

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université Salah Bounider Constantine3

Faculté de Médecine  
Département de Pharmacie



## MEMOIRE DE FIN D'ETUDE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

### Relation Structure Activité : Substances naturelles versus bactérie

Soutenu en : Septembre 2021

**Présenté par :**

*Bourzama Houria*

*Bouzenad Houda*

*Bouraoui Wassila*

**Jury d'évaluation :**

**Encadré par:**

Présidente: *Dr. Amina Allaoua*

*Dr. Ikram Hamlaoui*

Examinatrice: *Dr. Sihem Zitouni*

Année universitaire 2020/2021

# SOMMAIRE

Liste des figures .....	I
Liste des tableaux .....	II
Liste des abréviations .....	III

## **INTRODUCTION GENERALE ..... 1**

## **CHAPITRE I : RELATION STRUCTURE-ACTIVITE& DOCKING MOLECULAIRE ..... 4**

I.1. HISTORIQUE .....	5
I.2. DEFINITION .....	6
I.3. PRINCIPE .....	7
I.4. METHODOLOGIE GENERALE D'UNE ETUDE QSAR .....	7
<i>I.4.1. Elaborer le modèle</i> .....	7
<i>I.4.2. Valider le modèle</i> .....	7
<i>I.4.3. Déterminer le domaine d'applicabilité du modèle</i> .....	8
I.5. DOCKING MOLECULAIRE .....	11
<i>I.5.1. Les étapes de docking moléculaire</i> .....	11
<i>I.5.2. Les interactions protéine-ligands</i> .....	13

## **CHAPITRE II : FLAVONOÏDES ..... 16**

II.1. GENERALITES .....	19
II.2. BIOSYNTHESE DES FLAVONOÏDES .....	19
II.3. STRUCTURE ET CLASSIFICATION .....	20
<i>II.3.1. Structure</i> .....	20
<i>II.3.2. Classification</i> .....	21
II.4. INTERETS THERAPEUTIQUES DES FLAVONOÏDES.....	22
<i>II.4.1. Activité antimicrobienne des flavonoïdes</i> .....	22
<i>II.4.2. Flavonoïdes vs les inflammations</i> .....	23
<i>II.4.6. Activité des flavonoïdes contre le cancer</i> .....	24
<i>II.4.7. Activité des flavonoïdes contre la cardiotoxicité, la peroxydation lipidiqueet l'atteinte hématologique</i> .....	24
<i>II.4.8. Rôle des flavonoïdes dans la protection des neurones</i> .....	25
<i>II.4.9. Rôle des flavonoïdes dans la protection oculaire</i> .....	25

## **CHAPITRE III:STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE ..... 26**

III.1. INTRODUCTION.....	30
III.2. DEFINITION .....	30
III.3. FACTEURS DE VIRULENCE DES STREPTOCOQUES.....	31
III.4. TRAITEMENT.....	31
III.5. STRUCTURE TRIDIMENSIONNELLE DE LA PDF .....	32
III.6. SITE ACTIF DE LA PDF ET POCHES D'INTERACTION AVEC LE SUBSTRAT .....	33
III.7. INHIBITEURS DE LA PDF.....	34
<i>III.7.1. Inhibiteurs de la PDF comme agents antibactériens</i> .....	34

## **CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION ..... 35**

IV.1. INTRODUCTION .....	36
IV.2. INHIBITION DE LA PDF DE <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i> PAR DIFFERENTS FLAVONOÏDES .....	36

<i>IV.2.1. Choix de la cible</i> .....	36
<i>IV.2.2. Choix des ligands</i> .....	38
<i>IV.2.3. Descriptions des ligands</i> .....	38
TABLEAU IV.1. LES FLAVONES POLYMETHOXYLEES .....	41
IV.3. ETUDE DES COMPLEXES LIGAND/PDF (2AIE) .....	42
<i>IV.3.1 Calcul de <math>\Delta G(bind)</math> des ligands</i> .....	42
<i>IV.3.2. Types d'interactions 2AIE/ ligands</i> .....	46
IV.4. ANALYSE DES DESCRIPTEURS EMPIRIQUES CALCULES.....	59
IV.5. INTERPRETATION DES RESULTATS .....	60
<b>CONCLUSION GENERALE</b> .....	<b>62</b>

## **RESUME**

Le présent travail s'articule autour de la recherche d'éventuels inhibiteurs antimicrobiens issus du métabolisme secondaire des plantes. Cette expérimentation visant à tester l'efficacité de 20 flavonoïdes vis-à-vis de *Streptococcus pneumoniae*, un microorganisme responsable des infections broncho-pulmonaires et oto-rhino-laryngologiques est réalisée grâce à une étude *in silico* en 2 étapes.

La première, effectuée par le biais du docking moléculaire, vise à prédire la structure 3D d'un complexe formé à partir de petites molécules et d'une enzyme afin d'évaluer le mode d'interactions établies entre les deux entités.

Dans ce contexte, ArgusLab 4.01 logiciel libre, est utilisé pour estimer l'affinité des flavonoïdes choisis vis-à-vis de la peptide déformylase (PDF), une enzyme essentielle à la survie des bactéries. ( $\Delta G_{\text{bind}}$ ), l'énergie libre de formation de chaque complexe est déduite.

La seconde, le SAR, consiste à trouver une corrélation entre les descripteurs moléculaires d'un groupe de composés et leur activité biologique. Leur estimation, grâce au logiciel en ligne Molinspiration, permet de déduire le caractère antibactérien des flavonoïdes testés.

D'après les résultats obtenus, toutes les molécules étudiées présentent des capacités d'inhibition vis-à-vis de la peptide déformylase. La chrysine se classe en première position.

**Mots clés :** Flavonoïdes, docking, QSAR, ArgusLab 4.01, Molinspiration, *Streptococcus pneumoniae*

## **ABSTRACT**

This work revolves around the search for possible antimicrobial inhibitors from secondary plant metabolism. This experiment aimed at testing the efficacy of 20 flavonoids against *Streptococcus pneumoniae*, a microorganism responsible for bronchopulmonary and otorhinolaryngological infections is carried out through a two steps *in silico* study.

The first, performed through molecular docking, aims to predict the 3D structure of a complex formed from small molecules and an enzyme in order to assess the interactions mode established between the two entities. In this context, ArgusLab 4.01 free software, is used to estimate the affinity of selected flavonoids for peptide deformylase (PDF), an enzyme essential for the bacteria survival. ( $\Delta G_{\text{bind}}$ ), the free energy of formation of each complex is deduced.

The second, SAR, is to find a correlation between the molecular descriptors of a group of compounds and their biological activity. Their estimation, using the online software Molinspiration, makes it possible to deduce the antibacterial nature of the flavonoids tested.

According to the results obtained, all the molecules studied exhibit inhibitory capacities against peptide deformylase. Chrysin ranks first.

**Keywords:** Flavonoids, docking, QSAR, ArgusLab 4.01, Molinspiration, *Streptococcus pneumoniae*