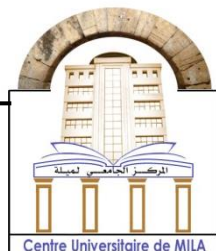


الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



N° Ref :.....

Centre Universitaire Abdelhafid BOUSSOUF- Mila

Institut des Sciences de la Nature et de la Vie

Département des Sciences Biologiques et Agricoles

Mémoire préparé en vue de l'obtention du diplôme de

Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Thème :

**Compréhension du mécanisme d'interaction alpha-glucosidase -
inhibiteurs par modélisation moléculaire**

Présenté par :

- BOULBERHANE Hadil
- BELARBI Silya

Devant le jury :

CHEKROUD Karim	M.C.A Centre. Univ. A. Boussouf-Mila	Président
BOUCHERIT Hanane	M.C.A Centre. Univ. A. Boussouf-Mila	Examinatrice
MERZOUG Amina	M.C.A Centre. Univ. A. Boussouf-Mila	Promotrice

Année Universitaire : 2024/2025

Comprehending the mechanism of interaction of alpha-glucosidase-inhibitors through molecular modeling

Abstract

Type 2 diabetes is a metabolic disorder characterized by chronic postprandial hyperglycemia. Alpha-glucosidase contributes to the rise in postprandial blood glucose levels by facilitating the breakdown of carbohydrates into glucose in the intestine. Its inhibition represents an important therapeutic approach for diabetes management.

In this context, our work focused on the study of α -glucosidase inhibition using in silico analysis methods, particularly molecular docking using the Surflex-dock program. The latter demonstrated a good ability to reproduce experimental structures, with 67% of the protein-ligand complexes showing an $\text{RMSD} \leq 2 \text{ \AA}$. The visual analysis also confirmed this performance by a satisfactory superposition of the simulated ligands with the experimental structures, while a significant correlation ($r=0.8410$) was observed between the calculated affinities and the biological activities.

Subsequently, a ligand-based virtual screening was conducted using the reference inhibitor, which is voglibose. This approach allowed the identification of four compounds with higher binding affinity for α -glucosidase, namely: CID44328007, CID44327991, CID44327637 and CID68230303, with respective affinity scores of 9.33 M^{-1} , 8.69 M^{-1} , 8.44 M^{-1} and 8.36 M^{-1} .

Finally, the in silico evaluation of the physicochemical, pharmacokinetic, and toxicological properties of these drug candidates confirmed their compliance with oral bioavailability standards, allowing them to be considered as potential new therapeutic agents against type 2 diabetes.

Keywords: Alpha-glucosidase, molecular docking, pharmacokinetic parameters, physicochemical parameters, Surflex-dock, toxicity, type 2 diabetes.

Compréhension du mécanisme d'interaction alpha-glucosidase-inhibiteurs par modélisation moléculaire

Résumé

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie postprandiale chronique. L'alpha-glucosidase contribue à l'élévation de la glycémie postprandiale en facilitant la dégradation des glucides en glucose au niveau intestinal. Son inhibition représente une approche thérapeutique importante pour le contrôle du diabète.

Dans ce contexte, notre travail s'est orienté vers l'étude de l'inhibition de l' α -glucosidase en utilisant des méthodes d'analyse *in silico*, notamment le docking moléculaire avec le programme Surflex-dock. Ce dernier a montré une bonne capacité à reproduire les structures expérimentales, avec 67 % des complexes protéine-ligand testés présentant un RMSD ≤ 2 Å. L'analyse visuelle a confirmé cette performance par une superposition satisfaisante des ligands simulés avec les structures expérimentales, tandis qu'une corrélation significative ($r = 0,8410$) a été observée entre les affinités calculées et les activités biologiques.

Par la suite, un criblage virtuel basé sur le ligand a été réalisé à partir de l'inhibiteur de référence qui est le voglibose. Cette approche a permis d'identifier quatre composés présentant une affinité de liaison supérieure pour l' α -glucosidase, à savoir : CID44328007, CID44327991, CID44327637 et CID68230303, avec des affinités respectives de 9.33 M^{-1} , 8.69 M^{-1} , 8.44 M^{-1} et 8.36 M^{-1} .

Enfin, l'évaluation *in silico* des propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques de ces candidats-médicaments a confirmé leur conformité aux normes de biodisponibilité orale, ce qui permet de les envisager comme de nouveaux agents thérapeutiques potentiels contre le diabète de type 2.

Mots clés : Alpha-glucosidase, diabète de type 2, docking moléculaire, paramètres pharmacocinétiques, paramètres physicochimiques, Surflex-dock, toxicité.

فهم آلية تفاعل ألفا-جلوكوزيداز مع المثبطات باستخدام النمذجة الجزيئية

ملخص

داء السكري من النوع الثاني هو مرض أیضی يتميز بارتفاع مزمن في مستويات السكر في الدم، خصوصًا بعد تناول الوجبات. يُساهم إنزيم ألفا-جلوكوزيداز في زيادة نسبة السكر في الدم بعد الأكل عن طريق تسهيل تحلل الكربوهيدرات إلى جلوكوز في الأمعاء. ولذلك، يُعتبر تثبيط هذا الإنزيم نهجًا علاجيًا مهمًا للتحكم في مرض السكري.

في هذا السياق، تركّز دراستنا على تثبيط ألفا-جلوكوزيداز باستخدام أساليب التحليل الحاسوبي، ولا سيما الالتحام الجزيئي باستخدام برنامج *Surflex-dock*. أظهر هذا الأخير قدرة جيدة على إعادة إنتاج البنيات التجريبية للجزيئات، حيث سجلت 67% من معقدات البروتين والربيطات معدل $RMSD \leq 2\text{\AA}$. كما أكد التحليل البصري فعالية النمذجة من خلال تطابق جيد بين البنية المحاكاة والبنية البلورية التجريبية، مع ملاحظة ارتباط قوي ($r = 0.8410$) بين قيم التقارب المحسوبة والنشاطات البيولوجية.

تم بعد ذلك إجراء عملية غربلة افتراضية قائمة على بنية الربيط باستخدام المثبط المرجعي فوغليبيوز. وقد أسفر هذا النهج عن تحديد أربعة مركبات ذات قيم تقارب أعلى لإنزيم ألفا-جلوكوزيداز، وهي *CID4432763*, *CID44327991*, *CID44328007* و *CID68230303*، مع قيم تقارب بلغت $1-M\ 9.33$, $1-M\ 8.69$, $1-M\ 8.44$ ، و $1-M\ 8.36$ على التوالي.

وأخيرًا، أكد التقييم الحاسوبي للخصائص الفيزيائية-الكيميائية، الحركية الدوائية، والسمية لهذه المركبات امتثالها لمعايير التوافر الحيوي الفموي، مما يتيح اعتبارها عوامل علاجية جديدة محتملة لداء السكري من النوع الثاني.

الكلمات المفتاحية: ألفا-جلوكوزيداز، الالتحام الجزيئي، السمية، داء السكري من النوع 2، الخصائص الحركية الدوائية، الخصائص الفيزيائية-الكيميائية، *Surflex-dock*.



Remerciements

Avant toute chose, nous adressons nos louanges et notre gratitude à **ALLAH, Le Tout-Puissant**, pour nous avoir guidés, éclairés et donné la force, la patience et la volonté nécessaires à l'aboutissement de ce travail.

Nous exprimons notre profonde gratitude à notre directrice de mémoire, **Dr. MERZOUG Amina**, maître de conférence classe « A » au Centre Universitaire Abdelhafid Boussouf – Mila, pour son encadrement rigoureux, ses conseils avisés, sa disponibilité et sa bienveillance. Son expertise a été précieuse à chaque étape de notre travail.

Nous tenons à remercier les membres de jury :

Dr. CHEKROUD Karim, maître de conférence classe « A » au Centre Universitaire Abdelhafid Boussouf – Mila, pour avoir accepté de présider le jury de cette soutenance, et pour ses observations enrichissantes qui ont contribué à la qualité de notre démarche.

Dr. BOUCHERIT Hanane, maître de conférence classe « A » au Centre Universitaire Abdelhafid Boussouf – Mila, pour avoir accepté d'examiner notre mémoire, d'y consacrer de son temps et de formuler des remarques pertinentes et constructives.

Nos remerciements vont également à l'ensemble du corps enseignant du Département des Sciences Biologiques et Agricoles du Centre Universitaire Abdelhafid Boussouf -Mila, pour la qualité de leur enseignement et leur accompagnement tout au long de notre parcours académique.

Nous exprimons notre profonde reconnaissance à toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à l'élaboration de ce mémoire.

Hadil et Silya



Dédicaces

Je dédie ce travail

À moi-même, pour avoir cru en mes capacités. Je suis fière d'être allée jusqu'au bout.

À ma famille, Je suis heureuse d'avoir pu vous rendre fiers.

À mes amis proches, pour les souvenirs joyeux qui ont marqué ce chemin.

À l'ensemble de mes enseignants. Merci à chacun d'entre vous.

À ceux que je n'ai jamais rencontrés mais qui, d'une manière ou d'une autre, m'ont motivée.

Hadil





Dédicaces

Avant tout, je remercie **Allah**, Tout-Puissant, de m'avoir accordé la santé, la volonté, la capacité d'écrire, la force de croire et la patience pour accomplir le rêve de mes années, et de pouvoir dire : « **Alhamdulillah** ».

Je dédie ce travail :

♥ À mes chers parents **Abdessamed** et **Meriem**, merci pour votre soutien et vos sacrifices qui m'ont permis de poursuivre mes études et de croire en mes rêves. Qu'Allah vous accorde santé, bonheur et longue vie.

♥ À mon grand frère **Imad**, qui nous a quittés récemment et laissé un vide énorme dans nos vies. Tu as toujours été pour moi un modèle de respect, de bonté et d'honnêteté. Aucun mot ne peut exprimer ma peine. **رحمك الله وأسكنك فسيح جناته**.

♥ À mon cher frère **Adem**, ma force, mon bras droit, Je te souhaite tout le bonheur et la réussite dans ta vie, ainsi de réaliser ton rêve le plutôt possible **إن شاء الله**.

♥ À tous mes amis proches, merci pour leur amour, leurs encouragements et leur soutien, qui m'ont donné la force de continuer.

♥ À tous ceux qui m'ont apporté leur aide, que ce soit par une idée, un mot de motivation ou un simple geste d'encouragement.

♥ À mon encadrante **Mme MERZOUG Amina**, pour son accompagnement, sa bienveillance, et son travail sérieux, ainsi qu'à tous mes enseignants durant ces 5 années d'études.

♥ À mon binôme **Hadil**, une travailleuse acharnée, je te souhaite le meilleur pour ton avenir, rempli de succès et de satisfaction.

Silya



Table des matières

Abstract	
Résumé	
ملخص	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des graphes	
Introduction	1

Partie bibliographique

Chapitre I : Diabète de type 2

I. Introduction	3
III. Aperçu historique du diabète	3
IV. Epidémiologie	4
IV.1. Dans le monde	4
IV.2. Dans l'Algérie	4
V. Types de diabète.....	4
V.1. Diabète de type 1 (DT1)	4
V.2. Diabète de type 2 (DT2)	4
V.3. Diabète gestationnel (DG)	5
V.4. Autres types de diabète.....	5
VI. Diabète de type 2.....	5
VII. Physiopathologie du diabète de type 2	5
VII.1. Insulino-résistance	5
VII.2. Déficit insulino-sécrétoire.....	6
VIII.Symptômes du diabète de type 2	6
IX. Facteurs de risque du diabète de type 2	7
IX.1. Facteurs environnementaux.....	7
IX.2. Facteurs génétiques	7
IX.3. Facteurs physiologiques	7
IX.4. Facteurs pathologiques	8

X. Complications dans le diabète de type 2	8
X.1. Complications aiguës.....	8
X.2. Complications chroniques	9
X.2.1. Macro-angiopathies.....	9
X.2.2. Micro-angiopathies	9
X.3. Complications mixtes	10
XI. Diagnostic du diabète de type 2	10
XI.1. Glycémie	10
XI.2. Glycosurie	10
XI.3. Hémoglobine glyquée	10
XI.4. Hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO).....	11
XII. Gestion du diabète.....	11
XII.1. Traitement non pharmacologique (mesures hygiéno-diététiques).....	11
XII.2. Traitement pharmacologique	11
XII.2.1. Les antidiabétiques non insuliniques.....	11
XII.2.1.1. Les insulino-sensibilisateurs	11
XII.2.1.2. Les insulino-sécréteurs	12
XII.2.1.2.1. Les sulfamides hypoglycémiants ou sulfonylurées.....	12
XII.2.1.2.2. Glinides	12
XII.2.1.3. Les incrétino-mimétiques (analogues du GLP1)	12
XII.2.1.4. Les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4	12
XII.2.1.5. Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase.....	12
XII.2.1.6. Les inhibiteurs des co-transporteurs sodium glucose 2	13
XII.2.2. L'insuline.....	13
XII.3. Suivi du patient diabétique du type 2.....	14
XII.3.1. Contrôle glycémique	14
XII.4. Examens médicaux réguliers	14

Chapitre II : Alpha-glucosidase et ses inhibiteurs

I. Introduction.....	15
II. Définition de l'alpha-glucosidase	15
III. Nomenclature de l'alpha-glucosidase	15
IV. Localisation de l'alpha-glucosidase	16

V. Caractéristiques biochimiques	16
V.1. Spécificité de substrat	16
V.2. Conditions optimales de réaction.....	16
V.2.1. pH.....	16
V.2.2. Température optimale	16
VI. Structure de l'alpha-glucosidase	16
VI.1. Domaine N	17
VI.2. Domaine catalytique A (site actif).....	17
VI.3. Domaine C.....	17
VI.4. Domaine D	17
VII. Mécanisme catalytique.....	18
VII.1. Mécanisme avec inversion de configuration.....	18
VII.2. Mécanisme avec rétention de configuration	19
VIII. Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	20
VIII.1. Thiosucres.....	20
VIII.2. Iminosucres.....	21
VIII.2.1. Déoxynojirimycine.....	21
VIII.2.2. Castanospermine	22
VIII.2.3. Voglibose	22
VIII.3. Tris	22
VIII.4. Carbasucres.....	23
IX. Effets indésirables et événements cliniques associés.....	23

Chapitre III : Docking moléculaire

I. Introduction	24
II. Conception de drogues assistée par ordinateur	24
III. Docking moléculaire	25
III.1. Définition.....	25
III.2. Principe de docking	25
III.3. Les types du docking moléculaire	26
III.3.1. Docking rigide	26
III.3.2. Docking semi-flexible.....	26
III.3.3. Docking flexible.....	26

III.4. Les interactions protéine–ligand.....	27
III.4.1. Interactions de Van der Waals	27
III.4.2. Ponts hydrogènes	28
III.4.3. Les interactions hydrophobes	29
III.4.4. Interactions pi-cation	29
III.5. Les outils du docking moléculaire.....	30
III.5.1. Récepteur	30
III.5.2. Ligand	30
III.5.3. Logiciels de docking moléculaire	30
III.5.3.1. Programme de docking moléculaire Surflex-dock.....	31

Partie expérimentale

Chapitre IV : Matériel et méthodes

I. Matériel	33
I.1. Micro-ordinateurs.....	33
I.2. Réseau Internet.....	33
I.3. Programmes.....	33
I.3.1. Surflex-dock 1.3	33
I.3.2. OpenBabel-2.0.2	33
I.3.3. Viewer Lite 4.2	34
I.3.4. BIOVIA Discovery Studio Visualiser 2025	34
I.3.5. Excel 2013	35
I.4. Bases de données.....	35
I.4.1. <i>Protein Data Bank</i>	35
I.4.2. PubChem	36
I.5. Serveurs	36
I.5.1. SwissADME	36
I.5.2. ProTox-3.0	37
II. Méthodes	38
II.1. Protocole général du docking moléculaire.....	38
II.1.1. Préparation de l'enzyme	38
II.1.2. Préparation du ligand.....	39

II.1.3. Réalisation du docking	40
II.2. Tests de fiabilité du programme Surflex-dock.....	42
II.2.1. Test RMSD.....	42
II.2.2. Analyse visuelle	42
II.2.3. Coefficient de corrélation linéaire (r).....	43
II.3. Etude des interactions intervenant dans l'inhibition de l'alpha-glucosidase	43
II.3.1. Choix du complexe.....	43
II.3.2. Recherche de nouveaux inhibiteurs.....	44
II.3.2.1. Sélection de l'inhibiteur de référence	44
II.3.2.2. Criblage virtuel « <i>ligand-based</i> »	44
II.3.2.3. Visualisation des interactions des inhibiteurs choisis avec le site actif de l'enzyme	46
II.4. Prédiction de la similarité médicamenteuse " <i>drug likeness</i> "	46
II.4.1. Propriétés physicochimiques	47
II.4.1.1. Règle de <i>Lipinski</i>	47
II.4.1.2. Règle de <i>Veber</i>	47
II.4.2. Propriétés pharmacocinétiques.....	47
II.4.2.1. Absorption gastro-intestinale.....	47
II.4.2.2. La perméabilité de la barrière hémato-encéphalique.....	47
II.4.2.3. L'inhibition des Cytochromes P450	48
II.4.3. Profil ADME-Tox	48
II.4.3.1. Absorption	48
II.4.3.2. Distribution.....	48
II.4.3.3. Métabolisme	48
II.4.3.4. Elimination	48
II.4.3.5. Toxicité	50

Chapitre V : Résultats et discussion

I. Tests de fiabilité du programme Surflex-dock.....	53
I.1. Test RMSD.....	53
I.2. Analyse visuelle	58
II. Etude des interactions intervenant dans l'inhibition de l'alpha-glucosidase par diverses molécules.....	63

II.1. Choix du code 6C9X.....	63
II.2. Choix des inhibiteurs	63
II.3. Résultats du docking	63
II.4. Analyse d'interaction	69
III. Proposition de nouveaux inhibiteurs	71
IV. Prédiction de mode d'interaction des meilleurs composés	76
IV.1. Etude des interactions de CID44328007-6C9X	76
IV.2. Etude des interactions de CID44327991-6C9X	78
V. Prédiction de la similarité médicamenteuse	79
V.1. Propriétés physicochimiques	80
V.2. Propriétés pharmacocinétiques	81
V.3. Test de toxicité.....	82
Conclusion et perspectives	84
Références bibliographiques	

Liste des abréviations

3D	Trois dimensions.
Å	<i>Angstrom.</i>
ADMET	Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination, Toxicité.
BHE	Barrière hémato-encéphalique.
BRENDA	<i>Braunschweig Enzyme Database.</i>
CYPs	Cytochrome P450 Enzymes.
DG	Diabète gestationnel.
DID	Diabète insulino-dépendant.
DL50	Dose létale médiane.
DNID	Diabète non insulino-dépendant.
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4.
DT1	Diabète de type 1.
DT2	Diabète de type 2.
FID	Fédération International du Diabète.
FRB	Nombre de liaisons à libre rotation.
GI-Absorption	Absorption gastro-intestinale.
GLP-1	<i>Glucose-like peptide 1.</i>
HAS	Haute autorité de santé.
HbA1c	Hémoglobine A1c.
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale.
IC50	Concentration inhibitrice médiane.
IUBMB	Union Internationale de Biochimie et de Biologie Moléculaire.
LBVS	<i>Ligand-Based Virtual Screening.</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé.
Log P	Logarithme décimal du coefficient de partition.
MODY	<i>Maturity Onset Diabetes in the Young.</i>
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information.</i>
PDB	<i>Protein Data Bank.</i>
TPSA	Surface topologique polaire
PubChem	<i>Public Chemical Database.</i>
r	Coefficient de corrélation linéaire.
RAM	<i>Random access memory.</i>

RBP4	<i>Retinol-binding protein-4.</i>
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire.
RMSD	<i>Root-Mean-Square Deviation.</i>
SIB	<i>Swiss institute of bioinformatics.</i>
SGH	Étiquetage des Produits Chimiques.
SGLT-2	<i>Sodium-glucose transport protein-2.</i>
SMILES	<i>Simplified Molecular Input Line Entry System.</i>
STH	<i>Somatostatin hormone</i>
SYBYL	<i>System for Interactive Biochemical and Ligand Design.</i>
TNF-α	<i>Tumor-necrosis factor-α.</i>

Liste des figures

N° de figure	Titre de figure	N° de page
Figure I.1	Physiopathologie du diabète de type 2.	6
Figure I.2	Mécanismes pharmacologiques dans la prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2.	13
Figure II.1	Représentation en ruban d'une α -glucosidase humaine en complexe avec l'acarbose (a) PDB ID 2QMJ. (b) PDB ID 3TOP. Les sous-domaines structuraux individuels sont mis en évidence en différentes couleurs.	18
Figure II.2	Mécanisme d'action à inversion de configuration.	19
Figure II.3	Mécanisme d'action à rétention de configuration.	19
Figure II.4	Mécanisme d'action des inhibiteurs de l' α -glucosidase.	20
Figure II.5	Représentation du salacinol.	21
Figure II.6	Structure chimique du déoxynojirimycine.	21
Figure II.7	Structure chimique du miglitol.	21
Figure II.8	Représentation de la castanospermine.	22
Figure II.9	Structure du Voglibose.	22
Figure II.10	Représentation d'une molécule de Tris.	22
Figure II.11	Structure chimique de l'acarbose.	23
Figure III.1	Représentation schématique du docking.	25
Figure III.2	Principe du docking moléculaire.	26
Figure III.3	Différents types d'études d'amarrage basées sur la flexibilité des récepteurs/ligands considérés dans l'interaction moléculaire.	27
Figure III.4	Illustration des principaux types d'interaction entre dipôles.	28

Figure III.5	Pont hydrogène.	29
Figure III.6	Interaction hydrophobe.	29
Figure III.7	Interaction cation- π .	30
Figure IV.1	Interface du programme OpenBabel-2.0.2.	34
Figure IV.2	Interface du programme Viewer Lite 4.2.	34
Figure IV.3	Interface du programme BIOVIA Discovery Studio Visualiser 2025.	35
Figure IV.4	Interface du site de la banque de données PDB.	36
Figure IV.5	Interface du site de la banque PubChem.	36
Figure IV.6	Interface du serveur SwissADME.	37
Figure IV.7	Interface du serveur ProTox-3.0.	37
Figure IV.8	Capture d'écran du téléchargement d'un complexe enzymatique depuis la PDB.	38
Figure IV.9	Capture d'écran du fichier .pdb après la suppression des éléments autres que l'enzyme.	39
Figure IV.10	Capture d'écran du processus de conversion de l'enzyme du format .pdb au format .mol2 à l'aide d'OpenBabel-2.0.2.	39
Figure IV.11	Capture d'écran du téléchargement d'un ligand sous format .sdf depuis PubChem.	40
Figure IV.12	Capture d'écran de la conversion d'un ligand du format .sdf au format .mol2.	40
Figure IV.13	Capture d'écran du résultat du final-0 calculé par Surflex-dock.	41
Figure IV.14	Capture d'écran du résultat du RMSD calculé par Surflex-dock.	42

Figure IV.15	Structure cristallographique de l' α -glucosidase (famille GH31) de <i>Ruminococcus Obeum</i> ATCC 29174 en complexe avec le voglibose (6C9X).	44
Figure IV.16	Capture d'écran de l'ajustement du seuil de similarité à 85 %.	45
Figure IV.17	Capture d'écran du processus de téléchargement des structures 3D des similaires de l'inhibiteur de référence au format .sdf.	46
Figure IV.18	Schéma général du devenir du médicament dans l'organisme.	49
Figure IV.19	Capture d'écran illustrant le protocole suivi pour obtenir les propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques des molécules.	49
Figure IV.20	Capture d'écran illustrant les résultats générés par SwissADME pour l'analyse des propriétés d'une molécule donnée.	50
Figure IV.21	Capture d'écran du protocole suivi pour évaluer la toxicité des molécules à l'aide du serveur ProTox-3.0.	51
Figure IV.22	Capture d'écran des résultats de prédiction de toxicité générés par le serveur ProTox-3.0.	52
Figure V.1	Superposition de l'inhibiteur NAD simulé par docking moléculaire avec Surflex-dock (coloré en rose), vis-à-vis de sa conformation expérimentale (colorée en vert) du complexe 8QT3, (RMSD = 0.329 Å).	58
Figure V.2	Superposition de l'inhibiteur MDB simulé par docking moléculaire avec Surflex-dock (coloré en rose), vis-à-vis de sa conformation expérimentale (colorée en vert) du complexe 3U7K, (RMSD = 1.847 Å).	59
Figure V.3	Superposition de l'inhibiteur HMG simulé par docking moléculaire avec Surflex-dock (coloré en rose), vis-à-vis de sa conformation expérimentale (colorée en vert) du complexe 4I6A, (RMSD = 4.844 Å).	59

Figure V.4	Mode d'interaction du voglibose avec le site actif de 6C9X.	70
Figure V.5	Mode d'interaction du composé CID44328007 avec le site actif de 6C9X.	77
Figure V.6	Mode d'interaction du composé CID44327991 avec le site actif de 6C9X.	78

Liste des tableaux

N° de tableau	Titre de Tableau	N° de page
Tableau I.1	Recommandations de la HAS pour le suivi des patients vivant avec un diabète.	14
Tableau III.1	Principaux programmes de docking moléculaire et leurs sites internet.	31
Tableau IV.1	Caractéristiques des ordinateurs utilisés.	33
Tableau V.1	Liste des 150 complexes protéine-ligand analysés pour évaluer la fiabilité du programme Surflex-dock via le test du RMSD.	53
Tableau V.2	Valeurs du RMSD des trois complexes protéine-ligand choisis.	58
Tableau V.3	Liste des 40 complexes enzyme-inhibiteur étudiés pour réaliser l'analyse par régression linéaire.	60
Tableau V.4	Les caractéristiques du code 6C9X.	63
Tableau V.5	Les valeurs d'affinité entre l' α -glucosidase et les différents inhibiteurs étudiés.	64
Tableau V.6	Les interactions hydrogène et les acides aminés impliqués dans l'inhibition de 6C9X par le voglibose.	70
Tableau V.7	Résultats de docking de 224 similaires de voglibose dans l'enzyme 6C9X.	71
Tableau V.8	Résultats du docking du voglibose et de ses quatre meilleurs similaires dans le site actif de la 6C9X.	75
Tableau V.9	Types des interactions et acides aminés impliqués dans l'inhibition de l' α -glucosidase par le composé CID44328007.	77
Tableau V.10	Types des interactions et acides aminés impliqués dans l'inhibition de 6C9X avec le composé CID44327991.	79
Tableau V.11	Propriétés physicochimiques du voglibose et de ses quatre similaires.	80
Tableau V.12	Propriétés pharmacocinétiques du voglibose et de ses quatre similaires.	81

Tableau V.13	Résultats de la prédiction de toxicité du voglibose et de ses analogues.	82
---------------------	--	-----------

Liste des graphes

N° de graphe	Titre de graphe	N° de page
Graphe V.1	Résultats en % des valeurs de RMSD (Å) obtenus par Surflex-dock pour deux intervalles distincts.	56
Graphe V.2	Résultats en % des valeurs de RMSD obtenus par Surflex-dock selon différents intervalles.	57
Graphe V.3	Corrélation entre l'activité expérimentale (Log IC50) des inhibiteurs et leurs affinités données par Surflex-dock.	62

Introduction

Introduction

L'évolution des modes de vie au cours des dernières décennies a entraîné une hausse des maladies non transmissibles (les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2..., etc). Celles-ci sont principalement liées à une alimentation déséquilibrée et à un manque d'activité physique [1].

Le diabète sucré, notamment le diabète de type 2, est une maladie métabolique chronique qui représente 90% des cas de diabète, caractérisée par une hyperglycémie due à un déficit de la sécrétion ou de l'action de l'insuline [2]. Sa prévalence demeure souvent sous-évaluée, car cette perturbation de la régulation glycémique peut évoluer lentement et de manière asymptomatique durant de longues années [3]. En effet, le développement du diabète de type 2 est influencé par des facteurs génétiques et environnementaux qui entraînent la perte progressive des cellules bêta des îlots pancréatiques [4], favorisant ainsi l'hyperinsulinisme et la résistance à l'insuline [5]. Il augmente parallèlement au vieillissement, à l'urbanisation, à la sédentarisation, à l'alimentation et au développement de l'obésité [3]. Cette pathologie expose les patients à un risque accru de complications vasculaires sévères telles que les micro-angiopathie diabétiques, les macro-angiopathie diabétiques et le pied diabétique, qui demeurent la principale cause de morbidité et de mortalité chez les patients concernés [6].

La stratégie thérapeutique vise à stimuler l'insulino-sécrétion par la prescription de médicaments insulino-sécréteurs et/ou à réduire l'insulino-résistance par des agents insulino-sensibilisateurs [7] et le développement de nouveaux agents capables d'inhiber l'absorption intestinale du glucose [8].

L'absorption intestinale du glucose se fait grâce à l'action des alpha-glucosidases intervenant dans la digestion des glucides [9]. Les médicaments tels que l'acarbose et le miglitol agissent en inhibant les α -amylases et les α -glucosidases. Cette action entraîne une réduction de l'absorption intestinale du glucose, ce qui permet de diminuer les concentrations de glucose postprandiales. Toutefois, ces agents hypoglycémians peuvent provoquer des effets indésirables d'intolérance gastro-intestinale, ce qui limite fortement leur utilisation [10]. Cette limitation thérapeutique requiert la recherche et le développement de nouveaux inhibiteurs présentant une efficacité comparable, voire supérieure, tout en induisant peu ou pas d'effets secondaires.

Le développement de nouveaux médicaments a été facilité par les techniques de criblage à haut débit lorsqu'elles sont associées à des outils informatiques [11]. Parmi ces outils, la

modélisation moléculaire *in silico*, en particulier le docking moléculaire [12]. Il s'agit d'une méthode de criblage virtuelle, rapide, peu coûteuse et complémentaire aux approches expérimentales dans le processus de découverte de médicaments. Cette technique permet de prédire la structure d'un complexe formé entre des ligands, et une cible biologique d'intérêt thérapeutique [13, 14].

L'objectif de cette étude est d'étudier *in silico* les mécanismes d'inhibition de l' α -glucosidase par divers composés inhibiteurs à travers des simulations de docking moléculaire afin de déterminer des inhibiteurs plus prometteurs en termes d'affinité et de stabilité de liaison, dotés d'une activité antidiabétique accrue.

Ce travail est structuré en deux grandes parties :

1. Une partie bibliographique qui comprend trois chapitres dont :
 - Le premier chapitre présente une vue générale sur le diabète, et en particulier le diabète de type 2, en abordant ses mécanismes physiopathologiques et ses stratégies thérapeutiques.
 - Le deuxième chapitre s'intéresse à l' α -glucosidase, en détaillant son rôle enzymatique et les inhibiteurs qui ciblent cette enzyme.
 - Le troisième chapitre se consacre à expliquer le docking moléculaire et son principe.
2. Une partie expérimentale comprend :
 - Le quatrième chapitre qui présente le matériel utilisé et les méthodes adoptées dans cette étude.
 - Le cinquième chapitre qui expose les résultats obtenus ainsi que leur analyse et discussion.

Enfin, nous avons terminé notre travail par une conclusion récapitulative des principaux résultats et des perspectives afin d'ouvrir des pistes pour des recherches futures.

Partie bibliographique

Chapitre I :
Diabète de type 2

I. Introduction

Ce chapitre présente une vue d'ensemble sur le diabète, puis se concentre sur le diabète de type 2 (DT2), une maladie métabolique chronique et silencieuse. L'objectif est de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués dans son apparition et son évolution. Nous aborderons également les différentes approches thérapeutiques actuellement disponibles, en mettant en lumière le mode d'action des traitements utilisés. Cette exploration pose les fondations nécessaires à l'analyse approfondie qui suivra, dans le but de mieux cibler les stratégies thérapeutiques du DT2.

II. Définition du diabète

Le diabète est une pathologie métabolique se manifestant par une hyperglycémie chronique (élévation persistante du taux de glucose sanguin). Cette condition s'accompagne de perturbations du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines, résultant d'un déficit de sécrétion d'insuline, d'une résistance à son action, ou d'une combinaison des deux [15]. Cette carence en insuline entraîne une accumulation de glucose dans le sang, susceptible de provoquer des lésions au niveau des vaisseaux sanguins et des nerfs [16].

III. Aperçu historique du diabète

Le terme "diabète" fut introduit dès le premier siècle par les Grecs, dérivé du mot *diabainô*, signifiant "traverser", en référence au passage rapide des liquides dans le corps sans rétention.

L'histoire médicale du diabète débute véritablement au XVII^e siècle avec Thomas Willis, l'un des premiers à observer la présence de sucre dans l'urine des patients. Il distingue alors deux formes de la maladie : le diabète sucré (*diabetes mellitus*), signifiant miel à cause de la douceur de l'urine, et le diabète insipide (*diabetes insipidus*), dont l'urine ne présente pas cette saveur caractéristique [17].

En 1848, Claude Bernard met en évidence la fonction glycogénique du foie. Ce n'est qu'en 1886, grâce aux travaux d'Oscar Minkowski et de Joseph von Mering, que le rôle du pancréas dans le métabolisme du glucose est établi. En retirant le pancréas de chiens de laboratoire, ils constatèrent l'apparition de symptômes diabétiques. Cette découverte a conduit à l'identification de l'insuline, une hormone clé dans la régulation de la glycémie [18].

IV. Epidémiologie

IV.1. Dans le monde

En 2024, le diabète demeure la principale pandémie de maladie « non contagieuse » à l'échelle mondiale. D'après la Fédération Internationale du Diabète (FID), il touchait en 2021 environ 531 millions de personnes âgées de 20 à 79 ans (soit une personne sur dix), causant la mort d'un individu toutes les six secondes. En 2019, on comptait 468 millions de cas, ce qui représente une augmentation de 74 millions de personnes en seulement deux ans [19].

D'ici 2030, on prévoit une augmentation du nombre total jusqu'à 578 millions et en 2045 jusqu'à 700 millions [20].

IV.2. Dans l'Algérie

Selon les résultats de l'enquête menée par le ministère de la santé, plus de 4,5 millions d'Algériens sont atteints de diabète en 2023. En tenant compte de la marge de progression estimée par la FID à 96 %, ce chiffre pourrait approcher les 9 millions au cours des 20 prochaines années [21].

Entre 2003 et 2017, l'Algérie a connu une augmentation de 80 % des cas, avec une prévalence atteignant 8,9 % de la population ciblée [21].

V. Types de diabète

V.1. Diabète de type 1 (DT1)

Le diabète insulino-dépendant (DID), apparaît généralement chez l'enfant ou le jeune adulte de 35 ans. Il représente 5 à 10 % de l'ensemble des cas de diabète [22].

Cette forme de diabète est une maladie auto-immune dans laquelle le système immunitaire détruit les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, responsables de la production d'insuline [23], entraînant ainsi une carence absolue en insuline [24].

V.2. Diabète de type 2 (DT2)

Le DT2, également appelé diabète non insulino-dépendant (DNID) ou diabète mature, il représente environ 90 % des cas de diabète. Il se caractérise par une hyperglycémie due à une sécrétion insuffisante d'insuline par le pancréas et à une résistance des tissus périphériques à l'action de cette hormone [25].

V.3. Diabète gestationnel (DG)

Le diabète gestationnel est un type de diabète diagnostiqué pendant la grossesse, généralement au cours du deuxième ou du troisième trimestre, chez des femmes non diabétiques auparavant. Il disparaît généralement après l'accouchement [26].

V.4. Autres types de diabète

Correspondant à des formes plus rares de diabète :

- **Le diabète néonatal et le diabète MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*)**, généralement non insulino-dépendants et liés à des mutations génétiques héréditaires.
- **Les diabètes secondaires**, résultant de maladies affectant le pancréas, le foie ou certaines glandes endocrines.
- **Le diabète induit**, provoqué par certains médicaments, drogues, substances chimiques toxiques ou encore des infections [27].

VI. Diabète de type 2

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique chronique et évolutive, résultant d'une altération à la fois de la sécrétion et de l'action de l'insuline. Cependant, la principale anomalie observée dans le diabète de type 2 est l'insulinorésistance [28]. Les patients atteints de diabète de type 2 conservent pendant longtemps une sécrétion endogène d'insuline. Cette caractéristique leur permet, pendant un certain temps, de maintenir une glycémie acceptable, grâce à une gestion hygiéno-diététique et à l'utilisation de médicaments antidiabétiques oraux [29].

VII. Physiopathologie du diabète de type 2

Le diabète de type 2 est une maladie caractérisée par deux principaux types d'anomalies : l'insulino-résistance, qui concerne les effets de l'insuline sur ses tissus cibles, et l'insulino-déficience, qui fait référence aux altérations de la sécrétion d'insuline [30] (Figure I.1).

VII.1. Insulino-résistance

L'insulino-résistance désigne une réduction de l'action de l'insuline au niveau des tissus cibles, tels que les muscles, le foie et le tissu adipeux. Cela entraîne des défauts dans la captation du glucose par ces tissus et une moindre inhibition de la production de glucose par le foie en réponse à l'insuline [31].

L'augmentation de la masse grasseuse associée à l'obésité conduit à une production accrue de résistine, de *Retinol binding protein-4* (RBP4) et de *Tumor necrosis factor- α* (TNF- α), qui contribuent à une réduction de la sensibilité des tissus à l'insuline [32].

VII.2. Déficit insulino-sécrétoire

Le diabète de type 2 est associé à un défaut quantitatif et qualitatif de la sécrétion d'insuline, évoluant progressivement vers une réduction de cette sécrétion, en raison de phénomènes d'apoptose des cellules β du pancréas [31].

L'exposition chronique des îlots pancréatiques à des niveaux élevés de nutriments, tels que l'hyperglycémie et les excès d'acides gras libres, entraîne des dysfonctionnements des cellules β , menant à leur mort cellulaire, un phénomène connu sous le nom de « glucolipotoxicité » [33].

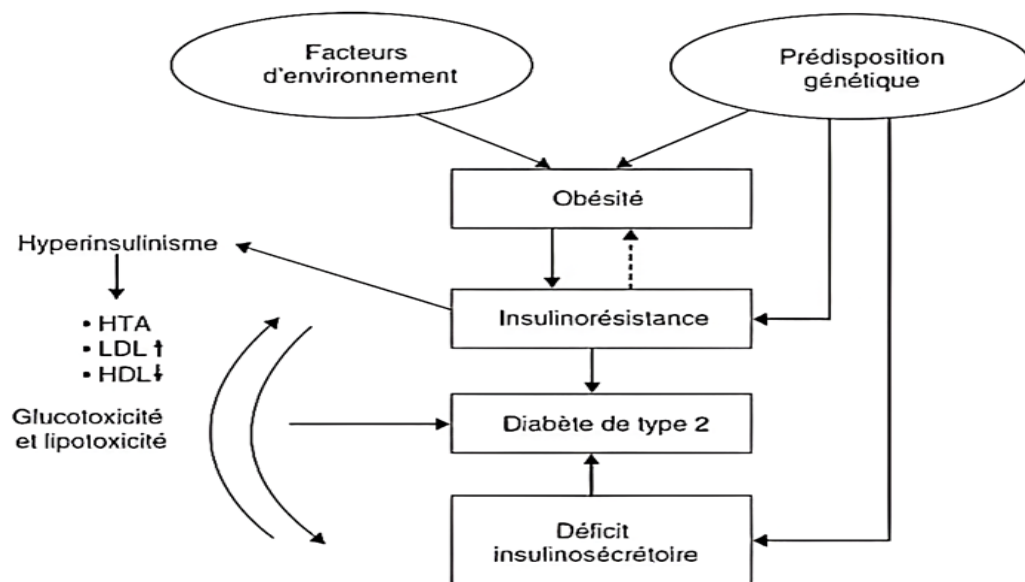


Figure I.1 : Physiopathologie du diabète de type 2 [34].

VIII. Symptômes du diabète de type 2

Les symptômes du diabète de type 2 peuvent être identiques à ceux du type 1, notamment :

- Polydipsie : soif excessive.
- Polyurie : des urines abondantes.
- Fatigue, somnolence ou faiblesse.
- Perte de poids.

- Une cicatrisation lente des plaies.
- Des infections récurrentes.
- Fourmillements [35].

IX. Facteurs de risque du diabète de type 2

IX.1. Facteurs environnementaux

Il existe un lien étroit entre un environnement obésogène et le développement du DT2.

➤ Obésité

L'excès de tissu adipeux viscéral favorise l'apparition d'une insulino-résistance [36].

➤ Sédentarité

Les progrès technologiques, notamment dans les domaines du transport et de la communication, ont contribué à une réduction importante de l'activité physique quotidienne [37].

➤ Alimentation

L'alimentation moderne est souvent riche en sucres et en graisses, contribuant fortement à l'obésité [38].

➤ Perturbation du sommeil

Le sommeil et le rythme circadien jouent un rôle crucial dans la régulation de la glycémie. Une perturbation prolongée de ces éléments peut favoriser le développement du DT2 [39].

➤ Toxicité environnementale

Des données récentes suggèrent que certains polluants environnementaux peuvent altérer la fonction des cellules β pancréatiques, augmentant ainsi le risque de diabète [40].

IX.2. Facteurs génétiques

Dans la majorité des cas, une histoire familiale de diabète de type 2 est retrouvée, notamment chez les parents du premier ou du second degré [41].

IX.3. Facteurs physiologiques

➤ Âge

Le risque de développer le DT2 augmente significativement après 40 ans, avec une fréquence plus marquée entre 40 et 59 ans [42].

➤ **Sexe**

Le DT2 est plus fréquent chez les hommes. Cela pourrait s'expliquer par une moindre sensibilité masculine à l'insuline ou par une tendance à accumuler les graisses viscérales [43].

➤ **Grossesse**

Le risque est accru chez les femmes ayant présenté un diabète gestationnel, ainsi que chez les enfants nés avec un poids supérieur à 4 kg [42].

IX.4. Facteurs pathologiques

➤ **Stress**

Le stress chronique peut perturber la régulation du glucose, via la libération d'hormones comme la STH (*Somatotropin Hormone*) et les catécholamines, qui interfèrent avec la sécrétion et l'action de l'insuline [44].

➤ **Hormones et médicaments**

Certaines endocrinopathies et la prise de médicaments comme les contraceptifs oraux, les corticoïdes ou les diurétiques peuvent favoriser l'apparition du diabète [45].

➤ **Infections**

Certains virus peuvent induire une résistance à l'insuline ou perturber sa production par les cellules β pancréatiques [46].

X. Complications dans le diabète de type 2

X.1. Complications aiguës

➤ **Hypoglycémie**

Une hypoglycémie profonde et prolongée liée au traitement antidiabétique, notamment insulinique, peut entraîner des lésions cérébrales irréversibles. Il s'agit d'une urgence médicale, à envisager en présence d'un coma [47].

➤ **Coma hyperosmolaire**

Ce type de coma résulte d'une déshydratation sévère, survenant souvent chez des patients diabétiques non diagnostiqués ou mal traités, en particulier les personnes âgées ou affaiblies [47].

➤ **Acidose lactique**

Il s'agit d'une acidose métabolique liée à une accumulation excessive d'acide lactique, souvent observée chez les patients traités par metformine, notamment en cas d'élimination rénale insuffisante [48].

➤ **Acidocétose diabétique**

Cette complication résulte d'une carence en insuline, provoquant une hyperglycémie, une déshydratation, une lipolyse accrue et une production excessive de corps cétoniques. Elle se manifeste par une acidose métabolique sévère (cétose) [49].

X.2. Complications chroniques

Les complications chroniques du diabète se divisent en deux grandes catégories : micro-vasculaires et macro-vasculaires.

X.2.1. Macro-angiopathies

Elles touchent les artères de moyen et gros calibres, notamment par la formation de plaques d'athérome responsables de rétrécissements vasculaires [49]. Elles peuvent être de plusieurs types, telles que les coronaropathies, les accidents vasculaires cérébraux, ou encore les maladies cardiovasculaires [50].

X.2.2. Micro-angiopathies

Ces complications concernent les petits vaisseaux sanguins (diamètre < 30 µm) et résultent de lésions capillaires menant à des obstructions vasculaires [51, 52]. Elles se manifestent principalement par trois formes cliniques :

➤ **Rétinopathie diabétique**

Elle est causée par un épaissement de la membrane basale des capillaires rétiens et une réduction des cellules endothéliales. Cela provoque une dilatation, puis une occlusion des capillaires, entraînant une ischémie de la rétine [53].

➤ **Néphropathie diabétique**

Caractérisée par une excrétion urinaire d'albumine > 300 mg/24h, ou par une association d'une protéinurie permanente et d'une altération de la fonction rénale marquée par une réduction du débit de filtration glomérulaire et une augmentation de la créatininémie [54].

➤ **Neuropathie diabétique**

Elle affecte principalement les nerfs périphériques, provoquant des troubles sensoriels (fourmillements, douleurs). La forme autonome atteint les nerfs du système parasympathique et sympathique [55].

X.3. Complications mixtes

Ces complications associent des atteintes à la fois micro-vasculaires et macro-vasculaires.

➤ **Pied diabétique**

Il se caractérise par une infection, une ulcération ou une nécrose des tissus profonds du pied, en lien avec une neuropathie périphérique et/ou une artériopathie des membres inférieurs [56].

XI. Diagnostic du diabète de type 2

Le diabète de type 2 évolue souvent de manière silencieuse. La plupart de ses complications apparaissent progressivement, sans symptômes évidents. C'est pourquoi un dépistage et un suivi biologique réguliers sont essentiels.

XI.1. Glycémie

Elle peut être mesurée soit par une prise de sang veineuse (glycémie veineuse), soit à l'aide d'un glucomètre par une goutte de sang prélevée au bout du doigt (glycémie capillaire). À jeun. Une glycémie normale se situe entre 0,70 et 1,10 g/L [57].

XI.2. Glycosurie

Il s'agit de la détection de sucre dans les urines, généralement à l'aide de bandelettes urinaires réactives plongées directement dans l'échantillon urinaire, elles changent de couleur en présence de glucose [58].

XI.3. Hémoglobine glyquée

Ce paramètre reflète la moyenne de la glycémie sur les deux à trois derniers mois. Il ne nécessite pas de jeûne préalable [59]. Un taux d'Hémoglobine A1c (HbA1c) $\geq 6,5$ mmol/L est considéré comme diagnostique positif du diabète [60].

XI.4. Hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)

Elle consiste à mesurer la glycémie deux heures après l'ingestion d'une solution contenant 75 g de glucose [61]. Un taux de glucose plasmatique $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL) au bout de 2 heures confirme le diagnostic de diabète [60].

XII. Gestion du diabète

La prise en charge du diabète doit reposer sur quatre piliers : traitement non pharmacologique, traitement pharmacologique (si nécessaire), contrôle glycémique et examens médicaux réguliers.

XII.1. Traitement non pharmacologique (mesures hygiéno-diététiques)

➤ Alimentation équilibrée

Les patients diabétiques doivent adopter une alimentation saine et diversifiée, en limitant les apports en sucres simples, en graisses saturées, ainsi qu'en évitant la consommation d'alcool [62].

➤ Activité physique

L'exercice physique joue un rôle essentiel dans la régulation de la glycémie, la diminution des risques cardiovasculaires et le maintien d'un poids corporel sain [55].

➤ Prévention du tabagisme

Le tabac étant un facteur de risque majeur des maladies cardiovasculaires, son arrêt est fortement conseillé chez les personnes diabétiques [62].

XII.2. Traitement pharmacologique

Les traitements pharmacologiques sont introduits pour stabiliser la glycémie (Figure I.2). Leur objectif est de diminuer la morbi-mortalité liée au diabète et de prévenir l'apparition de ses complications, qu'elles soient aiguës ou chroniques.

XII.2.1. Les antidiabétiques non insuliniques

XII.2.1.1. Les insulino-sensibilisateurs

➤ Médicament : la metformine (Glucophage®, Stagid®).

Cette classe agit en augmentant la sensibilité périphérique de l'insuline et comporte plusieurs effets : augmenter l'utilisation de glucose dans les tissus périphériques et réduire la néoglucogenèse [38].

XII.2.1.2. Les insulino-sécréteurs

Les insulino-sécréteurs permettent de contrôler la glycémie postprandiale en favorisant la libération d'insuline endogène par les cellules β pancréatiques [63].

XII.2.1.2.1. Les sulfamides hypoglycémiants ou sulfonylurées

- **Médicaments** : gliclazide (Diamicron®), glibenclamide (Daonil®), glimépiride (Amarel®).

Ils agissent principalement en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans, en renforçant la réponse sécrétoire proportionnellement au taux de glucose présent dans le sang [63].

XII.2.1.2.2. Glinides

- **Médicament** : répaglinide (Novonorm®).

Ils stimulent le pic précoce d'insulino-sécrétion et diminuent essentiellement la glycémie postprandiale [64].

XII.2.1.3. Les incrétino-mimétiques (analogues du GLP1)

- **Médicaments** : liraglutide (Victoza®), exénatide (Byetta®, Bydureon®), dulaglutide (Trulicity®) [65].

Les incrétines, comme le *glucose-like peptide 1* (GLP-1) sont des hormones naturellement produites par l'intestin en réponse à l'arrivée des nutriments. À l'instar de la metformine, elles renforcent l'effet du glucose sur les cellules β du pancréas en stimulant la sécrétion d'insuline pendant les repas [66].

XII.2.1.4. Les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4

- **Médicaments** : sitagliptine (Januvia®, Xeluvia®), vildagliptine (Galvus®), saxagliptine (Onglyza®).

La dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) est une enzyme qui dégrade les incrétines. Les inhibiteurs de la DPP-4 prolongent la demi-vie et l'effet des incrétines, ce qui stimule l'insulinémie [67].

XII.2.1.5. Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase

- **Médicaments** : acarbose (Glucor®), miglitol (Diastabol®), voglibose (Volix®) [68].

Ces inhibiteurs rentrent en compétition avec l'alpha-glucosidase, ralentissant ainsi la dégradation des polysaccharides dans l'intestin grêle. Cela permet de modérer l'absorption du glucose et de limiter le pic d'hyperglycémie après les repas [69].

XII.2.1.6. Les inhibiteurs des co-transporteurs sodium glucose 2

- **Médicaments** : Gliflozine : dapagliflozine (Forxiga®), canagliflozine (Invokana®) et l'empagliflozine (Jardiance®).

Les *Sodium-glucose transport protein-2* (SGLT-2) sont principalement localisés au niveau rénal, où ils participent à la réabsorption du glucose et de certains ions. Les inhibiteurs des SGLT-2 permettent de réduire la glycémie en favorisant l'élimination urinaire du glucose [70].

XII.2.2. L'insuline

Le traitement par insuline repose sur l'administration quotidienne d'insuline exogène afin de pallier la carence progressive en insuline endogène [71].

Cette substitution permet d'améliorer le contrôle glycémique et de corriger les désordres métaboliques associés au diabète de type 2 [72].

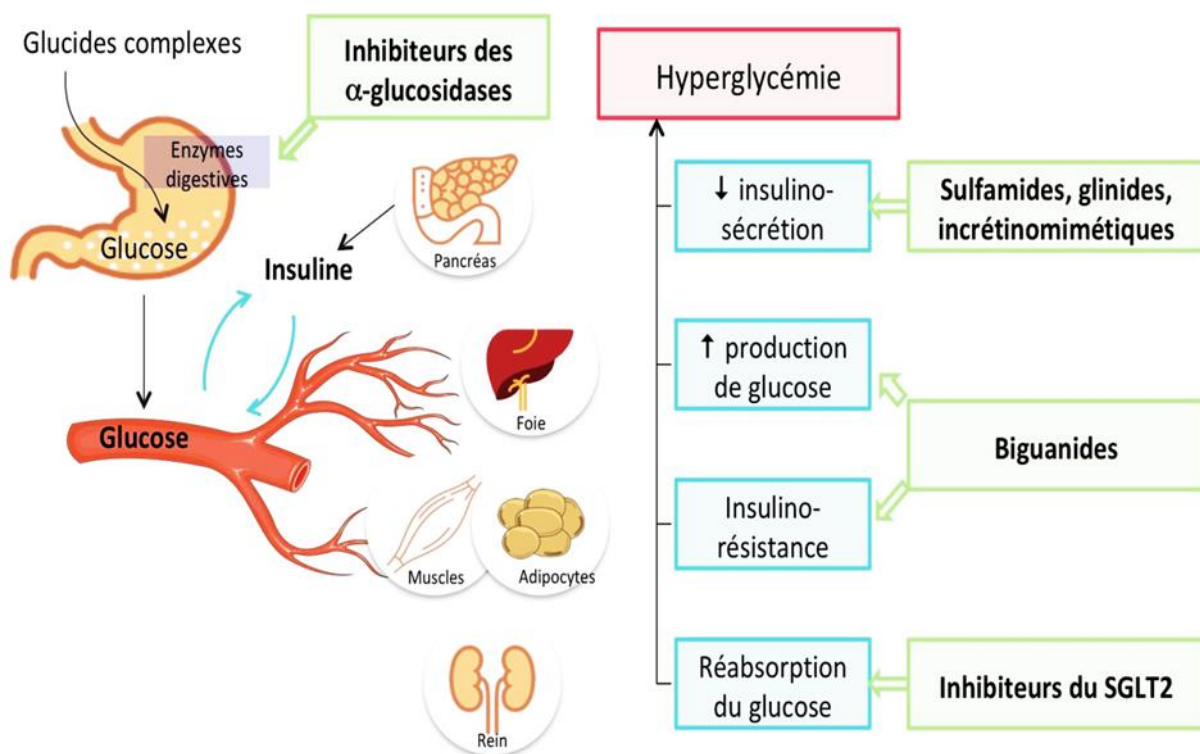


Figure I.2 : Mécanismes pharmacologiques de la prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 [73].

XII.3. Suivi du patient diabétique du type 2

XII.3.1. Contrôle glycémique

Généralement évalué par différentes voies : mesure en laboratoire de l'HbA1c, et auto-surveillance glycémique ou surveillance continue de la glycémie interstitielle par le patient [55].

XII.4. Examens médicaux réguliers

Afin de prévenir et de prendre en charge efficacement les complications liées au diabète, un suivi médical régulier est recommandé [55]. Les examens à réaliser périodiquement sont précisés par les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) et présentés dans le tableau I.1.

Tableau I.1 : Recommandations de la HAS pour le suivi des patients vivant avec un diabète [74].

Examen médical	Fréquence
Consultation clinique chez le médecin généraliste/diabétologue	3 fois/an
Mesure de l'HbA1c	3 fois/an
Dosage de micro-albuminurie et de créatinémie	1 fois/an
Évaluation du profil lipidique	1 fois/an
Électrocardiogramme	1 fois/an
Évaluation ophtalmologique	1 fois/an
Examen clinique des pieds	1 fois/an

Chapitre II :
Alpha-glucosidase et ses
inhibiteurs

I. Introduction

Les glycosidases intestinales sont des cibles d'intérêts thérapeutiques contre le diabète de type 2. Après avoir présenté le diabète de type 2, nous nous intéresserons à un type d'hypoglycémiants : les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (EC.3.2.1.20) dont trois sont des traitements commerciaux : Voglibose, Miglitol, Acarbose, qui sont prometteurs pour le développement de nouveaux hypoglycémiants.

Les glycosidases sont les enzymes qui catalysent l'hydrolyse des liens glycosidiques présents dans les simples glycosides, oligosaccharides et polysaccharides, libérant ainsi des mono- ou oligosaccharides de poids moléculaire inférieur à celui du substrat initial. Elles se divisent en exo- et endoglycosidases selon qu'elles hydrolysent les substrats à leurs extrémités ou à l'intérieur de la molécule [75].

Les α -glucosidases (α -D-glucosides glucohydrolase) sont des exo-glucosidases qui catalysent la libération des résidus α -glucosylés à partir des extrémités non réductrices de substrats contenant des liaisons α -glucosidiques [75]. En inhibant ces enzymes, il est possible de ralentir la digestion des glucides complexes, ce qui permet de réduire la glycémie postprandiale [76].

Dans ce contexte, de nombreuses recherches ont été menées afin de développer des inhibiteurs capables de moduler leur activité enzymatique [76]. Ce travail s'inscrit dans cette continuité, en explorant de nouveaux candidats médicamenteux pouvant enrichir cette classe thérapeutique.

II. Définition de l'alpha-glucosidase

Les α -glucosidases sont des exo-glycosidases catalysant majoritairement l'hydrolyse des liaisons α -1,4-glucosidiques d'un substrat pour libérer un α -D-glucose et peuvent également catalyser des réactions de trans-glycosylation [77].

III. Nomenclature de l'alpha-glucosidase

Selon la nomenclature établie par l'Union Internationale de Biochimie et de Biologie Moléculaire (IUBMB), les glycosidases font partie de la famille EC 3.2.1, où le chiffre 3 correspond aux hydrolases, le chiffre 2 aux glycosylases et le chiffre 1 aux O- et S-glycosidases [75].

Cette enzyme porte plusieurs appellations selon l'IUBMB [78] :

- **Nom systématique** : α -D-glucoside glucohydrolase.
- **Nom codifié** : EC 3.2.1.20.
- **Nom recommandé** : Alpha-glucosidase.
- **Synonyme** : Maltase-glucoamylase, maltase, glucoinvertase, glucosidosucrase, α -glucopyranosidase, glucosidoinvertase, α -D-glucosidase, α -glucoside hydrolase, α -1,4-glucosidase.

IV. Localisation de l'alpha-glucosidase

L' α -glucosidase, située dans la bordure en brosse des entérocytes du jéjunum, hydrolyse les glucides, oligosaccharides et disaccharides non absorbés en monosaccharides, à savoir le glucose, qui est absorbé dans le jéjunum supérieur, entraînant une hyperglycémie [79].

V. Caractéristiques biochimiques

V.1. Spécificité de substrat

Un certain nombre de ces enzymes a été étudié afin de déterminer leurs caractéristiques biochimiques et leur spécificité. Ces recherches ont révélé qu'elles peuvent hydrolyser différents types de liaisons glycosidiques : α -(1,1), α -(1,2), α -(1,3), α -(1,4) et α -(1,6), ainsi que diverses formes d'hétéro-diholosides composés de glucose et de fructose [80].

V.2. Conditions optimales de réaction

V.2.1. pH

Selon la littérature, les différentes α -glucosidases étudiées montrent qu'elles tendent à avoir un pH optimum acide [81]. Selon la base de données *Braunschweig Enzyme Database* (BRENDA), compilant différents types d'informations sur les enzymes (www.brenda-enzymes.org), seulement quelques-unes (10% des enzymes répertoriées) ont un pH optimum de 7 [82].

V.2.2. Température optimale

Les températures optimales répertoriées dans cette même base de données sont retrouvées sur une large gamme allant de 21°C à 105°C selon l'origine de l'enzyme [83, 84].

VI. Structure de l'alpha-glucosidase

À ce jour, de nombreuses structures cristallographiques des α -glucosidases ont été déposées dans la base de données *Protein Data Bank* (PDB), provenant d'organismes appartenant à différents règnes biologiques.

L'analyse tridimensionnelle révèle que l' α -glucosidase humaine, appartenant à la famille GH31, présente 4 domaines : un domaine N-terminal (N), un domaine catalytique (A) central, un domaine proximal (C) du côté C-terminal et un domaine distal (D) (Figure II.1) [85].

VI.1. Domaine N

Ce domaine comprend une dizaine de brins β incluant de grandes boucles interagissant avec le domaine A. Il jouerait un rôle dans la fixation du substrat et/ou dans le maintien de l'architecture du site actif [85].

VI.2. Domaine catalytique A (site actif)

Ce domaine situé généralement à l'extrémité N-terminale de la protéine, il adopte une structure en tonneau(β/α) [86].

Le site actif comprend une triade catalytique composée de :

- Un acide glutamique jouant le rôle du donneur de proton.
- Un acide aspartique agissant comme nucléophile.
- Un second acide aspartique intervenant dans la stabilisation de l'intermédiaire covalent glucosyl-enzyme [87, 88].

VI.3. Domaine C

Il est constitué de 8 brins β , Il coopère étroitement avec les domaines A et D, jouant un rôle clé dans la stabilisation du domaine catalytique [85].

VI.4. Domaine D

Il est formé de 11 brins β et, moins conservé, il semble avoir évolué en acquérant des fonctions distinctes, encore mal connues à ce jour [85].

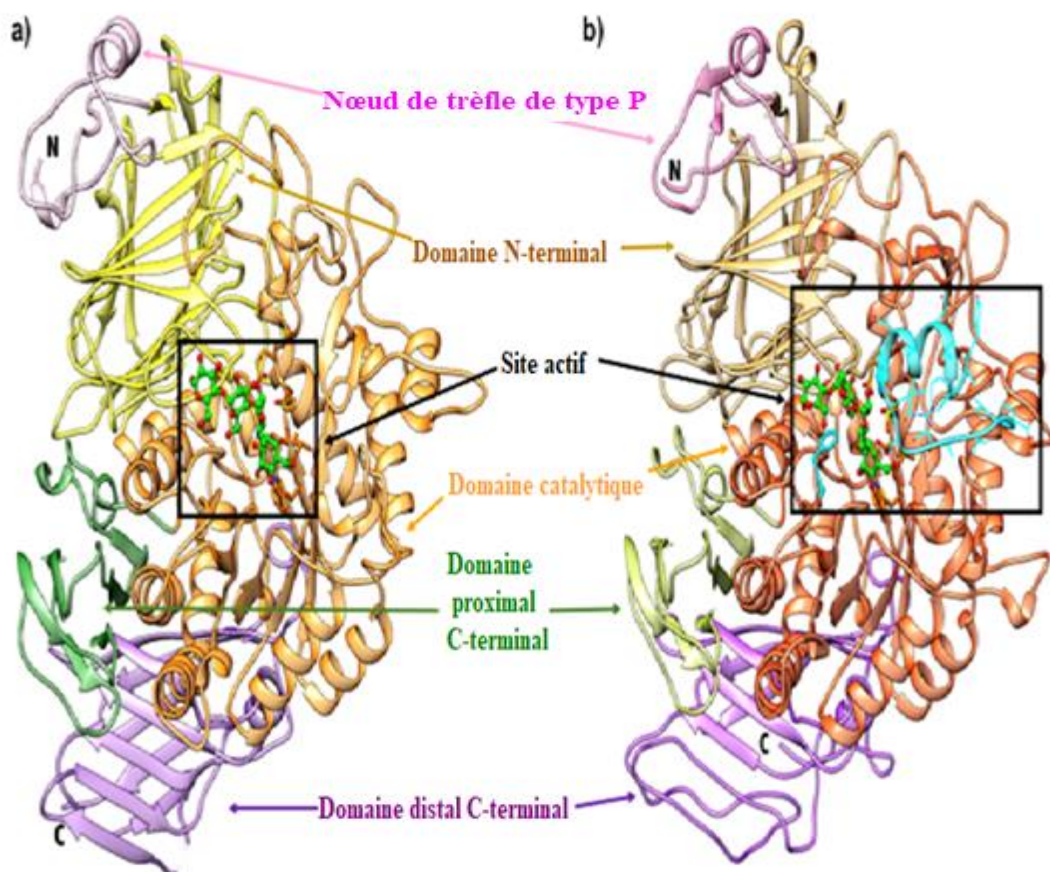


Figure II.1 : Représentation en ruban d'une α -glucosidase humaine en complexe avec l'acarbose (a) PDB ID 2QMJ [89]. (b) PDB ID 3TOP [90]. Les sous-domaines structuraux individuels sont mis en évidence en différentes couleurs.

VII. Mécanisme catalytique

VII.1. Mécanisme avec inversion de configuration

Dans le site actif, les deux groupements acides carboxyliques sont espacés d'environ 10 Å, ce qui permet simultanément l'accès de l'eau et du substrat. Ce mécanisme se déroule en une seule étape [91].

Un résidu catalytique glutamate joue le rôle de base en activant une molécule d'eau, tandis que l'autre agit comme un acide, en fournissant un proton qui active l'oxygène de la liaison osidique [92].

La réaction passe par un état de transition impliquant un ion oxocarbenium, cela aboutit à l'hydrolyse directe de la liaison glycosidique (Figure II.2) [92].

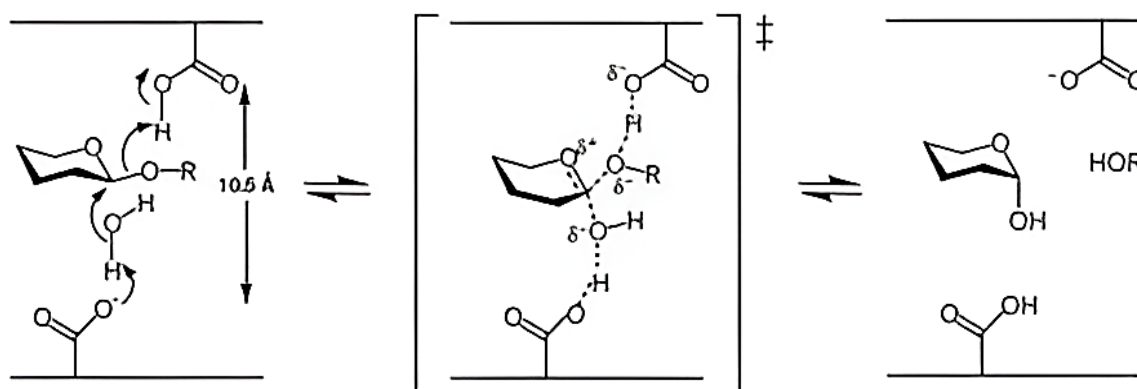


Figure II.2 : Mécanisme d'action à inversion de configuration [94].

VII.2. Mécanisme avec rétention de configuration

Dans ce cas, la distance entre les résidus catalytiques est d'environ 5 Å empêchant l'eau et le substrat de se lier simultanément au site actif. L'hydrolyse se fait donc en deux étapes la glycosylation et la déglycosylation. (Figure II.3) [93].

➤ Glycosylation

Un résidu catalytique agit comme acide, cédant un proton à l'oxygène de la liaison glycosidique, alors que l'autre résidu agit comme nucléophile, attaquant le carbone anomérique. Cette réaction conduit à la formation d'un complexe glycosyl-enzyme avec une liaison covalente sucre-enzyme et à la libération de la partie en aval du substrat [93].

➤ Déglycosylation

Une molécule d'eau entre dans le site actif, le résidu nucléophile attaque à nouveau le carbone anomérique tandis que l'autre résidu agit comme base, récupérant un proton de l'eau, ce qui aboutit à la rupture de la liaison covalente et à la libération du sucre produit [93].

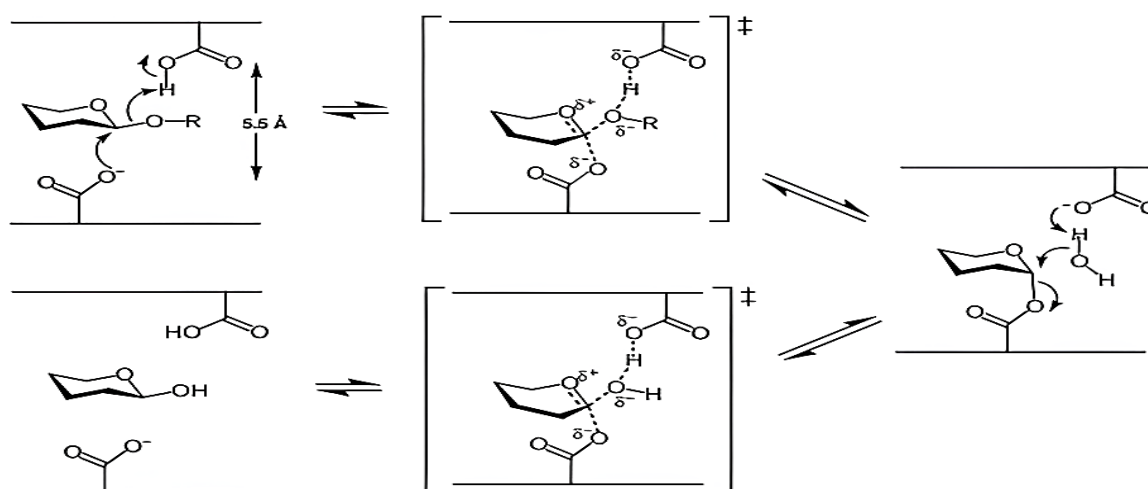


Figure II.3 : Mécanisme d'action à rétention de configuration [94].

VIII. Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase

Les inhibiteurs de l' α -glucosidase intestinale sont des inhibiteurs compétitifs et réversibles d'origine bactérienne qui jouent un rôle de faux substrat [94]. Ils retardent l'hydrolyse des glucides complexes et l'absorption du glucose, réduisant l'hyperglycémie postprandiale comme l'illustre la figure II.4 [95].

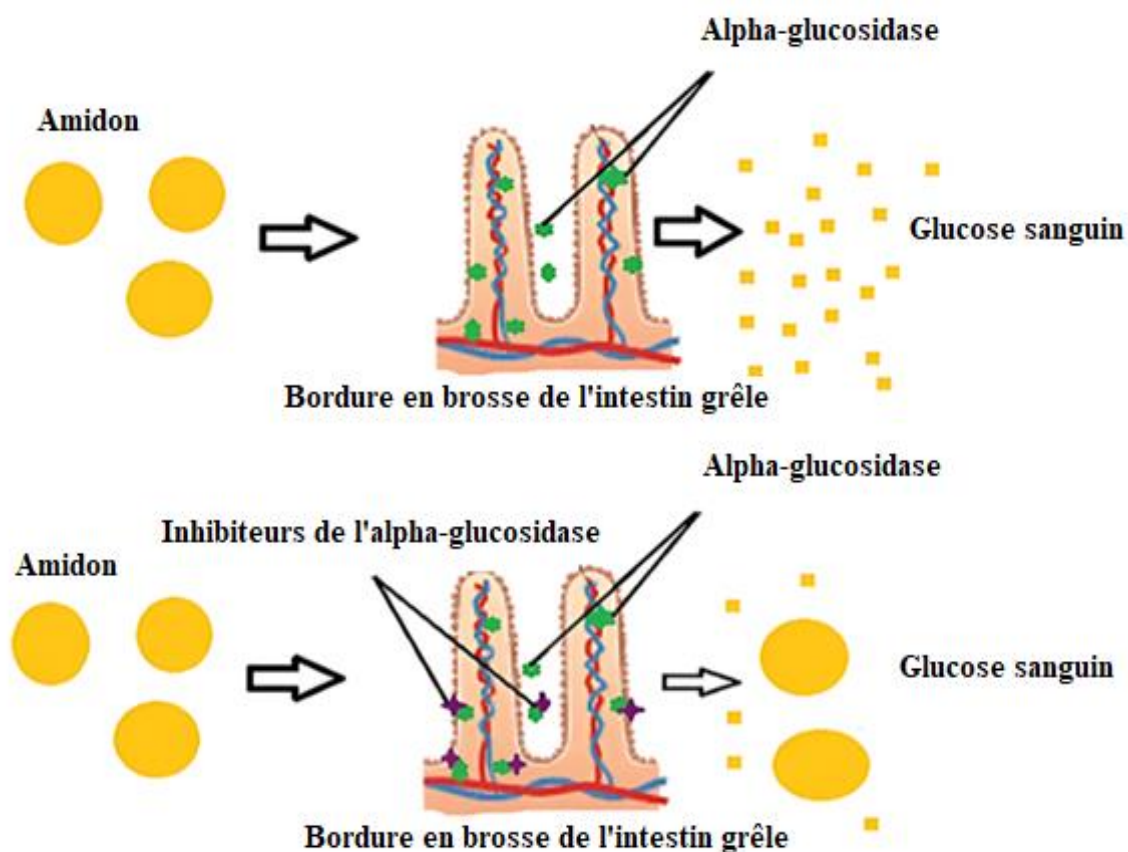


Figure II.4 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de l' α -glucosidase [96].

Plusieurs classes d'inhibiteurs ont été développées, allant des molécules naturelles aux composés synthétiques. Dans ce qui suit, nous passerons en revue les principales classes d'inhibiteurs de l' α -glucosidase et leurs structures chimiques.

VIII.1. Thiosucres

Les thiosucres sont des composés dans lesquels l'oxygène cyclique est remplacé par un atome de soufre. Parmi eux, le salacinol (Figure II.5), utilisé traditionnellement pour traiter le diabète [95]. Ce dernier est un inhibiteur puissant et sélectif des α -glucosidases [97].

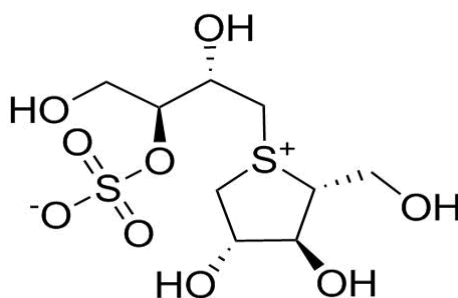


Figure II.5 : Représentation du salacinol [95].

VIII.2. Iminosucres

Les iminosucres, peuvent mimer l'état de transition des substrats naturels des glycosidases en reproduisant la conformation et la charge de l'intermédiaire oxocarbenium [98].

VIII.2.1. Déoxynojirimycine

La déoxynojirimycine est un dérivé stable de la nojirimycine, un analogue du glucose dans lequel l'atome d'oxygène du cycle est remplacé par un atome d'azote (Figure II.6). Elle est naturellement présente dans les racines de mûrier et agit comme un inhibiteur des α -glucosidases [99].

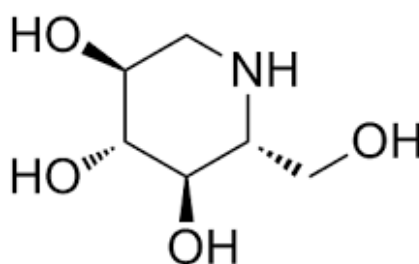


Figure II.6 : Structure chimique du déoxynojirimycine [100].

Son dérivé, le miglitol (Figure II.7) est également un puissant inhibiteur d' α -glucosidases intestinales commercialisé comme antidiabétique. Il ralentit la digestion des glucides et réduit l'hyperglycémie postprandiale [101].

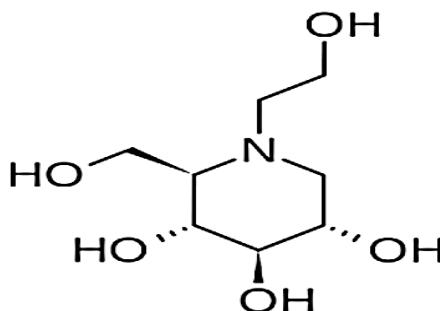


Figure II.7 : Structure chimique du miglitol [102].

VIII.2.2. Castanospermine

Il s'agit d'un dérivé de la déoxynojirimycine associé à un cycle à 5 atomes avec l'atome d'azote en jonction (Figure II.8). Cette structure rigide explique son activité anti-glucosidase [103].

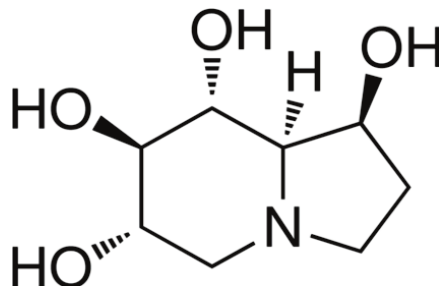


Figure II.8 : Représentation de la castanospermine [103].

VIII.2.3. Voglibose

Le voglibose (Figure II.11) est un pseudo-oligosaccharde qui inhibe l' α -glucosidase et ralentit l'absorption des glucides dans le tractus gastro-intestinal, réduisant ainsi les pics de glycémie postprandiale [104-105].

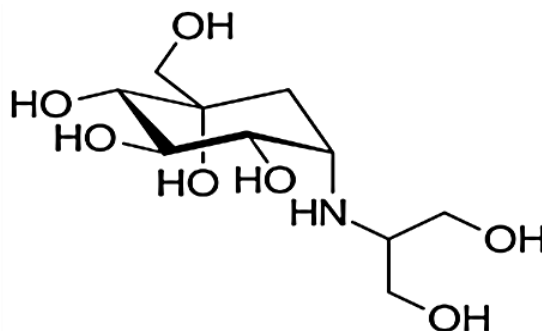


Figure II.9 : Structure du voglibose [106].

VIII.3. Tris

Le Tris (Tris hydroxyméthyl aminométhane) est un exemple différent d'inhibiteur (Figure II.9). Il a été plusieurs fois rapporté que ce composé inhibe de façon compétitive les α -glucosidases [107-108].

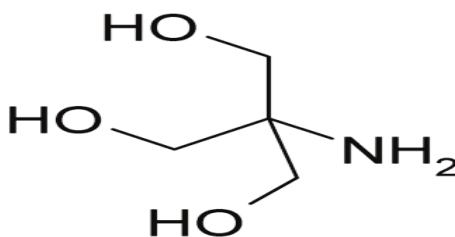


Figure II.10 : Représentation d'une molécule de Tris [109].

VIII.4. Carbasucres

Il s'agit d'analogues de sucres où l'oxygène intracyclique est remplacé par un atome de carbone, comme l'acarbose, un pseudo-tétrasaccharide qui mime le maltotétraose (Figure II.10) [110] et qui est utilisée pour traiter le diabète [111].

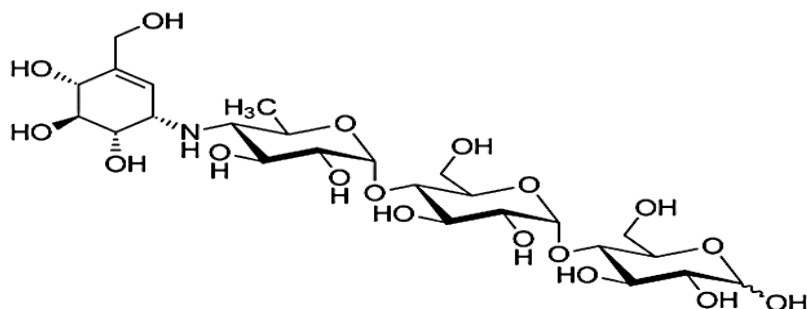


Figure II.11 : Structure chimique de l'acarbose [112].

IX. Effets indésirables et événements cliniques associés

Les inhibiteurs de l' α -glucosidase sont critiqués pour des effets indésirables tels que les flatulences, météorisme, diarrhées et douleurs abdominales, dus à la fermentation bactérienne des glucides dans le colon. Ces symptômes apparaissent au début du traitement et dépendent du régime alimentaire et de la posologie [113].

Chapitre III :
Docking moléculaire

I. Introduction

Ce chapitre porte sur les principales méthodes de modélisation moléculaire et de bioinformatique, que nous avons utilisé pour la recherche de nouveaux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, impliquée dans la maladie de diabète de type 2.

La modélisation moléculaire est une approche scientifique couramment utilisée en recherche pharmaceutique et biomédicale pour permettre la visualisation en trois dimensions des complexes ligand-récepteur [114]. Elle permet de prédire la structure et certaines propriétés chimiques des molécules ou de systèmes moléculaires [115].

Cette approche est largement utilisée dans le développement de nouveaux médicaments, connue sous le terme « *Drug discovery* » est un processus extrêmement long, complexe et coûteux. Il faut en moyenne 12 à 14 ans pour identifier une cible biologique pertinente dans un processus pathologique donné, jusqu'à sa mise sur le marché, avec un coût dépassant souvent 800 millions de dollars [116]. Pour accélérer ce processus, les méthodes computationnelles telles que le docking moléculaire sont devenues des outils incontournables en chimie médicinale. Ces approches permettent d'étudier des interactions entre un ligand et sa cible biologique dans le but de l'inhiber ou de l'activer [117].

L'objectif est de développer des molécules optimisées en termes d'affinité, sélectivité et efficacité thérapeutique, tout en minimisant les effets secondaires. Cependant, cette approche ne permet pas d'anticiper toutes les propriétés essentielles d'un médicament, telles que la toxicité et la demi-vie métabolique, nécessitant ainsi des validations expérimentales [118].

II. Conception de drogues assistée par ordinateur

La conception de médicaments assistée par ordinateur (*Computer-Aided Drug Design*) est une approche informatique utilisée pour identifier, concevoir et développer de nouveaux agents thérapeutiques. Elle joue un rôle clé dans l'optimisation des ligands actifs, la découverte de nouveaux médicaments et la compréhension des interactions moléculaires [119].

Les approches de conception de médicaments assistée par ordinateur se divisent en deux grandes catégories : celles basées sur la structure de la cible (*structure-based*) et celles basées sur la structure du ligand (*ligand-based*) [120].

La conception de médicaments basée sur la structure de la cible repose sur l'utilisation des structures tridimensionnelles connues des cibles biologiques (protéines, enzymes) pour concevoir des composés actifs et potentiels. Ces structures sont généralement obtenues par

cristallographie aux rayons X, cryo-microscopie électronique ou par résonance magnétique nucléaire (RMN).

En revanche, la conception de médicaments basée sur les ligands s'appuie sur la structure de ligands actifs pour déduire indirectement la structure de la cible inconnue [119, 120].

III. Docking moléculaire

III.1. Définition

Le docking moléculaire repose sur des simulations permettant d'analyser les interactions entre une protéine cible et un ligand (Figure III.1). Son objectif est d'identifier la configuration optimale du complexe formé, en minimisant son énergie [121]. Cette interaction est régie par des forces stériques, électroniques et non covalentes, incluant les liaisons hydrogène, van der Waals, hydrophobes et électrostatiques [122].

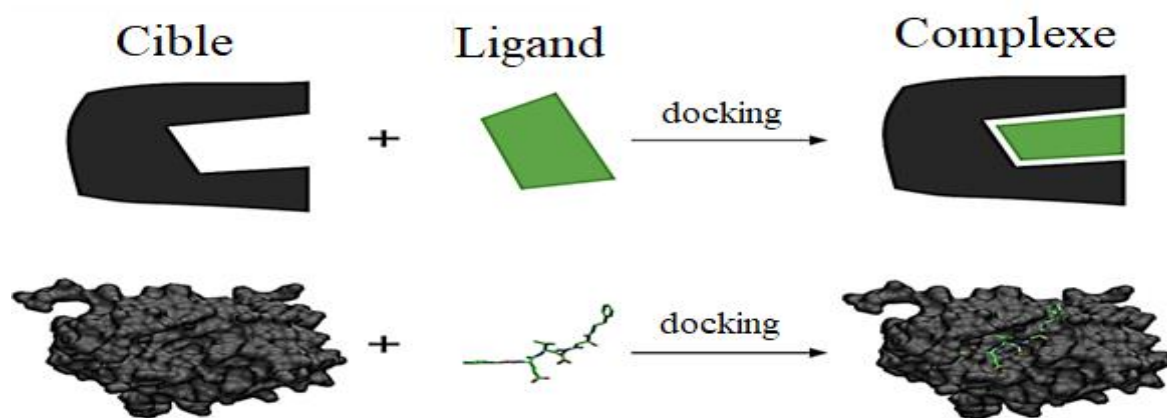


Figure III.1 : Représentation schématique du docking [123].

III.2. Principe de docking

Le processus de docking moléculaire comprend deux étapes essentielles [124] (Figure III.2) :

- **Docking** : est l'étape de sélection, consiste à positionner le ligand dans le site actif de la protéine en explorant différentes conformations, orientations et positions. Seules celles offrant les interactions les plus favorables sont retenues.
- **Scoring** : est l'étape de classement, permet d'évaluer l'affinité entre le ligand et la protéine en attribuant un score aux différentes poses générées. Cela permet de classer les interactions et de sélectionner la plus pertinente.

Le choix du programme de docking influence directement ces deux étapes [124].

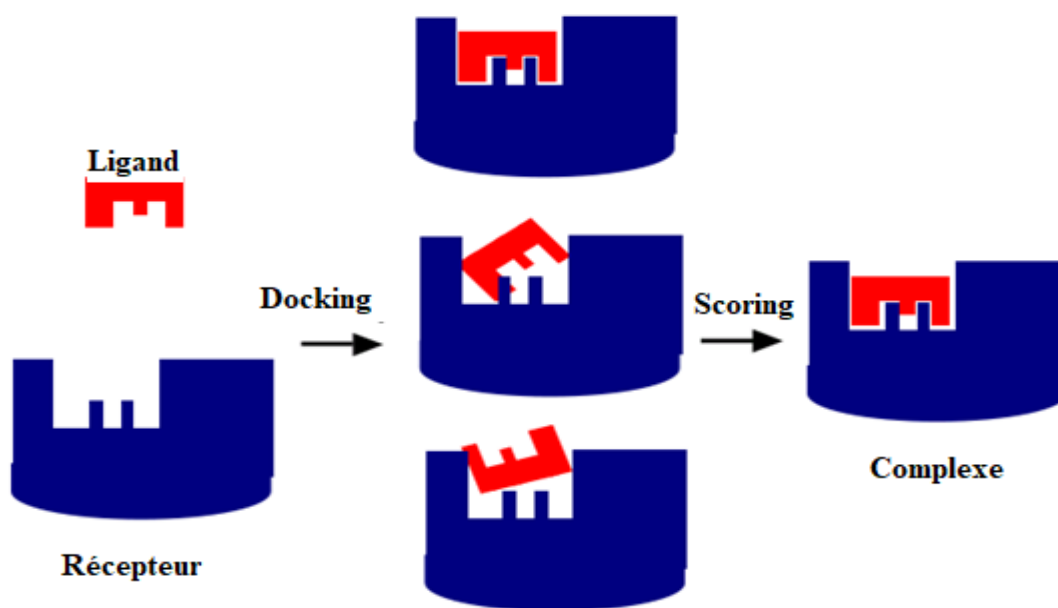


Figure III.2 : Principe du docking moléculaire [125].

III.3. Les types du docking moléculaire

Le docking se divise en trois catégories en fonction de la flexibilité des molécules (ligand et/ou récepteur) (Figure III.3).

III.3.1. Docking rigide

Dans cette approche, la protéine et le ligand sont considérés comme rigides. Ce modèle similaire à la “serrure-clé”, suppose qu’aucun réarrangement conformationnel n’a lieu après l’interaction, permettant un échantillonnage efficace dans des temps de calculs raisonnables [126].

III.3.2. Docking semi-flexible

Le système moléculaire est divisé en deux parties : une partie flexible comprenant le ligand et les résidus flexibles du site actif, et une partie rigide constituée du reste de la protéine, excluant le ligand. Cette approche permet une meilleure exploration des interactions potentielles entre le ligand et la cible [126].

III.3.3. Docking flexible

Cette méthode prend en compte la flexibilité totale de la protéine. Cela permet au ligand de pénétrer légèrement dans la surface de la protéine, qui peut alors se déformer et adopter de nouvelles conformations au cours des réactions enzymatiques, ce qui favorise des interactions

spécifiques, améliorant ainsi la complémentarité de surface et facilitant la formation de liaisons hydrogène [127]. Il est plus réaliste et nécessite des calculs plus longs et complexes pour exploiter le docking flexible efficacement [124].

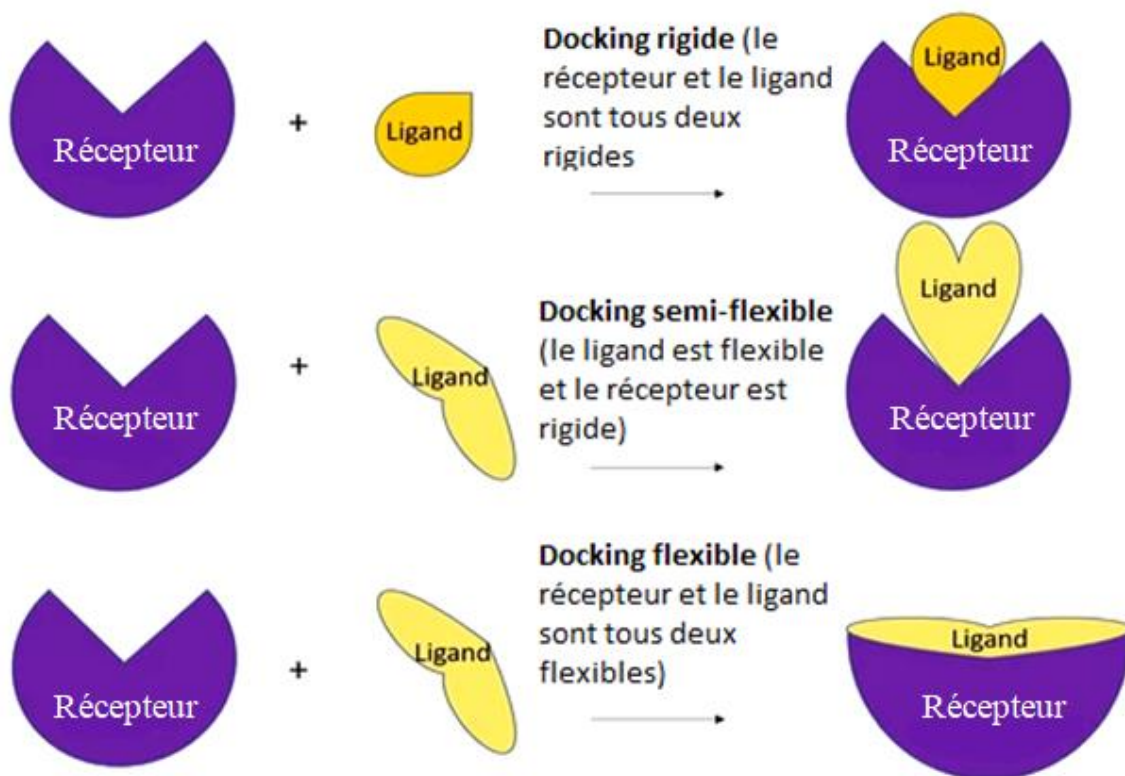


Figure III.3 : Différents types d'études d'amarrage basées sur la flexibilité des récepteurs/ligands considérés dans l'interaction moléculaire [128].

III.4. Les interactions protéine–ligand

Le docking moléculaire permet l'étude des interactions non-liantes intervenant lors de la formation de complexe moléculaire protéine-ligand. Cette association est assurée grâce à plusieurs types de liaisons faibles [129].

III.4.1. Interactions de Van der Waals

Ces interactions se forment grâce à la différence des électronégativités, créant des pôles instantanés (pôles positifs et négatifs). Elles se manifestent à de très courte distance (entre 2,2 et 4 Å) [130].

Il existe trois types d'interactions de Van der Waals [131] (Figure III.4) :

- **Force de Keesom** : c'est une interaction électrique entre dipôles permanents que constituent les molécules polaires.

- **Les interactions de Debye** : ce sont des interactions électriques entre un dipôle permanent et un dipôle induit. Elles se produisent lorsqu'une molécule polaire induit une légère polarisation dans une molécule apolaire voisine.
- **Force de London** : c'est une interaction électrique entre dipôles instantanés. Une molécule qui a un moment dipolaire nul peut former un dipôle non nul à chaque instant suite à la répartition non symétrique des électrons par rapport au noyau.

A) Interaction de Keesom entre dipôles permanents



B) Interaction de Debye entre dipôle induit – dipôle permanent



C) Interaction de London entre dipôles instantanés



Légende



Figure III.4 : Illustration des principaux types d'interaction entre dipôles [132].

III.4.2. Ponts hydrogènes

Le pont hydrogène est une interaction stabilisante entre deux atomes, elle est de très faible énergie et agit à très faible distance (0.8 à 2.8 Å) [133, 134].

Elle se forme entre l'atome d'hydrogène d'une molécule polaire (donneur) d'une charge partielle δ^+ et un atome très électronégatif portant un doublet non liant (accepteur) d'une charge partielle δ^- essentiellement l'azote, l'oxygène, le fluor et le chlore (Figure III.5) [133].

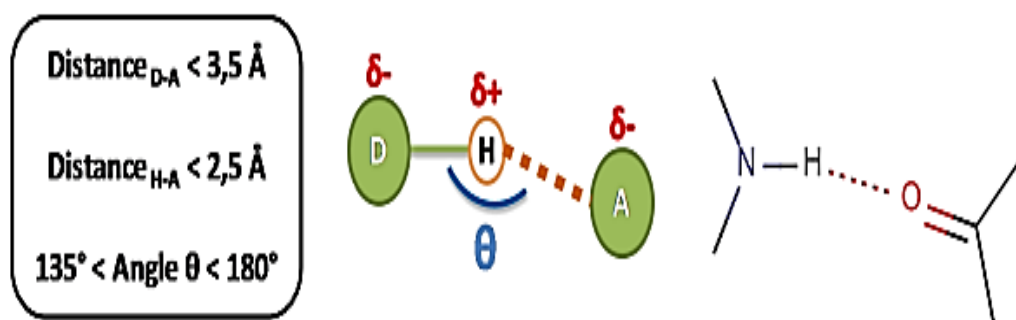


Figure III.5 : Pont hydrogène [132].

III.4.3. Les interactions hydrophobes

Les interactions hydrophobes sont des chaînes organiques saturées ou aromatiques non polaires ayant très peu d'affinité pour l'eau. Elles se positionnent pour réduire leur contact avec l'environnement aqueux [135]. Certains acides aminés ayant un radical hydrophobe et apolaire empêchant la formation des liaisons hydrogène avec l'eau et créant des zones hydrophobes (Figure III.6) [136].

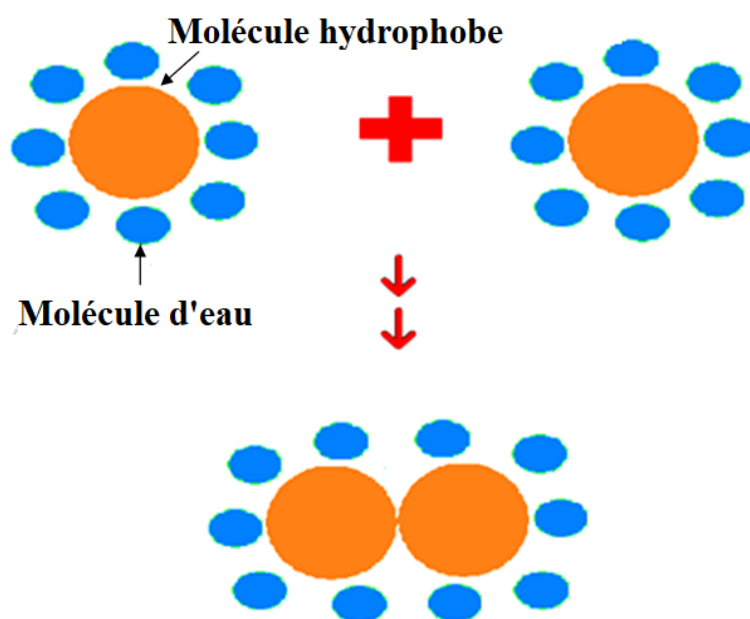


Figure III.6 : Interaction hydrophobe [136].

III.4.4. Interactions pi-cation

Ces interactions, comme leur nom l'indique, sont de nature électrostatique et impliquent un cation (un ion positif ou un groupe portant une charge positive) interagissant avec un système π (tel qu'un cycle aromatique) (Figure III.7) [137].

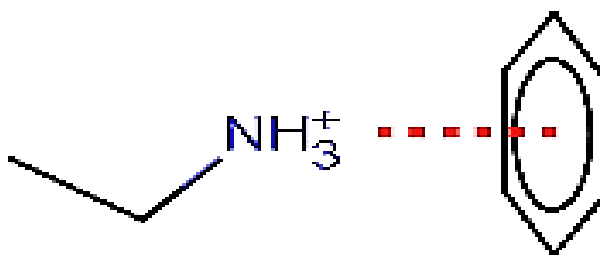


Figure III.7 : Interaction cation- π [132].

III.5. Les outils du docking moléculaire

Les éléments indispensables pour pratiquer un docking moléculaire se limitent en un récepteur macromoléculaire de nature protéique appelé « cible », une petite molécule appelée ligand et un programme de docking qui prédit la conformation la plus favorable du ligand au sein du récepteur choisi.

III.5.1. Récepteur

Les structures tridimensionnelles des protéines sont disponibles gratuitement dans la banque de données *Protein Data Bank* (PDB) [138]. Elles sont obtenues par cristallographie aux rayons X, cryo-microscopie électronique ou résonance magnétique nucléaire [139].

Ces structures, enregistrées au format .pdb, contiennent les coordonnées atomiques nécessaires pour réaliser l'opération de docking moléculaire [138].

III.5.2. Ligand

Pour le ligand, sa structure doit être en 3D. Il existe deux méthodes pour l'obtenir [140] :

- **La première** : consiste à utiliser des ligands du PDB ou de la littérature qu'on peut dessiner, optimiser et enregistrer dans différents formats (pdb, mol, mol2...) grâce à des logiciels de construction moléculaire tels que Titan.
- **La deuxième** : consiste à utiliser des chimiothèques virtuelles et commerciales, qui sont des bases de données de structures chimiques comme *Public Chemical Database* (PubChem) ou ZINC.

III.5.3. Logiciels de docking moléculaire

Un logiciel est un ensemble de programmes permettant à un ordinateur ou à un système informatique d'assurer une tâche ou une fonction spécifique, en suivant des règles et des procédés associés au traitement des données [14].

Dans le domaine de docking moléculaire, plusieurs logiciels sont utilisés pour analyser les interactions entre deux entités moléculaires.

Il existe plus de 60 programmes de docking et plus de 30 fonctions de score développées pour l'évaluation des interactions ligand-récepteur [141, 142]. Les principaux logiciels utilisés dans ce domaine sont répertoriés dans le tableau suivant :

Tableau III.1 : Principaux programmes de docking moléculaire et leurs sites internet [143].

Nom du programme	Site internet
AutoDock	http://www.scripps.edu/mb/olson/doc/autodock/
Dock	http://dock.compbio.ucsf.edu/
FlexX	http://www.biosolveit.de/FlexX/
Fred	http://www.eyesopen.com/products/applications/fred.html
Glide	http://www.schrodinger.com/Products/glide.html
Gold	http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/
ICM	http://www.molsoft.com/products.html
LigandFit	http://www.accelrys.com/cerius2/c2ligandfit.html
Surflex	http://www.biopharmics.com/products.html

III.5.3.1. Programme de docking moléculaire Surflex-dock

Parmi les programmes de docking moléculaire, nous utilisons le logiciel Surflex-dock pour étudier le mode de liaison et les interactions entre les ligands de petite taille et les macromolécules protéiques, afin de prédire ou d'expliquer l'activité des molécules.

Surflex-dock est un module de docking moléculaire intégré dans le logiciel *System for the Study of Biological and Organic Molecules* (SYBYL). Il utilise une fonction de scoring empirique unique ainsi qu'un moteur de recherche basé sur la similarité moléculaire pour arrimer les molécules de ligand aux sites de liaison des protéines [144].

Ce programme utilise le "protomol" pour représenter la poche de liaison de la protéine et emploie des sondes afin d'analyser l'hydrophobicité de surface, les liaisons hydrogène et les propriétés électrostatiques de la poche protéique, permettant ainsi de générer une image du site actif de la protéine [144].

L'utilisation du logiciel passe par trois étapes [145] :

- Choisir de quelle manière définir le site actif, soit à partir d'un ligand soit à partir du récepteur ;
- Construire la « pseudo-molécule » ;
- Lancer le processus de docking.

Le résultat est donné sous la forme des 10 meilleurs « conformères » au format mol2.

Partie expérimentale

Chapitre IV :
Matériel et méthodes

I. Matériel

I.1. Micro-ordinateurs

Dans notre étude, nous avons utilisé deux micro-ordinateurs pour l'exécution et l'analyse des résultats obtenus. Les caractéristiques de ces ordinateurs sont mentionnées dans le tableau IV.1 :

Tableau IV.1 : Caractéristiques des ordinateurs utilisés.

Micro-ordinateur Caractéristique	Micro-ordinateur 1	Micro-ordinateur 2
Marque	Hp	Lenovo
Mémoire (RAM)	8,00 Go	8,00 GB
Processeur	Intel (R) Core (TM) i3-6006U CPU @ 2,00GHz	AMD A9-9425 RADEON R5, 5 COMPUTE CORES 2C+3G 3,10 GHz
Système d'exploitation	Windows 10	Windows 10
Type de système	64 Bites	64 Bites

I.2. Réseau Internet

C'est une ressource principale permettant de télécharger des structures 3D de protéines et de ligands depuis des bases de données comme la PDB, et d'installer des logiciels spécialisés pour simuler les interactions entre les ligands et les récepteurs.

I.3. Programmes

I.3.1. Surflex-dock 1.3

C'est un logiciel payant parmi les systèmes de docking les plus populaires. Il est rapide et capable de fixer les ligands dans un milieu constitué d'acides aminés avec une bonne précision [146]. Il a été utilisé pour simuler les interactions entre différents complexes enzymatiques, notamment entre l' α -glucosidase et ses inhibiteurs.

I.3.2. OpenBabel-2.0.2

C'est un programme libre qui permet la conversion des fichiers contenant des données ou des structures chimiques d'un format à un autre (pdb, mol2, mol, sdf, smi, etc.) (Figure IV.1). Il est disponible à l'adresse (<http://openbabel.org/>) [147].

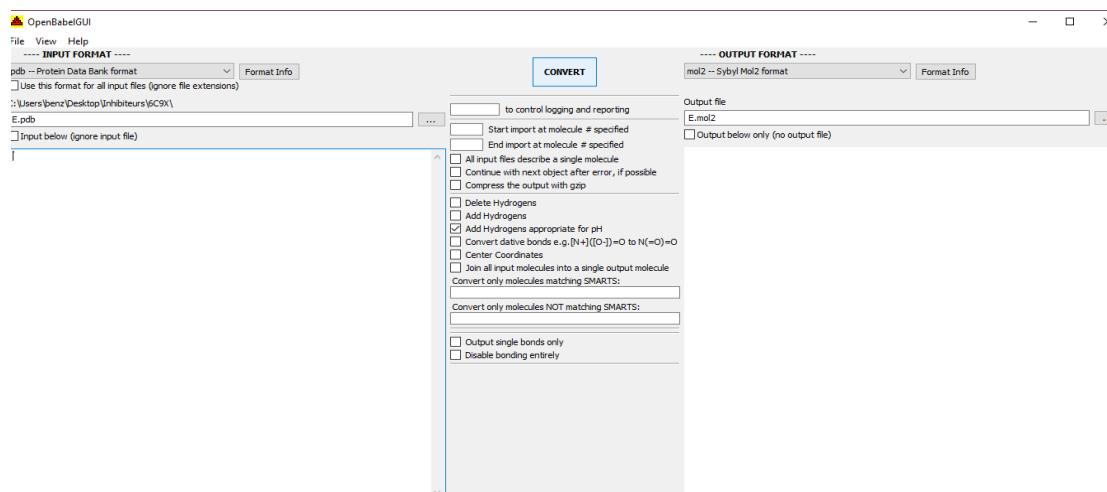


Figure IV.1 : Interface du programme OpenBabel-2.0.2.

I.3.3. Viewer Lite 4.2

Ce programme permet la visualisation des interactions formées entre les différents inhibiteurs et les acides aminés du site actif de l'enzyme étudiée (Figure IV.2). Il est disponible à l'adresse (<http://viewerlite.software.informer.com/4.2/>) [148].

Il a été utilisé pour la visualisation comparative des structures simulées et expérimentales des ligands.

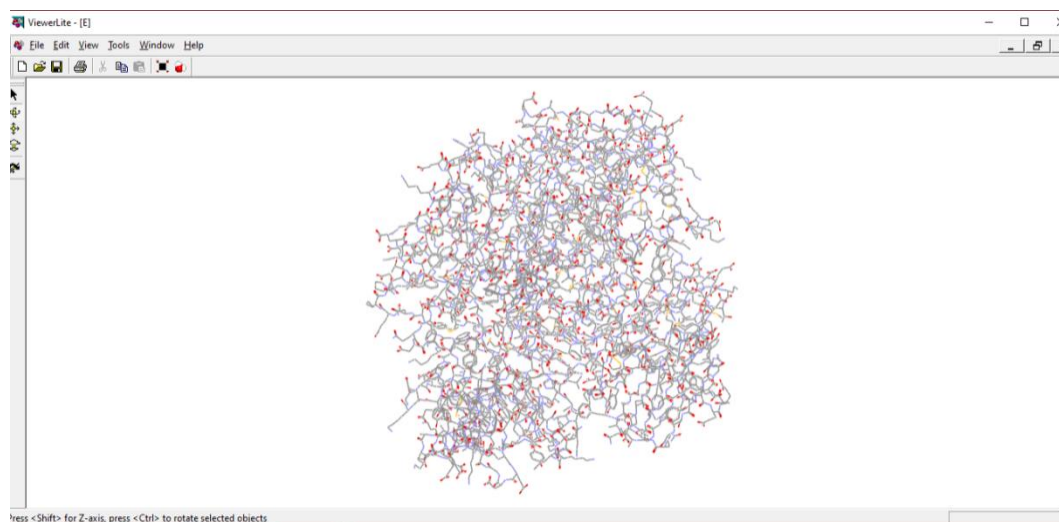


Figure IV.2 : Interface du programme Viewer Lite 4.2.

I.3.4. BIOVIA Discovery Studio Visualiser 2025

Discovery Studio Visualiser est l'un des meilleurs logiciels de simulation et de modélisation utilisé pour prédire la conformation des ligands au site actif du récepteur et analyser leurs interactions avec l'enzyme. Il a été utilisé dans l'étude des interactions car il offre un affichage 3D des structures moléculaires, des résultats d'amarrage, et des outils pour

visualiser les liaisons chimiques (hydrogène, hydrophobe...), mesurer les distances interatomiques et annoter les acides aminés. (Figure IV.3). Il est disponible à l'adresse (<https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>) [149].

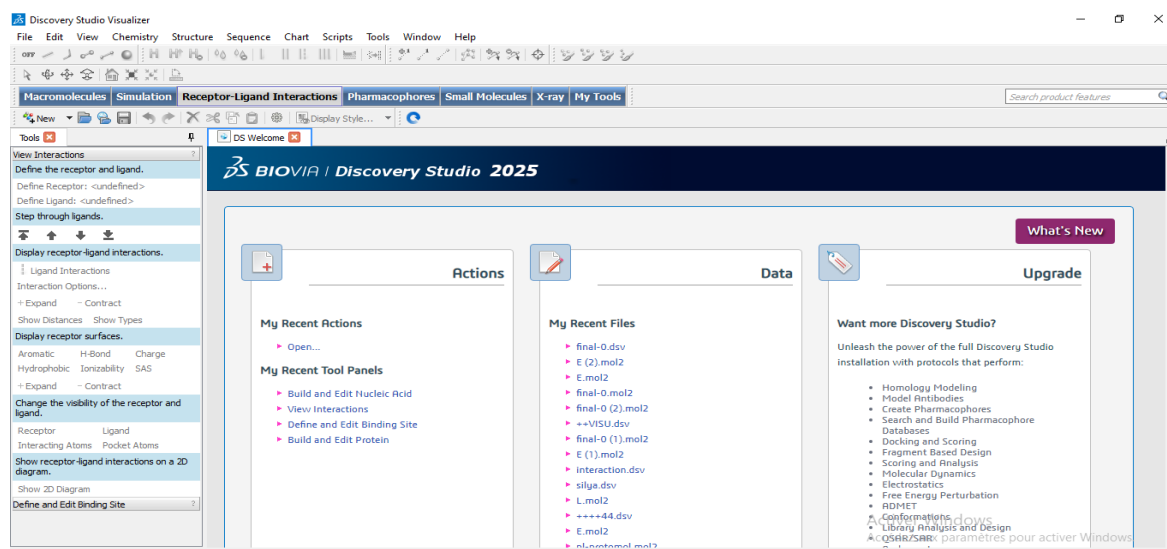


Figure IV.3 : Interface du programme BIOVIA Discovery Studio Visualiser 2025.

I.3.5. Excel 2013

Excel est un tableur électronique qui permet d'effectuer des calculs de manière rapide et précise. Il a été utilisé pour tracer un diagramme et un secteur du *Root-Mean square deviation* (RMSD), ainsi qu'un nuage de points illustrant la relation de corrélation entre la concentration inhibitrice (IC₅₀) et l'affinité calculée, afin de tester la fiabilité du programme Surflex-dock.

I.4. Bases de données

I.4.1. Protein Data Bank

La banque de données protéiques PDB (<http://www.pdb.org/pdb/home>) (Figure IV.4) [150] est une collection mondiale de données sur la structure tridimensionnelle des macromolécules biologiques telles que les protéines et les acides nucléiques. Ces structures sont essentiellement déterminées par la cristallographie aux rayons X, la cryo-microscopie électronique ou par la résonance magnétique nucléaire [151].

En 2025, la PDB contient un total de 233605 structures. Chaque macromolécule est répertoriée dans la PDB par un nom de code arbitraire et est accessible via une interface graphique simple et performante [150]. Elle a été utilisée pour obtenir les structures des complexes protéine-ligand.

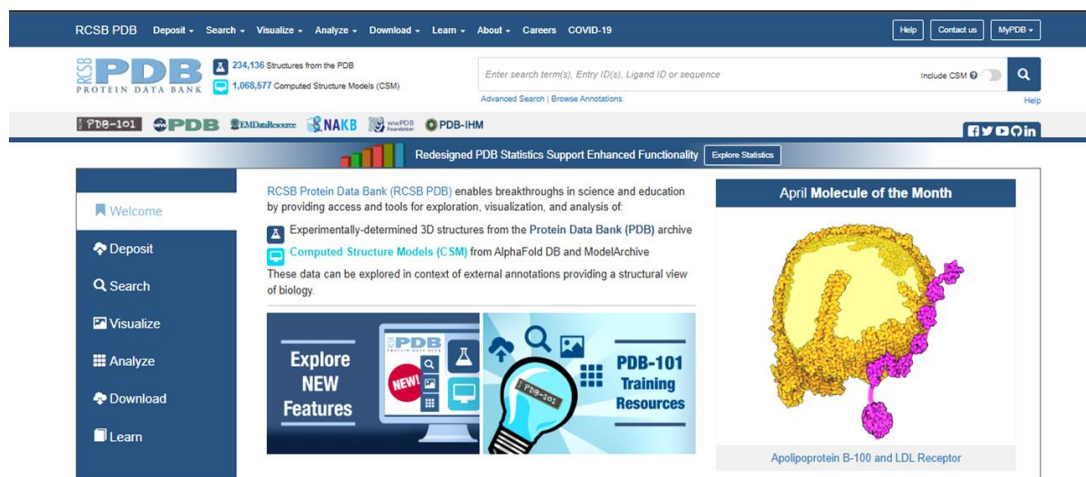


Figure IV.4 : Interface du site de la banque de données PDB [150].

I.4.2. PubChem

La PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) est une banque de données américaine gratuite des molécules chimiques et de leurs activités biologiques (Figure IV.5) [152], gérée par *the National Center for Biotechnology Information* (NCBI). Elle contient plusieurs millions de composés dont les structures chimiques et les propriétés physico-chimiques sont gratuitement accessibles [153]. Cette banque de donnée a été utilisée pour identifier des similaires structuraux de l'inhibiteur de référence.

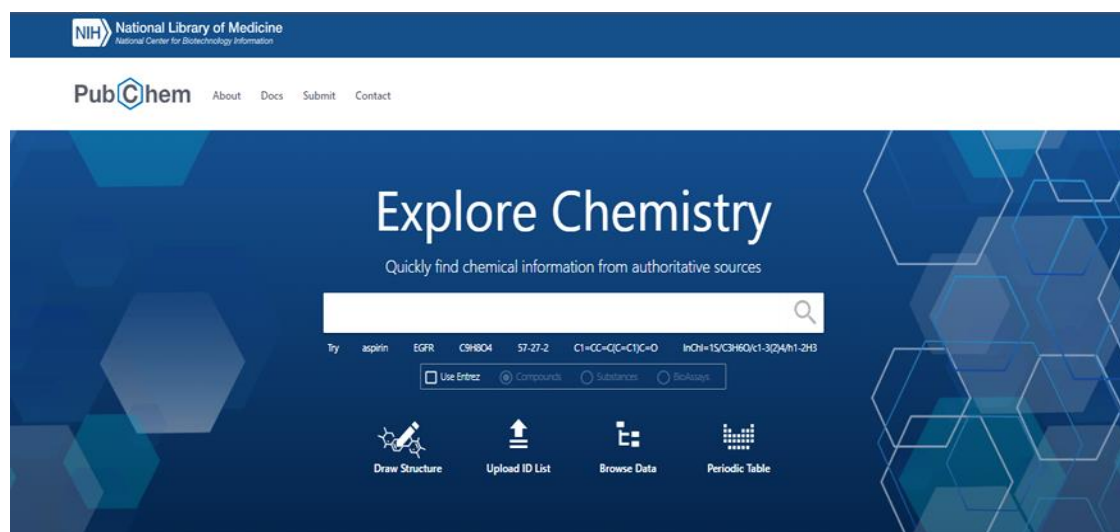


Figure IV.5 : Interface du site de la banque PubChem [152].

I.5. Serveurs

I.5.1. SwissADME

Le serveur web SwissADME (Figure IV.6) est un site gratuit et rapide géré par le *Swiss Institute of Bioinformatics* (SIB) (<http://www.swissadme.ch/>) [154], qui permet de prédire les

propriétés pharmacocinétiques, physicochimiques, le caractère médicamenteux et la compatibilité avec la chimie médicale d'une ou de plusieurs petites molécules pour aider à la découverte de nouveaux médicaments [155]. Il a été utilisé pour déterminer les propriétés physicochimique et pharmacocinétiques des meilleures molécules similaires obtenues par le docking.



Figure IV.6 : Interface du serveur SwissADME [154].

I.5.2. ProTox-3.0

Le serveur Web ProTox-3.0 (Figure IV.7) est un site gratuit (<https://tox.charite.de/protox3/>) [156] permettant de prédire la toxicité des composés chimiques (orale, hépatotoxicité, mutagénicité, etc.) en analysant leur similarité moléculaire avec les doses létales médianes (DL50), ainsi qu'en identifiant des fractions toxiques et des cibles toxicologiques potentielles basées sur des modèles pharmaceutiques [157]. Il a servi à prédire la classe de toxicité attribuée à chaque candidat-médicament.

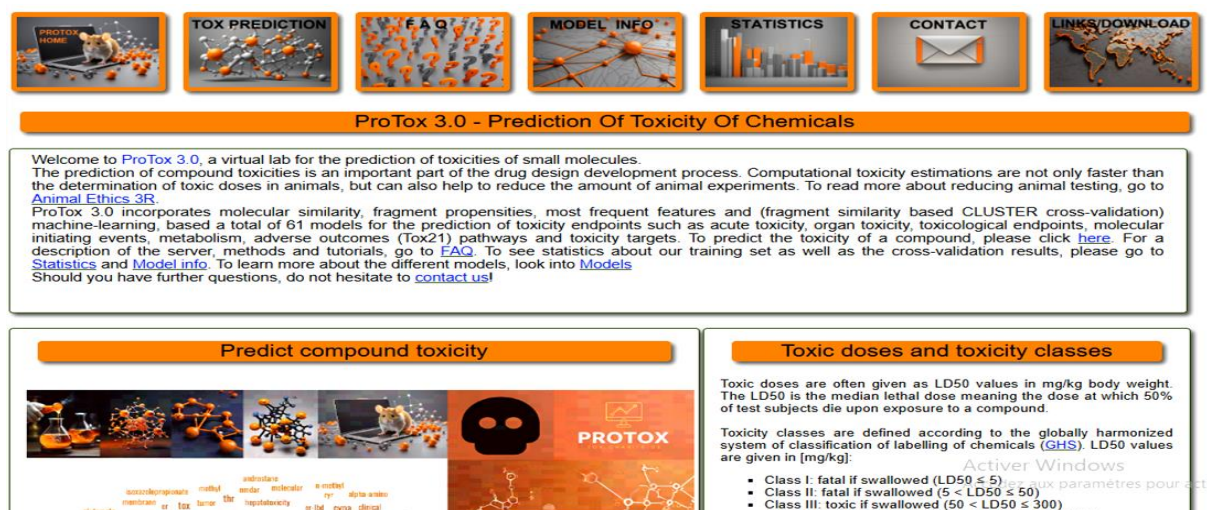


Figure IV.7 : Interface du serveur ProTox-3.0 [156].

II. Méthodes

Ce travail vise à étudier les interactions d'une série de molécules avec la cible enzymatique, à l'aide du docking moléculaire, en utilisant le logiciel Surflex-dock.

II.1. Protocole général du docking moléculaire

II.1.1. Préparation de l'enzyme

1^{ère} étape : téléchargement du complexe enzymatique.

Télécharger le fichier du complexe enzymatique au format .pdb depuis la base de données PDB (www.rcsb.org/pdb), (Figure IV.8).

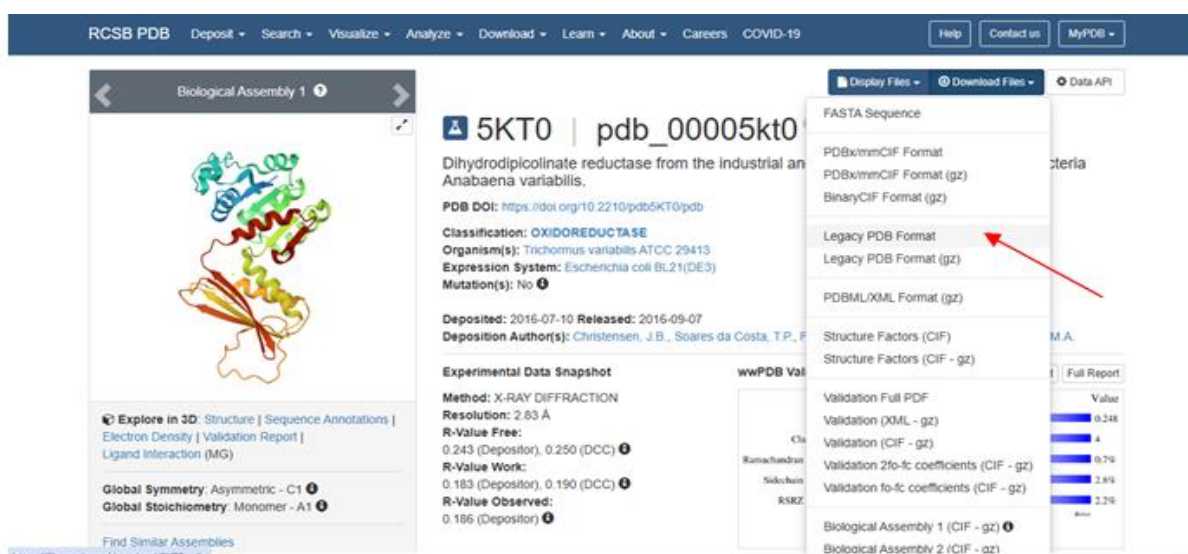


Figure IV.8 : Capture d'écran du téléchargement d'un complexe enzymatique depuis la PDB.

2^{ème} étape : suppression des éléments non nécessaires.

Afin d'obtenir un modèle simplifié de l'enzyme, nous avons d'abord ouvert le fichier .pdb avec WordPad, puis nous avons supprimé les molécules d'eau, les hétéroatomes et les autres chaînes si elles existent (l'enzyme étant constituée uniquement d'une seule chaîne), (Figure IV.9).

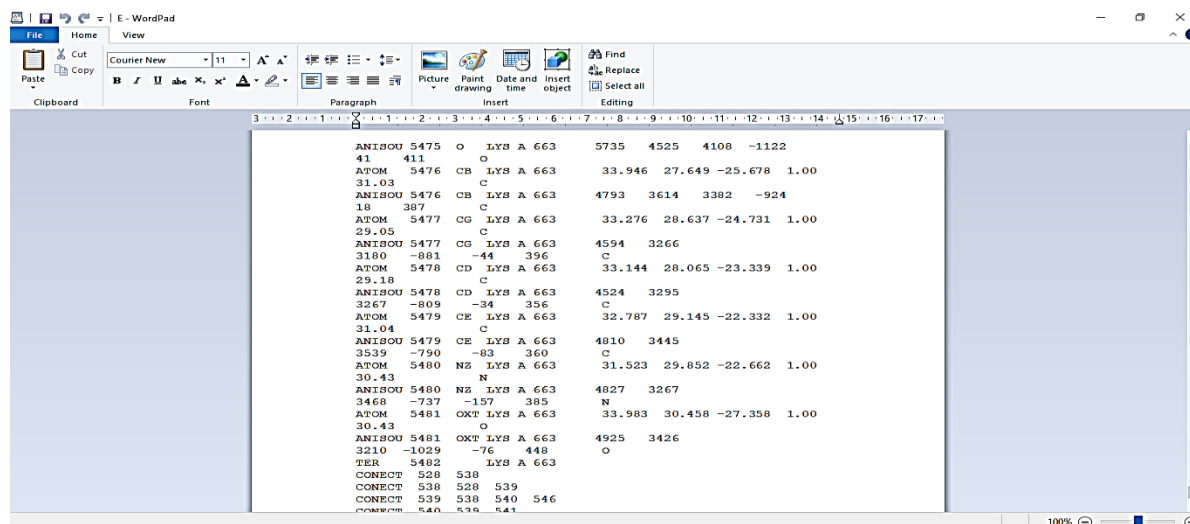


Figure IV.9 : Capture d'écran du fichier .pdb après la suppression des éléments autres que l'enzyme.

3^{ème} étape : conversion au format .mol2.

Enfin, le modèle simplifié a été converti au format .mol2 à l'aide du logiciel Open Babel-2.0.2 en y ajoutant des atomes d'hydrogène (Figure IV.10).

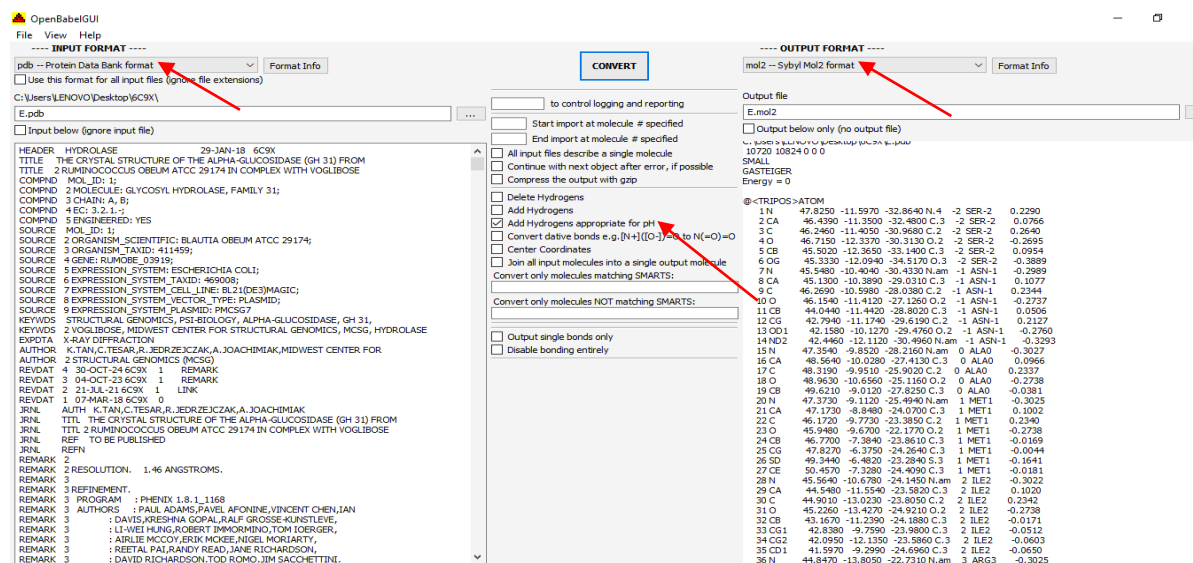


Figure IV.10 : Capture d'écran du processus de conversion de l'enzyme du format .pdb au format .mol2 à l'aide d'OpenBabel-2.0.2.

II.1.2. Préparation du ligand

1^{ère} étape : téléchargement du ligand

Les structures tridimensionnelles des ligands étudiés ont été téléchargées à partir de la base de données PubChem ou PDB sous format .sdf (Figure IV.11).

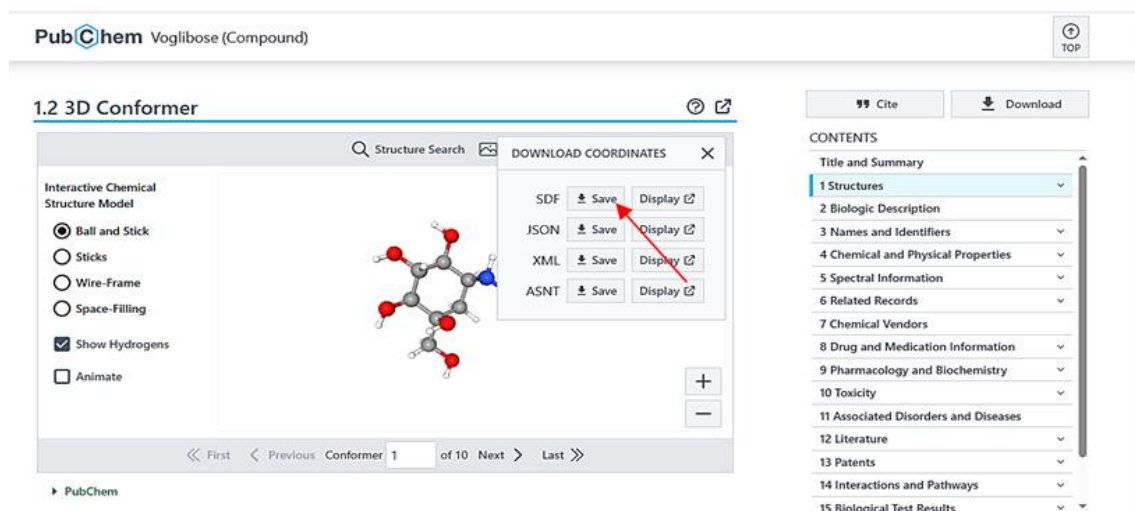


Figure IV.11 : Capture d'écran du téléchargement d'un ligand sous format .sdf depuis PubChem.

2^{ème} étape : Conversion au format .mol2

Les ligands ont été convertis en format .mol2 à l'aide du logiciel Open-Babel-2.0.2 en y ajoutant des atomes d'hydrogène (Figure IV.12).

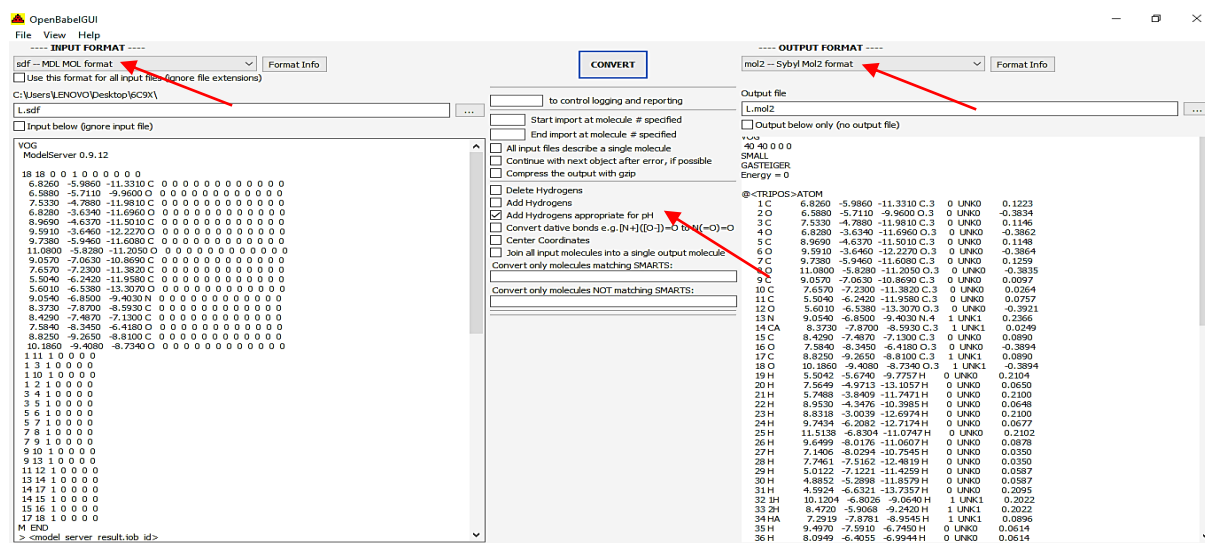


Figure IV.12 : Capture d'écran de la conversion d'un ligand du format .sdf au format .mol2.

II.1.3. Réalisation du docking

Les étapes du docking moléculaire ont été réalisées avec le logiciel Surflex-dock, en suivant le protocole suivant [158] :

1^{ère} étape : génération du protomol

L'identification du site actif se fait par la construction d'une pseudo-molécule, appelée « protomol », à l'aide de la commande suivante :

Surflex-dock proto ligand.mol2 protéine.mol2 pl

2^{ème} étape : docking moléculaire

Cette étape requiert la protéine au format .mol2, le protomol généré précédemment et les ligands également sous format .mol2. Le docking moléculaire avec Surflex-dock permet d'obtenir les dix meilleures conformations de chaque ligand simulé dans le site actif étudié, classées selon leur score (Final-0, Final-1... Final-9) (Figure IV.13).

Les résultats contiennent trois types de scores [159] :

- Le premier est le score d'affinité, qui reflète la force de l'interaction entre le ligand et la protéine.
- Le deuxième, appelé « crash score », évalue le degré d'intrusion inappropriée du ligand dans la protéine, plus ce score est proche de zéro, plus l'interaction est considérée comme favorable.
- Le troisième score, dit « polar score », indique la contribution des interactions polaires dans la liaison entre le ligand et la cible.

Cette étape a été réalisée à l'aide de la commande suivante :

Surflex-dock dock ligand.mol2 pl-protomol.mol2 protéine.mol2

```
nf -4.71] final-0: -2.76 (crash -4.69 (self -4.18))  
final-1: -3.15 (crash -4.50 (self -4.05))  
final-2: -3.28 (crash -4.67 (self -4.16))  
final-3: -3.31 (crash -4.68 (self -4.15))  
final-4: -3.36 (crash -4.06 (self -3.27))  
final-5: -3.37 (crash -4.50 (self -4.03))  
final-6: -3.58 (crash -5.58 (self -5.07))  
final-7: -3.59 (crash -5.69 (self -5.09))  
final-8: -3.63 (crash -5.62 (self -5.12))  
final-9: -3.65 (crash -5.59 (self -5.04))
```

Figure IV.13 : Capture d'écran du résultat du final-0 calculé par Surflex-dock.

II.2. Tests de fiabilité du programme Surflex-dock

L'étude *in silico* de l'inhibition de l' α -glucosidase par docking moléculaire nécessite une évaluation préalable de la performance du programme Surflex-dock par trois tests, le premier est le *Root-Mean-Square Deviation* (RMSD), le deuxième est l'analyse visuelle et le troisième est le coefficient de corrélation linéaire (r).

II.2.1. Test RMSD

L'écart RMSD (Ecart quadratique moyen) permet d'évaluer la distance moyenne entre les paires d'atomes correspondants dans différentes conformations, notamment entre la structure expérimentale d'un ligand et celle prédite dans le complexe ligand-récepteur. Deux conformations sont généralement considérées comme identiques lorsque la valeur du RMSD est inférieure ou égale à 0,3 Å, tandis qu'un RMSD supérieur à 2 Å indique une différence significative entre les conformations comparées [160].

Ce premier test a été réalisé sur 150 complexes tirés de la PDB. Le RMSD pris en compte est celui de la conformation actuelle (Figure IV.14). Leur valeur est obtenue à l'aide de la commande suivante :

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

```
C:\Users\LENOVO\Desktop\2WC4>surflex-dock rms final-0.mol2 1.mol2
Surflex License: C:\sfdocklicense
The Surflex software is the property of Biopharmics LLC.
Surflex licensed to SFDock0036 (Gerhard Vergoten, Univ. Lille) for internal use only.
Rotatable bonds: 12 12
Actual rmsd: 1.728
Heavy atom rmsd: 1.405
Similarity: 0.790
```

Figure IV.14 : Capture d'écran du résultat du RMSD calculé par Surflex-dock.

II.2.2. Analyse visuelle

L'analyse visuelle de la superposition entre le ligand co-cristallisé et le ligand docké (final-0) de la même molécule, réalisée à l'aide du logiciel Surflex-dock, est effectuée avec Viewer Lite 4.2 selon les étapes suivantes.

- Ouvrir le fichier de l'enzyme, du ligand et du final-0 au format .mol2 avec Viewer Lite 4.2 via « File → Open » ;
- Pour différencier ces structures, sélectionner l'enzyme et appliquer « View → Display Style → Stick ». Attribuer ensuite deux couleurs distinctes au ligand et au final-0 pour une meilleure visibilité ;
- Copier la structure du ligand et la coller dans celle de l'enzyme, puis répéter l'opération avec le final-0 en utilisant « Edit → Select All → Copy → Paste » ;
- Visualiser la superposition des ligands co-cristallisés et dockés en fonction de leur RMSD, qui peut être classée dans les intervalles suivants : [0-0,5] Å, [0,5-2] Å et >2 Å.

II.2.3. Coefficient de corrélation linéaire (r)

Le coefficient de corrélation linéaire est une mesure statistique permettant d'évaluer l'intensité de la relation entre deux variables, telles que l'affinité de liaison et l'activité biologique (IC₅₀). Sa valeur est comprise entre -1 et 1, où plus elle est proche de ces extrêmes, plus la relation linéaire est forte [161].

La concentration inhibitrice médiane (IC₅₀) correspond à la quantité d'inhibiteur nécessaire pour réduire 50 % de l'activité enzymatique [162].

Dans le cadre de cette étude, la corrélation entre le score d'affinité issu du docking moléculaire et l'activité biologique (IC₅₀) a été analysée à partir de 40 complexes enzyme-inhibiteur extraits de la base de données PDB. Le critère principal de sélection de ces complexes a été la disponibilité des valeurs expérimentales d'IC₅₀.

II.3. Etude des interactions intervenant dans l'inhibition de l'alpha-glucosidase

II.3.1. Choix du complexe

Le choix du complexe s'effectue selon deux critères principaux.

- **La résolution de la structure cristallographique** : La résolution de la protéine, exprimée en angströms (Å), est un indicateur de la qualité du modèle cristallographique utilisé. Une résolution proche de 1 Å permet de distinguer les atomes, y compris les hydrogènes, avec une grande précision. En revanche, une résolution de l'ordre de 6 Å ne permet de distinguer que des structures secondaires larges [163].

- **La présence d'un ligand** : Celle-ci permet de localiser précisément le site actif de l'enzyme. Une fois ce site identifié, les inhibiteurs y sont dockés afin d'évaluer leur interaction avec la cible enzymatique.

Nous avons choisi l'enzyme α -glucosidase sous le code d'accès 6C9X [164]. Sa structure tridimensionnelle, composée de deux chaînes (A et B) a été obtenue par diffraction aux rayons X avec une résolution de 1,46 Å et en présence du voglibose comme inhibiteur (Figure V.15) [150].

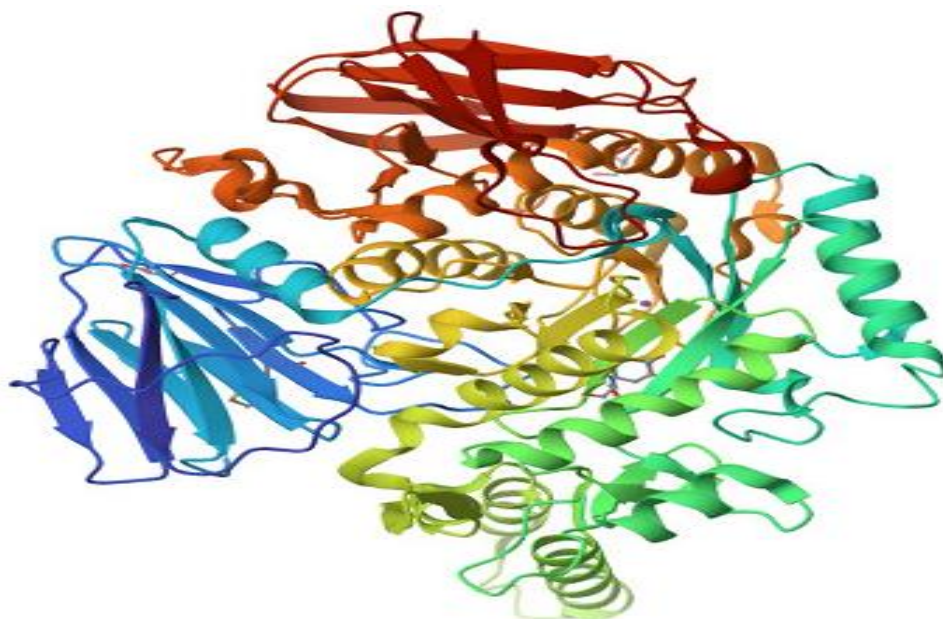


Figure IV.15 : Structure cristallographique de l' α -glucosidase (famille GH31) de *Ruminococcus Obeum* ATCC 29174 en complexe avec le voglibose (6C9X) [150].

II.3.2. Recherche de nouveaux inhibiteurs

II.3.2.1. Sélection de l'inhibiteur de référence

Nous avons réalisé le docking d'un ensemble d'inhibiteurs connus dans la littérature au niveau du site actif de l'enzyme, puis calculé le score d'affinité pour chacune de ces molécules. L'inhibiteur présentant le score d'affinité le plus élevé, a été sélectionné comme inhibiteur de référence. À partir de ce composé, nous avons recherché des structures similaires afin d'identifier des composés présentant des scores d'affinité égaux ou supérieurs à celui-ci.

II.3.2.2. Criblage virtuel « ligand-based »

L'approche dite « *Ligand-Based Virtual Screening* » (LBVS) repose sur la disponibilité d'un nombre suffisant d'informations concernant une ou plusieurs molécules actives de

référence. Elle vise à identifier des composés susceptibles de présenter des profils d'activité similaires, ainsi qu'une structure comparable à celle d'un ligand connu, actif sur une cible thérapeutique donnée [165].

La banque de données PubChem a été utilisée pour identifier des structures similaires à l'inhibiteur de référence en suivant ces étapes :

1. Accéder à PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) et rechercher le nom de l'inhibiteur de référence ;
2. Sélectionner l'option « Recherche de structures similaires » ;
3. Ajuster le pourcentage de similarité à 85 % via les paramètres. (cela permet d'obtenir 309 structures dans notre cas) (Figure IV.16) ;
4. Télécharger les structures en conformation 3D au format .sdf, en éliminant les doublons et celles sans conformation 3D. (Il ne reste alors que 224 structures). (Figure IV.17) ;
5. Effectuer un docking de ces structures avec le site actif de l'enzyme 6C9X et calculer leur score d'affinité ;
6. Sélectionner celles dont l'affinité est égale ou supérieure à celle de l'inhibiteur de référence ;
7. Analyser leurs interactions avec le site actif de l'enzyme à l'aide du logiciel Biovia Discovery Studio 2025.

PubChem Structure du CID444020

Identité (1) **Similarité (309)** Structure (190) Superstructure (> 1 000) Similarité 3D (37) Paramètres

SEUIL DE TANIMOTO 85 %

1% 100%

Réinitialiser les paramètres par défaut

Recherche de similarité bidimensionnelle basée sur l'empreinte digitale Tanimoto.

309 résultats Filtres TRIER PAR Pertinence Télécharger

voglibose; 83480-29-9; Basen; Glustat; Voglibosa; ...

Composé CID : 444020

MF : C₁₀H₂₁NO₇ Poids moléculaire : 267,28 g/mol

Nom IUPAC : (1S,2S,3R,4S,5S)-5-(1,3-dihydroxypropan-2-ylamino)-1-(hydroxyméthyl)cyclohexane-1,2,3,4-térol

SOURIRES : C1[C@@H]([C@@H]([C@H]([C@@H]([C@H]1(CO)O)O)O)NC(CO)CO

ACTIONS SUR LES RÉSULTATS AVEC LE TYPE D'ID : Composés

Appuyez pour entrer

Enregistrer pour plus tard

Figure IV.16 : Capture d'écran de l'ajustement du seuil de similarité à 85 %.

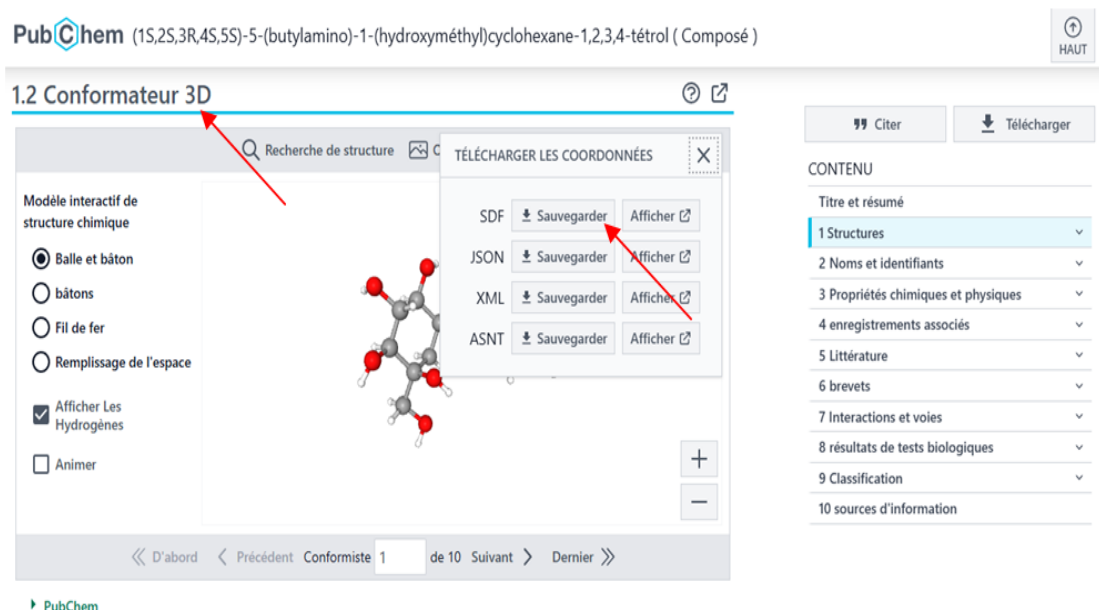


Figure IV.17 : Capture d'écran du processus de téléchargement des structures 3D des similaires de l'inhibiteur de référence au format .sdf.

II.3.2.3. Visualisation des interactions des inhibiteurs choisis avec le site actif de l'enzyme

1. Ouvrir le fichier de l'enzyme et du final-0 au format .mol2 dans Biovia Discovery Studio 2025 via « File → Open » ;
2. Coller la structure du final-0 dans celle de la protéine pour établir des liaisons avec le site actif via « Edit → Select All → Copy → Paste » ;
3. Accéder à « Non-bond interactions » et choisir « Ligand interactions » ;
4. Pour distinguer la protéine du ligand, sélectionner la structure de la protéine, aller dans « Display Style » et choisir « Line », puis sélectionner le ligand et choisir « Stick » ;
5. Faire un clic droit, puis aller dans « Labels → Add → Object → AminoAcid → Ok » pour afficher les acides aminés impliqués dans l'interaction ;
6. En bas de la fenêtre, cliquer sur « Non-bond » pour afficher le tableau récapitulant toutes les liaisons établies entre les acides aminés du site actif et le final-0.

II.4. Prédiction de la similarité médicamenteuse "*drug likeness*"

Le concept « *drug likeness* » est largement utilisé en *drug design*, pour filtrer les composés peu susceptibles de devenir des médicaments. Il repose sur un équilibre complexe de propriétés pharmacocinétiques et physico-chimiques qui influencent le comportement des molécules dans

un organisme vivant. Cela repose sur des règles pour délimiter l'espace chimique des composés proches des médicaments, notamment la biodisponibilité. Parmi ces critères, les plus utilisés sont la règle de *Lipinski* et celle de *Veber* [166, 167].

II.4.1. Propriétés physicochimiques

II.4.1.1. Règle de *Lipinski*

Selon cette règle, un composé a de fortes chances d'être administré par voie orale s'il respecte au moins 2 des 4 critères suivants [168]:

1. Un poids moléculaire inférieur à 500 Da.
2. Un coefficient de partition (log P) compris entre -2 et 5 (<5).
3. Un nombre de donneurs de ponts hydrogène (OH et NH) inférieur à 5.
4. Un nombre d'accepteurs de ponts hydrogène (O et N) inférieur à 10.

II.4.1.2. Règle de *Veber*

Il est bien connu qu'une biodisponibilité orale élevée est un facteur important pour le développement de molécules bioactives en tant qu'agents thérapeutiques. La réduction de la flexibilité moléculaire (mesurée par le nombre de liaisons rotatives) et la faible surface polaire sont des prédicateurs importants de la bonne biodisponibilité orale identifiés par *Veber et al* [169].

1. Le nombre de liaisons à libre rotation (FRB) ≤ 10 .
2. La surface polaire de la molécule (PSA) $\leq 140 \text{ \AA}^2$.

II.4.2. Propriétés pharmacocinétiques

II.4.2.1. Absorption gastro-intestinale

L'absorption GI désigne le processus par lequel un composé traverse la barrière gastrique pour atteindre la circulation sanguine. Ce paramètre implique trois mécanismes : la diffusion facilitée, la diffusion passive et le transport actif [170].

II.4.2.2. La perméabilité de la barrière hémato-encéphalique

La barrière hémato-encéphalique (BHE) joue un rôle crucial dans la protection du système nerveux central en limitant l'accès des substances sanguines aux tissus cérébraux. Elle bloque l'entrée des grandes molécules plus grosses et limite celle des petites, tout en permettant le transport sélectif des molécules solubles dans l'eau et des lipides [171].

II.4.2.3. L'inhibition des Cytochromes P450

Les Cytochromes P450 sont des enzymes hépatiques impliquées dans le métabolisme des substrats endogènes ou exogènes, notamment des médicaments. Parmi les principaux isoformes : CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4. Elles jouent un rôle clé dans la production d'énergie cellulaire en participant à la chaîne respiratoire et à la synthèse de l'ATP [172, 173]. Ces enzymes détoxifient l'organisme et activent certains pro-médicaments par oxydation. Leur inhibition peut entraîner des interactions médicamenteuses complexes ou des modifications du flux de substrat ou de métabolite [174].

II.4.3. Profil ADME-Tox

L'acronyme ADME-Tox regroupe les notions d'absorption, distribution, métabolisme, excrétion et toxicité (Figure IV.18), qui permettent de décrire le comportement d'une molécule bioactive au sein de l'organisme. Les filtres ADME-Tox sont utilisés en amont des tests de criblage pour évaluer ces propriétés, afin de sélectionner les composés les plus prometteurs au sein d'une chimiothèque [175].

II.4.3.1. Absorption

L'absorption est l'incorporation d'une substance par l'organisme à travers les membranes cellulaires par diffusion passive dans le tractus gastro-intestinal, influencée par des facteurs physiologiques, physicochimiques et de formulation [175, 176].

II.4.3.2. Distribution

La distribution est la capacité du médicament à franchir les barrières membranaires qui séparent les différents compartiments de l'organisme soit par diffusion passive, soit par l'action de transporteur [177].

II.4.3.3. Métabolisme

Le métabolisme désigne la biotransformation du médicament par des systèmes enzymatiques, principalement dans le foie au niveau des microsomes. D'autres tissus comme la peau, les poumons, les reins et les intestins peuvent également contribuer à ce processus [177].

II.4.3.4. Elimination

L'élimination correspond au volume de plasma contenant la quantité de médicament éliminée par unité de temps [177], principalement par métabolisme et excrétion, notamment via

les voies rénale (urine), biliaire (sels biliaires), la peau (sueur) et les poumons (échange gazeux) [178].

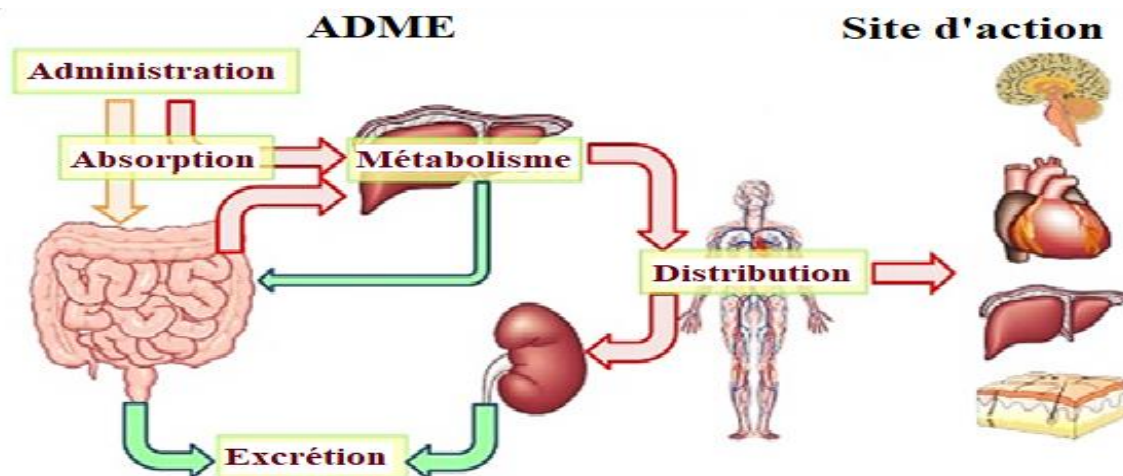


Figure IV.18 : Schéma général du devenir du médicament dans l'organisme [179].

Afin d'obtenir ces données, nous avons utilisé le serveur SwissADME. La procédure est la suivante (Figure IV.19) :

1. Accéder au serveur SwissADME via l'URL : <http://www.swissadme.ch> et choisir l'icône "SwissADME" ;
2. Saisir le code *Simplified Molecular Input Line Entry System* (SMILE) des molécules à analyser dans l'espace dédié ;
3. Cliquer sur l'icône "RUN!" pour lancer l'analyse.

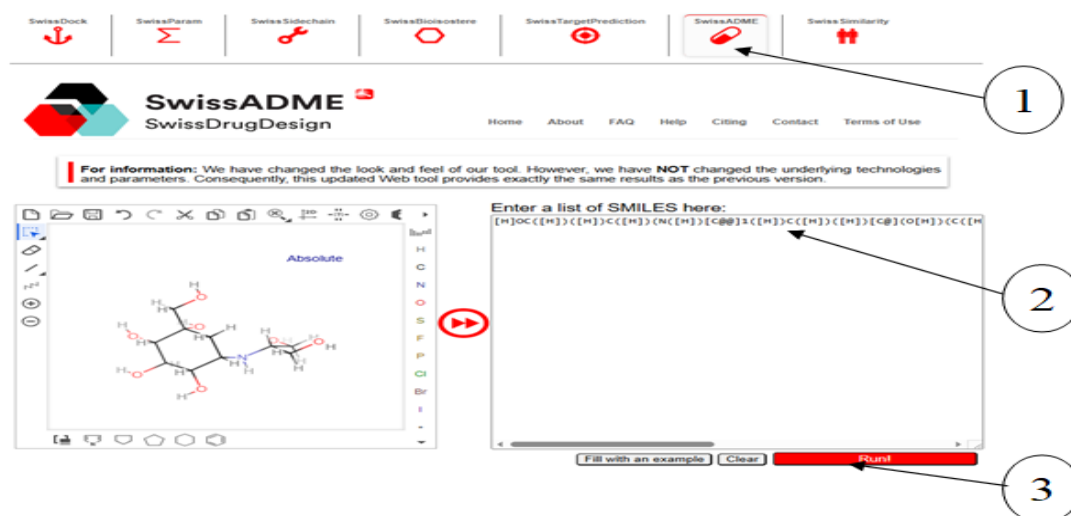


Figure IV.19 : Capture d'écran illustrant le protocole suivi pour obtenir les propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques des molécules.

Une fois le traitement terminé, le serveur fournit un ensemble de données incluant l'absorption, la perméabilité, le métabolisme, ainsi que d'autres critères tels que ceux de *Lipinski* et *Veber* [154] permettant une évaluation approfondie du potentiel pharmacologique des composés (Figure IV.20).

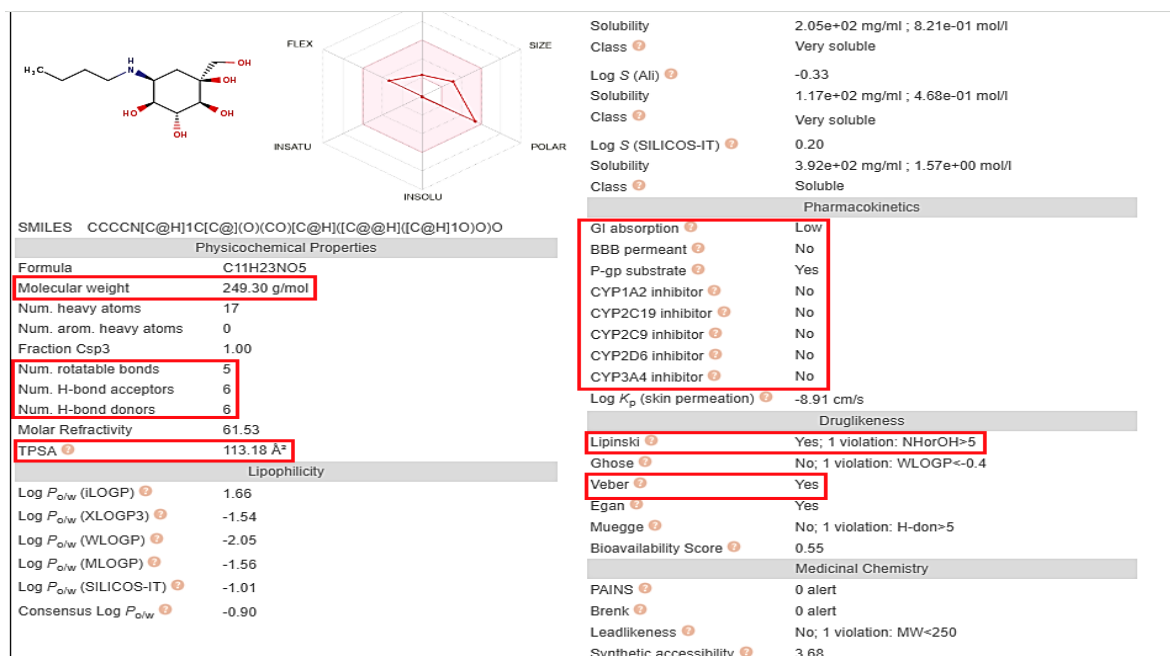


Figure IV.20 : Capture d'écran illustrant les résultats générés par SwissADME pour l'analyse des propriétés d'une molécule donnée.

II.4.3.5. Toxicité

La toxicité désigne la mesure du degré de nocivité d'un composé pour un organisme vivant. Elle peut affecter l'organisme entier, un groupe cellulaire (cytotoxicité) ou un organe particulier (organotoxicité) [177, 180].

L'étude de la toxicité repose sur des essais pharmacologiques pour déterminer cette nocivité afin de réglementer l'utilisation de la substance en fonction de plusieurs paramètres, notamment le mode d'administration [181]. Elle peut être classifiée selon l'organe affecté ou ciblé (hépatotoxicité, néphrotoxicité, cardiotoxicité, etc.) ou selon le mécanisme (génotoxicité, mutagénicité, carcinogénicité, etc.) [182]

Afin de prédire la toxicité des candidats-médicaments, nous utilisons le serveur ProTox-3.0. Le processus suit les étapes suivantes (Figure IV.21) :

1. Accéder au serveur ProTox-3.0 via l'URL (http://tox.charite.de/prottox_3/) puis sélectionner l'icône "TOX PREDICTION" pour commencer le processus de prédiction.

2. Entrer le SMILE canonique des molécules à analyser dans l'espace prévu à cet effet sous le champ "Canonical smiles".
3. Cliquer sur "Start Tox Prediction" pour initier l'analyse et obtenir les résultats.

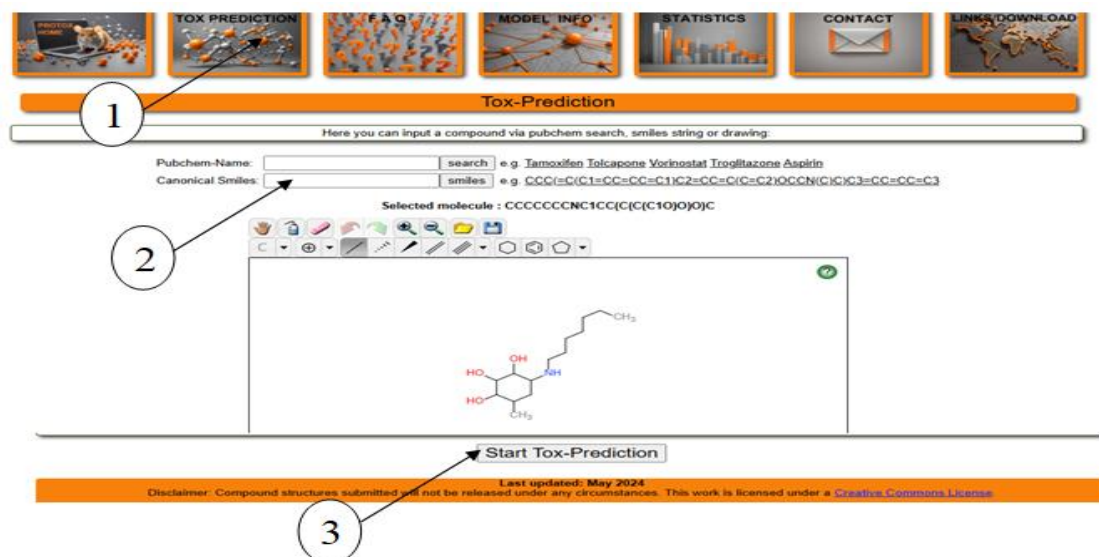


Figure IV.21 : Capture d'écran du protocole suivi pour évaluer la toxicité des molécules à l'aide du serveur ProTox-3.0.

Une fois l'analyse terminée, les résultats donnent des informations sur la valeur de DL50 (dose létale médiane) ainsi que la classe de toxicité (Figure IV.22).

Les doses toxiques sont souvent exprimées en valeurs de DL50. Elles correspondent à la dose à laquelle 50 % des sujets testés meurent après exposition à un composé [183].

Les classes de toxicité sont définies selon le système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (SGH). Les valeurs de DL50 sont données en [mg/kg] [183] :

- **Classe I** : mortelle en cas d'ingestion ($DL50 \leq 5$).
- **Classe II** : mortelle en cas d'ingestion ($5 < DL50 \leq 50$).
- **Classe III** : toxique en cas d'ingestion ($50 < DL50 \leq 300$).
- **Classe IV** : nocive en cas d'ingestion ($300 < DL50 \leq 2000$).
- **Classe V** : peut-être nocive en cas d'ingestion ($2000 < DL50 \leq 5000$).
- **Classe VI** : non toxique ($DL50 > 5000$).

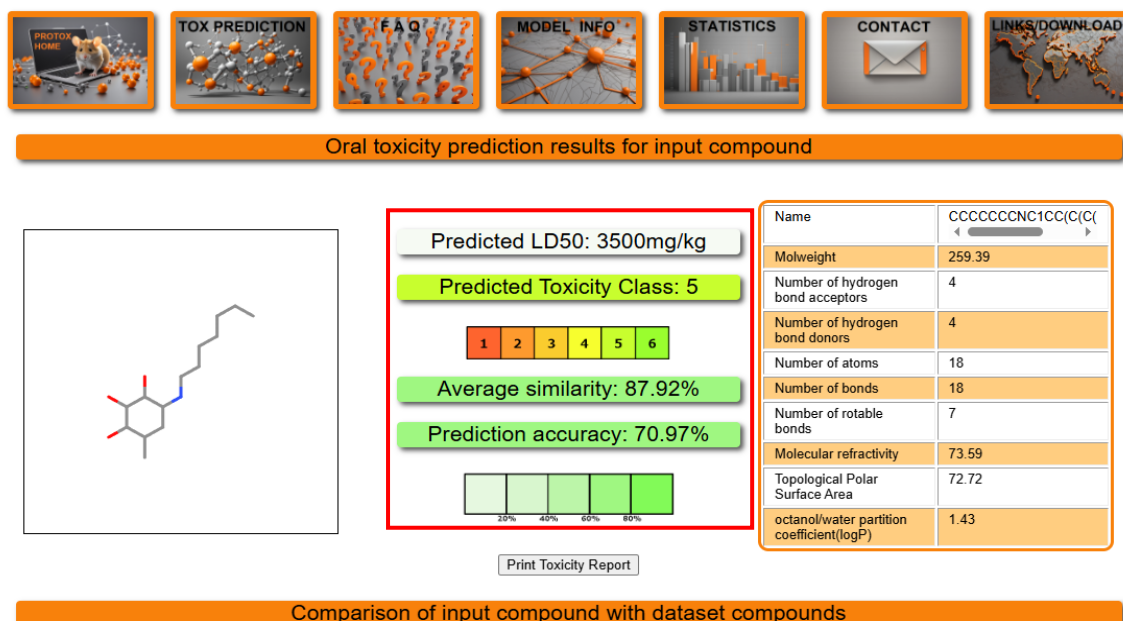


Figure IV.22 : Capture d'écran des résultats de prédiction de toxicité générés par le serveur ProTox-3.0.

Chapitre V :

Résultats et discussion

I. Tests de fiabilité du programme Surflex-dock

Afin de vérifier la fiabilité du programme Surflex-dock nous avons appliqué trois tests :

- Test RMSD (*Root-Mean Square Deviation*)
- Analyse visuelle
- Coefficient de corrélation linéaire (r)

I.1. Test RMSD

Le RMSD correspond à la moyenne de la déviation de chacun des atomes du ligand [184]. La prédiction du mode d'interaction consiste à déterminer le positionnement correct du ligand par rapport à son récepteur. La capacité d'un programme à réussir ce travail est habituellement jugée au moyen de la déviation quadratique moyenne ou RMSD entre la position du ligand du complexe cristallographique et celles des ligands amarrés par le programme de docking moléculaire [185].

Il est considéré que les meilleurs protocoles de docking génèrent des valeurs RMSD inférieure à 2 Å, cette valeur est un seuil au-dessus duquel la précision du positionnement est jugée mauvaise, entraînant l'invalidation du protocole [186].

La méthode d'évaluation de la capacité d'un programme de docking à reproduire avec précision les structures cristallographiques repose sur des tests effectués à partir de plusieurs centaines de complexes protéine-ligand cristallisés [184,187]. De ce fait, ce test a été effectué sur le programme Surflex-dock sur un ensemble de 150 complexes protéine-ligand choisis aléatoirement, incluant des complexes d' α -glucosidase ainsi que d'autres enzymes. Les structures ont été téléchargées depuis la *Protein Data Bank* au format .pdb, puis converties au format .mol2 grâce au programme Open Babel 2.0.2. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau V.1, le graphe V.I et le graphe V.2.

Tableau V.1 : Liste des 150 complexes protéine-ligand analysés pour évaluer la fiabilité du programme Surflex-dock via le test du RMSD.

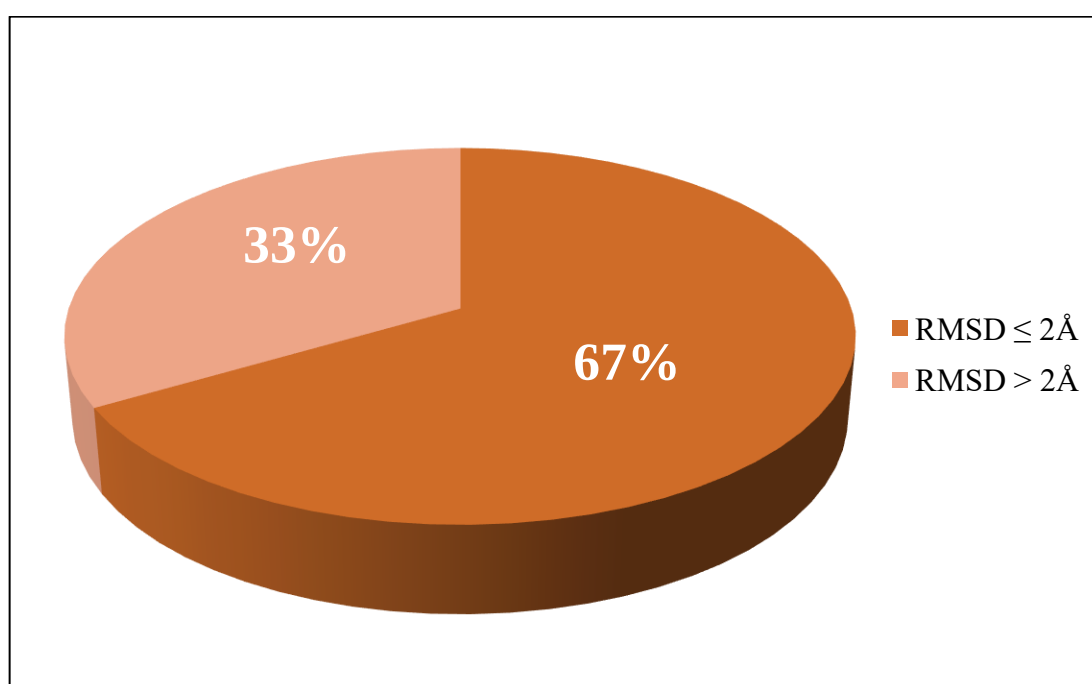
Code de l'enzyme	Code de ligand	RMSD (Å)	Code de l'enzyme	Code de ligand	RMSD(Å)
2QMJ	NAG	2.985	3A4A	GLC	0.768
3L4U	DSK	1.994	3AHV	MES	1.785

3L4T	BJ1	0.627	3WBE	GLC	4.432
3L4X	NR3	1.923	3GNR	G2F	4.455
3L4Y	NR4	1.452	3AXI	GLC	3.681
8RDG	NAD	0.530	2JKE	NOJ	1.652
5WTZ	NAD	2.289	2JKP	CTS	0.247
4XZJ	NAD	1.726	3WBA	GLC	2.893
3VST	TRS	2.980	4HZ8	BGC	0.866
8QT3	NAD	0.329	3SCO	MES	2.022
6MEB	NAD	2.907	3SCS	MES	2.487
1Q1Y	BB2	1.246	2E4O	LGC	2.105
2AI8	SB7	0.879	3GNP	SOG	0.951
3E3U	NVC	0.580	3WY2	BGC	3.528
3STR	3LI	1.566	4GLX	0XS	0.899
1G2A	BB2	1.358	5OSS	AEZ	0.529
2AIA	SB8	3.808	1V08	NTZ	0.937
3SVJ	4LI	1.452	2CBV	CGB	0.601
3SW8	5LI	0.565	2CBU	CTS	0.726
3U04	BB2	1.498	2JAL	YLL	4.371
3U7K	MDB	1.847	3VIG	EPE	0.914
4DR9	BB2	1.391	3WCZ	NOJ	0.498
5I2B	BB2	0.940	2WC4	AMF	1.728
5JF8	PN3	4.816	4XQM	MAN	0.752
5T8Z	BB2	1.142	2H12	CMX	2.380
5VCP	BB2	1.766	2J7B	NTZ	1.071
6OW7	N9Y	0.760	3XIS	XLS	4.230
8OFE	VLK	1.079	4MOF	FDA	0.861
1JKB	NO3	2.935	2E2O	BGC	0.554
1W2T	CIT	3.993	1UWT	GTL	0.754
1BV3	HGB	0.401	1CVZ	C48	4.464
1C1H	MMP	1.321	2P7U	D1R	1.592
1D7U	LCS	2.521	3IUT	KB2	1.755
1DVJ	UP6	1.126	1ME4	T10	1.130
1F74	NAY	1.580	1EWP	0I5	1.006

1F7B	NAV	2.990	1F2A	VS2	3.926
1FW9	PHB	1.599	3I06	QL2	3.487
1FWN	PEP	4.811	2EEK	BEN	1.703
1G1B	PHB	1.030	1AZ8	IN4	0.845
1G45	FSB	0.385	8FJZ	Y3I	0.638
1G46	F2B	0.419	2OXY	K17	4.629
1G48	F6B	3.581	1E19	ADP	0.916
1G4J	FFB	2.379	7SIU	9ID	0.596
1G4O	BSB	1.580	1GQY	ACP	1.804
1G52	F2B	4.909	3KXG	K6X	1.958
1GTZ	DHK	1.064	6QS5	JGB	1.716
1GZG	LAF	4.047	1BD0	IN5	0.982
1IF4	FBS	1.602	3Q12	PAF	0.548
1I9O	IOC	2.711	1D7I	DSS	3.470
1JCX	PAI	3.190	1E59	VO3	1.900
1JD0	AZM	3.765	1EJJ	3PG	3.865
1KM0	UP6	3.147	5IBY	LPA	1.875
1L6S	DSB	0.805	5JIB	OIA	1.245
1LC7	TPO	4.294	4I6A	HMG	4.844
6EGR	PLP	1.497	4I6W	1CO	2.168
1LOL	XMP	0.086	5FEU	NAP	0.684
1LOQ	U5P	2.561	3SR5	Q12	2.211
1LOR	BMP	1.455	6DRS	H8A	0.626
1LOS	UP6	0.808	3ZM6	2GN	0.921
1LRO	PEP	3.884	2A4F	AAU	3.815
1OAB	PEP	3.961	2O4P	TPV	0.492
1OFO	PGA	4.173	6OGR	7OA	0.815
7NCZ	BTB	0.829	4M81	PNW	4.269
1NBU	PH2	1.194	8DGY	SD6	1.471
7O6H	MAV	3.823	3MPM	5LK	2.810
7T29	AMP	0.569	1QPC	ANP	1.845
4IMG	NGF	1.865	5FPO	10L	3.654
3NF8	CDQ	1.832	5BST	4UU	1.340

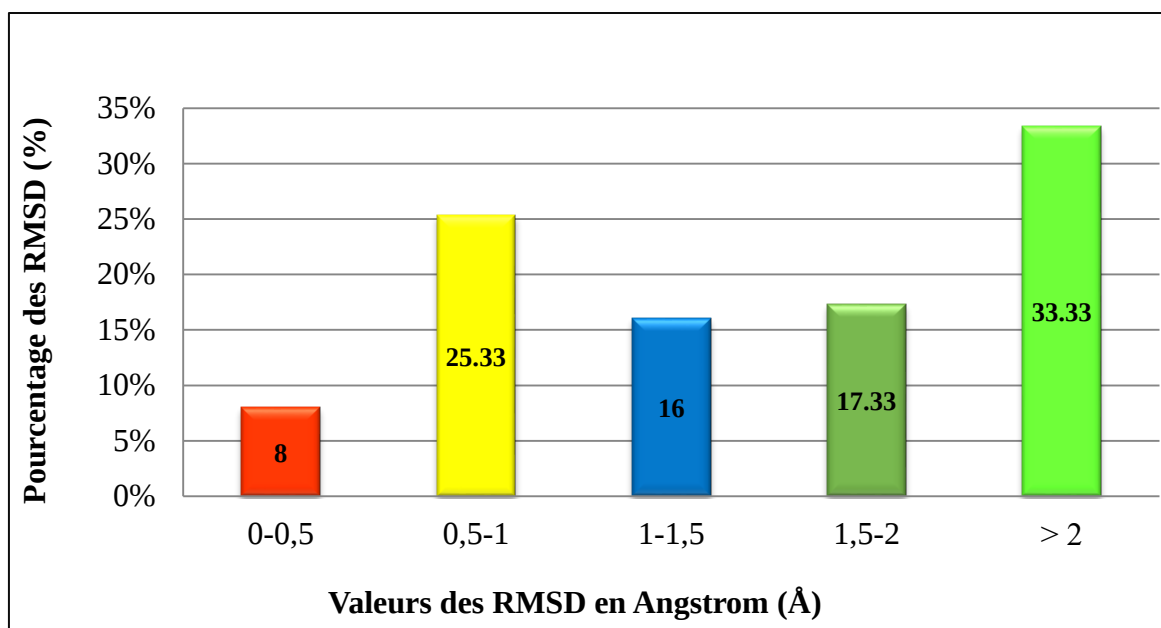
5X2Z	3LM	1.104	2DEQ	BT5	0.413
1F73	HMN	1.847	3RUX	BS5	0.522
7OLI	8HG	0.411	1WPY	BTN	0.990
3WQD	PLP	4.356	2E41	BTX	0.877
4PB4	PLP	1.988	1BSU	4UV	1.201
4OMA	LCS	1.575	5IDH	SH6	1.139
8V9P	YQK	0.396	4XTY	44L	0.376

Le graphique suivant présente les résultats du test RMSD sous forme de pourcentage (%), répartis en deux intervalles : $> 2 \text{ \AA}$ et $\leq 2 \text{ \AA}$.



Graphe V.1 : Résultats en % des valeurs de RMSD ($\text{\AA}$) obtenus par Surflex-dock pour deux intervalles distincts.

Dans le deuxième graphique, les résultats sont exprimés en pourcentage (%), répartis sur différents intervalles de RMSD et représentés par des couleurs distinctes.



Graphe V.2 : Résultats en % des valeurs de RMSD (Å) obtenus par Surflex-dock selon différents intervalles.

Les résultats du graphe V.1, qui présente les pourcentages obtenus par Surflex-dock à deux intervalles de RMSD (Å), montrent que 100 complexes présentent un RMSD inférieur ou égal à 2 Å, soit 67% des cas, tandis que seulement 50 complexes présentent un RMSD supérieur à 2 Å, représentant 33% des cas.

Quant au graphe V.2, qui illustre les résultats en pourcentage obtenus par Surflex-dock selon divers intervalles de RMSD, il montre que la majorité des valeurs inférieures ou égales à 2 Å se situent dans l'intervalle [0,5 Å – 1 Å], avec un pourcentage de 25,33 % sur un total de 67%.

Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par Teniou S. (2012), où 134 complexes protéine-ligand ont été dockés par Surflex-dock. Parmi eux, 85,8% ont présenté un RMSD inférieur ou égal à 2 Å [158]. De même, Boucherit et al. (2014) ont rapporté que 66 % des 144 complexes protéine-ligand étudiés avaient un $\text{RMSD} \leq 2$ Å, avec une concentration majeure des résultats dans l'intervalle [0,5–1 Å] [188]. Par ailleurs, l'étude de Zaheer-ul-Haq *et al.* (2010), comparant six logiciels de docking (FRED, GOLD, MOE, AutoDock, FlexX et Surflex-dock), a montré que Surflex-dock se classe deuxième en termes de précision selon les valeurs de RMSD [189].

Ces données confirment que Surflex-dock est un logiciel performant et fiable pour réaliser les études ultérieures par docking moléculaire.

I.2. Analyse visuelle

L'analyse visuelle par Viewer Lite 4.2 faisant suite au test RMSD est aussi une étape essentielle pour juger la performance du programme Surflex-dock. Elle permet de visualiser les résultats décrits par la valeur numérique RMSD [170].

A cet effet, nous avons sélectionné trois complexes protéine-ligand de la PDB (tableau V.2), un avec une bonne valeur de RMSD : 0.329 Å (Figure V.1), un autre avec une valeur intermédiaire de RMSD : 1.988 Å (Figure V.2), et un dernier avec un RMSD le moins favorable 4.844 Å (Figure V.3) afin de comparer la conformation expérimentale issue de la PDB avec celle calculée par le programme Surflex-dock en visualisant leurs superpositions.

Tableau V.2 : Valeurs du RMSD des trois complexes protéine-ligand choisis.

Code de l'enzyme	Code de ligand	RMSD (Å)
8QT3	NAD	0.329
4PB4	PLP	1.988
4I6A	HMG	4.844

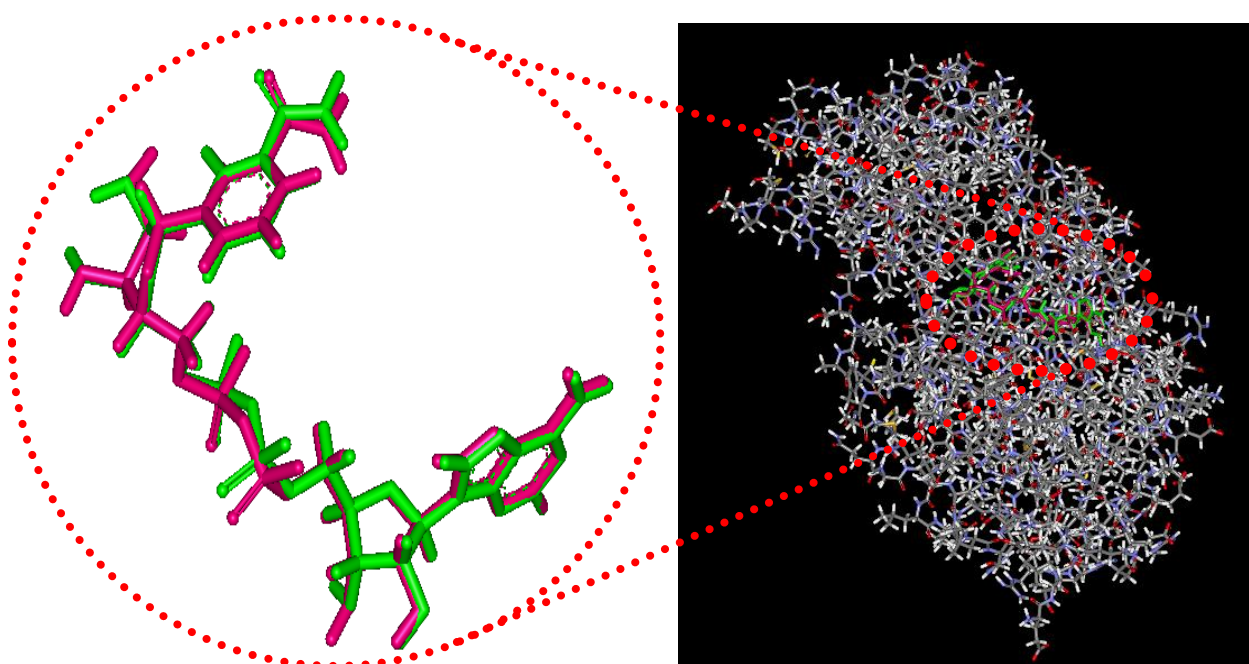


Figure V.1 : Superposition de l'inhibiteur NAD simulé par docking moléculaire avec Surflex-dock (coloré en rose), vis-à-vis de sa conformation expérimentale (colorée en vert) du complexe 8QT3, (RMSD = 0.329 Å).

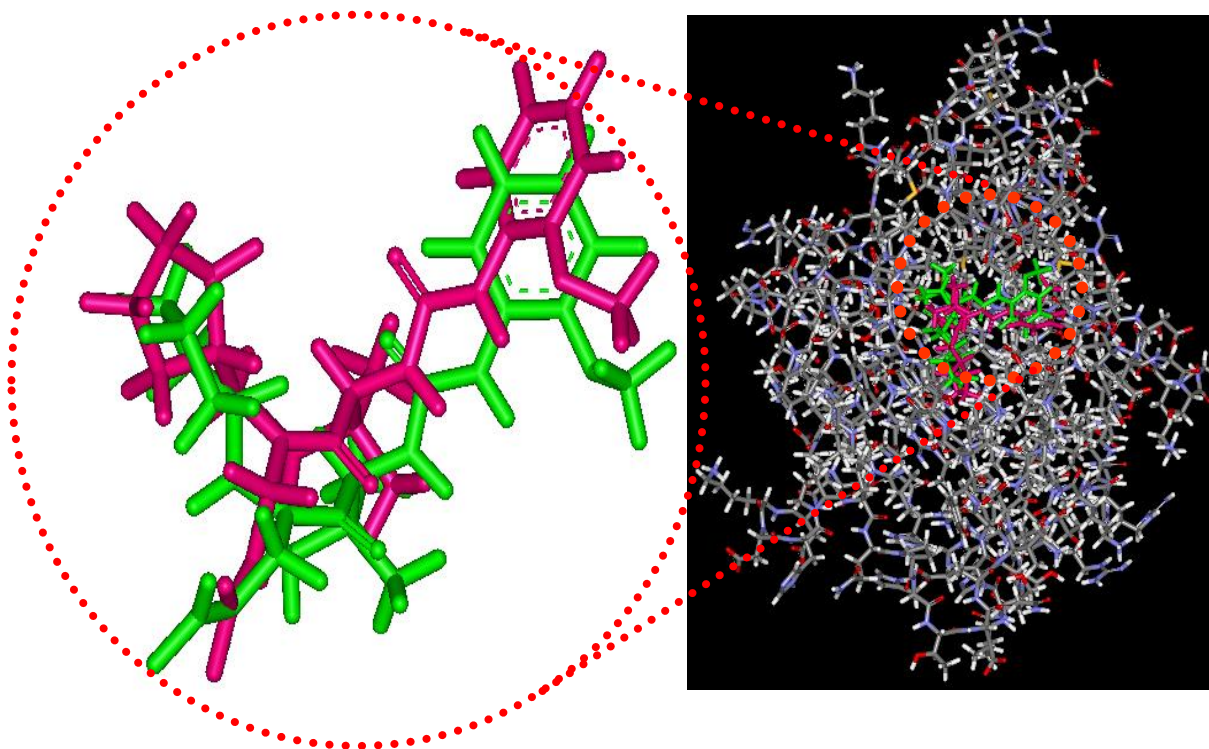


Figure V.2 : Superposition de l'inhibiteur MDB simulé par docking moléculaire avec Surflex-dock (coloré en rose), vis-à-vis de sa conformation expérimentale (colorée en vert) du complexe 3U7K, (RMSD = 1.847 Å).

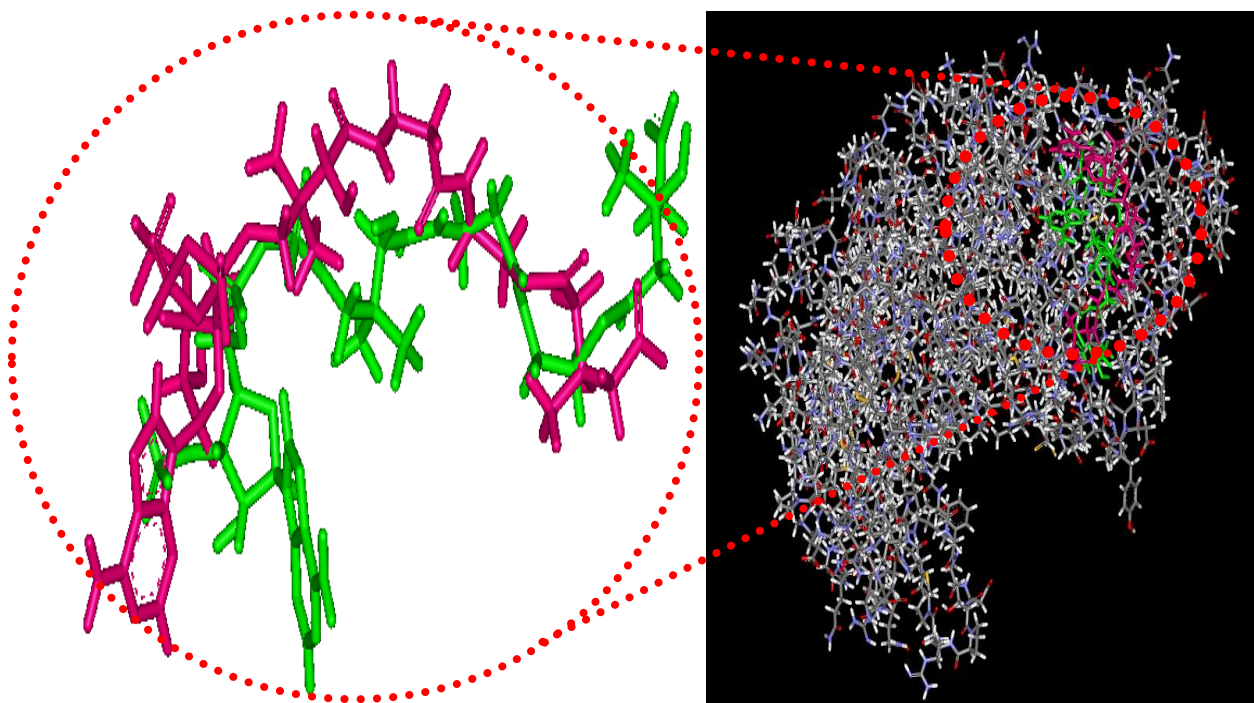


Figure V.3 : Superposition de l'inhibiteur HMG simulé par docking moléculaire avec Surflex-dock (coloré en rose), vis-à-vis de sa conformation expérimentale (colorée en vert) du complexe 4I6A, (RMSD = 4.844Å).

D'après les résultats obtenus par Viewer Lite 4.2, on constate que :

- Pour le ligand NAD, avec un RMSD de 0.329 Å, la conformation calculée par Surflex-dock s'aligne presque parfaitement avec celle expérimentale. Ce qui montre une superposition optimale.
- Pour le ligand MDB, avec un RMSD de 1.847 Å, la correspondance est moins précise, montrant une superposition partielle.
- Pour le ligand HMG, avec un RMSD de 4.844 Å, la superposition est mauvaise. Ce qui montre que le ligand docké adopte une position différente de celle expérimentale.

I.3. Coefficient de corrélation linéaire

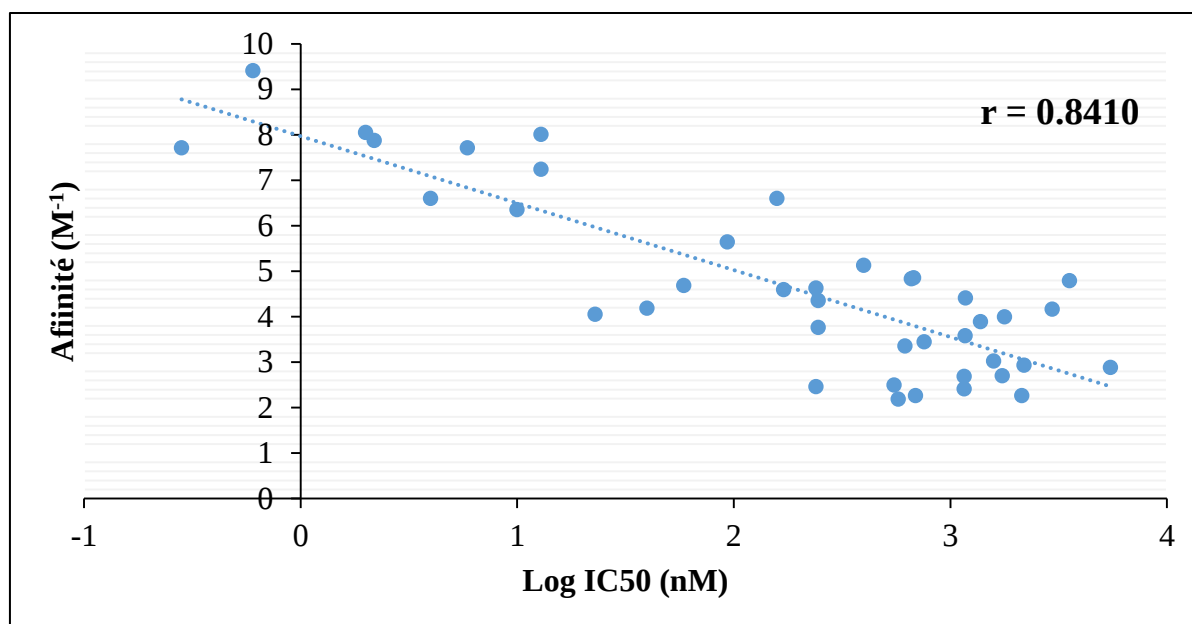
Afin de vérifier s'il y a une corrélation entre les scores d'affinité obtenus par docking moléculaire avec Surflex-dock et l'activité expérimentale (IC₅₀) déterminée *in vitro*, nous avons étudié un ensemble de 40 complexes enzyme-inhibiteur appartenant aux différentes classes enzymatiques issus de la PDB, comme présenté dans le tableau V.3.

L'objectif de ce test est donc d'évaluer la capacité du programme Surflex-dock à reproduire les affinités expérimentales. Plus le coefficient de corrélation obtenu (r) est proche des valeurs extrêmes -1 ou 1, plus la performance du programme est jugée efficace [190].

Tableau V.3 : Liste des 40 complexes enzyme-inhibiteur étudiés pour réaliser l'analyse par régression linéaire.

Code de l'enzyme	Code de l'inhibiteur	IC ₅₀ (nM)	Log IC ₅₀	Affinité (M ⁻¹)	Référence
2Q93	B21	560	2.748	2.50	[191]
3IU9	T07	240	2.380	2.47	[192]
3PKD	Y10	760	2.880	3.45	[193]
4LBS	4O8	1190	3.075	4.42	[194]
2BB7	QMS	2140	3.330	2.27	[195]
2P99	YE6	1160	3.064	2.69	[196]
2GZ8	F3F	3000	3.477	4.17	[197]
1YW7	A41	1400	3.146	3.90	[198]
4IKU	SHX	1790	3.252	4.00	[199]
4FLK	Y10	5580	3.746	2.89	[200]
4FLI	Y16	3590	3.555	4.80	[200]

3PKB	Y16	620	2.792	3.36	[193]
3O0J	3OJ	240	2.380	4.64	[201]
6QEF	HZW	60	1.778	4.69	[202]
7A16	HZE	40	1.602	4.19	[203]
3PKE	Y10	250	2.397	3.77	[193]
2Q95	A05	1600	3.204	3.03	[191]
2Q96	A18	1220	3.068	3.59	[191]
2P9A	YE6	1160	3.064	2.42	[196]
2GG7	U14	1750	3.243	2.71	[204]
2GG3	U13	580	2.763	2.19	[204]
2GG2	U12	250	2.397	4.36	[204]
2EVM	FC2	693	2.840	2.27	[205]
2QD9	LGF	13	1.11	8.02	[206]
2AIE	SB9	2200	3.34	2.94	[207]
3E3U	NVC	13	1.11	7.25	[208]
3FLN	3FN	10	01	6.36	[209]
2RG6	287	2.2	0.34	7.88	[210]
5TC4	L34	663	2.82	4.84	[211]
2G8J	D7G	170	2.23	4.60	[212]
3UWE	VJJ	680	2.83	4.86	[213]
3GC7	B45	0.6	-0.22	9.42	[214]
2A4L	RRC	400	2.60	5.14	[215]
2AI8	SB7	160	2.20	6.61	[207]
3D83	GK6	6	0.77	7.72	[216]
6Y4V	O8Z	94	1.97	5.65	[217]
3FMK	FMK	02	0.30	8.06	[209]
3FLY	FLY	04	0.60	6.61	[209]
4EOX	0S5	0.28	-0.55	7.72	[218]
3HL7	I47	23	1.36	4.06	[219]



Graphe V.3 : Corrélation entre l'activité expérimentale (Log IC₅₀) des inhibiteurs et leurs affinités données par Surflex-dock.

D'après le graphe V.3, le coefficient de corrélation (r) est égal à 0,8410 (proche de 1) indiquant une forte corrélation entre l'activité biologique (Log IC₅₀) et les valeurs d'affinité obtenues par docking moléculaire avec Surflex-dock.

Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés par Boucherit *et al.* (2014), où 100 complexes (méthionine aminopeptidase-inhibiteurs) ont été dockés par Surflex-dock. Le coefficient de corrélation obtenu était élevé ($r = 0,76$), indiquant une bonne corrélation entre les résultats théoriques et expérimentaux [188]. De même, Merzoug *et al.* (2015) ont docké 23 complexes (peptide déformylase-inhibiteurs) avec Surflex, et ont observé une corrélation satisfaisante entre les affinités de liaison calculées et les valeurs expérimentales d'IC₅₀ ($r = 0,728$) [220]. Par ailleurs, Kamel *et al.* (2010) ont étudiés plusieurs composés par docking. La corrélation observée entre les valeurs d'IC₅₀ expérimentales et les scores de docking contre la lignée MCF7 ($r = 0,897$) a été considérée comme excellente [221].

➤ Conclusion

L'ensemble des tests effectués dans cette étude démontre l'efficacité remarquable du programme Surflex-dock à reproduire les structures cristallographiques et les affinités expérimentales. Ce dernier constitue donc un outil fiable pour mener une analyse approfondie du mécanisme d'inhibition de l'alpha-glucosidase, avec une probabilité d'erreur minimale.

II. Etude des interactions intervenant dans l'inhibition de l'alpha-glucosidase par diverses molécules

Afin d'étudier l'interaction de divers inhibiteurs de l'alpha-glucosidase avec son site actif, nous avons utilisé le logiciel Surflex-dock pour réaliser le docking moléculaire. Cette étude a pour objectif d'évaluer l'affinité de ces inhibiteurs, de mieux comprendre leurs mécanismes d'interactions et de visualiser les liaisons formées avec le site actif de l'enzyme.

II.1. Choix du code 6C9X

Parmi les structures tridimensionnelles de l' α -glucosidase disponibles dans la *Protein Data Bank*, nous avons sélectionné le complexe 6C9X. Ce choix repose sur sa bonne résolution ainsi que sur la présence d'un inhibiteur dans le site actif, comme le montre le tableau V.4.

Tableau V.4 : Les caractéristiques du code 6C9X.

Enzyme	Alpha-glucosidase (EC 3.2.1.20)
Complexe	6C9X
Classification	Hydrolase
Inhibiteur	Voglibose
Nombre de chaînes	2 chaînes (A et B)
Date de publication	2018-03-07
Résolution	1.46 Å

II.2. Choix des inhibiteurs

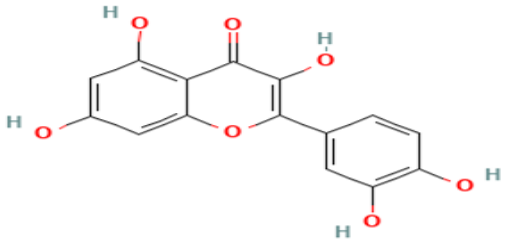
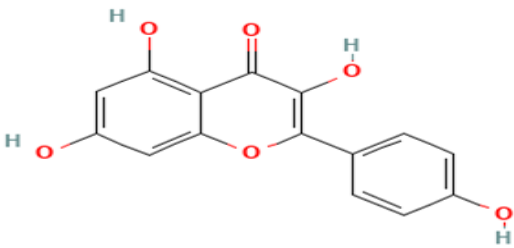
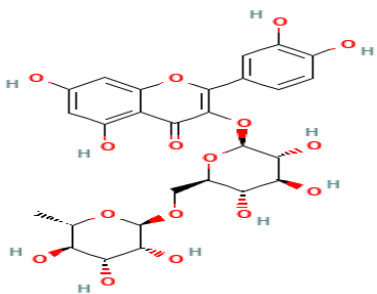
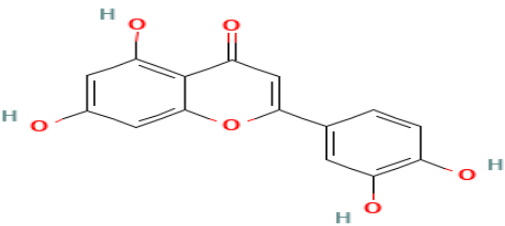
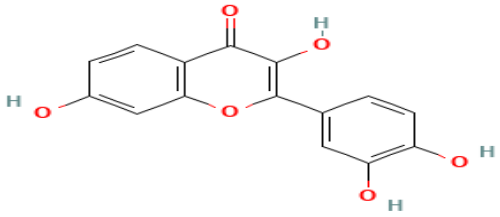
Les inhibiteurs de l' α -glucosidase sont des molécules utilisées pour limiter l'absorption des glucides et réduire l'hyperglycémie postprandiale [222]. Nous avons choisi 26 molécules déjà décrites dans la littérature ayant démontré une activité inhibitrice avérée contre l' α -glucosidase, afin d'évaluer leur affinité pour le site actif de cette enzyme par docking moléculaire.

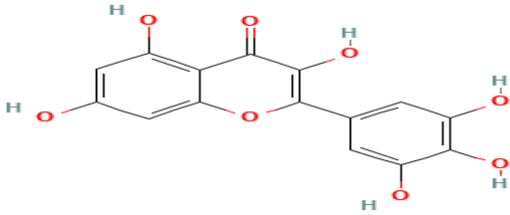
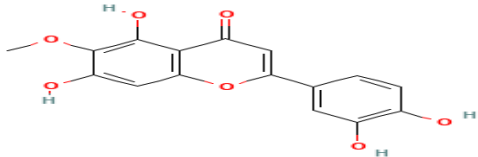
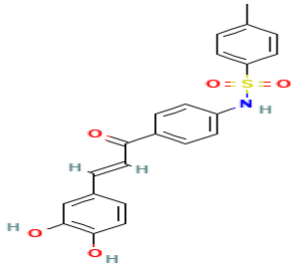
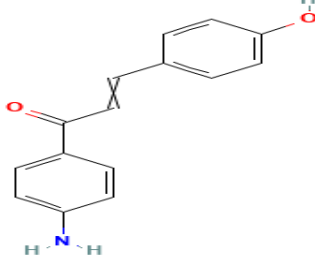
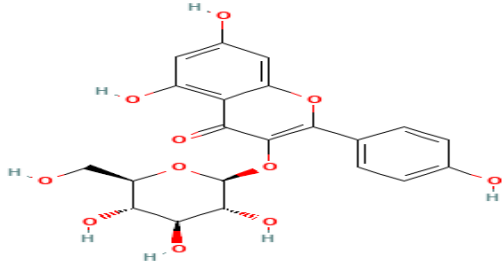
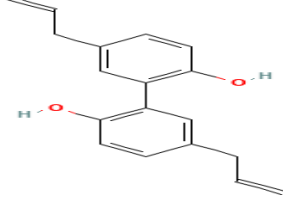
II.3. Résultats du docking

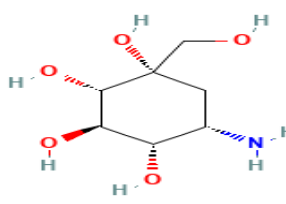
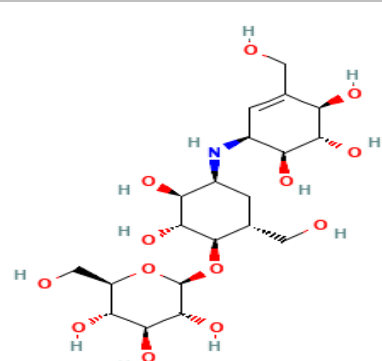
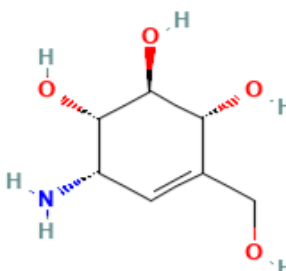
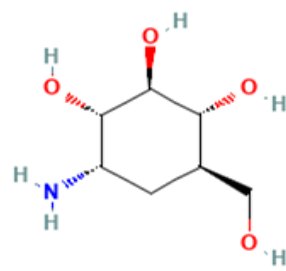
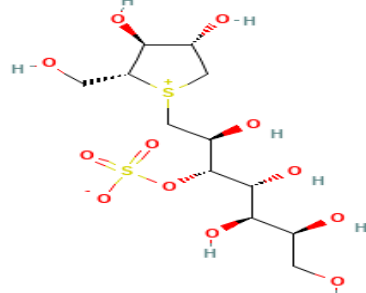
Le docking de 26 molécules tirées de la base de données PubChem au format .mol2, a été réalisé sur la structure cristallographique 6C9X. Le score d'affinité de chacune de ces molécules a été calculé, et celle présentant le meilleur score a été utilisée comme inhibiteur de référence.

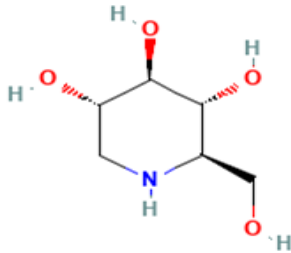
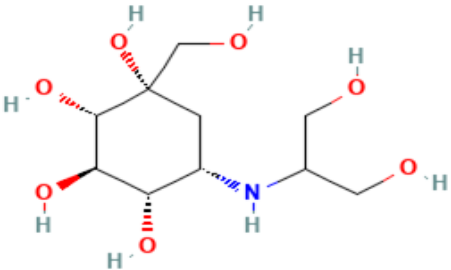
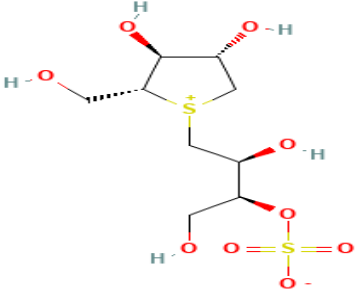
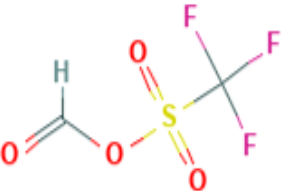
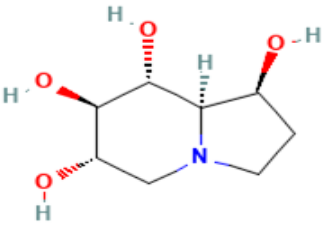
Les résultats du docking de ces inhibiteurs sont représentés dans le tableau V.5.

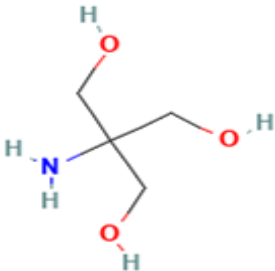
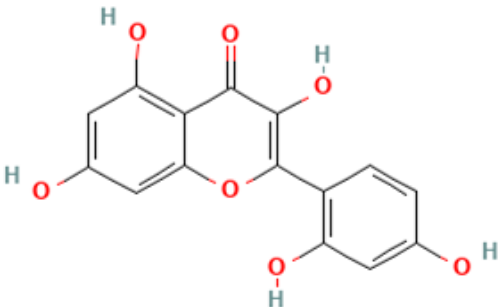
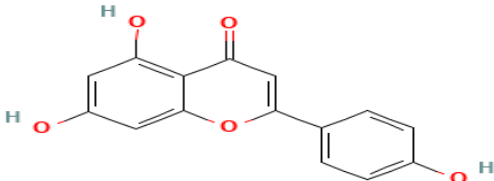
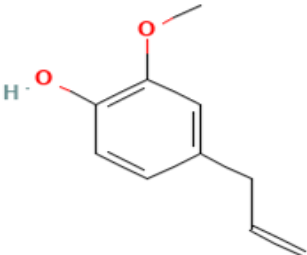
Tableau V.5 : Les valeurs d'affinité entre l' α -glucosidase et les différents inhibiteurs étudiés.

Inhibiteur	Affinité (M^{-1})	Structure chimique
Quercétine	3.43	
Kaempférol	3.39	
Rutine	3.94	
Lutéolin	2.08	
Fisetin	3.56	

Myricétine	3.45	
Eupafolin	3.45	
4-(p-toluenesulfonamide)-3,4-dihydroxy chalcone	5.22	
4-Amino-4 hydroxychalcone	4.97	
Astragaline	4.75	
Magnolol	2.77	

Valiolamine	6.10	
Validamycine A	3.70	
Valienamine	5.42	
Validamine	5.59	
Kotalanol	4.39	

Désoxynojirimycine	3.72	
Miglitol	5.02	
Voglibose	8.34	
Salacinol	3.22	
Oxocarbenium	3.76	
Castanospermine	2.59	

Tris (Tris (hydroxyméthyl) aminométhane)	5.03	
Morine	3.21	
Apigénine	2.38	
Eugénol (4-allyl-2 méthoxyphénol)	3.02	

Parmi les 26 inhibiteurs dockés dans le site actif de la structure cristallographique 6C9X, le voglibose apparaît comme l'inhibiteur le plus puissant, avec une affinité égale à 8.34 M^{-1} , et montre une bonne fixation au niveau du site d'interaction (Figure V.4). De ce fait, il est choisi comme modèle de référence dans le but d'identifier à partir de la chimiothèque PubChem de nouveaux inhibiteurs plus performants ciblant cette enzyme.

II.4. Analyse d'interaction

L'analyse d'interaction permet d'identifier les résidus impliqués dans la fixation des ligands au niveau du site actif enzymatique et de comprendre les types de liaisons qui stabilisent ces complexes.

➤ Site actif de 6C9X

Les ligands se fixent au niveau du site actif de l'enzyme en établissant des interactions avec les résidus de sa cavité. Ces interactions permettent d'orienter correctement le substrat pour favoriser la réaction enzymatique. [223].

Les acides aminés du site actif de 6C9X sont : Asp73, Asp74, Pro75, Tyr85, Arg168, Trp169, Asp197, Ile198, Ile234, Asp236, Trp271, Trp305, Asp307, Met308, Glu310, Ala312, Phe314, Arg404, Trp417, Gly419, Asp420, Asp449, Phe453, Arg476, His478, Ala479, Ala480 et Glu481.

➤ Etude des interactions de voglibose-6C9X

Le résultat de docking moléculaire réalisé avec Surflex-dock, ainsi que l'analyse visuelle effectuée par Biovia Discovery Studio Visualizer, indiquent que le voglibose interagit avec le site actif de l'enzyme 6C9X avec une affinité de 8.43 M^{-1} .

Cette interaction est stabilisée par 13 ponts hydrogène, dont l'acide aspartique (Asp197, Asp307 et Asp420) est fortement impliqué, établissant à lui seul neuf ponts hydrogène grâce à ses groupements carboxylates. L'arginine 404, contribue par deux ponts hydrogène via son groupement amine terminal (NH_2), tandis que l'histidine 478, forme également deux ponts hydrogène par l'intermédiaire de son atome d'azote du cycle imidazole comme l'illustrent la figure V.4 et le tableau V.6.

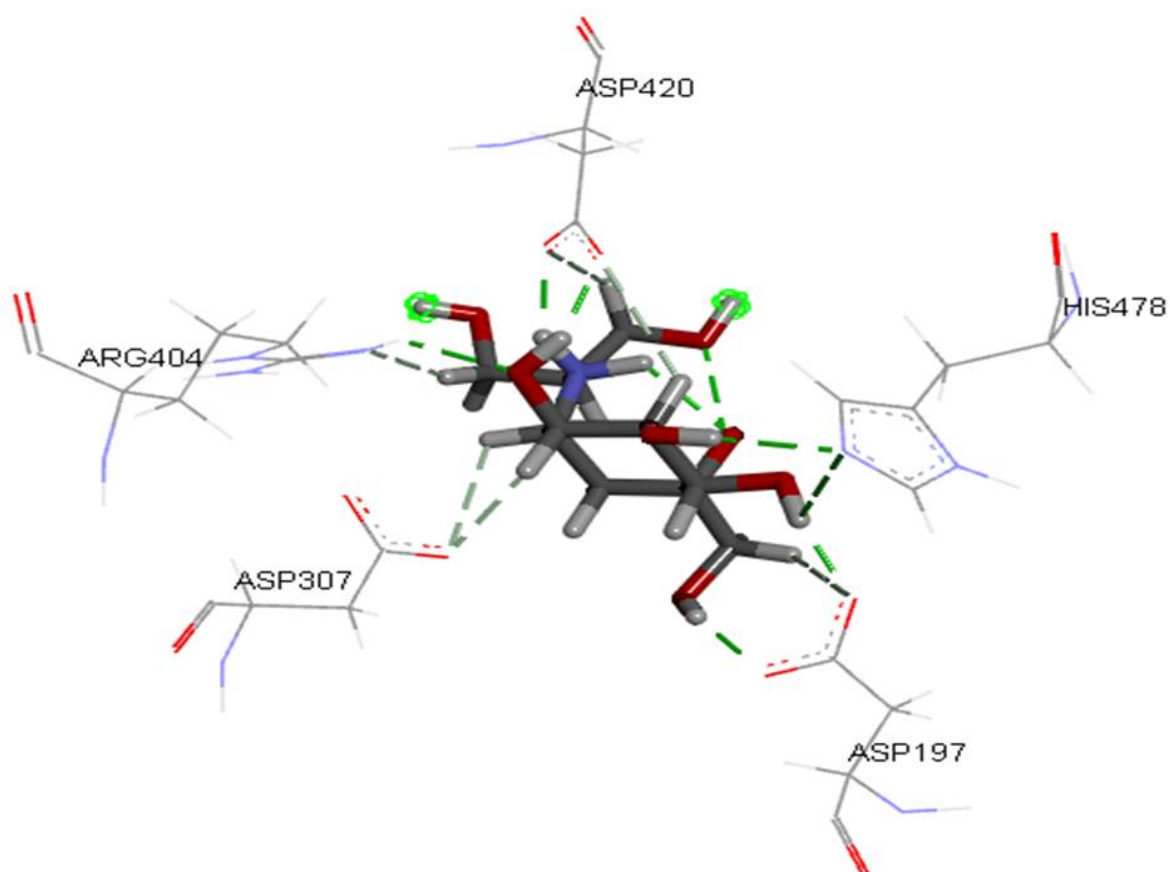


Figure V.4 : Mode d'interaction du voglibose avec le site actif de 6C9X.

Tableau V.6 : Les interactions hydrogène et les acides aminés impliqués dans l'inhibition de 6C9X par le voglibose.

N°	Résidu impliqué	Atome du ligand	Distance (Å)
1	ARG404 : H	O	2.20
2	ARG404 : NH2	H	2.41
3	ASP197 : OD2	H	2.84
4	ASP197 : OD2	H	1.77
5	ASP197 : OD1	H	1.94
6	ASP420 : OD1	H	1.78
7	ASP420 : OD2	H	1.89
8	ASP420 : OD1	H	2.83
9	ASP420 : OD2	H	2.72

10	ASP307 : OD2	H	2.25
11	ASP307 : OD2	H	2.83
12	HIS478 : NE2	H	2.63
13	HIS478 : NE2	H	2.18

III. Proposition de nouveaux inhibiteurs

Dans le cadre du développement des inhibiteurs plus performants de l'alpha-glucosidase, nous avons choisi comme point de départ l'inhibiteur présentant la meilleure affinité pour l'enzyme, il s'agit du voglibose.

A partir de la banque de données PubChem, 224 similaires du voglibose ont été identifiés, avec un taux de similarité atteignant 85%. Nous avons réalisé le docking moléculaire de ces similaires avec le programme Surflex-dock afin d'évaluer leur affinité envers l'enzyme 6C9X. Le tableau V.7 présente les numéros d'accèsion et les scores d'affinités de ces composés étudiés.

Tableau V.7 : Résultats de docking de 224 similaires de voglibose dans l'enzyme 6C9X.

Numéro d'accèsion	Affinité (M ⁻¹)	Numéro d'accèsion	Affinité (M ⁻¹)
Voglibose	8.34	CID44327991	8.69
CID5677	6.99	CID44328007	9.33
CID10012420	3.31	CID44328008	3.83
CID10241591	3.86	CID44343624	6.09
CID10397335	5.41	CID44343625	6.78
CID11630203	7.98	CID44343669	5.30
CID13137289	2.51	CID44343684	7.87
CID13137290	6.09	CID44343685	6.84
CID13137298	2.62	CID44343699	5.49
CID13137302	6.99	CID44343889	7.51
CID13303815	2.97	CID44394515	7.16
CID13303817	3.90	CID45357542	6.94
CID14354388	3.56	CID51003758	3.40
CID15586858	2.63	CID51003760	3.26

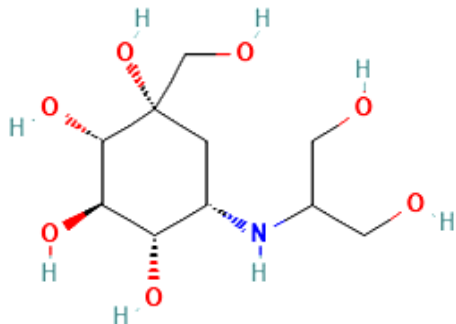
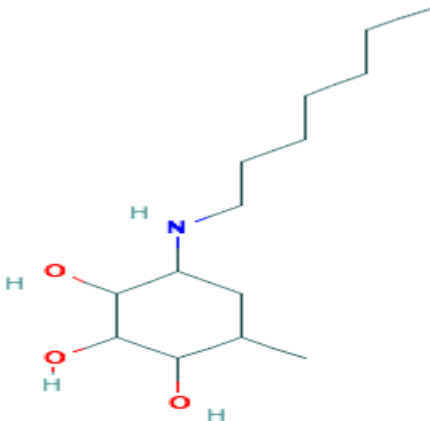
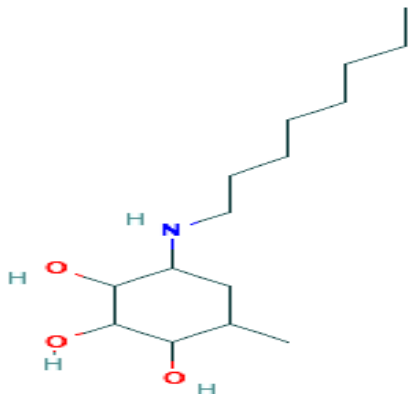
CID16760222	6.85	CID53826599	5.57
CID21668498	2.86	CID54386254	2.37
CID44327621	5.74	CID57395617	3.67
CID44327637	8.44	CID57975634	4.12
CID58372892	3.03	CID77431491	6.14
CID58695215	6.19	CID86223090	2.15
CID59405547	3.82	CID86277916	2.24
CID59446160	0.95	CID89599365	2.84
CID59945574	6.53	CID89958649	3.47
CID60041174	3.42	CID90365589	7.52
CID60150337	3.50	CID91362412	4.50
CID67679491	2.17	CID100967014	3.67
CID68230303	8.36	CID101599991	4.39
CID70688442	4.70	CID101872894	6.56
CID70688446	3.31	CID118626839	6.17
CID70694681	3.78	CID118718367	5.42
CID70694688	4.57	CID118718368	6.52
CID70948590	3.30	CID118718369	5.01
CID70949038	3.39	CID118718374	3.52
CID71232274	3.75	CID118988434	4.03
CID71306784	5.93	CID123562360	3.99
CID71811326	5.19	CID123831319	6.80
CID147273978	6.40	CID129010282	6.39
CID153341641	5.38	CID135075713	4.82
CID153916782	3.91	CID139066421	4.46
CID154403170	4.77	CID141489886	0.51
CID155801594	4.69	CID142456638	5.17
CID155801596	4.94	CID143337754	5.27
CID155804474	6.62	CID143936278	5.87
CID155907495	4.17	CID143936280	6.64
CID156106244	4.49	CID143936282	3.14
CID157040570	4.81	CID144553212	5.44
CID157935482	6.02	CID145821261	4.19

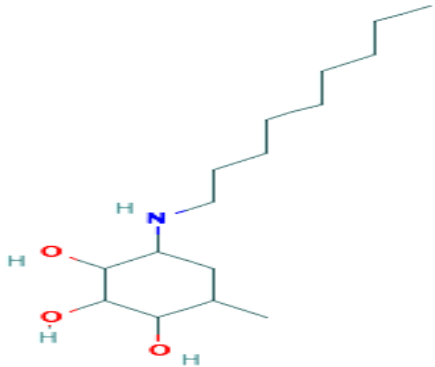
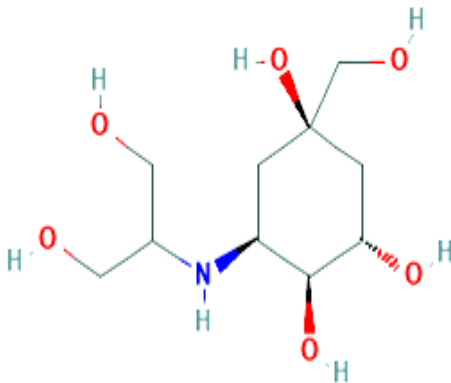
CID162423102	4.98	CID145821262	7.07
CID162423104	3.03	CID163624181	4.35
CID162423105	5.48	CID164917845	4.32
CID163321814	3.38	CID164917884	7.95
CID25886732	7.00	CID162849026	2.77
CID25201968	5.94	CID162849027	2.65
CID29922600	6.01	CID162849028	5.89
CID29922603	7.69	CID168311072	2.20
CID29922606	4.82	CID168311539	5.77
CID40566342	5.68	CID154728069	5.47
CID51397639	3.00	CID168440426	6.07
CID56594925	4.25	CID169447729	6.77
CID51397643	3.38	CID169963165	3.38
CID51397641	4.93	CID169963166	4.82
CID51397645	3.40	CID169963167	4.27
CID57345762	3.76	CID169963168	3.85
CID70702323	6.25	CID169963169	3.05
CID71770862	4.79	CID169963174	2.95
CID71770860	2.93	CID169963175	2.37
CID10058062	3.02	CID171395627	2.88
CID10058063	3.93	CID171595374	4.71
CID10131197	5.17	CID446685	5.59
CID10176355	3.96	CID9798719	5.78
CID10313494	3.36	CID9859124	2.64
CID10607887	6.09	CID9990176	4.27
CID10797853	3.36	CID9995052	7.10
CID10419726	5.40	CID20843084	4.30
CID10856250	3.61	CID21668499	3.86
CID10856333	2.67	CID23241385	1.95
CID10448855	5.52	CID23241384	2.16
CID10535642	2.95	CID25107941	5.52
CID10954068	3.27	CID102505498	3.14
CID10987037	4.04	CID102505499	2.25

CID101205894	3.56	CID11778077	5.73
CID101342886	6.49	CID11789764	2.97
CID101342887	6.06	CID11637403	5.66
CID101104783	3.40	CID11735630	4.36
CID101342888	6.68	CID11747094	3.42
CID101177532	2.98	CID11073948	5.91
CID101342889	5.54	CID11183096	5.68
CID101200284	5.50	CID11335798	3.23
CID101342892	7.02	CID11348057	6.84
CID101365659	4.08	CID11358225	6.29
CID101425954	3.61	CID11426768	2.65
CID101538062	6.25	CID129917484	2.36
CID102022985	2.94	CID125471349	2.10
CID101894994	4.82	CID124762073	4.70
CID102304050	4.32	CID124784703	1.60
CID101759295	2.37	CID124784701	3.10
CID101540196	5.78	CID122395551	2.38
CID101540195	3.34	CID122395552	4.14
CID102478595	7.23	CID122395553	5.01
CID102304052	3.82	CID123134035	3.37
CID134694639	5.93	CID124350748	4.72
CID133628359	3.40	CID124350749	4.06
CID133621132	2.08	CID124427908	3.30
CID133687332	3.48	CID124428664	4.62
CID131857407	4.96	CID124762072	5.07
CID133665451	5.83	CID124762074	4.05
CID133673211	2.52	CID124784702	2.37
CID139068630	3.02	CID139026013	7.78
CID133623702	5.23	CID156587971	2.78
CID131859681	4.20	CID16095337	3.87
CID13137297	2.19	CID16095338	3.06
CID13303812	5.09	CID162849025	4.15

Parmi les 224 similaires, il ressort que quatre composés présentent un score supérieur à celui du voglibose, qui est égal à 8.34 M^{-1} . Le meilleur résultat est donné par le composé CID44328007 suivi par les composés CID44327991, CID44327637 et CID68230303 avec des affinités de 9.33 M^{-1} , 8.69 M^{-1} , 8.44 M^{-1} et 8.36 M^{-1} respectivement. Le tableau V.8 présente les structures chimiques, les noms et les scores d'affinités de ces meilleurs similaires.

Tableau V.8 : Résultats du docking du voglibose et de ses quatre meilleurs similaires dans le site actif de la 6C9X.

Numéro d'accèsion	Structure bidimensionnelle	Nom chimique	Affinité (M^{-1})
Voglibose		(1S,2S,3R,4S,5S)-5-(1,3-dihydroxypropan-2-ylamino)-1-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetrol	8.34
CID44328007		(1R,2S,3S)-4-Heptylamino-6-methylcyclohexane-1,2,3-triol	9.33
CID44327991		(1S,2S,3R)-4-Methyl-6-octylamino-cyclohexane-1,2,3-triol	8.69

CID44327637		(1S,2S,3R)-4-Methyl-6-nonylamino-cyclohexane-1,2,3-triol	8.44
CID68230303		(1S,2S,4R,6S)-6-(1,3-dihydroxypropan-2-ylamino)-4-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,4-triol	8.36

IV. Prédiction de mode d'interaction des meilleurs composés

Les interactions des meilleurs similaires avec le site actif de l'enzyme α -glucosidase ont été étudiées avec Biovia Discovery Studio Visualizer.

L'analyse visuelle des composés CID44327637 et CID68230303 n'a pas été présentée ici, car ces deux molécules présentent une structure très proche de celles des composés CID44328007, CID44327991 et celle du voglibose. Leur similarité structurale suggère qu'elles partagent les mêmes modes d'interaction avec la cible, rendant une inspection supplémentaire redondante. Ainsi, leur évaluation s'est principalement appuyée sur l'analyse détaillée réalisée pour les composés CID44328007, CID44327991 et le voglibose.

IV.1. Etude des interactions de CID44328007-6C9X

L'analyse visuelle révèle la formation de dix ponts hydrogène avec les résidus du site actif, dont sept impliquent des résidus d'aspartate (Asp420, Asp197, Asp307), un pont est formé avec l'azote du cycle imidazole du résidu His478, et deux autres sont établis par le groupement amine terminal du résidu Arg404. La stabilité du complexe composé CID44328007 α -glucosidase est également gouvernée par la formation de huit interactions hydrophobes avec les résidus Trp169, Trp271, Phe314, Pro 75, Ile198 et Met308 comme l'illustrent la figure V.5 et le tableau V.9.

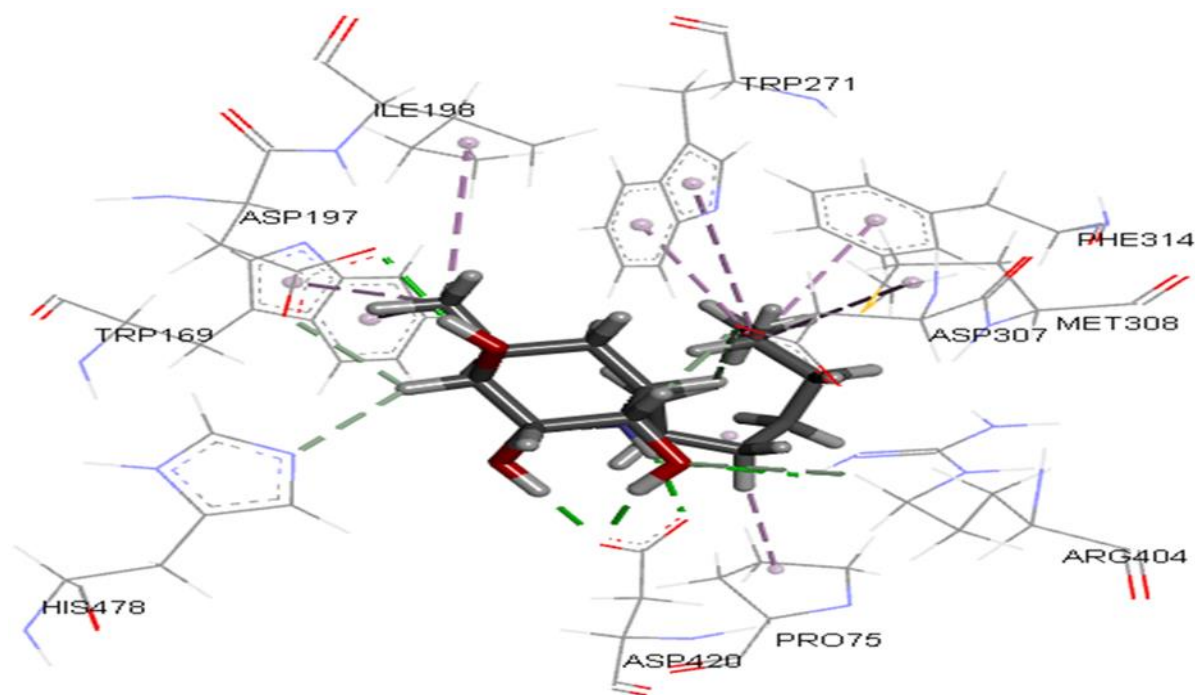


Figure V.5 : Mode d'interaction du composé CID44328007 avec le site actif de l' α -glucosidase.

Tableau V.9 : Types des interactions et acides aminés impliqués dans l'inhibition de l' α -glucosidase par le composé CID44328007.

N°	Catégorie d'interaction	Résidu impliqué	Atome du ligand	Distance Å
1	Hydrogène	ASP420 : OD1	H	1.87
2	Hydrogène	ASP420 : OD1	H	1.92
3	Hydrogène	ASP420 : OD2	H	2.01
4	Hydrogène	ASP197 : OD1	H	2.11
5	Hydrogène	ASP197 : OD2	H	2.65
6	Hydrogène	HIS478 : NE2	H	2.75
7	Hydrogène	ARG404 : H	O	2.13
8	Hydrogène	ARG404 : H	O	3.04
9	Hydrogène	ASP307 : OD2	H	2.88

10	Hydrogène	ASP307 : OD2	H	2.09
11	Hydrophobe	TRP169	C	3.97
12	Hydrophobe	TRP169	C	3.42
13	Hydrophobe	TRP271	C	4.06
14	Hydrophobe	TRP271	C	5.39
15	Hydrophobe	PHE314	C	4.53
16	Hydrophobe	PRO75	C	4.62
17	Hydrophobe	ILE198	C	4.41
18	Hydrophobe	MET308	C	5.38

IV.2. Etude des interactions de CID44327991-6C9X

L'analyse visuelle révèle la formation de neuf ponts hydrogène avec les résidus du site actif, dont sept impliquent le groupement carboxyle des résidus d'aspartate (Asp197, Asp307, Asp420), et deux autres impliquent respectivement un atome d'azote du cycle imidazole du résidu His478 et le groupement amine terminal du résidu Arg404. Cette interaction est également stabilisée par huit interactions hydrophobes établies avec les résidus Phe453, Pro75, Trp169 et Ile198, comme l'illustrent la figure V.6 et le tableau V.10.

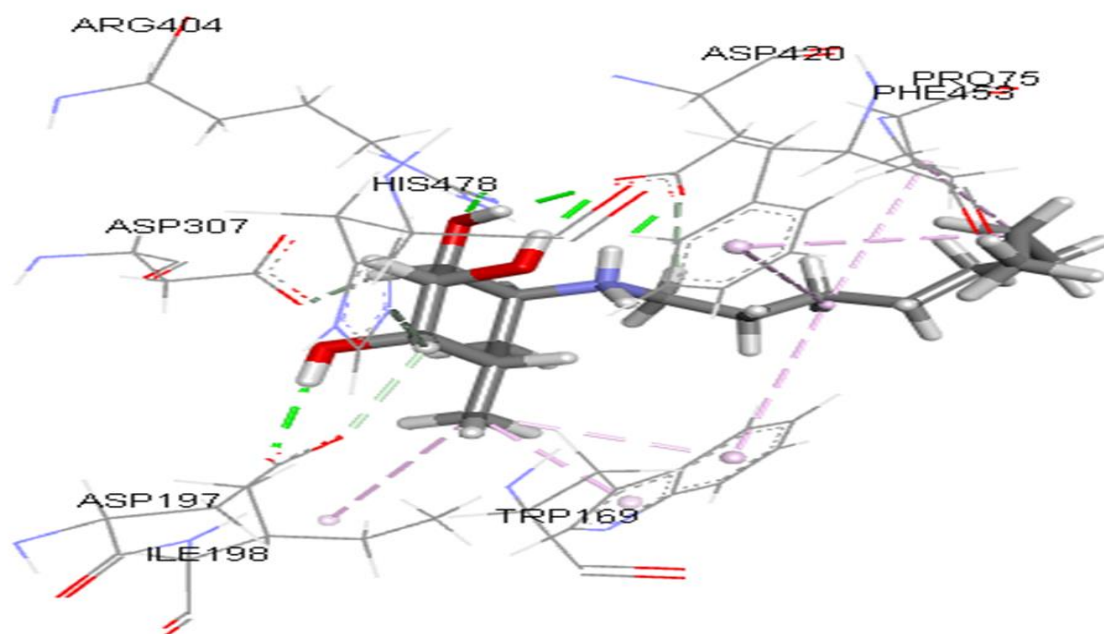


Figure V.6 : Mode d'interaction du composé CID44327991 avec le site actif de 6C9X.

Tableau V.10 : Types des interactions et acides aminés impliqués dans l'inhibition de 6C9X avec le composé CID44327991.

N°	Catégorie d'interaction	Résidu impliqué	Atome du ligand	Distance (Å)
1	Hydrogène	ASP197 : OD1	H	2.06
2	Hydrogène	ASP197 : OD2	H	2.56
3	Hydrogène	ASP307 : OD2	H	2.09
4	Hydrogène	ASP420 : OD1	H	1.93
5	Hydrogène	ASP420 : OD1	H	1.87
6	Hydrogène	ASP420 : OD2	H	1.97
7	Hydrogène	ASP420 : OD2	H	2.69
8	Hydrogène	HIS478 : NE2	H	2.72
9	Hydrogène	ARG404 : H	O	2.18
10	Hydrophobe	PHE453	C	5.33
11	Hydrophobe	PHE453	C	4.84
12	Hydrophobe	PRO75	C	5.30
13	Hydrophobe	PRO75	C	4.98
14	Hydrophobe	TRP169	C	5.14
15	Hydrophobe	TRP169	C	3.90
16	Hydrophobe	TRP169	C	3.35
17	Hydrophobe	ILE198	C	4.46

V. Prédiction de la similarité médicamenteuse

De nombreuses molécules bioactives n'atteignent pas les phases cliniques en raison de leurs propriétés pharmacocinétiques défavorables. C'est pourquoi une étude computationnelle des meilleurs composés prédits par l'amarrage moléculaire a été réalisée à l'aide de SwissADME et de ProTox-3.0 afin d'estimer leurs propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques.

V.1. Propriétés physicochimiques

Pour appliquer les différentes règles de la similarité médicamenteuse, il était primordial d'évaluer certaines propriétés physicochimiques. Nous avons déterminé le poids moléculaire, le coefficient de partage Log P. De plus, nous avons reporté le nombre d'accepteurs et de donneurs de liaisons d'hydrogène, la surface de polarité totale, en Å² (TPSA) ainsi que le nombre de liaisons rotatives.

Ces paramètres des cinq composés sont analysés en utilisant le serveur SwissADME basé sur la règle de *Lipinski* et celle de *Veber*. Les résultats sont illustrés dans le tableau V.11.

Tableau V.11 : Propriétés physicochimiques du voglibose et de ses quatre similaires.

Composé Propriété	Voglibose	CID44328007	CID44327991	CID44327637	CID68230303
Poids moléculaire (g/mol)	267.28	259.39	273.41	287.44	251.28
Nombre de donneurs de liaisons hydrogène	8	4	4	4	7
Nombre d'accepteurs de liaisons hydrogènes	8	4	4	4	7
Log P	-4.1	1.43	1.82	2.21	-3.07
Nombre de liaisons rotables	5	7	8	9	5
TPSA (Å ²)	153.64	72.72	72.72	72.72	133.41

Les résultats obtenus montrent que tous les composés respectent la règle de *Lipinski*. En revanche, seule la molécule de référence, le voglibose, ne satisfait pas à la règle de *Veber*, principalement en raison de sa surface polaire topologique (TPSA) élevée, ce qui pourrait limiter sa biodisponibilité. Les autres analogues présentent des caractéristiques conformes aux deux règles, suggérant un profil pharmacocinétique favorable.

V.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après avoir rempli les critères physicochimiques établis par *Lipinski* et *Veber*, les composés étudiés doivent également démontrer des propriétés pharmacocinétiques ADME satisfaisantes afin d'être acceptés comme candidats-médicaments. Les propriétés métaboliques sont prédites par le serveur SwissADME. Les résultats sont illustrés dans le tableau V.12.

Tableau V.12 : Propriétés pharmacocinétiques du voglibose et de ses quatre similaires.

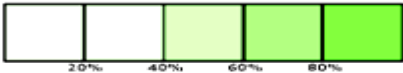
Composé Propriété	Voglibose	CID44328007	CID44327991	CID44327637	CID68230303
Perméabilité de BHE	Non	Non	Non	Oui	Non
Absorption GI	Elevée	Elevée	Elevée	Elevée	Faible
Inhibition de CYP1A2	Non	Non	Non	Non	Non
Inhibition de CYP2C19	Non	Non	Non	Non	Non
Inhibition de CYP2C9	Non	Non	Non	Non	Non
Inhibition de CYP2D6	Non	Non	Non	Non	Non
Inhibition de CYP3A4	Non	Non	Non	Non	Non

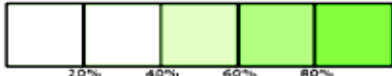
Les résultats indiquent que le voglibose et ses quatre analogues ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique (BHE), à l'exception du composé CID44327637. Ainsi, tous les composés présentent une absorption gastro-intestinale élevée, sauf le composé CID68230303. Cela suggère une biodisponibilité limitée au niveau du système nerveux central pour les composés CID44328007, CID44327991 et CID68230303, mais un profil favorable pour une administration orale pour les composés CID44328007, CID44327991 et CID44327637. De plus, les prévisions d'inhibition montrent une absence d'inhibition des cytochromes P, limitant ainsi les risques d'interactions médicamenteuses.

V.3. Test de toxicité

La toxicité des meilleurs composés prédits par le docking moléculaire ainsi que celle du voglibose a été évaluée par des méthodes *in silico*, réduisant ainsi le recours aux tests *in vivo*, à l'aide du serveur ProTox-3.0 afin de prédire plusieurs critères toxicologiques, dont les résultats sont présentés dans le tableau V.13.

Tableau V.13 : Résultats de la prédiction de toxicité du voglibose et de ses analogues.

Inhibiteur	Résultat du test
Voglibose	Predicted LD50: 14700mg/kg Predicted Toxicity Class: 6  Average similarity: 100% Prediction accuracy: 100% 
CID44328007	Predicted LD50: 3500mg/kg Predicted Toxicity Class: 5  Average similarity: 87.92% Prediction accuracy: 70.97% 
CID44327991	Predicted LD50: 3500mg/kg Predicted Toxicity Class: 5  Average similarity: 87.92% Prediction accuracy: 70.97% 

CID44327637	Predicted LD50: 3500mg/kg Predicted Toxicity Class: 5  Average similarity: 87.92% Prediction accuracy: 70.97% 
CID68230303	Predicted LD50: 14700mg/kg Predicted Toxicity Class: 6  Average similarity: 100% Prediction accuracy: 100% 

Les résultats montrent que le voglibose et le composé CID68230303 ne présentent pas de toxicité avec une prédiction de classe 6 indiquant une meilleure sécurité. Tandis que les composés CID44328007, CID44327991 et CID44327637 présentent une faible toxicité (classe 5), mais qui reste tolérable.

➤ Conclusion

L'ensemble des résultats issus des analyses *in silico* suggère que les composés CID44328007, CID44327991, CID44327637 et CID68230303 présentent des propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques globalement favorables, ce qui les rend prometteurs pour être proposés comme nouveaux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

L'objectif principal de notre travail était d'acquérir des compétences en simulation informatique afin d'identifier *in silico* de nouveaux inhibiteurs de l' α -glucosidase dans le but d'améliorer le traitement du diabète de type 2, grâce à une approche de modélisation moléculaire appelée docking moléculaire. Cette technique permet de modéliser et d'analyser les interactions entre une cible enzymatique et des ligands potentiels.

Au préalable, nous avons évalué la fiabilité du programme Surflex-dock à travers trois tests :

- Le test RMSD a permis d'évaluer la capacité de Surflex-dock à reproduire la conformation expérimentale d'un ligand au sein du site actif de l'enzyme. Sur 150 complexes protéine-ligand pris aléatoirement à partir de la PDB, 67% présentent un $\text{RMSD} \leq 2 \text{ \AA}$ indiquant une bonne précision.
- Une analyse visuelle complémentaire a confirmé ces résultats, en montrant une bonne superposition entre les structures des ligands expérimentaux et ceux simulés.
- Le coefficient de corrélation (r), qui mesure la relation entre les activités expérimentales (IC_{50}) et les affinités de liaison calculées par Surflex-dock de 40 inhibiteurs de l' α -glucosidase, a été estimé à 0,8410. Ce résultat indique une forte corrélation positive.

Ces tests nous ont permis de conclure que Surflex-dock est un outil suffisamment fiable pour simuler *in silico* les interactions entre l' α -glucosidase et ses inhibiteurs potentiels.

Dans le but d'identifier de nouveaux inhibiteurs plus efficaces, nous avons réalisé un docking moléculaire sur un ensemble d'inhibiteurs connus au niveau du site actif de l' α -glucosidase. Parmi eux, le voglibose a montré le meilleur score d'affinité, avec une valeur de $8,34 \text{ M}^{-1}$. Sur la base de ce résultat, un criblage virtuel de 224 analogues structuraux de le voglibose a été effectué à l'aide de Surflex-dock. Ce criblage a permis d'identifier quatre composés présentant une affinité de liaison supérieure à celle de l'inhibiteur de référence, à savoir : CID44328007, CID44327991, CID44327637 et CID68230303, avec des scores d'affinité de $9,33 \text{ M}^{-1}$, $8,69 \text{ M}^{-1}$, $8,44 \text{ M}^{-1}$ et $8,36 \text{ M}^{-1}$ respectivement. Ces molécules ont montré une capacité accrue à établir à la fois des interactions hydrogène et hydrophobe avec les résidus de site actif de l' α -glucosidase, contrairement à le voglibose qui se limite à 13 ponts hydrogène. Cette diversité d'interactions peut expliquer leur affinité supérieure envers l'enzyme cible.

Enfin, l'évaluation des propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques (profil ADME-Tox) a révélé que ces composés présentent une bonne biodisponibilité orale. Ils sont conformes aux critères des règles de *Lipinski* et *Veber*, ce qui suggère une absorption gastro-intestinale favorable. De plus, leur profil de toxicité, indique une toxicité faible à négligeable, renforçant leur potentiel en tant que candidats-médicaments pour un développement thérapeutique ultérieur.

Etant donné que les résultats obtenus au cours de ce travail demeurent préliminaires, le présent travail ouvre une large piste de développement. Plusieurs perspectives peuvent être envisagées pour approfondir cette étude, en proposant :

- L'utilisation des programmes de criblage virtuel plus récents et performants comme FlexX, GOLD ou Glide, offrant une modélisation plus précise des interactions ligand-récepteur grâce à des algorithmes plus avancés que ceux de Surflex-dock.
- La réduction du seuil de similarité lors du criblage virtuel afin d'élargir le spectre des molécules sélectionnées et d'augmenter ainsi les chances d'identifier de nouveaux inhibiteurs potentiels.
- La substitution de certains groupements fonctionnels des inhibiteurs identifiés dans le but d'optimiser leur affinité, leur sélectivité ou leurs propriétés pharmacocinétiques.
- L'utilisation de l'approche du docking inverse pour vérifier si les inhibiteurs identifiés interagissent spécifiquement avec l' α -glucosidase ou s'ils présentent un risque d'interactions hors-cible (*off-target*).
- La réalisation d'une étude expérimentale complémentaire *in vitro* et/ou *in vivo* pour valider les résultats obtenus.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] OMS. 2024. Activité physique. [En ligne]. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>. Consulté le [03/05/2025].
- [2] Scheen J. 2007. Le diabète : de la connaissance clinique à la préoccupation de santé publique. *Journal de la Société de Biologie*. 201(2):133-140.
- [3] Bouhanick B., Barigou M. Kantambadouno J. B., & Chamontin B. 2013. Contrôle glycémique et complications liées au diabète : que faut-il en penser ? Épidémiologie, données des principaux essais cliniques et méta-analyses. *La Presse Médicale*. 42(5):849-854.
- [4] Chenafa H., Mesli F., Daoud I., Achiri R., Ghalem S., & Neghra A. 2021. In silico design of enzyme α -amylase and α -glucosidase inhibitors using molecular docking, molecular dynamic, conceptual DFT investigation and pharmacophore modelling. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 0(0):1-22.
- [5] Dyer J., Wood I.S., Palejwala A., Ellis A., & Shirazi-Beechey S.P. 2002. Expression of monosaccharide transporters in intestine of diabetic humans. *American Journal of Physiology-Gastrointest Liver Physiology*. 282(2):241-248.
- [6] Grimaldi A., Heurtier A., Cornet P., Masseboeuf N., Popelier M., & Sachon C. *Guide pratique de diabète*. Elsevier Masson, Paris. 2001. 372.
- [7] Scheen A.J., Radermecker R., Philips J. C., Rorive M., De Flines J., Ernest P., & Paquot N. 2003. Le traitement du diabète de type 2 : entre insulino-sensibilisateurs et insulino-sécrétagogues. *Acta Clinica Belgica*. 58:318-324.
- [8] Kwon O., Eck P., Chen S., Corpe C. P., Lee J-H., Kruhlak M., & Levine M. 2007. Inhibition of the intestinal glucose transporter GLUT2 by flavonoids. *FASEB Journal*. 21(2): 366-377.
- [9] Ghani U., Nur-e-Alam M., Yousaf M., Ul-Haq Z., Noman O. M., & Al-Rehaily A. J. 2019. Natural flavonoid α -glucosidase inhibitors from Retamaraetam: Enzyme inhibition and molecular docking reveal important interactions with the enzyme active site. *Bioorganic Chemistry*. 87:736-742.
- [10] Krentz A. J., & Bailey C. J. 2005. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 65(3):385-411.

- [11] Reker D. 2019. Practical considerations for active machine learning in drug discovery. *Drug Discovery Today Technologies*. 32:73-79.
- [12] Cox P. B., & Gupta R. 2022. Contemporary Computational Applications and Tools in Drug Discovery. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 13(7):1016-1029.
- [13] Kurkinen S. T., Niinivehmas S., Ahinko M., Lätti S., Pentikäinen O. T., & Postila P. A. 2018. Improving Docking Performance Using Negative Image-Based Rescoring. *Frontiers in Pharmacology*. 9:260.
- [14] Grosdidier A. Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives. Thèse de Doctorat : Pharmacie. Université Joseph Fourier. France. 2007. 90p.
- [15] Stojkovic D., Smiljkovic M., Ciric A., Glamoclija J., Van Griensven L., Ferreira I.C., & Sokovic M. 2019. An insight into antidiabetic properties of six medicinal and edible mushrooms : Inhibition of α -amylase and α -glucosidase linked to type 2 diabetes. *South African Journal of Botany*. 120:100-103.
- [16] WHO. 1999. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1. [En ligne]. <https://iris.who.int/handle/10665/66040>. Consulté le [17/02/2025].
- [17] Vivot K. Identification des mécanismes cellulaires et moléculaires à l'origine de la perte précoce des îlots pancréatiques au cours de la transplantation. Thèse de doctorat : Sciences de la vie et de la santé. Université de Strasbourg. France. 2012. 218p
- [18] Delluc G., Delluc B., & Roques M. *La nutrition préhistorique*, Pilote 24 Éditions, Périgueux. 1996. 223.
- [19] IDF. 2021. IDF Diabetes Atlas 10^e édition. [En ligne]. <https://diabetesatlas.org>. Consulté le [26/01/2025].
- [20] FID. 2019. FID Atlas du Diabète 9^e édition. [En ligne]. <https://diabetesatlas.org>. Consulté le [26/01/2025].
- [21] Bouarissa C. 2023. Journée mondiale du diabète : Plus de 14,4 % des Algériens atteints. Ma santé Ma Vie. [En ligne]. <https://masantemavie.dz/actualites/journee-mondiale-du-diabete-plus-de-144-des-algeriens-atteints/>. Consulté le [15/01/2025].

- [22] Marchand L., & Thivolet C. 2016. Étiologie et physiopathologie du diabète de type 1. *EMC - Endocrinologie-Nutrition*. 13(4):1-12.
- [23] Atkinson M.A., Eisenbarth, G.S., & Michels A.W. 2014. Type 1 diabète. *The Lancet*. 383(9911):69-82.
- [24] Morran M.P., Omenn G.S., & Pietropaolo M. 2008. Immunology and genetics of type 1 diabetes. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*. 75(4):314-327.
- [25] OMS. 2017. Diabète. [En ligne]. <https://www.who.int/fr/news-room/factsheets/detail/diabetes>. Consulté le [27/01/2025].
- [26] Pfeifer M.A., Halter J.B., & Porte Jr D. 1981. Insulin secretion in diabetes mellitus. *The American journal of medicine*. 70(3):579-88.
- [27] Braillard O., & dos Santos Bragança A. *Prise en charge thérapeutique du diabète de type 2*, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève. 2017. 19.
- [28] Fery F., & Paquot N. 2005. Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Revue Médicale de Liège*. 60(5-6):361-368.
- [29] Scheen A.J., & Lefebvre P.J. 1996. Le diabète non insulino dépendant : de la physiopathologie au traitement. *Bulletin et Mémoires de l'Académie Royale de Médecine de Belgique*. 151(7-9):395-405.
- [30] Saltiel AR., & Kahn CR. 2001. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 414(6865):799-806.
- [31] Monnier L., & Colette C. Insulinothérapie dans le diabète de type 1 et de type 2. In, Monnier, L (Éd.). *Diabétologie*, Elsevier Masson, Paris. 2010. 119-134.
- [32] Muoio D. M., & Newgard C. B. 2008. Mechanisms of disease: molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 9(3): 193-205.
- [33] Donath M. Y., & Shoelson S. E. 2011. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*. 11(2):98-107.
- [34] Collège des enseignants d'endocrinologie. *Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques*, Elsevier Masson, Paris. 2024. 504.

- [35] FID. 2017. FID Atlas du diabète 8^e édition. [En ligne]. <https://diabetesatlas.org>. Consulté le [29/01/2025].
- [36] Bourcelot E., & Combes J. 2016. Diabète type 2, obésité et nutrition, un changement de paradigme. *SOINS*. 2016. 61(805):13-16.
- [37] Esser N., Paquot N., & Scheen A.J. 2010. «Fitness» versus «Fatness»: impacts cardio-métaboliques respectifs aux différents âges de la vie. *Revue Médicale de Liège*. 65(4): 199-205.
- [38] Paquot N., De Flines J., & Rorive M. 2012. L'obésité : un modèle d'interactions complexes entre génétique et environnement. *Revue Médicale de Liège*. 67(5-6):332-336.
- [39] VanCauter E., Polonsky K. S., & Scheen A. J. 1997. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocrine Reviews*. 18(5):716-738.
- [40] Hectors T. L., Vanparys C., Van Der Ven K., Martens G.A., Jorens P.G., Van Gaal L.F., Covaci A., De Coen W., & Blust R. 2011. Environmental pollutants and type 2 diabetes: a review of mechanisms that can disrupt beta cell function. *Diabetologia*, 54(6):1273-1290.
- [41] Medici F., Hawa M., Lanari A., Pyke D.A., & Leslie R.G. 1999. Concordance rate for type II diabetes mellitus in monozygotic twins: actuarial analysis. *Diabetologia*. 42(2):146-150.
- [42] Grimaldi A. *Diabétologie*. Université Pierre et Marie Curie, Paris. 2000. 142.
- [43] Haider J.W., & Jamal S.R. 2017. Dyslipidemia in diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Cardivascular Endocrinology*. 6(1):27-32.
- [44] Romli H. Prise en charge et traitement du diabète de type 2. Thèse de Doctorat : Pharmacie. Université Mohammed V Rabat. Maroc. 2016. 145p.
- [45] Licitsyna O., Annseau M., & Pitchot W. 2011. Dysfonctions sexuelles et antidépresseurs. *Revue Médicale de Liège*. 66(2):69-74.
- [46] Mason A. L., & Alexander G. J. M. 2001. Viruses and diabetes: Is there something sweet about hepatitis C infection?. *Current Diabetes Reports*. 3(3):158-163.
- [47] Guillevin L. *Médecine interne*, Lavoisier Médecine Sciences, Paris. 2014. 1062.
- [48] Pertek J.P., Vidal S., Mariot J., Galy-Floc'h M., & Azoulay E. 2003. Acidose lactique toxique à la metformine provoquée par une insuffisance rénale aiguë. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 22(5):457-460.

- [49] Blickle J. F. Diabète. In, Schlienger, J.-L. (Éd.) *Nutrition clinique pratique : chez l'adulte et l'enfant*. Elsevier Masson, Paris. 2014. 189-206.
- [50] Sun J., Zheng Y., & Hsu L. 2013. A unified mixed-effects model for rare-variant association in sequencing studies. *Genetic Epidemiology*. 37(4):334-44.
- [51] Slama G. *Prise en charge du diabète de type 2 non insulino-dépendant*, John Libbey Eurotext, Montrouge. 2000. 106.
- [52] Perlemuter L., & Collin de L'Hortet G. *Diabète et maladies métaboliques*, Elsevier Masson, Paris. 2000. 398.
- [53] Grimaldi A. *Traité de diabétologie*, Flammarion Médecine-Sciences, Paris. 2009. 1044.
- [54] Canaud B., Leray-Morague S.H., Renaud S., & Chenle L. 2010. La néphropathie diabétique. *Le Médecin du Québec*. 45(9):49-52.
- [55] American Diabetes Association. 2014. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*. 37(1):14-80.
- [56] Richard J.L., & Schuldiner S. 2008. Épidémiologie du pied diabétique. *La Revue de Médecine Interne*. 29(2):222-230.
- [57] Wainsten J. P. *Le Larousse médical*, Editions Larousse, Paris. 2009. 1264.
- [58] Petit J. M., Altman J. J., & Belon J. P. *Endocrinologie diabétologie*, Elsevier Masson, Paris. 2005. 117.
- [59] Kilpatrick E.S., Bloomgarden Z.T., & Zimmet P.Z. 2009. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes: response to the International Expert Committee. *Diabetes Care*. 32(12):159-160.
- [60] Bansal, N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. 2015. *World Journal of Diabetes*. 6(2):296-303.
- [61] WHO. 2009. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/FID consultation. [En ligne]. <https://iris.who.int/handle/10665/43588>. Consulté le [17/02/2025].
- [62] American Diabetes Association. 2004. Physical activity/exercise and diabetes. *Diabetes Care*. 27(1):58-62.

- [63] Scheen A.J. 2021. Existe-t-il encore une place pour les sulfamides hypoglycémiants dans le traitement du diabète de type 2 en 2021 ?. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 15(1): 45-52.
- [64] Faure S. 2011. Glinides Actualités Pharmaceutiques. *Elsevier Masson*. 50(509):55-57.
- [65] Choukem S.P., & Gautier J.F. 2007. Le GLP-1 : de la physiologie A l'application thérapeutique, Cahiers de Nutrition et de Diététique. *Elsevier Masson*. 42(4):199-206.
- [66] Phan F., & Andreelli F. 2021. Doubles-agonistes, tri-agonistes et multi-agonistes incrétines/glucagon. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 15(8):744-752.
- [67] Waget A., Cabou C., Masseboeuf M., Cattan P., Armané M., Karaka M., Castel J., Garret C., Payros C., Maida A., Sulpice T., Holst J., Drucker D., Magnan C., & Burcelin, R. 2011. Mécanismes cellulaires et physiologiques par lesquels les inhibiteurs de DPP4 contrôlent la glycémie. *Diabetes and Metabolism*. 37(1):1-113.
- [68] Faure, S. 2017. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases. *Actualités Pharmaceutiques*. 56(571):18-20.
- [69] Hossain U., Das A.K., Gosh S., & Sil P.C. 2020. An overview on the role of bioactive α -glucosidase inhibitors in ameliorating diabetic complications. *Food and Chemical Toxicology*. 145:2-3.
- [70] Paquot N., & Scheen A. 2017. Inhibiteur de la DPP-4 ou des SGLT2 après échec de la metformine seule dans le diabète de type 2. *Revue Médicale Suisse*. 13(571):1410-1415.
- [71] Klein F. Relations entre le diabète sucré de type 2 et l'amyloidose chez le chat : étude bibliographique. Thèse de Doctorat : Médecine vétérinaire. Université de Toulouse. France. 2009. 107p.
- [72] Koivisto V. A. 1993. Insulin Therapy in Type II Diabetes. *Diabetes Care*. 16(3):29-39.
- [73] Pharmacomedicale. 2024. Inhibiteurs des alpha-glucosidases. [En ligne]. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-des-alpha-glucosidases>. Consulté le [07/05/2025].

[74] HAS. 2010. La prise en charge de votre maladie, le diabète de type 2 de l'adulte. [En ligne]. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-06/strategie_therapeutique_du_patient_vivant_avec_un_diabete_de_type_2-recommandations.pdf. Consulté le [2/02/2025].

[75] Estelle G. Synthèse et évaluation d'inhibiteurs potentiels de glycosidases, analogues du salacinol. Thèse de Doctorat : Chimie organique biologique. Université Blaise Pascal. France. 2005. 233p.

[76] Stryer L. 1992. *La biochimie de Lubert Stryer*. Flammarion Médecine-Sciences.

[77] Tomasik P., & Horton D. 2012. Enzymatic conversions of starch. *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*. 68:59-436.

[78] NC-IUBMB. 1992. EC 3.2.1.20. [En ligne]. <https://iubmb.qmul.ac.uk/enzyme/EC3/2/1/20.html>. Consulté le [21/04/2025].

[79] Rosak C., Haupt E., Walter T., & Werner J. 2002. The effect of combination treatment with acarbose and glibenclamide on postprandial glucose and insulin profiles: Additive blood glucose lowering effect and decreased hypoglycaemia. *Nutrition and Metabolism*. 15(3):143-151.

[80] Dejob M. Études structurales et fonctionnelles d'alpha-glucosidases bactériennes. Thèse de doctorat : Biochimie. Université Claude Bernard - Lyon I. Français. 2013. 231.

[81] Yamasaki Y., Suzuki Y., & Ozawa J. 1976. Purification and properties of alpha-glucosidase from *Penicillium purpurogenum*. *Agricultural and Biological Chemistry*. 40(4):669-676.

[82] Schomburg I., Chang A., Hofmann O., Ebeling C., Ehrentreich F., & Schomburg, D. 2002. BRENDA: a resource for enzyme data and metabolic information. *Trends in Biochemical Sciences*. 27(1):54-56.

[83] Rolfsmeier M., & Blum P. 1995. Purification and characterization of a maltase from the extremely thermophilic crenarchaeota *Sulfolobus solfataricus*. *Journal of Bacteriology*. 177(2):482-485.

[84] Rowe G.E., & Margaritis A. 2004. Enzyme kinetic properties of alpha-glucosidase in *Bacillus thuringiensis*. *Biochemical Engineering Journal*. 17(2):121-128.

[85] Ernst H.A., Leggio L. L., Willemoes M., Leonard G., Blum P., & Larsen S. 2006. Structure of the *Sulfolobus solfataricus* alpha-glucosidase: implications for domain

conservation and substrate recognition in GH31. *Journal of Molecular Biology*. 358(4):1106-1124.

[86] MacGregor E. A., Jespersen H. M., & Svensson B. 1996. A circularly permuted alpha-amylase type alpha/beta-barrel structure in glucan-synthesizing glucosyltransferases. *FEBS Letters*. 378(3):263-266.

[87] Uitdehaag J., Mosi R., Kalk K. H., Van der Veen B. A., Dijkhuizen L., Withers S.G., & Dijkstra B. 1999. W. X-ray structures along the reaction pathway of cyclodextrin glycosyltransferase elucidate catalysis in the alpha-amylase family. *Nature Structural Biology*. 6(5):432-436.

[88] Yoshioka Y., Hasegawa K., Matsuura Y., Katsube Y., & Kubota M. 1997. Crystal structures of a mutant maltotetraose-forming exo-amylase cocrystallized with maltopentaose. *Journal of Molecular Biology*. 271(4):619-628.

[89] 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):782-92.

[90] Ren L., Qin X., Cao X., Wang L., Bai F., Bai G., & Shen Y. 2011. Structural insight into substrate specificity of human intestinal maltase-glucoamylase. *Protein & Cell*. 2(10):827-36.

[91] Davies G., & Henrissat B. 1995. Structures and mechanisms of glycosyl hydrolases. *Structure*. 3(9):853-859.

[92] Rémond C., & Plantier-Royon R. Synthèse de xylosides et d'oligoxylosides par voie enzymatique. Thèse de doctorat : Biochimie. Université de Champagne-Ardenne. France. 2012. 343p.

[93] Rye C.S., & Withers S. G. 2000. Glycosidase mechanisms. *Current Opinion in Chemical Biology*. 4(5):573-580.

[94] Pauling L. 19480. Nature of forces between large molecules of biological interest. *Nature*. 161(4097):707-709.

[95] Yoshikawa M., Murakami T., Shimada H., Matsuda H., Yamahara J., Tanabe G., & Muraoka O. 1997. Salacinol, potent antidiabetic principle with unique thiosugarsulfonium sulfate structure from the Ayurvedic traditional medicine *Salacia reticulata* in Sri Lanka and India. *Tetrahedron Letters*. 38(48):8367-8370.

- [96] Umamaheswari S., & Sangeetha K. S. 2019. Inhibitory action against alpha-glucosidase by selected dihydroxy flavones. *International Journal of Current Research Reviews*. 11(7):5-8.
- [97] Johnston B. D., Jensen H. H., & Pinto B.M. 2006. Synthesis of Sulfonium Sulfate Analogues of Disaccharides and Their Conversion to Chain-Extended Homologues of Salacinol: New glycosidase inhibitors. *The Journal of Organic Chemistry*. 71(3): 1111-1118.
- [98] Withers M. N. S., & Mosi R. Iminosugars as glycosidase inhibitors. In, Stütz, A. E. (Ed.) *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors: Nojirimycin and Beyond*, Wiley-VCH, Weinheim. 1999. 188-206.
- [99] Inouye S., Tsuruoka T., Ito T., & Niida T. 1968. Structure and synthesis of nojirimycin. *Tetrahedron Letters*. 24(5):2125-2144.
- [100] Daigo K., Inamori Y., & Takemoto T. 1968. Studies on the constituents of the water extract of the root of mulberry tree (*Morus bombycis* Koidz). *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 34(5):2243-2246.
- [101] Yasuda K., Kizu H., Yamashita T., Kameda Y., Kato A., Nash R. J., Fleet G. W. J., Molyneux R. J., & Asano N. 2002. New sugar-mimic alkaloids from the pods of *Angylocalyx pynaertii*. *Journal of Natural Products*. 65(2):198-202.
- [102] NC C., Alankar S., & Anurekha J. 2009. New RP-HPLC method of miglitol in tablet dosage form including forced degradation studies and estimation in spiked rabbit plasma. *Journal of Young Pharmacists*. 1(4).
- [103] Borges de Melo E., Da Silveira Gomes A., & Carvalho I. 2006. Alpha-and beta-Glucosidase inhibitors: chemical structure and biological activity. *Tetrahedron*. 62(46):10277-10302.
- [104] Vichayanrat A., Ploybutr S., Tunlakit M., & Watanakejorn P. 2002. Efficacy and safety of voglibose in comparison with acarbose in type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical practice*. 55(2):99-103.
- [105] Yamasaki Y., Katakami N., Hayaishi-Okano R., Matsuhisa M., Kajimoto Y., Kosugi K., Hatano M., & Hori M. 2005. Alpha-Glucosidase inhibitor reduces the progression of carotid intima-media thickness. *Diabetes. Research and Clinical practice*. 67(3):204-210.

[106] Chen X., Zheng Y., & Shen Y. 2006. Voglibose (Basen, AO-128), one of the most important alpha-glucosidase inhibitors. *Current Medicinal Chemistry*. 13(1):109-116.

[107] Bravo-Torres J.C., Villagomez-Castro J.C., Calvo-Mendez C., Flores-Carreón A., & Lopez-Romero E. 2004. Purification and biochemical characterisation of a membrane-bound alpha-glucosidase from the parasite *Entamoeba histolytica*. *International Journal for Parasitology*. 34(4):455-462.

[108] Zhou C., Xue Y., Zhang Y., Zeng Y., & Ma Y. 2009. Recombinant expression and characterization of *Thermoanaerobacter tengcongensis* thermostable alpha-glucosidase with region selectivity for high yield isomaltoligosaccharides synthesis. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 19(12):1547-1556.

[109] PEDIAA. 2024. What is the Difference Between Tris Base and Tris HCl. [En ligne]. <https://pediaa.com/what-is-the-difference-between-tris-base-and-tris-hcl/>. Consulté le [22/02/2025].

[110] Truscheit E., Frommer W., Junge B., Müller L., Schmidt D. D., & Wingender W. 1981. Chemistry and biochemistry of microbial-glucosidase inhibitors. *Angewandte Chemie International*. 20(9):744-761.

[111] Wehmeier U.F., & Piepersberg W. 2004. Biotechnology and molecular biology of the alpha-glucosidase inhibitor acarbose. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 63:613-625.

[112] Goldsmith E.J., Fletterick R.J., & Withers S.G. 1987. The three-dimensional structure of acarbose bound to glycogen phosphorylase. *Journal of Biological Chemistry*. 262(4):1449-1455.

[113] Ruchita V.K., & Vivek S. 2012. Newer insights into the drug delivery approaches of α -glucosidase inhibitors. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 9(4):403-16.

[114] Bouchouireb Z., Olivier-Jimenez D., Jaunet-Lahary T., Thany S.H., & Le Questel J.Y. 2024. Navigating the complexities of docking tools with nicotinic receptors and acetylcholine binding proteins in the realm of neonicotinoids. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 281:116582.

[115] Debord J. 2004. Introduction à la modélisation moléculaire. In, Dupot, L & Martin, A (Eds.) *Méthodes et applications en modélisation moléculaire*, Edition Techniques, Paris. 2004. 37-41.

[116] Morgan S., Grootendorst P., & Litchi J. 2011. The effects of pharmaceutical pricing and reimbursement policies. *Health Policy*.100:4-17.

[117] Jain A.N. 2003. Surflex: fully automatic flexible molecular docking using a molecular similarity-based search engine. *Journal of Medicinal Chemistry*. 46(4):499-511.

[118] Livage J. 2010. Chimie de la matière condensée. *Annuaire Collège de France, Cours et Travaux*. 109:213-218.

[119] Muhammed M. T., & Aki-Yalcin E. 2024. Molecular docking: Principles, advances, and its applications in drug discovery. *Letters in Drug Design & Discovery*. 21(3): 480-495.

[120] Aminpour M., Montemagno C., & Tuszynski J.A. 2019. An overview of molecular modeling for drug discovery with specific illustrative examples of applications. *Molecules* .24 (9):1693.

[121] Salmaso V., & Moro S. 2018. Bridging molecular docking to molecular dynamics in drug discovery: an overview. *Frontiers in Pharmacology*. 9: 923.

[122] Soudani W., Bouachrine M., Zaki H., & Hadjadj-Aould F.Z. 2020. Docking moléculaire de 2-chloroéthylnitrososulfamides à potential anticancéreux cytotoxique alkylant. *RHAZES. Green and Applied Chemistry*.15:24-26.

[123] Rakhshani H., Idoumghar L., Lepagnot J., Brévilliers M., & Keedwell E. 2018. Automatic hyperparameter selection in Autodock. In *2018 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine*. 734-738.

[124] Salmaso V., & Moro S. 2018. Bridging molecular docking to molecular dynamics in exploring ligand-protein recognition process: An overview. *Frontiers in Pharmacology*. 9: 923.

[125] Beautrait A. Développement et validation de la plateforme de criblage virtuel. VSM-G et étude du domaine FAT de la kinase d'adhérence focale FAK. Thèse de Doctorat : Chimie informatique et théorique. Université Henri Poincaré de Nancy. France. 2008. 217p.

[126] Chevrollier N. Développement et application d'une approche de docking par fragments pour modéliser les interactions entre protéines et ARN simple-brin. Thèse de Doctorat : Biologie structurale. Université Paris-Saclay. France. 2019. 176p.

[127] Vogt A. D., & Di Cera E. 2013. Conformational selection is a dominant mechanism of ligand binding. *Journal of Biochemistry*. 52(34):5723-5729.

[128] Mohanty M., & Mohanty P. S. 2023. Molecular docking in organic, inorganic, and hybrid systems: A tutorial review. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*. 154(7):683-707.

[129] Bissantz C., Kuhn B., & Stahl M. 2010. A medicinal chemist's guide to molecular interactions. *Journal of Medicinal Chemistry*. 53(14):5061-84.

[130] Kadri H., Kellai S., Kebir A., & Ladjimi C. 2021. Place de la modélisation moléculaire dans le domaine pharmaceutique, étude par docking moléculaire de deux nouvelles séries antifongiques. Thèse de doctorat : Pharmacie. Université Mouloud Mammeri. Algérie. 2021. 114p.

[131] Gerber I. C. Description des forces de van der Waals dans le cadre de la théorie de la fonctionnelle de la densité par un traitement explicite des interactions de longue portée. Thèse de Doctorat : Chimie Informatique et Théorique. Université Henri Poincaré, Nancy-I. France. 2005. 183p.

[132] Hoffer L. Développement et validation du logiciel S4MPLE. Application au docking moléculaire et à l'optimisation de fragments assistée par ordinateur dans le cadre du Fragment-Based Drug Design. Thèse de Doctorat : Chimie. Université de Strasbourg. France. 2013.164p.

[133] Martin T. W., & Derewenda Z. S. 1999. The name is bond-H bond. *Nature Structural Biology*. 6(5):403-406 p.

[134] Hajduk P.J., Galloway W.R.J.D., & Spring D. R. 2011. A question of library design. *Nature*. 470(7332):42-43.

[135] Veselovsqy A.V., Ivanov Y.D., Ivanv A.S., Archakov A.I., Lewi P., & Janssen P. 2002. Protein-protein interactions: mechanisms and modification by drugs. *Journal of Molecular Recognition*. 15(6):405-422.

[136] Chemistry Libre Texts. 2013. Hydrophobic Interactions. [En ligne]. https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_%28Physical_and_Theoretical_Chemistry%29/Physical_Properties_of_Matter/Atomic_and_Molecular_Properties/Intermolecular_Forces/Hydrophobic_Interactions. Consulté le [1/04/2025].

[137] Ma J., & Dougherty D. A. 1997. The cation- π interaction. *Accounts of Chemical Research*.97:1303-1324.

[138] Martin L. Développement d'une plateforme bioinformatique d'outils pour la modélisation des structures et pour le criblage virtuel comparatif : une application sur la protéine kinase FAK. Thèse de doctorat : Bioinformatique. Université Montpellier 2. France. 2006. 149p.

[139] Fortuné A. Techniques de modélisation moléculaire appliquée à l'étude et à l'optimisation de molécules immunogènes et de modulateurs de la chimiorésistance. Thèse de doctorat : sciences du médicament. Université Joseph-Fourier - Grenoble I. France. 2006. 165 p.

[140] Mokrani E. H. Contribution à l'amélioration de l'activité biologique des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 dans le diabète de type 2 par simulation informatique. Thèse de magister : technologie des explorations biochimiques. Université Mentouri Constantine. Algérie. 2012. 75p.

[141] Sperandio O., Miteva M. A., Delfaud F., & Villoutreix B.O. 2006. Receptor-based computational screening of compound databases: the main docking scoring engines. *Current Protein and Peptide Science*. 7(5):369-393.

[142] Moitessier N., Englebienne P., Lee D., Lawandi J., & Corbeil A. C. 2008. Towards the development of universal, fast and highly accurate docking/scoring methods: a long way to go. *British Journal of Pharmacology*. 153(1):7-26.

[143] Taylor R.D., Jewsbury P.J., & Essex J.W. 2002. A review of protein-small molecule docking methods. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*. 16(3):151-166.

[144] CD ComputaBio. S.d. Applications of Surflex-Dock software. [En ligne]. <https://www.computabio.com/applications-of-surflex-dock-software.html>. Consulté le [20/02/2025].

[145] Chikhi A. W. Calculs et modélisations des interactions peptide déformylase – substances antibactériennes à l'aide de techniques de "docking" (arrimage) moléculaire. Thèse de Doctorat : Biochimie appliquée. Université Mentouri Constantine. Algérie. 2007. 111p.

[146] Jain A.N. 2007. Surflex-dock 2.1: Robust performance from ligand energetic modeling, ring flexibility, and knowledge-based search. *Journal of computer-aided molecular design*. 21(5):281-306.

- [147] Open Babel 2.0.2. [En ligne]. <http://openbabel.org/>. Consulté le [14/03/2025].
- [148] ViewerLite 4.2. [En ligne]. <http://viewerlite.software.informer.com/4.2/>. Consulté le [14/03/2025].
- [149] DS BIOVIA. [En ligne]. <https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>. Consulté le [14/03/2025].
- [150] PDB. [En ligne]. <https://www.pdb.org/pdb/home>. Consulté le [14/03/2025].
- [151] Burley S.K., Berman H.M., Bhikadiya C., Bi C., Chen L., Di Costanzo L., Christie C., Dalenberg K., Duarte J.M., Dutta S., & Feng Z. 2019. RCSB Protein Data Bank: biological macromolecular structures enabling research and education in fundamental biology, biomedicine, biotechnology and energy. *Nucleic acids research*. 47(1):464-474.
- [152] PubChem. [En ligne]. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Consulté le [14/03/2025].
- [153] Kim S., Thiessen P.A., Bolton E.E., Chen J., Fu G., Gindulyte A., Han L., He j., He S., Shoemaker B.A., Wang J., Yu B., Zhang J., & Bryant S. H. 2016. PubChem Substance and Compound data bases. *Nucleic Acids Research*. 44(1):1201-1213.
- [154] SwissADME. [En ligne]. <http://www.swissadme.ch/>. Consulté le [20/03/2025].
- [155] Daina A., Michielin O., & Zoete V. 2017. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*. 7(1):42717.
- [156] ProTox-3.0. [En ligne]. <https://tox.charite.de/protox3/>. Consulté le [20/03/2025].
- [157] Banerjee P., Eckert A. O., Schrey A. K., & Preissner R. 2018. ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *NucleicAcidsResearch*.46(1):257-263.
- [158] Teniou S. Conception *in silico* de nouveaux inhibiteurs de la topoisomérase I de cellules cancéreuses. Mémoire de Magister : Biochimie. Université Frères Mentouri Constantine 1. Algérie. 2012.103 p.
- [159] Boucherit H. Etude théorique des interactions intervenant dans l'inhibition de la méthionine aminopeptidase de Mycobacterium tuberculosis par diverses molécules. Thèse de magister : Biochimie. Université Frères Mentouri Constantine 1. Algérie. 2012. 70 p.
- [160] Hawkins P.C., Warren G.L., & Skillman A.G. 2008. Recommendations for evaluation of computational methods. *Journal of Computer Aided Molecular Design*. 22(3-4): 179-190.

[161] Schober P., Boer C., & Schwarte L.A. 2018. Correlation coefficients: appropriate use and interpretation. *Anesthesia & Analgesia*. 126(5):1763-1768.

[162] Neubig R.R., Spedding M., Kenakin T., & Christopoulos A. 2003. International union of pharmacology committee on receptor nomenclature and drug classification. XXXVIII. Update on terms and symbols in quantitative pharmacology. *Pharmacological reviews*. 55(4): 597-606.

[163] Arrault A. Stratégies de docking-scoring assistées par analyse de données. Application au criblage virtuel des cibles thérapeutiques COX-2 et PPAR gamma. Thèse de doctorat : Modélisation Moléculaire et Chimioinformatique. Université D'orléans. France. 2007. 187p.

[164] PDB. 2018. The crystal structure of the alpha-glucosidase (GH 31) from *Ruminococcus Obeum* ATCC 29174 in complex with voglibose. [En ligne]. <https://www.rcsb.org/structure/6C9X>. Consulté le [10/05/2025].

[165] Koeppen H., Kriegl J., Lessel U., Tautermann S., & Wellenzohn B. Ligand-Based Virtual Screening. In, Sotriffer, C (Ed.), *Virtual Screening: Principles, Challenges, and Practical Guidelines*, Wiley-VCH, Weinheim. 2011. 35-59.

[166] Martin E.J., & Critchlow R.E. 1999. Beyond mere diversity: tailoring combinatorial libraries for drug discovery. *Journal of combinatorial chemistry*. 1(1):32-45.

[167] Barn D., Caulfield W., Cowley R., Dickins R., Bakker W.I., McGuire R., Morphy J.R., Rankovic Z., & Thorn M. 2021. Large-scale validation and analysis of high throughput virtual screening. *Journal of Combinatorial Chemistry*. 3(6):534-541.

[168] Lipinski C., Lombardo A.F., Dominy B.W., & Feeney P.J. 1997. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 23(1-3): 3-25.

[169] 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.

[170] Boucherit H. Recherche in silico de nouveaux composés bioactifs et applications à l'inhibition de la méthionine aminopeptidase. Thèse de doctorat : biochimie Appliquée. Université Frères Mentouri – Constantine I. Algérie. 2020. 117 p.

- [171] Abbott N.J., Rönnbäck L., & Hansson E. 2006. Astrocyte-endothelial interactions at the blood– brain barrier. *Nature reviews neuroscience*. 7(1):41-53.
- [172] Moroy G., Martiny V. Y., Vayer P., Villoutreix B. O., & Miteva M. A. 2012. Toward in silico structure-based ADMET prediction in drug discovery. *Drug Discovery Today*. 17(1-2):44-55.
- [173] Taburet A.M., & Furlan V. 2000. Le système des cytochromes P450. Définition, rôle et implication dans la pharmacocinétique des anti-infectieux. *La lettre de l'infectiologie*. 6(1):12-17.
- [174] Martiny V.Y., Carbonell P., Chevillard F., Moroy G., Arnaud B. N., Vayer P., Villoutreix B. O., & Miteva M. A. 2015. Integrated structure- and ligand-based in silico approach to predict inhibition of cytochrome P450. *Journal of Bioinformatics*. 31(24):930-3937.
- [175] Sinko P.J., Leesman G.D., & Amidon G.L. 1991. Predicting fraction dose absorbed in humans using a macroscopic mass balance approach. *Pharmaceutical research*. 8(8):979-88.
- [176] Oh D.M., Curl R.L., & Amidon G. L. 1993. Estimating the fraction dose absorbed from suspensions of poorly soluble compounds in humans: a mathematical model. *Pharmaceutical research*. 10(2):264-70.
- [177] Valerio Jr L.G. 2009. In silico toxicology for the pharmaceutical sciences. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 241(3):356-370.
- [178] Lee W., & Kim R.B. 2004. Transporters and renal drug elimination. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 44(1):137-166.
- [179] Ishida S. 2018. Organs-On-a-Chip: Current Applications and Consideration Points for in Vitro ADME-Tox Studies. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 33(1):49-54.
- [180] Jacob A. Contribution de la modélisation à l'étude de la toxicité et l'hydrosolubilité de molécules organiques. Thèse de doctorat : Biologie cellulaire et moléculaire. Université d'Evry-Val d'Essonne. France. 2012. 233p.
- [181] Leo G.E., Yinyang J., Ebongue C.O., Makondo B.V., Ngaba G.P., Mpondo E., & Dibong S. D. 2019. Étude de la toxicité aigüe et subaigüe de l'extrait au vin des graines de Caricapapaya Linn. *Journal of Applied Biosciences*. 132(1):13452.

[182] Lagarde N. Méthodes de criblage virtuel in silico : importance de l'évaluation et application à la recherche de nouveaux inhibiteurs de l'interleukine 6. Thèse de doctorat : Bioinformatique et Biologie Systémique. École Doctorale Abbé Grégoire. France. 2014. 316p.

[183] Banerjee P., Kemmler E., Dunkel M., & Preissner R. 2024. ProTox 3.0: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research*. 52(1):513-520.

[184] Kramer B., Rarey M., & Lengauer T. 1999. Evaluation of the FLEXX Incremental Construction Algorithm for Protein–Ligand Docking. *Proteins: Structure, Function, and Genetics*. 37(2):228-241.

[185] Gabb H.A., Jackson R.M., & Sternberg M.J. 1997. Modelling protein docking using shape complementarity. Electrostatics and biochemical information. *Journal of Molecular Biology*. 272(1):106-120.

[186] Friesner R.A., Murphy R.B., Halgren T.A., Klicic J.J. D.T., Repasky M.P., Knoll E.H., Shaw D.E., Shelley M., Perry J.K., Francis P., & Shenkin P.S.A. 2004. New approach for rapid, accurate docking and scoring. 1. Method and assessment of docking accuracy. *Journal of Medicinal Chemistry*. 47(7):1739-1749.

[187] Kellenberger E., Rodrigo J., Muller P., & Rognan D. 2004. Comparative Evaluation of Eight Docking Tools for Docking and Virtual Screening Accuracy. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. 57(2):225-242.

[188] Boucherit H., Chikhi A., Bensegueni A., Merzoug A., Hioual K., & Mokrani E. H. 2014. Theoretical study of the interactions involved in the inhibition of Mycobacterium tuberculosis methionine aminopeptidase by several molecules. *Journal of Computational Biology and Bioinformatics*. 2(5):63-73.

[189] Ul-Haq Z., Halim S. A., Uddin R., & Madura J. D. 2010. Benchmarking docking and scoring protocol for the identification of potential acetyl cholinesterase inhibitors. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*. 28(8):870-882.

[190] Boularot A., Giglione C., Petit S., Duroc Y., Alves de Sousa R., Larue V., Cresteil T., Dardel F., Artaud I., & Meinnel T. 2007. Discovery and refinement of a new structural class of potent peptide deformylase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*. 50(1):10-20.

- [191] Ma Z.Q., Xie S.X., Huang Q.Q., Nan F.J., Hurley T.D., & Ye Q.Z. 2007. Structural analysis of inhibition of E. coli methionine aminopeptidase: implication of loop flexibility in selective inhibition of bacterial enzymes. *Journal of BioMedecinal Central Structural Biology*. 7:84-84.
- [192] Lu J.P., Chai S.C., & Ye Q.Z. 2010. Catalysis and Inhibition of Mycobacterium tuberculosis Methionine Aminopeptidase. *Journal of Medicinal Chemistry*. 53(3):1329-1337.
- [193] Lu J.P., Yuan X.H., Yuan H., Wang W.L., Wan B., Franzblau S.G., & Ye Q.Z. 2011. Inhibition of Mycobacterium tuberculosis Methionine Aminopeptidases by Bengamide Derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*. 6(6):1041-1048.
- [194] Fanfrlik J., Kolar M., Kamlar M., Hurny D., Ruiz F.X., Cousido-Siah A., Mitschler A., Rezac J., Munusamy E., Lepsik M., Matejcek P., Vesely J., Podjarny A., & Hobza P. 2013. Modulation of aldose reductase inhibition by halogen bond tuning. *Journal of American Chemical Society Chemical Biology*. 8(11):2484-2492.
- [195] Huang M., Xie S.X., Ma Z.Q., Hanzlik R.P., & Ye Q.Z. 2006. Metal mediated inhibition of methionine aminopeptidase by quinolinyl sulfonamides. *Journal of Biochemical and Biophysical Research Communications*. 339(2):506-513.
- [196] Huang, M., Xie S.X., Ma Z.Q., Huang Q.Q., Nan F.J., & Ye Q.Z. 2007. Inhibition of Monometalated Methionine Aminopeptidase: Inhibitor Discovery and Crystallographic Analysis. *Journal of Medicinal Chemistry*. 50:5735-5742.
- [197] Lu I.L., Mahindroo N., Liang P.H., Peng Y.H., Kuo C.J., Tsai K.C., Hsieh H.P., Chao Y.S., & Wu S.Y. 2006. Structure-Based Drug Design and Structural Biology Study of Novel Nonpeptide Inhibitors of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Main Protease. *Journal of Medicinal Chemistry*. 49(17):5154-5161.
- [198] Sheppard G.S., Wang J., Kawai M., Fidanze S.D., BaMaung N.Y., Erickson S.A., Barnes D.M., Tedrow J.S., Kolaczowski L., Vasudevan A., Park D.C., Wang G.T., Sanders W.J., Mantel R.A., Palazzo F., Tucker-Garcia L., Lou P., Zhang Q., Park C.H., Kim K.H., Petros A., Olejniczak E., Nettesheim D., Hajduk P., Henkin J., Lesniewski R., Davidsen S.K., & Bell R.L., 2006. Discovery and optimization of anthranilic acid sulfonamides as inhibitors of methionine aminopeptidase-2: a structural basis for the reduction of albumin binding. *Journal of Medicinal Chemistry*. 49(13):3832-3849.

[199] Kishor C., Arya T., Reddi R., Chen X., Saddanapu V., Marapaka A.K., Gumpena R., Ma D., Liu J.O., & Addlagatta A. 2013. Identification, Biochemical and Structural Evaluation of Species-Specific Inhibitors against Type I Methionine Aminopeptidases. *Journal of Medicinal Chemistry*. 56(13):5295-5305.

[200] Xu W., Lu J.P., & Ye Q.Z. 2012. Structural analysis of bengamide derivatives as inhibitors of methionine aminopeptidases. *Journal of Medicinal Chemistry*. 55(18):8021-8027.

[201] Freund Y.R., Akama T., Alley M.R., Antunes J., Dong C., Jarnagin K., Kimura R., Nieman J.A., Maples K.R., Plattner J.J., Rock F., Sharma R., Singh R., Sanders V., & Zhou Y. 2012. Boron-based phosphodiesterase inhibitors show novel binding of boron to PDE4 bimetal center. *Federation of European Biochemical Societies Letters*. 586(19):3410-3414.

[202] Heinrich T., Seenisamy J., Blume B., Bomke J., Calderini M., Eckert U., Friesen-Hamim M., Kohl R., Lehmann M., Leuthner B., Musil D., Rohdich F., & Zenke F.T. 2019. Discovery and Structure-Based Optimization of Next-Generation Reversible Methionine Aminopeptidase-2 (MetAP-2) Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*. 62(10): 5025-5039.

[203] Hirst D.J., Brandt M., Bruton G., Christodoulou E., Cutler L., Deeks N., Goodacre J.D., Jack T., Lindon M., Miah A., Page K., Parr N., Shukla L., Sims M., Thomas P., Thorpe J., & Holmes D.S. 2020. Structure-based optimisation of orally active & reversible MetAP-2 inhibitors maintaining a tight molecular budget. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 30(21):127533-127533.

[204] Evdokimov A.G., Pokross M., Walter R.L., Mekel M., Barnett B.L., Amburgey J., Seibel W.L., Soper S.J., Djung J.F., Fairweather N., Diven C., Rastogi V., Grinius L., Klanke C., Siehnell R., Twinem T., Andrews R., & Curnow A. 2007. Serendipitous discovery of novel bacterial methionine aminopeptidase inhibitors. *Proteins*. 66(3):538-546.

[205] Xie S.X., Huang W.J., Ma Z.Q., Huang M., Hanzlik R.P., & Ye Q.Z. 2006. Structural analysis of metalloform-selective inhibition of methionine aminopeptidase. *Acta Crystallographica D: Biological Crystallography*. 62(4):425-432.

[206] MuraliDhar T.G., Wroblewski S.T., Lin S., Furch J.A., Nirschl D.S., Fan Y., Todderud G., Pitt S., Doweiko A.M., Sack J.S., Mathur A., McKinnon M., Barrish J.C., Dodd J.H., Schieven G.L., & Leftheris K. 2007. Synthesis and SAR of p38alpha MAP kinase inhibitors based on heterobicyclic scaffolds. *Journal of Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 17(18):5019-502.

[207] Smith K.J., Petit C.M., Aubart K., Smyth M., McManus E., Jones J., Fosberry A., Lewis C., Lonetto M., & Christensen S.B. 2003. Structural Variation and inhibitor binding in polypeptide deformylase from four different bacterial species. *Journal of Protein Science*. 12(2):349-360.

[208] Pichota A., Duraiswamy J., Yin Z., Keller T.H., Alam J., Liung S., Lee G., Ding M., Wang G., Chan W.L., Schreiber M., Ma I., Beer D., Ngew X., Mukherjee K., Nanjundappa M., Teo J.W., Thayalan P., Yap A., Dick T., Meng W., Xu M., Koehn J., Pan S.H., Clark K., Xie X., Shoen C., & Cynamon M. 2008. Peptide deformylase inhibitors of Mycobacterium tuberculosis: synthesis, structural investigations, and biological results. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 18(24):6568-6572.

[209] Soth M., Kuglstatter A., & Goldstein D. 2009. The Discovery of Pamapimod, R1503 and R1487 as Orally Bioavailable and Highly Selective Inhibitors of p38 Map Kinase. *Journal of Medicinal Chemistry*. 52(5):1310-1326.

[210] Hynes J., Dyckman A.J., Lin S., Wroblewski S.T., Wu H., Gillooly K.M., Kanner S.B., Lonial H., Loo D., McIntyre K.W., Pitt S., Shen D.R., Shuster D.J., Yang X., Zhang R., Behnia K., Zhang H., Marathe P.H., Doweyko A.M., Tokarski J.S., Sack J.S., Pokross M., Kiefer S.E., Newitt J.A., Barrish J.C., Dodd J., Schieven G.L., & Leftheris K. 2008. Design Synthesis, and Anti-inflammatory Properties of Orally Active 4-(Phenylamino)-pyrrolo [2,1-f] [1,2,4] triazine p38alpha Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*. 51(1):4-16.

[211] Gustafsson R., Jemth A.S., Gustafsson N.M., Farnegard K., Loseva O., Wiita E., Bonagas N., Dahllund L., Llona-Minguez S., Haggblad M., Henriksson M., Andersson Y., Homan E., Helleday T., & Stenmark P. 2017. Crystal Structure of the Emerging Cancer Target MTHFD2 in Complex with a Substrate-Based Inhibitor. *Cancer Research*. 77(4):937-948.

[212] Cuerrier D., Moldoveanu T., Inoue J., Davies P.L., & Campbell R.L. 2006. Calpain Inhibition by alpha-Ketoamide and Cyclic Hemiacetal Inhibitors Revealed by X-ray Crystallography. *Journal of Biochemistry*. 45(24):7446-7452.

[213] Jackson V.J., Yosaatmadja Y., Flanagan J.U., & Squire C.J. 2012. Structure of AKR1C3 with 3-phenoxybenzoic acid bound. *Acta Crystallographica Section F: Structural Biology and Crystallization Communications*. 68(4):409-413.

[214] Patel S.B., Cameron P.M., O'Keefe S.J., Frantz-Wattley B., Thompson J., O'Neill E.A., Tennis T., Liu L., Becker J.W., & Scapin G. 2009. The three-dimensional structure of

MAP kinase p38beta: different features of the ATP-binding site in p38beta compared with p38alpha. *Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography*. 65(8):777-785.

[215] De Azevedo W.F., Leclerc S., Meijer L., Havlicek L., Strnad M., & Kim S.H. 1997. Inhibition of cyclin-dependent kinases by purine analogues: crystal structure of human cdk2 complexed with roscovitine. *European Journal of Biochemistry*. 243(1-2):518-526.

[216] Angell R.M., Angell T.D., Bamborough P., Bamford M.J., Chung C.W., Cockerill S.G., Flack S.S., Jones K.L., Laine D.I., Longstaff T., Ludbrook S., Pearson R., Smith K.J., Smee P.A., Somers D.O., & Walker A.L. 2008. Biphenyl amide p38 kinase inhibitors 4: DFG-in and DFG-out binding modes. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 18(15): 4433-4437.

[217] Rohm S., Schroder M., Dwyer J.E., Widdowson C.S., Chaikua, A., Berger B.T., Joerger A.C., Kramer A., Harbig J., Dauch D., Kudolo M., Laufer S., Bagley M.C., & Knapp S. 2020. Selective targeting of the alpha C and DFG-out pocket in p38 MAPK. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 208:112721-112721.

[218] Axten J.M., Medina J.R., Blackledge C.W., Duquenne C., Grant S.W., Bobko M.A., Peng T., Miller W.H., Pinckney T., Gallagher T.F., Kulkarni S., Lewandowski T., Van Aller G.S., Zonis R., Ward P., & Campobasso N. 2012. Acylprolinamides: a new class of peptide deformylase inhibitors with in vivo antibacterial activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 22(12):4028-4032.

[219] Xing L., Shieh H.S., Selness S.R., Devraj R.V., Walker J.K., Devadas B., Hope H.R., Compton R.P., Schindler J.F., Hirsch J.L., Benson A.G., Kurumbail R.G., Stegeman R.A., Williams J.M., Broadus R.M., Walden Z., & Monahan J.B. 2009. Structural bioinformatics-based prediction of exceptional selectivity of p38 MAP kinase inhibitor PH-797804. *Journal of Biochemistry*. 48(27):6402-6411.

[220] Merzoug A., Mermoum S., Khaled S., Chikhi A., Bensegueni A., & Boucherit H. 2015. Theoretical study of the interactions involved in the inhibition of *Staphylococcus aureus* peptide deformylase by GSK1322322 derivatives. *Academica*. 5(2):16-29.

[221] Kamel M., Ali H., Anwar M., Mohamed N., & Soliman A. 2010. Synthesis, antitumor activity and molecular docking study of novel Sulfonamide-Schiff's bases, thiazolidinones, benzothiazinones and their C-nucleoside derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 45(2):572-580.

[222] Aschenbrenner D. S., & Venable S. J. *Drug therapy in nursing*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphie. 2006. 1248.

[223] Yabukarski F., Biel JT., Pinney M.M., Doukov T., Powers A.S., Fraser J.S., & Herschlag D. 2020. Assessment of enzyme active site positioning and tests of catalytic mechanisms through X-ray-derived conformational ensembles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 117(52):33204-33215.

Nom et Prénom : BOULBERHANE Hadil BELARBI Silya		Date de soutenance : 28/06/2025
Thème : Compréhension du mécanisme d'interaction alpha-glucosidase-inhibiteurs par modélisation moléculaire		
Résumé : Le diabète de type 2 est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie postprandiale chronique. L'alpha-glucosidase contribue à l'élévation de la glycémie postprandiale en facilitant la dégradation des glucides en glucose au niveau intestinal. Son inhibition représente une approche thérapeutique importante pour le contrôle du diabète. Dans ce contexte, notre travail s'est orienté vers l'étude de l'inhibition de l'α-glucosidase en utilisant des méthodes d'analyse <i>in silico</i> , notamment le docking moléculaire avec le programme Surflex-dock. Ce dernier a montré une bonne capacité à reproduire les structures expérimentales, avec 67 % des complexes protéine-ligand testés présentant un $\text{RMSD} \leq 2 \text{ \AA}$. L'analyse visuelle a confirmé cette performance par une superposition satisfaisante des ligands simulés avec les structures expérimentales, tandis qu'une corrélation significative ($r = 0,8410$) a été observée entre les affinités calculées et les activités biologiques. Par la suite, un criblage virtuel basé sur le ligand a été réalisé à partir de l'inhibiteur de référence qui est le voglibose. Cette approche a permis d'identifier quatre composés présentant une affinité de liaison supérieure pour l'α-glucosidase, à savoir : CID44328007, CID44327991, CID44327637 et CID68230303, avec des affinités respectives de 9.33 M^{-1} , 8.69 M^{-1} , 8.44 M^{-1} et 8.36 M^{-1} . Enfin, l'évaluation <i>in silico</i> des propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques de ces candidats-médicaments a confirmé leur conformité aux normes de biodisponibilité orale, ce qui permet de les envisager comme de nouveaux agents thérapeutiques potentiels contre le diabète de type 2.		
Mots clés : Alpha-glucosidase, diabète de type 2, docking moléculaire, paramètres pharmacocinétiques, paramètres physicochimiques, Surflex-dock, toxicité.		
Devant le jury :		
CHEKROUD Karim	M.C.A Centre. Univ. A. Boussouf-Mila	Président
BOUCHERIT Hanane	M.C.A Centre. Univ. A. Boussouf-Mila	Examinatrice
MERZOUG Amina	M.C.A Centre. Univ. A. Boussouf-Mila	Promotrice