme étant un flavonoïde aisément disponible dans la nature. Vu qu'il a de nombreuses propriétés il reste un composé phytochimique parmi les plus attractifs. Il est largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique. Plus de 130 médicaments à base de rutine ont été enregistrés à travers le monde.

V.2 Classification

La rutine est une molécule de type flavonol appartenant au grand groupe des flavonoïdes.

V.2.1 Structure chimique

Tous les flavonoïdes ont une origine biosynthétique commune et donc possèdent le même élément structural de base. (Figure 8) En effet, leur structure s'organise toujours autour d'un squelette C6-C3-C6. Les deux cycles benzéniques sont nommés cycle A et cycle B. Le chaînon propyle C3 peut être complété par une fonction ether formant ainsi un cycle central, appelé cycle C : c'est l'enchaînement 2-phénylchromane, ou noyau flavane. (BRUNETON J, 2009)

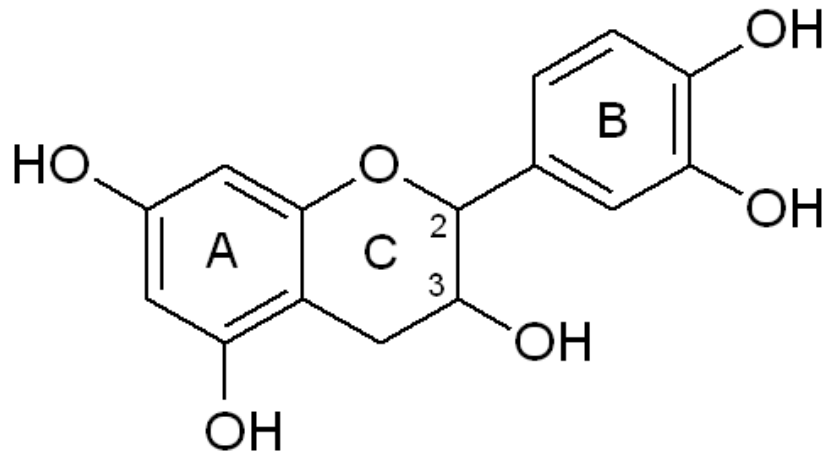


Figure 10 : structure de base flavonoïde

Les flavonoïdes sont différenciés par un degré appelé le degré de saturation de l'hétérocycle de l'aglycone et différenciés aussi par leurs oxydations et leurs conformation spatiale (figure 10).

Le noyau pyranique central peut être ouvert et recyclisé en un motif furanique (dihydrofuranone). (KUAR S., PANDEY A, 2013)

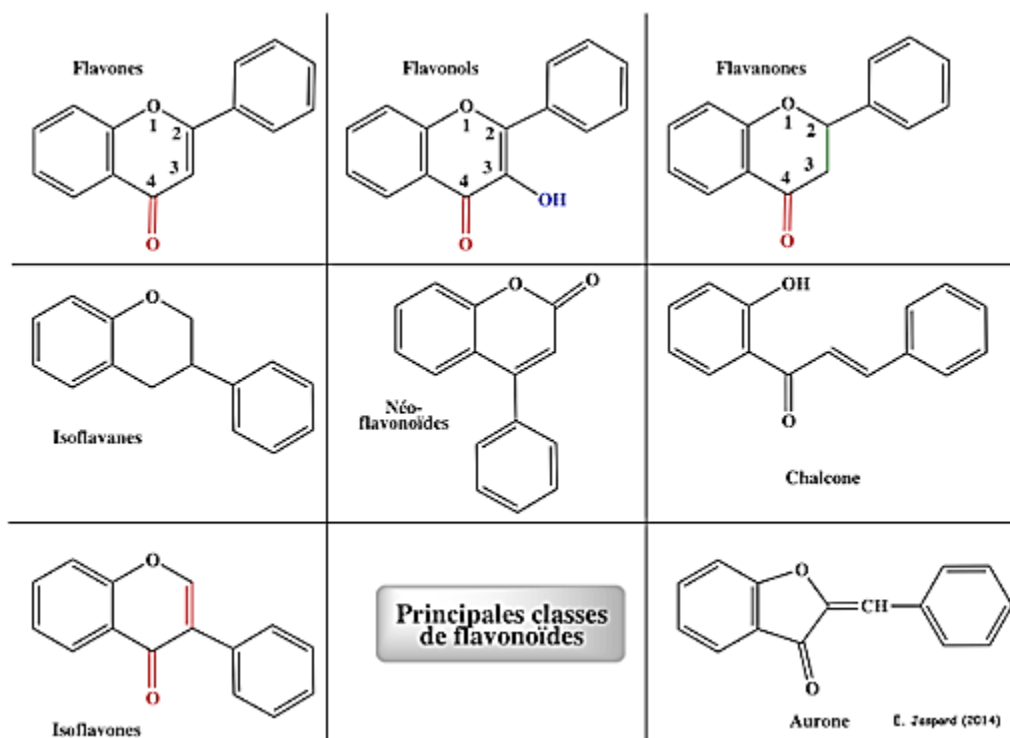
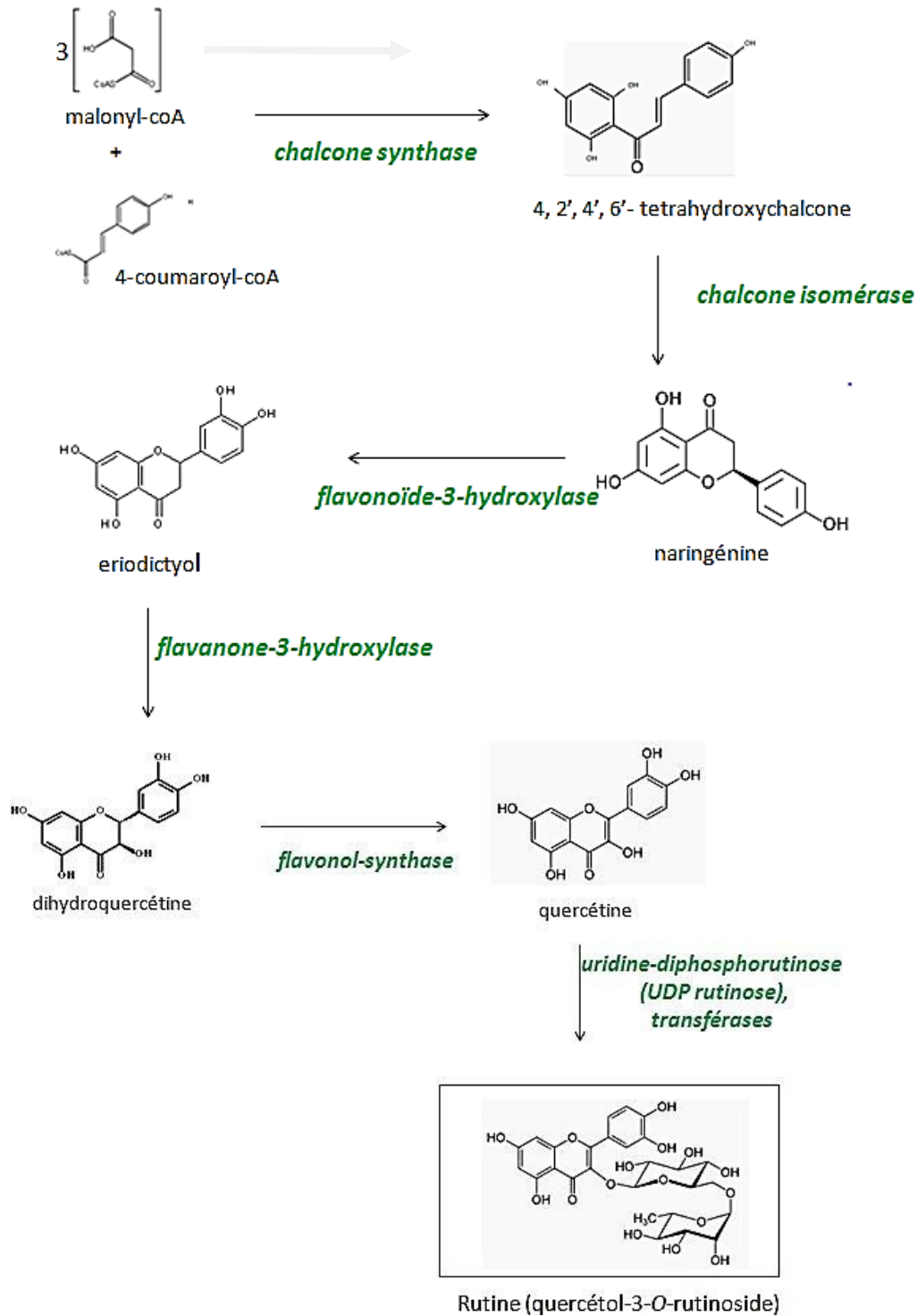


Figure 11 : Différents types de flavonoïdes à partir de l'élément structural de base

V.3 Biosynthèse

La biosynthèse des flavonoïdes et notamment celle de la rutine (figure 10) est réalisée à partir de trois molécules de malonyl-coenzyme A (malonylcoA), un thioester. Ces trois molécules de malonyl-coA vont se condenser avec un ester du coenzyme A et d'un acide hydroxycinnamique, en règle générale le 4-coumaroyl-coA.



BRUNETON J, 2009

KUAR S., PANDEY A, 2013

Figure 12 : Biosynthèse de la rutine

V.4 Propriétés générales

V.4.1 Propriétés physico-chimiques

La rutine se présente sous la forme de petites aiguilles jaunes pâles à l'état brut image 1. D'habitude les hétérosides sont solubles dans l'eau et dans les alcools mais dans le cas de la rutine elle a une hydrosolubilité faible. En effet, un gramme de rutine se dissout dans environ 8 litres d'eau, ou 200 millilitres d'eau bouillante, ou seulement 7 millilitres de méthanol. Elle est également soluble dans l'éthanol, la pyridine, le formamide et en solution alcaline. Elle est plus légèrement soluble dans l'acétol, l'éthylacétate. Elle est insoluble dans le chloroforme, les éthers ou encore le benzène THE MERCK INDEX. « The Merck Index Online ». [En ligne]. Disponible sur : < <https://www.rsc.org/Merck-Index/searchresults?searchterm=rutin> > (consulté le 17 mars 2015)



Figure 13 : sophora japonica extrait de la rutine

V.4.2 Caractérisation

En première intention pour étudier les extraits bruts on utilise la chromatographie sur couche mince mono- ou bidimensionnelle, le plus souvent sur gel de silice normal ou sur silice greffée.

Donc pour avoir des renseignements utiles et instructifs sur le type de flavonoïde présent il faut mettre en point un examen en lumière ultraviolette accompagné d'une pulvérisation de trichlorure d'aluminium qui est un réactif spécifique des flavonoïdes ainsi qu'une exposition aux vapeurs d'ammoniac.

Il est aussi possible de procéder à une pulvérisation d'une solution à 1% de l'ester du 2- aminoéthanol et de l'acide diphénylborique dans le méthanol, suivie d'un examen en lumière ultraviolette puis dans le visible.

Enfin, l'étude peut également se faire par des réactions colorées telles que la réaction de la cyanidine (tournure de magnésium en milieu chlorhydrique). Les flavonoïdes en solution alcoolique, mis en présence d'hydrogène naissant, vont donner une coloration en fonction de la structure des flavonoïdes mis en jeu (par réduction des flavonoïdes en anthocyanes). On observe alors un dégagement gazeux puis un changement de coloration de la solution. La coloration est rouge cerise pour la rutine. (BRUNETON J., 2009)

V.4.2.1 Toxicité

Concernant la toxicité de la rutine, elle reste excessivement faible vue que sa dose létale 50 (DL50) présenté comme la dose pour laquelle 50% de la population décède, est de 950 mg/kg (pour une population de souris où la rutine est administrée par voie intraveineuse) (COURTOIS et al., 2010).

V.4.2.2 Extraction

L'extraction de principes actifs à haute valeur ajoutée à partir de la matière végétale, notamment le cas des polyphénols, qui suscitent actuellement beaucoup d'intérêt grâce à leur pouvoir antioxydant, est une étape très importante dans l'isolement aussi bien que dans l'identification des composés phénoliques. En conséquence, beaucoup d'auteurs ont étudié l'influence de différentes conditions d'extraction sur les rendements d'extraction de composés phénoliques de source végétale.

(C. Bonnaille. Et al., 2012)

(S. Jokić. et al., 2010).

Comme toujours l'extraction est réalisé à l'aide de méthanol mélanger à l'eau ou encore mélange acétonitrile-eau à chaud, se mélange subira par la suite une évaporation sous vide. Lorsque le milieu ne contient plus que de l'eau, le protocole intègre une extraction liquideliquide par un solvant non miscible à l'eau (diéthyléther, acétate d'éthyle), ce qui permet notamment d'éliminer la quercétine.

L'extraction en phase solide qui est rarement utilisé, elle nécessite une silice greffée ainsi qu'une phase fluide contenant de la rutine. Si l'extraction a pour but d'obtenir les génines, il est alors nécessaire de réaliser une hydrolyse chimique ou enzymatique. En

revanche, pour l'extraction des hétérosides il faut prendre des précautions particulières (basse température, inactivation des enzymes).

(KUAR S., PANDEY A, 2013) (CHUA L. S, 2013)

V.5 Les dérivés de la rutine

La rutine est considérée comme l'un des composés phytochimiques les plus attractifs. C'est un flavonoïde polyvalent en raison des nombreuses propriétés qu'il présente.

V.5.1 La quercétine

La quercétine ou le quercétol est un composé organique qui fait partie de la famille des flavonoïdes donc c'est le plus actifs des flavonoïdes son efficacité est due à sa forte teneur en quercétol. Les études *in vitro* et *in vivo* ont montré que c'était un excellent antioxydant.

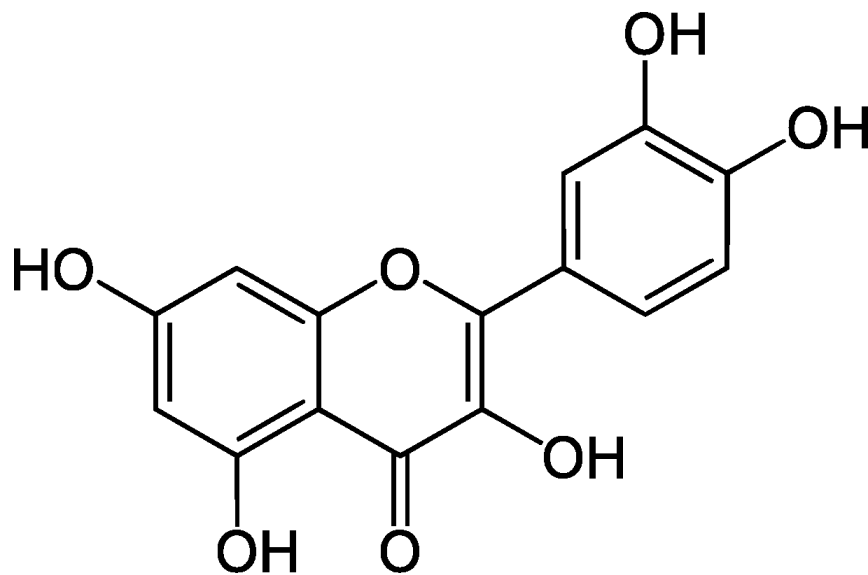


Figure 14 : structure de la quercétine

V.5.2 La troxérutine :

La troxérutine est un veinotonique et composé organique de types flavonoïdes il a pour but d'augmenter le tonus veineux d'après quelques études faites sur des animaux et êtres humains elle permet de réduire la perméabilité des capillaires, cette réduction des perméabilités capillaires se traduit par une diminution locale des œdèmes, et un effet sur l'agrégation des plaquettes et des hématies. Elle est utilisée en tant que vasoprotecteur.

(Riccioni et al.,2004)

aussi efficace pour traiter cette pathologie. La perte d'audition causée par des troubles de la circulation sanguine de l'oreille interne se soigne également avec ce médicament.

VII. Médicament à base de rutine

Tableau 3 : médicaments à base de rutine

Nom du médicament	Composition	Traitement
VÉLITEN	Acid ascorbique vit C 200 mg Alpha-cotophérol vit E 50 mg Rutoside 200 mg	<p>Ce médicament est un protecteur vasculaire et un veinotonique. Il stimule la circulation du sang dans les veines et lutte contre l'altération des vaisseaux capillaires.</p> <p>Il est utilisé dans le traitement symptomatique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Des troubles en rapport avec une mauvaise circulation veineuse ou lymphatique : jambes lourdes, impatiences ; • De la fragilité des petits vaisseaux sous-cutanés se traduisant par des taches rouges ou violacées ; • Des crises d'hémorroïdes ; • Des troubles de la vision d'origine vasculaire. <p>Vous pouvez consulter le(s) article(s) suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hémorroïdes • Jambes lourdes
<ul style="list-style-type: none"> • Solgar 	<ul style="list-style-type: none"> • Complément alimentaire • 500 mg de rutine • - Extrait de rutine (actif pur) hautement dosé et assimilable. 	<ul style="list-style-type: none"> • Préserver la beauté de la peau les angles et cheveux

	<ul style="list-style-type: none"> - Sans gluten, sans blé, sans dérivés laitiers, sans soja, sans conservateur, sans édulcorant, sans arôme ou colorant artificiel 	
<ul style="list-style-type: none"> Pur-Rutin 	<ul style="list-style-type: none"> contient la substance active troxérutine 	<ul style="list-style-type: none"> troubles de la circulation veineuse qui agit au niveau des vaisseaux capillaires, dont il renforce la résistance des parois, ce qui a pour effet de régulariser la perméabilité vasculaire quand elle a tendance à trop s'élever

VIII. Docking moléculaire :

VIII.1 Principe théorique :

Docking (ancrage, amarrage ou arrimage moléculaire en français) est le nom donné aux simulations moléculaires dans lesquelles différentes approches sont combinées pour étudier les modes d'interaction entre deux molécules.

À l'ère moderne de la recherche pharmaceutique, de nombreuses méthodes de modélisation moléculaire ont été utilisées pour étudier des systèmes chimiques et biologiques complexes dans une variété de programmes de découverte de médicaments.

Les méthodes du docking cherchent à assembler les protéines et les ligands afin de construire un complexe (K. Bastard,2005). La plupart des principes actifs sont de petites molécules (ligand) qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique. Le récepteur macromoléculaire étant le plus souvent une protéine (A. May. Et al.,2003) Par conséquent les logiciels de docking sont donc des outils très utiles en biologie, pharmacie et

médecine, et le terme docking seul est couramment utilisé pour désigner un « docking de ligand protéique ».

Le but du docking moléculaire est de déterminer le mode d'interaction d'un complexe constitué de deux ou plusieurs molécules, en recherchant des directions dans l'espace et des conformations favorables à la liaison d'un ligand à un récepteur (Corbeil et al.,2007). Cela constitue une partie importante du processus de conception de médicaments basé sur la structure.

Tous les programmes de "docking" peuvent se décomposer en deux étapes :

- Docking (première étape) est l'étape de sélection, consistant à placer le ligand sur le site actif de la protéine et à échantillonner les conformations, positions et orientations (poses) possibles, en ne retenant que ceux qui représentent les modes d'interaction les plus appropriés.
- Le Scoring (la deuxième) est l'étape de classement, qui consiste à évaluer l'affinité entre le ligand et la protéine et de donner un score aux poses obtenues lors de la phase de docking. Ce score permettra de retenir la meilleure pose parmi toutes celles proposées

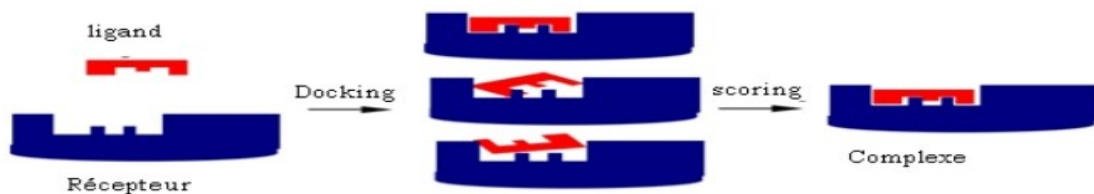


Figure 16 : Principes général d'un programme de docking

VIII.2 Applications du docking:

Il existe au moins deux applications principales du logiciel de docking. La plus ancienne est la méthode de prédiction d'interaction, qui consiste à déterminer la position correcte de la liaison par rapport à son récepteur. Une autre utilisation est d'améliorer des molécules qui ont déjà une activité avec le récepteur.

Il peut y avoir plusieurs raisons pour améliorer la structure de ligands déjà connus : l'amélioration de son affinité, de sa synthèse, de sa spécificité ou encore de ses propriétés ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion, Toxicité). (Merzoug,2012)

VIII.3 Programmes de docking moléculaire :

L'objectif principal du docking moléculaire est de prédire la conformation la plus favorable (position et orientation relatives) du ligand au sein de son récepteur. Ce domaine a débuté au début des années 1980 et s'est développé pour devenir, de nos jours, un outil essentiel Dans la recherche de produits biologiquement actifs (Thiriot et al.,2009).

Un grand nombre de programmes (commerciaux ou non) de docking moléculaire sont disponibles. Parmi ceux-ci, nous citerons par exemple AUTODOCK (Morris et al.,1998), FLEXX (Rarey et al.,1996), GOLD (Jones et al.,1997), DOCK (Ewing et al.,2001), SURFLEX, MOLEGRO VIRTUAL DOCKER, UCSF CHIMERA et Schrödinger (Glide) etc. Ils diffèrent les uns des autres sur la manière de représenter le système moléculaire et la manière de déterminer le score de docking (fonction de score).

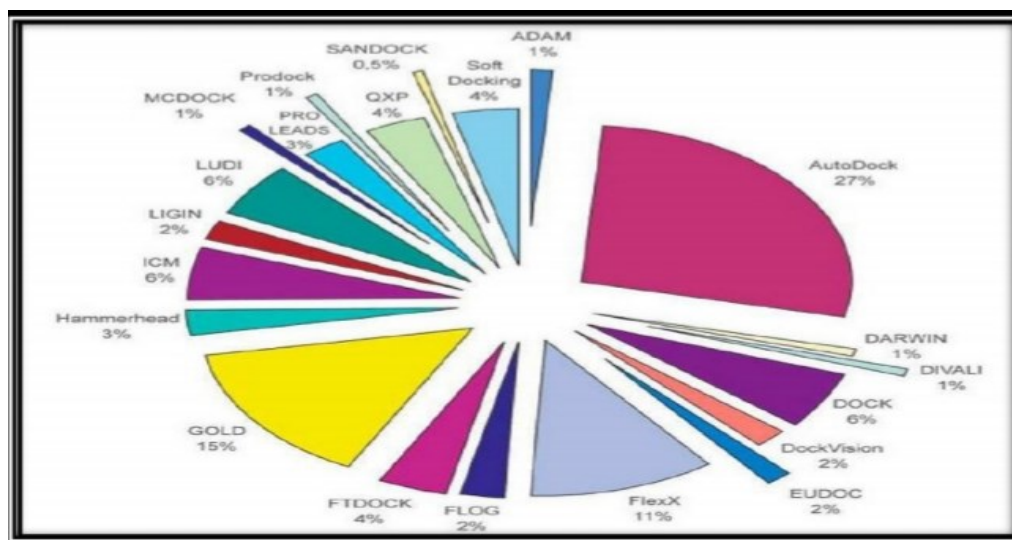


Figure 17 : Comparaison des programmes de docking les plus cités (Sousa et al.,2006)

Tableau 4 : Principaux programmes de docking moléculaire

Nom	Editeur	Site Internet
AutoDock	Scripps	http://www.scripps.edu/mb/olson/doc/autodock/
Dock	UCSF	http://dock.compbio.ucsf.edu/
FlexX	BioSolveIT	http://www.biosolveit.de/FlexX/
Fred	OpenEyes	http://www.eyesopen.com/products/applications/fred.html
Glide	Schrödinger	http://www.schrodinger.com/Products/glide.html
Gold	CCDC	http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/
ICM	Molsoft	http://www.molsoft.com/products.html
LigandFit	Accelrys	http://www.accelrys.com/ceius2/c2ligandfit.html
Surflex	Biopharmics	http://www.biopharmics.com/products.html

VIII.4 Choix de Logiciel D'UCSF CHIMERA :

Plusieurs programmes ont été utilisés dans le domaine du docking moléculaire pour étudier les différentes interactions qui existent entre deux entités moléculaires (Enzyme-ligands). Nous utiliserons UCSF Chimera (Pettersen et al. 2004) pour la visualisation des graphiques moléculaires, intégrant le module VINA. Le logiciel Chimera a été récemment développé et a donné de bons résultats (Algorithme génétique) (Goddard et al.,2007).

Ce programme aborde les défis liés à la portée, à la taille et aux types de données utilisées avec des méthodes expérimentales avancées. Il fournit des options avancées pour un rendu de haute qualité (calculs de surface moléculaire fiables, fermetures de périmètre interactives, etc.) et propose des approches professionnelles de la conception et de la distribution de logiciels (Butt et al.,2020).

La fonction de résultat Chimera est une fonction empirique. Ce type de fonctionnalité nous permet de choisir des composés qui ont une probabilité plus élevée d'interagir avec la cible, et ne nécessitent pas une grande puissance de calcul, ce qui permet de scanner la cible plus rapidement. En plus de leur capacité à mieux évaluer les ponts H ainsi que les interactions électrostatiques. La procédure d'accueil comprend trois éléments :

- a) L'identification de sites de liaison.
- b) La recherche de la meilleure pose parmi les poses possibles.
- c) La fonction de score.

Chimera est un logiciel disponible gratuitement pour une utilisation non commerciale et présente des avancées en particulier dans ses performances, son extensibilité, sa visualisation et sa convivialité. Chimera est disponible pour tous les systèmes d'exploitation. Il peut être utilisé librement par les utilisateurs académiques et à but non lucratif (Butt et al.,2020).

VIII.5 Fonctions de Score :

L'algorithme de recherche dans l'espace harmonique, aussi efficace et rapide soit-il, n'est pas Il ne servira absolument à rien s'il n'est pas associé à une bonne fonction de score. En fait, aucun programme de docking n'arrivera à ses fins s'il est incapable de distinguer Les mauvaises solutions sont susceptibles d'être bonnes. Cependant, ce rôle est joué par la fonction de score (J. Dréo. Et al.,2003)

Le score est une donnée numérique utile pour quantifier le degré avec lequel un ligand se complexe à un récepteur. C'est globalement une approximation de l'énergie libre résultant du passage de la forme libre de la protéine et du ligand à l'association sous forme de complexe. Le principe thermodynamique est le suivant:(Kollman et al.,2000)

$$\Delta G = \Delta G_{\text{complexe}} - \Delta G_{\text{ligand}} - \Delta G_{\text{protéine}}$$

L'association entre protéines et ligands est gouvernée par plusieurs paramètres thermodynamiques :

- Les interactions hydrophobes.
- Les interactions électrostatiques.
- Les liaisons hydrogène.
- Les effets de solvatation et les effets d'entropie.

Théoriquement, le complexe est favorable si la variation d'énergie libre globale de complexation est négative ($\Delta G_{\text{complexation}} < 0$).

En pratique, l'évaluation de l'énergie libre des complexes est une tâche souvent coûteuse d'un point de vue informatique, ce qui limite son utilisation en routine (D. Duhovny. Et al.,2002) De ce fait, des méthodes approximatives ont été développées pour distinguer (évaluer et classer) les meilleurs complexes parmi ceux générés par une procédure de docking : les fonctions de score. Selon les principes utilisés dans leur conception, Les fonctions de scoring peuvent être classées dans deux grandes catégories : les fonctions

empiriques et les fonctions basées sur la connaissance (encore appelées «knowledge-based»). Ces deux classes de fonctions sont basées sur un ensemble de complexes ligand-protéine (Stahl et al.,2001). Ces fonctions de score sont construites à partir de règles fondées sur une analyse statistique des complexes protéine-ligand résolus expérimentalement.

VIII.6 Protocole Générale de Docking :

Les approches utilisées actuellement sont exclusivement calculatoires et évaluées par des outils de visualisation. Ces approches peuvent être décomposées en quatre à cinq phases successives :

- Choix du mode de représentation des protéines (tout atome, pseudo-atome, grille, etc.), Exploration conformationnelle (corps-rigide position/orientation du ligand et/ou flexible position/orientation/forme du ligand).
- Minimisation de la fonction d'évaluation de l'énergie d'interaction (ou fonction de score) des conformations issues de l'exploration.
- Regroupement par ressemblances et classification par évaluation plus fine du score, accompagnée d'une étape non automatique d'évaluation visuelle des résultats lorsque le score ne permet pas de discriminer la conformation native des différentes conformations générées.
- Une étape optionnelle d'affinement des complexes sélectionnés par minimisation ou dynamique moléculaire.
- Un algorithme de recherche pour explorer les possibilités de modes de liaison, un mécanisme pour placer le ligand dans le site de liaison et une fonction de score pour classer les différents modes de liaison.

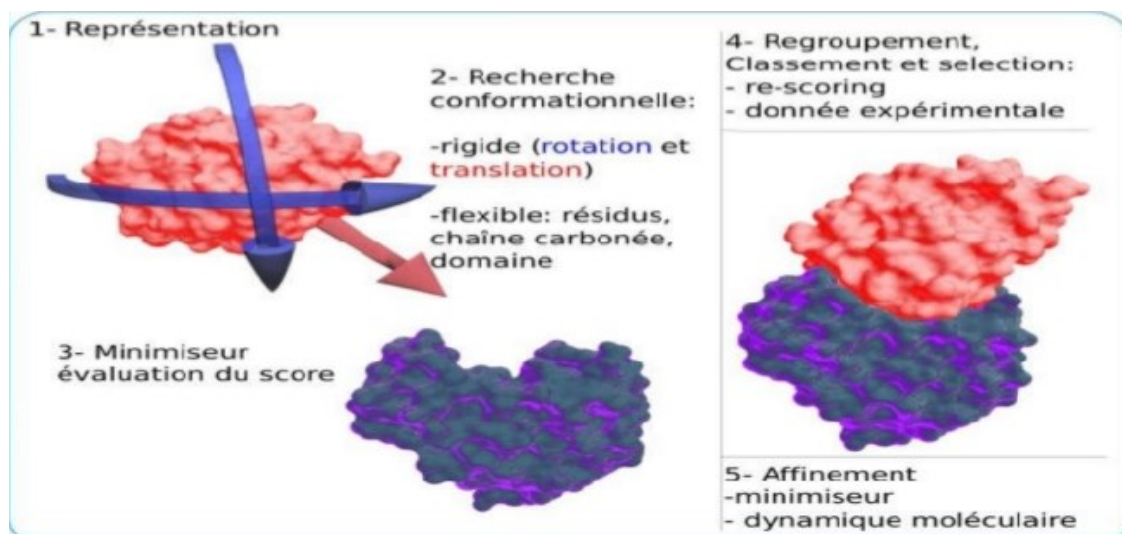


Figure 18 : Protocole général de docking (Férey et al., 2008).

CHAPITRE 2:

MATERIELS ET METHODES

Matériels et méthodes :**Criblage et amarrage virtuels basés sur la structure**

Pour commencer avec le criblage virtuel basé sur la structure, divers logiciels de bio-informatiques, tels que chimera (Pettersen EF. et al.,2004), AutoDock Vina(Trott O. et Olson AJ. ,2010), Discovery Studio ont été utilisés. Les ressources en ligne utilisées pour l'extraction, l'évaluation et l'analyse des données sont la Banque de données sur les protéines PDB du et la base de données PubChem.

I. Téléchargement de la protéine FTO

La structure cristalline de la protéine associée à la masse grasse et à l'obésité (FTO) (code PDB : 3LFM ; Resolution=2.5 Å) a été téléchargée à partir de la banque de données sur les protéines du ResearchCollaboratory for Structural Bioinformatics (RCSB) (PDB ; <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>). La structure de la protéine a été préparée avant les simulations d'amarrage à l'aide du module de préparation des protéines mis en œuvre dans le programme chimera (Dock Prep). Enfin, les résidus manquants et les hydrogènes polaires ont été ajoutés.

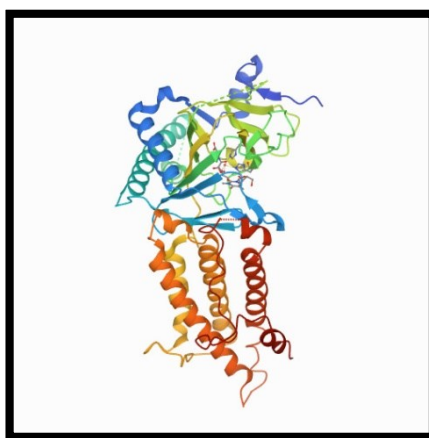


Figure19 : Structure 3D de la protéine FTO (3LFM).

II. Téléchargements de la banque de molécules

Pour les calculs d'amarrage, les structures similaires de 24 molécules à la rutine ont été extraites de la base de données PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) au format SDF. Structure similaires 300<MW<400 g/mol.

III. Docking

L'effet inhibiteur des vingt-quatre flavonoïdes similaires à la rutine sur la protéine FTO(3LFM) a été étudié par docking moléculaire en utilisant le logiciel Autodock Vina .

Les paramètres du calcul AutoDock Vina sont :

- L'état initial du ligand (position, orientation et conformation aléatoire ou précise)
- Dimensions de la grille à utiliser
- Exhaustivité du calcul

UCSF Chimera a été utilisé pour éliminer toutes les molécules d'eau, les hétéroatomes et le solvant co-cristallisé. L'inhibiteur a également été extrait du fichier PDB et enregistré sous forme de fichier PDB et utilisé comme contrôle positif lors des études d'amarrage. Enfin, les hydrogènes polaires et des charges partielles ont été ajoutées à la structure en utilisant le point UCSF Chimera pour les thérapies (Pettersen EF. et al., 2004).

L'amarrage moléculaire a finalement été réalisé par le programme AutoDock Vina (Trott O. et Olson AJ. ,2010) dans une boîte rectangulaire. A la fin de chaque cycle d'exploration, AutoDock Vina va enregistrer la meilleure interaction avec le ligand.

Pour permettre l'exécution des calculs ligand-récepteur à l'aide du logiciel UCSF Chimera et son champ de force avec l'interface AutoDock Vina, qui est un programme pour l'amarrage moléculaire et criblage virtuel, on doit suivre les étapes suivantes :

- Les noms des fichiers contenant le récepteur et ligand.
- Représenter la macromolécule FTO(3LFM) avec ses hydrogènes polaires ainsi que les charges partielles de tous ses atomes

Les flavonoïdes retenus étaient ceux avec des conformations d'énergie de liaison inférieure qui correspondent au site actif

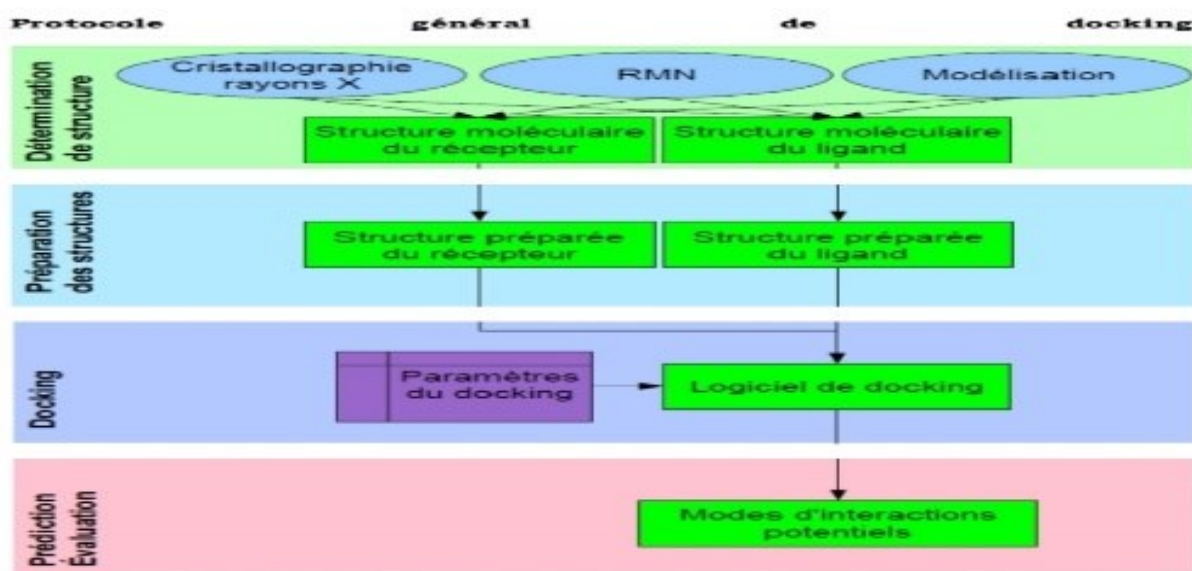


Figure 20 : Étapes typiques d'un docking moléculaire

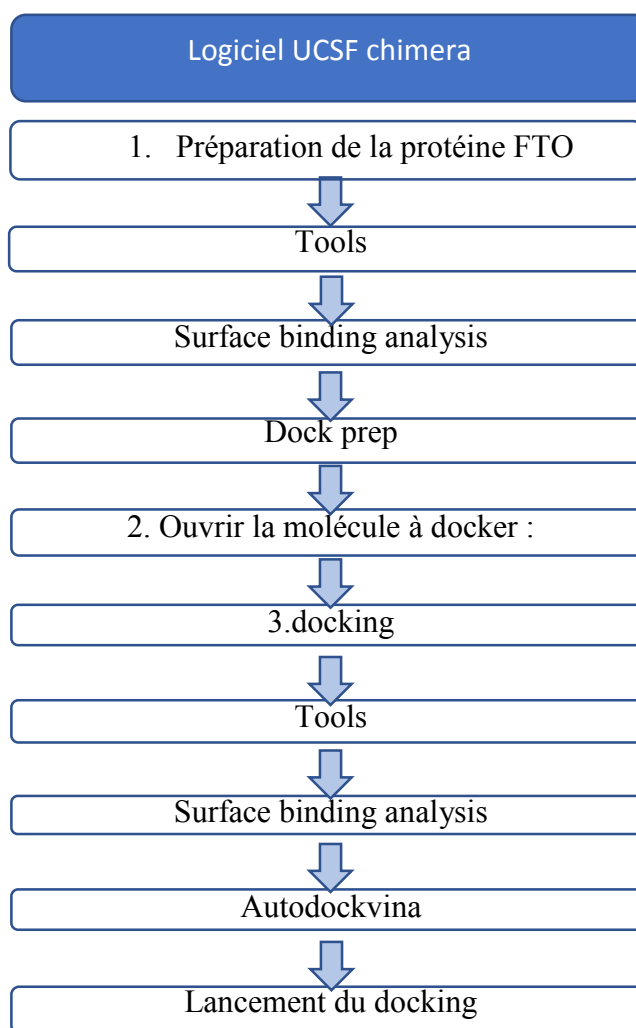


Figure 21 : Les étapes de docking moléculaire utilisées.

IV. Analyse et visualisation

Les résultats de l'amarrage moléculaire présentant une conformation énergétique minimale avec un nombre maximal ont servi à étudier les interactions ligand-protéines. Pour étudier les acides aminés impliqués dans le site de liaison ligand, les liaisons hydrogène et les interactions π ont été visualisés dans le programme Discovery Studio Visualizer.

V. Pharmacologie

Les principales raisons de l'échec des molécules en cours de développement d'un médicament sont le manque d'efficacité chez l'homme et les problèmes de pharmacocinétique. Chaque médicament éventuel doit donc se conformer à plusieurs critères de base, tels son faible coût de production, être soluble, stable, mais doit aussi se conformer à des barèmes associés à ses propriétés pharmacologiques d'absorption, de distribution, de métabolisme, d'excrétion et de toxicité.

Les structures des molécules sélectionnées ont été soumises à une analyse en ligne sur le site SwissADME (www.swissadme.ch). Les molécules sélectionnées ont été analysées pour leurs propriétés de ressemblance avec les médicaments après la règle des cinq de Lipinski (Lipinski et al., 2001). Les diagrammes radar de biodisponibilité obtenus ont été analysés pour leurs propriétés de type médicamenteux, c'est-à-dire lipophilie (XLOGP3 entre -0,7 et +5,0), poids moléculaire (entre 150 et 500 g/mol), surface polaire topologique (entre 20 et 130 Å²), Solubilité (log S non supérieur à 6), Flexibilité (pas plus de 9 liaisons rotatives) et saturation (fraction de carbones dans le sp³ hybridation pas moins de 0,25) (Daina et al., 2017).

En complément, d'autres critères sont pris en compte dans la sélection

de molécules potentiellement candidates :

- nombre de fonctions rotatives ≤ 15
- nombre d'halogènes ≤ 7
- nombre de cycles ≤ 6
- pas de grands cycles de plus de 7 membres
- au moins un atome d'azote ou d'oxygène dans la molécule.

CHAPITRE 3:

RESULTATS ET DISCUSSION

Notre travail consiste à étudier l'inhibition de la protéine FTO par des dérivés rutine par Docking moléculaire qui est une des méthodes de la modélisation moléculaire.

Pour étudier ces interactions, nous avons choisi un programme de docking moléculaire qui est le logiciel Vina implanté dans UCSF Chimera puis nous avons analysés les interactions de ces inhibiteurs par le logiciel DSV. Par la suite nous avons utilisé l'outil swissadme disponible online et permettant de calculer des descripteurs physico-chimiques ainsi que de prédire les paramètres ADME, les propriétés pharmacocinétiques, la nature médicamenteuse et la convivialité de la chimie médicinale d'une ou plusieurs petites molécules pour soutenir la découverte de médicaments.

I. Étude des interactions entre les inhibiteurs et la protéine FTO :

Dans le but d'étudier l'interaction des ligands dans le site actif de la protéine FTO, nous avons choisi les 5 meilleurs inhibiteurs portant les codes, 71723596, 44592298, 25030197, 44592398, 482576, parmi 24 inhibiteurs dont l'énergie d'interaction calculée par Vina intégré dans le logiciel chimera (kcal/mole), comme montre le tableau 5 :

Tableau 5 : résultats des énergies d'interactions des 5 meilleurs inhibiteurs de la protéine FTO

Nom	Formule	PM (g/mol)	ΔG (Kcal.mol ⁻¹)	Interaction
ethyl 2-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-5-hydroxy-4-oxochromen-7-yl]oxyacetate Code :71723596	C ₂₁ H ₁₂ O ₈	398.36	-9.0	ARG297, ASN180, SER204 conventional H bond VAL203, HIS206 carbon hydrogen bond
methyl 2-[2-hydroxy-5-(3,5,7-trihydroxy-4-oxochromen-2-yl)phenoxy]acetate Code :44592298	C ₁₈ H ₁₄ O ₉	374.30	-8.5	ASP208, ARG71, ASN180, ARG297 conventional H bond HIS206 carbon H bond

2-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5-dihydroxy-4-oxochromen-7-yl]oxyacetic acid Code :25030197	C ₁₇ H ₁₂ O ₉	360.27	-8.0	ASP208, HIS282, SER204, ARG297 conventional H bond. HIS206 carbon hydrogen bond.
Methyl 2-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5-dihydroxy-4-oxochromen-7-yl]oxyacetate Code :44592398	C ₁₈ H ₁₄ O ₉	374.30	-7.9	HIS207, SER204, ARG297, TYR81 conventional H bond. VAL203 carbon H bond.
3,5,7-trihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-2,3-dihydrochromen-4-one Code :482576	C ₁₆ H ₁₄ O ₇	318.28	-7.8	ARG71 conventional H Bond. ASP208 Pi-Action. HIS206, TYR83 Pi-Pi stacked. LEU84 Pi-Alkyl

II. Diagramme 2D :

L'étude de l'interaction entre les acides aminés du site actif de la protéine FTO et les inhibiteurs pour former un complexe stable est réalisée à l'aide du logiciel Chimera.

logiciel DSV découverte a également été utilisé pour déterminer le nombre de liaison, et le nombre d'acide aminé entre le site actif de récepteur protéine FTO et les inhibiteurs

II.1. Les cinq meilleures inhibiteurs sélectionnés

II.1.1. Interactions entre ethyl 2-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-5-hydroxy-4-oxochromen-7-yl]oxyacetate et le site actif :

L'énergie d'interaction calculée par AutoDock est égal à -9.0 kcal/mole, l'analyse visuelle réalisée par DSV montre que l'inhibiteur 71723596 est bien placé dans le site actif de la protéine FTO où il est stabilisé par de nombreuses liaisons grâce à 7 acide aminés suivants : LEU84, VAL203, HIS206, TYR83, SER204, ARG297, ASN180, (voir Figure N°22) en formant 4 liaisons hydrogènes entre l'oxygène du Composé ethyl 2-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-5-hydroxy-4-oxochromen-7-yl]oxyacetate et les résidus ASN180, ARG297, SER204, du site actif de protéine.

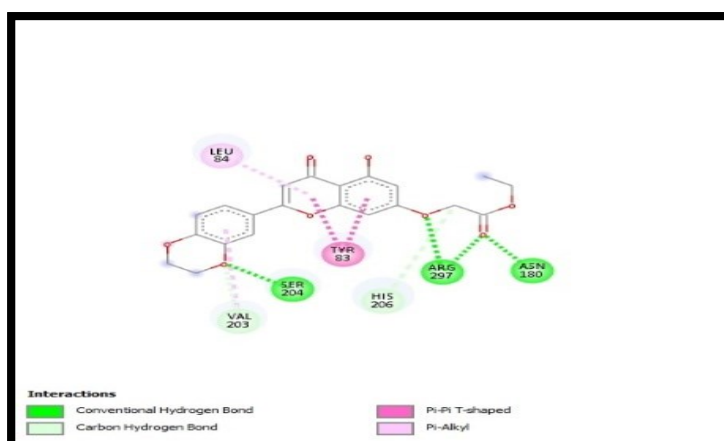
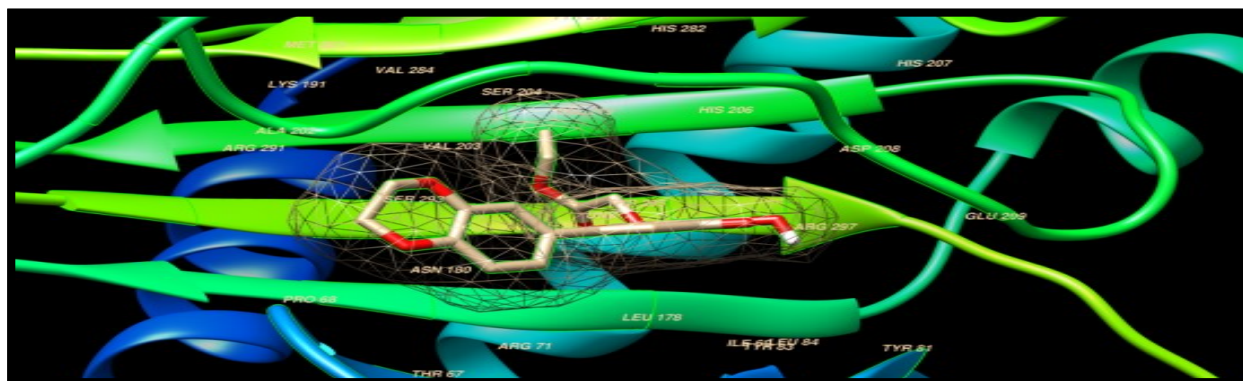


Figure 22: ethyl 2-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-5-hydroxy-4-oxochromen-7-yl]oxyacetate

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/71723596>

II.1.2. Interaction entre le methyl 2-[2-hydroxy-5-(3,5,7-trihydroxy-4-oxochromen-2-yl)phenoxy]acetate et le site actif :

L'énergie calculée par AutoDock est égale à -8.5 kcal/mole, l'analyse visuelle réalisée par DSV montre que l'inhibiteur est bien placé dans le site actif de la protéine FTO où il est stabilisé par de nombreuses liaisons grâce à 7 acides aminés suivants : TYR83, HIS206, LEU84, ARG71, ASP208, ARG297, ASN180, (Figure 23) en formant 5 liaisons hydrogènes : 4 liaison sont formée entre l'oxygène du Composé le **methyl 2-[2-hydroxy-5-(3,5,7-trihydroxy-4-oxochromen-2-yl)phenoxy]acetate** et les résidus ARG71, ARG297, ASN180 du site actif de la protéine et une liaison entre l'hydrogène du groupement carboxyle et l'acide aminé ASP208 de la protéine.

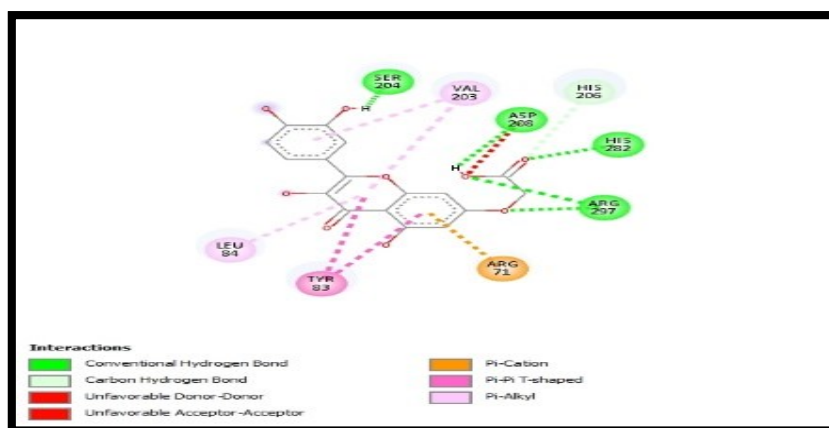
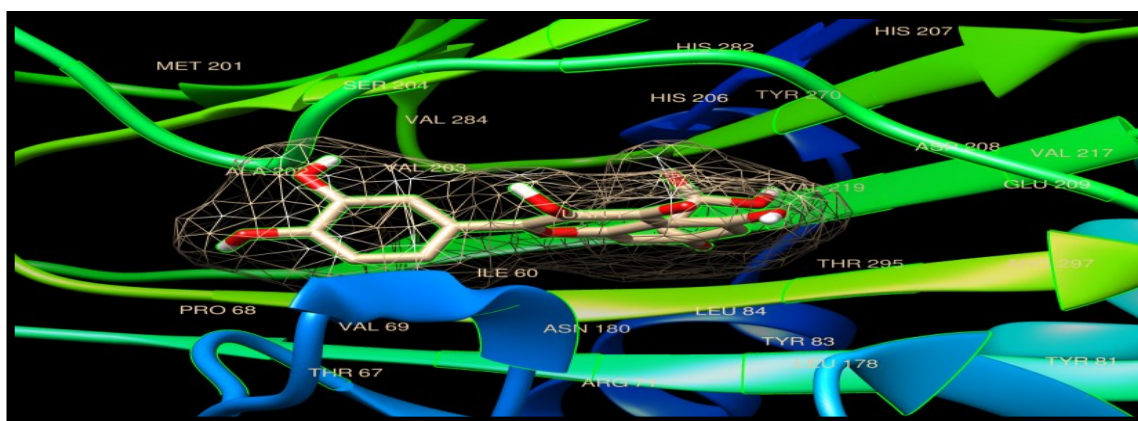


Figure 24 : 2-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5-dihydroxy-4-oxochromen-7-yl]oxyacetic acid

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=25030197>

II.1.4. interactions entre le Methyl 2-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5-dihydroxy-4-oxochromen-7-yl]oxyacetate et le site actif

L'énergie d'interaction calculée par AutoDock est égale à -7.9 kcal/mole, l'analyse visuelle réalisée par DSV montre que l'inhibiteur 44592398 est bien placé dans le site actif de la protéine FTO où il est stabilisé par de nombreuses liaisons grâce à 10 acides aminés suivants : SER204, HIS207, TYR81, ARG297, ARG71, LEU84, TYR83, HIS206, ASP208, VAL203 (Figure 25) en formant 5 liaisons hydrogènes : 2 liaisons sont formées entre l'oxygène du Composé Methyl 2-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5-dihydroxy-4-oxochromen-7-yl]oxyacetate et les résidus ARG297, SER204, et 2 liaisons sont formées entre l'hydrogène du groupement carboxyle et TYR81, HIS207 et une liaison entre l'oxygène du groupement carboxyle et l'acide aminé ARG297 du site actif de la protéine

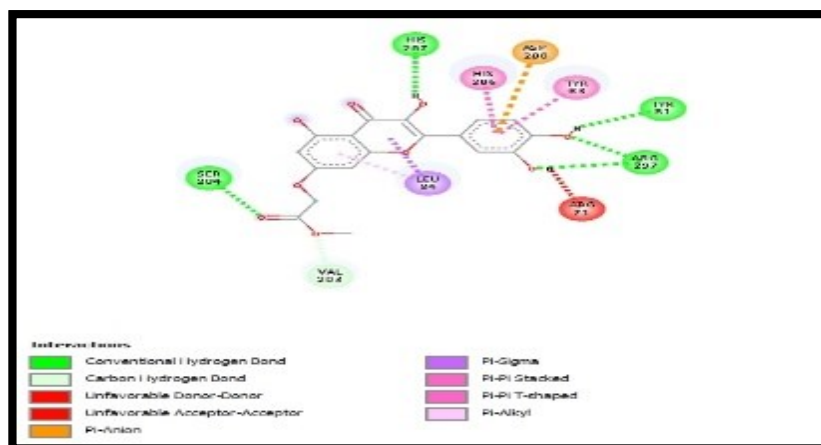
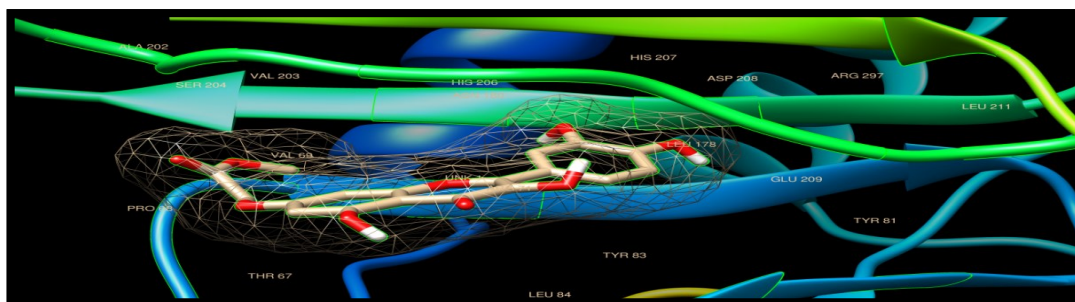


Figure 25 : Methyl 2-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5-dihydroxy-4-oxochromen-7-yl]oxyacetate

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=44592398>

II.1.5. Interactions entre le 3,5,7-trihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-2,3-dihydrochromen-4-one Et le site actif

L'énergie d'interaction calculée par AutoDock est égale à -7.8 kcal/mole, l'analyse visuelle réalisée par DSV montre que l'inhibiteur est stable dans le site actif de la protéine FTO où il contracte de nombreuses liaisons avec les acides aminés : ARG71, LEU84, HIS206, TYR83, ASP208, (Figure 26) en formant 2 liaisons hydrogènes entre l'oxygène du Composé 3,5,7-trihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-2,3-dihydrochromen-4-one et l'acide aminé ARG71 de la protéine.

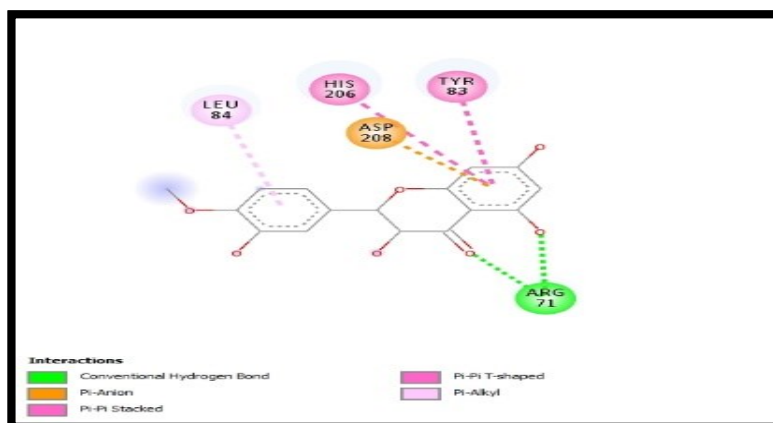
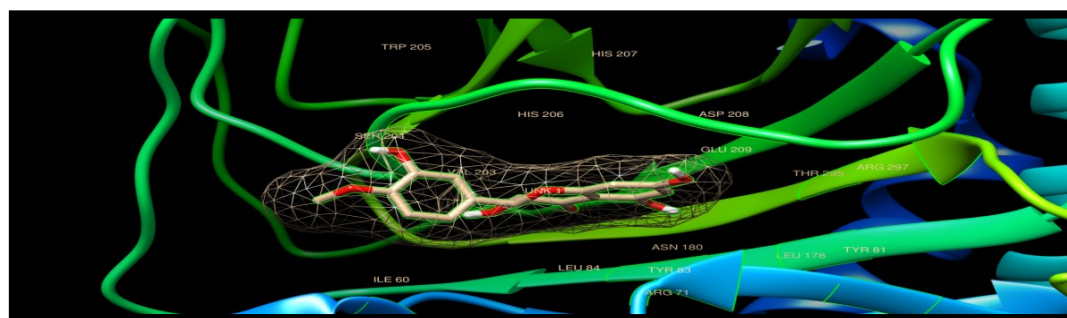


Figure 26 : *3,5,7-trihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-2,3-dihydrochromen-4-one*

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/482576>

Le docking moléculaire de ces composés envers le site actif de la cible fait ressortir les 5 composés : ethyl 2-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-5-hydroxy-4-oxochromen-7-yl]oxyacetate, methyl 2-[2-hydroxy-5-(3,5,7-trihydroxy-4-oxochromen-2-yl)phenoxy]acetate, 2-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5-dihydroxy-4-oxochromen-7-yl]oxyacetic acid, Methyl 2-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5-dihydroxy-4-oxochromen-7-yl]oxyacetate, 3,5,7-trihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-2,3-dihydrochromen-4-one comme des meilleurs inhibiteurs de la protéine FTO avec des scores entre -9.0 et -7.8 kcal/mole.

Après avoir comparé la structure du site actif de la protéine cible FTO décrite au chapitre 2 et la représentation des interactions de chaque ligand protéique obtenue dans notre étude par docking, nous constatons que ces interactions se produisent au niveau du même site interagissant avec les acides aminés qui constituent le site actif de la protéine FTO.

Des études récentes des chercheurs sur l'inhibition *in silico* de la protéine FTO tel que Shilu Mathew, Lobna Mira et al trouvent qu'un bon inhibiteur la Luteolin se fixe sur des résidus GLU161, ASP189 et ASP299. L'acide abscissique lui contracte des liaisons avec les résidus ASP189, ARG196 et ASP299 (Shilu et al., 2016)

Une autre étude sur l'Interaction de deux flavonols avec la masse grasse et la protéine associée à l'obésité étudiée par extinction de fluorescence et amarrage moléculaire par Zechun Wang, Ning Wang (2017) montre que l'interaction la plus probable entre les flavonols et la protéine FTO se fait en formant plusieurs liaisons hydrogènes avec les résidus d'acides aminés interagissant sont composé de GLU234, ASP233, HIS232, HIS231, SER229, ALA227, TYR108, ARG96, PRO93, TRP230, THR92 et VAL94 (GLU234, ASP233, HIS232, HIS231, SER229, ALA227, TYR108, ARG96, PRO93, ARG322, LEU109, ASN205 et VAL226) (Zechun et al., 2017)

Les résultats indiquent que l'interaction entre deux flavonols et le FTO n'était pas exclusivement hydrophobe mais contenait des liaisons hydrogène et des interaction électrostatique car plusieurs résidus ioniques et polaires (ARG, HIS, ASP, GLU, etc.) à proximité du ligand peuvent jouer un rôle dans la stabilisation du complexe via une liaison hydrogène et une interaction électrostatique (Fu et al., 2016).

Nous notons que nos résultats sont en accord avec ces études, où nous avons trouvé les meilleurs inhibiteurs associés aux mêmes résidus d'acides aminés

III. L'évaluation des propriétés ADMET :

De nombreuses études soutiennent le fait qu'un bon candidat-médicament doit avoir en plus d'une activité élevée vers la cible, des propriétés d'ADMET compatibles avec une application biologique. Dans ce contexte, il était nécessaire d'enrichir notre étude en évaluant certaines des propriétés physico-chimiques et pharmacologiques qui régissent les normes acceptées des meilleurs composés issus de ethyl 2-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-5-hydroxy-4-oxochromen-7-yl]oxyacetate, methyl 2-[2-hydroxy-5-(3,5,7-trihydroxy-4-oxochromen-2-yl)phenoxy]acetate, 2-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5-dihydroxy-4-oxochromen-7-yl]oxyacetic acid, Methyl 2-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5-dihydroxy-4-oxochromen-7-yl]oxyacetate, 3,5,7-trihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-2,3-dihydrochromen-4-one. Comme montre le tableau 6:

Tableau 6 : le profile ADMET relative des 5 meilleures composés candidats obtenus à partir de serveur swissadme et leurs scores

	Formule	PM (g/mol)	ΔG (Kcal.mol ⁻¹)	XLOGP3	LOGS (ESOL)	TPSA	Nombre	CSP3	GI ABSORPTION
71723596	C ₂₁ H ₁₂ O ₈	398.36	-9.0	3.35	-4.43	104.43	6	0.24	haute
44592298	C ₁₈ H ₁₄ O ₉	374.30	-8.5	1.79	-3.40	146.66	5	0.11	faible
25030197	C ₁₇ H ₁₂ O ₉	360.27	-8.0	1.46	-3.18	157.66	4	0.06	faible
44592398	C ₁₈ H ₁₄ O ₉	374.30	-7.9	1.79	-3.40	146.66	5	0.11	faible
482576	C ₁₆ H ₁₄ O ₇	318.28	-7.8	1.28	-2.87	116.45	2	0.19	haute

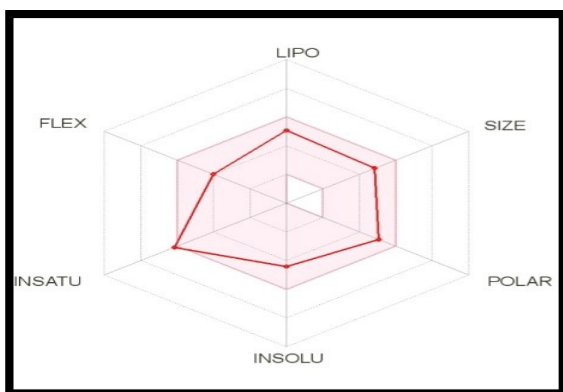
III.1. propriétés physico-chimiques :

- La règle de Lipinski (règle des 5)

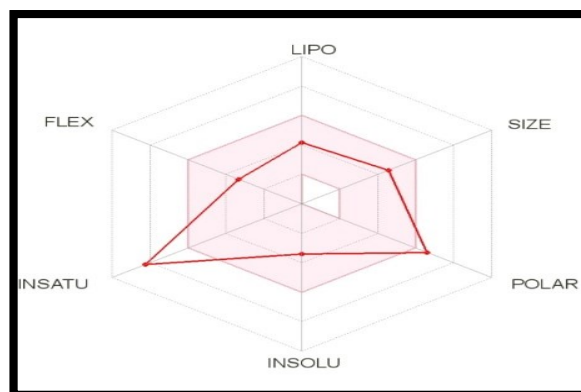
La règle de Lipinski, également connue sous le nom de règle 5, est utilisée, car les composés qui ne répondent pas à au moins trois des cinq critères énumérés dans le chapitre 2 sont susceptibles de poser des problèmes d'administration orale. (Lipinski et al., 2001)

Le tableau 6 montre que les cinq composés répondent aux règles de Lipinski, ce qui indique que ces composés pourraient être administrés par voie orale sans poser des problèmes.

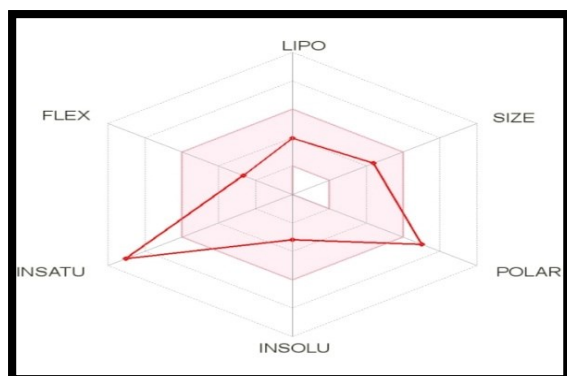
Nous avons noté que $\text{LogP} < 5$ démontre le caractère hydrophile de nos composés ce qui facilite leur solubilité en milieu aqueux



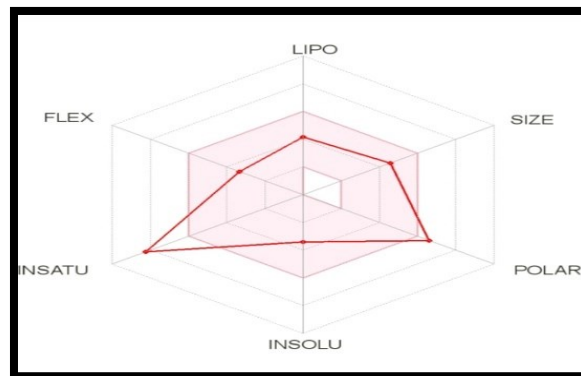
Code : 71723596



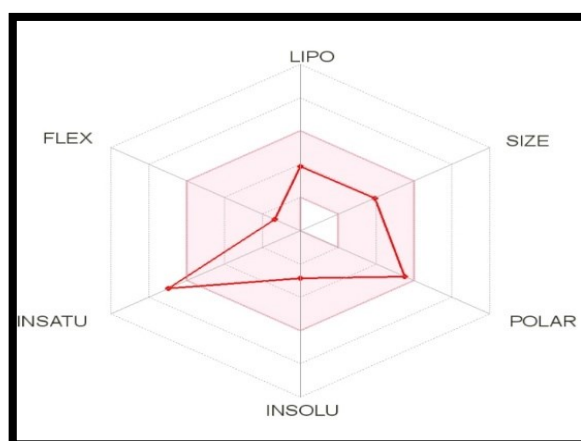
code : 44592298



Code : 25030197



code : 44592398



Code : 482576

Figure 27 : diagramme des 5 meilleures composés selon la règle de Lipinski (à partir du serveur swissadme)

III.2. Propriétés pharmaceutiques :

L'absorption est une notion importante puisqu'elle révèle si un produit bioactif administré se retrouve dans le système sanguin. De plus, le choix de la méthode d'administration joue un rôle important quant à la présence du composé dans la circulation systémique puisque, selon les propriétés physicochimiques d'une molécule, certaines méthodes d'administration sont plus efficaces que d'autres. (Cid et al., 1986)

Dans notre travail, en utilisant swissadme server, nous avons constaté que les inhibiteurs 71733596 et 482576 présentent une absorption gastro-intestinale très élevée, ce qui indique que ces composés sont capables de traverser la barrière gastro-intestinale pour atteindre le sang.

À la lumière de ce travail, nous pouvons supposer que les composés ethyl 2-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-5-hydroxy-4-oxochromen-7-yl]oxyacetate et 3,5,7-trihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-2,3-dihydrochromen-4-one possèdent un bon profil ADMET et une capacité d'inhibition potentiellement élevée vis-à-vis de la cible, et peuvent donc être proposés comme nouveaux inhibiteurs de fto pour le traitement de l'obésité, et les informations que nous avons fournies seront être très utiles lorsqu'ils sont améliorés pour devenir des candidats médicaments.

Conclusion Générale

Conclusion Générale

Notre travail avait pour but de nous initier aux outils de la simulation informatique et de développer nos compétences en particulier en docking moléculaire par UCSF chimera afin de contribuer à la découverte et au développement de nouveaux inhibiteurs plus puissants traiter de manière plus efficace l'obésité.

Nous avons effectué, Des simulations docking moléculaire de la rutine et de ses dérivés ont été réalisées sur la masse grasse et la protéine associée à l'obésité (FTO) pour explorer Le potentiel de ces composés dans l'inhibition de la cible.

Dans ce présent travail, nous nous sommes intéressés aux interactions moléculaires entre Le FTO (pour « Fat mass and obesity-associated protein ») est un gène situé sur le chromosome 16 humain. c'est le gène qui a été le plus fortement et fréquemment lié à la susceptibilité à l'obésité, qui a la plupart d'influence sur l'indice de masse corporelle (BMI) de tous les gènes connus et les différents composés similaires de la rutine utilisés comme inhibiteurs à l'aide du Docking moléculaire qui est une des méthodes de la modélisation moléculaire.

Le docking moléculaire avec UCSF chimera nous a permis de constater que parmi les 24 flavonoïdes , les 5 inhibiteurs portant les code 71723596, 44592298, 25030197, 44592398, 482576 sont les meilleurs inhibiteurs de la protéine FTO avec des scores égaux à -9.0 Kcal/mol, -8.5 Kcal/mol, -8.0 kcal/mole, -7.9 kcal/mole, -7.8 kcal respectivement.

Les résultats de dynamique moléculaire obtenus confirment Après avoir mené une étude de l'interaction entre les acides aminés du site actif de la protéine FTO et les inhibiteurs pour former un complexe stable, et après avoir utilisé le programme de découverte DSV également pour déterminer le nombre de liaison et le nombre d'acides aminés entre le site actif des récepteurs FTO et inhibiteurs nous constatons que ces interactions se produisent au niveau du même site interagissant avec les acides aminés. qui constituent le site actif de la protéine FTO (ARG297, ASN180, LEU84, VAL203, HIS206, TYR83, SER204, ARG71, ASP208, HIS282, TYR81)

Et après avoir comparé nos résultats avec certaines études, nous constatons que nos résultats sont en accord avec ces études, où nous avons trouvé les meilleurs inhibiteurs associés aux mêmes résidus d'acides aminés.

Conclusion Générale

Le calcul des propriétés ADMET nous a permis d'évaluer certaines des propriétés physico-chimiques (en respectant la règle de Lipinski) et pharmacologiques qui régissent les normes acceptées des meilleurs composés sélectionnés.

En conséquence, nous avons constaté que les inhibiteurs ethyl 2-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-5-hydroxy-4-oxochromen-7-yl]oxyacetate et 3,5,7-trihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-2,3-dihydrochromen-4-one présentent une absorption gastro-intestinale très élevée, indiquant que ces composés sont capables de traverser la barrière gastro-intestinale pour atteindre le sang. En outre possèdent un bon profil ADMET et une capacité d'inhibition potentiellement élevée vis-à-vis de la cible. et peuvent donc être proposés comme nouveaux inhibiteurs de FTO pour le traitement de l'obésité, et les informations que nous avons fournies seront être très utiles lorsqu'ils sont améliorés pour devenir des candidats médicaments.

Annexes

Annexe

Tableau : résultats des énergies d'interactions des 24 inhibiteurs de la protéine FTO

Ligand	ΔG
482576	-7.8
632128	-7.5
5280682	-7.4
5281677	-7.2
5748580	-7.5
11256019	-7.4
11537442	-7.6
13370459	-7.2
13942543	-7.4
14162697	-7.4
14353345	-7.2
21676154	-7.5
25030197	-8.0
44257416	-7.3
44259519	-7.3
44259712	-7.4
44259713	-7.1
44259719	-7.4
44592298	-8.5
44592398	-7.9
53462148	-7.6
56658060	-7.7
71723596	-9.0
91669171	-7.7

Bibliographie

Bibliographie

Références Bibliographiques

- A. May, F. Cordes, J. Schmidt-Ehrenberg, S. Eisenhardt, "Rigid Body Docking for Virtual Screening", Berlin 2003.
- Bouheroum M. 2007. Étude phytochimique des plantes médicinales algériennes *Rhanterium adpressum* et *Ononis angustissima*. Thèse de doctorat d'état, Université Mentouri de Constantine, 175 p.
- BRUNETON J. Pharmacognosie - Phytochimie des plantes médicinales. 4ème édition.[s.l.] : Tec&Doc - Lavoisier, 2009. 1269 p.ISBN : 978-2-7430-1188-8.
- Butt SS , Badshah Y , Shabbir M , Rafiq M Amarrage moléculaire à l'aide du logiciel Chimera et Autodock Vina pour les non-bioinformaticiens JMIR Bioinform Biotech 2020;1(1):e14232 doi: [10.2196/14232](https://doi.org/10.2196/14232)
- C. Bonnaillie, M. Salacs, E. Vassiliova et I. Sayko va. Etude de l'extraction de composés phénoliques à partir de pe llicules d'arachide (*Arachis hypogaea* L.). Revue de génie industriel. Vol. 7. (2012). pp. 35-45.
- C.R. Corbeil, P. Englebienne, N. Moitessier. Docking Ligands Into Flexible And Solvated Macromolecules-1. Development And Validation Of Fitted 1.0. Journal Of Chemical Informatic Modelling, 2007, 47, 435-449.
- Chira, K., Suh, j. H., Saucier, C., & Teissédre, P. L. (2008). Les polyphénols du raisin. *Phytothérapie*, 6 ,75 – 82.
- Cid, E.; Mella, F.; Lucchinni, L.; Cárcamo M.; Monasterio, J. *Biopharm. Drug Dispos.* 1986, 7, 6, 559.
- Collin, S. et Crouzet, J. *Polyphénols et procédés*. Tec & Doc éditions, 2011. France.
- COURTOIS B., COURTOIS J., PAU C. « Interactions between polysaccharides uronic acid sequences and lipid molecules ». *Comptes Rendus Chimie*. 2010. Vol. 13, n°4. p. 443-448.
- Crozier, A., Jaganath I.B., Clifford, M.N. Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health. *Natural Product Rep*, 2009, vol. 26, pp. 1001-1043.
- Czech, A., Bernas, M., & Tatoń, J. (2007). Sercowo-naczyniowe objawy otyłości. *Endokrynologia, Otyłość I Zaburzenia Przemiany Materii*, 2(4), 85–94.
- D. Duhovny, R. Nussinov, H.J. Wolfson, *Efficient Unbound Docking Of Rigid Molecules*, 2002.

Bibliographie

- D'Archivio, M., Filesi, C., Di Benedetto, R., Gargiulo, R., Giovannini, C., & Masella, R. (2007). Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Ann. Ist. Super Sanità*, 43 (4), 348–361.
- Daina, A., Michielin, O. & Zoete, V. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci. Rep.* 7, 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717> (2017).
- Ewing T. J., Makino S., Skillman A. G., Kuntz I. D. DOCK 4.0: search strategies for automated molecular docking of flexible molecule databases. *Journal of Computer-Aided Molecular*. 2001; 15:411-428.
- Faucher, P. et Poitou, C. (2016). Physiopathologie de l'obésité. *Revue de rhumatisme monographies*, 83, 6-12. doi : 10.1016/j.monrhu.2015.08.002
- Fraga. G Phénoliques végétales et santé humaine : biochimie, nutrition et pharmacologie (2009)
- Fu, L., Sun, Y., Ding, L., Wang, Y., Gao, Z., Wu, Z., ... Bi, Y. (2016). Mechanism evaluation of the interactions between flavonoids and bovine serum albumin based on multi-spectroscopy, molecular docking and Q-TOF HR-MS analyses. *Food Chemistry*, 203, 150–157.
- Ghedira, K. Les flavonoïdes : structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytothérapie* 3, 162-169 (2005). <https://doi.org/10.1007/s10298-005-0096-8>
- Goddard TD, Huang CC, Ferrin TE. Visualisation des cartes de densité avec UCSF Chimera. *J Struct Biol* 2007 janvier ; 157 (1) : 281-287. [[CrossRef](#)] [[Medline](#)]
- J. Dréo, A. Pétrowski, P. Siarry, É. Taillard, "Métaheuristiques pour l'optimisation difficile", Ouvrage Eyrolles coordonné par Patrick Siarry, 2003
- Jones G., Willett P., Glen R. C., Leach A. R., Taylor R. Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. *Journal of Molecular Biology*. 1997; 267:727-48.
- K. Bastard, " Assemblage flexible de macromolécules : la théorie du champ moyen appliquée au remodelage des boucles protéiques", Thèse Doctorat, Université de paris 7 - Denis Diderot ,2005.

Bibliographie

- Kollman, P.A.; Massova, I.; Reyes, C.; Kuhn, B.; Huo, S.; Chong, L.; Lee, M.; Lee, T.; Duan, Y.; Wang, W.; Domini, O.; Cieplak, P.; Srinivasan, J.; Case, D.A.; Cheatham, T.E.; Calculating structures and free energies of complex molecules: combining molecular mechanics and continuum models *Acc. Chem. Res.* 2000, 33, 889-897.
- KUAR S., PANDEY A. « Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview ». *Scientific World Journal*. 2013. Vol. 2013. 16 p.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W. & Feeney, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 46, 3–26. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0) (2001).
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W. & Feeney, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 46, 3–26. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0) (2001).
- Merzoug.A. Étude in silico de l'inhibition de la peptide déformylase .Thèse de Magistère. Univ Mentouri Constantine. 2012.65p.
- Morris G. M., Goodsell D. S., Halliday R. S., HueyR., Lindstrom W., Hart W. E., et al. Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *Journal of Computational Chemistry*. 1998; 19:1639-1662.
- Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, Couch GS, Greenblatt DM, Meng EC, et al. UCSF Chimera—a visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of computational chemistry*. 2004; 25(13):1605–12. <https://doi.org/10.1002/jcc.20084> PMID: 15264254
- Portet, B., Fabre, N., Roumy, V., Gornitzka, H., Bo urdy, G., Chevalley, S., Sauvain, M., Valentin, A., Moulis, C., 2007. Activity-guided isolation of antiplasmodial dihydrochalcones and flavanones from *Piper hostmann ianum* var. *berbicense* . *Phytochemistry*.
- Rarey M., Kramer B., Lengauer T., Klebe G. A fast flexible docking method using an incremental construction algorithm. *Journal of Molecular Biology*. 1996; 261:470-489.
- Riccioni C, Sarcinella R, Izzo A, Palermo G, Liguori M. Efficacia della Troxerutina associata al Pycnogenol nel trattamento farmacologico dell'insufficienza venosa

Bibliographie

- [Effectiveness of Troxerutin in association with Pycnogenol in the pharmacological treatment of venous insufficiency]. *Minerva Cardioangiol.* 2004 Feb;52(1):43-8. Italian. PMID: 14765037.
- S. Jokić, D. Velić, M. Bilić, A. Bucić-Kojić, M. Planinić and S. Tomas. Modelling of the Process of Solid-Liquid Extraction of Total Polyphenols from Soybeans. *J. Food Sci.* vol. 28. (2010). pp. 206-212.
 - Schlienger, J.-L. (2010). Conséquences pathologiques de l'obésité. *La Presse Médicale*, 39(9), 913–920.
 - Sousa S. F., Fernandes P. A., Ramos M. J. Protein-Ligand Docking: Current Status and Future Challenges. *Proteins.* 2006; 65:15-26.
 - Stahl, M.; Rarey, M. Detailed analysis of scoring functions for virtual screening *J. Med. Chem.* 2001, 44, 1035-1042.
 - Tapas AR , DM Sakarkar¹, and RB Kakde² *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, September 2008; 7 (3): 1089-1099
 - Thiriote E. Modélisation de la reconnaissance et de la catalyse enzymatiques : développements méthodologiques et détermination du mécanisme des Méthionine Sulfoxyde Réductases de classe A. Thèse de doctorat d'université : Chimie informatique et théorique. Nancy : Université de Nancy. France. 2009. 291 p.
 - Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of computational chemistry.* 2010; 31 (2):455–61. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334> PMID: 19499576
 - Zechun Wang, Ning Wang, Xinxin Han, Ruiyong Wang & Junbiao Chang (2017): Interaction of two flavonols with fat mass and obesity-associated protein investigated by fluorescence quenching and molecular docking, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, DOI: 10.1080/07391102.2017.1388287
 - □ Férey N, Bouyer G, Martin C, Drif A, Bourdot P, Ammi M, Nelson J, Burkhardt J-M, 2008. Autin L. Docking De Protéines En Réalité Virtuelle : Une Approche Hybride Et Multimodale. 2e Soumission A Rsti, P 10.