



Etude in-silico via docking moléculaire de l'inhibition de la xanthine oxydoréductase et du NADPH oxydase par la zéaxanthine et l'astaxanthine

Amamra Samra^{1,2*}, Kaabi Ilhem^{2*}, Hamla Meriem^{1,3}, Chafai Nadjib²

¹ Département des sciences de la matière, Faculté des sciences et de la technologie, Université Mohamed El-Bachir El-Ibrahimi de Bordj Bou Arréridj.

² Laboratoire d'électrochimie des matériaux moléculaires et complexes (LEMMC). Faculté de technologie. Université Ferhat Abbas Sétif-1, 19000, Algérie.

³ Laboratoire d'énergie et électrochimie du solide (LEES), Université Ferhat Abbas- Sétif-1- 19000, Algérie.

* Auteurs correspondants : tél 06 98 01 07 78 ; E-mail :

kaabi_ilh@yahoo.fr & samra.amamra@univ-bba.dz

Article history

Received December 2, 2024

Accepted for publication January 7, 2025

Résumé

La recherche en chimie et biologie ne peut actuellement se passer des outils informatiques pour traiter les données produites et optimiser ses avancées. L'un de ces outils est la modélisation moléculaire et plus précisément l'amarrage moléculaire (plus souvent connu sous le terme "docking"). Le docking moléculaire est principalement utilisé pour prédire et reproduire les complexes "protéines-ligands" en reconnaissant les différents types d'interactions.

Dans ce travail. Nous avons utilisé l'approche du docking moléculaire pour étudier et vérifier l'activité antioxydante de deux molécules « astaxanthine et zéaxanthine » en utilisant le logiciel de docking iGEMDOCK. Il consiste à vérifier l'interaction entre les deux enzymes : NADPH oxydase et la xanthine oxydase qui sont impliquées dans la production endogène des radicaux libres avec deux antioxydants puissants : la zéaxanthine et l'astaxanthine. Les résultats de notre approche in-silico ont prouvé que l'astaxanthine et la zéaxanthine ont une bonne affinité avec les deux enzymes.

Mots-clés : enzymes, inhibiteurs, docking moléculaire, score, NADPH, xanthine oxydase, zéaxanthine, astaxanthine.

1. Introduction

Le développement, au cours de ses dernières années, des moyens informatiques (ordinateurs puissants, logiciels etc.) a permis à la chimie de s'enrichir d'outils spécialement dédiés à la représentation des molécules et au calcul de différents paramètres. La conception in-silico a contribué à réduire les coûts et les délais associés à la découverte de médicaments en orientant plus rapidement la recherche expérimentale vers les composés optimaux [1,2].

La modélisation moléculaire est une approche scientifique multidisciplinaire: elle utilise des lois de la chimie, de la physique et de la biologie dans des programmes informatiques spécifiques afin de trouver la structure et les propriétés de composés chimiques et biochimiques (protéines, acides nucléiques, complexes moléculaires, solides, cristaux etc.). Elle permet d'étudier des systèmes complexes et de représenter leur comportement avec leur environnement [3]. La modélisation moléculaire s'est développée grâce à l'évolution de l'informatique qui a permis d'intégrer les concepts de chimie théorique dans les algorithmes et de développer des machines capables d'exécuter les lourds calculs demandés et de stocker les données générées [4,5]. Ces applications permettent l'étude au niveau atomique d'interactions entre deux entités moléculaires. Elles visent la prédiction de l'agencement le plus probable d'un ligand au sein de son récepteur en cherchant des orientations dans l'espace et des conformations qui favorisent la formation du complexe ligand-récepteur le plus stable [6]. Dans ce cadre, des techniques telles que le docking moléculaire et le criblage virtuel ont apporté un complément précieux au processus expérimental coûteux en temps et en argent.

Dans ce contexte l'objectif de notre travail est l'étude in silico le mécanisme d'inhibition des enzymes NADPH oxydase et la xanthine oxydoréductase par deux antioxydants la zéaxanthine et l'astaxanthine. En utilisant les logiciels iGEMDOCK et Discovery studio 2016. Cette étude comprend la connaissance:

- Du site actif de la protéine dans lequel chaque ligand est placé.
- Des distances des interactions formées entre les ligands et les acides aminés de la protéine.
- Des types des interactions entre les ligands et les enzymes et leurs énergies.

2. Docking moléculaire

2.1. Préparation des enzymes

La structure cristalline des enzymes (NADPH Oxydase et la xanthine oxydoréductase) a été téléchargée sous l'extension format **PDB** à partir de la base de données **Protéine Data Bank** (www.rcsb.org/pdb) en utilisant les codes d'accès (50OX, 3B9J) respectivement, les structures

(3D) tridimensionnelles des enzymes trouvés sont montrées dans la figure suivante :

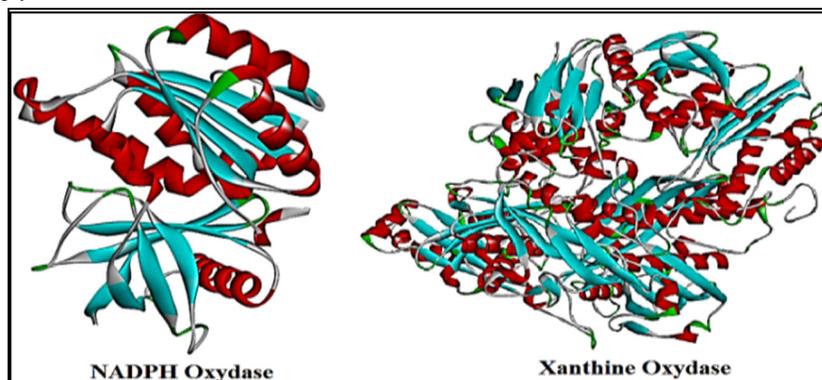


Figure 1. La structure tridimensionnelle des enzymes : NADPH Oxydase et xanthine oxydoréductase

.2.2. Préparation des ligands

Les ligands utilisés dans ce travail (l'astaxanthine et la zéaxanthine) sont des dérivés du β -carotène. La figure.2 représente les structures tridimensionnelles optimisées des ligands étudiés en format (PDB).

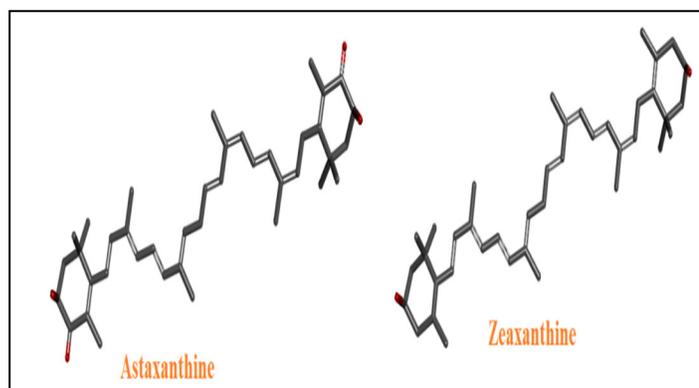


Figure 2. Structure tridimensionnelle des ligands.

2.3. Etude de l'interaction entre les ligands et les enzymes

2.3.1. NADPH oxydase avec l'astaxanthine et la zéaxanthine

La figure suivante représente les meilleures poses d'interactions des complexes NADPH-oxydase-astaxanthine et NADPH-oxydase-zéaxanthine.

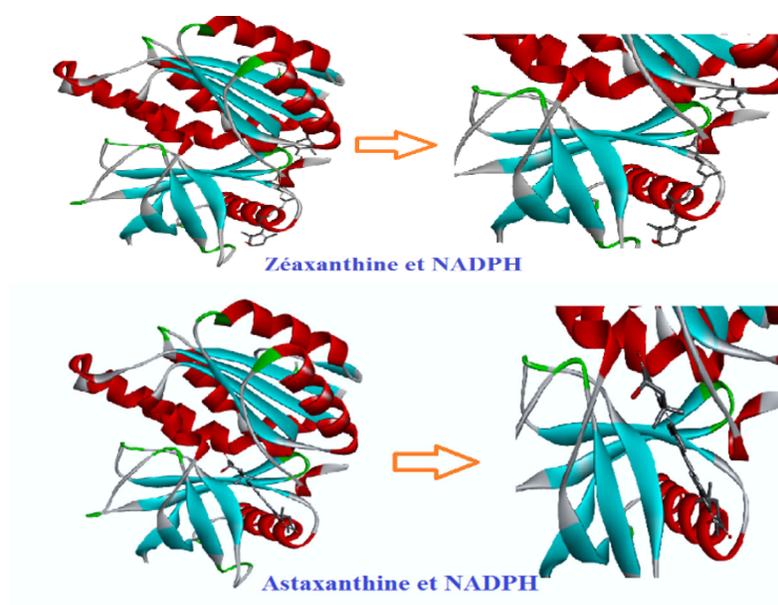


Figure 3. Illustration de meilleures poses (amarrées) d'interactions des ligands étudiés avec le NADPH oxydase.

a- Astaxanthine avec le NADPH oxydase

La **figure 4** représente le diagramme d'interactions en 2D de l'astaxanthine avec le NADPH oxydase.

L'examen de cette figure montre les informations suivantes :

- ❖ Des forces de VDW avec les acides aminés : TRP A483, THR A484, ASN A692, GLU A691.
- ❖ Une liaison Pi-sigma avec l'acide aminé : TRP A695.
- ❖ Des liaisons alkyle et Pi-alkyle avec les aminoacides : HIS A459, PHE A461, VAL A480, PRO A460, PRO A694, PHE A693, TRP A695, ARG A689, PRO A521, LYS A690.

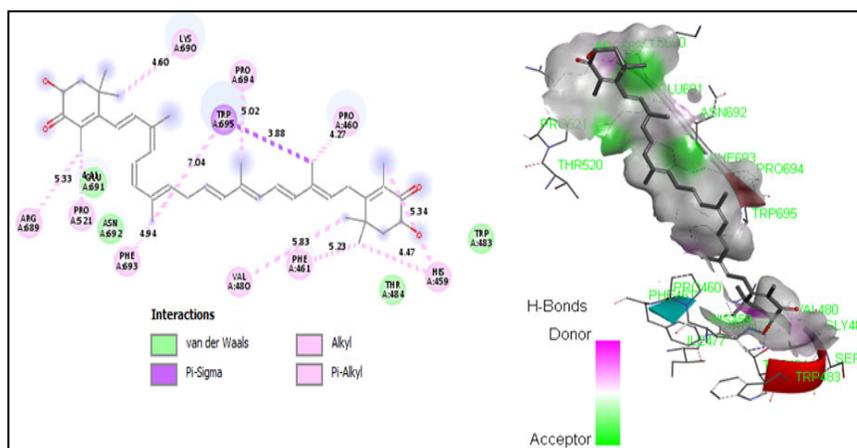


Figure 4. Diagramme d'interactions en 2D et 3D entre l'astaxanthine et le NADPH oxydase.

L'analyse visuelle de la **figure.4** montre que l'astaxanthine forme 16 liaisons avec le NADPH oxydase:

- ❖ **04 liaisons** de type **VDW** avec: TRP A483, TRH A484, ASN A692, GLU A691.
- ❖ **11 liaisons (alkyle et Pi-alkyle)** se forment entre les radicaux méthyles (-CH₃) et les aminoacides du site actif:

-CH₃ du **C2** du cycle (6S)-6-hydroxy-3]-2,4,4-trimethyl-1-cyclohex-2-enone du ligand et le résidu HIS A459 du site actif de l'enzyme avec une longueur de liaison de 5.34A°.

-CH₃ du **C4** du cycle (6S)-6-hydroxy-3]-2,4,4-trimethyl-1-cyclohex-2-enone du ligand et les résidus HIS A459, PHE A461 et VAL A480 du site acif de l'enzyme qui ont des distances de 4.47A°, 5.23 A° et 5.83A° respectivement.

-CH₃ du **C3** du radical 3,7,12,16-tetramethyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl du ligand et le résidu PRO A460 du site actif de l'enzyme avec une distance de 4.27A°.

-CH₃ du **C7** du radical 3,7,12,16-tetramethyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl du ligand et le résidu PRO A694 du site actif de l'enzyme avec une longueur de liaison de 5.02A°.

-CH₃ du **C12** du radical 3,7,12,16-tetramethyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl du ligand et les résidus PHE A693 et TRP A695 du site actif de l'enzyme avec des distances de 4.94A° et 7.04A°

respectivement.

-CH₃ du C2 du radical -4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-3-oxo-1-cyclohexenyl du ligand et les résidus ARG A689 et PRO A521 du site actif de l'enzyme avec des longueurs des liaisons de 5.33Å° et 4.41Å° respectivement.

-CH₃ du C6 du radical -4-hydroxy-2, 6,6-trimethyl-3-oxo-1-cyclohexenyl du ligand et le résidu LYS A690 du site actif de l'enzyme avec une longueur de liaison de 4.60Å°.

- ❖ Une **liaison Pi-sigma** se forme entre -CH₃ du C3 du radical 3, 7, 12,16-tetramethyloctadeca-1,3, 5, 7, 9, 11, 13, 15,17-nonaenyl du ligand et le résidu TRP A695 du site acif de l'enzyme avec une distance de 3.88Å°.

Comme le montre la **figure.4** (la visualisation des interactions en 3D), les zones vertes représentent les régions accepteuses, tandis que les zones roses représentent les régions donneuses. Il a été révélé que l'interaction du complexe inhibiteur-récepteur calculée théoriquement a donné des résultats satisfaites, pour l'astaxanthine, on trouve que les fonctions cétone et alcool possède une zone rose et les radicaux méthyles possèdent des zones vertes.

b- Zéaxanthine avec le NADPH oxydase

La **figure 5** représente le diagramme d'interactions en 2D de la zéaxanthine avec le NADPH oxydase, l'examen de cette figure montre :

- ❖ Des liaisons de VDW avec les acides aminés : SER A425, GLY A537, GLU A574, PHE A461, PHE A447, TRP A458, GLU A574.
- ❖ Des liaisons d'hydrogène avec les aminoacides : ARG A573, ASN A572.
- ❖ Une liaison électrostatique avec l'acide aminé : TRP A580.
- ❖ Des liaisons de type alkyle et Pi-alkyle avec les aminoacides : ALA A577, ILE A538, ARG A573, LEU A696, TRP A695, VAL A480, ARG A478, PRO A460, HIS A459.

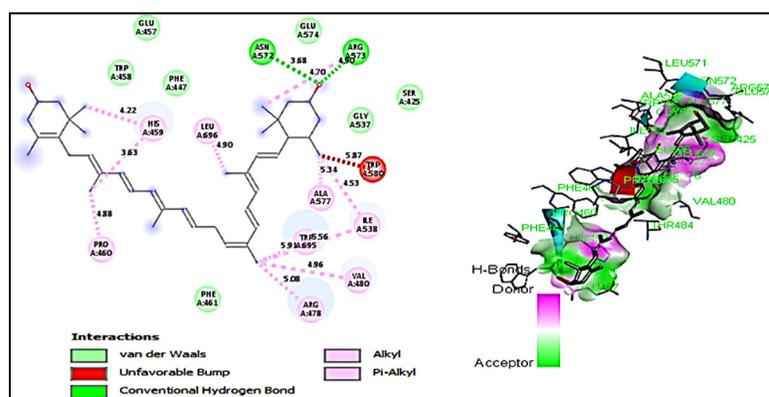


Figure 5. Diagramme d'interactions en 2D et 3D de la zéaxanthine avec le NADPH oxydase.

L'analyse visuelle de la **figure.5** montre que la zéaxanthine forme globalement 21 liaisons avec le récepteur NADPH oxydase:

- ❖ Une **interaction électrostatique** entre le groupement (-CH₃) du C3 du cycle 3,5,5-triméthyl-cyclohex-3-én-1-ol et le résidu TRP A580 du site actif de l'enzyme avec une distance de 5.87Å.
- ❖ 7 interactions de type de **VDW** avec les résidus: SER A425, GLY A537, GLU A574, PHE A461, PHE A447, TRP A458, GLU A574.
- ❖ 12 liaisons de type **Pi-alkyle** et **alkyle** se forment entre les groupements (-CH₃) et les résidus aminoacides de l'enzyme:
 - CH₃ du C3 du cycle 3,5,5-triméthyl-cyclohex-3-én-1-ol du ligand et les résidus ALA A577 et ILE A538 avec des distances de 5.34Å° et 4.53Å° respectivement.
 - CH₃ du C5 du cycle 3,5,5-triméthyl-cyclohex-3-én-1-ol du ligand et le résidu ARG A573 avec une distance de 4.70Å°.
 - CH₃ du C3 du radical -3,7,12,16-tétraméthyl-octadéca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaényl du ligand et le résidu LEU A696 du site actif de l'enzyme avec une longueur de liaison de 4.90Å°.
 - CH₃ du C7 du radical -3,7,12,16-tétraméthyl-octadéca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaényl du ligand et les résidus TRP A695, VAL A480, ARG A478 et ILE A538, du site actif de l'enzyme avec des longueurs des liaisons de 5.91Å°, 4.96Å°, 5.08Å° et 5.56Å° respectivement.
 - CH₃ du C16 du radical -3,7,12,16-tétraméthyl-octadéca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaényl du ligand et les résidus PRO A460 et HIS A459 du site actif de l'enzyme avec des longueurs des liaisons de 4.88Å° et 3.63Å° respectivement.

-CH₃ du **C6** du radical -18-(4-hydroxy-2,6,6-triméthyl-1-cyclohexényl du ligand et le résidu HIS A459 du site actif de l'enzyme avec une longueur de liaison de 4.22Å°.

- ❖ **2 liaisons d'hydrogènes** entre l'**O** du **C1** du cycle 3,5,5-triméthyl-cyclohex-3-én-1-ol du ligand et les résidus ARG A573 et ASN A572 avec des distances de 4.90Å° et 3.68Å° respectivement.

D'après le diagramme 3D, on observe que:

- ❖ Les groupes -OH des cycles sont entourées par des zones en couleur rose ceci montre leurs pouvoirs donneurs.
- ❖ Les groupements alkyles sont entourés par des zones vertes ce qui indique leurs pouvoirs accepteurs.

2.3.2. Les énergies des liaisons entre les ligands et le NADPPH oxydase

La distribution d'énergie des inhibiteurs étudiés entre les forces de van der Waals, la liaison hydrogène et les interactions électrostatiques sont présentée dans le **tableau.1**.

Tableau 1: Résultats de score du récepteur NADPH oxydase avec les ligands.

NADPH oxydase			
	EvdW Kcal/mol	E H-bond Kcal/mol	E IEI Kcal/mol
Ligand 01(zéaxanthine)	-94.97	-6	0
Ligand 02(astaxanthine)	-96.91	-4.22	0
Energie totale Kcal/mol			
Ligand 01(zéaxanthine)	-100.97		
Ligand 02(astaxanthine)	-101.13		

EvdW : energie de van der Waals, **EH-bond** : energie des liaisons d'hydrogène, **EIEI**: energie d'interaction électrostatique.

Les calculs d'amarrage (**figure 6** et **tableau 1**) ont conduit aux résultats suivants : le ligand astaxanthine possède les interactions de van der Waals les plus fortes (EvdW = -96.91 kcal/mol), tandis que la zéaxanthine a montré l'énergie de liaison hydrogène la plus élevée (EH-

bond = -6 kcal/mol). Ainsi l'astaxanthine présente la valeur la plus basse d'énergie de la liaison dans les interactions moléculaires (-101.13 kcal/mol) avec le NADPH oxydase ce qui indique que cet inhibiteur a une **meilleure affinité et réactivité** vis-à-vis de cet enzyme plus que de la zéaxanthine (-100.97 Kcal/mol).

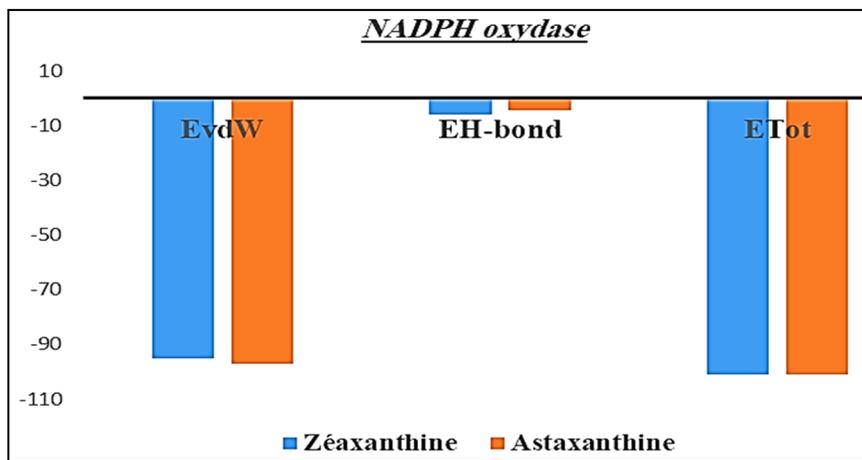


Figure 6. Histogramme représente les énergies d'interaction du récepteur NADPH oxydase avec les ligands.

2.3.3. La xanthine oxydoréductase avec l'astaxanthine et la zéaxanthine

La figure suivante représente les meilleures poses d'interactions des complexes xanthines oxydoréductase-astaxanthine et xanthine oxydoréductase-zéaxanthine:

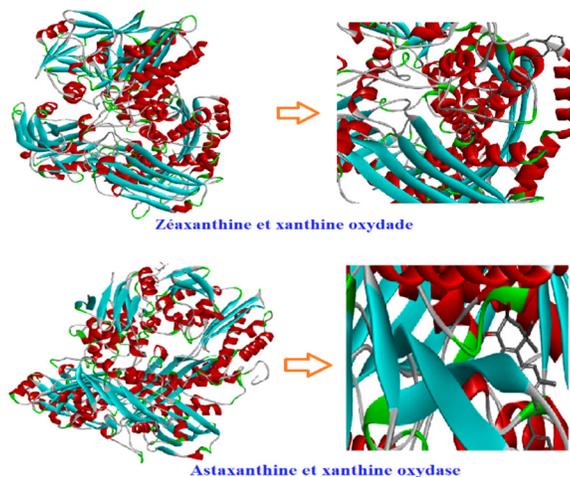


Figure 7. Illustration de meilleures poses d'interactions des ligands étudiés avec la xanthine oxydoréductase.

c- Astaxanthine avec la xanthine oxydoréductase

D'après la **figure 8**, on remarque que l'astaxanthine se lie avec la xanthine oxydoréductase, en formant les interactions suivantes :

- ❖ Des interactions de type de **VDW** avec les acides aminés: GLU B291, ASN B288, GLN A62, THR B311, SER B307, SER B344, SER B306, PHE A68, SER A123, THR A126, ALA A142, ASN A130.
- ❖ Une liaison électrostatique avec l'acide aminé: ALA B289.
- ❖ Des liaisons de type alkyle avec les acides aminés: LEU A61, LYS B310, ILE A66, LYS AB340, LEU A127.
- ❖ Une liaison d'hydrogène avec le résidu SER A69.

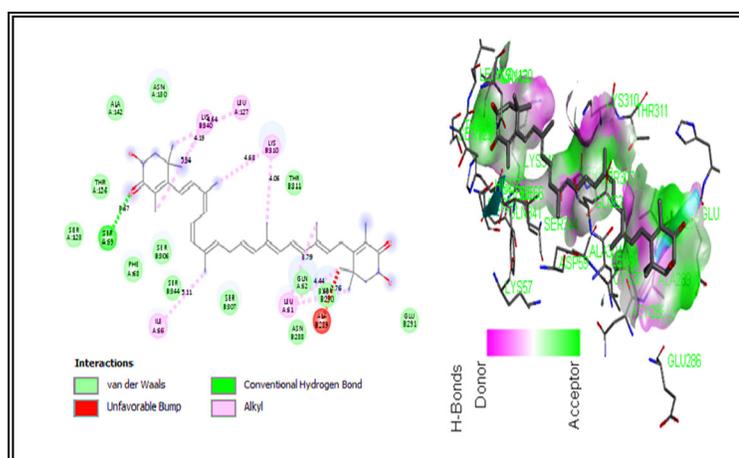


Figure 8. Diagramme d'interactions en 2D et 3D de l'astaxanthine avec la xanthine oxydoréductase.

L'analyse visuelle de la **figure.8** montre que l'astaxanthine forme 23 liaisons de différents types avec la xanthine oxydoréductase :

- ❖ **12 liaisons** de type **VDW** avec des résidus : GLU B291, ASN B288, GLN A62, THR B311, SER B307, SER B344, SER B306, PHE A68, SER A123, THR A126, ALA A142, ASN A130.
- ❖ **09 liaisons alkyles** se forment entre les groupements méthyl (-CH₃) et les aminoacides du site actif :

-CH₃ du **C4** du cycle (6S)-6-hydroxy-3]-2,4,4-triméthyl-1-cyclohex-2-enone du ligand forme deux liaisons avec le résidu LEU A61 de site actif de l'enzyme avec des longueurs des liaisons de 4.44Å° et 2.76Å°.

-CH₃ du **C3** du radical -3,7,12,16-tétraméthyl-octadéca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl du ligand et le résidu LEU A61 de site actif

de l'enzyme avec une distance de 3.79Å°.

-CH₃ du C7 du radical -3,7,12,16-tetramethyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl du ligand et le résidu LYS B310 du site actif de l'enzyme avec une longueur de liaison de 4.06Å°.

-CH₃ du C12 du radical -3,7,12,16-tetramethyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl du ligand et le résidu ILE A66 du site actif de l'enzyme avec une distance de 5.11Å°.

-CH₃ du C16 du radical -3,7,12,16-tetramethyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl du ligand et le résidu LYS B310 du site actif de l'enzyme avec une longueur de liaison de 4.68Å°.

-CH₃ du C2 du radical -4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-3-oxo-1-cyclohexenyl du ligand et le résidu LYS B340 de site actif de l'enzyme avec une longueur de liaison de 5.34Å°.

-CH₃ du C6 du radical -4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-3-oxo-1-cyclohexenyl du ligand et les résidus LEU A127 et LYS B340 de site actif de l'enzyme avec des longueurs des liaisons de 4.64Å° et 4.19Å° respectivement.

- ❖ Des **interactions électrostatiques** se forment entre le groupe -CH₃ du C4 du cycle (6S)-6-hydroxy-3]-2,4,4-trimethyl-1-cyclohex-2-enone du ligand et le résidu ALA B289 de l'enzyme avec une distance de 2.76Å°.
- ❖ Une **liaison d'hydrogène** entre le groupement **cétone** du radical -4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-3-oxo-1-cyclohexenyl du ligand et le résidu SER A69 de site actif de l'enzyme avec une longueur de liaison de 3.67Å°.

Selon la **figure 8** (la visualisation des interactions en 3D), on observe que :

- ❖ L'atome de l'oxygène de la fonction cétone entourée par une zone de couleur verte, ce qui indique leurs effets accepteurs et crée une liaison hydrogène avec SER A69.
- ❖ Les groupes méthyles sont entourés par une zone de couleur rose, ce qui montre donc leurs pouvoirs donneurs.
- ❖ L'atome d'oxygène du groupe (OH) du cycle agit comme un donneur.

d- Zéaxanthine avec la xanthine oxydoréductase

D'après la **figure.9**, on remarque que la zéaxanthine se lie avec la xanthine oxydoréductase en formant :

- ❖ Une liaison d'hydrogène avec l'acide aminé: SER C731.

- ❖ Des interactions de VDW avec les acides aminés: VAL C730, PHE C1294, GLU C1292, ASN C1289, THR C1286, ARG C1282, ASN C1287, ASN C1288, TRP C1328.
- ❖ Des liaisons alkyles avec les acides aminés : LEU C1293, CYS C1325, PRO C1327.

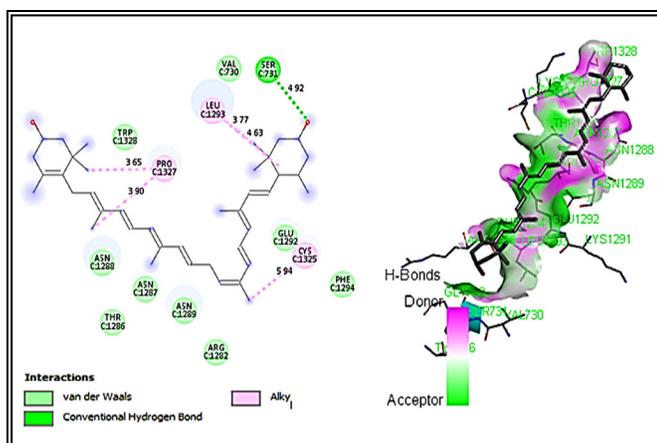


Figure 9. Diagramme d'interactions en 2D et 3D de la zéaxanthine avec la xanthine oxydoréductase.

L'analyse visuelle de la **figure.9** montre que le zéaxanthine se forme 15 liaisons avec le récepteur xanthine oxydoréductase :

- ❖ **9 interactions VDW** avec les aminoacides : VAL C730, PHE C1294, GLU C1292, ASN C1289, THR C1286, ARG C1282, ASN C1287, ASN C1288, TRP C1328.
- ❖ **Une liaison d'hydrogène** entre le groupement hydroxyde du cycle 3,5,5-triméthyl-cyclohex-3-én-1-ol du ligand et le résidu SER C731 avec une distance de. 4.92Å°.
- ❖ **5 liaisons alkyles** des groupements -CH₃ réparties comme suit :
 - CH₃ du C3 du cycle 3,5,5-triméthyl-cyclohex-3-én-1-ol du ligand et le résidu LEU C1293 avec une distance de 3.77 Å°.
 - CH₃ du C5 du cycle 3,5,5-triméthyl-cyclohex-3-én-1-ol du ligand et le résidu LEU C1293 avec une distance de 4.63Å°.
 - CH₃ du C7 du radical -3,7,12,16-tétraméthyl-octadéca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaényl du ligand et le résidu CYS C1325 du site actif de l'enzyme avec une longueur de liaison de 5.94Å°.
 - CH₃ du C16 du radical -3,7,12,16-tétraméthyl-octadéca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaényl du ligand et le résidu PRO C1327 du site actif de l'enzyme avec une longueur de liaison de 3.90Å°.

-CH₃ du **C6** du radical -18-(4-hydroxy-2,6,6-triméthyl-1-cyclohexényl du ligand et le résidu PRO C1327 du site actif de l'enzyme avec une longueur de liaison de 3.65Å°.

Selon la figure.9 (la visualisation tridimensionnelle des interactions en 3D), on observe que :

- ❖ Le groupe (OH) du cycle agit comme un donneur.
- ❖ Les groupements méthyles sont entourés par des régions de couleur verte, ce qui représente donc des sites accepteurs.

2.3.4. Les énergies des liaisons entre les ligands et la xanthine oxydoréductase

La distribution de l'énergie sur les différents types d'interaction (les liaisons d'hydrogène, les forces de Van Der Waals et les interactions électrostatiques) des complexes astaxanthine-xanthine oxydoréductase et zéaxanthine-xanthine oxydoréductase sont reportés dans le **tableau 2**.

Tableau 2. Résultats de score du récepteur de la xanthine oxydase avec les ligands.

Xanthine oxydoréductase			
	EvdW (Kcal/mol)	EH-bond (Kcal/mol)	EIEI (Kcal/mol)
Ligand 01(zéaxanthine)	-82.13	-2.50	0
Ligand 02(astaxanthine)	-103.79	-6.00	0
Energie totale (Kcal/mol)			
Ligand 01(zéaxanthine)	-84.63		
Ligand 02(astaxanthine)	-109.79		

EvdW : energie de van der Waals, **EH-bond** : energie des liaisons d'hydrogène, **EIEI**: energie d'interaction électrostatique.

Comparant les valeurs obtenues de l'énergie de liaison des ligands étudiés (**figure 10**), nous observons que l'astaxanthine présente la valeur la plus basse d'énergie dans les interactions avec la xanthine oxydase (-109.79 Kcal/mol), ce qui indique leur **meilleure affinité** et leur **meilleure stabilité vis-à-vis** de ce récepteur, que ce formé pour la zéaxanthine (-84.63 Kcal/mol). Et par conséquent l'astaxanthine a **une meilleure efficacité** et une **bonne**

activité inhibitrice vis-à-vis de la xanthine oxydase.

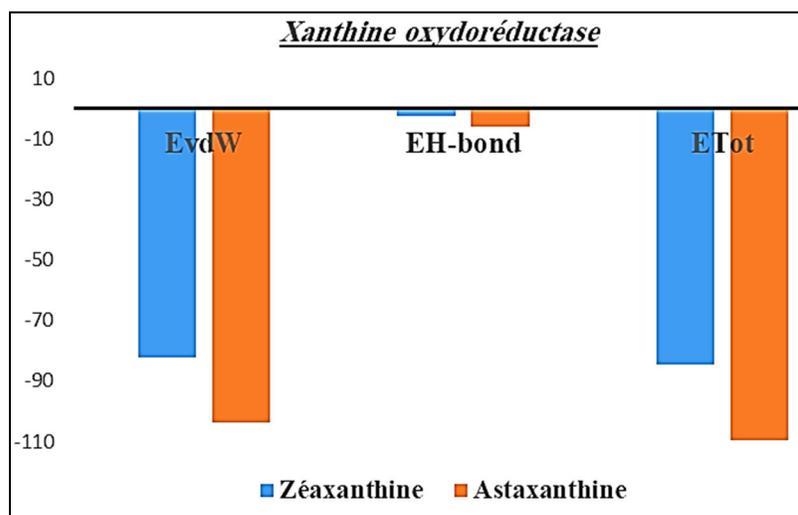


Figure 10. Histogramme représente les énergies d'interaction du récepteur xanthine oxydase avec les ligands.

3. résultats et discussion

Les enzymes sont des molécules bien plus grandes que leurs substrats. Leur taille varie de 62 résidus à plus de 2 000 résidus. Seule une toute petite partie de l'enzyme est directement impliquée dans la catalyse, ce qu'on appelle le site catalytique. Ce dernier est situé à proximité d'un ou plusieurs sites de liaison, au niveau desquels les substrats sont liés et orientés afin de permettre la catalyse de la réaction chimique. Le site catalytique et les sites de liaison forment le site actif de l'enzyme. Le reste de la protéine sert à maintenir la configuration du site actif et à y générer les conditions optimales pour le déroulement de la réaction.

Le site actif est constitué d'un petit nombre d'acides aminés qui le plus souvent ne sont pas contigus dans l'enchaînement de la chaîne polypeptidique. Ces acides aminés sont caractérisés par une chaîne latérale dont à la fois la nature chimique (groupement ionisable) et la structure (encombrement stérique) sont spécifiquement adaptés à la reconnaissance du substrat.

Les enzymes doivent tout d'abord se lier à leurs substrats avant de pouvoir catalyser toute réaction chimique. Les enzymes sont plus ou moins spécifiques en ce qui concerne à la fois les substrats auxquels elles peuvent se lier et les réactions qu'elles sont susceptibles de catalyser. Cette spécificité résulte de la configuration de leurs sites de liaison, qui sont des

poches présentant une complémentarité de forme ainsi que de distribution spatiale des charges électriques et des propriétés hydrophile/hydrophobe par rapport à celles du substrat. Les enzymes peuvent ainsi faire la différence entre des molécules très semblables, ce qui assure leur chimiosélectivité, leur régiosélectivité et leur stéréospecificité [7,8].

A partir des résultats présentés ci-dessus, on observe que lorsque le ligand (astaxanthine /zéaxanthine) est attaché avec leur site actif il forme des liaisons de type: les liaisons d'hydrogènes, les liaisons de van der Waals, les interactions électrostatiques...). Mais nous avons remarqué que les interactions de van der Waals ont les valeurs de l'énergie la plus négative, ce qui montre que ce type d'interactions est les plus dominantes parmi les interactions existantes

Par l'analyse des résultats obtenus on remarque que les ligands étudiés réagissent d'une manière différente avec les deux enzymes (NADPH oxydase et la xanthine oxydase), ce qui explique la sélectivité des enzymes c'est-à-dire leurs modes d'actions sont basés sur la reconnaissance spécifique du substrat par un domaine particulier chez les enzymes (site actif ou site catalytique). Ainsi l'activité enzymatique est liée à la structure tertiaire de l'enzyme, et notamment à celle du site actif.

De plus la molécule de l'astaxanthine (super antioxydant, le plus puissant des caroténoïdes dans le combat des radicaux libres) a révélé une grande affinité (donc une bonne stabilité et une grande force inhibitrice) *vis-à-vis* les deux catalyseurs enzymatiques par rapport à la zéaxanthine, cette réactivité est due principalement à la variation de la structure.

Donc cette étude apporte des informations sur les mécanismes moléculaires impliqués dans l'activité réductrice de la xanthine oxydase et de la NADPH oxydase *vis-à-vis* de la zéaxanthine et de l'astaxanthine. Elle montre l'importance de la structure moléculaire de ce caroténoïde pour son action biologique et son potentiel thérapeutique.

4. Conclusion

Ce travail qui est axé sur la modélisation moléculaire par docking, a pour but essentiel d'étudier des interactions de nouveaux inhibiteurs sur le NADPH oxydase et la xanthine oxydase, cibles enzymatiques impliquées dans les phénomènes de la production endogène des radicaux libres (facteurs potentialisant l'apparition de très nombreuses maladies tels le diabète, la maladie d'alzheimer, les rhumatismes et les maladies cardiovasculaires.....etc).

Pour mieux comprendre ce phénomène, nous avons focalisé notre discussion sur deux paramètres :

- L'énergie score formée par le complexe Enzyme-Substrat.
- Les interactions moléculaires (non-covalentes) existantes entre ces deux enzymes étudiées et les inhibiteurs (astaxanthine et zéaxanthine).

Ces deux paramètres sont utilisés pour expliquer la formation des complexes (Enzyme-Substrat). L'étude de docking moléculaire a révélé que les deux ligands ont des propriétés inhibitrices, ceci justifier par la présence des différents types d'interactions et en plus le ligand de l'astaxanthine possède la plus basse énergie de score par rapport à la zéaxanthine.

5. Références

- [1] W. F. van Gunsteren, H. J. Berendsen. Computer Simulation of Molecular Dynamics: Methodology, Applications, and Perspectives in Chemistry. Angewandte Chemie International Edition, 29: 992-1023. 1990.
- [2] A. R. Leach, Molecular Modelling: Principles and Applications, Longman, 1996.
- [3] A. R. Leach Molecular Modelling: Principles and Applications Prentice Hall (Pearson Education), Harlow. 2001.
- [5] H. Toulhoat. Modélisation moléculaire. Bases théoriques : des propriétés microscopiques aux propriétés macroscopiques. Techniques de l'ingénieur J 1-13. 2007.
- [6] G. Warren, C.W. Andrews, A.M. Capelli, B. Clarke et al. A critical assessment of docking programs and scoring functions, *J. Med. Chem.*, 49: 5912-5931, 2006.
- [7] S. Smith. The animal fatty acid synthase: one gene, one polypeptide, seven enzymes. *The FASEB Journal*, 8: 1248-1259. 1994.
- [8] K.E. Jaeger, T. Eggert. Enantioselective biocatalysis optimized by directed evolution. *Current Opinion in Biotechnology*, 15: 305-313. 2004.