

---

# Stratégies théoriques pour l'étude d'un métabolite impliqué dans la biosynthèse des flavonoïdes

Julien Diharce<sup>\*1</sup>, Sébastien Fiorucci<sup>1</sup>, Jérôme Golebiowski<sup>1</sup>, and Serge Antonczak<sup>†1</sup>

<sup>1</sup>Institut de Chimie de Nice (ICN) – CNRS : UMR7272, Université Nice Sophia Antipolis [UNS],  
Université Nice Sophia Antipolis (UNS) – Faculté des Sciences Parc Valrose 28 Avenue Valrose 06108  
Nice cedex 2, France

## Résumé

Dans tous les systèmes vivants, la concentration des entités biologiques fonctionnelles (protéines, enzymes, peptides...) est très élevée. Les phénomènes de diffusion peuvent provoquer leur mise en contact, induisant l'apparition d'ensembles structurellement complexes, pouvant exister suffisamment longtemps pour permettre l'émergence de nouveaux systèmes fonctionnels.

Il est désormais reconnu que la création de tels complexes, appelés métabolites, constitue le cœur des mécanismes impliqués dans la biosynthèse de molécules naturelles. Le produit d'une réaction enzymatique devient le substrat de l'enzyme suivante en faisant simplement un "saut" d'un site actif à l'autre, diminuant grandement les temps de diffusion lors du processus global ainsi que l'énergie perdue lors des phénomènes de désolvatation. L'effet catalytique général est ainsi optimisé. De récents travaux mettent en avant la formation d'un tel complexe supramoléculaire, composé d'enzymes en interaction, et impliqué dans la production de flavonoïdes, molécules naturelles antioxydantes dont font partie les anthocyanes et les proanthocyanidines.

Notre but est de simuler les différents phénomènes qui ont lieu au sein de ce complexe : les transformations chimiques, l'entrée/sortie des substrats/produits dans les sites actifs, le transfert de composé d'une enzyme à l'autre... De nombreuses méthodes théoriques ont été utilisées pour résoudre les mécanismes et les interactions à différents niveaux de complexité. Des méthodes de docking protéine-protéine nous permettent de reconstruire la structure des complexes multi-enzymatiques tandis que des procédures de dynamique moléculaire permettent une description fine des interactions entre substrat, cofacteur et enzyme. Enfin, des méthodes de QM/MM sont employées pour la caractérisation des mécanismes enzymatiques. Nous présenterons ainsi nos résultats impliquant trois enzymes intervenant dans la biosynthèse des flavonoïdes : la dihydroflavonol-4-reductase (DFR), la leucoanthocyanidin reductase (LAR) et la flavonoïde-3'-hydroxylase (F3'H). Sera détaillé un premier modèle de complexe supra-enzymatique mettant en jeu ces trois enzymes, ainsi qu'une première analyse des propriétés d'un tel assemblage moléculaire.

**Mots-Clés:** QM/MM, Docking protéine, protéine, Dynamique Moléculaire, Métabolite: Flavonoïdes

---

<sup>\*</sup>Intervenant

<sup>†</sup>Auteur correspondant: Serge.Antonczak@unice.fr