

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

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم الكيمياء الحيوية والبيولوجية الخلوية الجزيئية

Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Science Biologique.

Spécialité : Biochimie Appliqué.

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

**Identification par criblage virtuel de nouveaux inhibiteurs de  
l'alpha-glucosidase pour le traitement du diabète de type 2**

---

Présenté par : Benyahia Amani Farida

Le 18/06/2023

Boudebza Karima

Jury d'évaluation :

**Encadrant :** GUENDOUZE A. Maitre de conférences B- Université Frères Mentouri, Constantine 1

**Président:** BENSEGUENI A. Professeur- Université Frères Mentouri, Constantine 1

**Examineur :** MOKRANI E. H. Maitre de conférences A- Université Frères Mentouri, Constantine 1

Année universitaire  
2022 - 2023

## Remerciements

Avant tout, nous exprimons notre gratitude envers Dieu, le Tout-Puissant et Miséricordieux, qui nous a accordé la force et la patience nécessaires pour mener à bien ce travail humble.

Nous souhaitons exprimer nos sincères remerciements à notre encadrante M<sup>elle</sup> **GUENDOUZE A.** qui nous a accompagnés tout au long de cette étude avec une patience et un savoir-faire remarquables. Sa gentillesse, sa disponibilité et ses qualités humaines ont été d'une aide inestimable pour nous.

Nos remerciements les plus vifs à **Mr BENSEGUENI A.** professeur à l'Université des Frères Mentouri Constantine 1, pour le grand honneur de présider le jury de ce mémoire.

Nos vifs remerciements vont aussi à **Mr MOKRANI E. H.** Maitres de conférences 'A' à l'Université des Frères Mentouri Constantine 1, pour l'honneur d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Nous tenons également à exprimer notre gratitude envers tous les enseignants qui nous ont transmis les connaissances actuelles tout au long de notre parcours académique. Leur dévouement et leur expertise ont contribué à notre développement intellectuel et ont été essentiels pour notre formation.

À mes amis de la promotion de Biochimie Appliquée 2023  
je vous remercie du fond du cœur pour tout ce que vous avez apporté dans ma vie. Vous êtes des personnes spéciales et je suis honoré(e) de vous avoir à mes côtés.

**MERCI**

# Dédicaces

A mon cher Père : **Abd Ikrim**

Je dédie cet événement marquant de ma vie à mon papa, l'homme exceptionnel qui a laissé une empreinte indélébile dans ma vie. Tu manques énormément j'aurais aimé que tu sois là pour me voir et être fier de moi. Ton amour, ton soutien et tes valeurs continueront à me guider, tu resteras à jamais dans mes pensées et dans mon cœur. Merci pour tout ce que tu m'as donné.

A ma très chère mère : **Nihed**

Je dédie cette joie à la personne la plus chère à mon cœur, l'être exceptionnel qui a illuminé ma vie de son amour inconditionnel. Ta bienveillance, ta douceur et ton soutien indéfectible ont façonné la personne que je suis aujourd'hui. Tu es ma source d'inspiration et ma force. Je suis profondément reconnaissante de t'avoir comme maman.

A mes tantes : **Bouba, Férial, Nacira et khaoula**

Je présente cette dédicace à mes chères tantes qui ont enrichi ma vie de leur amour et de leur soutien votre sagesse et votre douceur ont été une source d'inspiration pour moi. Je vous suis profondément reconnaissante pour votre affection et votre guidance tout au long de mon parcours.

A mon oncle **Mehdi** mes frères **Mouad** et el **hadi**

A mes sœurs **khouloud, Lina, Meriam** et **Safia**

A mes poussins **Sidali, Med larbi , Sawssen** et **Taline**

Les compagnons de ma vie et les piliers de ma famille Votre amour, votre soutien et vos sourires ont rendu chaque moment précieux et m'ont donné la force de persévérer.

A mon binôme : **karima**

Mon partenaire et mon soutien indéfectible, notre collaboration a été une source d'inspiration et de réussite, ta détermination, ton intelligence et ta bienveillance m'ont aidée à surmonter les défis et à réaliser nos objectifs ensemble. Merci d'avoir été là à chaque étape du chemin.

Une spéciale dédicace à mes amies **Djihen** et **chaima** pour leur motivation, leur soutien inconditionnel qu'elles m'ont offert durant toute la période du mémoire sans elles ce travail n'aurait pas été accompli, merci beaucoup.

*Amani*

# Dédicaces

À mon chère père : Mustafa

Je tiens à te dédier ce mémoire avec un profond sentiment de gratitude et de reconnaissance. Ta présence dans ma vie a été une source inestimable d'inspiration et de soutien, et je veux te remercier du fond du cœur pour tout ce que tu as fait pour moi.

À ma chère mère : Amel

Ce mémoire est une humble dédicace à ta force, à ta résilience et à ton amour infini. Je veux que tu saches combien je suis reconnaissante de t'avoir comme mère. Ta présence dans ma vie est un cadeau précieux, et je suis honorée de pouvoir te rendre hommage à travers ces mots.

À ma belle-mère : Assia

Je souhaite exprimer ma sincère gratitude pour ton précieux soutien tout au long de mon mémoire, ta présence bienveillante et ton encouragement constant ont été d'une grande importance pour moi. Merci du fond du cœur.

À mon mari : Salah

Je souhaite dédier ce mémoire à toi, mon compagnon de vie, mon meilleur ami et mon plus grand soutien. Ta patience et ton soutien constant ont été des sources d'inspiration tout au long de cette aventure académique. Je te remercie du fond du cœur pour tout ce que tu as fait pour moi.

Ma petite fille : Ariame

Je te remercie pour les rires, les câlins et les moments précieux que nous partageons. Tu es une source constante de bonheur et d'amour dans ma vie, et je suis profondément reconnaissante pour chaque instant que nous passons ensemble.

À mon binôme : AMANI

Je suis reconnaissante pour ton investissement dans mon succès. Tu as consacré du temps et de l'énergie pour me guider à travers ce mémoire, me fournissant des ressources, des suggestions et des encouragements indispensables. Tu as cru en moi lorsque j'avais des doutes, tu m'as encouragée lorsque j'étais découragée, et tu m'as poussée à atteindre des niveaux d'excellence que je n'aurais jamais crue possible.

Chères sœurs Manel, Amina et Roufida, Chers frères Amir, Abd Rezek

Nous partageons ensemble la joie et la peine. Vos mots d'encouragement sont précieux et rares, mais grâce à vous, je trouve la force de croire en moi et je me sens désormais plus sereine.

*Karima*

## Liste des abréviations

**KTL** : kotalanol.

**NAC** : Neuropathie autonome cardiaque.

**RD** : Rétinopathie diabétique.

**MGAM** : Maltase glucoamylase.

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

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

**RMSD** : Root Mean Square Deviation.

**GI** : Absorption gastro-intestinale.

**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.

**BHE** : barrière hémato-encéphalique.

**SNC** : système nerveux central.

**ADMET** : Absorption, distribution, métabolisme, élimination et toxicité.

**PDB** : Protein Data Bank.

**RMN** : Résonance magnétique nucléaire.

**NCBI** : National Center for Biotechnology Information.

**PkCSM** : pharmacokinetics, Chemical Similarity and Molecular properties.

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Physiologie du diabète de type 2 .....	5
<b>Figure 2</b> : Complications du diabète et organes cibles.....	7
<b>Figure 3</b> : Représentation en ruban de la structure 3D de l' $\alpha$ -glucosidase de l'Homo sapien.....	10
<b>Figure 4</b> : Structure du domaine N-terminal de la sous-unité NtMGAM .....	10
<b>Figure 5</b> : Structure du domaine N-terminal de la sous-unité CtMGAM .....	10
<b>Figure 6</b> : Poche du site actif de NTMGAM en complexe avec l'acarbose.....	10
<b>Figure 7</b> : Interaction Acarbose-NtMGAM.....	12
<b>Figure 8</b> : Mécanisme d'action des inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase .....	13
<b>Figure 10</b> : Structure du Miglitol .....	14
<b>Figure 11</b> : Docking moléculaire.....	16
<b>Figure 12</b> : Programmes de docking les plus cités .....	18
<b>Figure 13</b> : Interface d'accueil du logiciel FlexX .....	19
<b>Figure 14</b> : Interface d'accueil du programme Discovery studio.....	20
<b>Figure 15</b> : Page d'accueil de la PDB .....	21
<b>Figure 16</b> : Page d'accueil de la PubCheM.....	21
<b>Figure 17</b> : Page d'accueil du serveur SwissADME.....	22
<b>Figure 18</b> : Interface du programme pkCSM .....	23
<b>Figure 19</b> : Docking par le programme FlexX .....	25
<b>Figure 20</b> : Première étape de la sélection du complexe .....	26
<b>Figure 21</b> : Résultats du docking réalisé par FlexX .....	27
<b>Figure 22</b> : Résultats du test RMSD exprimés en pourcentage (%).....	32
<b>Figure 23</b> : Structure 2D de la Trigonelline .....	34
<b>Figure 24</b> : Mode d'interaction de la Trigonelline au sein du site actif de l' $\alpha$ -glucosidase .....	35
<b>Figure 25</b> : Conformation 2D du composé <b>S552</b> .....	36
<b>Figure 26</b> : Mode d'interaction du composé S552 dans le site actif de l' $\alpha$ -glucosidase .....	37
<b>Figure 27</b> : Conformation 2D du composé <b>S126</b> .....	38
<b>Figure 28</b> : Mode d'interaction du composé <b>S126</b> dans le site actif de l' $\alpha$ -glucosidase .....	38

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Critères pour le diagnostic du diabète.....	7
<b>Tableau 2</b> : Propriétés pharmacocinétiques des inhibiteurs des $\alpha$ -glucosidases.....	14
<b>Tableau 3</b> : Codes PDB des complexes $\alpha$ -GLY humaine- inhibiteur avec leur résolution ....	23
<b>Tableau 4</b> : Valeurs RMSD ( $\text{A}^\circ$ ) des cinq complexes protéine-ligand .....	32
<b>Tableau 5</b> : Analyse visuelle de la superposition des ligands théoriques et expérimentaux des complexes 2FH6 et 3BCR .....	33
<b>Tableau 6</b> : Propriétés physicochimiques de la Trigonelline, du Miglitol, voglibos, et des deux similaires <b>S552</b> et <b>S126</b> .....	39
<b>Tableau 7</b> : Propriétés pharmacocinétique de la Trigonelline, Miglitol, voglibose, et des deux similaires <b>S552</b> et <b>S126</b> .....	40
<b>Tableau 8</b> : Propriétés toxicocénétique de la Trigonelline, du Miglitol, voglibose, et des deux similaires <b>S552</b> et <b>S126</b> .....	41

## Table des matières

<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
---------------------------	----------

### Revue bibliographique

#### Chapitre I: Diabète de type 2

1. Définition .....	3
2. Epidémiologie .....	3
3. Physiopathologie .....	4
3.1. Insulino-sécrétion .....	4
3.2. Insulino-résistance.....	5
4. Complications.....	5
5. Diagnostic.....	7
6. Traitement .....	7

#### Chapitre II: Alpha-glucosidase

1. Définition .....	9
2. Structure .....	9
3. Site actif .....	11
4. Inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase .....	12
5. Inhibiteurs à utilisation clinique .....	13
5.1. Acarbose.....	13
5.2. Miglitol.....	14
6. Propriétés pharmacocinétiques des inhibiteurs .....	14
7. Inhibiteurs naturels de l' $\alpha$ -glucosidase .....	15

#### Chapitre III: Docking moléculaire

1. Définition et intérêts.....	16
2. But.....	16
3. Applications.....	17
4. Outils .....	17
4.1. Ligand .....	17
4.2. Récepteurs.....	17
4.3. Programmes de docking moléculaire .....	18

### Partie expérimentale

#### Matériel et méthodes

1. Matériel .....	19
-------------------	----



1.1.	Micro-ordinateur .....	19
1.2.	Programmes .....	19
1.2.1.	Flex-X.....	19
1.2.2.	Discovery Studio .....	20
1.3.	Banques de données et sites internet.....	20
1.3.1.	Protein Data Bank (PDB) .....	20
1.3.2.	PubChem .....	21
1.3.3.	SwissADME .....	22
1.3.4.	pkCSM.....	22
2.	Méthodes .....	23
2.1.	Choix de la cible .....	23
2.2.	Choix du ligand.....	24
2.3.	Docking moléculaire par FlexX.....	24
2.4.	Test de fiabilité .....	25
2.4.1.	Test RMSD .....	25
2.4.2.	Analyse visuelle.....	25
2.5.	Protocole de docking par FlexX.....	26
2.5.1.	Téléchargement du complexe protéine-ligand .....	26
2.6.	Prédictions des propriétés ADME .....	27
2.6.1.	Propriétés physicochimiques .....	28
2.6.2.	Propriétés pharmacocinétiques .....	29
2.7.	Prédiction des propriétés toxicocinétiques.....	29
<b>Résultats et discussion</b>		
1.	Tests de fiabilité du programme de docking moléculaire.....	31
1.1.	Test RMSD .....	31
1.2.	Analyse visuelle .....	32
2.	Etude des interactions enzyme-ligands .....	34
2.1.	Alpha glucosidase-Trigonelline .....	34
3.	Criblage virtuel d'une collection de similaires de la trigonelline.....	35
3.1.	Etude des interactions des meilleurs similaires vis-à-vis de l' $\alpha$ -glucosidase .....	36
3.1.1.	Composé S552 : 4-[(E)-2-carboxyethenyl]pyridine-3-carboxylic acid .....	36
3.1.2.	Composé S126 : 6-phosphonopyridine-3-carboxylic acid.....	37
4.	Prédiction des paramètres ADME et ADMET.....	38
<b>Conclusion générale et perspectives .....</b>		<b>42</b>

**Références bibliographiques**

**Annexes**

**Résumés**

# Introduction générale

Le diabète est un trouble endocrinien chronique caractérisé par une hyperglycémie causée par une carence relative ou absolue en insuline. À long terme, il peut entraîner de graves complications, telles que des problèmes cardiovasculaires, une néphropathie, une neuropathie et une rétinopathie, qui peuvent réduire l'espérance de vie (Foussier & Zergane, 2021).

Il existe différents types de diabète, parmi lesquels le diabète de type 1 et le diabète de type 2. Ce dernier représente à lui seul 90 % de l'ensemble des cas de diabète. Il se caractérise par une résistance à l'insuline et un dysfonctionnement des cellules bêta, ce qui entraîne une diminution de l'absorption du glucose et une hyperglycémie postprandiale (Daou et al., 2022). La prévalence du diabète de type 2 a atteint des proportions épidémiques et on estime qu'il touche plus de 400 millions de personnes dans le monde (Javeed, 2023).

Pour réduire les dommages causés par le diabète 2, il est nécessaire de disposer de médicaments pouvant aider les patients à réguler leur taux de sucre dans le sang. Tous les médicaments contre le diabète approuvés sur le marché visent à normaliser les niveaux de glucose sanguin en ciblant les différents mécanismes et enzymes impliqués dans l'homéostasie du glucose.

Une classe particulièrement intéressante de médicaments antidiabétiques est celle des inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase, présentes dans la bordure en brosse de l'intestin grêle, et responsables de la dégradation des glucides complexes en glucose. Ces médicaments réduisent l'hyperglycémie postprandiale en inhibant de manière réversible cette enzyme. Actuellement, seuls trois inhibiteurs synthétiques existent sur le marché : l'Acarbose, Miglitol, et le Voglibose, qui se sont avérés très efficaces. Cependant, ils peuvent entraîner des flatulences, des diarrhées, des ballonnements, des douleurs abdominales et un inconfort (Rahman et al., 2019). Par conséquent, il est nécessaire de découvrir de nouvelles molécules plus efficaces présentant cette activité.

En tant que l'une des principales classes de produits naturels, les alcaloïdes et leurs dérivés ont été largement utilisés comme sources d'agents pharmacologiques contre divers problèmes médicaux. De nombreuses études ont confirmé le rôle des alcaloïdes dans la gestion du diabète, et de nombreux alcaloïdes isolés de différentes plantes médicinales se sont révélés actifs contre le diabète (Muhammad et al., 2021).

Notre travail s'inscrit dans le cadre de la recherche de nouvelles molécules antidiabétiques. Dans cette optique, nous avons choisi une collection de 570 composés similaires à la trigonelline, un alcaloïde ayant démontré un bon effet thérapeutique sur le diabète

---

et ses complications. Notre objectif est d'évaluer, par le biais du docking moléculaire, leur activité antidiabétique en tant que nouveaux inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase.

Ce travail est divisé en trois parties essentiels : la première comporte un aperçu bibliographique qui se décompose en trois chapitres (Le premier chapitre est consacré au diabète de type 2, le deuxième traite de l' $\alpha$ -glucosidase et de ses inhibiteurs et le troisième chapitre aborde les différentes approches du criblage virtuel.). La deuxième partie présente le matériel et les méthodes utilisés. La dernière partie, comprend la présentation des différents résultats obtenus et leur interprétation. Enfin, ce travail se termine par une conclusion générale et des perspectives.

# **Revue bibliographique**

# **Chapitre I:**

# Diabète de type 2

Le diabète sucré, l'un des troubles endocriniens-métaboliques les plus courants, entraîne une morbidité et une mortalité significatives à l'échelle mondiale. Il existe en plusieurs types, avec deux formes principales. Le diabète de type 1, qui affecte moins de 10% des personnes atteintes de diabète, est causé par une réaction auto-immune qui entraîne une destruction progressive et importante (> 80%) des cellules  $\beta$  sécrétrices d'insuline. Quant au diabète de type 2, il représente environ 90% des cas. Dans ce chapitre, notre attention se portera sur le deuxième type.

### **1. Définition**

Le diabète de type 2 est une condition métabolique courante qui se caractérise par une sécrétion insuffisante d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas et une résistance à l'insuline au niveau des tissus. Il représente plus de 90 % des cas de diabète sucré et se manifeste généralement chez les adultes, bien que son incidence chez les enfants soit en augmentation de nos jours (Salehi et al., 2019).

Cette pathologie est associée à des complications micro-vasculaires très spécifiques à long terme affectant les yeux, les reins et les nerfs ainsi qu'à un risque accru de maladies cardiovasculaires (Goldenberg & Punthakee, 2013). L'étiologie de la maladie est complexe, impliquant à la fois, les facteurs génétiques et environnementaux. L'obésité est le premier facteur de risque de diabète ainsi que l'âge (Tenenbaum et al., 2018).

### **2. Epidémiologie**

Le diabète est en augmentation dans le monde entier, avec une prévalence mondiale chez les adultes de 8,8% de la population mondiale en 2017, et une prévision d'une augmentation supplémentaire à 9,9% d'ici 2045. En termes de nombre total, cela représente une population de 424,9 millions de personnes atteintes de diabète dans le monde en 2017, avec une estimation d'une augmentation de 48% à 628,6 millions de personnes d'ici 2045 (Standl et al., 2019). En 2021, 537 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans sont atteints de diabète.

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).



En Afrique du Sud en 2015, environ 2,3 millions de personnes étaient atteintes de diabète, principalement de type 2, avec une estimation de 1599 enfants et adolescents atteints de diabète de type 1 en 2019 (Godman et al., 2020).

À l'instar de la majorité des pays en développement, l'Algérie est confrontée à une transition épidémiologique caractérisée par une diminution des maladies transmissibles et une augmentation des maladies chroniques (Achouri et al., 2019). En Algérie, la prévalence du diabète continue d'augmenter, touchant environ 14,4 % de la population âgée de 18 à 69 ans, ce qui représente environ 4 millions de personnes vivant avec le diabète en 2018 (Belhadj et al., 2019).

### **3. Physiopathologie**

Le diabète de type 2 survient lorsque deux anomalies majeures se manifestent simultanément : une diminution de la sensibilité à l'insuline (insulino-résistance) dans les tissus cibles de l'insuline tels que le foie et les muscles squelettiques, ainsi qu'une réduction quantitative et qualitative de la sécrétion d'insuline, notamment dans sa phase précoce et dans la régulation de sa pulsativité (Girard, 2011) :

#### **3.1. Insulino-sécrétion**

Elle est causée par un dysfonctionnement de la voie de signalisation de l'insuline (Fig. 1), qui est secondaire à un dysfonctionnement du tissu adipeux. Dans le cas du diabète de type 2, la maladie ne se développe que lorsque les cellules  $\beta$  du pancréas ne parviennent plus à compenser l'insulinorésistance par une sécrétion d'insuline accrue (Girard, 2011).

#### **3.1. Insulino-résistance**

La résistance à l'insuline est définie comme un état clinique dans lequel les cellules ne répondent pas normalement à l'insuline exogène ou endogène pour augmenter l'absorption et l'utilisation du glucose en raison d'une sensibilité altérée à l'insuline médiée par l'élimination du glucose (Bullón-Vela et al., 2018).

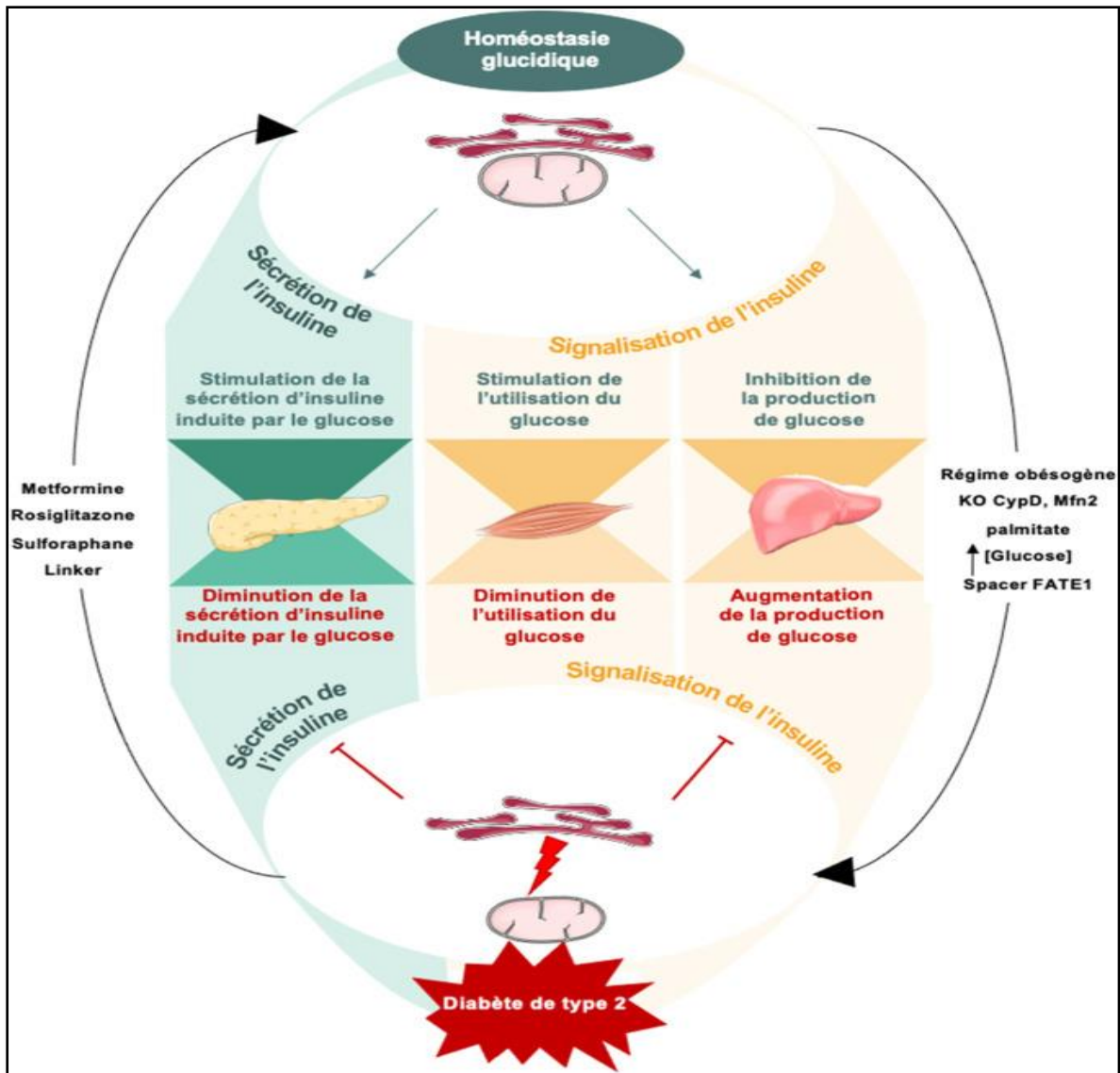


Figure 1 : Physiologie du diabète de type 2 (Beaulant & Rieusset, 2022).

#### 4. Complications

Les niveaux élevés et prolongés d'hyperglycémie, ainsi que le déséquilibre associé au diabète, entraînent des dommages aux nerfs, aux vaisseaux sanguins et à de nombreuses cellules dans le corps. Cela peut entraîner la mise en place de mécanismes adaptatifs qui sont néfastes pour le fonctionnement de divers organes tels que le cœur, les yeux, les reins, les membres inférieurs, et ainsi de suite (Fig. 2) (Desposito, 2015). En effet, d'autres facteurs tels que la dyslipidémie, l'hypertension et le tabagisme jouent un rôle important dans ces complications, et le contrôle de ces facteurs réduit considérablement la mortalité (Flegel et al., 2009).

Lorsqu'on parle des complications du diabète, on distingue classiquement la microangiopathie et la macroangiopathie. La microangiopathie est caractérisée par une atteinte des petits vaisseaux avec dysfonction secondaire de l'organe touché. On restreint communément la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie. La macroangiopathie comprend la cardiopathie ischémique, l'atteinte cérébrovasculaire et l'artériopathie périphérique (Mevel, 2015). Nous rapportons les complications suivantes :

#### **4.1. Neuropathie diabétique**

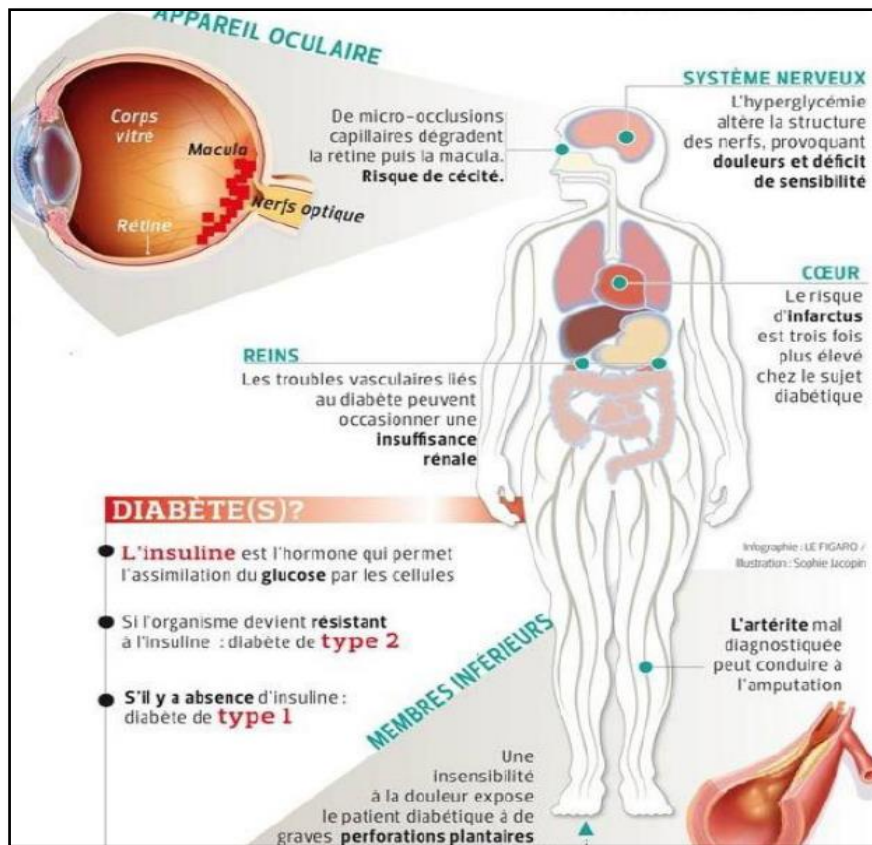
La neuropathie autonome cardiaque (NAC) est une complication courante du diabète associée à une augmentation des problèmes cardiovasculaires, en particulier la mort subite. Elle se caractérise par un dysfonctionnement du système nerveux autonome qui régule les fonctions cardiaques (Fisher & Tahrani, 2017).

Des études ont démontré que la NAC était liée à d'autres troubles cardiovasculaires, à des niveaux élevés d'HbA1c et à la durée du diabète. Ces facteurs sont des indicateurs importants de la sévérité du diabète et du risque accru de complications cardiovasculaires (Nganou-Gnindjio et al., 2022).

#### **4.2 Rétinopathie diabétique**

Actuellement, environ 100 millions de personnes dans le monde sont atteintes de rétinopathie diabétique, et ce nombre devrait augmenter pour atteindre 160 millions d'ici 2045 (Feldman-Billard & Halimi, 2022).

La rétinopathie diabétique, compte parmi les complications multi-systémiques sérieuses, qui se développe lentement et souvent de façon insidieuse. Ce trouble, qui est la cause la plus fréquente de la perte de vision chez les adultes en âge de travailler, est caractérisé par des changements fonctionnels et morphologiques de la rétine (ValdezGuerrero et al., 2021).



**Figure 2 :** Complications du diabète et organes cibles (Desposito, 2015).

## 5. Diagnostic

Le diabète peut être diagnostiqué en se basant sur des critères de glycémie plasmatique, soit la valeur de la glycémie à jeun (FPG) ou la valeur de la glycémie à 2 heures après un test de tolérance au glucose oral de 75 g (2-h PG), ou en utilisant des critères basés sur l'A1C (hémoglobine glyquée ou hémoglobine A1C) (Tableau 1). Les mêmes tests sont utilisés à la fois pour le dépistage et le diagnostic du diabète (American Diabetes Association, 2015).

**Tableau 1 :** Critères pour le diagnostic du diabète

Critères de diagnostic
FPG $\geq$ 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Le jeûne est défini par l'absence de prise calorique pendant au moins 8 heures.
2-h PG $\geq$ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) pendant le test de tolérance au glucose oral (OGTT).
A1C $\geq$ 6.5% (48 mmol/mol glyquée)
Une glycémie plasmatique aléatoire supérieure à 200 mg/dL (11.1 mmol/L)

## 6. Traitement

Bien que l'adoption d'un régime alimentaire approprié, l'engagement dans une activité physique régulière et la perte de poids soient des mesures importantes pour améliorer le contrôle

de la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 2, la majorité d'entre eux nécessitent également un traitement médicamenteux antihyperglycémiant pour gérer efficacement leur condition.

Il existe plusieurs classes de médicaments hypoglycémiants oraux qui exercent des effets antidiabétiques grâce à différents mécanismes. Parmi ces classes, on trouve les sulfonylurées, les biguanides, les inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase, les thiazolidinediones et les sécrétagogues non sulfonylurées. Les sulfonylurées orales, telles que le glimépiride et le glyburide, réduisent la glycémie en augmentant principalement la libération d'insuline des îlots de Langerhans (Salehi et al., 2019). Pour qu'ils soient efficaces, ces médicaments doivent être pris au début des repas principaux, généralement au moment de la première bouchée (Derosa & Maffioli, 2012).

En revanche, l'insulinothérapie, souvent initiée après des mesures hygiéno-diététiques et des antidiabétiques non insuliniques, fait partie du traitement des patients atteints de diabète de type 2. Son introduction est recommandée en cas de diabète mal équilibré malgré une escalade thérapeutique bien maîtrisée, mais aussi en cas de déséquilibre aigu. L'insulinothérapie vise à maintenir un contrôle glycémique optimal et peut être nécessaire lorsque d'autres médicaments ne suffisent pas à atteindre cet objectif (Javeed, 2023).

# Chapitre II :

Alpha -glucosidase et ses inhibiteurs

Une approche thérapeutique efficace pour contrôler l'hyperglycémie associée au diabète de type 2 consiste à cibler l'alpha-glucosidase, une enzyme qui catalyse l'hydrolyse de l'amidon dans l'intestin. L'inhibition de cette enzyme permet de retarder temporairement l'absorption intestinale des glucides et réduisant ainsi l'élévation des niveaux de glucose sanguin postprandial.

### 1. Définition

Les  $\alpha$ -glucosidases (EC 3.2.1.20,  $\alpha$ -D-glucoside glucohydrolase) est un membre de la famille des  $\alpha$ -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 ( $\beta/\alpha$ ) 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).

### 2. Structure

Les  $\alpha$ -glucosidases contiennent deux sous-unités catalytiques : une sous-unité N-terminale (ntMGAM) qui est proche de l'extrémité liée à la membrane et une sous-unité lumineuse C-terminale (ctMGAM). Les spécificités de substrat des sous-unités catalytiques varient et se chevauchent pour inclure le maltose, l'isomaltose, le saccharose et de petits oligosaccharides linéaires et ramifiés (Sim et al., 2010).

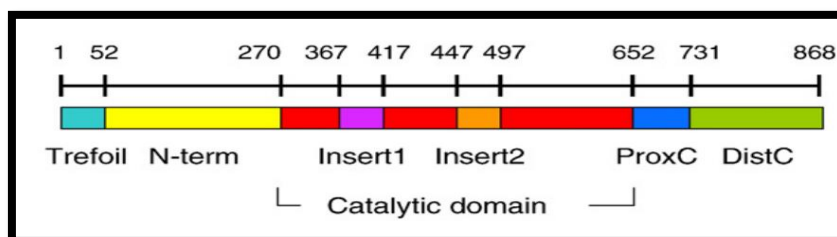
Chez l'homme, le domaine NtMGAM) et le domaine CtMGAM de la maltase glucoamylase intestinale (MGAM) sont des  $\alpha$ -glucosidases qui catalysent l'hydrolyse des liaisons glycosidiques  $\alpha$ -(1-4) dans le processus de digestion de l'amidon, et sont considérés comme les principales cibles thérapeutiques pour le diabète de type 2 (Ren et al., 2011).

La sous-unité NtMGAM exprimée 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 N-terminal en sandwich  $\beta$  (résidus 52-269) ; un domaine en barillet catalytique ( $\beta/\alpha$ )<sub>8</sub> (résidus 270-651) avec deux boucles insérées [Insert 1 (résidus 367-416) et Insert 2 (résidus 447-492)] qui font saillie entre  $\beta$ <sub>3</sub> et  $\alpha$ <sub>3</sub> et entre  $\beta$ <sub>4</sub> et  $\alpha$ <sub>4</sub>, respectivement ; un domaine C-terminal proximal (résidus 652-730) ; et un domaine C-terminal distal (résidus 731-868), tous deux avec une topologie en sandwich  $\beta$  (Fig. 5) (Sim et al., 2010).

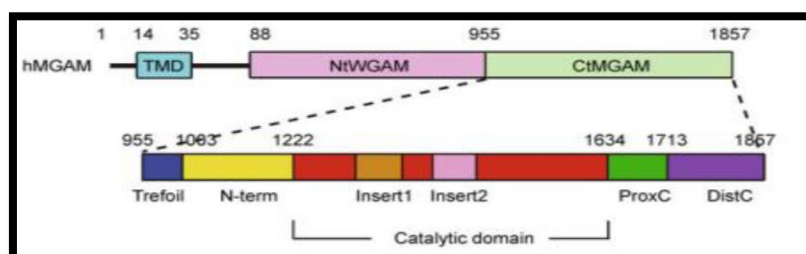
La structure de NtMGAM (Fig. 4) et CtMGAM (Fig. 5) sont structurellement identique, mais une analyse de séquence plus approfondie de la sous-unité CtMGAM révèle plusieurs caractéristiques qui pourraient expliquer sa plus grande affinité pour les oligosaccharides de maltose plus longs de plus, 21 résidus d'acides aminés supplémentaires (PDVVVNGSLDWDSQVELYRAY) sont présents à l'extrémité C-terminale de l'Insert 1 de CtMGAM mais pas dans NtMGAM (Sim et al., 2008) .



**Figure 3 :** Représentation en ruban de la structure 3D de l' $\alpha$ -glucosidase de l'Homo sapiens (Sim et al., 2010).



**Figure 4 :** Structure du domaine N-terminal de la sous-unité NtMGAM (Sim et al., 2010)



**Figure 5:** Structure du domaine N-terminal de la sous-unité CtMGAM (Ren et al., 2011).



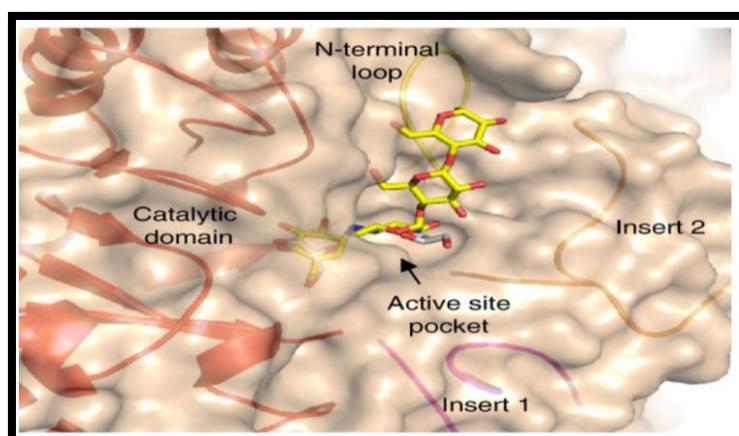
### 3. Site actif

Dans le cadre de l'étude du site actif de l'enzyme  $\alpha$ -GLY, l'interaction entre les domaines catalytiques de cette enzyme et l'acarbose, un pseudo-tétrasaccharide composé d'un groupe acarvosine  $\alpha$ -(1-4) lié à un maltose, a été étudié par Sim et al., (2008). L'acarbose agit comme un inhibiteur compétitif de la C-terminale de la maltase glucoamylase (Ren et al., 2011).

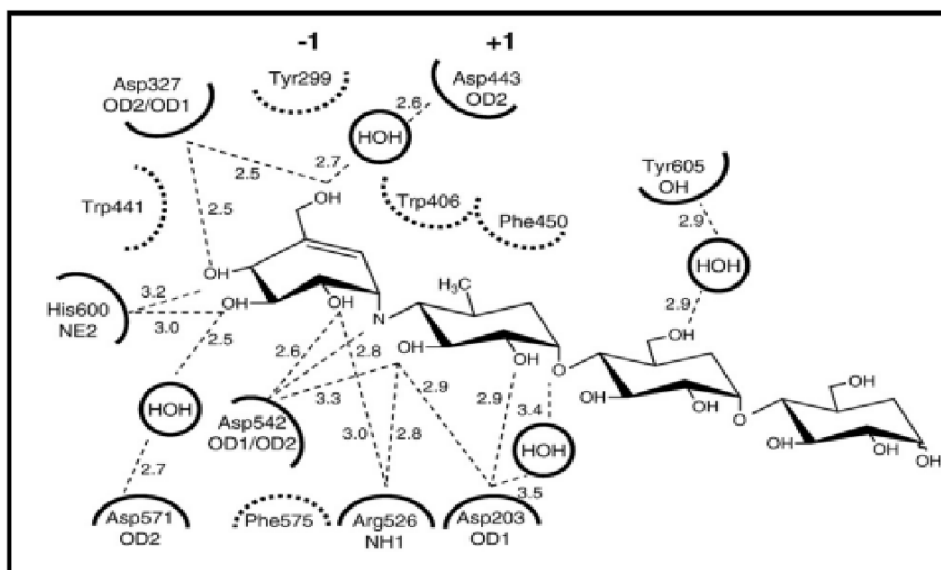
Le site actif de NtMGAM est une poche principalement formée par les résidus en  $\beta$ -brin C-terminaux de la structure en barillet ( $\beta/\alpha$ )<sub>8</sub>. Dans la structure native, deux molécules de glycérol (provenant du tampon cryoprotecteur) occupent la poche du site actif (Fig. 6). De plus, une boucle provenant du domaine N-terminal (résidus 200-217) ainsi que des parties de l'insertion catalytique 1 et de l'insertion 2 viennent se rapprocher de l'ouverture du barillet ( $\beta/\alpha$ )<sub>8</sub> et contribuent à l'architecture du site de liaison du substrat (Sim et al., 2008) .

Les deux premiers cycles de l'acarbose, représentant son unité acarvosine, se trouvent dans la poche du site actif et occupent les sous-sites de sucre -1 et +1. Les interactions avec le sous-site -1 sont principalement médiées par des résidus du barillet ( $\beta/\alpha$ ), notamment Asp327, Asp542, His600 et Arg526, qui forment des liaisons hydrogène. De plus, d'autres résidus tels que Asp443, Tyr299, Ile328, Ile364, Trp441 et Met444 participent également à la formation du site de liaison du sucre -1 (Fig. 7) (Sim et al., 2008).

La comparaison structurale entre les structures NtMGAM-acarbose et NtMGAM native ne révèle aucun changement majeur dans la structure de NtMGAM et dans le site actif lors de la liaison de l'acarbose (Sim et al., 2008).



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

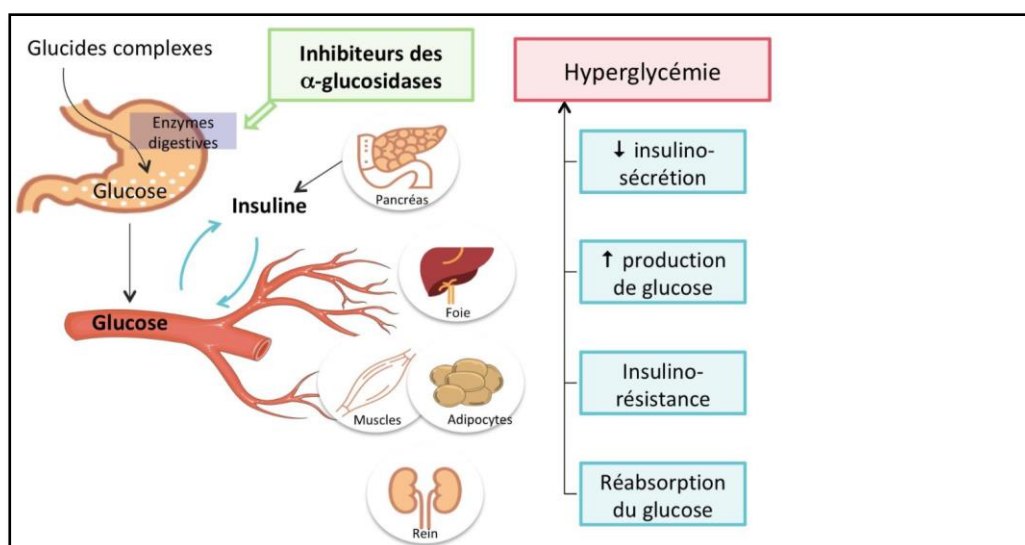


**Figure 7:** Interaction Acarbose-NtMGAM (Sim et al., 2008).

#### 4. Inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase

Les inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase sont des médicaments qui agissent en inhibant l'absorption des glucides dans l'intestin grêle. Ils fonctionnent en inhibant de manière compétitive les enzymes responsables de la conversion des glucides complexes non absorbables en glucides simples absorbables. Ces enzymes comprennent la glucoamylase, la sucrase, la maltase et l'isomaltase. (Derosa & Maffioli, 2012). Ces enzymes, situées au niveau de la bordure en brosse des entérocytes, jouent un rôle crucial dans l'hydrolyse des polysaccharides en monosaccharides absorbables, tels que le glucose et le fructose (Faure, 2017).

En retardant l'absorption des glucides, les inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase réduisent l'élévation de la glycémie après les repas d'environ 3 mmol/l. Ainsi, ils empêchent la digestion des glucides complexes et aident à contrôler la glycémie (Derosa & Maffioli, 2012). Dans une étude réalisée en 2008 chez des sujets sains, il a été suggéré que les effets thérapeutiques des AGI ne reposent pas seulement sur une digestion retardée des glucides complexes, mais également sur les effets métaboliques de la fermentation colique de l'amidon (Laar, 2008).

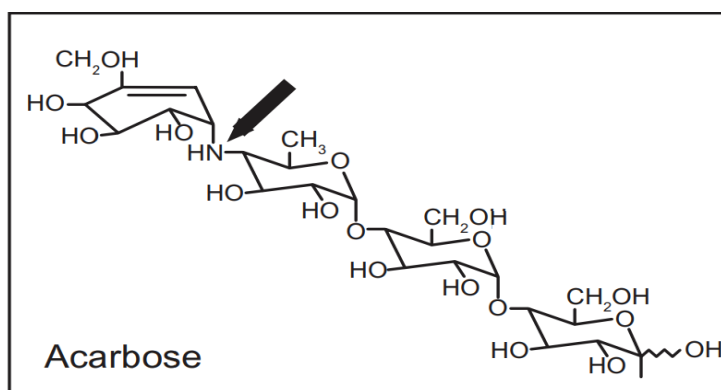


**Figure 8:** Mécanisme d'action des inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase<sup>1</sup>.

## 5. Inhibiteurs à utilisation clinique

### 5.1. Acarbose

L'acarbose, (Fig. 9) développée en Allemagne, est un médicament antidiabétique qui retarde l'assimilation des glucides et, par conséquent, augmente la quantité de glucides dans les parties distales des intestins, ce qui à son tour augmente les taux circulants de l'hormone incrétine dérivée de l'intestin (Dalsgaard et al., 2023).



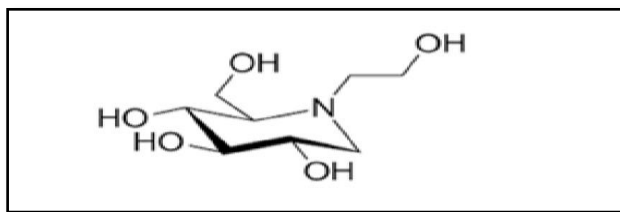
**Figure 9 :** Structure de l'Acarbose (Rosak & Mertes, 2012).

### 5.2. Miglitol

Le miglitol (Fig.10) est une découverte américaine. Il est rapidement et presque complètement absorbé depuis l'intestin grêle après administration orale. Son effet thérapeutique

<sup>1</sup> <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-des-alpha-glucosidases>

résulte de l'inhibition réversible des enzymes  $\alpha$ -glucosidases, ce qui permet de réduire plus efficacement les niveaux de glucose sanguin postprandial par rapport aux autres inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase (Kumar et al., 2018).



**Figure 10** : Structure du Miglitol (Kumar et al., 2018).

## 6. Propriétés pharmacocinétiques des inhibiteurs

L'acarbose n'est pas absorbée par l'intestin et a une faible biodisponibilité. En revanche, le miglitol est presque entièrement absorbé dans la partie supérieure de l'intestin et éliminé sous forme inchangée après 3h de son administration (Tableau 2) (Kumar et al., 2018).

**Tableau 2** : Propriétés pharmacocinétiques des inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases (Faure, 2017).

Paramètre pharmacocinétique	Miglitol	Acarbose
Biodisponibilité	Elevée (60 à 90 %)	Très faible (1 %)
Biotransformation	Pas de métabolisation intestinale	Métabolisation intestinale
Élimination	Urinaire sous forme inchangée	Mixte urinaire / Biliaire
Demi-vie	2 à 3 heures	6 à 8 heures

## 7. Inhibiteurs naturels de l' $\alpha$ -glucosidase

L'étude des produits naturels est l'une des stratégies pour la découverte de nouveaux médicaments pouvant être utilisés dans le traitement du diabète 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 des effets inhibiteurs contre les enzymes  $\alpha$ -amylase et  $\alpha$ -glucosidase (Abdelli et al., 2021).

Différentes plantes importantes connues pour leur potentiel inhibiteur de l' $\alpha$ -glucosidase comme : *Momordica charantia*, *Trigonella foenum-graecum* (fenugrec, famille des Légumineuses), *Gymnema sylvestre* (Gudmar, famille des Asclépiadacées), *Pterocarpus marsupium* (Vijayasar, famille des Légumineuses), *Murraya koenigii* (feuilles de curry, famille des Rutacées), *Ocimum sanctum* (Tulsi, famille des Lauracées), *Tinospora cordifolia* (Seenthil, famille des Méniéracées), *Syzygium cumini* (Eugenia jambolana, famille des Myrtacées), *Zingiber officinale* (gingembre, famille des Zingibéracées), *Allium sativum* (ail, famille des Liliacées) (Mukherjee et al., 2020).

Les plantes sont connues pour produire une variété de métabolites secondaires y compris les isoflavonoïdes, les alcaloïdes, les terpénoïdes et les acides phénoliques qui sont responsables de la propriété inhibitrice de l' $\alpha$ -glucosidase. Ces inhibiteurs peuvent être efficaces pour retarder l'absorption du glucose afin de réduire l'hyperglycémie postprandial.

Parmi ces métabolites secondaires, la trigonelline (alcaloïde), est une hormone végétale qui a différentes fonctions régulatrices liées à la régulation du cycle cellulaire végétal, à la nodulation, au stress oxydatif, ainsi qu'à la survie et à la croissance de la plante. On la trouve en quantités significatives dans de nombreuses plantes, notamment les grains de café et les graines de fenugrec, et en moindre quantités dans le pois de jardin, les graines de chanvre et l'avoine. Étant donné qu'elle a été isolée pour la première fois à partir des graines de fenugrec (*Trigonella foenum-graecum*), elle a été nommée "trigonelline". La formule chimique de la trigonelline est  $C_7H_7NO_2$ , avec un poids moléculaire de 137,138 (Gupta et al., 2021)

Les études antérieures indiquent que la trigonelline réduit les concentrations de glucose sanguin chez les rats et chez l'homme. La trigonelline protège les cellules  $\beta$  du pancréas, augmente l'indice de sensibilité à l'insuline ainsi que le contenu en insuline. Cependant, seuls quelques études sont disponibles sur les actions antidiabétiques et antilipidémiques de la trigonelline (Subramanian & Prasath, 2014).

# **Chapitre III :**

# **Docking moléculaire**

Grâce aux progrès des technologies informatiques au cours des trois dernières décennies, la modélisation moléculaire, en particulier le docking moléculaire, est devenue rapidement un outil courant dans la recherche en biologie.

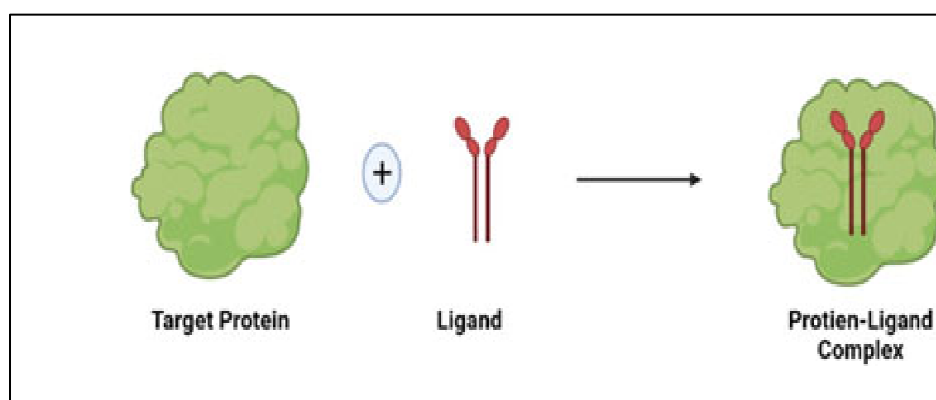
Les méthodes de criblage *in silico* ont été développées dans le but de réduire les coûts et le temps considérables nécessaires au processus de développement d'un nouveau médicament. En effet, le criblage virtuel est maintenant considéré comme une étape essentielle du processus, permettant de réduire significativement le nombre de molécules à tester expérimentalement (Aminpour et al., 2019).

### 1. Définition et intérêts

En tant que l'une des méthodes de criblage virtuel largement utilisées, le docking moléculaire est une approche *in silico* qui vise à prédire les conformations de liaison des ligands de petites molécules au site de liaison cible approprié (Dong et al., 2018). Cette technique est considérée comme plus rapide, moins coûteuse et plus facile à mettre en œuvre que les méthodes expérimentales. Le docking moléculaire peut être utilisé comme un filtre complexe pour ne mettre en évidence que les candidats médicaments les plus intéressants (Grosdidier, 2015).

### 2. But

Le docking moléculaire a pour but principal de prédire la conformation la plus favorable du ligand en termes de position et d'orientation relative au sein de son récepteur. Cette interaction se produit au niveau du site actif, où le ligand se lie de manière complémentaire à l'architecture protéique (Soudani et al., 2022).



**Figure 11:** Docking moléculaire (Raval & Ganatra, 2022) .

### 3. Applications

Le docking moléculaire peut démontrer la faisabilité de toute réaction biochimique, car il est réalisé avant la partie expérimentale de toute investigation. Il existe des domaines où le docking moléculaire a révolutionné les découvertes. En particulier, l'interaction entre de petites molécules (ligand) et une cible protéique (qui peut être une enzyme) peut prédire l'activation ou la propriété de liaison des médicaments à l'acide nucléique. Ces informations établissent la corrélation entre la structure moléculaire du médicament et sa cytotoxicité (Grosdidier, 2015).

Ces dernières années, cette technologie a été largement utilisée dans le domaine de la recherche en conception de médicaments. L'utilisation d'une base de données de composés pour cribler les pharmacophores potentiels est non seulement pratique pour les chercheurs pour l'achat, la synthèse et la réalisation des tests pharmacologiques ultérieurs, mais elle améliore également considérablement l'efficacité et réduit les coûts de recherche (Fan et al., 2019).

### 4. Outils

Une méthodologie d'amarrage réussie doit être capable de prédire correctement la pose du ligand natif dans le site de liaison du récepteur (c'est-à-dire de trouver la géométrie expérimentale du ligand dans une certaine limite de tolérance) et les interactions moléculaires physico-chimiques associées (Guedes et al., 2014).

#### 4.1. Ligand

Les structures tridimensionnelles de petites molécules de ligand sont soit, disponibles dans des bases de données virtuelles telles que Cambridge Structural Database (CSD), Available Chemical Directory (ACD), MDL Drug Data Report (MDDR) ou National Cancer Institute Database (NCI) (Stefaniu, 2019), soit 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.

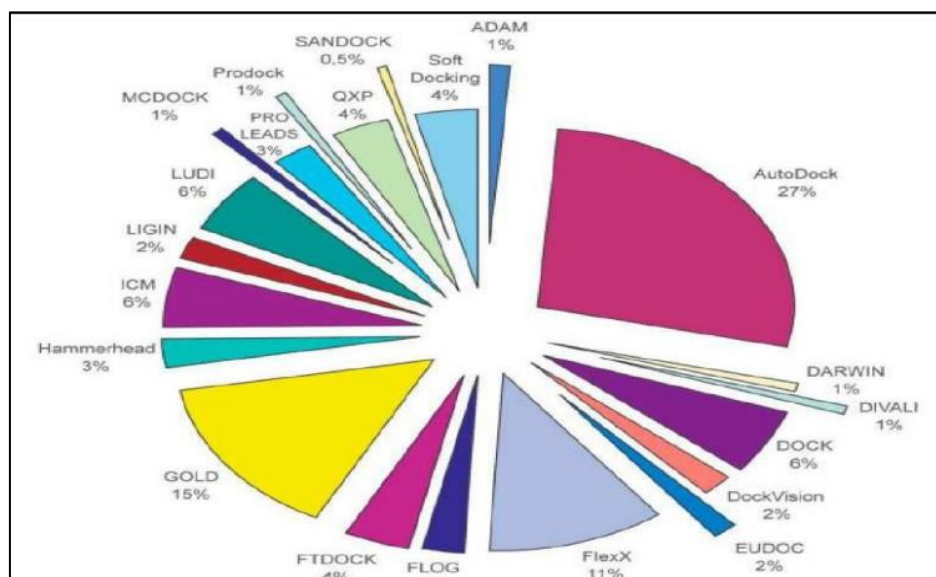
#### 4.2. Récepteurs

Les différentes cibles thérapeutiques sont disponibles via la ressource Protein Data Bank qui offre une multitude de structures 3D résolues de protéines, de fragments de protéines, d'acides nucléiques et de complexes protéine-ligand. Ces assemblages sont caractérisés par des techniques telles que la cristallographie aux rayons X, la résonance magnétique nucléaire (RMN), la spectroscopie infrarouge et/ou la densité électronique. Les structures sont disponibles au format de fichiers PDB (Stefaniu, 2019).



### 4.3. Programmes de docking moléculaire

Plus de 30 programmes de docking moléculaire (commerciaux ou non) sont disponibles (Fig. 12). Les plus fréquemment cités sont respectivement: AutoDock, GOLD, FlexX, DOCK et ICM (Mol, 2019).



**Figure 12:** Programmes de docking les plus cités (Mol, 2019).

# **Matériel et méthodes**

## 1. Matériel

### 1.1. Micro-ordinateur

Nous avons utilisé deux micro-ordinateurs différents pour exécuter nos programmes. Le premier est un packard Bell doté d'une mémoire vive de 4 GB et d'un processeur Intel (R), tandis que le deuxième est un acer Swift avec une mémoire vive de 8 GB et un processeur Intel (CPU). Les programmes ont été installés sur les deux ordinateurs fonctionnant sous le système d'exploitation Windows Professional 10.

### 1.2. Programmes

Nous avons fait appel à plusieurs programmes pour réaliser le présent travail :

#### 1.2.1. Flex-X

FlexX est un logiciel qui permet de prédire l'interaction entre une protéine et un ligand en estimant la géométrie du complexe formé et la force de l'interaction entre les acides aminés formant le site de liaison de la protéine et le ligand. Ce logiciel repose sur un "algorithme de fragmentation/reconstruction" qui consiste à fragmenter le ligand en parties rigides et parties flexibles afin de mieux comprendre comment il interagit avec la protéine et d'optimiser ainsi la conception de nouveaux ligands thérapeutiques. Les poses d'un ligand générées par FlexX sont évaluées par une fonction de score exprimée en une variation de l'énergie d'interaction (Kj/mol).

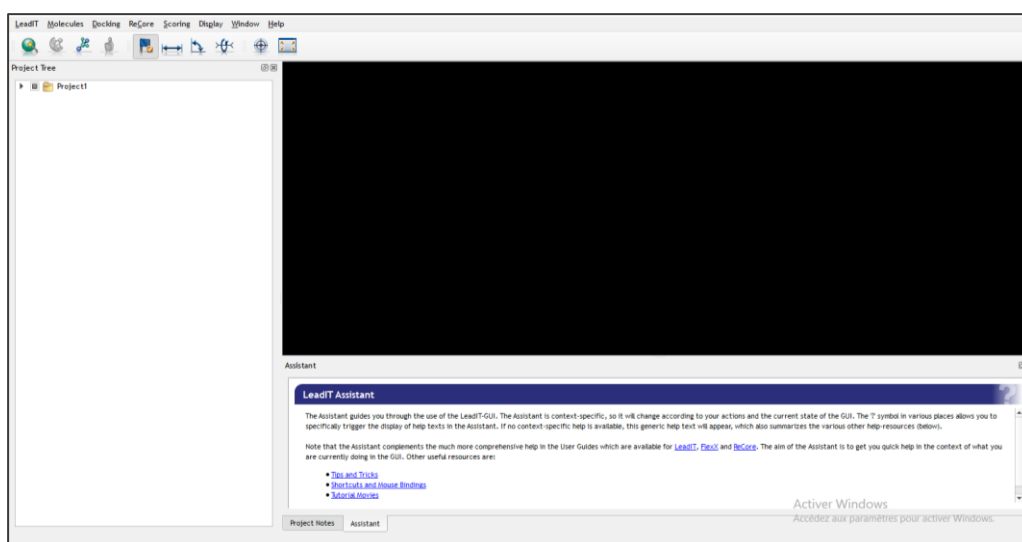


Figure 13 : Interface d'accueil du logiciel FlexX.

## 1.2.2. Discovery Studio

C'est un logiciel de modélisation moléculaire avancé qui permet de visualiser et d'analyser des structures moléculaires complexes, telles que des protéines, des acides nucléiques et des petites molécules. Il offre une large gamme d'outils de visualisation, de manipulation et d'analyse des données moléculaires, ainsi que des fonctionnalités pour la comparaison de structures, la simulation moléculaire et la prédiction de liaisons ligand-protéine.

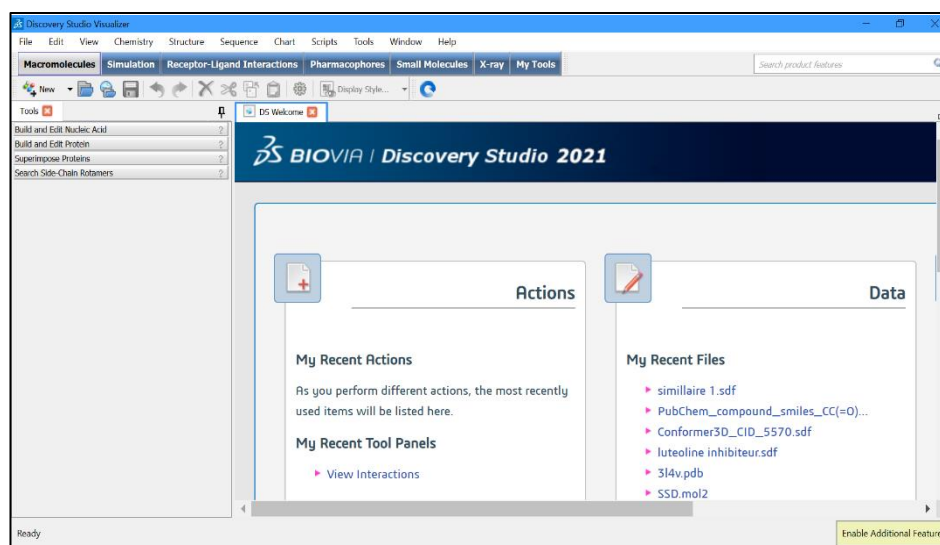
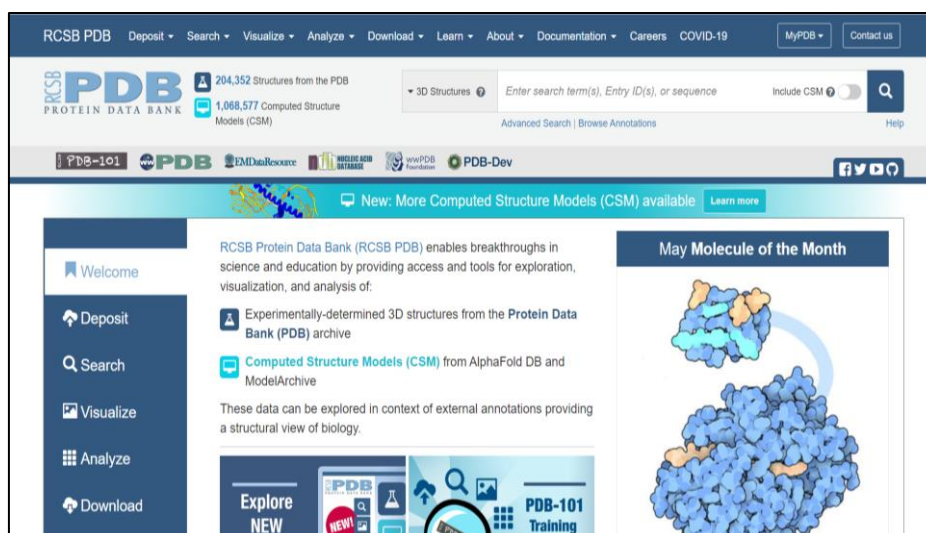


Figure 14 : Interface d'accueil du programme Discovery studio.

## 1.3. Banques de données et sites internet

### 1.3.1. Protein Data Bank (PDB)

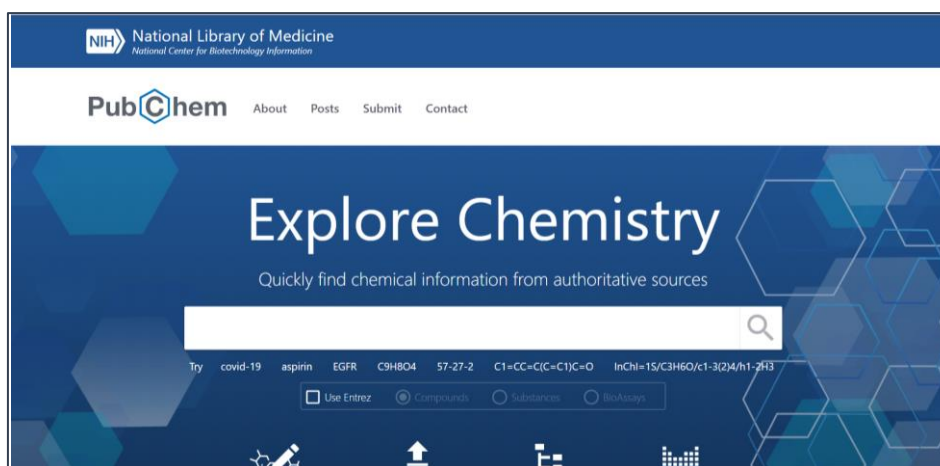
La PDB (<http://www.pdb.org/pdb/home>) est la principale source de données de biologie structurale qui permet en particulier d'accéder à des structures 3D des protéines qui sont déterminées par cristallographie aux rayons X ou par spectroscopie RMN.



**Figure 15 :** Page d'accueil de la PDB.

### 1.3.2. PubChem

La PubChem ([https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/.](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)) est une banque de données de molécules chimiques (Chimiothèque) gérée par le *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), branche de la Bibliothèque nationale de médecine des États-Unis sous l'autorité de la *National Institutes of Health* (NCI). Cette chimiothèque met en ligne l'accès gratuit à plusieurs millions de composés dont chaque substance possède une grande quantité de données de divers ordres : chimique, biochimique, pharmacologique, production, toxicologique, environnemental, etc.



**Figure 16:** Page d'accueil de la PubChem.

### 1.3.3. SwissADME

SwissADME (<http://www.swissadme.ch/termsfuse.php>) est un outil web gratuit qui prédit diverses propriétés pharmacocinétiques et physicochimiques de petites molécules organiques, telles que des candidats médicaments. Il a été développé par l'Institut suisse de bio-informatique et l'Université de Lausanne en Suisse. L'outil fournit des prédictions pour une gamme de propriétés importantes des médicaments, y compris la solubilité, la perméabilité, la lipophilie et la biodisponibilité. SwissADME accepte les entrées dans divers formats, y compris les fichiers SMILES, SDF et MOL.

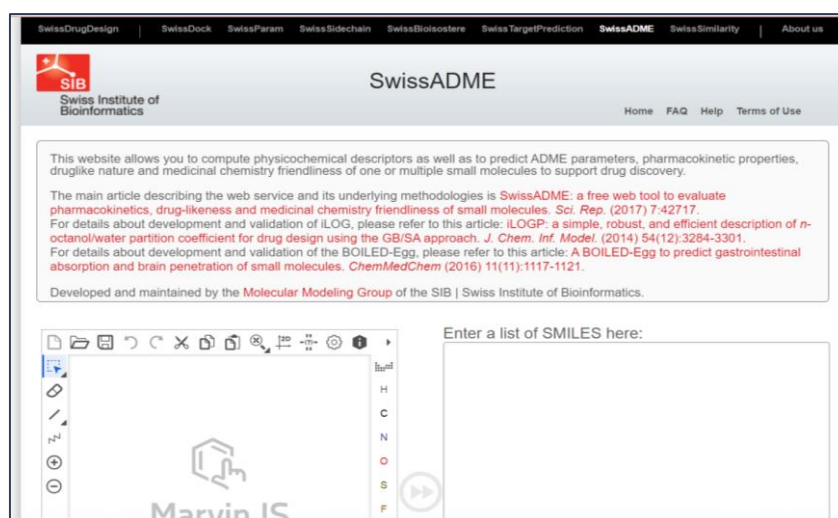
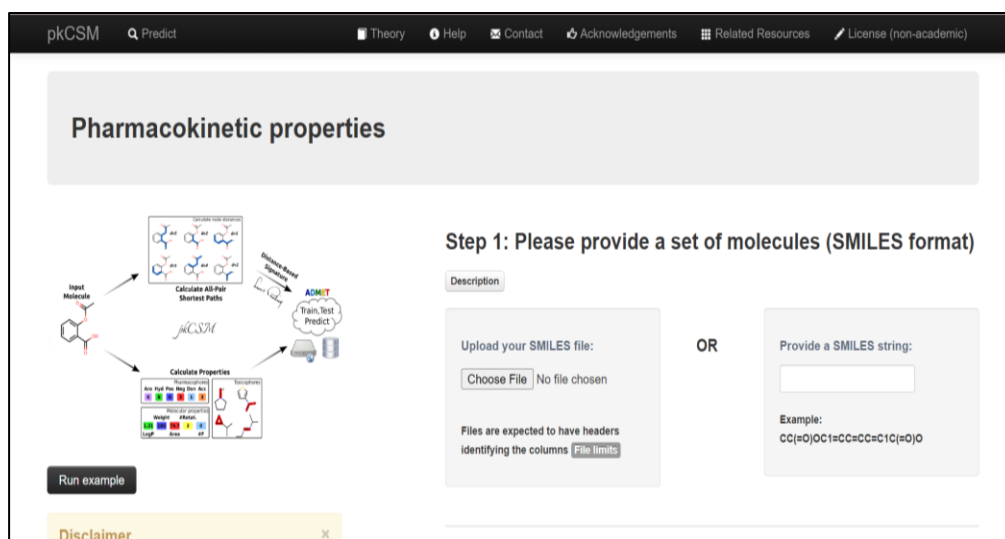


Figure 17: Page d'accueil du serveur SwissADME

### 1.3.4. pkCSM

Le pkCSM (pharmacokinetics, Chemical Similarity and Molecular properties : <https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsml/>) est un outil de prédiction en ligne pour l'analyse des propriétés pharmacocinétiques et des propriétés moléculaires d'un composé chimique. Il utilise des algorithmes de prédiction pour estimer les propriétés telles que la solubilité, la perméabilité intestinale, la distribution tissulaire, la demi-vie plasmatique, la métabolisation et l'excrétion urinaire. Le pkCSM permet également de prédire la similitude chimique et les propriétés moléculaires telles que la taille, la polarité, l'acidité et la basicité. L'outil est conçu pour aider les chercheurs à évaluer rapidement les propriétés pharmacocinétiques et les propriétés moléculaires des composés candidats pour accélérer le processus de développement de médicaments (Vivo et al., 2016).



**Figure 18 :** Interface du programme pkCSM.

## 2. Méthodes

### 2.1. Choix de la cible

La structure tridimensionnelle de l' $\alpha$ -glucosidase faisant l'objet de notre étude, a été obtenue à partir de la banque de donnée PDB sous format pdb. Cette banque de données nous a proposé 9 structures cristallographiques de la partie N-terminal de cette enzyme en complexe avec leurs inhibiteurs. Les codes PDB de ces complexes, de leurs inhibiteurs ainsi que les valeurs de leur résolution sont représentés dans le tableau N° 3.

**Tableau 3 :** Codes PDB des complexes  $\alpha$ -GLY humaine- inhibiteur avec leur résolution.

Code PDB	Résolution (Å)	Nombre de chaîne	Code de l'inhibiteur
5nn5	2.00 Å	1	NOJ
3L4V	2.10 Å	3	KTL
3L4T	1.90 Å	1	BJ1
3L4X	1.90 Å	1	NR3
3L4W	2.00 Å	2	MIG
3L4U	1.90 Å	3	DSK
3L4Z	2.00 Å	3	SSD
3CTT	2.10 Å	3	3CU
3TOP	2.88 Å	4	PRD-900007

Parmi ces complexes, nous avons choisi celui portant le code **3L4V** avec une résolution de **2.10 Å**.

L'enzyme est constituée de 2 chaînes (A et B) et elle est en complexe avec le **KTL** : "(1S,2R,3R,4S)-1-[(1S)-2-[(2R,3S,4S)-3,4-dihydroxy-2-(hydroxyméthyl) tétrahydrothiophénium-1-yl]-1-hydroxyéthyl]-2,3,4,5-tétrahydroxypentyl sulfate". Cet inhibiteur a été choisi comme structure de départ, pour identifier le site actif de l'enzyme.

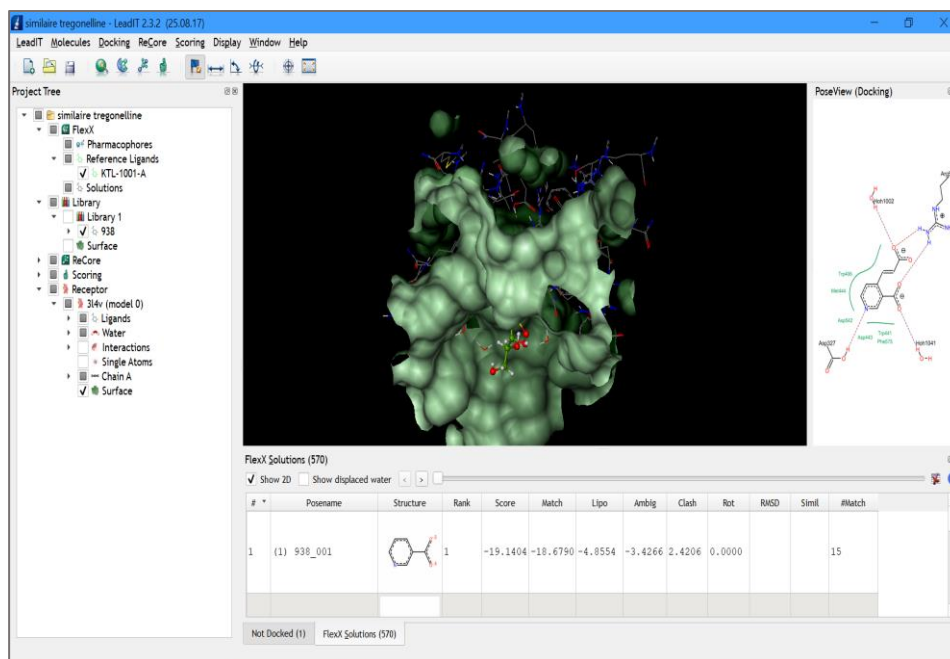
## 2.2. Choix du ligand

Dans cette étude nous nous sommes intéressés à une molécule d'origine naturelle, la « Trigonelline ». Cet inhibiteur naturel a été utilisé comme référence pour générer des similaires à l'aide de Pubchem. Ces composés ont ensuite été soumis à un processus de docking avec le programme FlexX, dans le but de découvrir de nouveaux inhibiteurs plus puissants de l' $\alpha$ -glucosidase. La banque PubChem nous a proposé 570 similaires avec un taux de similarité supérieure ou égale à 90%. Les similaires ont été sauvegardées sous format 3D-SDF.

## 2.3. Docking moléculaire par FlexX

Le programme FlexX permet la prédiction des meilleures conformations d'un ligand donné au sein du site d'interaction de l'enzyme. Les différentes conformations résultantes du ligand dans le site actif de l'enzyme sont évaluées et classifiées sur la base de leur énergie d'interaction théorique exprimée en KJ/mol. Les résultats du docking par FlexX apparaissent sous forme d'un tableau qui donne, les 10 meilleures poses d'un ligand au sein de sa cible. L'interface graphique de ce programme nous génère également un diagramme des interactions non seulement en 2D mais aussi en 3D (Figure 19).





**Figure 19 :** Docking par le programme FlexX.

## 2.4. Test de fiabilité

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

- Test RMSD.
- Analyse visuelle.

### 2.4.1. Test RMSD

L'efficacité du programme FlexX à prédire le positionnement exact d'un ligand dans le site actif est évaluée par la déviation quadratique moyenne ou RMSD simulée par ce programme par rapport à celle déterminée expérimentalement et disponible dans la PDB. Le programme FlexX prédit le positionnement du ligand au sein du site actif de la protéine, suite au docking moléculaire. Dans notre travail, le test RMSD a été réalisé sur 100 complexes protéine-ligand obtenus d'une manière arbitraire de la banque PDB.

### 2.4.2. Analyse visuelle

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.

## 2.5. Protocole de docking par FlexX

### 2.5.1. Téléchargement du complexe protéine-ligand

FlexX utilise le récepteur (enzyme) sous le format pdb et les ligands sous le format sdf.

La première étape consiste à télécharger le complexe  $\alpha$ -glucosidase-ligand depuis la base de données PDB en utilisant le code **3L4V**, puis à l'ouvrir dans l'interface graphique de FlexX. Une fois chargé, le complexe sera affiché comme illustré dans la figure 20.

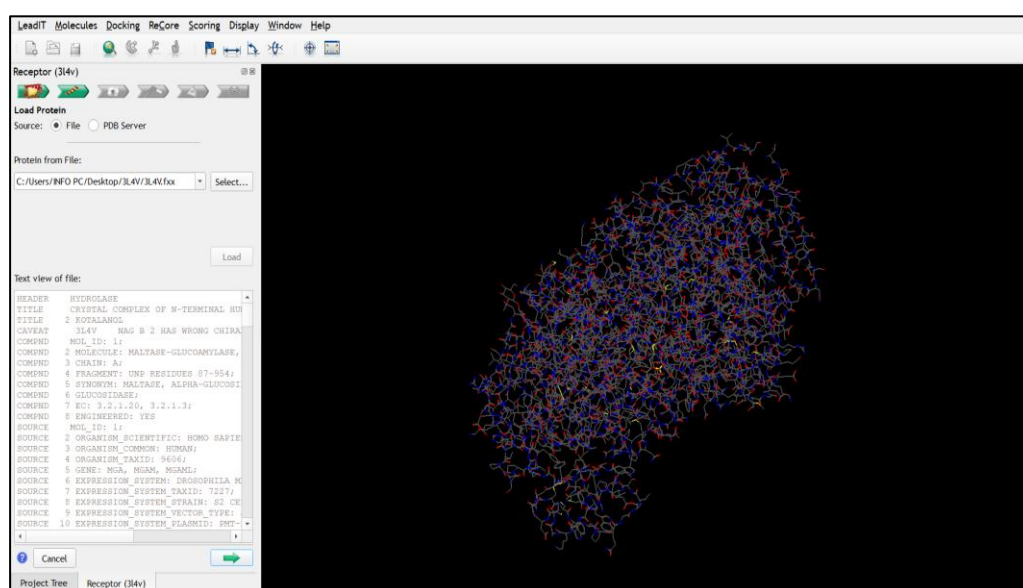


Figure 20 : Première étape de la sélection du complexe.

### 2.5.2. Préparation de l'enzyme

Une étape préliminaire importante pour préparer l'enzyme en vue d'un potentiel docking moléculaire est de sélectionner la chaîne spécifique à utiliser. Dans notre cas, l'enzyme ne présente qu'une seule chaîne, la chaîne A.

Une étape importante dans le docking moléculaire est la définition du site actif de l'enzyme  $\alpha$ -GLY. En utilisant le ligand d'origine en complexe avec sa protéine, nous pouvons déterminer les acides aminés constituant le site actif. Dans notre étude, nous avons utilisé le ligand **KTL** comme ligand de référence.

Pour définir le site de liaison, le programme FlexX utilise une distance de 6.5 Å séparant les atomes de la protéine avec les atomes du ligand référence.

### 2.5.3. Docking d'un ligand dans le site d'interaction

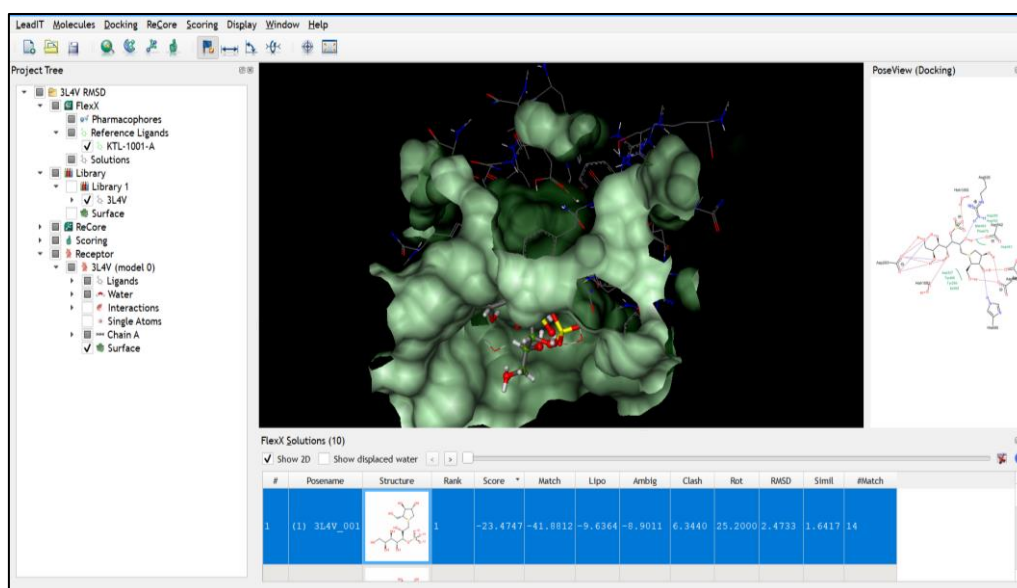
Pour réaliser cette opération, il est nécessaire de suivre les différentes étapes suivantes:

- Choix de l'option « docking » qui existe dans le logiciel FlexX.
- Sélection du ligand
- Lancement de l'opération de docking moléculaire

Le docking moléculaire avec FlexX implique la fragmentation et la reconstruction du ligand pour prédire son interaction optimale avec le site actif de l'enzyme.

### 2.5.4. Visualisation des résultats

Une fois le docking moléculaire terminé, les résultats sont affichés dans un tableau qui présente les énergies d'interaction des différentes positions du ligand, classées par ordre décroissant. De plus, une représentation schématique des interactions entre le ligand et l'enzyme est également fournie (Fig.21).



**Figure 21:** Résultats du docking réalisé par FlexX.

## 2.6. Prédictions des propriétés ADME

Le serveur SwissADME est un outil en ligne utilisé pour prédire certaines propriétés ADME des composés chimiques tels que l'absorption, la distribution, l'élimination et le métabolisme. En utilisant cette plateforme, il est possible de prédire les propriétés suivantes :

### 2.6.1. Propriétés physicochimiques

Il est important de vérifier que les médicaments pris par voie orale sont bien absorbés par le corps. Pour s'assurer de cela, les médicaments doivent être formulés de manière à garantir une absorption suffisante et uniforme. Pour cette raison, il est important de prendre en compte plusieurs critères tels que la solubilité dans l'eau, la capacité à traverser la barrière intestinale, la métabolisation hépatique et la liaison aux protéines du sang.

#### ➤ Règle de Lipinski

Egalement connue sous le nom de règle des cinq de Lipinski, est un ensemble de critères utilisés pour évaluer la capacité d'un composé à traverser la barrière intestinale et à être absorbé par le corps. Cette règle a été proposée par le chercheur américain Christopher Lipinski en 1997.

Les critères de la règle de Lipinski sont les suivants :

- Masse moléculaire  $\leq 500$  Da.
- Log P ou coefficient de partage octanol /eau  $\leq 5$ .
- Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène  $\leq 5$ .
- Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène  $\leq 10$ .
- Le nombre de liaisons rotatives  $\leq 15$ .

#### ➤ Règle de Veber

C'est une autre règle utilisée pour évaluer la qualité d'un candidat médicament potentiel. Cette règle est complémentaire à la règle de Lipinski et propose trois critères supplémentaires pour évaluer la capacité d'un composé à être un médicament efficace (Veber et al., 2002) :

- Le nombre de liaisons rotatives  $\leq 10$ .
- La surface polaire de la molécule (PSA)  $\leq 140 \text{ \AA}$ .

#### ➤ Accessibilité à la synthèse

L'accessibilité à la synthèse est évaluée sur une échelle allant de 1 (facile à synthétiser) à 10 (difficile à synthétiser). Cette évaluation prend en compte la complexité de la molécule et la disponibilité des réactifs nécessaires pour la synthèse.

### 2.6.2. Propriétés pharmacocinétiques

➤ **Évaluation de l'absorption gastro-intestinale** : Elle est importante pour prédire la capacité d'un composé à traverser la barrière gastro-intestinale et à atteindre la circulation sanguine, où il peut exercer son effet pharmacologique.

➤ **Perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE)** : est cruciale pour les médicaments destinés aux troubles du système nerveux central (SNC), car elle détermine leur capacité à pénétrer la BHE et à exercer leur effet pharmacologique dans le cerveau. Cependant, pour les médicaments qui agissent au niveau intestinal, l'évaluation de la perméabilité de la BHE aide à sélectionner des composés à faible pénétration du SNC pour de telles indications (Bodor & Buchwald, 1999).

➤ **Inhibition des Cytochrome P450** : Les cytochromes P450 (CYP) sont des enzymes impliquées dans le métabolisme de nombreux médicaments, toxines, hormones et autres substances étrangères dans l'organisme. L'inhibition des CYP peut se produire lorsque des médicaments ou d'autres substances interfèrent avec l'activité de ces enzymes, ce qui peut entraîner des interactions médicamenteuses indésirables.

Les CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4 sont les principales isoformes impliquées dans le métabolisme de nombreux médicaments (Bodor & Buchwald, 1999).

### 2.7. Prédiction des propriétés toxicocinétiques

Les composés les mieux classés ont été filtrés davantage en utilisant la prédiction de leurs propriétés toxicocinétique l'aide de l'outil pkCSM. Ces propriétés comprennent :

➤ **Test d'Ames** : Le test d'Ames est une méthode largement utilisée pour évaluer le potentiel mutagène d'un composé en utilisant des bactéries. Un test positif indique que le composé est mutagène et peut donc agir comme un agent cancérigène. Ce modèle prédictif a été construit à partir des résultats de plus de 8000 tests d'Ames réalisés sur différents composés.

➤ **Hépatotoxicité** : Les lésions hépatiques induites par les médicaments constituent une préoccupation majeure en matière de sécurité pour le développement de médicaments et sont une cause significative d'échec de médicaments. Ce prédicteur a été construit en utilisant les effets indésirables associés au foie de 531 composés observés chez l'homme. Un composé était

classé comme hépatotoxique s'il présentait au moins un événement pathologique ou physiologique du foie fortement associé à une perturbation de la fonction normale du foie.

➤ **L'inhibition de l'HERG I et II** : de l'anglais : human Ether-à-go-go-Related Gene, qui est un gène codant une protéine jouant le rôle de canal ionique, elle fait sortir le potassium de la cellule. L'inhibition des canaux potassiques codés par ce gène est la principale cause du développement du syndrome du QT long acquis, qui entraîne des arythmies ventriculaires fatales. L'inhibition des canaux hERG a conduit au retrait de nombreuses substances du marché pharmaceutique. Ces prédicteurs ont été construits en utilisant des informations d'inhibition des canaux hERG I et II pour respectivement 368 et 806 composés.

➤ **Sensibilisation cutanée** : La sensibilisation cutanée est un effet indésirable potentiel des produits appliqués sur la peau. L'évaluation de la capacité d'un composé, qui peut entrer en contact avec la peau, à induire une dermatite de contact allergique est une préoccupation majeure en termes de sécurité. Ce prédicteur a été construit en utilisant 254 composés qui ont été évalués pour leur capacité à induire une sensibilisation cutanée.

# **Résultats et discussion**

Ce travail a été effectué en quatre étapes successives et complémentaires. Tout d'abord, nous avons validé le protocole de docking utilisé en évaluant la performance du programme FlexX. Ensuite, nous avons étudié les interactions impliquées dans l'inhibition de notre cible  $\alpha$ -GLY. Nous avons ensuite réalisé un criblage virtuel pour proposer de nouveaux inhibiteurs plus puissants, en se concentrant sur les candidats les plus prometteurs. Enfin, nous avons effectué une étude prédictive des propriétés ADMET des inhibiteurs les plus prometteurs pour évaluer leur potentiel d'utilisation en tant que médicaments.

## 1. Tests de fiabilité du programme de docking moléculaire

Avant d'entamer l'étude de l'inhibition de l' $\alpha$ -glucosidase par divers composés, nous avons effectué une évaluation de la performance du programme FlexX en utilisant deux méthodes : le test RMSD et l'analyse visuelle par Discovery.

### 1.1. Test RMSD

Le RMSD entre deux poses est une mesure géométrique de la distance entre les positions atomiques de la structure expérimentale et celle de la structure prédite du complexe ligand site de liaisons.

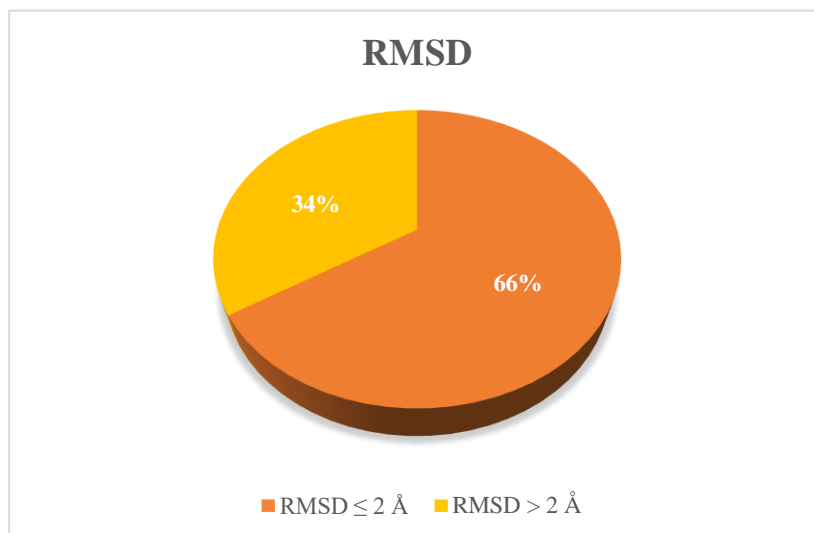
Pour réaliser un calcul de RMSD, le ligand co-cristallisé d'une cible donnée est extrait et repositionné par docking dans le site actif. La prédiction est acceptable lorsque la valeur du RMSD obtenu est  $\leq 2 \text{ \AA}$ .

Pour cela nous avons évalué les performances de FlexX en calculant les valeurs RMSD de 100 complexes protéine-ligand téléchargés à partir de la PDB de façon arbitraire (Annexe : 01). D'après la Figure 22, 66% des valeurs RMSD sont inférieures ou égales à  $2 \text{ \AA}$  et que seuls 34% des résultats sont supérieurs à  $2 \text{ \AA}$ .

Les résultats obtenus sont conformes aux travaux de Merzoug et al. (2016) révélant un taux de RMSD de 90.09% inférieures à  $2 \text{ \AA}$ . Ces résultats montrent que ce programme simule correctement les interactions protéine-ligand.

La figure suivante présente les résultats du test RMSD donné en pourcentage ( $\leq 2 \text{ \AA}$  et  $> 2 \text{ \AA}$ ).





**Figure 22:** Résultats du test RMSD exprimés en pourcentage (%).

Parmi ces complexes, cinq portant les codes : 3L4V, 3L4T ; 3L4X, 3L4U, 3KR3 codent pour des complexes  $\alpha$ -glucosidase, afin de nous assurer que le programme FlexX peut être utilisé sans trop de risque d'erreurs dans notre travail sur la  $\alpha$ -glucosidase. Les résultats sont indiqués dans le tableau suivant :

**Tableau 4 :** Valeurs RMSD ( $\text{Å}^\circ$ ) des cinq complexes protéine-ligand.

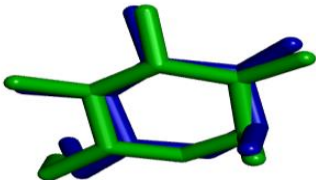
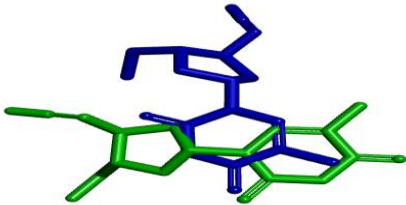
Code PDB du complexe	Code PDB du ligand	RMSD ( $\text{Å}^\circ$ )
<b>3L4V</b>	KTL	1.0443
<b>3L4T</b>	BJ1	1.4470
<b>3L4X</b>	NR31001	1.7507
<b>3L4U</b>	DSK4001	2.2961
<b>3KR3</b>	EDO216	2.9913

## 1.2. Analyse visuelle

Cette analyse consiste en une comparaison visuelle des ligands expérimentaux et prédits par docking pour vérifier la superposition des structures. Cette étape est essentielle pour confirmer la fiabilité des résultats numériques et s'assurer que les ligands prédits sont capables

d'interagir avec la protéine cible de manière similaire aux ligands expérimentaux. De ce fait, nous avons choisi deux complexes, dont le premier possède une valeur RMSD supérieure à 2Å, et le deuxième une valeur inférieure à 2Å. Le tableau 5 montre les résultats de cette visualisation, où nous notons l'existence d'une superposition idéale entre le ligand coloré en bleu du complexe 2FH6 et celui prédit par le logiciel coloré en vert. Ceci est en accord avec la valeur numérique RMSD, qui est faible (0.6329Å). Cependant, l'absence d'une superposition et le grand décalage entre le ligand expérimental coloré en bleu du complexe 3BCR et le ligand théorique, reflètent le score élevé de ce complexe d'une valeur de (5.0499Å).

**Tableau 5 :** Analyse visuelle de la superposition des ligands théoriques et expérimentaux des complexes 2FH6 et 3BCR.

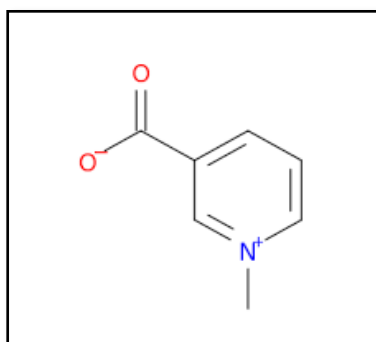
N°	Complexe	Ligand	RMSD	Analyse visuelle
1	2FH6	GLC	0.6329	
2	3BCR	AZZ940	5.0499	

## 2. Etude des interactions enzyme-ligands

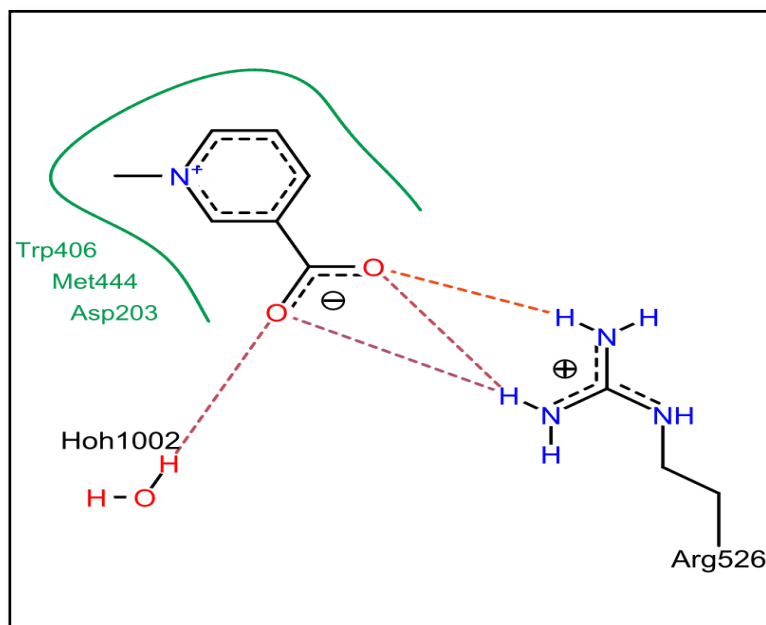
### 2.1. Alpha glucosidase-Trigonelline

Suite à la détermination réussie du site de liaison grâce à l'utilisation du **KTL** nous avons remplacé cet inhibiteur par une alternative dans le but de trouver des inhibiteurs plus puissants. Dans cette perspective, une proposition a été formulée pour exploiter l'utilisation de la Trigonelline (Fig. 23) en répondant à des critères préalablement établis. Tout d'abord, la provenance naturelle de ce composé lui confère un avantage certain en termes d'effets secondaires minimales, par rapport aux composés chimiques. En outre, cette proposition vise à rechercher de nouveaux composés ayant un effet inhibiteur encore plus puissant sur l' $\alpha$ -glucosidase parmi les molécules similaires à la Trigonelline.

Un score d'affinité de -20.4890 KJ/mol a été prédit par le docking moléculaire de la trigonelline. D'après la figure 26, on peut observer que la trigonelline s'adapte de manière favorable à l'ensemble de la poche de liaison de l' $\alpha$ -glucosidase grâce aux liaisons formées avec les résidus (**ASP203**, **MET444**, **TRP406**, **Arg526**). En effet, trois liaisons hydrogènes sont observées entre les fonctions amine de l'**Arg526** et les fonctions carboxylique de l'inhibiteur, et une autre est formée entre l'inhibiteur et la molécule d'eau Hoh1002. De plus, la trigonelline est stabilisée par trois interactions hydrophobes avec les résidus Trp406, Met444 et Asp203.



**Figure 23:** Structure 2D de la Trigonelline.



**Figure 24 :** Mode d'interaction de la Trigonelline au sein du site actif de l' $\alpha$ -glucosidase.

### 3. Criblage virtuel d'une collection de similaires de la trigonelline

Le composé **TRIGONELLINE** a été pris comme structure de départ afin de rechercher dans la PubChem des composés similaires. En effet, cette banque de données nous a proposé une collection de 570 composés avec un taux de similarité allant jusqu'à 90%. Dans l'espoir d'améliorer le score de l'inhibiteur de départ (**-20.48 KJ/mol**).

Il ressort que le criblage virtuel de cette collection de similaires chimiques envers le site actif étudié fait ressortir 101 composés ayant une énergie d'interaction bien meilleure que celle du composé de départ. Les résultats obtenus, classés par leur énergie d'interaction, sont représentés dans le tableau N°02 (annexe 02). Les composés **S552** et **S126** se représentent comme meilleurs inhibiteurs potentiels de l' $\alpha$ -glucosidase avec des énergies d'interaction respectives de **-31.73 KJ/mol**, et **-28,47 KJ/mol**.

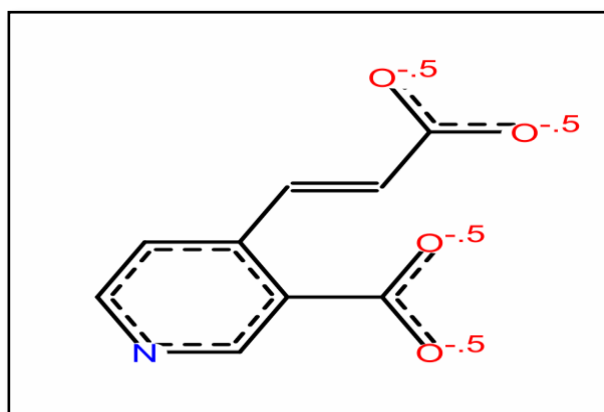
En utilisant les poses fournies par FlexX, nous avons pu prédire le mode de liaison de ces inhibiteurs dans le site catalytique.

### 3.1. Etude des interactions des meilleurs similaires vis-à-vis de l' $\alpha$ -glucosidase

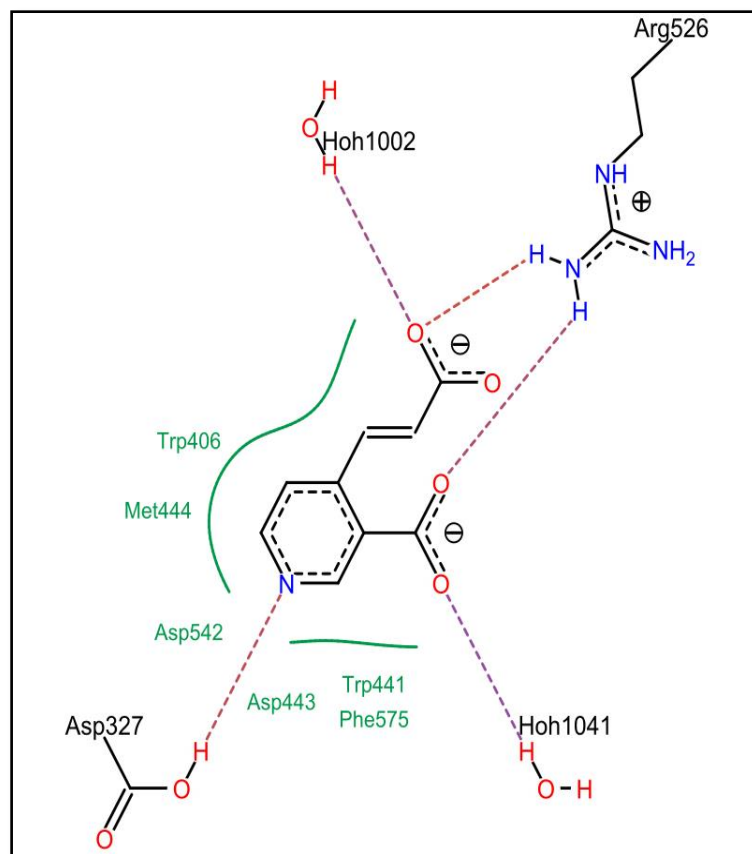
#### 3.1.1. Alpha-glucosidase-Composé S552

Le composé S552 (Fig. 25), 4-[(E)-2-carboxyethenyl]pyridine-3-carboxylic acid, présente une énergie d'interaction égale -31.73 KJ/mol lui conférant théoriquement la plus forte activité inhibitrice à l'égard de l' $\alpha$ -glucosidase qui s'exprime par la mise en place de nombreuses et différentes interactions dans la cavité catalytique de l'enzyme. Cinq liaisons hydrogène sont établies: une entre la fonction hydroxyle du résidu **ASP327** et la fonction amine de l'inhibiteur, deux liaisons hydrogène entre la fonction amine du résidu **Arg526** et les fonctions carboxyliques de l'inhibiteur, et deux autres liaisons hydrogène entre les fonctions carboxyliques de l'inhibiteur et les molécules d'eau Hoh1002 et Hoh1041.

Le composé **S552** est également stabilisé dans la cavité catalytique par de nombreuses interactions hydrophobes avec les résidus : Trp406, **Met444**, **Asp542**, **Trp441**, Phe575 et deux molécules d'eau Hoh1002 et Hoh1041 (Fig. 26).



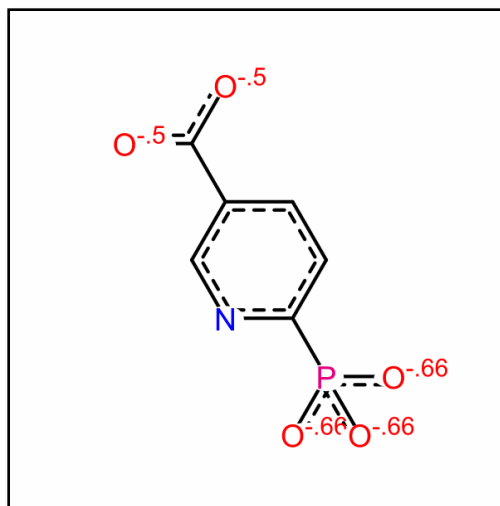
**Figure 25:** Conformation 2D du composé S552.



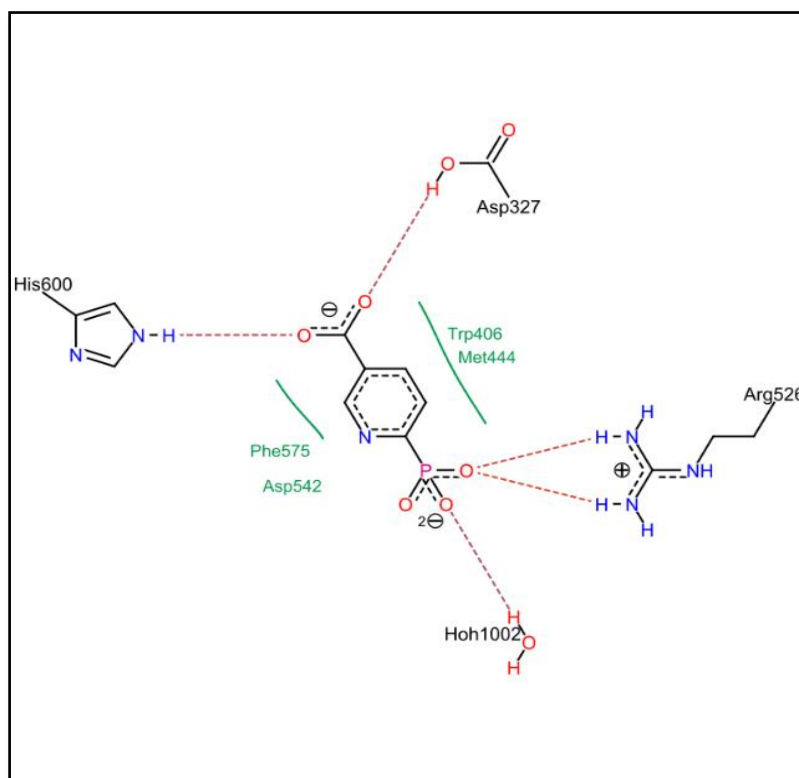
**Figure 26:** Mode d'interaction du composé S552 dans le site actif de l' $\alpha$ -glucosidase.

### 3.1.2. Alpha-glucosidase-composé S126

Le composé S126 (Fig. 27), 6-phosphonopyridine-3-carboxylic acid, est le deuxième meilleur inhibiteur potentiel de l' $\alpha$ -glucosidase obtenu dans ce travail avec une énergie d'interaction égale à  $-28,47$  KJ/mol. Ce composé inhibe le site actif de la  $\alpha$ -glucosidase en formant trois liaisons hydrogènes. La première est formée avec le résidu His600, la deuxième avec **Asp327**, et deux avec le résidu **Arg526**. Ce composé est stabilisé par une molécule d'eau Hoh1002 et de nombreuses interactions hydrophobiques faisant intervenir les résidus : Trp406, **Met444**, Phe575, **Asp542** (Fig. 28).



**Figure 27:** Conformation 2D du composé **S126**



**Figure 28:** Mode d'interaction du composé **S126** dans le site actif de l' $\alpha$ -glucosidase.

#### 4. Prédiction des paramètres ADMET

La Trigonelline, ses 2 meilleurs similaires, le miglitol ont été examinés plus en détail pour leurs propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et toxicocénétique. Les résultats de ces propriétés sont présentés dans les tableaux 6, 7 et 8.

**Tableau 6** : Propriétés physicochimiques de la Trigonelline, du Miglitol, et des deux similaires **S552** et **S126**.

Propriétés	441314 miglitol	Trigonelline	S552	S126
Formule	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>5</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> NO <sub>5</sub> P
Poids moléculaire PM (g/mol)	207.22 g/mol	137.14 g/mol	193.16 g/mol	203.09 g/mol
nLF nombre de liaisons flexibles	3	1	3	2
nON nombre d'accepteur d'hydrogène	6	2	5	6
nOHNH nombre de donneurs H	5	0	2	3
TPSA Å <sup>2</sup>	104.39 Å <sup>2</sup>	44.01 Å <sup>2</sup>	87.49 Å <sup>2</sup>	117.53 Å <sup>2</sup>
Log P	-1.94	-0.61	0.24	-1.12
Règle de Lipinski	oui	Oui	Oui	Oui
Règle de Veber	oui	Oui	Oui	Oui
Solubilité dans l'eau	soluble	Soluble	Soluble	Soluble
Accessibilité à la synthèse	3.17	1.04	2.06	2.55



**Tableau 7:** Propriétés pharmacocinétique de la Trigonelline, Miglitol, et des deux similaires **S552** et **S126**.

Propriétés	Miglitol 441314	Trigonelline	S552	S126
Absorption GI	Modéré	Elevé	Elevé	Elevé
BHE	Non	Non	Non	Non
CYP1A2 inhibition	Non	Non	Non	Non
CYP2C19 inhibition	Non	Non	Non	Non
CYP2C9 inhibition	Non	Non	Non	Non
CYP2D6 inhibition	Non	Non	Non	Non
CYP3A2 inhibition	Non	Non	Non	Non

D'après les tableaux 6 et 7, il est évident que les deux composés **S552**, **S126** et la molécule de références respectent les règles de Lipinski et Veber en répondant parfaitement à leurs paramètres. Cela suggère que ces composés peuvent être administrés par voie orale sans engendrer de problèmes. En outre, leur solubilité dans l'eau et leur absorption gastro-intestinale (GI absorption) révèlent qu'ils peuvent facilement traverser le tractus gastro-intestinal.

En examinant le tableau, nous pouvons également constater que les composés candidats ainsi que les standards n'ont pas la capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique, ce qui est favorable car ils sont censés avoir un effet intestinal plutôt que nerveux. De plus, ces composés n'ont montré aucun effet inhibiteur sur le cytochrome P450 ou ses isoforme, ce qui suggère qu'ils ne vont pas entraîner d'interactions médicamenteuses. Les CYP450 étant responsables du métabolisme de la plupart des médicaments dans le foie.

**Tableau 8** : Propriétés toxicocénétique de la Trigonelline, du Miglitol, et des deux similaires S552 et S126.

Propriétés	Miglitol	Trigonelline	S552	S126
AMES toxicité	Non	Oui	Non	Non
hERG I inhibiteur	Non	Non	Non	Non
hERG II inhibiteur	Non	Non	Non	Non
Hepatotoxicity	Non	Non	Non	Non
Skin Sensitisation	Non	Non	Non	Non

Les résultats présentés dans le tableau 8 indiquent les propriétés toxicocénétique de différents composés, Miglitol, Trigonelline, S552 et S126, sur divers critères tels que la toxicité AMES, l'inhibition de l'HERG I et II, l'hépatotoxicité et la sensibilisation cutanée.

- Le Miglitol, Voglibose, S552 et S126 n'ont pas montré de toxicité selon le test AMES, en revanche, la trigonelline, indique une toxicité potentielle selon ce test.
- Aucun des composés (Miglitol, Trigonelline, S552 et S126) n'a montré d'inhibition de l'hERG I ou II.
- En ce qui concerne l'hépatotoxicité, tous les composés (Miglitol, Trigonelline, S552 et S126) ont montré un résultat négatif.
- Aucun des composés (Miglitol, Trigonelline, S552 et S126) n'a montré de sensibilisation cutanée.

En conclusion, ces résultats montrent que les similaires S552 et S126 présentent des profils de toxicité favorables comme les références Miglitol, selon les critères testés, tandis que Trigonelline peut présenter une certaine toxicité potentielle selon le test AMES. Cependant, il est important de prendre en compte d'autres données et études pour évaluer pleinement la sécurité et l'efficacité de ces composés.

# **Conclusion générale et perspectives**

L'objectif principal de notre travail était d'acquérir des compétences en simulation informatique, en particulier dans le domaine du docking moléculaire avec FlexX afin de proposer de nouveaux inhibiteurs plus puissants de l' $\alpha$ -glucosidase, une cible thérapeutique pertinente pour le traitement du diabète.

Pour évaluer les performances du programme FlexX utilisé dans cette étude, nous avons réalisé un test RMSD sur 100 complexes protéine-ligand choisis de manière aléatoire dans la banque PDB. Les résultats ont démontré que 65% des complexes présentaient des valeurs RMSD conformes aux normes (inférieures à 2 Å). Cette évaluation a été complétée par une analyse visuelle de la superposition de la pose du ligand simulé par rapport à sa conformation expérimentale de référence. À partir de ces deux analyses, nous avons pu conclure que FlexX est un programme de docking moléculaire fiable, pouvant être utilisé sans risque d'erreur pour étudier *in silico* les mécanismes d'inhibition de l' $\alpha$ -glucosidase.

Afin de proposer de nouveaux inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase, nous avons sélectionné une collection de 570 composés chimiques similaires à la Trigonelline, un composé naturel aromatique présent dans diverses plantes, principalement les graines de fenugrec et le café. Le criblage virtuel de cette collection de composés similaires sur le site actif de l'enzyme étudiée nous a permis d'identifier 101 composés présentant un score supérieur à celui du composé initial de départ (-20,4890 KJ/mol). Les composés S552 et S126 ont affiché les meilleurs scores, respectivement -31,7348 KJ/mol et -28,4775 KJ/mol.

La visualisation des interactions moléculaires entre ces inhibiteurs proposés, à savoir S552 et S126, au sein de la cavité catalytique de l' $\alpha$ -glucosidase permet de comprendre comment ces inhibiteurs sont capables d'exercer leur activité inhibitrice.

Enfin, l'analyse des propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques des composés étudiés est encourageante, car elle suggère que ces inhibiteurs présentent des propriétés ADMETox favorables.

Ces résultats laissent entrevoir la possibilité que ces composés puissent constituer de nouveaux inhibiteurs théoriquement plus puissants et plus sélectifs pour la cible étudiée.

Toutefois, il convient de noter que les résultats obtenus sont préliminaires, et il serait opportun de tester *in vitro* et/ou *in vivo* l'activité biologique des composés S552 et S126 vis-à-vis de la cible, afin de confirmer les résultats obtenus *in silico*.

# **Références bibliographiques**

- Abdelli, I., Benariba, N., Adjdir, S., Fekhikher, Z., Daoud, I., Terki, M., Benramdane, H., & Ghalem, S. (2021). In silico evaluation of phenolic compounds as inhibitors of A-amylase and A-glucosidase. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(3), 816–822. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1718553>
- Achouri, M. Y., Mammeri, M., Sehanine, Y., Selka, M. A., Ghomari, W. I., Lahmer, A., & Hadj Habib, M. (2019). Facteurs associés à la non-observance thérapeutique chez les diabétiques de type 2 : première enquête algérienne. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 77(6), 506–515. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pharma.2019.08.003>
- 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 & Dynamics*, 39(9), 3256–3262. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1762742>
- American Diabetes Association. (2015). (2) Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 38 Suppl, S8–S16. <https://doi.org/10.2337/dc15-S005>
- Aminpour, M., Montemagno, C., & Tuszynski, J. A. (2019). An Overview of Molecular Modeling for Drug Discovery with Specific Illustrative Examples of Applications. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(9). <https://doi.org/10.3390/molecules24091693>
- Beulant, A., & Rieusset, J. (2022). Physiopathologie du diabète de type 2 : une histoire de communication entre le réticulum endoplasmique et la mitochondrie. *Médecine Des Maladies Métaboliques*, 16(3), 271–277. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mmm.2022.01.006>
- Belhadj, M., Arbouche, Z., Brouri, M., Malek, R., Semrouni, M., Zekri, S., Nadir, D., & Abrouk, S. (2019). BAROMETER Algeria: National survey on the care of people with diabetes. *Medecine Des Maladies Metaboliques*, 13(2), 188–194. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(19\)30055-0](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(19)30055-0)
- Bodor, N., & Buchwald, P. (1999). Recent advances in the brain targeting of neuropharmaceuticals by chemical delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 36(2), 229–254. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(98\)00090-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0169-409X(98)00090-8)
- Bullón-Vela, M. V., Abete, I., Alfredo Martínez, J., & Angeles Zulet, M. (2018). Chapter 6 - Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Role of Oxidative Stress. In A. M. del Moral & C. M. Aguilera García (Eds.), *Obesity* (pp. 111–133). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812504-5.00006-4>
- Dalsgaard, N. B., Gasbjerg, L. S., Helsted, M. M., Hansen, L. S., Hansen, N. L., Skov-Jepesen, K., Hartmann, B., Holst, J. J., Vilsbøll, T., & Knop, F. K. (2023). Acarbose diminishes postprandial suppression of bone resorption in patients with type 2 diabetes. *Bone*, 170, 116687. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bone.2023.116687>
- Daou, M., Elnaker, N. A., Ochsenkuhn, M. A., Amin, S. A., Yousef, A. F., & Yousef, L. F.

- (2022). In vitro  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activity of *Tamarix nilotica* shoot extracts and fractions. *PLoS ONE*, *17*(3 March), 1–23. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264969>
- Derosa, G., & Maffioli, P. (2012). *Mini-Special Issue paper Management of diabetic patients with hypoglycemic agents  $\alpha$ -Glucosidase inhibitors and their use in clinical practice. Table I.* <https://doi.org/10.5114/aoms.2012.31621>
- Desposito, D. (2015). *Rôle du système kallibréine-kinine(s) dans les complications du diabète* (Issue 2015PA066258). Université Pierre et Marie Curie - Paris VI. HAL Id : tel-01283690
- Dong, D., Xu, Z., Zhong, W., & Peng, S. (2018). Parallelization of Molecular Docking: A Review. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, *18*(12), 1015–1028. <https://doi.org/10.2174/1568026618666180821145215>
- Fan, J., Fu, A., & Zhang, L. (2019). *Progress in molecular docking*. *7*(2), 83–89.
- Faure, S. (2017). Les inhibiteurs des alpha-glucosidases. *Actualités Pharmaceutiques*, *56*(571, Supplement), 18–20. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.actpha.2017.09.021>
- Feldman-Billard, S., & Halimi, S. (2022). Nouveaux traitements du diabète de type 2 et rétinopathie diabétique. *Médecine Des Maladies Métaboliques*, *16*(8), 713–722. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mmm.2022.08.007>
- Fisher, V. L., & Tahrani, A. A. (2017). Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity : Targets and Therapy*, *10*, 419–434. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S129797>
- Flegel, K., Hébert, P. C., Stanbrook, M. B., MacDonald, N., Attaran, A., & Eggertson, L. (2009). Controlling the complications of diabetes: It's about the sugar. *CMAJ. Canadian Medical Association Journal*, *181*(6–7), 106–107. <https://doi.org/10.1503/cmaj.091539>
- Foussier, L., & Zergane, L. (2021). Le diabète, une pathologie chronique. *L'Aide-Soignante*, *35*(224), 10–12. <https://doi.org/10.1016/J.AIDSOI.2020.12.005>
- Girard, J. (2011). *Physiopathologie du diabète de type 2 - Rôles respectifs de l'insulinorésistance et du déficit en insuline \_ Diabétologie Pratique*. 1–7.
- Godman, B., Basu, D., Pillay, Y., Almeida, P. H. R. F., Mwita, C., Rwegerera, G. M., Paramadhas, B. D. A., Tiroyakgosi, C., Patrick, O., Niba, L. L., Sefah, I., Guantai, A. N., Kibuule, D., Kalemeera, F., Fadare, J., Ogunleye, O. O., Rampamba, E. M., Mueller, D., Alfadl, A., ... Enos, M. (2020). SC. In *Hospital Practice* (Vol. 0, Issue 0). Taylor & Francis. <https://doi.org/10.1080/21548331.2020.1745509>
- Goldenberg, R., & Punthakee, Z. (2013). Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique. *Canadian Journal of Diabetes*, *37*(SUPPL5). <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2013.07.031>
- Grosdidier, A. (2015). *Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives*. UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER, Grenoble.
- Guedes, I. A., de Magalhães, C. S., & Dardenne, L. E. (2014). Receptor-ligand molecular

- docking. *Biophysical Reviews*, 6(1), 75–87. <https://doi.org/10.1007/s12551-013-0130-2>
- Gupta, R. C., Doss, R. B., Garg, R. C., Lall, R., Srivastava, A., & Sinha, A. (2021). Fenugreek: Multiple health benefits. In *Nutraceuticals: Efficacy, Safety and Toxicity*. INC. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821038-3.00037-9>
- Javeed, N. (2023). *Circadian Etiology of Type 2 Diabetes*. 51, 138–150. <https://doi.org/10.1152/physiol.00003.2018>
- Kumar, Y., Goyal, R. K., & Thakur, A. K. (2018). *Pharmacotherapeutics of miglitol : an  $\alpha$  - glucosidase inhibitor*. 7(6), 617–619. <https://doi.org/10.15406/japlr.2018.07.00292>
- Laar, F. A. Van De. (2008). *Alpha-glucosidase inhibitors in the early treatment of type 2 diabetes*. 4(Nathan 2007), 1189–1195.
- Merzoug, A., Lalaoui, M., & Chikhi, A. (2016). *Research of new anti-tuberculosis agents by molecular docking 's method*. 6(2), 20–28.
- Mevel, P. (2015). Les complications du diabète de type 2. *Aide Soignante*, 29(166), 14–16. <https://doi.org/10.1016/j.aidsoi.2015.02.003>
- Mol, D. (2019). *République Algérienne Démocratique et Populaire Ministère de l ' Enseignement Supérieur Université 8 Mai 1945 Guelma Etude par Docking Moléculaire de l ' inhibition des CYP3A4 par le jus de pamplemousse*.
- Muhammad, I., Rahman, N., Gul-E-nayab, Nishan, U., & Shah, M. (2021). Antidiabetic activities of alkaloids isolated from medicinal plants. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 57, 1–14. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902020000419130>
- Mukherjee, P. K., Kar, A., Banerjee, S., & Katiyar, C. K. (2020). Antidiabetic natural products. In *Medicinal Natural Products: A Disease-Focused Approach* (1st ed., Vol. 55). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.armc.2020.06.002>
- Nganou-Gnindjio, C. N., Déhayem Yefou, M., Wafeu Sadeu, G., Nanseu, A. M., & Sobngwi, E. (2022). Étude de la fréquence et des caractéristiques de la neuropathie autonome cardiaque chez un groupe d'adolescents et de jeunes adultes diabétiques de type 1 camerounais. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 71(1), 17–20. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ancard.2021.04.003>
- Rahman, N., Muhammad, I., Nayab, G. E., Khan, H., Aschner, M., Filosa, R., & Daglia, M. (2019). Molecular Docking of Isolated Alkaloids for Possible  $\alpha$ -Glucosidase Inhibition. *Biomolecules*, 9(10). <https://doi.org/10.3390/biom9100544>
- Raval, K., & Ganatra, T. (2022). *Basics , types and applications of molecular docking : A review*. 7(1), 12–16.
- Ren, L., Cao, X., Geng, P., Bai, F., & Bai, G. (2011). Study of the inhibition of two human maltase-glucoamylases catalytic domains by different  $\alpha$ -glucosidase inhibitors. *Carbohydrate Research*, 346, 2688–2692. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2011.09.012>
- Rosak, C., & Mertes, G. (2012). *Critical evaluation of the role of acarbose in the treatment of*



- diabetes : patient considerations.* 357–367.
- Salehi, B., Ata, A., V Anil Kumar, N., Sharopov, F., Ramírez-Alarcón, K., Ruiz-Ortega, A., Abdulmajid Ayatollahi, S., Tsouh Fokou, P. V., Kobarfard, F., Amiruddin Zakaria, Z., Iriti, M., Taheri, Y., Martorell, M., Sureda, A., Setzer, W. N., Durazzo, A., Lucarini, M., Santini, A., Capasso, R., ... Sharifi-Rad, J. (2019). Antidiabetic Potential of Medicinal Plants and Their Active Components. *Biomolecules*, 9(10). <https://doi.org/10.3390/biom9100551>
- 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>
- Soudani, W., Bouachrine, M., Zaki, H., & Khenifra, E. (2022). *RHAZES : Green and Applied Chemistry.* 15, 24–26.
- Standl, E., Khunti, K., Hansen, T. B., & Schnell, O. (2019). *The global epidemics of diabetes in the 21st century: Current situation and perspectives.* <https://doi.org/10.1177/2047487319881021>
- Stefaniu, A. (2019). Introductory Chapter: Molecular Docking and Molecular Dynamics Techniques to Achieve Rational Drug Design. In A. Stefaniu (Ed.), *Molecular Docking and Molecular Dynamics*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.84200>
- Subramanian, S. P., & Prasath, G. S. (2014). Antidiabetic and antidyslipidemic nature of trigonelline, a major alkaloid of fenugreek seeds studied in high-fat-fed and low-dose streptozotocin-induced experimental diabetic rats. *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 4(4), 475–480. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bionut.2014.07.001>
- Tenenbaum, M., Bonnefond, A., Froguel, P., & Abderrahmani, A. (2018). Physiopathologie du diabète. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2018(502), 26–32. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(18\)30145-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1773-035X(18)30145-X)
- ValdezGuerrero, A. S., Quintana-Pérez, J. C., Arellano-Mendoza, M. G., Castañeda-Ibarra, F. J., Tamay-Cach, F., & Alemán-González-Duhart, D. (2021). Diabetic Retinopathy: Important Biochemical Alterations and the Main Treatment Strategies. *Canadian Journal of Diabetes*, 45(6), 504–511. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2020.10.009>
- 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>
- Vivo, M. De, Masetti, M., Bottegoni, G., & Cavalli, A. (2016). *Role of Molecular Dynamics*

*and Related Methods in Drug Discovery*. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01684>

Zhang, H., Wang, Z., Yang, X., Li, Z.-L., Sun, L., Ma, J., & Jiang, H. (2019). The determination of  $\alpha$ -glucosidase activity through a nano fluorescent sensor of F-PDA–CoOOH. *Analytica Chimica Acta*, 1080, 170–177. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.07.014>

# Annexes

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

<b>Numéro</b>	<b>Code du complexe</b>	<b>Code de l'inhibiteur</b>	<b>RMSD</b>
1	3L4X	NR31001	1.7507
2	3L4T	BJ1	1.4470
3	2HA4	P6G1901	1.9436
4	7TAA	ABC497	2.9382
5	4EOF	RBF301	1.4545
6	7RB7	3VI602	2.4989
7	7MBH	PO4501	0.7699
8	1SRB	VIB502	3.0785
9	5LOE	ILE	0.7341
10	2FH6	GLC	0.6329
11	4KUO	RBF500	0.7341
12	1BU5	RBF301	1.1257
13	3IN1	ADP510	1.6630
14	4NYG	VIB101	4.4682
15	5WAZ	9WY501	1.1430
16	7LIM	RBF301	7.4801
17	3BCR	AZZ940	5.0499
18	2XI3	GTP1003	4.7228
19	7TZA	KYX503	0.9252
20	7KGX	WE1503	3.0400
21	7ZBV	ITO802	4.2418
22	7WDN	GLC504	3.6096
23	3TOP	GLC1	4.4985

24	3CTT	3CU1001	4.0731
25	3L4U	DSK4001	2.2961
26	1WY9	A84	2.6280
27	1ZT3	DIO	0.6756
28	1ZT5	DIO	10.1534
29	1ZVX	FIN	1.3053
30	1ZXM	ANP	0.9966
31	2B3H	GOL	0.3835
32	2B3L	GOL	2.0077
33	2G71	SAH	0.8860
34	3G5K	BB2	1.2300
35	2HBU	UN9	0.6723
36	2HHA	3TP	0.9713
37	2QJR	PZF	0.6776
38	3GCP	SB2361	0.9548
39	QTB	474	0.7796
40	2WIH	P48	0.7770
41	3BIZ	61E	1.7899
42	3D4L	605	0.6939
43	3FHR	P4O	0.4128
44	3GC8	B45365	1.2663
45	3GCU	R48401	0.5881
46	3HV6	R393	0.6962
47	3HRB	I46402	4.7949
48	3KR3	EDO216	2.9913
49	4PES	ALA1	1.5914
50	4WK7	3PQ505	0.7777

**Annexe 02 : Numéros d'accessions et les scores des 102 meilleures similaires.**

Classement	N° Similaire	Numéro d'accession	Energie d'interaction
1	S552	131232837	-31.73
2	S138	165348911	-30.93
3	S126	10241967	-28.47
4	S41	4739264	-28.41
5	S146	159326293	-28.27
6	S250	90979958	-27.76
7	S474	16205535	-27.72
8	S40	6925691	-27.62
9	S335	58871729	-27.59
10	S461	10105140	-27.24
11	S514	83818443	-27.00
12	S422	4161788	-26.8979
13	S288	129868041	-26.8972
14	S326	58871764	-26.47
15	S332	58871747	-26.386
16	S327	58871763	-26.383
17	S117	22603598	-26.00
18	S294	69019273	-25.77
19	S431	416193	-25.73
20	S377	21554948	-25.68
21	S351	53757239	-25.44
22	S486	23619432	-25.06
23	S545	105438690	-25.03
24	S293	69106271	-25.02
25	S565	155977854	-24.72

26	S546	105461811	-24.71
27	S484	23279351	-24.54
28	S483	23279350	-24.35
29	S513	83764716	-24.23
30	S489	33726656	-24.01
31	S193	149151861	-23.92
32	S389	18345329	-23.81
33	S218	140515292	-23.70
34	S401	13245252	-23.59
35	S278	86316870	-23.55
36	S180	153760327	-23.35
37	S435	104239	-23.31
38	S387	18963067	-23.07
39	S457	7032763	-22.98
40	S121	19977752	-22.976
41	S521	92139263	-22.972
42	S460	10060326	-22.79
43	S273	87114085	-22.76
44	S505	74892336	-22.75
45	S518	85594923	-22.74
46	S536	101631764	-22.63
47	S46	104238	-22.60
48	S168	154215600	-22.55
49	S538	101664252	-22.54
50	S469	12247820	-22.52
51	S58	15415777	-22.50
52	S34	44575449	-22.47
53	S274	87087908	-22.39

54	S263	88417218	-22.32
55	S357	25232027	-22.27
56	S542	102347181	-22.181
57	S176	153909695	-22.180
58	S360	23390708	-22.14
59	S459	10035770	-21.93
60	S465	11147776	-21.922
61	S361	23377811	-21.921
62	S18	16976	-21.920
63	S101	68844400	-21.70
64	S452	6940429	-21.678
65	S325	58871765	-21.674
66	S392	17777750	-21.66
67	S356	29921635	-21.63
68	S488	25232026	-21.62
69	S304	67288146	-21.57
70	S318	58871784	-21.55
71	S343	57501182	-21.52
72	S419	6919007	-21.49
73	S267	87569159	-21.39
74	S375	21803010	-21.359
75	S456	6946725	-21.35
76	S456	83914957	-21.33
77	S427	3729084	-21.24
78	S481	20075468	-21.21
79	S103	68844177	-21.19
80	S390	17955353	-21.17
81	S380	20590418	-21.15



82	S537	101631765	-21.12
83	S132	2752402	-21.11
84	S124	19707954	-21.07
85	S405	11806927	-21.02
86	S142	162724899	-21.01
87	S192	149252043	-20.99
88	S548	7055425	-20.98
89	S172	153945711	-20.93
90	S345	57197488	-20.88
91	S379	21413297	-20.826
92	S140	164680233	-20.824
93	S303	64288148	-20.81
94	S386	19010289	-20.80
95	S289	73508420	-20.77
96	S324	58871766	-20.74
97	S374	21803011	-20.66
98	S241	117607608	-20.57
99	S557	139829284	-20.55
100	S275	86645833	-20.53
101	S141	163710720	-20.50
102	S4	5570	-20.48

# Résumés

## Résumé

L'objectif principal de cette étude et de rechercher *in silico* de nouveaux inhibiteurs plus puissants de l' $\alpha$ -glucosidase, cible thérapeutique pertinente pour le traitement de diabète de type 2. Pour atteindre cet objectif, nous avons utilisé le logiciel FlexX afin de simuler l'affinité de 570 composés similaires à la trigonelline, qui est connue pour avoir un effet contre le diabète de type 2.

Suite à ce criblage virtuel, deux nouveaux composés, S552 et S126, se sont révélés être de puissants inhibiteurs théoriques de l' $\alpha$ -glucosidase, avec des énergies d'interaction de -31.73 KJ/mol et -28.47 KJ/mol respectivement, qui sont bien meilleures que celle du composé de départ, la trigonelline (-20.4890 KJ/mol).

Enfin, l'étude des propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et de la toxicité potentielle a démontré que les composés S552 et S126 pourraient être considérés comme de nouveaux inhibiteurs potentiels.

**Mots-clefs :**  $\alpha$ -glucosidase, FlexX, Trigonelline, Criblage virtuel, Diabète de type 2

## Summary

The main objective of this study is to computationally search for new, more potent inhibitors of  $\alpha$ -glucosidase, a relevant therapeutic target for the treatment of type 2 diabetes. To achieve this goal, we used the FlexX software to simulate the affinity of 570 compounds similar to trigonelline, which is known to have an effect against type 2 diabetes.

Following this virtual screening, two new compounds, S552 and S126, were found to be potent theoretical inhibitors of  $\alpha$ -glucosidase, with interaction energies of -31.73 kJ/mol and -28.47 kJ/mol, respectively, which are significantly better than that of the starting compound, trigonelline (-20.4890 kJ/mol).

Finally, the study of physicochemical properties, pharmacokinetics, and potential toxicity demonstrated that compounds S552 and S126 could be considered as new potential inhibitors.

**Keywords:**  $\alpha$ -glucosidase, FlexX, Trigonelline, Virtual screening, Type 2 diabetes.

## ملخص:

الهدف الرئيسي لهذه الدراسة هو البحث باستخدام الإرساء الجزئي عن مثبطات جديدة أكثر فعالية من الألفا جلوكوزيداز، وهو هدف علاجي ذو صلة بعلاج مرض السكري من النوع 2. لتحقيق هذا الهدف، إستخدمنا برنامج FlexX لمحاكاة تأثير 570 مركب مشابه للتريجونيلين، والمعروفة بتأثيرها على مرض السكري من النوع 2.

بعد هذا التنقيب الافتراضي، تبين أن المركبين الجديدين، S552 و S126، هما مثبطان نظريان أكثر فعالية لإنزيم الألفا جلوكوزيداز، بطاقة تفاعلية بلغت -31.73 KJ/mol و -28.47 KJ/mol على التوالي، وهي أفضل بكثير من المركب الأصلي التريجونيلين (-20.4890 KJ/mol).

وفي الأخير، أظهرت دراسة الخصائص الفيزيوكيميائية والصيدلوديناميكية والسمية المحتملة أنه يمكن إعتبار المركبين S552 و S126 مثبطات جديدة محتملة.

**الكلمات المفتاحية:** ألفا جلوكوزيداز، FlexX، التريجونيلين، السكري من النوع 2، التنقيب الافتراضي.

Année universitaire : 2022-2023

Présenté par : Benyahia Amani Farida  
Boudebza Karima

**Thème :**

**Identification par criblage virtuel de nouveaux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase pour le traitement du diabète de type 2.**

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

**Résumé**

L'objectif principal de cette étude est de rechercher *in silico* de nouveaux inhibiteurs plus puissants de l' $\alpha$ -glucosidase, cible thérapeutique pertinente pour le traitement de diabète de type 2. Pour atteindre cet objectif, nous avons utilisé le logiciel FlexX afin de simuler l'affinité de 570 composés similaires à la trigonelline, qui est connue pour avoir un effet contre le diabète de type 2. Suite à ce criblage virtuel, deux nouveaux composés, S552 et S126, se sont révélés être de puissants inhibiteurs théoriques de l' $\alpha$ -glucosidase, avec des énergies d'interaction de -31.73 KJ/mol et -28.47 KJ/mol respectivement, qui sont bien meilleures que celle du composé de départ, la trigonelline (-20.4890 KJ/mol). Enfin, l'étude des propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et de la toxicité potentielle a démontré que les composés S552 et S126 pourraient être considérés comme de nouveaux inhibiteurs potentiels.

**Mots-clefs :**  $\alpha$ -glucosidase, FlexX, Trigonelline, Criblage virtuel, Diabète de type 2

**Laboratoires de recherche :**

Laboratoire de Biochimie Appliquée (Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Encadrant :** GUENDOUZE A. (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Président :** BENSEGUNI A. (Pr - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur:** MOKRANI E. H. (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).