

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الخلوية والجزيئية

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Biochimie Appliquée*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Conception *in silico* de nouveaux inhibiteurs de l'alpha
glucosidase (α -GLY) pour lutter contre le Diabète de type 2**

Présenté par : GHERIES Samiha Imane

Le 23/06/2022

GOURMIT Adra

Jury d'évaluation :

Encadreur : M^{elle} GUENDOUZE Assia (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 1 : Mr CHIKHI Abdelouahab (Professeur - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2 : M^{me} TENIOU Soumia (MAA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire
2021 - 2022

« *Remerciements* »

Nous tenons tout d'abord à remercier **ALLAH**, le tout puissant de nous avoir donné le courage, la volonté et la patience pour achever ce travail de recherche.

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce à l'aide de plusieurs personnes à qui nous voudrions témoigner toute notre gratitude.

Nos remerciements les plus profonds et les plus vifs vont à notre rapporteuse **M^{elle} GUENDOUZE A.** Maitre de Conférences B à l'université Frères Mentouri Constantine 1, pour ses précieux conseils et son suivi tout au long de notre parcours. Son sens élevé du devoir, le fait d'être toujours à l'écoute ainsi que sa rigueur scientifique imposent l'estime et le respect.

Nous exprimons nos profonds remerciements aux membres de notre jury : **M^r. CHIKHI A.** Professeur à l'université Frères Mentouri Constantine 1, nous sommes très honorés de l'avoir comme président du jury de notre mémoire.

Nous remercions vivement **M^{me} TENIOU S.** Maitre assistante A à l'université Frères Mentouri Constantine 1 d'avoir eu l'amabilité de bien vouloir examiner ce travail.

Nous ne pouvons pas oublier de remercier chaleureusement **M^r MOKRANI E.H.** Maitre de conférences B à l'université Frères Mentouri Constantine 1 pour ses aides infaillibles durant notre stage de fin d'étude.

Un grand merci à toutes les personnes ayant participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.





Dédicace

J'ai le plaisir de dédier ce modeste travail

A Ceux qui sont mon exemple de la réussite, qui m'ont donné de l'amour, de la tendresse, du soutien et de la force, symbole de courage et de la volonté, mes très chers parents que j'ai tant aimé, et qui ont guidé mes pas, et là aujourd'hui, je leurs doit d'être la personne que je suis devenue, que dieu les gardent pour moi.

A mon très cher frère Hicham de m'avoir comprise et soutenu dans mes moments difficiles

A mes chères sœurs NAHLA et INES et la petite SCFJA pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.

A tous mes amies et collègues que j'ai vécues avec eux des beaux moments qui m'ont toujours encouragé et crus en moi.

Je dédie ce modeste travail aussi

A mon cher binôme ADRA et sa famille.

A tous ce qui m'ont aidée de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.

Imane



Dédicace

J'ai le plaisir de dédier ce modeste travail

A mon très cher père,

Aucune dédicace ne serait témoin de mon profond amour, mon immense gratitude et mon plus grand respect, car je ne pourrais jamais oublier la tendresse et l'amour dévoués depuis mon enfance.

A ma très chère mère,

Ma raison d'être et lanterne qui éclaire mon chemin, quoi que je fasse ou que je dise, je ne serai point de te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

A ma tante Hassina et son mari Hakim

Merci pour votre hospitalité, générosité et soutien durant mes années universitaires.

A la mémoire de mes grands-parents maternel

J'aurais souhaité votre présence en ce moment pour partager ma joie.

A tous mes oncles Salah, Rabah, Sebti et Mohamed et leurs épouses pour leur soutien moral.

A mes tantes Rachida, Nassima et Khadidja et leurs maris pour leur amour infini et leur soutien infaillible.

A tous mes cousins et cousines et tout membre de la famille.

A ma très chère binôme Imane et sa famille.

Je ne peux oublier de remercier chaleureusement mes très chers amis et collègues pour leurs soutiens, leurs aides et leurs présences.

Adra

Sommaire

Liste des acronymes

Liste des annexes

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

Revue bibliographique

Chapitre I : Diabète de type 2.

1. Définition du diabète type 2	3
2. Complications du diabète type 2	3
2.1. Complications chroniques.....	3
2.1.1. Microangiopathie	3
2.1.1.1. Rétinopathie	3
2.1.1.2. Néphropathie	4
2.1.1.3. Neuropathie	4
2.1.2. Macroangiopathie	4
2.2. Complications aiguës	5
2.2.1. Hypoglycémie	5
2.2.2. Coma hyperosmolaire	5
2.2.3. Cétacidose	5
3. Epidémiologie	6
4. Physiopathologie	6
4.1. Insulino-résistance	6

4.2. Insulino-sécrétion.....	7
5. Diagnostic.....	8
6. Traitement	8

Chapitre II : Enzyme α -glucosidase.

1. Généralités.....	9
2. Mécanisme d'hydrolyse	9
3. Structure de l'enzyme.....	10
4. Site actif de l'enzyme	12
5. Inhibiteurs de l'alpha glucosidase	14
5.1 Inhibiteurs à utilisation clinique	15
5.1.1. Acarbose.....	15
5.1.2. Miglitol.....	15
5.2. Mode d'action des inhibiteurs.....	15
5.3. Propriétés pharmacocinétique des inhibiteurs	16
5.4. Indication et effets secondaires des inhibiteurs	16
5.5. Inhibiteurs d'origine naturelle	16

Chapitre III : Docking moléculaire.

1. Introduction	18
2. Définition	18
3. Etapes de docking moléculaire.....	18
4. Outils de docking moléculaire.....	19
4.1. Récepteur	19
4.2. Ligand	19
4.3. Programme de docking moléculaire.....	20
5. Intérêt de docking moléculaire	20

Chapitre IV : Matériels et méthodes.

1. Matériel	22
1.1. Micro-ordinateur	22
1.2. Programmes (logiciels)	22
1.3. Banques de données et site internet	24
1.3.1 PDB	24
1.3.2 Pubchem	24
1.3.4 SwissADME	25
2. Méthode	25
2.1. Choix de cible	25
2.2. Choix de ligand	26
2.3. Docking moléculaire par Surflex	26
2.4. Tests de fiabilité	27
2.4.1 Test RMSD	27
2.4.2. Analyse visuelle des résultats	28
2.5. Similaires	28
2.6. Prédiction des propriétés ADME	28
2.6.1. Propriétés physico-chimiques	28
2.6.2. Propriétés pharmacocinétiques	29

Chapitre V : Résultats et discussion.

1. Tests de fiabilité du programme de docking moléculaire	30
1.1. Test RMSD	30
1.2 Analyse visuelle	31
2. Etude d'interactions enzyme-ligands	32
2.1. Alpha glucosidase-Miglitol	32
2.2. Alpha glucosidase-Eugénol	33
3. Proposition de nouveaux inhibiteurs	34
3.1. Etude des interactions des composés S186 et S203 avec l' α -GLY	35

3.2. Etude d'interaction entre le composé S628 et l'enzyme α -GLY.....	36
4. Prédiction des propriétés ADME	36
Conclusion	40

Référence bibliographique

Annexes

Résumé

Liste des acronymes

ADME : Absorption, distribution, métabolisme et élimination.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

BBB : Perméabilité de la barrière hémato-encéphalique.

CtMGAM : Sous unité C-terminale de la maltase glucoamylase.

CYP1A2 : Cytochrome P450 1A2.

CYP2C19 : Cytochrome P450 2C19.

CYP2C9 : Cytochrome P450 family 2 subfamily C member 9.

CYP2D6 : Cytochrome P450 2D6.

CYP2D6 : Cytochrome P450 family 2 subfamily D member 6.

CYP3A4 : Cytochrome P450 3A4.

CYP450 : Cytochrome P450.

DS : Diabète sucré.

DT1 : Diabète de type 1.

DT2 : Diabète de type 2.

GI : Absorption gastro-intestinale.

GIIS : Sécrétion d'insuline induite par le glucose.

HbA1C : Hémoglobine glyquée.

HDL : High Density Lipoproteins.

HTA : Hypertension artérielle.

IIIS : Sécrétion d'insuline induite par les incrétines.

IMC : Indice de masse corporelle.

KTL : Kotalanol.

LDL : Low Density Lipoproteins.

Log P : Coefficient de Partage Eau/Octanol.

MGAM : Maltase glucoamylase.

MIG : Miglitol.

ND : Néphropathie diabétique.

NDP : Neuropathie diabétique périphérique.

NtMGAM : Sous unité N-terminale de la maltase glucoamylase.

PPHG : Hyperglycémie postprandiale.

RD : Rétinopathie diabétique.

RMSD: Root Mean Square Deviation.

SF : Fonction de score.

SSD : Salacinol.

TFG : Taux de filtration glomérulaire.

TPSA: Surface Polaire.

VLDL : Very Low Density Lipoproteins.

α -GLY : Alpha glucosidase.

Liste des annexes

Annexe 01 : Liste des 100 complexes utilisés pour tester la fiabilité du protocole de docking.

Annexe 02 : Classement par score des 1001 molécules similaires à EUG après le docking moléculaire par Surflex dans la poche du site actif de l' α -GLY.

Liste des figures

Figure 1 : Physiopathologie de diabète type 2	7
Figure 2 : Mécanisme d'hydrolyse des glucosidases	10
Figure 3 : Représentation en ruban de la structure tridimensionnelle résolue par cristallographie aux rayons X de l' α -glucosidase de l'Homo sapiens PDB.....	11
Figure 4 : Domaine structural de la sous-unité N-terminal.....	11
Figure 5 : Domaine structural de la sous-unité C-terminal	11
Figure 6 : Poche du site actif de NTMGAM en complexe avec l'acarbose.....	13
Figure 7 : Liaison de l'acarbose à la NtMGAM	13
Figure 8 : Interaction de CtMGAM avec l'acarbose.....	14
Figure 9 : Schéma du complexe CtMGAM-acarbose	14
Figure 10 : Structure chimique de l'Acarbose	15
Figure 11 : Structure chimique du Miglitol.....	15
Figure 12 : Représentation des étapes du docking	19
Figure 13 : Comparaison des programmes de docking les plus cités avant 2019..	20
Figure 14 : Intérêt du docking	21
Figure 15 : Interface de l'application Open Babel	22
Figure 16 : Interface de l'application ChemDraw.....	23
Figure 17 : Interface du Discovery Studio 2021	23
Figure 18 : Interface de la banque PDB	24
Figure 19 : Accueil du PubChem	24
Figure 20 : Interface du site SwissADME	25
Figure 21 : Résultats du test RMSD donnés en pourcentage (%).....	30
Figure 22 : Mode d'interaction du Miglitol avec α -GLY	33

Figure 23 : Structure 2D de l'eugénol.....	34
Figure 24 : Mode d'interaction de l'eugénol envers le site actif de α -GLY	34
Figure 25 : Mode d'interaction du composé S186 au sein du site actif d' α -GLY .	35
Figure 26 : Mode d'interaction du composé S203 au sein du site actif de l' α -GLY	35
Figure 27 : Présentation de l'interaction entre le composé S628 et le site actif d' α -GLY	36

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classes thérapeutiques des médicaments du DT2	8
Tableau 2 : Pharmacocinétique des inhibiteurs des alphaglucosidases.....	16
Tableau 3 : Codes PDB des complexes α -GLY humain- inhibiteur avec leur résolution	25
Tableau 4 : Analyse visuelle de la superposition des ligands théoriques et expérimentaux des complexes 2RF2 et 3C6T	31
Tableau 5 : Propriétés physicochimiques de la Metformine, de l'eugénol et des composés S186, S203 et S628.....	37
Tableau 6 : Propriétés pharmacocinétiques de la Metformine, de l'eugénol et composés S186, S203 et S628.....	38

Introduction générale

Un des défis sanitaires importants du XXI^{ème} siècle est le diabète de type 2 (DT2), une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie. Cette pathologie est associée à des facteurs génétiques et environnementaux qui entraînent la perte progressive du nombre et/ou de la fonction des cellules béta des îlots pancréatiques. Elle engendre également les troubles métaboliques des glucides, des graisses et des protéines (Y. kun Liu et al., 2021). L'incidence de DT2 augmente à un rythme alarmant, par conséquent, le contrôle de la glycémie postprandiale a été suggéré comme un moyen important et efficace d'atténuer et de prévenir les maladies de l'hyperglycémie et du diabète (Chenafa et al., 2021).

Les glucosidases sont des enzymes importantes pour la digestion et la transformation des hydrates de carbone qui permettent de maintenir la glycémie postprandiale. L' α -Glucosidase (α -GLY), une enzyme critique responsable de l'hydrolyse des glucides, est considérée comme une cible médicamenteuse importante pour prévenir ou traiter le DT2. En inhibant l' α -glucosidase, l'absorption du sucre dans l'intestin grêle peut être retardée de manière significative, ce qui permet de réduire la glycémie postprandiale. En clinique, il n'existe que trois inhibiteurs de l' α -GLY par voie orale (acarbose, miglitol et voglibose) actuellement prescrits pour le traitement du diabète à côté d'autres médicaments antidiabétiques. Cependant, ces médicaments posent des problèmes d'efficacité et d'effets secondaires, ce qui justifie l'intérêt des études effectuées pour l'introduction de nouveaux inhibiteurs puissants de l' α -GLY (Ghani et al., 2019 et R. Liu et al., 2021).

Le processus de la découverte des médicaments prend en moyenne 12 ans, du début à la commercialisation, pour un coût moyen de 1,8 milliard de dollars américains. En effet, les chercheurs et les industries pharmaceutiques cherchent à réduire à la fois le temps et les coûts associés au développement des médicaments en utilisant le docking moléculaire, qui constitue un filtre complexe pour ne mettre en évidence que les candidats médicamenteux les plus intéressants. Le docking moléculaire peut également être utilisé pour détecter les effets secondaires potentiels des médicaments ou la toxicité des molécules (Crampon et al., 2022).

L'objectif essentiel de notre travail consiste à utiliser l'approche du docking moléculaire afin de contribuer à la mise en évidence de nouveaux inhibiteurs de l' α -GLY. Avant d'initialiser ce travail, nous avons tenté dans un premier temps d'évaluer la fiabilité du programme de docking moléculaire Surfex utilisé dans le travail présent par le test RMSD (Root Mean Square deviation), qui consiste à calculer le décalage de la pose du ligand déterminée expérimentalement et celle prédite par le logiciel. Ce test a été suivi par une analyse visuelle

qui sert à vérifier la superposition des modèles des ligands de référence vis-à-vis de ceux conçu par le logiciel du docking.

Dans un deuxième temps, un criblage virtuel a été réalisé sur une collection de 1001 similaires chimiques d'un puissant inhibiteur d' α -GLY dégagé de la littérature qui est l'eugénol. Cette étape a été effectuée dans l'espoir de faire ressortir de nouveaux inhibiteurs plus puissants de notre enzyme cible et qui vont faire par la suite l'objet d'une étude prédictive sur leurs propriétés pharmacocinétiques et physicochimiques afin de renseigner sur les paramètres ADME de ces inhibiteurs plus prometteurs.

Revue bibliographique

Chapitre I : Diabète de type 2

1. Définition

Le diabète sucré (DS) est un trouble métabolique lié à une hyperglycémie et qui est elle-même peut être due à un déficit de la sécrétion ou de l'action de l'insuline, ou des deux (Punthakee et al., 2018). L'insuline est une hormone hyperglycémiant sécrétée par les cellules β du pancréas et qui est indispensable pour le bon fonctionnement de l'organisme.

Il existe plusieurs types de diabète dont le plus répandu est le diabète de type 2 représentant environ 90 à 95 % de tous les cas de diabète (Shareghi-Boroujeni et al., 2021).

Le développement du diabète de type 2 appelé également diabète non insulino-dépendant est déterminé par l'interaction entre deux principaux facteurs ; facteurs génétiques (les antécédents personnels et familiaux, l'appartenance ethnique, un diabète gestationnel antérieur) et facteurs métaboliques (l'hypertension artérielle, du surpoids ou de l'obésité androïde, un âge avancé, une mauvaise alimentation, la sédentarité, l'alcool et le tabagisme) (Fédération Internationale du diabète, 2013). A partir de ce dernier facteur –métabolique- apparaît la nomination de "maladie liée au mode de vie" qui est liée à l'obésité et au manque d'activité physique, une perturbation de l'homéostasie du glucose, affectant plusieurs organes vitaux, y compris le foie, les reins, le cerveau, les muscles squelettiques, le tissu adipeux, les cellules α et β du pancréas et le tube digestif (Zou et al., 2019).

2. Complications

Le diabète de type 2 est un problème de santé mondiale qui peut provoquer de graves complications tel que les complications chroniques et aiguës.

2.1. Complications chroniques

Les complications à long terme peuvent être classifiées en deux catégories, microangiopathie et macroangiopathie.

2.1.1. Microangiopathie

2.1.1.1. Rétinopathie

La conséquence oculaire la plus grave du diabète sucré est la rétinopathie diabétique (RD). Elle est à l'origine de 12000 à 24000 nouveaux cas de cécité chaque année (Singh et al., 2022).

La RD se traduit par différentes lésions remarquables lors d'un examen de l'œil : micro-anévrysmes rétiniens, hémorragies rétinienne punctiformes, exsudats et œdèmes rétiniens, et œdème maculaire (Durand, 2013). Certains facteurs peuvent l'aggraver notamment la durée d'évolution du diabète, le mauvais équilibre du diabète et de l'HTA, la chirurgie de la cataracte, les dyslipidémies, la puberté et la grossesse (Delyfer & Delcourt, 2018).

2.1.1.2. Néphropathie

Le syndrome de Kimmelstiel-Wilson, la glomérulosclérose diabétique nodulaire et la néphrite des glomérules inter capillaires sont utilisées pour décrire la néphropathie diabétique (ND). Il s'agit d'une perte partielle de la fonction rénale associée aux syndrome néphrotique, glomérulosclérose, albuminurie chronique, taux de filtration glomérulaire (TFG) réduit, hypertension et rétention d'eau (Fédération Internationale du diabète, 2013). Environ 10% des décès chez les personnes atteintes de DT2 sont attribuables à une insuffisance rénale et 25% des cas de DT2 avec une insuffisance rénale terminale aux Etats-Unis (Zheng et al., 2018).

2.1.1.3. Neuropathie

La neuropathie diabétique périphérique (NDP) touche plus de 90 % des patients (Akter, 2019). Elle est définie comme un groupe de troubles dont la physiopathologie est très compliquée qui perturbe les systèmes nerveux somatiques et autonomes. Les principaux facteurs de risque sont la durée d'évolution et le mauvais équilibre du diabète, comme dans la néphropathie et la rétinopathie diabétique (Bril et al., 2013).

2.1.2. Macroangiopathie

La macroangiopathie diabétique est la principale cause de décès (près de 80% chez les diabétiques) (Durand, 2013). Environ 20 à 30 % des patients diabétiques présentent des complications macrovasculaires prévalentes, notamment des cardiopathies ischémiques, des maladies cérébrovasculaires et des artériopathies périphériques (Madonna et al., 2018).

C'est une forme spécifique d'athérosclérose accélérée qui se caractérise par la formation de nouveaux vaisseaux intra-plaque due à une néovasculo-genèse et une angiogenèse excessives/anormales, à une perméabilité vasculaire accrue des vaisseaux capillaires et à un œdème tissulaire, ce qui entraîne de fréquentes hémorragies et ruptures de plaques d'athérome (Funk et al., 2012).

2.2. Complications aiguës

2.2.1. Hypoglycémie

C'est une complication particulièrement redoutée des patients DT2 traités par l'insuline (Reach, 2019). Le seuil glycémique retenu pour conclure à une hypoglycémie est une glycémie veineuse inférieure à 0,7 g/L. Les conséquences graves d'une hypoglycémie tiennent à son effet sur le cerveau telle que la fragilité des structures cérébrales des sujets âgés et l'augmentation de prévalence des syndromes démentiels (Bauduceau et al., 2011).

2.2.2. Coma hyperosmolaire

Le coma hyperosmolaire est défini par une hyperglycémie ≥ 6 g/l et une déshydratation profonde avec troubles de la conscience sans cétose, ce qui rend le taux de mortalité plus élevé (El Bou Ould et al., 2011).

Physiopathologiquement, l'association d'une insulino-pénie et d'une élévation concomitante des hormones hyperglycémiantes (glucagon, catécholamines et cortisol) entraîne une stimulation de la néoglucogénèse, de la glycogénolyse et une diminution de la consommation périphérique du glucose conduisant à une hyperglycémie.

L'hyperglycémie conduit à son tour à une perte d'eau et d'électrolytes responsables de l'apparition d'hypovolémie et de déshydratation (Petre et al., 2018).

2.2.3. Cétoacidose

C'est une association d'une glycémie $> 13,9$ g/l, d'une acidose métabolique (PH $< 7,30$; bicarbonates < 15 g/l) et d'une cétose urinaire ou sanguine (Cachot & Penfornis, 2007a).

Une insulino-pénie entraîne une augmentation de la néoglucogénèse hépatique, une glycogénolyse et une élévation des hormones hyperglycémiantes ce qui entraîne une production de glucose qui n'est pas utilisée par les tissus cibles (muscle, foie, tissu adipeux) d'où apparaît l'hyperglycémie.

L'insulino-pénie et l'élévation des hormones hyperglycémiantes favorisent également la lipolyse des triglycérides en acides gras libres, le catabolisme de ces acides gras libres conduit à une acidose métabolique par excès de production de corps cétoniques. L'élimination des corps cétoniques s'effectue par voie urinaire et leur accumulation entraîne une acidose métabolique qui conduit à l'insuffisance rénale (Cachot & Penfornis, 2007b).

3. Epidémiologie

Le diabète constitue un problème de santé publique mondiale qui a touché 463 millions de personnes en 2019, en considérant tout sous-type de cette pathologie. Ce nombre est prospecté d'être augmenté au 578 millions en 2030 et 700 millions en 2045. Sachant que le DT2 représente 90 à 95% de tous les cas diabétiques (Jaffiol, 2021).

Le diabète est principalement dispersé dans les régions les plus peuplées comme : la Chine, l'Asie du Sud Est avec l'Inde et l'Europe, les zones urbaines sont les plus affectées (279 millions) que les zones rurales (146 millions) (Belhadj et al., 2019).

D'autre part, l'Afrique représente une progression constante de DT2 dans les pays de Maghreb. Cette progression est fortement liée aux modifications des modes de vie dans les quarante dernières années. C'est le Nord et le Moyen-Orient du continent africain qui ont englobé 39 millions de patients diabétiques, avec une prévalence statistique qui varie d'un pays à un autre. Elle est estimée en 2017 à 9.8% en Tunisie pour une tranche d'âge de 20 à 79 ans. Par contre en 2018, l'Algérie et le Maroc ont constaté une prévalence respective de 14.4% à 10.6% pour une population d'âge de 18 à 79 ans (Dali-Sahy et al., 2012).

En Algérie, la surveillance des facteurs de risque des maladies chroniques dans les deux régions de Sétif (Est de l'Algérie) et de Mostaganem (ouest Algérien) a montré que les facteurs de risques pour le diabète sont essentiellement l'âge, le niveau de vie, la sédentarité, l'obésité et l'hypercholestérolémie (Dali-Sahy et al., 2012).

Dans une autre étude comparative dans la wilaya de Tlemcen (ouest Algérien), il a été constaté que la prévalence globale du diabète est de 15,3 % en zones urbaines et de 12,9 % en zones rurales (Hamida et al., 2014).

4. Physiopathologie

4.1. Insulino-résistance

Elle résulte de la réduction de l'effet insulinique sur les tissus cibles comme le foie, le tissu adipeux et les muscles squelettiques. En présence d'une insulino-résistance, ces tissus vont perdre leur sensibilité à l'insuline et redeviennent incapables de répondre au signal hormonal (Tan-Chen et al., 2020).

Cette perturbation métabolique implique une production excessive de l'insuline par le pancréas afin de maintenir une glycémie normale. Puisque les tissus périphériques ne répondent

pas du signal insulinique, il y aura une hyperglycémie. Plusieurs facteurs sont responsables de ce dysfonctionnement, parmi eux : la lipotoxicité, la glucotoxicité, le stress oxydatif, l'inflammation systémique de bas grade et le stress de réticulum endoplasmique (Tan-Chen et al., 2020).

Au cours de DT2, deux principales anomalies sont observées ; l'une quantitative, représentée majoritairement par l'hypertriglycéridémie et la baisse du HDL-cholestérol et l'autre qualitative, englobant essentiellement des VLDL de grandes tailles, oxydation des LDL, transformation des LDL et HDL en triglycérides et une glycation des apolipoprotéines (Vergès, 2019).

4.2. Insulino-sécrétion

Les patients atteints de DT2 présentent souvent des troubles de la sécrétion d'insuline induite par le glucose (GIIS) et de la sécrétion d'insuline induite par les incrétines (IIS). Ces derniers sont la conséquence d'une incapacité des cellules bêta à sécréter de l'insuline en réponse au glucose (Bauduceau et al., 2011). Ce défaut fonctionnel serait ensuite accompagné par une réduction de la masse totale des cellules bêta, ce qui participerait au développement de la maladie.

La diminution de la prolifération et de la néogenèse pourrait aussi contribuer à la perte de la masse bêta pancréatique. Le dysfonctionnement des cellules bêta pancréatiques pourrait être favorisé par la conjonction de facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux (figure 1) (Tenenbaum et al., 2018).

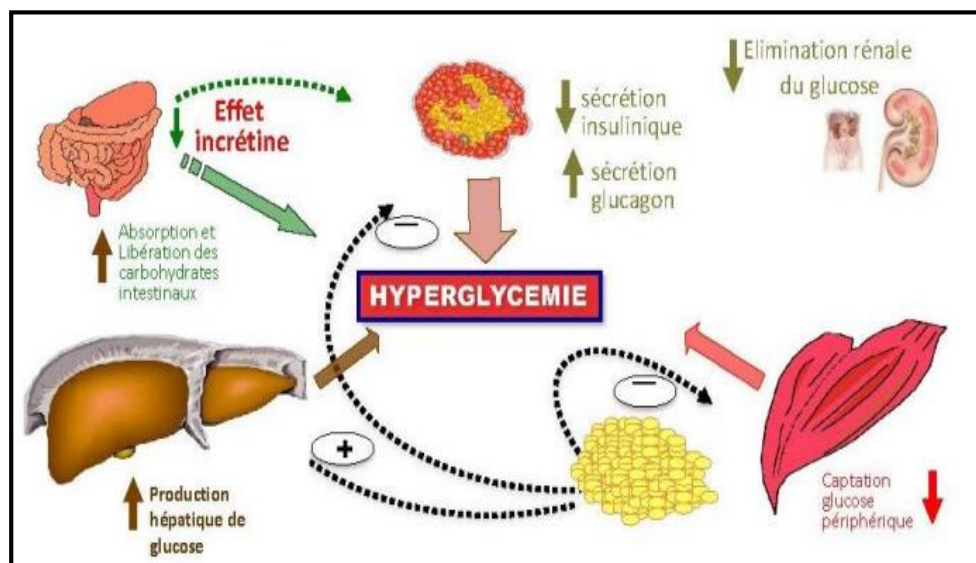


Figure 1 : Physiopathologie de diabète type 2 (Berrouguet, 2018).

5. Diagnostic

Le diabète sucré est le plus souvent asymptomatique, la détection tardive de cette pathologie peut entraîner de graves complications. Les facteurs importants pour le traitement du DS sont l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC) et la concentration du glucose dans le sang (Viloria et al., 2020).

Le DT2 est diagnostiqué soit par l'hémoglobine A1C, la glycémie à jeun, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale ou la glycémie aléatoire (Neary & Ottmann, 2020).

6. Traitement

Le traitement de DT2 débute par la modification du régime alimentaire et de l'activité physique, qui le modulent tous deux par des degrés différents. Puis le traitement pourra ensuite être intensifié avec des traitements médicamenteux (Aron-Wisnewsky et al., 2022).

Actuellement, diverses classes thérapeutiques permettent de traiter le DT2. Parmi les molécules pharmaceutiques disponibles, on distingue les antidiabétiques oraux qui sont cités dans le tableau suivant :

Tableau 1 : Classes thérapeutiques des médicaments du DT2 (Reach, 2019).

Classe pharmacologique	Exemple de molécule	Mécanisme d'action
Biguanides	Metformine	Effet anti hyperglycémiant par la réduction de la production de glucose par le foie et l'augmentation de la sensibilité des cellules musculaires à l'insuline en retardant l'absorption intestinale du glucose.
Sulfamides hypoglycémiants	Gliclazide Glipizide	Stimulation de la cellule bêta des îlots de Langerhans qui sécrètent l'insuline.
Les inhibiteurs des alpha-glucosidases	Acarbose Miglitol	Par inhibition des alpha glucosidases intestinales ce qui retarde l'absorption des glucides après les repas. C'est particulièrement cette classe d'inhibiteurs qui nous intéresse dans l'étude présente.

Chapitre II : Alpha glucosidase

1. Généralités

L'une des approches thérapeutiques importantes à envisager dans le DS, peut être possible avec l'inhibition des enzymes hydrolysant les glucides comme l' α -glucosidase (EC.3.2.1.20 ; α -GLY) (Türkeş et al., 2021).

L' α -GLY est un membre de la famille des α -amylases connue sous le nom de MAL12 ou maltase et est codé par le locus MAL1. Les protéines de cette famille se distinguent par un pli commun (β/α) et un mécanisme de réaction commun (Alaei et al., 2021).

Cette enzyme de liaison dans l'épithélium de l'intestin grêle, joue un rôle important dans le processus de la digestion des hydrates de carbone dans le corps humain, en participant directement dans les voies métaboliques de l'amidon et du glycogène (Zhang et al., 2019).

Une teneur élevée en α -GLY favorise la production excessive de glucose dans le plasma et conduit à l'hyperglycémie, au diabète et à d'autres maladies (Zhang et al., 2019). De plus, des défauts de la fonction de l' α -GLY sont observés dans une maladie autosomique récessive qui induit la maladie de Pompe (glycogénose de type II). Cette pathologie entraîne l'accumulation de glycogène lysosomale, en particulier dans le cœur, les muscles squelettiques et lisses, ainsi que dans le système nerveux central (Qin et al., 2018).

2. Mécanisme d'hydrolyse

L'enzyme alpha glucosidase permet l'hydrolyse de la liaison glycosidique en se basant sur le point de vue de la conformation que de la charge. Cette action hydrolytique peut s'effectuer par deux mécanismes ; soit par une inversion de conformation ou par une rétention de configuration (Figure 2) (Pichon, 2018). Dans le catabolisme du maltose, α -GLY catalyse l'hydrolyse des résidus α -(1-4)-D-glucose liés à son extrémité non réductrice. Le processus d'hydrolyse a été expliqué en détail et implique l'action ordonnée d'une base générale et d'un acide général sur le carbone C1 de la liaison glycosidique. Elle catalyse non seulement le clivage des liaisons α -glycosidiques, mais aussi le transport des molécules α -glucosylées vers plusieurs substrats glucosylés, ce qui entraîne la synthèse de nouveaux oligosaccharides, en plus de la digestion, du catabolisme lysosomale des glycol-conjugués et de la synthèse des glycoprotéines. Elle possède également une large sélectivité de substrat et peut hydrolyser un grand nombre de glucopyranosides tels que le saccharose, le tréhalose et le maltose (Alaei et al., 2021).

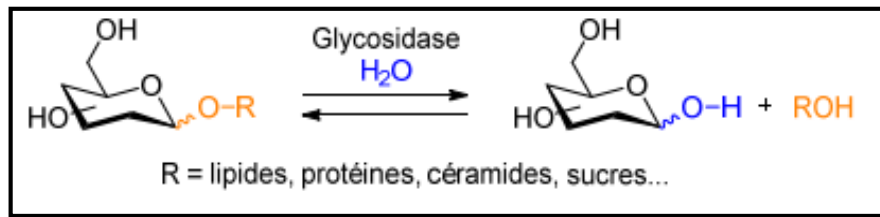


Figure 2 : Mécanisme d'hydrolyse des glucosidases (Pichon, 2018).

3. Structure d'alpha glucosidase

L'alpha glucosidase ou la maltase glucoamylase humaine (MGAM) contient deux sous-unités catalytiques homologues de la famille 31 des glycosyl hydrolases : une sous-unité N-terminale (NtMGAM) située près de l'extrémité liée à la membrane et une sous-unité luminale C-terminale (CtMGAM) (Figure 3) (Sim et al., 2008). Les spécificités du substrat de ces sous-unités catalytiques varient et se chevauchent pour inclure le maltose, l'isomaltose, le saccharose et les petits oligosaccharides linéaires et ramifiés (Sim et al., 2010).

La première sous-unité NtMGAM est composée de 868 résidus et peut être divisée en cinq domaines structuraux majeurs : un domaine de type P en trèfle (résidus 1-51), un domaine β -sandwich N-terminal (résidus 52-269) et un domaine catalytique (β/α)₈ en forme de tonneau (résidus 270-651) avec deux boucles insérées [Insert 1 (résidus 367-416) et Insert 2 (résidus 447-492)] faisant saillie entre β ₃ et α ₃ et entre β ₄ et α ₄, respectivement. Plus au domaine proximal C-terminal proximal (résidus 652-730) et le domaine C-terminal distal (résidus 731-868), tous les deux avec des topologies β -sandwich (Figure 4) (Sim et al., 2008).

En outre, la structure de la deuxième sous-unité MGAM-C est également fragmentée en cinq grands domaines de même type que la première (Figure 5) (Ren et al., 2011).

NtMGAM et CtMGAM sont structurellement identiques mais certaines différences peuvent être prouvées par une analyse de séquence supplémentaire de la sous-unité CtMGAM qui suggère plusieurs caractéristiques qui pourraient expliquer l'affinité plus élevée de la sous-unité CtMGAM pour les oligosaccharides de maltose plus longs. A la place d'un résidu Alanine (Ala576) se trouve un Phénylalanine (Phe) dans la séquence CtMGAM. Cette substitution pourrait clarifier premièrement, l'affinité plus élevée observée dans la sous-unité C-terminale de la MGAM par rapport à la sous-unité N-terminale, car la nature hydrophobe du Phe pourrait potentiellement contribuer à l'affinité de la MGAM. Deuxièmement, 21 résidus d'acides aminés supplémentaires sont présents à l'extrémité C-terminale de la sous-unité C-terminal de l'insert 1 du CtMGAM mais pas dans le NtMGAM. Ainsi que les sous-unités C-terminales respectives

sont plus proches les unes des autres en termes de séquence que les sous-unités N-terminales de la même protéine (Sim et al., 2008).

De ce fait, Lyann Sim et al., 2008 ont supposé que l'insert 1 du NtMGAM et CtMGAM est structurellement similaire, à l'exception des 21 résidus supplémentaires. Cette extension de l'insert 1 serait positionnée à proximité de l'ouverture du barillet (β/α).

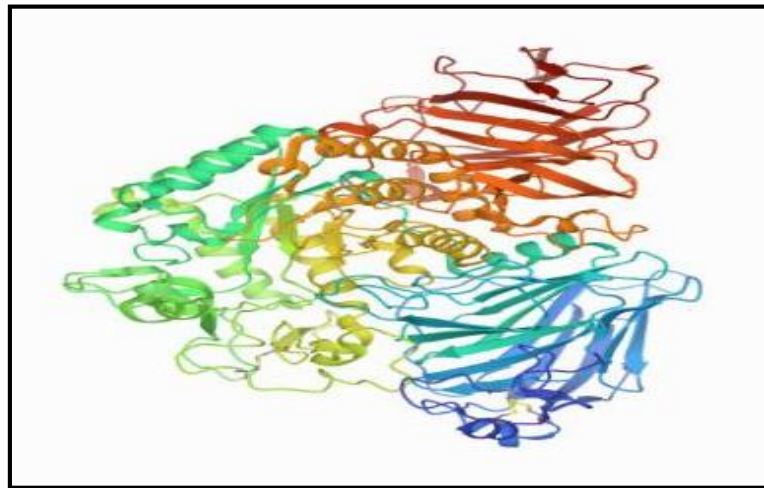


Figure 3 : Représentation en ruban de la structure 3D résolue par cristallographie aux rayons X de l' α -glucosidase de l'*Homo sapiens*¹.

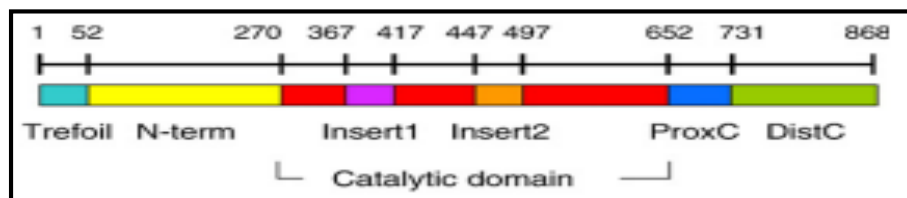


Figure 4 : Domaine structural de la sous-unité N-terminal (Sim et al., 2008).

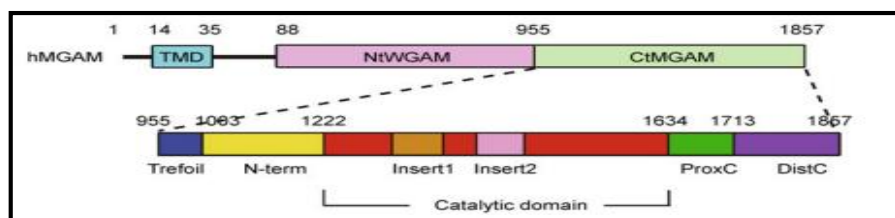


Figure 5 : Domaine structural de la sous-unité C-terminal (Ren et al., 2011).

¹ DOI : <http://doi.org/10.2210/pdb3TOP/pdb>

4. Site actif de l' α -GLY

Le domaine catalytique de l' α -GLY est principalement situé dans les résidus (358-720). Les résidus de liaison de l' α -glucosidase ont été rapportés d'arginine (Arg), de tryptophane (Trp) et de cystéine (Cys) dans le site actif (Zhao et al., 2022).

Dans le but de mieux comprendre le fonctionnement du site actif de l'enzyme α -GLY, la partie au-dessous nous explique l'interaction entre les domaines catalytiques de cette enzyme avec l'acarbose, un pseudo-tétracosaccharide qui est composé d'un groupe acarvosine α -(1-4) lié à un maltose, est un inhibiteur compétitif de la C-terminale de la maltase glucoamylase (Ren et al., 2011).

Le site actif de la NtMGAM est une poche formée principalement par les résidus β -terminaux de la structure en barillet (β/α). Dans la structure native, deux molécules de glycérol (provenant du tampon cryoprotecteur) occupent la poche du site actif. De plus, une boucle provenant du domaine N-terminal (résidus 200-217) et des portions de l'insert 1 et de l'insert 2 catalytiques se trouvent à proximité de l'ouverture de l'axe (β/α) et contribuent à la l'architecture du site de liaison du substrat (Figure 6) (Sim et al., 2008).

Afin d'identifier les sites potentiels de liaison aux sucres de la N-terminale de la maltase glucoamylase, Lyann Sim *et al.*, 2008 ont déterminé la structure cristalline de la NtMGAM en complexe avec l'acarbose (Figure 6). Dans la poche du site actif, les deux premiers anneaux de l'extrémité non réductrice de l'acarbose qui représentent son unité acarvosine, sont insérés dans la poche du domaine catalytique et occupent les sous-sites de sucre -1 et +1 sous-sites de sucre. Dans un premier temps, la majorité des résidus interagissant avec le sous-site -1 proviennent de du barillet (β/α), spécifiquement des liaisons hydrogène par Asp327, Asp542, His600, et Arg526. Par contre les résidus supplémentaires qui bordent le site de liaison au sucre -1 incluent Asp443, Tyr299, Ile328, Ile364, Trp441, et Met444 (Figure 7) (Sim et al., 2008).

Comme résultat, une comparaison structurale du complexe NtMGAM- acarbose et de la NtMGAM native ne révèle aucun changement structurel majeur de la NtMGAM et du site actif lors de la liaison avec l'acarbose (Sim et al., 2008).

Comme l'acarbose est un inhibiteur compétitif de la C-MGAM, lors de sa liaison avec cette sous-unité, il couvre les sous-sites de -1 à +3 de la MGAM-C, sa liaison N-liée non hydrolysable occupant le site catalytique. De nombreuses liaisons hydrogène et interactions

hydrophobes sont impliquées dans les interactions entre la MGAM-C et l'acarbose (Figure 8) (Ren et al., 2011).

L'interaction entre MGAM-C-acarbose et celle entre MGAM-N-acarbose est semblable sauf que les résidus Trp1355 et Phe1559 de la sous unité C-terminale s'empilent avec les premier et deuxième anneaux de l'acarbose, ce qui stabilise encore davantage la molécule d'acarbose. Plus important encore, le résidu Asp152 forme une liaison hydrogène avec l'atome N4B de l'acarbose, ce qui est un candidat pour un résidu catalytique acide/base. Sur le sous-site + 2, la chaîne latérale du résidu Trp1369 s'empile avec le troisième cycle de l'acarbose. Au sous-site +3, les deux résidus Phe1560 et Pro1159 stabilisent le quatrième anneau par des interactions hydrophobes (Figure 9) (Ren et al., 2011).

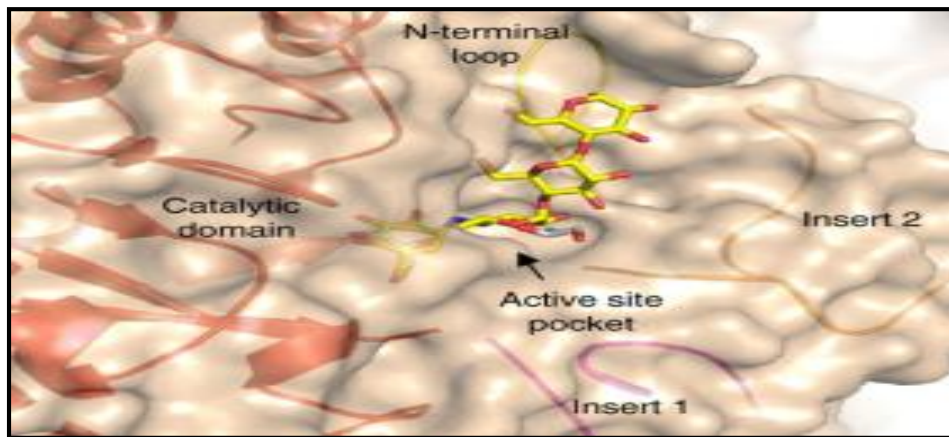


Figure 6 : Poche du site actif de NTMGAM en complexe avec l'acarbose (Sim et al., 2008).

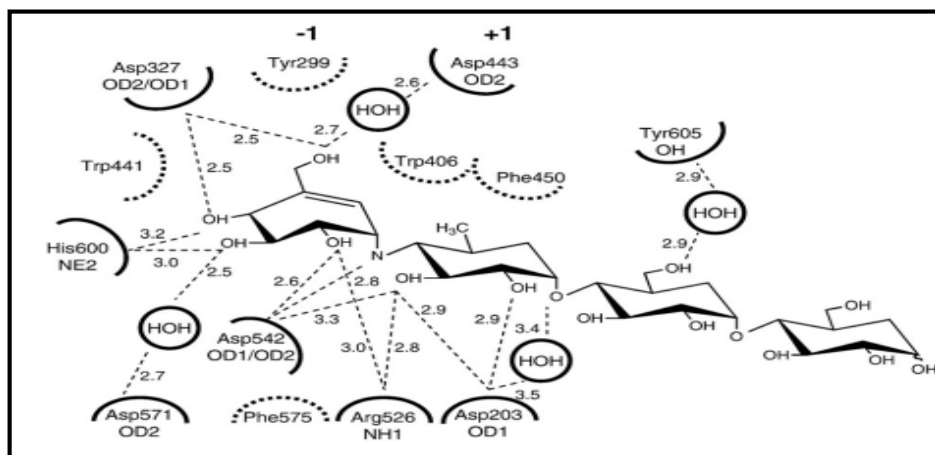


Figure 7 : Liaison de l'acarbose à la NtMGAM (Sim et al., 2008)..

Représentation schématique de la liaison hydrogène (représentée par des lignes pointillées aux lignes pointillées vers les résidus dans des demi-sphères, les distances de liaison hydrogène étant affichées en angströms) et des interactions hydrophobes (demi-sphères en pointillés) entre l'acarbose et les résidus du site actif de la NtMGAM. Les sous-sites de sucre sont étiquetés comme -1 et + 1

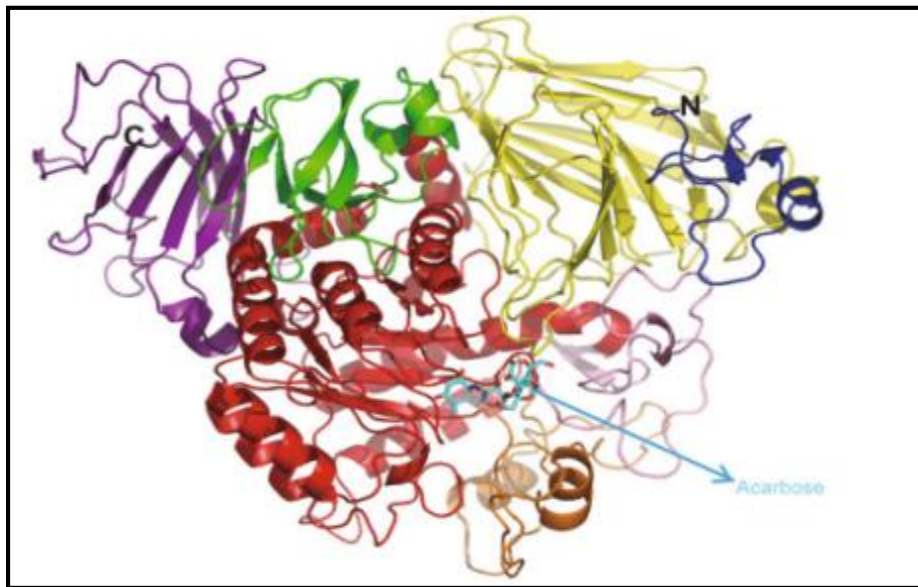


Figure 8 : Schéma du complexe CtMGAM-acarbose (Ren et al., 2011).

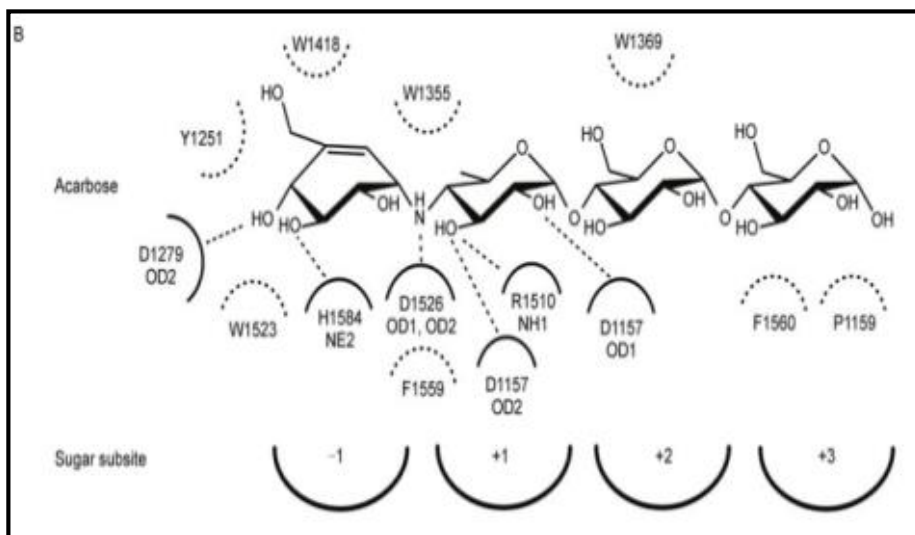


Figure 9 : Interaction de CtMGAM avec l'acarbose (Ren et al., 2011).

5. Inhibiteurs de l'alpha glucosidase

En raison des problèmes cliniques associés au diabète, de nombreuses études sur l'inhibition de l' α -glucosidase ont examiné son utilisation dans le traitement du DT2. Grâce à ces études, les inhibiteurs de l' α -GLY les plus couramment utilisés dans les contextes cliniques, l'acarbose, le miglitol et le voglibose, ont été identifiés (Qin et al., 2018).

Ces médicaments induisent une baisse moyenne de 0,5% à 1% de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) contrairement à la classe médicale hypoglycémiante des sulfamides ou des biguanides qui entraînent une baisse de 1 à 2 % (Faure, 2017).

5.1. Inhibiteurs à utilisation clinique

5.1.1. Acarbose

L'acarbose, un médicament antidiabétique oral actuellement utilisé, présente un plus fort niveau d'inhibition de la MGAM-C que de la MGAM-N (figure 10) (Ren et al., 2011).

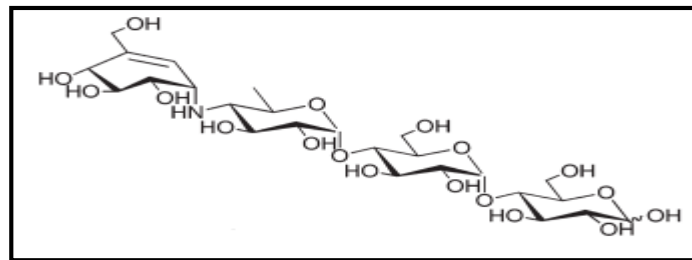


Figure 10 : Structure chimique de l'acarbose (Sim et al., 2010).

5.1.2. Miglitol

Le miglitol, un inhibiteur sélectif des glucosidases intestinales et considéré comme un mauvais inhibiteur des R-amyloses (figure 11) (Sim et al., 2010).

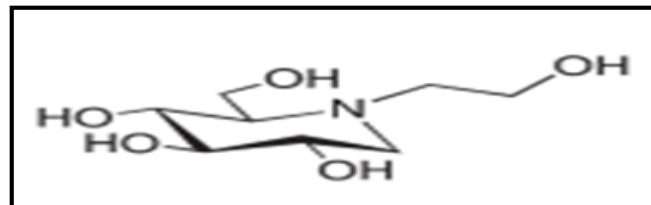


Figure 11 : Structure chimique du Miglitol (Sim et al., 2010).

5.2. Mode d'action des inhibiteurs

L'acarbose et Miglitol agissent sur l' α -GLY intestinale en inhibant de façon compétitive et réversible sa liaison aux oligosaccharides (Faure, 2011).

Ils peuvent retarder la décomposition et l'absorption des hydrates de carbone alimentaires en limitant la décomposition des unités oligosaccharidiques linéaires ou ramifiées comme les dextrines α -limit, le maltose et le maltotriose pour produire du glucose, empêchant ainsi l'absorption du glucose dans le flux sanguin et supprime l'hyperglycémie postprandiale (PPHG) (Chenafa et al., 2021).

5.3. Propriétés pharmacocinétique des inhibiteurs

L'acarbose est métabolisé au niveau intestinal et seul 1% de la dose est absorbée, tandis que le miglitol est absorbé à plus de 90% et éliminé sous forme inchangé par voie rénale.

Tableau 2 : Propriétés pharmacocinétiques des inhibiteurs des alpha glucosidases (Faure, 2017).

	Acarbose	Miglitol
Biodisponibilité	Très faible de 1%.	Elevée de 60% à 90%.
Biotransformation	Modélisation intestinale.	Aucune modélisation.
Elimination	Mixte, urinaire ou biliaire.	Urinaire sous forme inchangée.
Demi-vie	6 à 8 heures.	2 à 3 heures.

5.4. Indication et effets secondaires des inhibiteurs chimiques

Les inhibiteurs des α -GLY peuvent être associés à un régime alimentaire et à d'autres médicaments hypoglycémians comme les sulfamides ou les biguanides, ou ils peuvent avoir une indication particulière en cas d'une hypoglycémie essentiellement postprandiale (Faure, 2017).

Bien qu'ils inhibent l'activité enzymatique de la α -GLY, mais ils peuvent provoquer des troubles gastro-intestinaux, des douleurs, des flatulences et d'autres effets secondaires, ce qui limite considérablement leur utilisation (Zhao et al., 2022) et ouvre le chemin pour de nouvelles recherches des inhibiteurs plus efficaces et avec moins d'effets secondaires.

5.5. Inhibiteurs d'origine naturelle

L'étude des produits naturels constitue l'une des stratégies de la découverte de nouveaux médicaments pouvant être utilisés dans la thérapie du diabète sucré de type 2. De nombreux composés phénoliques tels que l'acide gallique, l'acide tannique, la morine, la lutéoline, le

kaempférol, la myricétine, la quercétine et l'apigénine ont montré qu'ils avaient des effets inhibiteurs sur les protéines α -amylase et α -glucosidase (Chenafa et al., 2021).

Un autre composé phénolique ; l'eugénol ou 4-allyl-2-méthoxyphénol, est un monoterpénoïde phénolique, naturel, bioactif et volatil, qui appartient à la classe des phénylpropanoïdes de produits naturels. On le trouve généralement dans diverses plantes aromatiques telles que le girofle, le tulsi, la cannelle, la muscade et le poivre, mais il est principalement isolé du giroflier (*Eugenia caryophyllata*) (Sharma et al., 2022).

L'eugénol peut inhiber l'absorption du glucose par les cellules intestinales, ce qui réduit l'hyperglycémie postprandiale et prévient l'apparition des complications diabétiques tardives. Cette inhibition se produit en raison de la capacité des groupes hydroxyles de cet inhibiteur à interagir avec les sites actifs des enzymes et de retarder l'absorption des carbohydrates. Il pourrait également avoir des effets puissants sur le stress oxydatif diabétique, en restaurant le statut redox et en ralentissant la progression de la maladie. De plus, l'eugénol semble également réguler le profil lipidique et a un effet protecteur sur les tissus du foie et des reins et par conséquent, moduler le poids corporel (Carvalho et al., 2021).

L'eugénol est probablement plus efficace sous sa forme purifiée que dans des mélanges tels que l'huile de girofle et les clous de girofle en poudre. Néanmoins, les études évaluant le potentiel de l'eugénol en tant que thérapie complémentaire au traitement par insuline dans le DT1 ou en association avec d'autres antidiabétiques connus dans le cas du DT2 pourraient produire de meilleurs résultats, conduisant à la réduction des effets secondaires des thérapies actuelles (Carvalho et al., 2021).

Chapitre III : Docking moléculaire

1. Introduction

La découverte et le développement des médicaments entièrement nouveaux et non toxiques, de l'identification de la cible jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché, est un processus coûteux et dur longtemps, atteignant jusqu'à 2.6 milliards de dollars en moyenne, et durant généralement plus de 12 ans (Mohs & Greig, 2017).

Les méthodes de criblages *in silico* ont été développées pour diminuer le coût et le temps considérables nécessaires au processus de développement d'un nouveau médicament. En effet, les méthodes de criblage virtuel sont désormais considérées comme étant une partie intégrante du processus en permettant de réduire le nombre considérable de molécules à tester expérimentalement (Aminpour et al., 2019).

2. Définition

Le docking moléculaire est une approche computationnelle couramment utilisée et prédit généralement la conformation de liaison d'un ligand dans la poche de liaison de la protéine en classant les conformations générées sur la base d'une fonction de notation (scoring). L'approche de docking moléculaire a été largement utilisée dans l'analyse à grande échelle des interactions protéine-ligand et appliquée au criblage virtuel, à l'optimisation des têtes de série et à la conception des poches de liaison, en raison de son avantage en termes de temps et de capacité de calcul (Sriramulu & Lee, 2021).

3. Les étapes du docking moléculaire

Une simulation de docking comprend essentiellement deux étapes complémentaires : le docking et le scoring.

- **Le premier est l'échantillonnage (docking)** qui consiste à générer un ensemble de conformations à partir d'un ligand 3D rigide. La méthode est évaluée sur sa capacité d'explorer l'espace conformationnel du ligand. Cet espace rassemble toutes les conformations théoriquement possibles (Crampon et al., 2022).
- **La deuxième étape est le scoring**, c'est l'étape de classement qui évalue l'affinité de liaison de chaque complexe protéine-ligand formé (appelé pose).

Même si l'échantillonnage et le scoring sont introduits séparément, ils peuvent être fortement corrélés car les fonctions de scoring (SF) guident souvent la méthode d'échantillonnage. Les principaux défis pour toute méthode de docking moléculaire sont de gérer la flexibilité moléculaire et de refléter fidèlement la liaison réelle, le tout avec un temps de calcul raisonnable (figure12) (Crampon et al., 2022).



Figure 12 : Représentation des étapes du docking (Li et al., 2019).

4. Outils du docking moléculaire

Les éléments indispensables pour pratiquer un docking moléculaire se confinent en un récepteur de nature protéique « cible », un (des) ligand(s) et un programme de docking.

4.1. Récepteur

Le récepteur est une macromolécule de nature protéique capable de se lier spécifiquement et réversiblement à une autre molécule appelée ligand, La structure 3D de ses récepteurs est disponible via la banque de données Protéine Data Bank (PDB)².

4.2. Ligand

En docking moléculaire, le choix du ligand est une étape très importante. Ce choix doit être pertinent en raison de la spécificité du site actif de la cible évitant de tester inutilement des molécules. La structure tridimensionnelle des ligands est obtenue par deux moyens :

- Le premier consiste à utiliser des ligands obtenus à travers la littérature qu'on peut dessiner, optimiser et enregistrer sous différents formats (pdb, mol, mol2...etc.) grâce à des logiciels de construction moléculaire tels que ChemDraw, Arguslab, Titan ou Sybyl.
- Le second moyen souvent d'aspect commercial consiste à consulter des banques de données de ligands (chimiothèque) telle que PubChem, Zinc, la Chimiothèque

² <https://www.rcsb.org/>

Nationale Française...etc, qui répertorient un nombre considérable de structures 3D de molécules prêtes pour le docking (Chaudhary & Mishra, 2016 *et* Stefaniu, 2019).

4.3. Programmes de docking moléculaire

A l'heure actuelle, plus de 30 programmes de docking moléculaires (commerciaux ou non) sont disponibles. Les plus fréquemment cités sont respectivement: Glide AutoDock, GOLD, FlexX, Surflex DOCK et ICM (figure 13) (Sousa et al., 2006).

Selon Timo et al. Glide et Autodock sont de bons outils de docking avec des capacités prédictives élevées, suivis de GOLD, FlexX et Surflex (Timo et al., 2019)

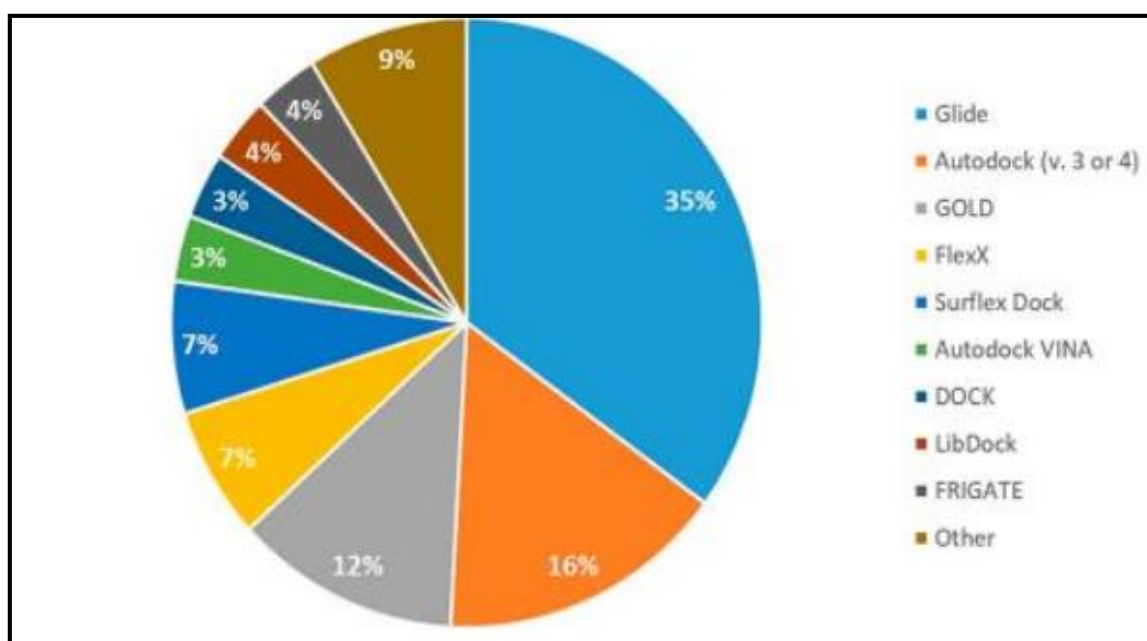


Figure 13 : Comparaison des programmes de docking les plus cités avant 2019(Timo et al., 2019)

5. Intérêt

Les chercheurs et les industries pharmaceutiques cherchent à réduire à la fois le temps et les coûts associés au développement des médicaments. Le docking moléculaire peut être utilisé comme un filtre complexe pour ne mettre en évidence que les candidats médicaments les plus intéressants. Il peut également être utilisé pour détecter les effets secondaires potentiels des médicaments ou la toxicité des molécules.

Le docking moléculaire utilise les structures 3D de deux molécules, le ligand et la cible, afin de prédire l'orientation préférentielle de la première par rapport à la seconde lorsqu'elles sont liées l'une à l'autre pour former un complexe. Habituellement, le ligand est la plus petite

molécule, bien que le choix de la dénomination dépende du projet. Dans la découverte de médicaments, le ligand est un principe actif, et la cible est une macromolécule biologique (par exemple, une protéine ou l'ADN) (figure 14) (Crampon et al., 2022).

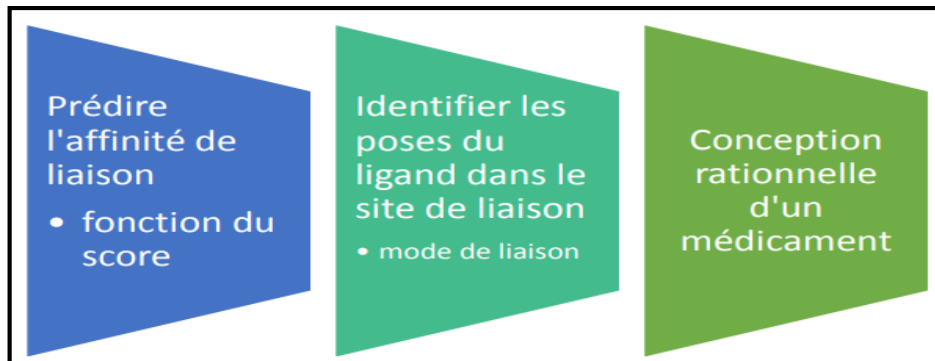


Figure 14 : Intérêt du docking³.

³ <http://archives.univ-biskra.dz:80/handle/123456789/13761>.

Chapitre IV : Matériels et méthodes

L' α -GLY est une enzyme clé qui participe dans l'apparition de DT2, son inhibition est devenue une approche de recherche importante. De ce fait, une étude de docking moléculaire a été réalisée pour la découverte de nouveaux inhibiteurs théoriques puissants de cette enzyme. Dans cette partie, le travail peut être résumé en deux parties :

1. Matériels

1.1. Micro-ordinateur

Dans notre étude, nous avons utilisé deux micro-ordinateurs ; le premier (hp) ayant un mémoire vive de 4.00 Go, processeur Intel (R) et le deuxième (Lenovo) avec une mémoire vive de 4.00 Go et un processeur Intel (R). Les programmes ont été installés sous le système d'exploitation Windows Professional 10.

1.2. Programmes (logiciels)

Pour la réalisation de ce travail, plusieurs programmes ont été utilisés :

➤ Surflex version 1.3 (2005)

C'est un logiciel payant qui figure parmi des systèmes de docking les plus populaires. Il est rapide et capable de fixer les ligands dans un milieu constitué d'acides aminés avec une bonne précision.

➤ Open Babel (2.0.2)

C'est le logiciel qui nous a permis de faire la conversion des données chimiques en plusieurs formats (pdb, sdf, mol2.....etc).

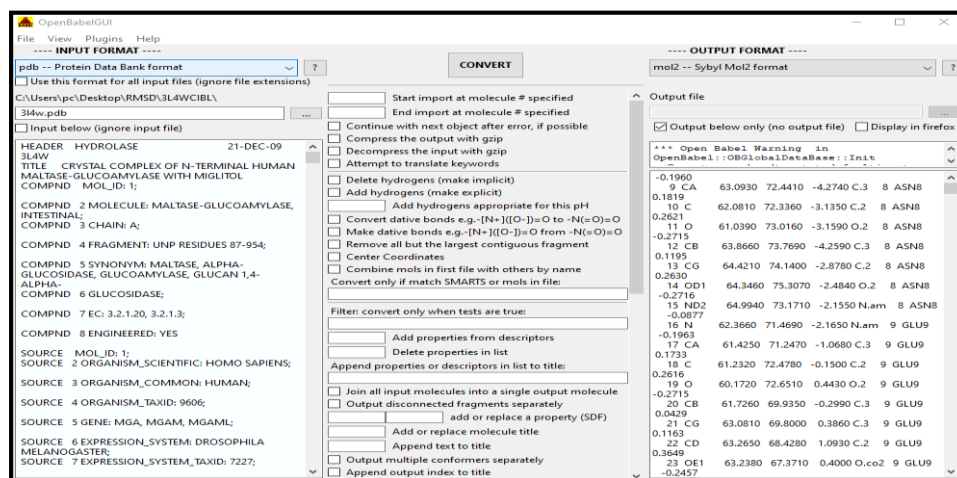


Figure 15 : Interface de l'application Open Babel.

➤ Chemdraw

C'est un programme libre pour la construction moléculaire de notre molécule « Eugénol », ainsi que l'optimisation géométrique et la minimisation de son énergie afin d'avoir une structure plus fiable.

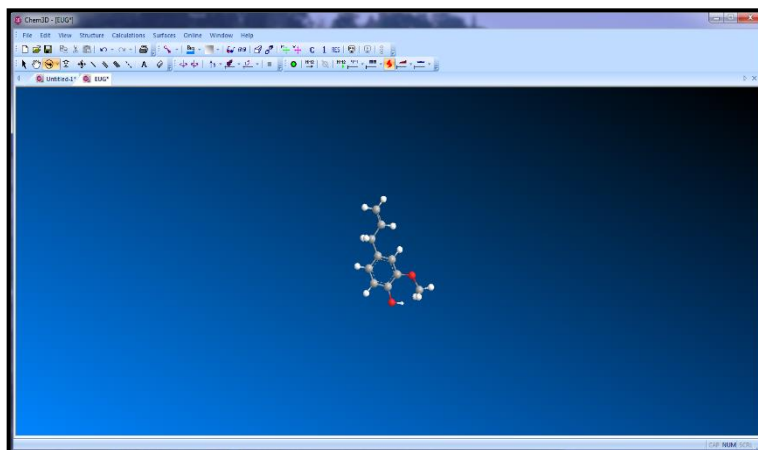


Figure 16 : Interface de l'application ChemDraw.

➤ Discovery Studio Visualizer

Il est utilisé pour visualiser les interactions de type hydrophobes entre l'enzyme alpha glucosidase et notre ligand d'intérêt (eugénol), il permet également l'observation visuelle des liaisons hydrogène entre l'eugénol et les résidus du site actif de l'enzyme en donnant les noms de ces résidus ainsi que la distance entre les liaisons de type hydrogène par l'unité angström.

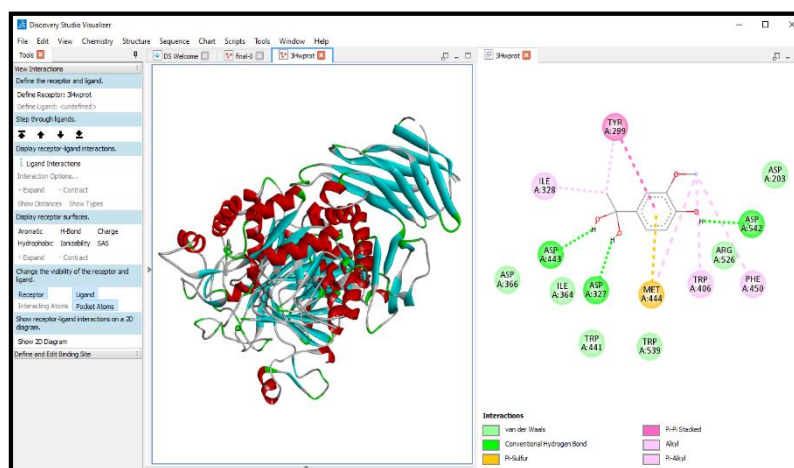


Figure 17 : Interface du Discovery Studio 2021.

1.3. Banques de données et sites internet

1.3.1. PDB (Protein Data Bank)

C'est une source gratuite des données de biologie structurale. Elle possède des milliers des protéines de structures 3D déterminées par cristallographie aux rayons X et qui sont d'intérêt pharmaceutique.



Figure 18 : Interface de la banque PDB.

1.3.2. PubChem

PubChem est une archive de composés chimiques et d'activités biologiques comprenant trois bases de données, dont des bases de données de substances, de composés et de tests biologiques (Vijayakumar et al., 2022).

Cette chimiothèque met en ligne l'accès gratuit à plusieurs millions de composés dont chaque substance possède une large diversité d'ordres : chimique, pharmacologique, biochimique, toxicologie....etc.

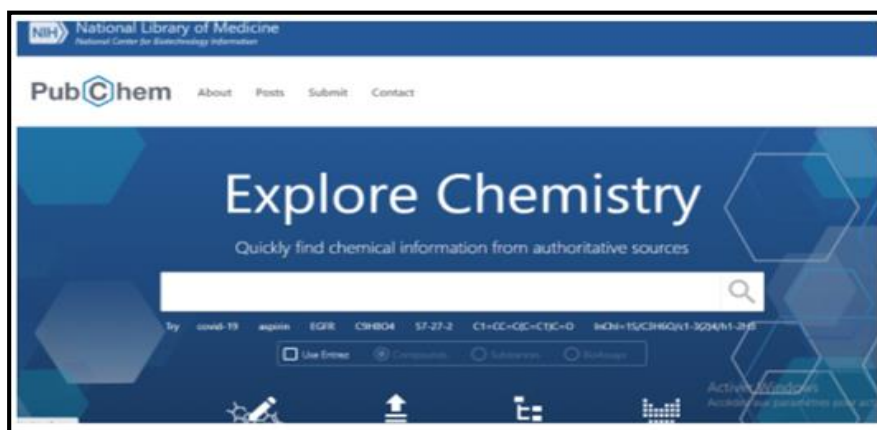


Figure 19 : Accueil du PubChem.

1.3.3. SwissADME

SwissADME, un serveur Web en ligne, utilisé pour déterminer l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'excrétion et la toxicité des ligands (Vijayakumar et al., 2022).

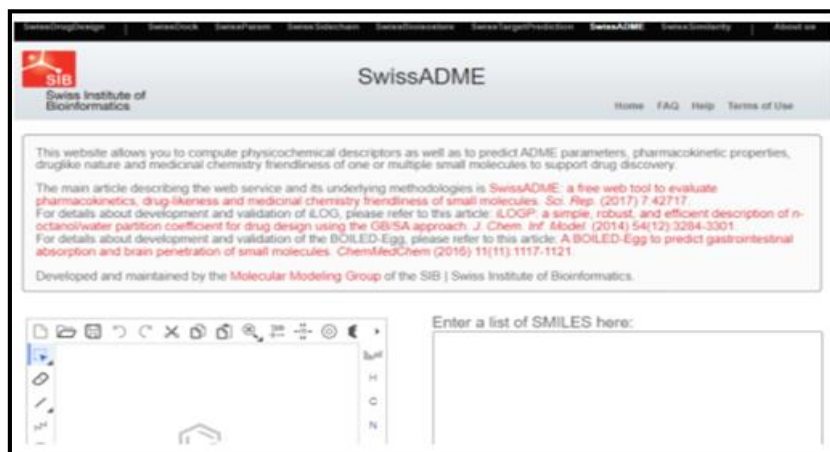


Figure 20 : Interface du site SwissADME

2. Méthodes

2.1. Choix de la cible

La cible thérapeutique que nous avons étudiée dans notre travail est l' α -GLY, dont sa structure cristallographique a été obtenue à partir de la banque de donnée PDB sous format pdb. En effet, cette banque nous a proposé six structures cristallographiques des complexes α -GLY humaine/inhibiteurs avec une résolution $\leq 2\text{\AA}$. Les codes PDB de ces complexes, leur nombre de chaînes, ainsi que leurs résolutions sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Codes PDB des complexes α -GLY humain- inhibiteur avec leur résolution.

Code PDB	Résolution (\AA)	Nombre de chaînes	Code de l'inhibiteur
3L4W	2.00 \AA	3	MIG(A)
3L4U	1.90 \AA	2	DQK(A)
3L4Y	1.80 \AA	2	NR4(A)
3L4T	1.90 \AA	1	BJ1(A)
3L4Z	2.00 \AA	3	SSD(A)
3L4V	2.10 \AA	3	KTL(A)

Parmi les complexes proposés, nous avons choisi celui portant le code **3L4W**, car il s'agit d'une structure correctement définie avec une résolution de 2 Å. Où il existe comme un complexe lié à l'inhibiteur (**MIG**) avec 2 chaînes ; A, B. Pour faciliter l'utilisation de l'enzyme lors du docking moléculaire, nous avons effectué un prétraitement du complexe, en éliminant les molécules d'eau, l'inhibiteur de ce complexe, la chaîne B, ainsi que tous les ligands inutiles afin d'obtenir un récepteur avec un site actif libre. La cible a été sauvegardée dans un fichier sous format pdb puis convertie en mol2 par le programme Open Babel.

2.2. Choix du ligand

Comme dans l'étape précédente, nous avons utilisé le complexe **3L4W** déjà prétraité avec un nouvel inhibiteur d'origine naturel « **Eugénol** » (**EUG**). Le choix de notre ligand était à la base de la structure simplifiée de ce ligand, le nombre de liaisons flexibles et de cycles aromatiques.

Avant de procéder aux calculs de docking moléculaire, il était indispensable de préparer notre ligand à l'aide du programme Chemdraw, en tenant compte de l'état d'hybridation de chaque atome. Une étape de minimisation de l'énergie faisant suite à la construction moléculaire est essentielle pour optimiser la géométrie de la molécule dessinée. Enfin, le ligand construit est enregistré sous format pdb. Ce fichier pdb comportant le nouveau ligand de référence (**EUG**), qui va nous servir par la suite à la réalisation du docking moléculaire au sein du protomol par Surfex, sachant que ce protomol va être créé à travers le ligand original (**MIG**) du complexe **3L4W**.

2.3. Docking moléculaire par Surfex

La performance du protocole Surfex 1.3 a été évaluée avant de commencer l'étude de docking sur le site de liaison de α -GLY.

L'amarrage avec le programme Surfex version 1.3, a été réalisé en deux étapes :

1ère étape : Génération du protomol

C'est la première étape du docking qui a pour objectif d'identifier le site actif par la construction d'une pseudo-molécule appelée « protomol », en utilisant l'inhibiteur de référence MIG.mol2 et la chaîne A de l'enzyme α -GLY.mol2. Le protomol est généré grâce à la commande suivante :

```
Surfex-dock proto ligand.mol2 enzyme.mol2 pl
```

2^{ème} étape : le docking moléculaire

La 2^{ème} étape de docking nécessite des ligands sous format mol2, de la protéine et du protomol sous format mol2 aussi. Cette étape permet d'avoir les dix meilleures conformations de chaque ligand au niveau du site actif de notre cible classées par ordre des scores d'affinité de final 0 à final 9. Dans notre cas, nous avons pris pour chaque inhibiteur étudié la meilleure conformation (final-0) avec son score. Cette étape a été réalisée en utilisant la commande suivante :

```
Surflex-dock dock ligand.mol2 pl-protomol.mol2 enzyme.mol2
```

2.4. Tests de fiabilité

Afin de valoriser les résultats obtenus lors de notre travail, la fiabilité du programme de docking moléculaire Surflex a été évaluée à l'aide de deux tests :

- L'écart quadratique moyen ou RMSD (Root Mean Square Deviation).
- L'analyse visuelle.

2.4.1. Test RMSD

Le test RMSD est fréquemment utilisé pour la mesure quantitative de similarité entre la conformation moléculaire d'un complexe protéine-ligand obtenu à l'aide d'un logiciel de docking et la conformation de référence cristallographique (observée expérimentalement).

Dans notre travail, le test RMSD a été réalisé sur 100 complexes protéine-ligand obtenus d'une manière arbitraire de la banque PDB, dans le but de tester la capacité du programme Surflex à reproduire les meilleurs complexes expérimentaux. Ce test est réalisé selon la commande suivante :

```
Surflex-dock rms final-0.mol2 ligand.mol2
```

```
Surflex-dock oprms final-0.mol2 ligand.mol2
```

On considère que les meilleurs protocoles de docking génèrent des valeurs de RMSD entre 2-2.5 Å. Cette valeur est un seuil au-delà la précision du positionnement est considérée comme mauvaise, ce qui entraîne la validation du protocole qu'on a adopté.

2.4.2. Analyse visuelle des résultats

L'étape de visualisation des résultats du docking moléculaire est indispensable pour comparer le positionnement des ligands théoriques générés par le programme du docking vis-à-vis de celui de référence obtenu à partir de l'expérimentation et d'observer et de dénombrer les différentes interactions réalisées entre le ligand et les résidus du site actif.

Dans notre travail, cette analyse a été réalisée par le logiciel Discovery sur les deux complexes 2RF2 et 3C6T pris arbitrairement des 100 complexes étudiés.

2.5. Similaires

Dans notre étude, nous avons utilisé l'eugénol comme inhibiteur, il a été téléchargé de Pubchem, ce composé a été pris comme une structure de base afin d'obtenir une collection de composés similaires via la base de donnée Pubchem. A partir de cette banque, nous avons téléchargé 1001 molécules similaires d'EUG avec un degré de similarité de 93%. Les molécules similaires téléchargées, ont été sauvegardées sous format sdf pour les tester sur l'enzyme α -GLY.

Cette étape est réalisée dans le but de développer de nouveaux inhibiteurs de la cible α -GLY plus puissants que l'inhibiteur de départ EUG.

2.6. Prédiction des propriétés ADME

Pour prédire les propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques : absorption, distribution, élimination et métabolisme des meilleures similaires obtenus par le docking, une étude computationnelle ADME a été réalisée à l'aide du serveur SwissADME⁴.

2.6.1. Propriétés physicochimiques

Il est indispensable d'évaluer la biodisponibilité d'un composé chimique susceptible d'être un produit pharmaceutique administré par voie orale. Ce produit doit se conformer à plusieurs critères de base tels que :

⁴ <http://www.swissadme.ch>

-
-
- **Règle de Lipinski** ; cette règle exige (Lipinski et al., 2012):
 - Masse moléculaire ≤ 500 Da.
 - Log P ou coefficient de partage octanol /eau ≤ 5 .
 - Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène ≤ 5 .
 - Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène ≤ 10 .)
 - Le nombre de liaisons rotatives ≤ 15 .
 - **Règle de Veber** ; les paramètres de cette règle sont complémentaires à ceux de Lipinski tels que :
 - Le nombre de liaisons rotatives ≤ 10 .
 - La surface polaire de la molécule (PSA) $\leq 140 \text{Å}$.
 - Deux autres critères physicochimiques ont été définie ; la solubilité ainsi que l'accessibilité à la synthèse. Cette dernière a été évaluée en chiffre allant de 1 (facile à synthétiser) jusqu'à 10 (difficile à synthétiser) (Veber et al., 2002).

2.6.2. Propriétés pharmacocinétiques

Quelques paramètres pharmacocinétiques ont été stimulés à savoir :

- **Absorption gastro-intestinale** ; la vérification de ce paramètre nous a permis de prédire la capacité de nos composés à traverser la barrière gastrique pour atteindre la circulation sanguine.
- **La perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BBB)** ; la prédiction de ce critère est cruciale pour les médicaments destinés au système nerveux central, que pour les médicaments destinés aux organes périphériques. Comme dans notre travail, les composés possèdent une action au niveau intestinal et donc ils ne doivent pas traverser cette barrière (Bodor & Buchwald, 1999).
- **L'inhibition des Cytochrome P450** ; parmi les enzymes intervenant dans le métabolisme des substrats endogènes ou exogènes, notamment médicamenteux, les enzymes hépatiques Cytochrome P450 (CYP) sont les plus fréquents. Les principaux CYP impliqués dans le métabolisme des médicaments sont : CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4. Il vaut mieux choisir les médicaments à faible affinité aux CYP pour qu'ils ne puissent pas les inhiber (Moroy et al., 2012).

Chapitre V : Résultats et discussion

Le présent travail a été réalisé en quatre étapes complémentaires. La première étape concerne l'évaluation de la performance du programme Surflex afin de valider le protocole de docking qu'on cherche à employer. La deuxième sert à l'étude des interactions qui interviennent dans l'inhibition de notre cible α -GLY. La troisième, est destinée à la proposition de nouveaux inhibiteurs plus fiables de cette cible par criblage virtuel. Dans la dernière étape, les inhibiteurs les plus prometteurs issus de ce criblage feront l'objet d'une étude prédictive de leurs propriétés ADME.

1. Tests de fiabilité du programme de docking moléculaire

Avant d'aborder l'étude de l'inhibition de l' α -GLY par divers composés, nous avons évalué la performance du programme Surflex par deux tests : test RMSD et l'analyse visuelle par Discovery.

1.1. Test RMSD

Pour tester la fiabilité du logiciel Surflex, une étude de docking moléculaire a été effectuée sur 100 complexes protéine-ligand pris arbitrairement de la PDB. Les codes PDB des complexes utilisés et de leurs ligands ainsi que les valeurs de leur RMSD obtenues avec Surflex sont montrés dans l'Annexe N°1. Les résultats de ce test sont présentés dans la figure 21, toute valeur inférieure à 2Å est considérée comme résultat positif.

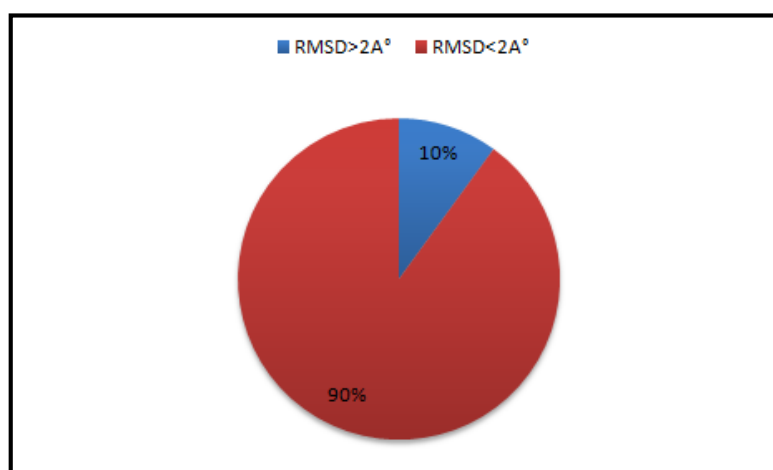


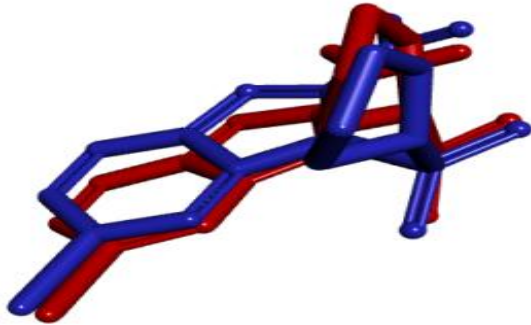
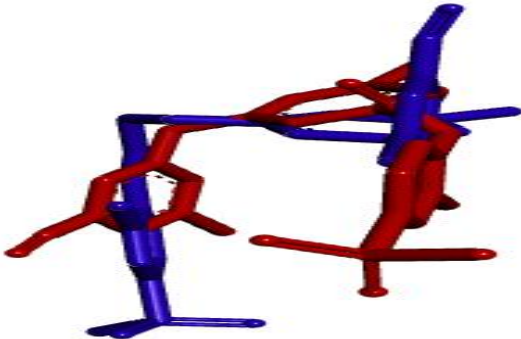
Figure 21 : Résultats du test RMSD donnés en pourcentage (%).

Il ressort de cette figure que sur un total de 100 complexes, 90% des valeurs RMSD sont inférieures à 2Å. Nos résultats obtenus sont alors cohérent avec les résultats de (Boucherit, 2014 et Chikhi & Bensegueni, 2008).

1.2. Analyse visuelle

L'analyse visuelle qui suit le test RMSD est une étape indispensable et complémentaire pour évaluer les résultats numériques obtenus par RMSD, ainsi que la performance du Surflex en vérifiant la superposition des ligands expérimentaux et ceux prédits par docking. De ce fait, nous avons choisi deux complexes, dont le premier possède une valeur RMSD inférieure à 2Å, contrairement au deuxième où sa valeur est supérieure à 2Å. Le tableau 4 montre les résultats de cette visualisation, où on note l'existence d'une superposition idéale entre le ligand de référence coloré en bleu du complexe 2RF2 et celui prédit par le logiciel coloré en rouge. Ceci est en accord avec la valeur numérique RMSD, qui est faible (0.633Å). Cependant, l'absence d'une superposition et le grand décalage entre le ligand expérimental coloré en bleu du complexe 3C6T et le ligand théorique, reflètent le score élevé de ce complexe d'une valeur de (3.140 Å).

Tableau 4 : Analyse visuelle de la superposition des ligands théoriques et expérimentaux des complexes 2RF2 et 3C6T.

N°	Complexe	Ligand	RMSD (Å)	Figure
1	2RF2	MRX	0.633	
2	3C6T	M14	3.140	

En bref, ces deux tests témoignent la performance du programme Surflex qui stimule correctement les interactions protéine-ligands.

2. Etude des interactions enzyme-ligands

2.1. Alpha glucosidase-Miglitol

A l'heure actuelle, il existe plusieurs familles des molécules chimiques inhibant l'alpha glucosidase. Parmi ces molécules, le « **Miglitol** », un antidiabétique orale connu sous la marque « Diastabol ».

Dans ce travail, nous avons choisi la structure 3D de cette molécule au sein du site actif de l' α -GLY, dont le complexe des deux composés est disponible dans la PDB sous le code **3L4W**.

Comme un point de départ, nous avons réalisé le docking moléculaire du complexe **3L4W** à l'aide du programme Surflex, afin de créer le protomol (les fragments moléculaires 'NH, C=O, CH₄' qui recouvrent le site de liaison), ainsi de voir les interactions entre l'enzyme et le Miglitol (**MIG**). Il était indispensable d'effectuer cette étape en utilisant le **MIG**, puisque la liaison de ce ligand au complexe est confirmée expérimentalement, ce qui permet de préciser le site actif de ce complexe *in silico* (protomol). Ce dernier sera utilisé par la suite pour choisir le meilleur inhibiteur d' α -GLY au niveau moléculaire.

Ces données expérimentales sont confirmées d'une part par le docking moléculaire qui a fourni un score de **2.89 mol⁻¹**, et d'autre part par l'analyse visuelle des interactions qui a montré que le Miglitol peut inhiber le site actif d' α -GLY grâce aux liaisons formées avec les résidus clés (**ASP542**, **ASP327**, **HIS600**, **ARG526**), ces liaisons sont fiables. Cependant, les résidus supplémentaires comme le **MET444** est lié par une liaison hydrogène ainsi que le **TRP441** et **TYR299** qui ont eu des interactions de type Vander Waals de faible intensité (figure 22).

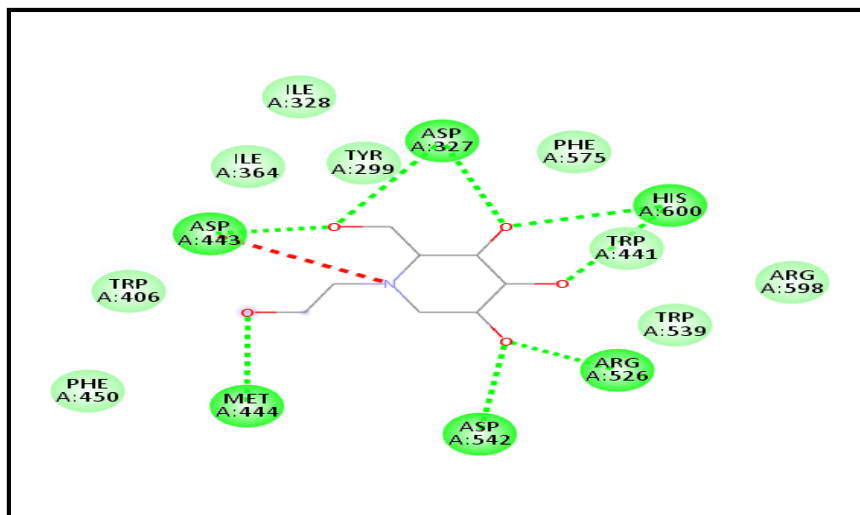


Figure 22 : Mode d'interaction du Miglitol avec α -GLY.

2.2. Alpha glucosidase-Eugénol

Comme le protomol était déjà créé grâce au Miglitol, nous avons éliminé ce dernier pour le remplacer par un autre inhibiteur. Le nouveau inhibiteur que nous avons proposé est « l'**Eugénol** », dont notre proposition était à la base de certains critères comme :

- L'origine naturelle de ce composé, qui lui fournit plus d'intérêt en raison des effets secondaires minimales par rapport aux composés chimiques.
- La structure simplifiée, tel que l'eugénol (**EUG**) est formé d'un seul cycle et peu de liaisons flexibles ce qui lui confère une conformation rigide, simple et facile à cordonner au sein du protomol de l' α -GLY (figure 23).
- La recherche de nouveaux composés à effet inhibiteur plus puissant de l'alpha glucosidase parmi les similaires de cette molécule.

Un score d'affinité de **2.27 mol⁻¹** a été prédit par le docking moléculaire de l'eugénol. Puis, une analyse visuelle des interactions entre α -GLY et cet inhibiteur a prouvé que l'eugénol a eu une interaction de type 'carbone-hydrogène' avec les acides aminés clés **ASP542**, à l'inverse de la liaison Pi-Pi Stacking formée avec le résidu **TYR299**, cette liaison a pour objectif de stabiliser la molécule au sein du site actif. Plus d'autres interactions avec l'**ASP443** et le **TRP539** (figure 24).

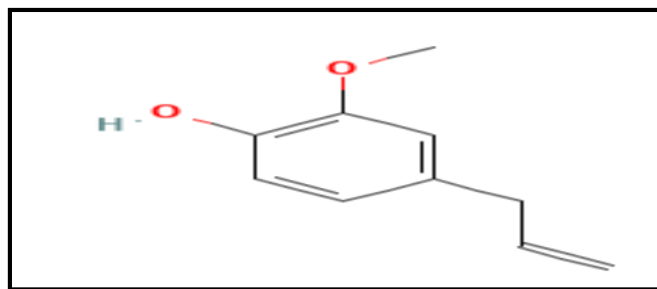


Figure 23 : Structure 2D de l'eugénol.

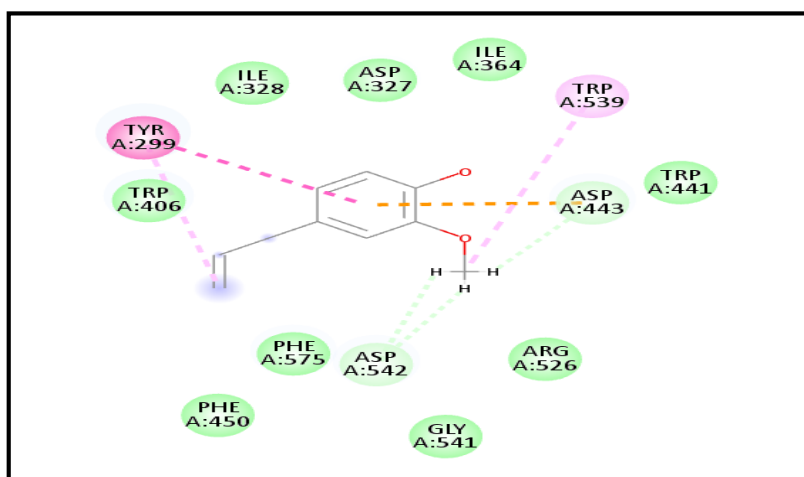


Figure 24 : Mode d'interaction de l'eugénol envers le site actif de α -GLY.

3. Proposition de nouveaux inhibiteurs

Afin d'identifier de nouveaux inhibiteurs puissants de l' α -GLY, nous avons pris comme structure de départ 'l'eugénol', la banque de donnée Pubchem nous a proposé 1001 similaires de cette molécule avec un degré de similarité allant jusqu'à 93%. Le criblage virtuel de cette collection d'analogues chimiques envers le site actif étudié montre que 569 composés ont présenté une activité inhibitrice supérieure à celle de l'eugénol, la molécule de départ dont le score est supérieur à 2.27 mol^{-1} .

Parmi les 569 meilleurs composés, **S186**, **S203** et **S628** ont présenté une affinité d'interaction bien meilleure que celle des autres molécules avec un score respectif de 5.44 mol^{-1} , 5.44 mol^{-1} et 5.10 mol^{-1} . Le mode de liaison de ces inhibiteurs dans le site catalytique a été prédit en utilisant les poses données par Surflex.

3.1. Etude des interactions des composés S186 et S203 avec la α -GLY

Les composés **S186** et **S203** sont des analogues structuraux qui se présentent comme meilleurs inhibiteurs de l'enzyme étudiée avec un score de 5.44 mol^{-1} . Ce score se traduit par la visualisation des interactions entre chacune de ces molécules et le site actif étudié, qui a révélé la présence de trois liaisons d'hydrogène, avec les résidus **ASP327** et **HIS600** faisant partie de la triade catalytique de l'enzyme et une troisième liaison hydrogène avec le résidu **ASP203**. On constate également la présence des interactions hydrophobiques importantes formées par chacun de deux composés avec le site actif en impliquant les résidus périphériques **MET444**, **TRP406** et **PHE450**. Ces interactions ont l'objectif de stabiliser le complexe **S186- α -GLY** ou **S203- α -GLY** en renforçant la liaison entre eux (figure 25, figure 26).

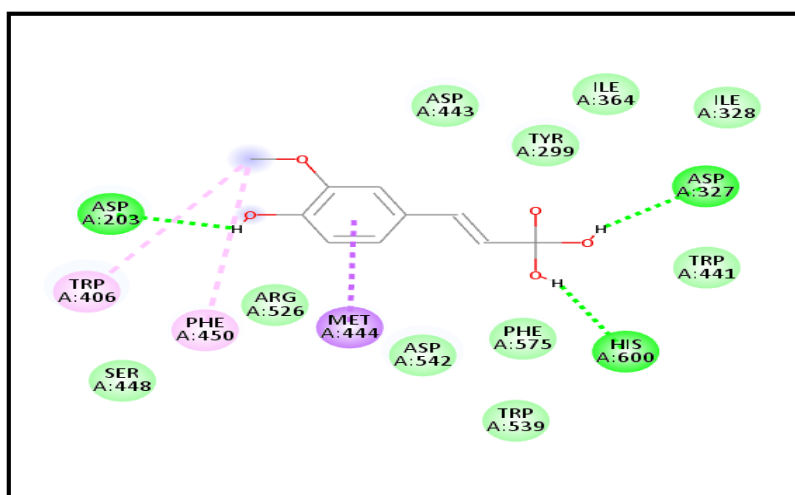


Figure 25 : Mode d'interaction du composé S186 au sein du site actif d' α -GLY.

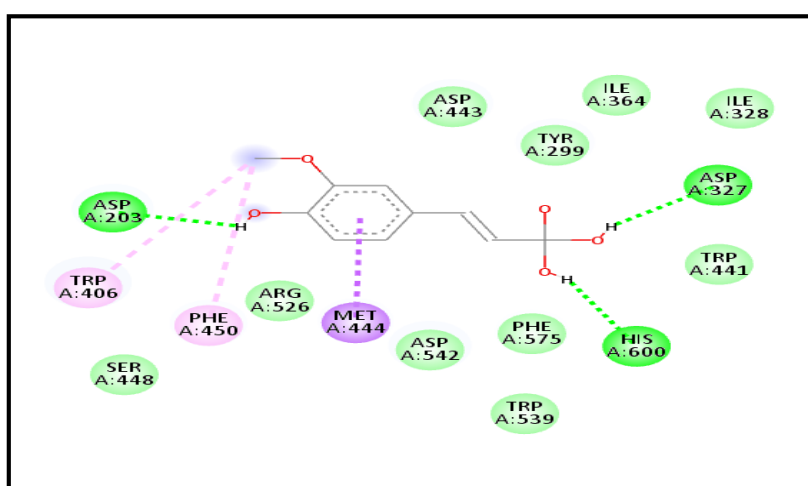


Figure 26 : Mode d'interaction du composé S203 au sein du site actif de l' α -GLY.

3.2. Etude d'interaction entre le composé S628 et l'enzyme α -GLY

Le composé S628 est révélé d'être un inhibiteur fiable de la α -GLY, dont l'affinité de liaison de ce composé est définie par un score de 5.10 mol^{-1} . Ce dernier est expliqué par la formation de trois liaisons d'hydrogène entre **S628** et les résidus **ASP327**, **ASP443** et **ASP542** du site catalytique étudié. On note également la stabilisation du complexe **S628- α -GLY** par plusieurs interactions hydrophobiques avec les résidus **MET44**, **TRP406**, **PHE450**, **ILE328** et **TYR299**. En comparaison avec l'interaction entre l'eugénol- α -GLY, on trouve que cet analogue est bien meilleur du point de nombre et de type d'interactions formées avec le site actif (figure 27).

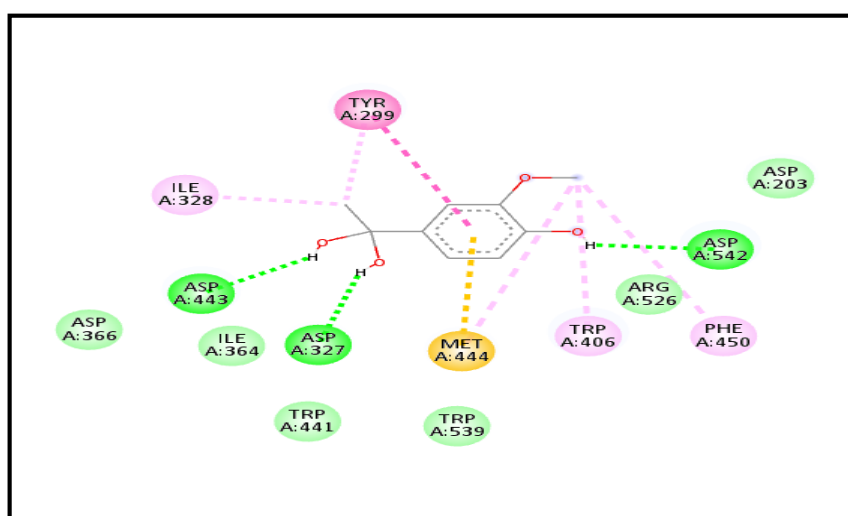


Figure 27 : Présentation de l'interaction entre le composé S628 et le site actif d' α -GLY.

On peut conclure que la nature, le nombre et le lieu des interactions des similaires **S186**, **S203** et **S628** avec l'enzyme étudié est bien meilleurs que ceux du composé de départ.

4. Prédiction des propriétés ADME

Afin de valider le comportement moléculaire des inhibiteurs puissants proposés, une étude prédictive de leurs propriétés pharmacocinétiques et physicochimiques a été réalisée. Ces propriétés ont été prédites à l'aide du serveur SwissADME en comparaison avec les paramètres médicamenteux d'un standard choisi la Metformine, étant un médicament antidiabétique déjà commercialisé et largement utilisée comme option thérapeutique de première intention pour le DT2 . Les résultats obtenus à partir de cette évaluation sont montrés dans les tableaux suivants :

Tableau 5 : Propriétés physicochimiques de la Metformine, de l'eugénol et des composés S186, S203 et S628.

Propriétés	Metformine	Eugénol	S186 : CID : 129830140	S203 : CID : 91217144	S628 : CID : 129862801
Formule	C ₄ H ₁₁ N ₅	C ₁₀ H ₁₂ O ₂	C ₁₀ H ₁₂ O ₅	C ₁₀ H ₁₂ O ₅	C ₉ H ₁₂ O ₄
PM (g/mol) Poids moléculaire	129.16	164.20	212.20	212.20	184.19
nLF nombre de liaisons flexibles	3	3	3	3	2
nON nombre d'accepteur d'hydrogène	2	2	5	5	4
nOHNH nombre de donneurs d'hydrogène	4	1	4	4	3
Log P	0.77	2.37	0.51	0.51	0.71
TPSA Å ²	88.99	29.46	90.15	90.15	69.92
Règle de Lipinski	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Règle de Veber	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Solubilité dans l'eau	Très soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble
Accessibilité à la synthèse	3.11	1.58	1.98	1.98	1.56

Tableau 6 : Propriétés pharmacocinétique de la Metformine, de l'eugénol et composés S186, S203 et S628.

Propriétés	Metformine	Eugénol	S186 : CID : 129830140	S203 : CID : 91217144	S628 : CID : 129862801
GI absorption	Elevée	Elevée	Elevée	Elevée	Elevée
BBB perméabilité	Non	Oui	Non	Non	Non
CYP1A2 inhibition	Négative	Positive	Négative	Négative	Négative
CYP2C19 inhibition	Négative	Négative	Négative	Négative	Négative
CYP2C9 inhibition	Négative	Négative	Négative	Négative	Négative
CYP2D6 inhibition	Négative	Négative	Négative	Négative	Négative
CYP3A4 inhibition	Négative	Négative	Négative	Négative	Négative

Il ressort de ces deux tableaux, que les trois composés S186, S203 et S628 ainsi que le standard respectent les règles de Lipinski et Veber en répondant parfaitement à leurs paramètres, ce qui indique que ces composés peuvent être administrés par voie orale sans engendrer des problèmes. De plus, le critère d'accessibilité à la synthèse des trois substances et de la Metformine évalué en chiffre allant de 1 (facile à synthétiser) jusqu'à 10 (difficile à synthétiser) a été validé, plus que leur solubilité dans l'eau et leur perméabilité gastro-intestinal (GI absorption) révèlent qu'ils peuvent traverser facilement le tractus gastro-intestinal pour atteindre la circulation sanguine. Parmi les propriétés pharmacocinétiques qu'on peut également dégager du tableau 6, la barrière hémato-encéphalique, dont on trouve que ces

composés candidatures n'ont pas la capacité de franchir cette barrière, ce qui est favorable tout comme le standard puisque il doit être d'effet intestinal et pas nerveux. D'autre part, ces similaires n'ont indiqué aucun effet inhibiteur de cytochrome P450 ni ses isomères, ce qui montre qu'ils ne vont pas impliquer des interactions médicamenteuses car les CYP450 sont responsables du métabolisme de la plupart des médicaments au niveau du foie.

A l'inverse de ces composés prometteurs qui ont présenté une similarité maximale avec les propriétés ADME du standard, l'eugénol se diffère au niveau de deux critères pharmacocinétiques cruciaux, dont le premier est la barrière hémato-encéphalique que l'eugénol peut franchir ce qui met en place la présence des effets indésirables au niveau du système nerveux central. Le deuxième est l'inhibition de l'un de CYP450 par l'eugénol, CYP1A2 ce qui indique la possibilité d'avoir des interactions et des complications médicamenteuses défavorables.

Ces résultats renforcent la conclusion tirée au niveau moléculaire à travers les interactions cible-composés puissants et confirme d'avantage la compétence des composés étudiés.

Conclusion générale

Notre travail avait pour but essentiel d'acquérir des compétences en simulation informatique, en particulier le docking moléculaire par Surfex afin de proposer de nouveaux inhibiteurs plus puissants de la cible thérapeutique alpha-glucosidase pour le traitement de DT2.

Au préalable, nous avons jugé utile d'évaluer la performance du programme de docking moléculaire Surfex utilisé dans cette étude par un test RMSD sur 100 complexes protéines-ligands pris arbitrairement de la banque PDB ; 90% ont présenté des valeurs RMSD parfaitement dans les normes (inférieur à 2 Å). Ce test a été suivi par une analyse visuelle de la superposition de la pose du ligand simulé vis-à-vis de sa conformation expérimentale de référence. Ces tests nous ont permis de conclure que Surfex est un programme de docking moléculaire très fiable qu'on peut utiliser sans trop risque d'erreurs pour étudier *in silico* les mécanismes d'inhibition d' α -GLY.

Dans l'espoir de proposer de nouveaux inhibiteurs de l' α -GLY, une collection de 1001 similaires chimiques pris de PubChem d'un inhibiteur 'l'eugénol' qui est un composé naturel aromatique qui se trouve dans une variété de plantes principalement le clou de girofle. Le criblage virtuel de cette collection des similaires chimiques envers le site actif étudié fait ressortir 569 composés ayant un score supérieur à celui du composé de départ 2.27 mol^{-1} . Les composés S186, S203 et S628 ont présenté les meilleurs scores soit 5.44 mol^{-1} , 5.44 mol^{-1} et 5.10 mol^{-1} respectivement.

La visualisation des interactions entre les trois inhibiteurs proposés S186, S203 et S628 au sien de la cavité catalytique d' α -GLY explique au mieux leur capacité inhibitrice assurée par la formation des liaisons hydrogènes avec les résidus clés de la cible ce qui confère plus de stabilité au sein de site actif.

En fin, l'étude des propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques nous renseigne de manière positive sur la propriété ADME de ces composés qui se présentent comme nouveaux inhibiteurs théoriquement plus affins et plus sélectifs envers la cible.

Il conviendrait dans le prolongement de ce travail théorique de tester *in vitro* et/ou *in vivo* l'activité biologique des composés S186, S203 et S628 à l'égard de la cible afin de continuer les résultats théoriques et de vérifier l'efficacité de la conception *in silico*.

Références bibliographiques

- Akter, N. (2019). Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Physiopathology, Diagnosis and Treatment. *Delta Medical College Journal*, 7(1), 35–48.
<https://doi.org/10.3329/dmcj.v7i1.40619>
- Alaei, L., Izadi, Z., Jafari, S., Jahanshahi, F., Jaymand, M., Mohammadi, P., Paray, B. A., Hasan, A., Falahati, M., Varnamkhasti, B. S., Saboury, A. A., Moosavi-Nejad, Z., Sheikh-Hosseini, M., & Derakhshankhah, H. (2021). Irreversible thermal inactivation and conformational lock of alpha glucosidase. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(9), 3256–3262. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1762742>
- Aminpour, M., Montemagno, C., & Tuszynski, J. A. (2019). An overview of molecular modeling for drug discovery with specific illustrative examples of applications. *Molecules*, 24(9). <https://doi.org/10.3390/molecules24091693>
- Aron-Wisnewsky, J., Lefevre, C., & Bindels, L. B. (2022). Interactions entre les traitements du diabète et le microbiote intestinal : état des connaissances et perspectives. *Médecine Des Maladies Métaboliques*, 16(2), 148–159.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mmm.2022.01.004>
- Bauduceau, B., Doucet, J., & Bordier, L. (2011). Hypoglycemia in the elderly: Consequences on cognitive functions. *Medecine Des Maladies Metaboliques*, 5(4), 383–387.
[https://doi.org/10.1016/s1957-2557\(11\)70270-x](https://doi.org/10.1016/s1957-2557(11)70270-x)
- Belhadj, M., Lhassani, H., & Khochtali, I. (2019). Prise en charge du diabète de type 2 dans les pays du Maghreb : état des lieux. *Médecine Des Maladies Métaboliques*, 13, eS4–eS7. [https://doi.org/10.1016/s1957-2557\(19\)30198-1](https://doi.org/10.1016/s1957-2557(19)30198-1)
- Bodor, N., & Buchwald, P. (1999). Recent advances in the brain targeting of neuropharmaceuticals by chemical delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 36(2–3), 229–254. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(98\)00090-8](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(98)00090-8)
- Boucherit, (2014). Theoretical Study of the Interactions Involved in the Inhibition of Mycobacterium Tuberculosis Methionine Aminopeptidase by Several Molecules. *Computational Biology and Bioinformatics*, 2(5), 63.
<https://doi.org/10.11648/j.cbb.20140205.11>
- Berrouiguet, (2018). *Les états diabétiques Syndrome métabolique*.

- Bril, V., Perkins, B., & Toth, C. (2013). Neuropathie. *Canadian Journal of Diabetes*, 37(SUPPL5), 518–521. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2013.07.028>
- Cachot, V., & Penfornis, A. (2007a). Cétoacidose diabétique. *Endocrinologie-Nutrition*, 4(2), 1–11. [https://doi.org/10.1016/S1155-1941\(07\)44617-0](https://doi.org/10.1016/S1155-1941(07)44617-0)
- Cachot, V., & Penfornis, A. (2007b). *Cétoacidose diabétique*. 1–11.
- Carvalho, R. P. R., Lima, G. D. de A., & Machado-Neves, M. (2021). Effect of eugenol treatment in hyperglycemic murine models: A meta-analysis. *Pharmacological Research*, 165(November 2020). <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105315>
- Chaudhary, K. K., & Mishra, N. (2016). A Review on Molecular Docking: Novel Tool for Drug Discovery. *JSM Chemistry*, 4(3), 1029. www.pdb.org.
- Chikhi & Benseguni (2008). Docking Efficiency Comparison of Surflex, a Commercial Package and Arguslab, a Licensable Freeware. *Journal of Computer Science & Systems Biology*, 1. <https://doi.org/10.4172/jcsb.1000007>
- Chenafa, H., Mesli, F., Daoud, I., Achiri, R., Ghalem, S., & Neghra, A. (2021). In silico design of enzyme α -amylase and α -glucosidase inhibitors using molecular docking, molecular dynamic, conceptual DFT investigation and pharmacophore modelling. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 0(0), 1–22. <https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1882340>
- Crampon, K., Giorkallos, A., Deldossi, M., Baud, S., & Steffanel, L. A. (2022). Machine-learning methods for ligand–protein molecular docking. *Drug Discovery Today*, 27(1), 151–164. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.09.007>
- Dali-Sahi, M., Benmansour, D., Aouar, A., & Karam, N. (2012). Étude De L'Épidémiologie Du Diabète De Type 2 Dans Des Populations Endogames De L'Ouest Algérien. *Leban Sci J*, 13(2), 17.
- Delyfer, M. N., & Delcourt, C. (2018). Epidemiology and risk factors for diabetic retinopathy. *Medecine Des Maladies Metaboliques*, 12(7), 553–558. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(18\)30149-4](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(18)30149-4)

- Durand, A.C. *La sixième complication du diabète.*, HLA science ouverte,
<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00844430>,2013
- El Bou Ould, I., Ould Zein, A., Ould Zein, V., Ould Ishagh, E., Lemine, O., Elwafi Ould Baba, S., Mint Amar, M., Douhman, O., Ould Abdehamid, I., & Mint Lebatt, M. (2011). P301 - Coma hyperosmolaire inaugural d'un diabète de type 2 : A propos d'un cas. *Diabetes & Metabolism*, 37(1), A105. [https://doi.org/10.1016/s1262-3636\(11\)70927-2](https://doi.org/10.1016/s1262-3636(11)70927-2)
- Faure, S. (2011). Inhibiteurs des alphaglucosidases. *Actualites Pharmaceutiques*, 50(511), 53–55. [https://doi.org/10.1016/S0515-3700\(11\)71107-7](https://doi.org/10.1016/S0515-3700(11)71107-7)
- Faure, S. (2017). Les inhibiteurs des alpha-glucosidases. *Actualites Pharmaceutiques*, 56(571), 18–20. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2017.09.021>
- Fédération Internationale du diabète. (2013). *Rapport Mondial*. 19–71.
www.idf.org/diabetesatlas
- Funk, S. D., Yurdagul, A., & Orr, A. W. (2012). Hyperglycemia and endothelial dysfunction in atherosclerosis: Lessons from type 1 diabetes. *International Journal of Vascular Medicine*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/569654>
- Ghani, U., Nur-e-Alam, M., Yousaf, M., Ul-Haq, Z., Noman, O. M., & Al-Rehaily, A. J. (2019). Natural flavonoid α -glucosidase inhibitors from *Retama raetam*: Enzyme inhibition and molecular docking reveal important interactions with the enzyme active site. *Bioorganic Chemistry*, 87(January), 736–742.
<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.03.079>
- Hamida, F., Temmar, M., & Bouafia, M. (2014). P123 Prévalence du diabète de type2 dans une oasis du sud algérien. *Diabetes & Metabolism*, 40, A58.
[https://doi.org/10.1016/s1262-3636\(14\)72415-2](https://doi.org/10.1016/s1262-3636(14)72415-2)
- Jaffiol, C. (2021). Le diabète en 2021 : progrès , échecs et perspectives. *Bull. Acad. Sc. Lett. Montp.*, 52, 1–14.
- Li, J., Fu, A., & Zhang, L. (2019). An Overview of Scoring Functions Used for Protein–Ligand Interactions in Molecular Docking. *Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences*, 11(2), 320–328. <https://doi.org/10.1007/s12539-019-00327-w>
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2012). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and

- development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews* Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2012). *Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. Advanced Drug Delivery Review*, 64(SUPPL.), 4–17.
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.019>
- Liu, R., Kool, J., Jian, J., Wang, J., Zhao, X., Jiang, Z., & Zhang, T. (2021). Rapid Screening α -Glucosidase Inhibitors from Natural Products by At-Line Nanofractionation with Parallel Mass Spectrometry and Bioactivity Assessment. *Journal of Chromatography A*, 1635, 461740. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2020.461740>
- Liu, Y. kun, Chen, V., He, J. zhi, Zheng, X., Xu, X., & Zhou, X. dong. (2021). A salivary microbiome-based auxiliary diagnostic model for type 2 diabetes mellitus. *Archives of Oral Biology*, 126(April), 105118. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2021.105118>
- Madonna, R., Pieragostino, D., Balistreri, C. R., Rossi, C., Geng, Y. J., Del Boccio, P., & De Caterina, R. (2018). Diabetic macroangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches with focus on high glucose-mediated vascular damage. *Vascular Pharmacology*, 107(January), 27–34. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.01.009>
- Mohs, R. C., & Greig, N. H. (2017). Drug discovery and development: Role of basic biological research. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*, 3(4), 651–657. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.10.005>
- Moroy, G., Martiny, V. Y., Vayer, P., Villoutreix, B. O., & Miteva, M. A. (2012). Toward in silico structure-based ADMET prediction in drug discovery. *Drug Discovery Today*, 17(1–2), 44–55. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2011.10.023>
- Neary, S. L., & Ottmann, A. (2020). Diagnostic Approach to Differentiating Diabetes Types. *Physician Assistant Clinics*, 5(2), 109–120. <https://doi.org/10.1016/j.cpha.2019.11.012>
- Petre, V., Thomas, J. L., & Bouillanne, O. (2018). Treatment and prevention of hyperglycemic hyperosmolar state among hospitalized or institutionalized elderly subjects. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Geriatrie*, 18(108), 343–347.
<https://doi.org/10.1016/j.npg.2018.06.001>
- Pichon, *Conception et synthèse d' iminosucres multivalents bioactifs à motif glycoimidazole – Développement d' une méthode de déshydroxylation sélective*. Thèse de l'université

-
- Strasbourg, 2018.
- Punthakee, Z., Goldenberg, R., & Katz, P. (2018). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Canadian Journal of Diabetes*, 42, S10–S15. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.003>
- Qin, X. Y., Lee, J., Zheng, L., Yang, J. M., Gong, Y., & Park, Y. D. (2018). Inhibition of α -glucosidase by 2-thiobarbituric acid: Molecular dynamics simulation integrating parabolic noncompetitive inhibition kinetics. *Process Biochemistry*, 65, 62–70. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2017.10.016>
- Reach, G. (2019). Fear or indifference: Psychopathology of hypoglycemia. *Medecine Des Maladies Metaboliques*, 13(3), 296–299. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(19\)30083-5](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(19)30083-5)
- Ren, L., Qin, X., Cao, X., Wang, L., Bai, F., Bai, G., & Shen, Y. (2011). Structural insight into substrate specificity of human intestinal maltase-glucoamylase. *Protein and Cell*, 2(10), 827–836. <https://doi.org/10.1007/s13238-011-1105-3>
- Shareghi-Boroujeni, D., Iraj, A., Mojtavavi, S., Faramarzi, M. A., Akbarzadeh, T., & Saeedi, M. (2021). Synthesis, in vitro evaluation, and molecular docking studies of novel hydrazineylideneindolinone linked to phenoxyethyl-1,2,3-triazole derivatives as potential α -glucosidase inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 111(March), 104869. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104869>
- Sharma, A., Bhardwaj, G., Sohal, H. S., & Gohain, A. (2022). *Chapter 9 - Eugenol* (J. Kour & G. A. B. T.-N. and H. C. Nayik (eds.); pp. 177–198). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-323-89779-2.00007-7>
- Sim, L., Jayakanthan, K., Mohan, S., Nasi, R., Johnston, B. D., Mario Pinto, B., & Rose, D. R. (2010). New glucosidase inhibitors from an ayurvedic herbal treatment for type 2 diabetes: Structures and inhibition of human intestinal maltase-glucoamylase with compounds from *Salacia reticulata*. *Biochemistry*, 49(3), 443–451. <https://doi.org/10.1021/bi9016457>
- Sim, L., Quezada-Calvillo, R., Sterchi, E. E., Nichols, B. L., & Rose, D. R. (2008). Human Intestinal Maltase-Glucoamylase: Crystal Structure of the N-Terminal Catalytic Subunit and Basis of Inhibition and Substrate Specificity. *Journal of Molecular Biology*, 375(3),

782–792. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2007.10.069>

Singh, R., Farooq, S. A., Mannan, A., Singh, T. G., Najda, A., Grażyna, Z., Albadrani, G. M., Sayed, A. A., & Abdel-Daim, M. M. (2022). Animal models of diabetic microvascular complications: Relevance to clinical features. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, *145*(December 2021). <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112305>

Sousa, F., Fernandes, P. A., & Joa, M. (2006). *Protein – Ligand Docking : Current Status and Future*. *26*(February), 15–26. <https://doi.org/10.1002/prot>

Sriramulu, D. K., & Lee, S. G. (2021). Effect of molecular properties of the protein-ligand complex on the prediction accuracy of AutoDock. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, *106*, 107921. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2021.107921>

Stefaniu, A. (2019). Introductory Chapter: Molecular Docking and Molecular Dynamics Techniques to Achieve Rational Drug Design. *Molecular Docking and Molecular Dynamics*, 1–5. <https://doi.org/10.5772/intechopen.84200>

Tan-Chen, S., Bourron, O., & Hajduch, É. (2020). Ceramides, crucial actors in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. *Medecine/Sciences*, *36*(5), 497–503. <https://doi.org/10.1051/medsci/2020091>

Tenenbaum, M., Bonnefond, A., Froguel, P., & Abderrahmani, A. (2018). Dossier scientifique Physiopathologie du diabète Les marqueurs des complications des diabètes. *RFL Revue Francophone Des Laboratoires*, *2018*(502), 26–32. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(18\)30145-X](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(18)30145-X)

Timo, G. O., Reis, R. S. S. V. dos, Melo, A. F. de, Costa, T. V. L., Magalhães, P. de O., & Homem-de-Mello, M. (2019). Predictive power of in silico approach to evaluate chemicals against m. tuberculosis: A systematic review. *Pharmaceuticals*, *12*(3). <https://doi.org/10.3390/ph12030135>

Türkeş, C., Akocak, S., Işık, M., Lolak, N., Taslimi, P., Durgun, M., Gülçin, İ., Budak, Y., & Beydemir, Ş. (2021). Novel inhibitors with sulfamethazine backbone: synthesis and biological study of multi-target cholinesterases and α -glucosidase inhibitors. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, May. <https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1916599>

Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H.-Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D.

- (2002). Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(12), 2615–2623. <https://doi.org/10.1021/jm020017n>
- Vergès, B. (2019). Pathophysiology of type 2 diabetes dyslipidemia: New perspectives. *Medecine Des Maladies Metaboliques*, 13(2), 140–146. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(19\)30043-4](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(19)30043-4)
- Vijayakumar, M., Janani, B., Kannappan, P., Renganathan, S., Al-Ghamdi, S., Alsaidan, M., Abdelaziz, M. A., Peer Mohideen, A., Shahid, M., & Ramesh, T. (2022). In silico identification of potential inhibitors against main protease of SARS-CoV-2 6LU7 from *Andrographis paniculata* via molecular docking, binding energy calculations and molecular dynamics simulation studies. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(1), 18–29. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.10.060>
- Viloria, A., Herazo-Beltran, Y., Cabrera, D., & Pineda, O. B. (2020). Diabetes Diagnostic Prediction Using Vector Support Machines. *Procedia Computer Science*, 170, 376–381. <https://doi.org/10.1016/j.procs.2020.03.065>
- Zhang, H., Wang, Z., Yang, X., Li, Z. L., Sun, L., Ma, J., & Jiang, H. (2019). The determination of α -glucosidase activity through a nano fluorescent sensor of F-PDA-CoOOH. *Analytica Chimica Acta*, 1080, 170–177. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.07.014>
- Zhao, Q., Wei, G., Li, K., Duan, S., Ye, R., & Huang, A. (2022). Identification and molecular docking of novel α -glucosidase inhibitory peptides from hydrolysates of Binglangjiang buffalo casein. *Lwt*, 156(September 2021), 113062. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2021.113062>
- Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(2), 88–98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
- Zou, X., Ouyang, H., Yu, T., Chen, X., Pang, D., Tang, X., & Chen, C. (2019). Preparation of a new type 2 diabetic miniature pig model via the CRISPR/Cas9 system. *Cell Death and Disease*, 10(11). <https://doi.org/10.1038/s41419-019-2056-5>

Annexes

Annexe 01 :

Liste des 100 complexes utilisés pour tester la fiabilité du protocole de docking.

N°	Protéine	Ligand	RMSD (Å)
1	1AIM	ZYA	1.263
2	1AQ1	STU	1.877
3	1BDR	IM1	1.368
4	1BQM	HBY	0.509
5	1BQN	HBY	0.990
6	1DI8	DTQ	1.508
7	1DTQ	FPT	1.432
8	1EB2	BPO	1.800
9	1EET	BFU	0.557
10	1EP4	S11	0.648
11	1FK9	EFZ	0.252
12	1FKO	EFZ	0.084
13	1FVT	106	0.508
14	1G5S	I17	1.168
15	1GIH	1PU	1.620
16	1GNE	GSH	1.413
17	1HNV	TBO	0.565
18	1HPX	KNI	1.902
19	1IKV	EFZ	0.107
20	1IL9	MOG	1.163
21	1K1O	IGN	1.020
22	1KE5	LS1	0.257
23	1KIM	THM	1.584
24	1MFI	FHC	0.379
25	1OBB	NAD	1.442
26	1OIT	HDT	0.278
27	1PMN	984	2.994
28	1QXK	429	1.828
29	1S1W	UC1	0.570
30	1SV5	65B	2.815
31	1TKT	H12	0.323
32	1TKX	GWB	1.688
33	1TL1	H18	1.938
34	1TV6	CP9	0.828
35	1UOU	CMU	0.193
36	1VRT	NVP	1.458
37	1VRU	AAP	1.656
38	1WOX	OLO	0.753
39	1YDT	IQB	1.830
40	2AEX	CIT	0.941
41	2AFW	AHN	1.399
42	2B5J	3AC	0.298
43	2BAN	357	0.756

44	2BE2	R22	0.713
45	2BTS	U32	0.377
46	2C6I	DT1	0.808
47	2EXM	ZIP	1.186
48	2G3N	BOG	1.186
49	2I6B	89I	2.852
50	2O7V	DEP	0.949
51	2OAH	QIN	1.552
52	2OPH	277	1.845
53	2RF2	MRX	0.633
54	2RGP	HYZ	1.270
55	2UZO	C62	0.316
56	2VG6	NNB	0.450
57	2VG7	NNI	0.585
58	2VTT	LZD	0.664
59	2WON	ZZE	0.421
60	2ZE2	T27	0.543
61	3C6T	M14	3.140
62	3C6U	M22	1.965
63	3DLE	GFA	1.514
64	3DLG	GWE	1.650
65	3DRP	R8E	1.589
66	3E01	PZ2	2.063
67	3EQM	ASD	0.050
68	3FFI	3OB	1.598
69	3HVT	NVP	1.709
70	3IRX	UDR	2.216
71	3IS9	AC7	1.493
72	3ISN	EDM	0.053
73	3L4W	MIG	1.449
74	2L4Z	SSD	1.644
75	3LAL	KRV	1.539
76	3M8P	65B	0.493
77	3MPT	1GK	0.359
78	3QTV	06P	1.450
79	3R9D	X6B	3.011
80	3S7L	591	1.900
81	3S7M	532	2.220
82	4BTU	6XS	6.616
83	5AAB	VGH	0.396
84	5DKY	NOJ	1.135
85	5FTO	YMX	1.716
86	5HVT	NVS	1.591
87	5IMX	CZ4	1.722
88	5IUI	45Q	1.012
89	5JKW	TES	0.908
90	5OOT	4K4	2.637
91	5OPR	A3E	0.310

92	9HVP	0E9	1.619
93	5AAA	VGH	0.212
94	1HGG	NAG	0.605
95	1NMS	161	1.166
96	1QPL	587	2.340
97	5F94	3UO	0.778
98	5QCN	COA	0.778
99	4PNC	7NP	0.047
100	3R8U	Z31	1.89

Annexe 2 :

Classement par score des 1001 molécules similaires à EUG après le docking moléculaire par Surflex dans la poche du site actif de l' α -GLY.

N°	Pubchem ID	Score /finale 0
3L4W		2.89
S1	CID: 84653751	3.27
S2	CID: 84653755	1.85
S3	CID: 88906721	3.05
S4	CID: 121218600	2.34
S5	CID: 121493655	3.62
S6	CID: 121494022	1.93
S7	CID: 141331958	1.70
S8	CID: 141967189	2.96
S9	CID: 142654270	2.74
S10	CID: 142949341	2.17
S11	CID: 143054571	2.17
S12	CID: 143644003	2.53
S13	CID: 143969657	4.56
S14	CID: 143969996	2.09
S15	CID: 146192948	1.80
S16	CID: 146349795	2.25
S17	CID: 150439035	3.22
S18	CID: 151236879	2.35
S19	CID: 152021916	3.03
S20	CID: 154974152	2.73
S21	CID: 156073863	2.96
S22	CID: 156113104	2.46
S23	CID: 156500311	1.75
S24	CID: 70500388	1.81
S25	CID: 85990898	1.57
S26	CID: 158499015	1.81
S27	CID: 157127268	2.39
S28	CID: 159027159	2.66
S29	CID: 162175761	2.10
S30	CID: 162315027	2.96
S31	CID: 3016830	1.61
S32	CID: 12302840	2.31
S33	CID: 158657579	1.81
S34	CID: 141418417	3.34
S35	CID: 129850794	2.30
S36	CID: 5319469	2.09
S37	CID: 57164275	3.53
S38	CID: 68122670	2.01
S39	CID: 15687968	1.92
S40	CID: 89111818	2.34
S41	CID: 85969273	1.88
S42	CID: 75041507	3.31

S43	CID: 44316311	1.58
S44	CID: 161578594	2.96
S45	CID: 160440520	2.18
S46	CID: 160422662	2.17
S47	CID: 159965700	2.96
S48	CID: 140094317	2.67
S49	CID: 139565734	4.42
S50	CID: 139557724	2.18
S51	CID: 139528680	1.79
S52	CID: 139528668	1.71
S53	CID: 130704675	2.26
S54	CID: 130283564	3.18
S55	CID: 130035075	1.85
S56	CID: 129882675	3.44
S57	CID: 129866305	2.23
S58	CID: 129866301	3.54
S59	CID: 129850368	1.92
S60	CID: 129848596	1.48
S61	CID: 123813780	1.58
S62	CID: 123730269	2.53
S63	CID: 123654669	1.93
S64	CID: 123571383	1.92
S65	CID: 123444875	2.34
S66	CID: 123322324	2.36
S67	CID: 122518948	2.54
S68	CID: 91758082	1.70
S69	CID: 91487148	3.56
S70	CID: 91266499	1.59
S71	CID: 89102541	1.45
S72	CID: 89013524	3.00
S73	CID: 86163851	2.02
S74	CID: 85751456	2.85
S75	CID: 71404328	1.91
S76	CID: 70500387	1.80
S77	CID: 70363324	2.70
S78	CID: 69850850	0.82
S79	CID: 67742910	2.24
S80	CID: 67004928	2.89
S81	CID: 66761504	2.18
S82	CID: 58867917	0.17
S83	CID: 58080578	2.96
S84	CID: 57696288	2.85
S85	CID: 53722893	2.33
S86	CID: 25166165	2.79
S87	CID: 23542774	1.80
S88	CID: 23093416	2.83
S89	CID: 23093404	3.33
S90	CID: 23093270	3.32

S91	CID: 21972509	1.80
S92	CID: 21711032	2.18
S93	CID: 21063871	3.32
S94	CID: 20811734	2.20
S95	CID: 18008626	2.71
S96	CID: 13432991	2.11
S97	CID: 10333754	2.64
S98	CID: 10307982	2.82
S99	CID: 10307952	2.37
S100	CID: 10285833	2.21
S101	CID: 10171339	1.84
S102	CID: 10171317	2.81
S103	CID: 9989840	2.00
S104	CID: 13493585	2.53
S105	CID: 15576504	2.61
S106	CID: 22988851	2.18
S107	CID: 44521478	3.31
S108	CID: 68427512	2.18
S109	CID: 73014205	3.06
S110	CID: 129410099	2.08
S111	CID: 129886753	1.85
S112	CID: 131232813	1.88
S113	CID: 131234801	2.76
S114	CID: 132820407	2.50
S115	CID: 1549095	3.31
S116	CID: 347577	2.97
S117	CID: 1549094	3.62
S118	CID: 3016110	3.15
S119	CID: 9983	3.06
S120	CID: 596373	2.73
S121	CID: 10034991	4.16
S122	CID: 14123547	2.34
S123	CID: 180594	2.31
S124	CID: 183541	2.10
S125	CID: 601250	2.52
S126	CID: 45266915	2.05
S127	CID: 45933640	2.65
S128	CID: 10307902	2.03
S129	CID: 13879729	2.74
S130	CID: 14009683	2.74
S131	CID: 71764450	4.10
S132	CID: 641651	3.37
S133	CID: 10171316	2.24
S134	CID: 10307984	1.86
S135	CID: 14123548	2.73
S136	CID: 15068602	2.46
S137	CID: 15593817	2.61
S138	CID: 45266887	2.54

S139	CID: 73427323	2.61
S140	CID: 129717360	4.12
S141	CID: 129717679	1.81
S142	CID: 10149170	1.67
S143	CID: 10171373	1.52
S144	CID: 10171315	3.39
S145	CID: 10285881	2.02
S146	CID: 12641158	2.54
S147	CID: 17842076	2.80
S148	CID: 18620079	2.12
S149	CID: 20212628	1.86
S150	CID: 20273559	2.17
S151	CID: 21647961	2.42
S152	CID: 22343772	2.00
S153	CID: 22974628	2.98
S154	CID: 22978399	2.29
S155	CID: 23093407	2.95
S156	CID: 23093448	1.92
S157	CID: 53879953	2.04
S158	CID: 56959754	3.11
S159	CID: 57103802	2.48
S160	CID: 58063209	2.07
S161	CID: 58252712	2.38
S162	CID: 59039605	3.72
S163	CID: 59125894	2.49
S164	CID: 59125912	2.08
S165	CID: 66734149	2.67
S166	CID: 67054849	3.48
S167	CID: 67132263	3.52
S168	CID: 68183676	2.27
S169	CID: 68216562	1.93
S170	CID: 68251914	2.27
S171	CID: 68528565	4.32
S172	CID: 69738217	2.61
S173	CID: 69938665	2.14
S174	CID: 70149753	2.37
S175	CID: 129674757	3.80
S176	CID: 140835264	1.50
S177	CID: 140835180	2.01
S178	CID: 140835166	1.98
S179	CID: 140757782	1.70
S180	CID: 140052387	2.71
S181	CID: 139528673	2.16
S182	CID: 135300096	2.01
S183	CID: 134372408	2.51
S184	CID: 134179045	2.65
S185	CID: 130357140	2.42
S186	CID: 129830140	5.44

S187	CID: 129722918	2.52
S188	CID: 129717669	2.97
S189	CID: 129156224	2.48
S190	CID: 129155645	2.11
S191	CID: 129062515	2.77
S192	CID: 126619520	1.70
S193	CID: 124018295	1.94
S194	CID: 123983678	2.85
S195	CID: 123622637	2.37
S196	CID: 123243038	2.71
S197	CID: 123152910	2.26
S198	CID: 118357426	1.90
S199	CID: 117900468	2.25
S200	CID: 117792696	2.12
S201	CID: 117600505	1.80
S202	CID: 91753526	1.98
S203	CID: 91217144	5.44
S204	CID: 89575558	2.11
S205	CID: 89575535	1.82
S206	CID: 89160378	2.46
S207	CID: 89160098	2.84
S208	CID: 89040525	2.52
S209	CID: 89013522	3.41
S210	CID: 88876241	2.13
S211	CID: 88394741	3.38
S212	CID: 86078093	3.47
S213	CID: 85957739	2.24
S214	CID: 84819489	1.23
S215	CID: 71357187	2.85
S216	CID: 71353802	1.52
S217	CID: 70937583	1.96
S218	CID: 10607519	3.02
S219	CID: 11148093	2.50
S220	CID: 11159507	3.03
S221	CID: 12268896	2.69
S222	CID: 12303851	3.31
S223	CID: 12441746	2.39
S224	CID: 12579178	2.27
S225	CID: 28297117	3.08
S226	CID: 28297118	3.49
S227	CID: 68077199	2.24
S228	CID: 71103058	1.93
S229	CID: 71527392	2.52
S230	CID: 79334336	2.81
S231	CID: 79335249	3.41
S232	CID: 83930650	2.24
S233	CID: 84650345	2.43
S234	CID: 84650348	2.66

S235	CID: 84653744	2.58
S236	CID: 84659602	2.24
S237	CID: 84659603	3.65
S238	CID: 84661316	2.49
S239	CID: 84665604	5.08
S240	CID: 85813705	2.72
S241	CID: 101001818	2.44
S242	CID: 101268020	2.70
S243	CID: 101268024	2.44
S244	CID: 101756370	2.37
S245	CID: 115015182	1.90
S246	CID: 115019898	2.18
S247	CID: 115024400	1.86
S248	CID: 121216343	2.46
S249	CID: 125476463	2.70
S250	CID: 129668440	2.47
S251	CID: 130033451	2.37
S252	CID: 130033454	1.91
S253	CID: 130034400	2.05
S254	CID: 131490537	2.89
S255	CID: 132820405	1.77
S256	CID: 145553965	2.67
S257	CID: 16928	3.47
S258	CID: 76173	2.52
S259	CID: 13939146	1.86
S260	CID: 87455	2.13
S261	CID: 90972619	2.69
S262	CID: 74069607	2.39
S263	CID: 45266909	2.99
S264	CID: 23331387	2.99
S265	CID: 21904105	2.08
S266	CID: 15607491	2.84
S267	CID: 13950310	2.73
S268	CID: 11954184	2.65
S269	CID: 10059663	2.83
S270	CID: 6473980	2.18
S271	CID: 3014585	2.27
S272	CID: 190361	2.24
S273	CID: 183539	1.83
S274	CID: 153929	2.42
S275	CID: 110129	1.81
S276	CID: 101959	2.16
S277	CID: 40919	1.41
S278	CID: 79334673	2.90
S279	CID: 71401855	2.42
S280	CID: 71341260	2.11
S281	CID: 20975429	2.09
S282	CID: 14636489	3.71

S283	CID: 14386780	1.92
S284	CID: 14123549	2.75
S285	CID: 13726057	2.08
S286	CID: 11745233	3.02
S287	CID: 5373937	2.16
S288	CID: 719814	2.79
S289	CID: 456983	2.90
S290	CID: 187976	1.92
S291	CID: 129850653	4.52
S292	CID: 86612474	1.56
S293	CID: 71372825	2.51
S294	CID: 6941457	2.22
S295	CID: 54254907	2.66
S296	CID: 53770722	2.50
S297	CID: 15255516	2.82
S298	CID: 14067266	1.81
S299	CID: 12484460	2.44
S300	CID: 12282523	0.56
S301	CID: 11971578	2.85
S302	CID: 10565996	1.90
S303	CID: 9860462	2.66
S304	CID: 6529462	3.11
S305	CID: 316487	1.79
S306	CID: 277395	2.78
S307	CID: 190003	2.67
S308	CID: 161538972	2.13
S309	CID: 160119809	1.58
S310	CID: 159971995	2.12
S311	CID: 159226448	2.11
S312	CID: 158403359	2.03
S313	CID: 158306417	1.41
S314	CID: 158048005	2.31
S315	CID: 157964999	1.61
S316	CID: 157176550	2.52
S317	CID: 156077952	1.38
S318	CID: 156077948	1.49
S319	CID: 156077825	1.48
S320	CID: 156025232	2.72
S321	CID: 156022009	3.14
S322	CID: 155933445	2.13
S323	CID: 155716289	4.04
S324	CID: 155706893	3.80
S325	CID: 154226704	2.88
S326	CID: 153846936	2.63
S327	CID: 153524129	3.35
S328	CID: 153467304	1.63
S329	CID: 149689987	2.14
S330	CID: 149369551	2.32

S331	CID: 148245107	2.18
S332	CID: 146587777	2.97
S333	CID: 146424467	1.55
S334	CID: 146301945	1.81
S335	CID: 146301944	1.80
S336	CID: 145554090	2.03
S337	CID: 145553962	1.61
S338	CID: 145107952	2.88
S339	CID: 145027641	2.10
S340	CID: 144448733	3.15
S341	CID: 144416040	1.72
S342	CID: 144215057	2.47
S343	CID: 143537860	3.31
S344	CID: 143007588	2.47
S345	CID: 142945424	3.27
S346	CID: 142945422	4.22
S347	CID: 142869062	2.74
S348	CID: 142797868	2.34
S349	CID: 142114600	4.16
S350	CID: 141995263	1.79
S351	CID: 141553257	2.98
S352	CID: 62348	3.50
S353	CID: 5354280	2.27
S354	CID: 61586	2.05
S355	CID: 60982	2.27
S356	CID: 78089	3.05
S357	CID: 92349	1.98
S358	CID: 77528	2.86
S359	CID: 16666638	2.18
S360	CID: 10378937	2.97
S361	CID: 10105780	2.40
S362	CID: 161566	3.37
S363	CID: 79990	1.82
S364	CID: 79662	2.98
S365	CID: 78220	2.67
S366	CID: 75715	2.69
S367	CID: 17203	2.65
S368	CID: 101154580	3.77
S369	CID: 46173939	2.82
S370	CID: 23652110	2.99
S371	CID: 5274974	1.91
S372	CID: 3372187	2.10
S373	CID: 235387	3.20
S374	CID: 183540	2.16
S375	CID: 129633990	2.09
S376	CID: 57370849	3.12
S377	CID: 49844561	2.73
S378	CID: 45266886	2.88

S379	CID: 23450398	1.03
S380	CID: 10219766	2.95
S381	CID: 6451470	2.49
S382	CID: 6451446	1.89
S383	CID: 6436318	2.44
S384	CID: 3036147	1.19
S385	CID: 152354	1.28
S386	CID: 105902	1.98
S387	CID: 90602	2.52
S388	CID: 141202228	2.57
S389	CID: 102586603	2.49
S390	CID: 86227778	2.08
S391	CID: 45266890	2.23
S392	CID: 16737014	2.71
S393	CID: 14803825	3.49
S394	CID: 14008907	2.74
S395	CID: 13901575	2.10
S396	CID: 13879708	2.63
S397	CID: 13022452	1.60
S398	CID: 12521284	2.38
S399	CID: 12301242	2.39
S400	CID: 11735699	2.59
S401	CID: 11391406	1.38
S402	CID: 11019194	2.82
S403	CID: 10888303	3.10
S404	CID: 10750461	3.27
S405	CID: 10654952	2.44
S406	CID: 6437176	2.03
S407	CID: 644284	2.90
S408	CID: 618831	1.60
S409	CID: 244671	2.27
S410	CID: 189655	3.03
S411	CID: 106135	2.00
S412	CID: 156020544	2.93
S413	CID: 156013136	3.20
S414	CID: 135040781	1.82
S415	CID: 129825863	3.05
S416	CID: 129756996	3.35
S417	CID: 129631673	3.27
S418	CID: 129406422	2.83
S419	CID: 122517441	2.88
S420	CID: 121237823	2.89
S421	CID: 118720088	2.68
S422	CID: 101684179	2.64
S423	CID: 101009109	2.12
S424	CID: 87138758	2.45
S425	CID: 85896575	3.03
S426	CID: 77134366	2.26

S427	CID: 71425166	2.27
S428	CID: 71419306	1.51
S429	CID: 71363414	2.68
S430	CID: 69403056	2.30
S431	CID: 53220705	2.26
S432	CID: 53220704	1.85
S433	CID: 39231875	2.06
S434	CID: 22274779	0.96
S435	CID: 18552279	3.11
S436	CID: 18541837	3.20
S437	CID: 16088222	2.54
S438	CID: 15719483	2.38
S439	CID: 15468908	2.36
S440	CID: 13224377	3.44
S441	CID: 12641153	3.59
S442	CID: 12521285	2.42
S443	CID: 12257123	2.33
S444	CID: 12220582	2.33
S445	CID: 12133413	1.93
S446	CID: 11332988	2.70
S447	CID: 9904717	-0.27
S448	CID: 3732967	2.99
S449	CID: 1512581	2.45
S450	CID: 162309184	2.65
S451	CID: 161974592	1.82
S452	CID: 161336015	2.69
S453	CID: 160897863	2.26
S454	CID: 160737872	2.99
S455	CID: 160585588	2.17
S456	CID: 160405629	2.65
S457	CID: 160177455	2.66
S458	CID: 159853544	2.52
S459	CID: 159757421	2.18
S460	CID: 159728498	2.31
S461	CID: 159086587	3.50
S462	CID: 158670121	2.66
S463	CID: 158421897	2.18
S464	CID: 157343414	2.17
S465	CID: 156843384	2.31
S466	CID: 156500317	1.87
S467	CID: 156373387	3.13
S468	CID: 156373386	2.46
S469	CID: 156295445	3.33
S470	CID: 156128518	2.08
S471	CID: 156123457	2.32
S472	CID: 156117157	2.93
S473	CID: 156077949	0.36
S474	CID: 155935464	2.32

S475	CID: 155707420	3.90
S476	CID: 155216057	1.74
S477	CID: 154962905	2.40
S478	CID: 154678357	2.52
S479	CID: 154409420	2.43
S480	CID: 154342722	2.20
S481	CID: 154263568	1.57
S482	CID: 154094961	1.65
S483	CID: 153993106	2.33
S484	CID: 153966982	3.69
S485	CID: 153885954	2.32
S486	CID: 153885953	2.13
S487	CID: 153521203	2.08
S488	CID: 153468035	1.77
S489	CID: 152652658	2.76
S490	CID: 152101309	2.14
S491	CID: 151838882	2.23
S492	CID: 150950691	3.07
S493	CID: 150948000	2.18
S494	CID: 150429276	2.65
S495	CID: 150204630	2.63
S496	CID: 149783427	2.42
S497	CID: 146474140	2.20
S498	CID: 146466484	2.39
S499	CID: 145650933	1.86
S500	CID: 145553885	2.33
S501	CID: 145496813	3.50
S502	CID: 145475492	3.47
S503	CID: 145360268	3.79
S504	CID: 145152216	2.88
S505	CID: 145109034	2.18
S506	CID: 144899201	1.84
S507	CID: 144616970	2.84
S508	CID: 144448732	2.90
S509	CID: 144425291	1.91
S510	CID: 144423496	2.33
S511	CID: 144423491	2.33
S512	CID: 144397814	1.74
S513	CID: 144371445	2.65
S514	CID: 143595091	2.33
S515	CID: 143587727	1.74
S516	CID: 143383970	2.87
S517	CID: 143260567	2.82
S518	CID: 142974476	1.48
S519	CID: 142945420	2.96
S520	CID: 142845649	3.17
S521	CID: 142804550	2.69
S522	CID: 142536837	3.66

S523	CID: 142513736	2.99
S524	CID: 142276817	3.61
S525	CID: 142271052	2.67
S526	CID: 142114862	2.66
S527	CID: 141948695	2.45
S528	CID: 141885616	2.65
S529	CID: 141875808	3.09
S530	CID: 141806364	1.84
S531	CID: 141603803	2.80
S532	CID: 141603802	2.44
S533	CID: 141519579	2.00
S534	CID: 141418416	2.20
S535	CID: 141418414	2.58
S536	CID: 141333248	3.24
S537	CID: 141333057	1.85
S538	CID: 141301623	2.44
S539	CID: 141218509	3.36
S540	CID: 141210421	2.15
S541	CID: 141198591	3.03
S542	CID: 141198587	2.15
S543	CID: 141142493	2.04
S544	CID: 141111038	2.54
S545	CID: 141058552	3.82
S546	CID: 141057322	1.93
S547	CID: 141047474	2.11
S548	CID: 140999522	4.31
S549	CID: 140906361	2.62
S550	CID: 140843287	2.88
S551	CID: 140835263	1.79
S552	CID: 140835261	2.82
S553	CID: 140835260	2.50
S554	CID: 140835254	1.80
S555	CID: 140835243	1.41
S556	CID: 140835240	2.50
S557	CID: 140835238	2.09
S558	CID: 140835235	1.39
S559	CID: 140835233	2.51
S560	CID: 140835230	1.86
S561	CID: 140835222	1.03
S562	CID: 140835218	1.73
S563	CID: 140835209	1.72
S564	CID: 140835192	1.90
S565	CID: 140835190	1.52
S566	CID: 140835188	1.18
S567	CID: 140835176	-0.09
S568	CID: 140835165	1.58
S569	CID: 140835159	2.11
S570	CID: 140778540	1.54

S571	CID: 140737184	2.84
S572	CID: 140737183	2.79
S573	CID: 140737182	3.19
S574	CID: 140737181	2.62
S575	CID: 140549127	1.75
S576	CID: 140443713	2.48
S577	CID: 140402489	2.66
S578	CID: 140341288	2.15
S579	CID: 140205507	2.01
S580	CID: 140205494	4.07
S581	CID: 140205463	2.27
S582	CID: 140205457	2.61
S583	CID: 140205423	3.95
S584	CID: 140205411	1.69
S585	CID: 140146424	1.52
S586	CID: 140094313	2.62
S587	CID: 140029706	2.21
S588	CID: 140012423	3.89
S589	CID: 139557722	2.18
S590	CID: 139557720	2.18
S591	CID: 139528679	2.85
S592	CID: 139310572	1.97
S593	CID: 138724727	2.00
S594	CID: 138583073	1.63
S595	CID: 138474622	1.35
S596	CID: 137661751	2.79
S597	CID: 137653305	2.51
S598	CID: 137650680	2.76
S599	CID: 137432144	2.69
S600	CID: 137350232	1.74
S601	CID: 135240478	2.68
S602	CID: 135240438	3.01
S603	CID: 135171427	3.13
S604	CID: 135039506	1.94
S605	CID: 134787122	1.99
S606	CID: 134533769	2.74
S607	CID: 134406950	3.46
S608	CID: 134168503	2.87
S609	CID: 134168502	2.59
S610	CID: 134168498	0.73
S611	CID: 132151638	2.63
S612	CID: 132115585	4.33
S613	CID: 132082696	1.94
S614	CID: 132082695	2.56
S615	CID: 132033899	0.77
S616	CID: 131981927	1.91
S617	CID: 130413030	3.09
S618	CID: 130395872	0.72

S619	CID: 130395869	1.84
S620	CID: 130056441	2.73
S621	CID: 130033974	1.84
S622	CID: 130033849	2.52
S623	CID: 129890993	2.17
S624	CID: 129866318	3.34
S625	CID: 129866312	3.03
S626	CID: 129865685	2.20
S627	CID: 129865684	2.91
S628	CID: 129862801	5.10
S629	CID: 129861879	2.09
S630	CID: 129823597	2.11
S631	CID: 129823572	2.22
S632	CID: 129737917	3.11
S633	CID: 129723981	2.69
S634	CID: 129717365	2.35
S635	CID: 129717363	3.35
S636	CID: 129717326	2.08
S637	CID: 129711698	1.71
S638	CID: 129237582	1.92
S639	CID: 129062514	3.16
S640	CID: 129051660	2.11
S641	CID: 129021296	2.18
S642	CID: 124029160	1.87
S643	CID: 124005320	2.52
S644	CID: 123936501	1.50
S645	CID: 123787238	2.06
S646	CID: 123749361	2.12
S647	CID: 123724359	3.32
S648	CID: 123695018	1.20
S649	CID: 123659714	3.79
S650	CID: 123456307	2.31
S651	CID: 123410203	2.01
S652	CID: 123352929	1.16
S653	CID: 123329000	1.90
S654	CID: 123320515	2.50
S655	CID: 123306584	1.99
S656	CID: 123279098	1.78
S657	CID: 123202292	2.26
S658	CID: 122591256	2.55
S659	CID: 122505228	1.44
S660	CID: 122505227	2.46
S661	CID: 122505226	2.86
S662	CID: 121476161	2.57
S663	CID: 121334355	3.15
S664	CID: 121302745	1.78
S665	CID: 121302744	1.36
S666	CID: 118862609	2.43

S667	CID: 118393072	2.49
S668	CID: 118393038	2.70
S669	CID: 118376482	2.56
S670	CID: 118293426	1.71
S671	CID: 118283051	4.28
S672	CID: 118097990	2.87
S673	CID: 118067849	2.45
S674	CID: 117757569	2.68
S675	CID: 117722922	1.52
S676	CID: 117670762	2.44
S677	CID: 117289237	2.99
S678	CID: 117222096	2.26
S679	CID: 102600375	0.99
S680	CID: 102548714	3.85
S681	CID: 101805509	1.49
S682	CID: 101805505	2.78
S683	CID: 101705526	2.78
S684	CID: 101507748	3.27
S685	CID: 91620352	2.16
S686	CID: 91455214	2.85
S687	CID: 91354425	2.71
S688	CID: 91317332	3.31
S689	CID: 91260609	2.53
S690	CID: 91233326	1.68
S691	CID: 91066534	1.88
S692	CID: 90995042	2.46
S693	CID: 90958550	1.79
S694	CID: 90954813	2.47
S695	CID: 90904466	2.41
S696	CID: 90875385	1.83
S697	CID: 90859105	4.07
S698	CID: 90838386	3.10
S699	CID: 90804743	0.45
S700	CID: 90779788	2.12
S701	CID: 90716415	2.55
S702	CID: 90312251	2.34
S703	CID: 90296137	1.62
S704	CID: 90274153	2.26
S705	CID: 90206078	2.33
S706	CID: 89782277	2.53
S707	CID: 89638770	2.99
S708	CID: 89625083	2.25
S709	CID: 89603879	4.33
S710	CID: 89252012	2.41
S711	CID: 89180022	0.74
S712	CID: 89159416	3.60
S713	CID: 89119047	2.64
S714	CID: 89108915	2.64

S715	CID: 89102542	3.15
S716	CID: 88974497	2.80
S717	CID: 88960309	3.37
S718	CID: 88892641	2.36
S719	CID: 88702277	2.63
S720	CID: 88567063	2.67
S721	CID: 88435925	2.39
S722	CID: 88157595	2.89
S723	CID: 88157045	3.12
S724	CID: 87949561	2.18
S725	CID: 87762030	2.18
S726	CID: 87663599	1.79
S727	CID: 87569428	2.16
S728	CID: 86757140	2.18
S729	CID: 86083002	2.05
S730	CID: 86023567	3.67
S731	CID: 85768018	2.69
S732	CID: 85742652	3.37
S733	CID: 85742328	1.72
S734	CID: 85742286	2.45
S735	CID: 85687385	3.13
S736	CID: 85687383	2.76
S737	CID: 85524921	1.74
S738	CID: 85340583	2.16
S739	CID: 84674446	2.36
S740	CID: 84651869	2.96
S741	CID: 84650332	2.16
S742	CID: 84650329	2.51
S743	CID: 83950561	2.57
S744	CID: 83853626	1.82
S745	CID: 79334671	3.33
S746	CID: 78009410	3.95
S747	CID: 73232953	4.39
S748	CID: 73182648	2.08
S749	CID: 72416852	1.93
S750	CID: 72222195	2.35
S751	CID: 72222180	1.99
S752	CID: 71681048	1.89
S753	CID: 71520084	1.41
S754	CID: 71425168	2.49
S755	CID: 71386788	2.28
S556	CID: 71330027	3.41
S757	CID: 71329792	2.15
S758	CID: 71323214	2.26
S759	CID: 71114633	2.60
S760	CID: 71114632	2.44
S761	CID: 71103173	3.63
S762	CID: 71102015	0.61

S763	CID: 71101880	1.63
S764	CID: 70668901	3.58
S765	CID: 70608705	1.66
S766	CID: 70588707	1.76
S767	CID: 70554895	2.44
S768	CID: 70534847	1.80
S769	CID: 70495295	3.07
S770	CID: 70486834	3.17
S771	CID: 70362891	3.36
S772	CID: 70328486	2.42
S773	CID: 70327155	2.58
S774	CID: 70189304	2.23
S775	CID: 70188424	2.96
S776	CID: 70188423	2.96
S777	CID: 70186538	2.28
S778	CID: 70163531	1.59
S779	CID: 70129118	1.50
S780	CID: 70121787	3.12
S781	CID: 70022405	2.65
S782	CID: 70007433	2.72
S783	CID: 69997373	3.58
S784	CID: 69997371	3.45
S785	CID: 69994520	3.45
S786	CID: 69893766	1.30
S787	CID: 69565067	2.19
S788	CID: 69532474	2.18
S789	CID: 69507053	3.37
S790	CID: 69463457	2.95
S791	CID: 69255004	3.36
S792	CID: 69028109	1.79
S793	CID: 68879921	1.48
S794	CID: 68789158	2.77
S795	CID: 68521737	2.02
S796	CID: 68496261	3.32
S797	CID: 68465627	2.03
S798	CID: 68282454	2.70
S799	CID: 68251892	2.19
S800	CID: 68244518	2.19
S801	CID: 68143623	1.93
S802	CID: 68048032	2.66
S803	CID: 67897194	1.80
S804	CID: 67853674	2.89
S805	CID: 67840619	2.18
S806	CID: 67807459	2.39
S807	CID: 67633094	1.82
S808	CID: 67547848	1.59
S809	CID: 67467212	2.18
S810	CID: 67257046	1.90

S811	CID: 67120083	3.31
S812	CID: 66744175	1.78
S813	CID: 59930854	3.44
S814	CID: 59930850	2.57
S815	CID: 59708758	2.40
S816	CID: 59545435	2.27
S817	CID: 59336437	1.86
S818	CID: 59305579	3.44
S819	CID: 59303419	2.77
S820	CID: 59127552	2.29
S821	CID: 59125915	2.93
S822	CID: 59125905	2.66
S823	CID: 59089914	2.66
S824	CID: 59039608	3.42
S825	CID: 59039604	3.45
S826	CID: 58996822	2.50
S827	CID: 58867925	2.58
S828	CID: 58864781	1.75
S829	CID: 58773625	1.44
S830	CID: 58766544	1.97
S831	CID: 58766540	1.93
S832	CID: 58753795	1.47
S833	CID: 58453200	0.89
S834	CID: 58252722	2.35
S835	CID: 58252718	2.73
S836	CID: 58252716	2.90
S837	CID: 58252713	2.18
S838	CID: 58177610	2.23
S839	CID: 58177607	2.21
S840	CID: 58177605	2.93
S841	CID: 58173720	3.50
S842	CID: 57531161	1.77
S843	CID: 57443572	3.15
S844	CID: 57291755	3.48
S845	CID: 57268428	2.63
S846	CID: 57254592	3.03
S847	CID: 57114637	1.50
S848	CID: 57066187	3.88
S849	CID: 56976736	2.79
S850	CID: 55267525	3.34
S851	CID: 54545754	2.66
S852	CID: 54502682	2.77
S853	CID: 54487318	3.02
S854	CID: 54471913	2.81
S855	CID: 54419609	4.43
S856	CID: 54397672	2.06
S857	CID: 54347853	3.33
S858	CID: 54237329	3.14

S859	CID: 54139155	2.52
S860	CID: 54038479	2.38
S861	CID: 54010142	1.72
S862	CID: 54009271	1.61
S863	CID: 53925375	1.98
S864	CID: 53923879	1.59
S865	CID: 53892132	3.17
S866	CID: 53850833	1.97
S867	CID: 53727037	2.87
S868	CID: 53650704	3.11
S869	CID: 53434569	2.10
S870	CID: 53434333	1.93
S871	CID: 53249906	2.18
S872	CID: 53220963	3.19
S873	CID: 53220962	1.74
S874	CID: 5354238	2.08
S875	CID: 31211	1.92
S876	CID: 226486	2.17
S877	CID: 10805	3.20
S878	CID: 5084146	2.42
S879	CID: 5280698	3.09
S880	CID: 170451	4.70
S881	CID: 59039607	2.16
S882	CID: 11369949	1.74
S883	CID: 9905497	2.17
S884	CID: 9548762	2.53
S885	CID: 5387770	1.99
S886	CID: 688030	3.91
S887	CID: 14121	2.07
S888	CID: 53320292	3.60
S889	CID: 15839040	2.06
S890	CID: 15552284	2.97
S891	CID: 11994552	2.40
S892	CID: 11389746	3.79
S893	CID: 5275727	2.11
S894	CID: 440382	2.16
S895	CID: 362711	1.99
S896	CID: 123233	1.61
S897	CID: 53359706	3.25
S898	CID: 21575014	2.85
S899	CID: 16061417	3.09
S900	CID: 3314	2.18
S901	CID: 853433	1.80
S902	CID: 17739	2.17
S903	CID: 332	2.77
S904	CID: 7144	2.17
S905	CID: 62465	2.66
S906	CID: 144451854	2.56

S907	CID: 16822	4.04
S908	CID: 1549041	2.85
S909	CID: 14519	2.96
S910	CID: 596375	2.08
S911	CID: 94585	2.26
S912	CID: 105003	2.18
S913	CID: 1781947	2.39
S914	CID: 10441857	2.10
S915	CID: 596370	2.45
S916	CID: 3017158	3.75
S917	CID: 3083782	2.66
S918	CID: 1781945	2.09
S919	CID: 2723653	2.47
S920	CID: 10125113	3.43
S921	CID: 10149060	3.27
S922	CID: 10149061	2.34
S923	CID: 11241017	1.66
S924	CID: 13989987	3.03
S925	CID: 53682327	2.10
S926	CID: 67004927	3.06
S927	CID: 10214474	2.34
S928	CID: 11389941	4.07
S929	CID: 14592074	3.51
S930	CID: 15576503	2.09
S931	CID: 19860577	2.98
S932	CID: 143923137	2.04
S933	CID: 21972505	2.18
S934	CID: 23093385	2.49
S935	CID: 23093396	2.91
S936	CID: 23318486	2.59
S937	CID: 53864471	3.46
S938	CID: 56612212	2.38
S939	CID: 59708745	2.50
S940	CID: 66979976	2.18
S941	CID: 67235880	2.18
S942	CID: 67748791	2.18
S943	CID: 68448704	1.78
S944	CID: 69284850	2.18
S945	CID: 69286014	2.18
S946	CID: 70028318	2.18
S947	CID: 70129596	2.18
S948	CID: 70129598	2.18
S949	CID: 87233700	2.89
S950	CID: 87457342	2.24
S951	CID: 88049724	1.90
S952	CID: 88222957	2.98
S953	CID: 88958556	1.58
S954	CID: 89379992	2.59

S955	CID: 89906791	2.35
S956	CID: 117679434	2.17
S957	CID: 117822740	2.18
S958	CID: 118050117	2.18
S959	CID: 118123278	1.74
S960	CID: 121010181	3.35
S961	CID: 130388528	2.50
S962	CID: 131237046	2.73
S963	CID: 134173037	1.87
S964	CID: 134716131	2.58
S965	CID: 135563809	2.82
S966	CID: 138734808	2.18
S967	CID: 140308233	2.77
S968	CID: 140440770	3.21
S969	CID: 141089488	1.81
S970	CID: 141134677	2.52
S971	CID: 141297646	1.92
S972	CID: 141350311	2.48
S973	CID: 141420274	2.19
S974	CID: 141490656	1.94
S975	CID: 141773714	2.42
S976	CID: 141794319	2.96
S977	CID: 142243524	1.56
S978	CID: 142592033	2.44
S979	CID: 142832217	2.18
S980	CID: 142863790	3.75
S981	CID: 142979736	2.34
S982	CID: 143573809	2.66
S983	CID: 143654241	2.17
S984	CID: 143806882	2.66
S985	CID: 143927428	2.18
S986	CID: 144852330	2.17
S987	CID: 145026827	2.18
S988	CID: 145297001	2.73
S989	CID: 151976023	2.46
S990	CID: 154188368	2.69
S991	CID: 154546827	2.83
S992	CID: 154709905	2.43
S993	CID: 155212173	2.56
S994	CID: 156799386	2.66
S995	CID: 122236596	2.37
S996	CID: 158598589	2.66
S997	CID: 157804263	2.18
S998	CID: 159559031	2.18
S999	CID: 158931684	2.18
S1000	CID: 143056468	2.27
S1001	CID: 139026123	2.76

Résumé

Résumé

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie chronique très dispersée dans le monde, qui se caractérise par une glycémie élevée entraînant une morbidité et une mortalité accrues. L'alpha glucosidase (α -GLY) est l'une des enzymes critiques dans le développement de DT2, ce qui la rend une cible thérapeutique importante dans le traitement ou la prévention de cette pathologie. Dans le but de proposer de nouveaux inhibiteurs du site de liaison du glucose à l' α -GLY par docking moléculaire, le programme Surflex a été utilisé dans le criblage virtuel d'une collection de 1001 similaires chimiques de l'eugénol ; un inhibiteur d'origine naturelle du α -GLY, révèle que les composés S186, S203 et S628 ont montrés les meilleurs scores soient respectivement de 5.44mol^{-1} , 5.44mol^{-1} et 5.10mol^{-1} . Ces affinités d'interaction sont effectivement plus élevées que celle du composé de départ soit 2.27mol^{-1} . En effet, l'étude comparative des propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques d'un standard médical choisi, de l'eugénol et des trois composés nous renseigne de manière favorable sur la possibilité de développer les substances que nous avons proposées comme de nouveaux inhibiteurs plus sélectifs d'alpha glucosidase.

Mots clés : Diabète de type 2, α -GLY, docking moléculaire, Surflex, inhibiteur, eugénol.

Abstract

Type 2 diabetes (T2D) is a chronic disease widely distributed in the world, it is characterized by high blood glucose levels leading to increased morbidity and mortality. Alpha glucosidase (α -GLY) is one of the critical enzymes in the development of T2DM, making it an important therapeutic target in the treatment or prevention of this disease. In order to propose new inhibitors of the α -GLY binding site by molecular docking, the Surflex program was used in the virtual screening of a collection of 1001 chemical analogues of eugenol; a natural inhibitor of α -GLY, reveals that compounds S186, S203 and S628 showed the best scores being 5.44mol^{-1} , 5.44mol^{-1} and 5.10mol^{-1} respectively. These interaction energies are indeed higher than that of the starting compound which is 2.27mol^{-1} . Indeed, the comparative study of the physicochemical and pharmacokinetic properties of a selected medical standard, eugenol and the three compounds informs us favorably on the possibility of developing our proposed substances as new and more selective alpha glucosidase inhibitors.

Key words: T2DM, α -GLY, molecular docking, Surflex, inhibitor, eugenol.

ملخص

مرض السكري من النوع 2 (DT2) هو مرض مزمن جد منتشر في العالم ، حيث يتميز بارتفاع نسبة السكر في الدم ما يسبب الزيادة في نسبة المرض و الوفيات. جلوكوزيداز الفا هو احد الانزيمات الهامة في تطوير DT2، مما يجعله هدفا علاجيا مهما في علاج هذه الحالة المرضية او الوقاية منها. بهدف اقتراح مثبطات جديدة لموقع ارتباط الجلوكوز مع GLY- α عن طريق الالتحام الجزيئي، تم استخدام Surfex في الفحص الافتراضي لمجموعة من 1001 من المركبات الكيميائية المشابهة للاوجينول؛ مثبط تابع ل α -GLY ، يكشف ان المركبات S186، S203 و S628 أظهرت افضل الدرجات، على التوالي 5.44mol^{-1} ، 5.44mol^{-1} و 5.10mol^{-1} . طاقات التفاعل هذه في الواقع اعلى من تلك الخاصة بمركب البداية ، أي 2.27mol^{-1} ، توفر لنا الدراسة المقارنة للخصائص الفيزيائية و الكيميائية و الحركية للمعيار الطبي المختار و الاوجينول و المركبات الثلاثة معلومات مواتية حول إمكانية تطوير المواد التي اقترحناها كمثبطات جديدة و اكثر انتقائية لالفا جلوكوزيداز.

الكلمات المفتاحية : α -GLY ، مرض السكري من النوع 2، الالتحام الجزيئي ، Surfex ،. مثبط ، Eugenol

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : GHEREIS Samiha Imane
GOURMIT Adra

Conception *in silico* de nouveaux inhibiteurs de l'alpha glucosidase (α -GLY) pour lutter contre le DT2

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie Appliquée

Résumé

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie chronique très dispersée dans le monde, qui se caractérise par une glycémie élevée entraînant une morbidité et une mortalité accrues. L'alpha glucosidase (α -GLY) est l'une des enzymes critiques dans le développement de DT2, ce qui la rend une cible thérapeutique importante dans le traitement ou la prévention de cette pathologie. Dans le but de proposer de nouveaux inhibiteurs du site de liaison du glucose à l' α -GLY par docking moléculaire, le programme Surflex a été utilisé dans le criblage virtuel d'une collection de 1001 similaires chimiques de l'eugénol ; un inhibiteur d'origine naturelle du α -GLY, révèle que les composés S186, S203 et S628 ont montré les meilleurs scores soient respectivement de 5.44mol^{-1} , 5.44mol^{-1} et 5.10mol^{-1} . Ces affinités d'interaction sont effectivement plus élevées que celle du composé de départ soit 2.27mol^{-1} . En effet, l'étude comparative des propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques d'un standard médical choisi, de l'eugénol et des trois composés nous renseigne de manière favorable sur la possibilité de développer les substances que nous avons proposées comme de nouveaux inhibiteurs plus sélectifs d'alpha glucosidase.

Mots-clés : Diabète de type 2, α -GLY, docking moléculaire, Surflex, inhibiteur, eugénol

Laboratoires de recherche :

Laboratoire de biochimie appliquée (Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Encadreur : M^{elle} GUENDOUZE Assia (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 1 : Mr CHIKHI Abdelouahab (Professeur - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2 : M^{me} TENIOU Soumia (MAA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

