République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Echahid Chiekh Larbi Tébessi –Tébessa

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Appliquée

Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

En : Sciences Biologiques

Option : Pharmacotoxicologie

Par :

Melle. Mekahlia Rahma **Melle. Nahal Aya**

Thème :

Prédiction de l'activité antidiabétique de nouveaux composés naturels. *Etude in silico*

Devant le jury :

M. GASMI S	MCA	Université de Tébessa	Président
M. BEN AICHA B	MCB	Université de Tébessa	Rapporteur
Mm. TAIB Ch	MCB	Université de Tébessa	Examinatrice

Date de soutenance : 02 / 06 / 2025

Remerciements

Nous sommes ravis de dédier ces quelques mots en signe de remerciement et de profonde reconnaissance à toutes les personnes qui, directement ou indirectement, ont participé à la concrétisation et l'achèvement de ce projet.

Tout d'abord, nous tenons à remercier Dieu Tout-Puissant qui nous a donné l'occasion, la force et la patience pour mettre en œuvre et terminer ce projet

A notre encadrant : Dr. Ben Aicha Brahim

Nous adressons nos sincères remerciements et notre gratitude au Dr. Ben Aicha Brahim, chargé de cours au département de biologie appliquée à la faculté des sciences exactes et des sciences naturelles et de la vie de l'université de Tébessa, pour sa supervision généreuse, son suivi attentif et son soutien continu, qui a eu un grand impact sur la réalisation et l'achèvement de ce travail.

Nous exprimons également notre profonde gratitude au Dr Taib Chahinez, maître de conférences au département des sciences de la nature et de la vie, pour avoir accepté d'évaluer ce travail, ainsi qu'au Dr Gasmi Salim, maître de conférences au département de biologie appliquée, pour nous avoir honorés en acceptant de discuter cette recherche.

Nous sommes très fiers de leurs appréciations.

Nous tenons à exprimer également nos gratitudes à nos enseignants(es).

A tous les lecteurs de ce mémoire.

إهداء

الحمد لله الذي هداني وسدد خطاي، الحمد لله الذي كان معي في طريقي، الحمد لله الذي يسر لي هذا الدرب، وأتمّ عليّ نعمته بإنجاز هذا المشروع. فلك الحمد ربي عدد خلقك ورضا نفسك وزنة عرشك ومداد كلماتك

إلى من أحمل اسمه بكل فخر، إلى من حصد الأشواك عن دربي ليمهد لي طريق العلم،

إلى من كلّله الله بالوقار، بابا الغالي... شكرًا لكونك أبي

إلى من علمتني الأخلاق قبل أن أتعلمها، إلى من لقّنتني أول حرف،

ومن أمسكت بيدي حتى نهاية الدرب، إلى الجسر الصاعد بي إلى الجنة،

أمي وجنتي... لكِ كل الامتنان

إلى سندي وقوتي في الحياة، إلى أنوار عتمتي،

من رافقوني وقاسموني حلو ومرّ الأيام، أخي رضا وأختي اماني... دمتم بقربي دومًا

إلى صاحبة الدعاء الخفي، ليلاً ونهارًا، أمي الثانية وجدتي... أطال الله في عمرك

إلى من كانت فخورة بي في كل خطوة، ومن بدعمها وتحميسها كنت أتحدى الصعاب،

شكرًا من القلب ...Moon

إلى من تقاسمت معها أجمل ذكريات الإقامة، صفاء... لصداقتك طِيب لا يزول

إلى البراءة التي كانت ترفع يديها بالدعاء لي دائمًا،

تلاميذي الصغار... وفقكم الله وسدّد خطاكم

إلى خالاتي، وزوجة خالي، وبنات عمي... شكرًا لحبكم ودعواتكم

وإلى ابن عمي محمد واولاد خالي هيثم وأنفال... أدامكم الله جزءًا من فرحتي وسعادتي

إلى الأستاذ بن عيشة إبراهيم شكرا لدعمك ومساندتك وتوجيهاتك لنا طول المشوار

وأخيرا الى نفسي التي لم تستسلم يوما انتي في بداية الدرب استمري ستصلين .....

Rahma

اهداء

الحمد لله الذي بفضله تتحقق الغايات من بعد الاستعانة به وإنهاء الدرب بتوفيقه وتحقيق الحلم بفضله لم تكن الرحلة قصيرة ولا الطريق محفوفا بالتسهيلات لكنني فعلتها ، فالحمد لله الذي يسر لنا البدايات وبلغنا النهايات بفضله وكرمه

يسعدني ان اهدي هذا العمل المتواضع

إلى والدي العزيز،

وبكل حب أهدي ثمرة نجاحي وتخرجي إلى النور الذي آنار دربي والسراج الذي لا ينطفى نوره والذي بذل جهد السنين من أجل أن اعتنق سلالم النجاح، إلى من أحمل اسمه بكل فخر. (والدي العزيز حفظه الله)

إلى أمي العزيزة،

يا سبب وجودي والفانوس الذي ينير طريقي، ووجودك بجانبي كان دائمًا مصدر قوتي لمواجهة العقبات المختلفة.

إلى مصدر قوتي اخوتي(أميمة ، اسلام) دائماً خلفي كالظل مهما تعثرت

عمي الغالي رمزي

إلى من كان دومًا سندًا وداعمًا في حياتي، إلى من لم يبخل عليّ يومًا بكلمة تشجيع أو دعوة صادقة

عمّتي عُولاء

إلى أول من أمسكت بيدي وعلّمتني حروف العلم، إلى من زرعت في قلبي حبّ التعلم منذ الصغر، شكرًا لكِ يا عمّتي على صبرك وحنانك

الى زوجي علاء كان دعمك دائما دافعًا لي شكرًا لكونك دائمًا فخورًا بي.

إلى أعمامي شكري و ياسر و زوجاتهن وعمّاتي مليكة و حنان ورشيدة و بية إلى من كانت دعواتهم لي عونًا في طريقي.

إلى روح جدتي الغالية

إلى من غابت بالجسد لكنها حاضرة في قلبي ودعائي، إلى من كانت نور بيتنا وحنان أيامنا، رحمكِ الله يا جدتي، وجعل مثواكِ الجنة

إلى الدكتور بن عايشة إبراهيم، مشرف هذا العمل، الذي لم يبخل علينا بدعمه وتوجيهاته. نشكرك على عطائك وتشجيعك المتواصل.

AYA

Résumé

Le diabète est un groupe de troubles métabolique chronique caractérisés par une élévation anormale du taux de glucose dans le sang (hyperglycémie) due soit à une sécrétion insuffisante d'insuline par le pancréas, soit à une mauvaise utilisation de cette hormone par les cellules de l'organisme.

Le diabète de type 2 représente un problème majeur pour les personnes âgés, les adultes et même les enfants. Il est devenu l'un des problèmes mondiaux pour lesquels des solutions sont recherchée afin de réduire et traiter cette maladie.

Notre étude se concentre sur l'exploration de composés naturels en tant qu'inhibiteurs potentiels de l'alpha-amylase humain dans le cadre du traitement du diabète de type 2, en utilisant des techniques de modélisation moléculaire à l'aide du programme MOE ce qui a permis une meilleure compréhension des interactions entre 34 composés et le site actif de l'alpha-amylase humain.

Parmi les 34 composés testés, 17 ligands se distinguent par une affinité plus forte pour l'alpha-amylase

L'analyse et la prédiction des propriétés pharmacocinétiques et de la toxicité de ces composés ont été réalisées grâce aux instruments SwissADME et ProTox-III.

D'après les résultats du docking moléculaire, les analyses ADME et les prédictions de toxicité, on peut affirmer que le Betulin et la Procyanidine sont les propositions les plus prometteurs en tant qu'inhibiteurs potentiels pour le traitement du diabète type 2.

Mots Clés : Diabète de type 2, Alpha-amylase humain, Docking moléculaire, Swiss-ADME, ProToxIII.

Abstract

Diabetes is a group of chronic metabolic disorders characterized by an abnormal increase in blood glucose (hyperglycemia) due to insufficient secretion of insulin by the pancreas, or to an incorrect use of this hormone by the cells of the body.

Type 2 diabetes is a major problem for older people, adults and even children. and has become one of the global problems for which solutions are being sought to reduce and treat this disease.

Our study focuses on the exploration of natural compounds as potential inhibitors of human alpha-amylase in the treatment of type 2 diabetes, using molecular modelling techniques using the MOE program which allowed a better understanding of the interactions between 34 compounds and the active site of human alpha-amylase

Among the 34 compounds tested, 17 ligands are distinguished by a stronger affinity

Analysis and prediction of the pharmacokinetics and toxicity of these compounds were carried out using SwissADME and ProTox-III instruments.

Based on the results of molecular docking, ADME analyses and toxicity predictions, it can be concluded that Betulin and Procyanidine are the most promising proposals as potential inhibitors for the treatment of type 2 diabetes.

Keywords: Type 2 diabetes, human alpha-amylase, Molecular Docking, Swiss-ADME, ProToxIII.

الملخص

مرض السكري هو مجموعة من الاضطرابات الأيضية المزمنة التي تتميز بزيادة غير طبيعية في نسبة الجلوكوز في الدم (ارتفاع السكر في الدم) بسبب عدم كفاية إفراز الأنسولين عن طريق البنكرياس، أو بسبب الاستخدام غير الصحيح لهذا الهرمون من قبل خلايا الجسم.

يعد مرض السكري من النوع الثاني مشكلة كبيرة لكبار السن والبالغين وحتى الأطفال، وأصبح أحد المشاكل العالمية التي يتم البحث عن حلول لها للحد من هذا المرض وعلاجه

تركز دراستنا على استكشاف المركبات الطبيعية كمثبطات محتملة للألفا أميليز البشري في علاج مرض السكري من النوع 2 باستخدام تقنيات النمذجة الجزيئية

باستعمال برنامج (MOE) الذي سمح بفهم أفضل للتفاعلات بين 34 مركبًا والموقع النشط للألفا أميليز البشري

من بين المركبات الـ 34 التي تم اختبارها، تتميز 17 رابطة بتقارب أقوى للألفا أميليز

تم إجراء تحليل وتوقع الحركية الدوائية وسمية هذه المركبات باستخدام أجهزة SwissADME وProTox-III

وبناءً على نتائج الالتحام الجزيئي وتحليلات ADME وتوقعات السمية، يمكننا أن نستنتج أن Betulin et procyanidines هما المقترحان الأكثر واعدة كمثبطات محتملة لعلاج مرض السكري من النوع 2

الكلمات المفتاحية: مرض السكري من النوع 2، ألفا أميليز البشري، الالتحام الجزيئي، ProTox III ، Swiss-ADME.

Liste des abréviations

2D : Deux Dimensions.

3D : Trois dimensions.

A: Angström

α-Amy: Alpha amylase.

ADME: Absorption, distribution, métabolisme et élimination.

ADN: Acide désoxyribonucléique.

AFR : Afrique

AGL : acides gras libres.

AMPK : l'adénosine phosphate kinase.

ANS : Année.

ARG: Arginine

ARN : acide ribonucléique

ASP : acide aspartique.

BBB: Blood Brain Barrier.

CSp3: Fraction CSp3.

CYP1A2: Cytochrome P450 1A2.

CYP2C19: Cytochrome P450 2C19.

CYP2C9: Cytochrome P450 family 2 subfamily C member 9.

CYP2D6: Cytochrome P450 2D6.

CYP3A4: Cytochrome P450 3A4.

DL50: Dose létale 50.

DT2 : diabète de type 2.

FID : Fédération Internationale du Diabète.

GI: Absorption gastro-intestinale.

GLN: Glutamine

GLU : acide glutamique.

HBA: Number of Hydrogen Pond Acceptors

HbA1C: Hémoglobine glyqué.

HBD: Number of Hydrogen Pond Donors.

HDL : High Density Lipoproteins.

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale.

HIS: Histidine

HTA : hypertension artérielle.

IMC: L'indice de masse corporelle

Kcal: kilocalorie.

LDL : Low Density Lipoproteins.

Log P: Coefficient de Partage Eau/Octanol.

LogKp: Human Skin Permeability Coefficient.

LogS: Topological method implemented from Delaney.

MR: Molar Refractivity.

MW: molecular weigth.

NROT: Num, rotatable bonds.

OMS: Organisation mondiale de la santé

PDB: Protein Data Bank.

P-gp : P-glycoprotein.

ProTox-3 : Predictive Toxicology version 3

RMSD: Root Mean Square Deviation

THR: Threonine

TNF-a : Tumor Necrosis Factor-alpha.

TPSA: Surface Polaire.

TRP: Tryptophan

α: alpha

β :bêta

Liste des Figures

N°	Titre de figure	Page
01	Structure stéréochimique de l'insuline humaine native	7
02	Nombre total estimé d'adultes (20 à 79 ans) atteints de diabète en 2021	8
03	Prévalence comparative (%) de la diabète (20 à 79 ans) dans la région afrique de la IDF en 2021	9
04	Le mécanisme de diabète type 2 et les facteurs influents	10
05	Insulinorésistance hépatique et périphérique (musculaire et adipocytaire).	11
06	physiopathologie de diabete type 02	12
07	Structure de l'α-amylase.	18
08	Site actif alpha amylase	19
09	Structure chimique de l'acarbose	21
10	Les étapes de Docking moléculaire	24
11	Deux modèles d'ancrage moléculaire.	25
12	Étapes typiques d'un docking	30
13	Fenêtre de l'application MOE	31
14	L'interface graphique du site web de base de données PDB	32
15	L'interface graphique du site web de pubchem	33
16	Page d'accueil du serveur SwissADME.	33
17	Page d'accueil de serveur ProTox-III	34
18	La structure 3D de ligand Pocket alpha amylase	35
19	Les interactions d'Acarbose dans le site actif	41
20	Les interactions de Alpha-Carotene dans le site actif	41
21	Les interactions de Apigenin-7-O-rutinoside	42
22	Les interactions de Apiin dans le site actif	42
23	Les interactions de Betulin dans le site actif	42
24	Les interactions de Glyinflanin A dans le site actif	43
25	Les interactions de Isoquercetin dans le site actif	43
26	Les interactions de Isorhamnetin-3-O- rutinoside dans le site actif	44
27	Les interactions de Mudanpioside J dans le site actif	44
28	Les interactions de Mulberrofuran Q dans le site actif	45
29	Les interactions de Procyanidin dans le site actif	45
30	Les interactions de Quercetin-3-gentiobioside dans le site actif	46
31	Les interactions de Rutin dans le site actif	46

32 Les interactions de Saponin dans le site actif 47
33 Les interactions de Sitogluside Glycoside dans le site actif 47
34 Les interactions de Spinasterol dans le site actif 47
35 Les interactions de Stigmasterol dans le site actif 48

Liste des Tableaux

N°	Titre de Tableau	Page
01	Méthodes de dosages utilisés pour le diagnostic du diabète	13
02	Les types d'insuline	14
03	Classes thérapeutiques des médicaments du DT2	14
04	Adresses des principaux programmes de Docking moléculaire	26
05	Les micro-ordinateurs utilisés et leur caractéristique	31
06	Les trente-quatre ligands préparés	36
07	Les résultats de Docking	39
08	Propriétés physicochimiques des ligands et la molécule de référence.	50
09	Druglikenss et Biodisponibilité des ligands et la molécule de référence	53
10	Résultats de la pharmacocinétique des ligands et molécule de référence	55
11	Les résultats de prédiction de toxicité.	57

Table des matières

Remerciements

Dédicace

Résumé

Abstract

الملخص

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des Tableaux

Table des matières

Introduction

Partie bibliographique

Chapitre I : 6

le diabète type 2 6

1. Généralité....6

2. Définition....6

3. Epidémiologie et facteurs de risque 7

3.1. Incidence et prévalence 7

3.2. Facteurs de risque....9

4. Physiopathologie....10

4. 1. Insulino – Sécrétion 10

4. 2. Insulino – Résistance 11

5. Diagnostique 13

6. Traitement 13

6. 1. Non – médicamenteux 13

6. 2. Médicamenteux....13

Chapitre II :....16

1. Alpha Amylase....17

1.1. Généralité....17

1.2. Mécanisme d'hydrolyse....17

1.3. Structure 17
1.4. Site actif 18
1.5. L'implication de alpha amylase dans le diabète 20
1.6. Les inhibiteurs de l'alpha amylase 20
Chapitre III : Docking moléculaire 17
1. Définition 23
2. Les étapes de Docking moléculaire 23
2.1. Sélection et préparation des cibles. 23
2.2. Sélection et préparation du ligand 23
2.3. Docking 24
2.4. Evaluation de résultats 24
3. Les outils de Docking moléculaire 24
4. Intérêt de Docking moléculaire 26
1. Introduction 30
2. Matériels 31
2.1. Microordinateur 31
2.2. Logiciel utilisé 31
3. Méthodologie de calcul 34
3.1. Préparations du récepteur (alpha amylase) 34
3.2. Préparations des ligands 35
3.3. Le Docking Moléculaire 37
1. Les interactions de 2D des ligands dans le site actif 40
1.1. Acarbose 40
1.2. Alpha-Carotene 41
1.3. Apigenin-7-O-rutinoside 41
1.4. Apiin 42
1.5. Betulin 42
1.6. Glyinflanin A 43
1.7. Isoquercetin 43
1.8. Isorhamnetin-3-O- rutinoside 44
1.9. Mudanpioside J 44
1.10. Mulberrofuran Q 44
1.11. Procyanidin 45
1.12. Quercetin-3-gentiobioside 45
1.13. Rutin 46
1.14. Saponin 46

1.15. Sitogluside Glycoside 47
1.16. Spinasterol 47
1.17. Stigmasterol 48
2. Filtrage ADME 48
3. Prédiction de toxicité 57
Discussion 59
Conclusion et Perspectives 62

Introduction

Introduction

Le diabète sucré regroupe divers troubles d'origine auto-immune, métabolique et génétique, ayant en commun une caractéristique principale : l'élévation du taux de glucose dans le sang (hyperglycémie) causée par une insuffisance insulinique partielle ou totale. Il existe deux grandes catégories de diabète sucré : le diabète de type 1, le diabète de type 2, d'autres types spécifiques de diabète et le diabète gestationnel. **(Egan & Dinneen., 2019).**

Près de 90 % des environ 537 millions de cas diabétiques à l'échelle mondiale sont touchée par le diabète de type 2 **(Ahmad et al., 2022).**

Le diabète de type 2 est considéré comme une maladie complexe en ce qui concerne son étiologie (effets combinés de la prédisposition génétique) et sa physiopathologie (trouble bipolaire avec déficit de sécrétion d'insuline et résistance à l'insuline). De plus, c'est une maladie dynamique qui s'aggrave progressivement au fil du temps **(Patil et al., 2022).**

Une augmentation de la glycémie après l'ingestion (hyperglycémie postprandiale) est l'une des manifestations les plus importantes, car elle résulte de la décomposition des oligosaccharides en sucres simples (monosaccharides) par des enzymes digestives telles que l'alpha-amylase. Par conséquent, l'inhibition de ces enzymes est une stratégie efficace pour réduire l'hyperglycémie post-prondial et prévenir ses complications chroniques **(Patil et al., 2022).**

Notre étude vise à contribuer à l'identification de nouveaux inhibiteurs de l'alpha-amylase en utilisant le logiciel MOE, qui permet de réaliser des simulations de Docking moléculaire. Les techniques *in silico* offrent la possibilité d'analyser la manière dont un composé interagit avec son récepteur cible, ce qui aide à prédire les molécules ayant un potentiel thérapeutique tout en minimisant le risque d'effets indésirables.

Notre présentation générale se compose de deux grandes parties : une partie bibliographique et une partie pratique.

La partie bibliographique est structurée en trois chapitres :

Dans le premier chapitre, nous avons présenté une définition du diabète de type 2, sa prévalence et les facteurs de risque associés, en plus de la physiopathologie, son diagnostic et ses méthodes de traitement

Dans le deuxième chapitre, nous avons parlé de l'enzyme alpha-amylase en termes de sa forme, de son rôle et de son emplacement efficace, et nous avons mentionné les inhibiteurs disponibles sur le marché.

Dans le troisième chapitre, nous avons présenté un aperçu bibliographique du docking moléculaire, en mettant en évidence ses principes, ses étapes clés ….

La partie pratique est organisée en deux parties. La première décrit en détail les différents matériaux et méthodes employés au cours de cette étude, comme cela a été évoqué dans la première partie. La deuxième partie est consacrée à la présentation et à l'analyse des résultats obtenus.

Enfin, une conclusion générale vient récapituler l'ensemble des travaux réalisés.

Partie Bibliographique

Chapitre I :

Le diabète type 2

1. Généralité

Dans le monde le diabète touche environ 15 millions de personnes, et on estime qu'il y a 193 millions de personnes qui souffrent mais ne sont pas diagnostiquées. **(Chatterjee et al., 2017).** Il existe plusieurs types de diabète dont le plus répondu est le diabète de type 2 représentant environ 90 à 95 % de tous les cas de diabète **(Shareghi-Boroujeni et al., 2021)**, ce type de diabète provoque des complications qui occasionnent une détresse psychologique et physique profonde pour les patients et les soignants, et ont un impact énorme et considérable sur les systèmes de santé. Même avec une meilleure compréhension des facteurs de risque du diabète de type 2 et des programmes de prévention efficaces, l'incidence et la prévalence de la maladie continuent de croître à l'échelle mondiale**. (Chatterjee et al ., 2017).** En raison de sa pandémie mondiale, (DT2) est une maladie métabolique qui se manifeste principalement par une altération de la sécrétion et de l'action de l'insuline. **(Reed et al., 2021).** Les principales causes du diabète de type 2 sont la production et la sécrétion d'insuline altérées par les cellules bêta du pancréas et la résistance à l'insuline des tissus périphériques, Étant donné que près de 90 % des patients sont obèses ou ont un poids excessif lors du diagnostic de DT2, on estime que le DT2 est souvent associé à des régimes alimentaires contenant une surconsommation de nutriments et une dépense énergétique insuffisante. **(Reed et al ., 2021).** Des études cliniques ont prouvé que pour réduire les complications chroniques microvasculaires et macrovasculaires du diabète de type 2, il faut traiter l'hyperglycémie pour obtenir une hémoglobine A1c inférieure à 7,0 % et une tension artérielle<130/80 mmHg, et le cholestérol LDL plasmatique <2,6 mmol/L (<100 mg/dL). Les antihyperglycémiques oraux stimulent la production d'insuline endogène, réduisent la résistance à l'insuline ou ralentissent l'augmentation du glucose plasmatique après la prise de repas pour retarder l'absorption des glucides complexes. Pour maintenir un contrôle glycémique à long terme du diabète de type 2, il est nécessaire de suivre un traitement progressif. **(Lebovitz ., 1999).**

2. Définition

Le diabète de type 2 est une maladie chronique qui évolue lentement et qui se manifeste le plus couramment chez les patients en surpoids ou obèses agés de plus de 45 ans est également un sujet de préoccupation chez les enfants et les jeunes, liée a des pathologies d'hypertensions et des dyslipidémies et du manque d'activité et d'une mauvaise alimentation physique **(Ricciardolo ., 2023).**

Dans le diabète de type 2, les cellules sont initialement moins sensibles à l'insuline, ce qui entraîne une hyperglycémie, un état appelé résistance à l'insuline. Lorsqu'il y a résistance à l'insuline, l'hormone est inefficace et, le moment venu, cela augmente la production d'insuline. Au fil du temps, la production d'insuline devient anormale en raison de l'incapacité des cellules bêta dans le pancréas à suivre la demande.,. Le diabète de type 2 peut présenter des symptômes similaires au diabète de type 1, mais en général, cette affection est moins grave et le patient peut être complètement asymptomatique. **(Fédération Internationale du Diabète., 2019)**

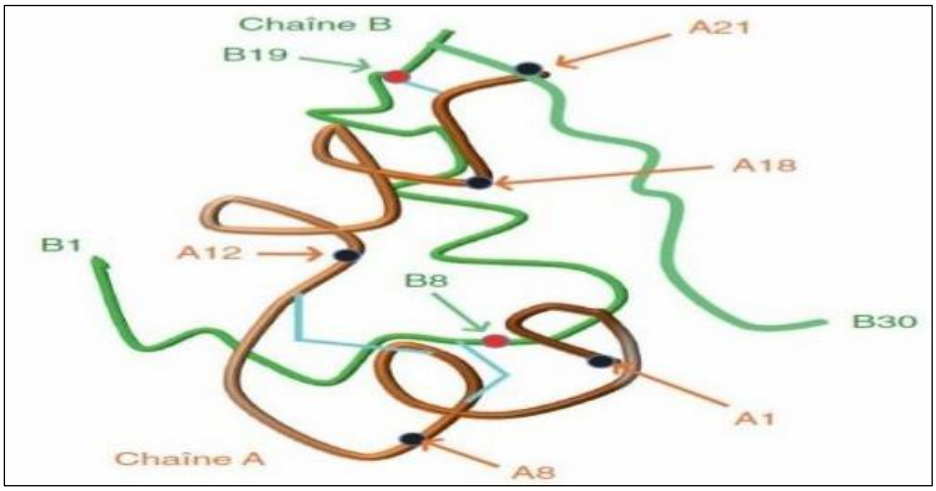


Figure 01 : Structure stéréochimique de l'insuline humaine native **(Monnier., 2019).**

3. Epidémiologie et facteurs de risque

3.1. Incidence et prévalence

- **Dans le mande**

Selon les statistiques de la Fédération internationale du diabète la dixième édition d'Atlas de la prévalence du diabète 2021 et projetée pour les années 2035 et 2045 pour les personnes entre 20 et 75 ans, a déterminé qu'en 537 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans effectuer du diabète dans le monde. D'ici 2030, 643 millions de personnes et d'ici 2045, 783 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans devraient être atteints du diabète. Ainsi, alors que la population mondiale devrait croître de 20 % au cours de cette période, le nombre de personnes atteintes de diabète devrait augmenter de 46 %. **(Fédération Internationale du Diabète, 2021)**

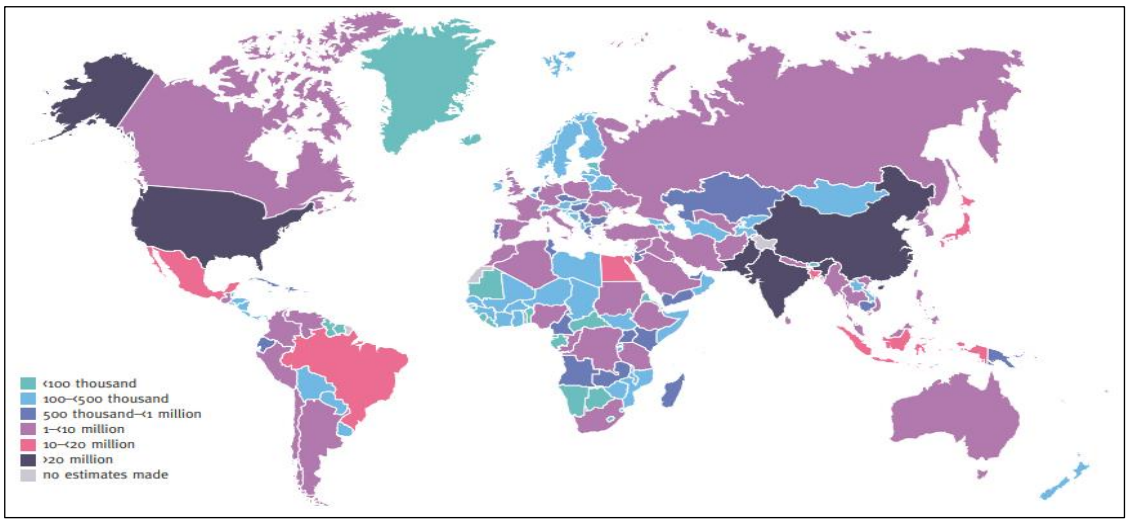


Figure 02 : Nombre total estimé d'adultes (20 à 79 ans) atteints de diabète en 2021**(Fédération Internationale du Diabète, 2021)**

- **En Afrique**

Cette édition de l'Atlas du diabète de la FID a été basée sur 25 sources de données provenant de 20 pays.

Malgré la plus faible prévalence estimée de 4,5 % parmi les régions de la IDF, l'augmentation prévue du nombre de personnes atteintes de diabète d'ici 2045 est la plus élevée à 129 %, atteignant 55 millions

La région AFR devrait également connaître l'augmentation la plus forte de 107 % du nombre de personnes ayant une tolérance au glucose réduite d'ici 2045, atteignant 117 millions. La proportion de diabète non diagnostiqué est également la plus élevée dans la région AFR, soit 53,6 %. Seulement 12,6 milliards de dollars ont été consacrés au diabète dans la région AFR, ce qui représente 1,3 % du total des dépenses mondiales, Bien que la région soit le foyer de 4,5 % des personnes atteintes de diabète dans le monde **(Fédération Internationale du Diabète, 2021)**

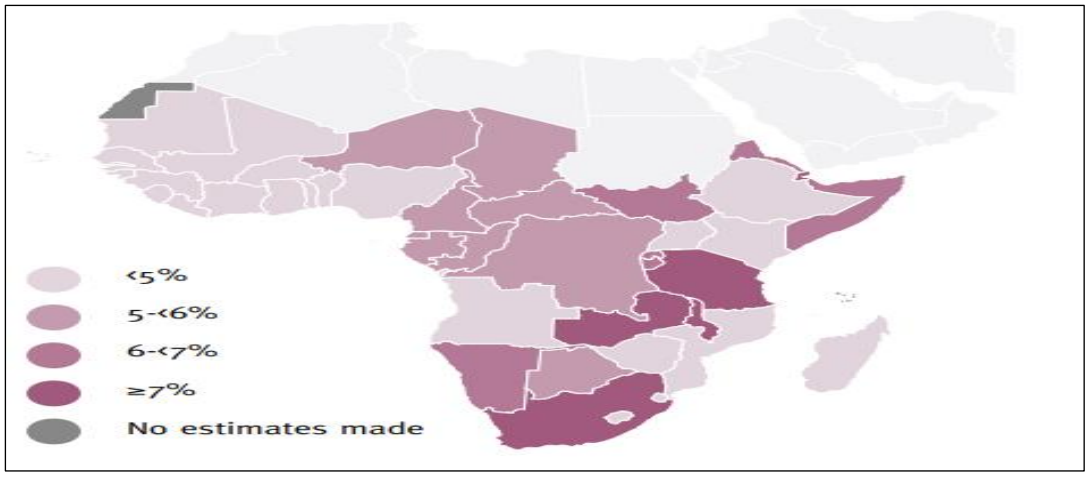


Figure 03 : Prévalence comparative (%) de la diabète (20 à 79 ans) dans la région Afrique de la IDF en 2021 **(Fédération Internationale du Diabète, 2021)**

3.2. Facteurs de risque

Le diabète est une maladie chronique qui touche les jeunes et les adultes de plus de 40 ans et qui résulte de plusieurs facteurs, notamment les facteurs génétiques et environnementaux

3.2.1. Facteurs génétiques

- Antécédents familiaux : parent au premier niveau affecté de diabète **(Sharma et al ., 2024)**

Le DT2 se regroupe en familles des héréditaire ; Le risque de développer le DT2 est plus élevée lorsque la mère a la maladie plus que le risque de maladie est lié au moment où le père a la maladies **(DeFronzo et al ., 2015)**

- Races : Les Afro-Américains aux États-Unis ont un risque de diabète de type 2 deux fois élevé à celui des Caucasiens, et ce risque est légèrement supérieur chez les femmes, sans doute du fait d'un renforcement de l'obésité **(Haffner., 1998)**

3.2.2. Autres facteurs

- Obésité : C'est le facteur de risque majeur. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), environ 90 % des patients affectés de diabète se découvrent principalement dans un excès de poids corporel.

Les individus qui correspondent aux critères d'obésité ou de surpoids, avec un IMC de 25 kg ou plus.

- Inactivité : Le fait de ne pas faire d'exercice augmente lui-même le danger de contracter un DT2, tandis qu'un passé familial intensifie ce danger.

- Âge : Un faible niveau de cholestérol et HDL et une forte présence de triglycérides sont liés à une augmentation du risque de DT2, notamment chez les personnes âgées
- Maladies : La DT2 est associée aux antécédents de maladies cardiovasculaires ou d'hypertension, à la diminution du cholestérol HDL ou à une augmentation des triglycérides. **(Sharma et al., 2024)**
- Les femmes qui ont subi un diabète gestationnel présentent un risque accru de provoquer le DT2 par la suite.
- Les patients souffrant d'hypertension artérielle (HTA), qu'elle soit liée ou non à une dyslipidémie, présentent également un risque plus important de provoquer le diabète de type 2.
- L'âge de vieillissement **(Ricciardolo ., 2023)**

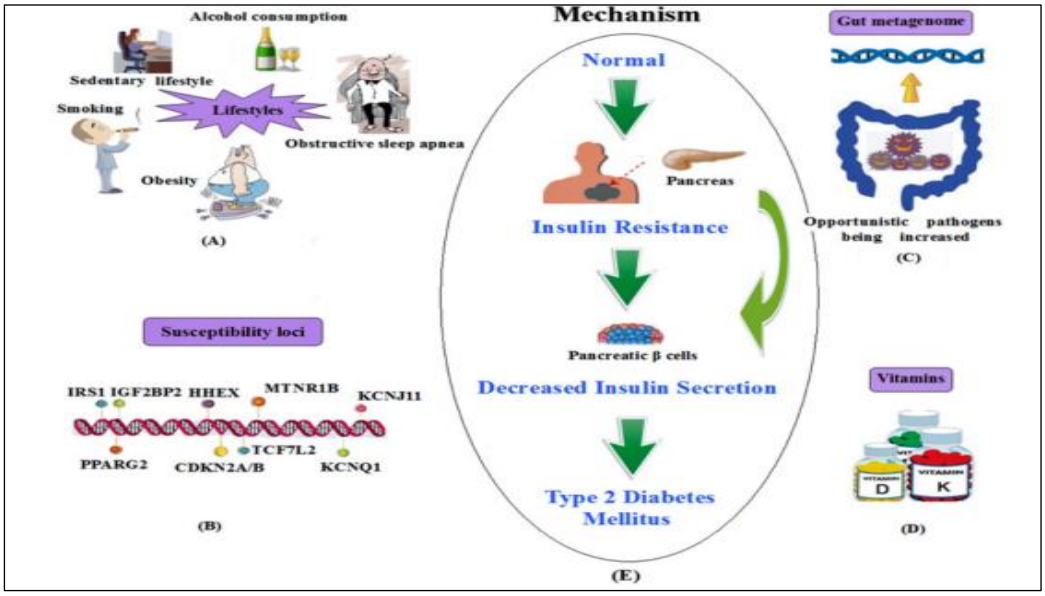


Figure 04 : Le mécanisme de diabète type 2 et les facteurs influents **(Wu et al., 2014)**

4. Physiopathologie

4. 1. Insulino – Sécrétion

La sécrétion d'insuline est une réaction physiologique normale qui se produit lorsque le taux de glucose sanguin dépasse environ 7 mmol/l.

La production d'insuline se déroule en deux étapes distinctes. La sécrétion d'insuline est intense (1,4 nmol/min) pendant la première phase, mais elle est courte (environ 10 min) et correspond à la libération d'insuline déjà formée et présente dans les granules de secrétions. Au cours de la deuxième étape, une sécrétion aura lieu. Moins élevé (0,4 nmol/min) mais plus long (2-3 h) qui correspond à la production de nouvelle insuline.

En outre, les cellules β possèdent des transporteurs appelés GLUT-2 à la surface de leurs membranes, ce qui facilite l'incorporation de glucose dans la cellule, En accroissant la concentration de glucose extracellulaire **(Ricciardolo., 2023)**

- Anomalies de la sécrétion d'insuline

Un manque de sécrétion d'insuline est le signe commun de toutes les formes de diabète. Il se manifeste dès les premiers stades du diabète de type 2, avec une hyperglycémie modérée à jeun et une intolérance au glucose.
Les troubles de l'insulinosécrétion, également connus sous le nom de dysfonction insulaire, peuvent être classés en cinq catégories : variations de la fréquence, variations de la cinétique, variations qualitatives, variations quantitatives, variations évolutives **(Monnier., 2019)**

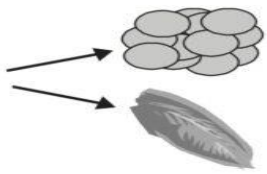
4. 2. Insulino – Résistance

La résistance à l'insuline précède le diabète de type 2, ce qui peut être démontré par des techniques de clamp eu glycémique hyper insulinémique et des niveaux élevés d'insuline **(Buffet., 2010).** Elle est définie comme une diminution de la réponse des cellules et des tissus à l'insuline. Elle est associée à une diminution de la capacité de sécrétion d'insuline, conduisant au développement du diabète de type 2. (**Barone-Rochette, 2013).**

Cette résistance se fait au niveau des trois principaux tissus cibles de l'hormone : le foie, le muscle squelettique et le tissu adipeux. **(Fery & Paquot., 2005)**

-La résistance à l'insuline émerge initialement dans le tissu adipeux, où elle entraîne une lipolyse accrue, libérant du glycérol et des acides gras libres (AGL) dans la circulation. Il est largement admis que l'accumulation de lipides contribue au développement de la résistance à l'insuline dans les muscles squelettiques, et que l'augmentation de la disponibilité des AGL peut stimuler la production hépatique de glucose. **(Benito, M. 2011).**

-Enfin, au niveau hépatique, la résistance à l'insuline va stimuler la gluconéogenèse et la

Type d'insulinorésistance	Lieu	Conséquences
Insulinorésistance périphérique		– ↗ lipolyse – ↘ captage et utilisation du glucose – ↘ clairance des TG – ↘ captage et utilisation du glucose
Insulinorésistance hépatique		– ↗ production du glucose – ↗ synthèse des VLDL

production hépatique de glucose ne va pas ralentir, même en cas d'hyperglycémie**. (Fery & Paquot., 2005)**

Figure 05 : Insulinorésistance hépatique et périphérique (musculaire et adipocytaire). **(Bastin, M., & Andreelli, F. 2020).**

Il est important de noter que l'insulinorésistance est favorisée par :

- Age
- Obésité
- Sédentarité
- Facteurs génétiques
- HTA essentielle.
- Alimentation riche en triglycérides
- Baisse de LDL, cholestérol
- Inactivité physique

Bien qu'il ne représente que quelques kilogrammes, le tissu adipeux viscéral affecte principalement la sensibilité à l'insuline : les acides gras qu'il libère dans la veine porte fournissent au foie l'énergie nécessaire pour former du glucose. La coenzyme acétyle A des acides gras excrétés par les tissus adipeux ou par des dépôts locaux (dans le muscle, à l'intérieur du foie ou au sein des cellules elles-mêmes) peut également réduire l'absorption du glucose par les tissus concernés. Le tissu adipeux chez les patients diabétiques de type 2 contient également plus de cytokines grasses (TNF-a, interleukine 6, résistine), qui Empêche le cours des signaux d'insuline. Cependant, la sécrétion de l'adiponectine est réduite, mais ce dernier stimule Utilisation musculaire du glucose via la voie de l'adénosine phosphate kinase (AMPK). **(Rigalleau et al.,2007)**

Le rôle fonctionnel du tissu adipeux est bien reflété par l'effet insulinosensibilisateur des glitazones, agonistes des récepteurs nucléaires PPARY qu'il exprime. **(Rigalleau et al.,2007)**

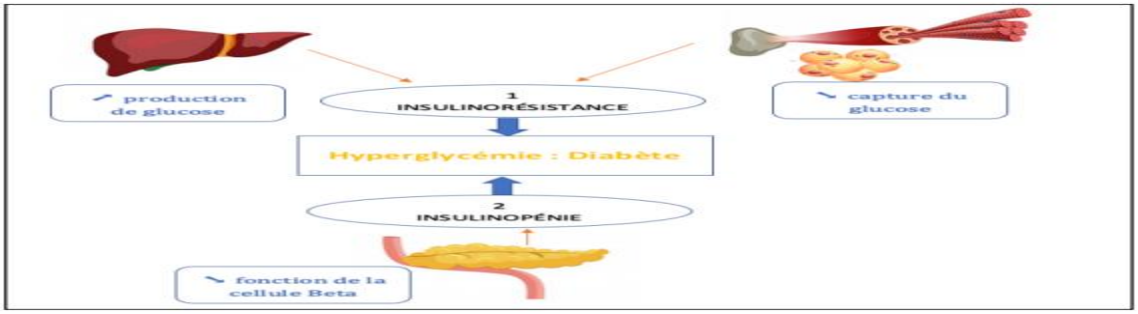


Figure 06 : physiopathologie de diabete type 02 **(Foucabert L .,2022)**

5. Diagnostique

Le diagnostic du diabète repose sur la mesure de la glycémie plasmatique à jeun, ou lors de la journée en présence de symptômes (glycémie postprandiale). On peut aussi le déterminer en mesurant l'hémoglobine glycosylée ou glyquée (HbA1c), qui reflète les niveaux de glycémie des 5 à 12 dernières semaines**. (Braillard & Gastaldi, 2017).**

Tableau 01 : Méthodes de dosages utilisés pour le diagnostic du diabète

	Prédiabète	Diabète de type 2
Glycémie à jeun (glycémie AC)	Entre 6,1 et 6,9 mmol/L (anomalie de la glycémie à jeun)	7,0 mmol/L et plus
Hémoglobine glyquée (HbA1c ou A1c)	Entre 6,0 et 6,4 %	6,5 % et plus
Glycémie 2 heures après avoir bu un liquide contenant 75 g de glucose (hyperglycémie provoquée par voie orale ou HGPO)	Entre 7,8 et 11,0 mmol/L (intolérance au glucose)	11,1 mmol/L et plus
Glycémie mesurée à tout moment de la journée		11,1 mmol/L et plus, avec les symptômes classiques

https://www.diabete.qc.ca/le-diabete/informations-sur-le-diabete/depistage-et-diagnostic/

6. Traitement

6. 1. Non – médicamenteux

Les changements de mode de vie, principalement l'alimentation et l'exercice physique, devraient être considérés comme un traitement initial intention à moins que l'hyperglycémie sévère ne nécessite un traitement médicamenteux immédiat **(Vijan S ., 2010)**

6. 2. Médicamenteux

Le traitement du DT2 se concentre sur la stimulation des niveaux d'insuline, que ce soit par une administration directe d'insuline ou par des médicaments oraux qui stimulent la synthèse d'insuline, augmentent la sensibilité aux glucides dans les tissus ou diminuent leur absorption dans le système gastro-intestinal. **(Israili, Zafar . , 2011).**

6 . 2 . 1 Insuline

Tableau 02 : les types d'insuline **(Diaga, 2020)**

Type d'insuline	Noms générique et commercial	Durée et délai d'action
Insuline humaine	Rapides : umuline rapide, Actrapid Intermédiaire : NPH (umuline NPH, Insulatard NPH)	Durée d'action : 6h Délai d'action : 30 min Durée d'action : 10 à 16h Pic à 6h
Analogues d'insuline	Rapides : lispro (Humalog), aspart (Novorapid, Fiasp), glulisine (apidra) Lents : détémir (levemir), glargine U100 (Lantus, Abasaglar), glargine U300 (Toujéo), degludec (Tresiba)	Durée d'action : 4h Action immédiate Durée d'action : 12 à 24h, >24 heures pour la degludec
Prémix	Analogues rapides/NPH : Humalog mix25, Novomix 30, 50, 70 Insuline rapide/NPH : Profil 30, Mixtard 30	

6. 2. 2. Différentes classes d'antidiabétiques

Tableau 03 : Classes thérapeutiques des médicaments du DT2 **(Birette-Amet, 2021 ; Wu et al., 2014).**

Mode d'action	Class	Exemples	Effets
Les Insulino-sensibilisateurs	-les Biguanides -Metformine	Glucophage cp (500mg, 850mg, 1000mg) Stagid 700mg cp-	-permet une réduction d'environ 20% de la glycémie à jeun et d'un taux de HbA1c de 1,5 %.
	-Glitazones		

Les insulino-sécréteurs	-Sulfamides -Glinides	-Daonil cp (1,25mg, 1,25mg et 5 mg) Diamicron cp (30mg cp LM, 60mg) -Novonorm cp (0,5mg, 1mg et2mg)	Réduisent la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline
-Inhibiteurs des alpha glucosidases	-Acarbose -Miglitol -Voglibose	Glucor 50mg et 100mg Diastabol 50mg et 100mg)	Ralentit l'absorption intestinale des glucides et réduit l'hyperglycémie post-prandiale

Chapitre II :
L'enzymes d’intérêts (α-amylase)

1. Alpha Amylase

1.1. Généralité

L'α-amylase (EC 3.2.1.1) est une enzyme qui hydrolyse les polysaccharides contenant des liaisons α-1,4-glucosidiques, tels que l'amidon et le glycogène, par une action endo hydrolytique, conduisant principalement à la production de maltose et de malt oligosaccharides avant leur conversion en glucose. Cette enzyme joue un rôle essentiel dans le métabolisme des glucides, les variations de la concentration en glucose dans le sang influençant la réponse à l'insuline, un facteur étroitement lié au diabète de type 2. De plus, l'α-amylase est une métalloenzyme. **(Bashary et al., 2020)**. Dont l'activité dépend de la présence de calcium, qui joue un rôle crucial dans le maintien de sa stabilité structurelle et de son efficacité catalytique. Elle est présente chez les mammifères, ainsi que dans les graines de plantes contenant de l'amidon comme réserve énergétique, et elle est également sécrétée couramment par certaines bactéries. Sa structure tridimensionnelle est caractérisée par la présence de quatre motifs de structure secondaire, comprenant des hélices α, des feuillets β, des coudes β et des enroulements aléatoires **(Sun et al., 2019).**

1.2. Mécanisme d'hydrolyse

L'alpha-amylase catalyse l'hydrolyse primaire de l'amidon et d'autres polymères glucidiques en oligosaccharides plus courts en clivant les liaisons α-1,4. L'isoenzyme salivaire assure une première dégradation partielle en oligomères plus courts. Une fois ces glucides partiellement digérés atteignent l'intestin, ils subissent une hydrolyse plus approfondie par l'alpha-amylase pancréatique, qui est synthétisée dans le pancréas et sécrétée dans la lumière intestinale, produisant ainsi des oligosaccharides plus simples tels que le maltose, le maltotriose et les dextrines limites α. Ces glucides sont finalement décomposés en glucose par l'alpha-glucosidase (au niveau de la bordure en brosse intestinale), puis absorbés à travers la muqueuse intestinale vers le sang portal via le transporteur du glucose et le Co transporteur sodium-glucose, entraînant ainsi une élévation de la glycémie postprandiale. **(Ojah et al., 2020)**

1.3. Structure

L'amylase possède une structure tridimensionnelle lui permettant de se lier à son substrat et, grâce à l'action de groupes catalytiques hautement spécifiques, de catalyser l'hydrolyse des liaisons glycosidiques. **(Iulek et al., 2000)**. L'α-amylase humaine est une enzyme classique dépendante du calcium, constituée d'une chaîne unique d'oligosaccharides et composée de

512 résidus d'acides aminés. Sa masse moléculaire est de 57,6 kDa **(Whitcomb , Lowe., 2007).**

La protéine est constituée de trois domaines : A, B et C. Le domaine A, le plus grand, présente une superstructure caractéristique en tonneau $(\beta/\alpha)_8$. Le domaine B est inséré entre les domaines A et C et est relié au domaine A par une liaison disulfure. Quant au domaine C, il possède une structure en feuillets β, connectée au domaine A par une simple chaîne polypeptidique, et semble constituer un domaine indépendant dont la fonction reste inconnue. Le site actif de l'enzyme est localisé entre les domaines A et B. L'ion Ca^{2+}, agissant comme un activateur allostérique, se situe également entre ces deux domaines. Dans le domaine A, une molécule de chlorure est positionnée à proximité du site actif. D'après l'interaction avec des analogues du substrat, les résidus Asp197, Glu230 et Asp300 jouent un rôle clé dans la catalyse. **(Bashary et al., 2020)**

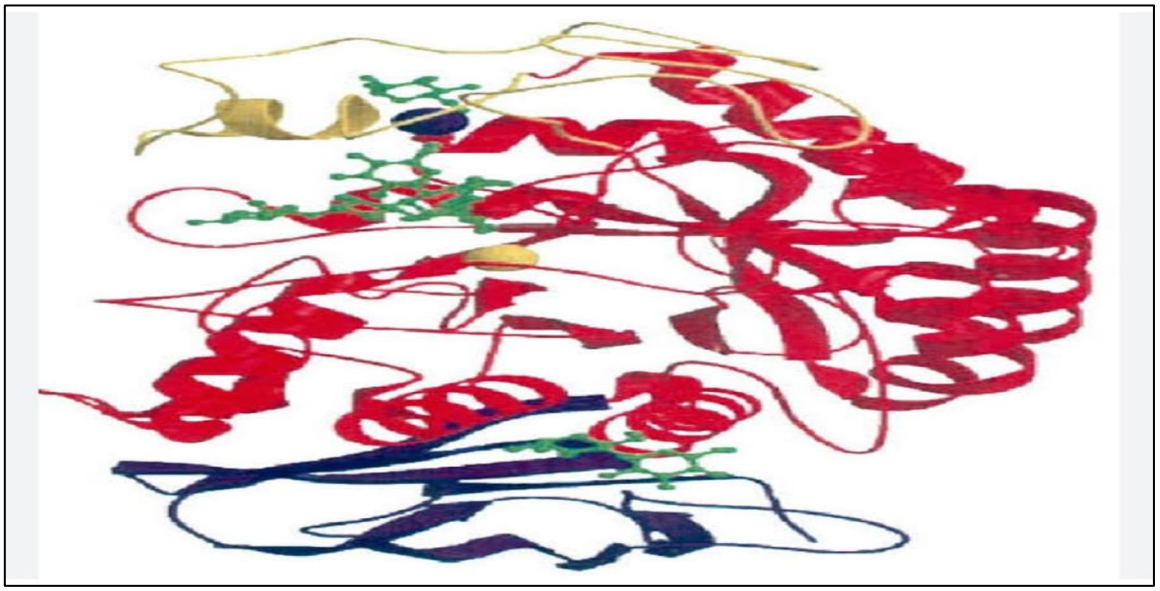


Figure 07 : Structure de l'α-amylase. Le domaine A est représenté en rouge, le domaine B en jaune et le domaine C en violet. Au centre catalytique, l'ion calcium est illustré par une sphère bleue et l'ion chlorure par une sphère jaune. Les structures vertes sont liées au site actif ainsi qu'aux sites de fixation en surface. **(Payan., 2004)**

1.4. Site actif

D'après des études structurelles, les sites actifs des glycosyl hydrolases se composent de multiples sites de liaison, ou subsites, pour les unités de sucre des substrats polymères. La fente ouverte du site actif est formée entre les domaines A et B, de sorte que les résidus du domaine B participent à la liaison du substrat. Les sites de liaison des substrats sont

généralement doublés de résidus aromatiques (Phe, Trp et Tyr) qui créent des interactions d'empilement hydrophobes avec les anneaux de sucre. En outre, les sites actifs contiennent de nombreux résidus qui forment des liaisons hydrogène au substrat soit directement, soit par l'intermédiaire de molécules d'eau **(**Tiwari **et al., 2015).** Dans la taka-amylase A, première protéine a-amylase examinée par cristallographie aux rayons X, trois résidus acides, soit un acide glutamique(Glu) et deux acides aspartiques (Asp) ont été trouvés au centre du site actif, et des études de mutation ultérieures ont montré que ces résidus sont essentiels à la catalyse ; le résidu d'acide glutamique est maintenant considéré comme le donneur de protons, tandis que le premier des deux acides aspartiques conservés apparaissant dans la séquence d'acides aminés d'un membre de la famille des a-amylases agit comme nucléophile. Le second résidu d'acide aspartique joue un rôle encore incertain, mais des études suggèrent qu'il contribuerait à stabiliser l'état de transition, ressemblant à un ion oxocarbénium, et à maintenir l'acide glutamique dans un état de protonation optimal pour l'activité enzymatique. Ces résidus sont localisés près des extrémités des brins β numérotés 3, 4, 5 et 7 au sein du baril α/β, et sont présents dans quatre courtes régions de la séquence, largement conservées chez les enzymes appartenant à la famille des α-amylases **(Tiwari et al., 2015).** Toutes les α-amylases possèdent au moins un site de liaison au Ca^{2+} qui participe à la préservation de l'intégrité structurelle du site actif en reliant les deux fragments, à savoir le tonneau catalytique (α/β) et le domaine B de l'enzyme, organisant et stabilisant ainsi la structure du domaine B**. (Singh & Guruprasad ., 2014)**

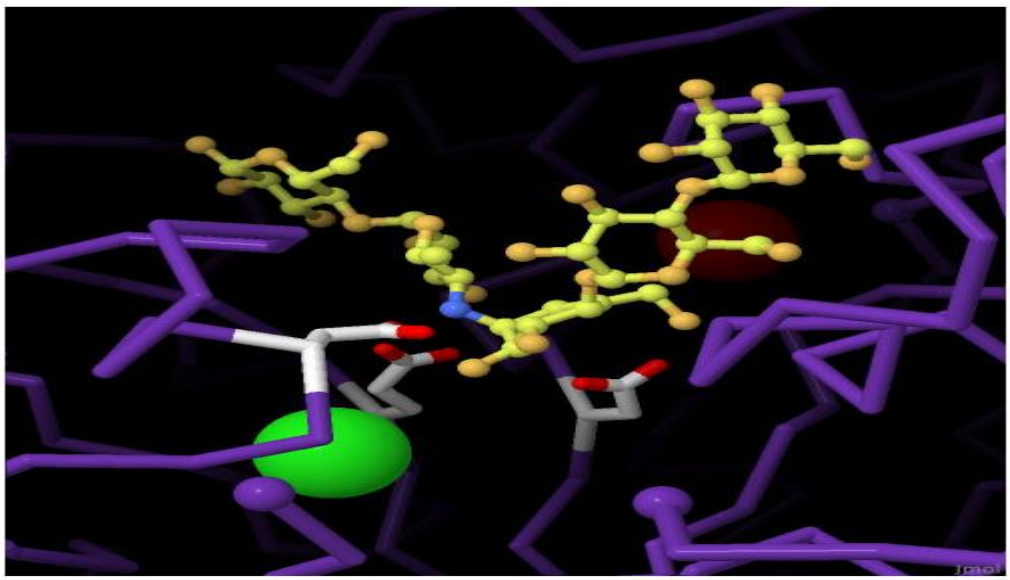


Figure 08 : Site actif alpha amylase**.** **https://pdb101.rcsb.org/motm/74**

1.5. L'implication de alpha amylase dans le diabète

L'α-amylase est une métalloenzyme dépendante du calcium, indispensable à son activité. Parmi les nombreuses enzymes digestives humaines, l'α-amylase pancréatique (EC 3.2.1.1) joue un rôle clé en hydrolysant les liaisons glycosidiques α-1,4 présentes dans l'amidon, l'amylopectine, l'amylose, le glycogène et divers maltodextrines, facilitant ainsi leur digestion

Les grosses molécules d'amidon ne peuvent pas traverser la barrière hémato-encéphalique, alors que le glucose est nécessaire au fonctionnement du cerveau. L'α-amylase permet donc leur dégradation en fragments plus petits de sucres, facilitant leur absorption. Cependant, une conversion excessive de l'amidon en sucres entraîne une élévation de la glycémie, stimulant la sécrétion d'insuline qui ordonne aux cellules de métaboliser le glucose excédentaire et de le stocker sous forme de glycogène. **(Agarwal et Gupta, 2016).**

1.6.Les inhibiteurs de l'alpha amylase

Il a été prouvé qu'il existe une relation positive entre l'activité de l'enzyme alpha-amylase pancréatique humaine et l'augmentation des niveaux de glucose postprandial, ce qui souligne l'importance d'inhiber l'hyperglycémie postprandiale dans le traitement du diabète de type 2.

- **Inhibiteurs oligosaccharidiques :**

Les inhibiteurs oligosaccharidiques de la famille des tréstatines, contenant le motif acarviosine (ex. : acarbose), les inhibiteurs protéiques isolés à partir de sources microbiennes et de tissus végétaux, ainsi que certaines molécules présentes dans les plantes, constituent les inhibiteurs naturels de l'α-amylase. Parmi eux, l'acarbose est un médicament bien connu, largement utilisé dans le traitement clinique du diabète. **(Sales et al., 2012)**

En effet, c'est un pseudo tetrasaccharide produit par la fermentation d'Actinoplanes constitué d'un dérivé d'aminocyclohexène polyhydroxylé lié via son atome d'azote à un 6-désoxyglucose, lui-même relié en α-1,4 à une unité maltose. Grâce à cette structure, il agit comme un inhibiteur compétitif de l'α-amylase, et son mécanisme d'inhibition semble être attribué à la présence du cycle cyclohexène insaturé et à la liaison azote-glycosidique, qui imite l'état de transition lors de la coupure enzymatique des liaisons glycosidiques

De plus, dans l'acarbose, le groupement valiénamine est localisé dans le sous-site de liaison, et sa forte inhibition serait due à une interaction renforcée entre ce groupement et les chaînes latérales des résidus Asp, Glu et Asp. Par ailleurs, des études cinétiques ont également mis en évidence l'importance des groupes hydroxyles du ligand dans le processus catalytique, ainsi que le rôle essentiel des résidus Asp (197), Glu (233) et Asp (300) dans le site de liaison, puisque leur substitution entraîne une diminution considérable de l'activité catalytique

D'un point de vue métabolique, l'acarbose est dégradé par les carbohydrasess de l'intestin grêle et du côlon, produisant ainsi de l'acarviosine-glucose et du glucose.

Cependant, malgré son efficacité, l'acarbose peut provoquer des effets indésirables d'ordre gastro-intestinal, notamment un inconfort abdominal, des flatulences, un météorisme et une diarrhée. **(Sales et al., 2012).**

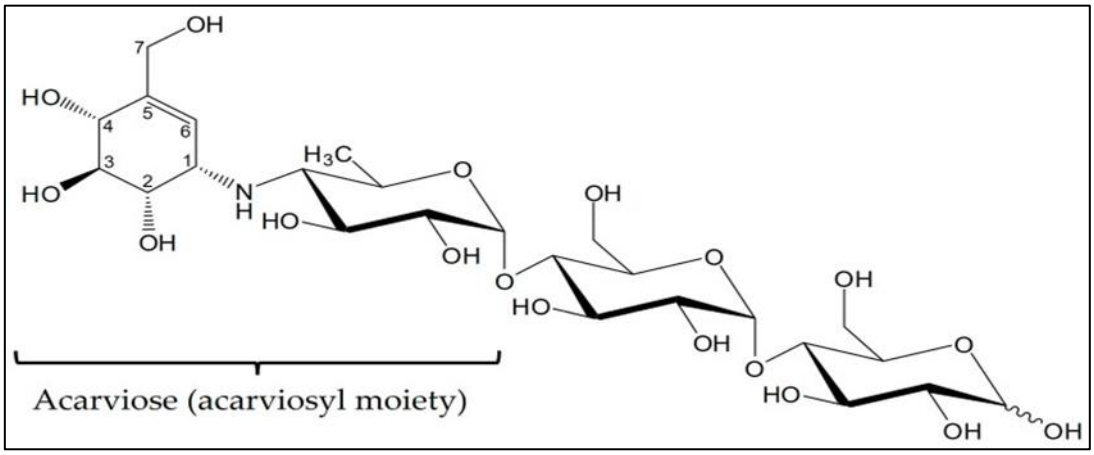


Figure 09 : Structure chimique de l'acarbose. **(Nölting et al., 2023).**

- **Inhibiteurs de flavonoïdes :**

Les flavonoïdes sont des composés naturels caractérisés par la présence de groupes hydroxyles (-OH), qui sont essentiels à leur activité inhibitrice de l'enzyme α-amylase. Leur effet inhibiteur repose principalement sur la formation de liaisons hydrogène entre leurs groupes hydroxyles phénoliques et les chaînes latérales de certains acides aminés (tels que Asp et Glu) situés dans le site actif de l'α-amylase. **(Lo PiparO et al., 2008)**

Des études ont montré que les flavonoïdes ne portant pas de groupe -OCH_3 aux positions -OH de leur structure moléculaire sont plus efficaces pour inhiber l'α-amylase que ceux qui possèdent de telles substitutions. **(Sun et al., 2019)**

Chapitre III : Docking moléculaire

1. Définition

Le Docking moléculaire est une technique de simulation moléculaire qui permet d'étudier les interactions pharmacologiques entre une petite molécule (ligand) et une protéine cible (récepteur). Cette approche combine différentes méthodes afin d'analyser la manière dont le ligand se fixe au sein du site actif de la protéine, dans le but de prédire la conformation la plus stable et énergétiquement favorable. L'interaction entre le ligand et son récepteur repose sur des liaisons non covalentes, principalement des liaisons hydrogène, des forces de Van der Waals et des interactions électrostatiques, qui jouent un rôle clé dans la stabilité du complexe formé. **(Agu et al., 2023)**

D'un point de vue computationnel, le Docking moléculaire se déroule en deux étapes principales. La première est l'échantillonnage (Sampling), qui consiste à identifier les conformations du ligand les plus favorables énergétiquement dans le site actif de la protéine, en tenant compte de son mode de liaison. La deuxième étape est l'évaluation via une fonction de score (Scoring Function), qui permet de classer ces conformations en fonction de leur stabilité et de leur affinité avec le récepteur. Cette approche constitue un outil puissant pour la conception de médicaments et l'analyse de molécules bioactives **(Agu et al., 2023)**

2. Les étapes de Docking moléculaire

2.1.Sélection et préparation des cibles.

En théorie, il faudrait déterminer la structure cible par méthode expérimentale, habituellement à l'aide de la cristallographie aux rayons X ou de la résonance magnétique nucléaire. Le couplage a été réalisé avec succès en se basant sur les modèles d'homologie (**Kukol., 2008)**

2.2.Sélection et préparation du ligand

Le choix des ligands pour l'amarrage dépend de l'objectif de la découverte chimique initiale. Des filtres comme la charge nette, le poids moléculaire, la surface polaire, la solubilité, la disponibilité commerciale et le coût par composé peuvent réduire le nombre de molécules à considérer. Lors de l'optimisation de compositions, des filtres supplémentaires sont utilisés, tels que les seuils de similarité, les pharmaphores, l'accessibilité à la synthèse, ainsi que les caractéristiques ADME-Tox (absorption, distribution, métabolisme, excrétion et toxicité). **(Kukol ., 2008)**

2.3.Docking

Le Docking moléculaire implique l'exploration informatique d'un espace de recherche défini par la représentation moléculaire exploitée par la méthode, et à classer les solutions potentielles afin d'identifier le meilleur mode de liaison. Donc, l'arrimage exige à la fois une méthode de recherche et fonction de notation **(Kukol., 2008)**

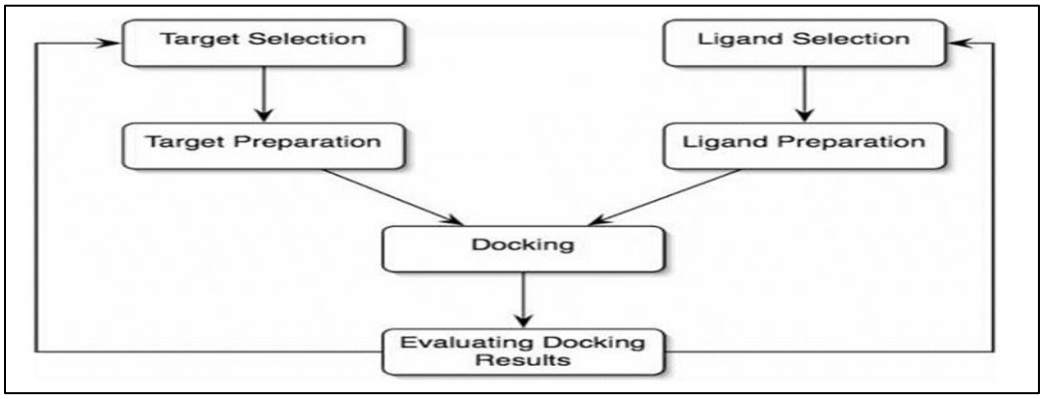


Figure10 : les étapes de Docking moléculaire **(Kukol ., 2008)**

2.4. Evaluation de résultats

Pour évaluer les résultats du Docking, il est fondamental de considérer la complémentarité chimique entre le ligand et la protéine. Il faut vérifier si toutes les possibilités de liaisons hydrogène sont satisfaites, si les groupes chargés du ligand interagissent avec des résidus de charge opposée du récepteur, et si les groupes hydrophobes sont bien enfouis dans des poches hydrophobes. Un critère clé pour juger la qualité du Docking est le RMSD (Root Mean Square Deviation) entre la position du ligand docker et sa position dans la structure cristallographique, une valeur inférieure à 2 Å étant généralement considérée comme un succès **(Kukol,. 2008)**

3. Les outils de Docking moléculaire

3.1.Ligands

En Docking moléculaire, le choix du ligand est une étape très importante. Ce choix doit être pertinent en raison de la spécificité du site actif de la cible évitant de tester inutilement des molécules.

La structure chimique du ligand peut être obtenue par deux moyens, La première, il peut être recherché dans des bases de données chimiques telles que (ZINC, ChEMBL DrugBank,

PubChem, CHEMBRIDGE Database), qui fournissent des composés chimiques 3D prêts à l'emploi pour les études d'amarrage moléculaire.

Deuxièmement, si le ligand n'est pas disponible dans les bases de données, il peut être conçu à partir de zéro à l'aide de programmes spécialisés tels que ChemDraw ou ChemSketch, qui permettent de dessiner, d'optimiser et de sauvegarder la structure chimique dans différents formats (.pdb, mol, mol2), facilitant ainsi son utilisation en simulation et en docking moléculaire **(Agu et al., 2023)**

3.2.Récepteur

Généralement, le récepteur est constitué d'une protéine ou d'une molécule d'acide nucléique (ADN ou ARN) **Dias et al., 2008).** Comme plus de structures protéiques sont déterminées expérimentalement en utilisant la cristallographie à rayons X ou la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) **(Pagadala et al., 2017).** La base de données sur les structures des protéines la plus populaire est la base de données publique Protein Data Bank (PDB) de plus, les bases de données publiques telles que la base de données PubChem **(Fan et al., 2019)**

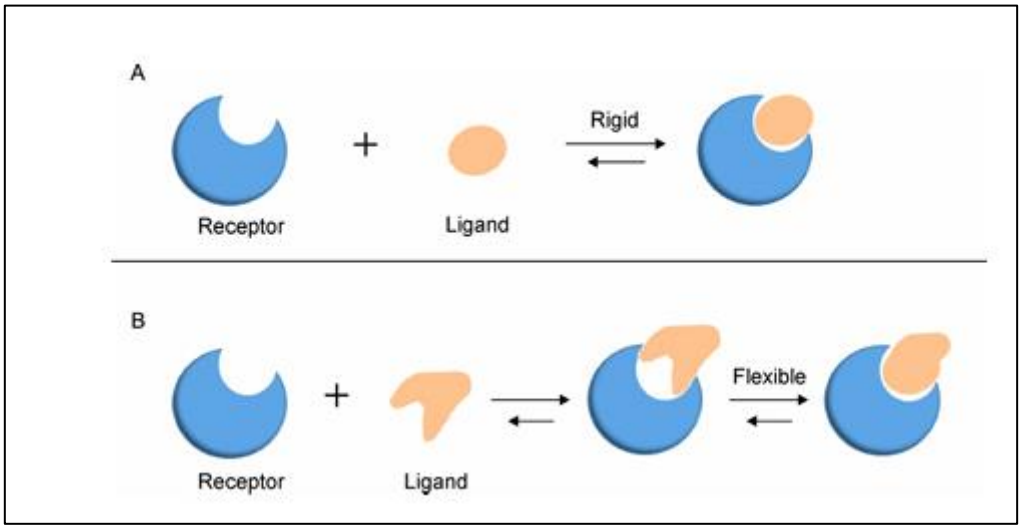


Figure 11 : Deux modèles d'ancrage moléculaire. (A) Un modèle de verrouillage et de serrure. (B) Modèle d'ajustement induit. **(Fan et al., 2019)**

3.3.Les programmes de Docking moléculaire

Au cours des deux dernières décennies, plus de 60 outils et programmes de docking ont été développés à des fins académiques et commerciales, tels que DOCK, AutoDock, FlexX, Surflex, GOLD, ICM, Glide, Cdocker, LigandFit, MCDock, FRED, MOE-Dock, LeDock, AutoDock Vina, rDock, UCSF Dock, et bien d'autres**. (Pagadala et al., 2017)**

Deux composants les plus cruciaux sont l'algorithme d'échantillonnage et la fonction de scoring, qui déterminent respectivement sa capacité d'échantillonnage et sa puissance de scoring. **(Wang et al.,2016).**

Parmi les programmes évalués, AutoDock, GOLD et Glide sont les plus couramment utilisés, selon l'analyse de toutes les publications sur le docking de 1990 à 2013. Cependant, cela ne signifie pas nécessairement que ces trois programmes sont plus précis que les autres programmes évalués. **(Wang et al., 2016).**

Tableau 04 : Adresses des principaux programmes de Docking moléculaire **(Wang et al., 2016).**

Programme	**Site web**
AutoDock	http://autodock.scripps.edu/
AutoDock Vina	http://vina.scripps.edu/
LeDock	http://lephar.com/
rDock	http://rdock.sourceforge.net/
UCSF DOCK	http://dock.compbio.ucsf.edu/
LigandFit	http://accelrys.com/
Glide	http://www.schrodinger.com/
GOLD	http://www.ccdc.cam.ac.uk/
MOE Dock	http://www.chemcomp.com/
Surflex-Dock	http://www.tripos.com/

4. Intérêt de Docking moléculaire

Le Docking moléculaire est un outil précieux dans le domaine de la découverte de médicaments l'avantage des méthodes in silico pour la conception de médicaments basés sur la structure est qu'elles diminuent le temps et les coûts nécessaires pour développer des idées concernant de nouvelles cibles et des composés candidats) **Rahman et al., 2019)**

L'utilisation de simulations de Docking peut aider à comprendre la spécificité et la sélectivité des ligands, tout en orientant l'identification et la création d'inhibiteurs. Les simulations d'amarrage visent à gérer trois problèmes liés mais distincts :

- L'exploration de la structure d'un complexe ligand-protéine (mode de liaison),

- La distinction entre les liants et les non-liants (criblage virtuel)
- La prédiction des affinités de liaison. **(Gaudreault et al., 2015)**

Partie Pratique

Matériels et méthodes

I. Matériels et Méthodes

1. Introduction

Le Docking moléculaire est une méthode de simulation informatique qui permet de prédire la structure d'un complexe récepteur-ligand, où généralement le récepteur est une protéine ou un acide nucléique (ADN ou ARN) et le ligand peut être une petite molécule ou une autre protéine **(Dias et al., 2008)** L'interaction entre les protéines et les ligands est un élément crucial dans le processus de prédiction des fonctions protéiques et de conception de médicaments basée sur la structure. **(Naqvi et al., 2018)**

Le Docking moléculaire a pour but de prévoir les interactions expérimentales et les affinités des petites molécules avec le site de liaison de récepteurs spécifiques. Actuellement, elle est employée comme une technique standard dans la conception de médicaments pour l'amélioration de la composition et les recherches inversé dans le but de découvrir de nouvelles molécules biologiquement actives. **(Guedes et al., 2014)** consiste à examiner comment plusieurs structures moléculaires (par exemple, un médicament et une enzyme ou protéine) s'assemblent. **(Roy et al., 2015)**

Le Docking moléculaire se déroule en plusieurs étapes :

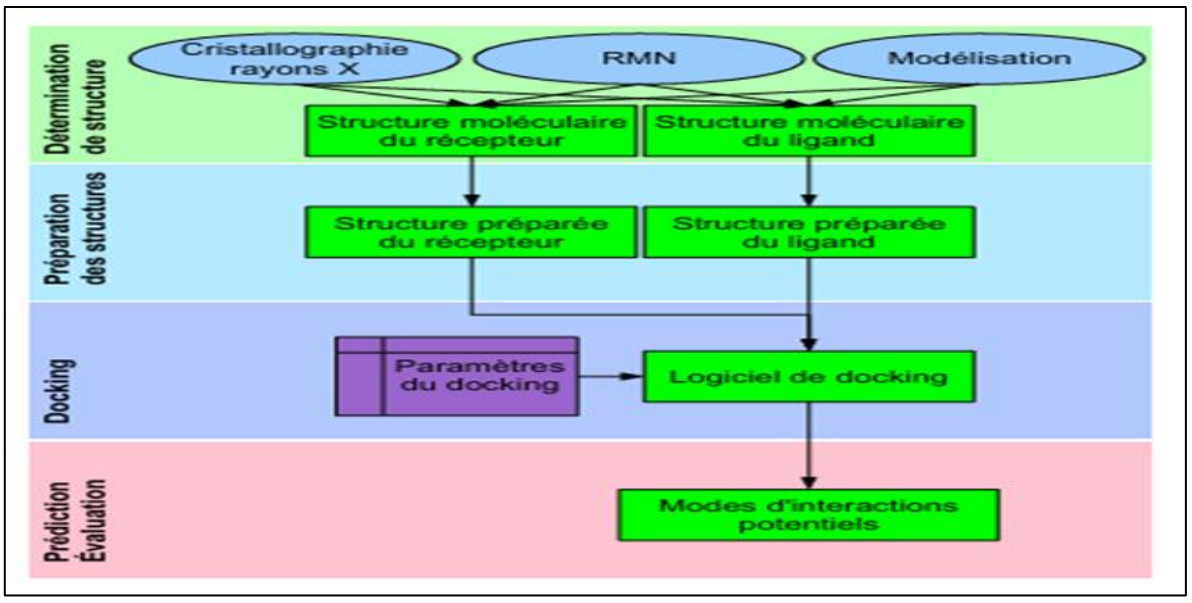


Figure 12 : Étapes typiques d'un Docking. **(Grosdidier, 2007)**

2. Matériels

2.1.Microordinateur

Dans notre étude, nous avons utilisé le logiciel MOE installé sur un micro-ordinateur de marque HP avec les propriétés suivantes :

Tableau 05 : les micro-ordinateurs utilisés et leurs caractéristiques

	Micro-ordinateur (HP)
Mémoire (RAM)	6,00 Go (5,90 Go utilisable)
Type de système	Système d'exploitation 64 bits, processeur x64
Système d'exploitation	Windows 10 Professionnel

2.2.Logiciel utilisé

- **MOE**

Le MOE est un logiciel performant est habituellement accessible pour une utilisation en salle de classe à un coût réduit sur le plan académique est extrêmement adaptable et peut fonctionner sur une multitude de plateformes, allant des ordinateurs Intel sous Microsoft Windows TM et Linux à Mac OS X, IBM eServer, Sun Microsystems, Hewlett-Packard et les systèmes SGI.

L'emploi du MOE pour la modélisation moléculaire dans ces catégories aide les étudiants à visualiser, représenter, examiner, interpréter et gérer des données biomoléculaires de manière aisée grâce à l'utilisation d'instruments graphiques tridimensionnels interactifs **(Roy et Luck., 2007).**



Figure13 : Fenêtre de l'application MOE

- **Les banques de données**

➢ **La banque de données protéique PDB (Protein Data Bank)**

La Banque de Données protéique (BDP), l'unique référence mondiale pour les structures 3D de macromolécules biologiques et leurs complexes déterminées expérimentalement, a été créée en 1971. Elle est devenue la première ressource numérique accessible gratuitement dans le domaine des sciences biologiques. Actuellement, l'archive du PPB renferme à peu près 130 000 enregistrements, Cette organisation est gérée par le Worldwide Protein Data Bank (wwPDB ; wwpdb.org), qui regroupe la RCSB Protein Data Bank (RCSB PDB ; rcsb.org), la Protein Data Bank Japan (PDBj ; pdbj.org), la Protein Data Bank en Europe (PDBe ; pdbe.org), ainsi que BioMagResBank (BMRB ; www.bmrb.wisc.edu).(**Burley et al., 2017)**

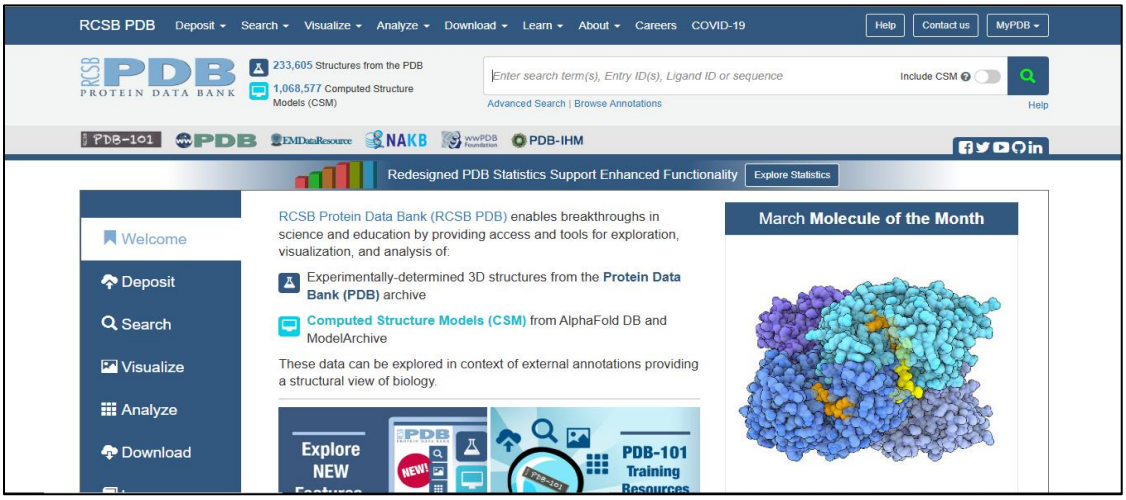


Figure 14 : L'interface graphique du site web de base de données PDB

➢ **Pubchem**

PubChem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov) est une plateforme publique d'information portant sur les substances chimiques et leurs effets biologiques. PubChem, qui lancé en 2004 dans le cadre du projet de bibliothèques moléculaires du NIH, s'est rapidement imposé comme une ressource d'information chimique essentielle pour les communautés scientifiques dans divers domaines tels que la chimio-informatique, la biologie chimique, la chimie pharmaceutique et la recherche médicamenteuse. **(Kim et al., 2016)**

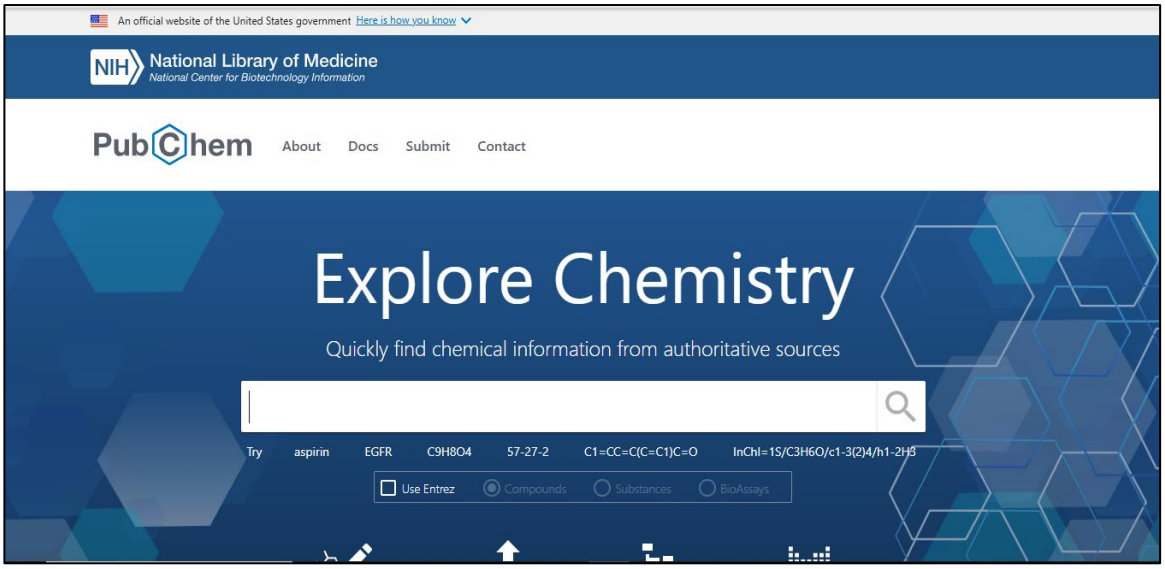


Figure 15 : L'interface graphique du site web de PubChem

- **Les serveurs en ligne**

➢ **Swisse ADME**

L'instrument Web SwissADME présenté ici est disponible gratuitement sur http://www.swissadme.ch et est structuré pour une soumission facile et une analyse simplifiée des résultats, même pour ceux qui ne sont pas spécialistes en CAD.

L'outil Web SwissADME est permis pour calculer les paramètres physico-chimiques, pharmacocinétiques, pharmaceutiques et autres importants pour une ou plusieurs molécules.

Ainsi a été développé pour soutenir toute la communauté (professionnels et non-experts) dans leurs travaux de recherche de médicaments. **(Daina et al., 2017).**

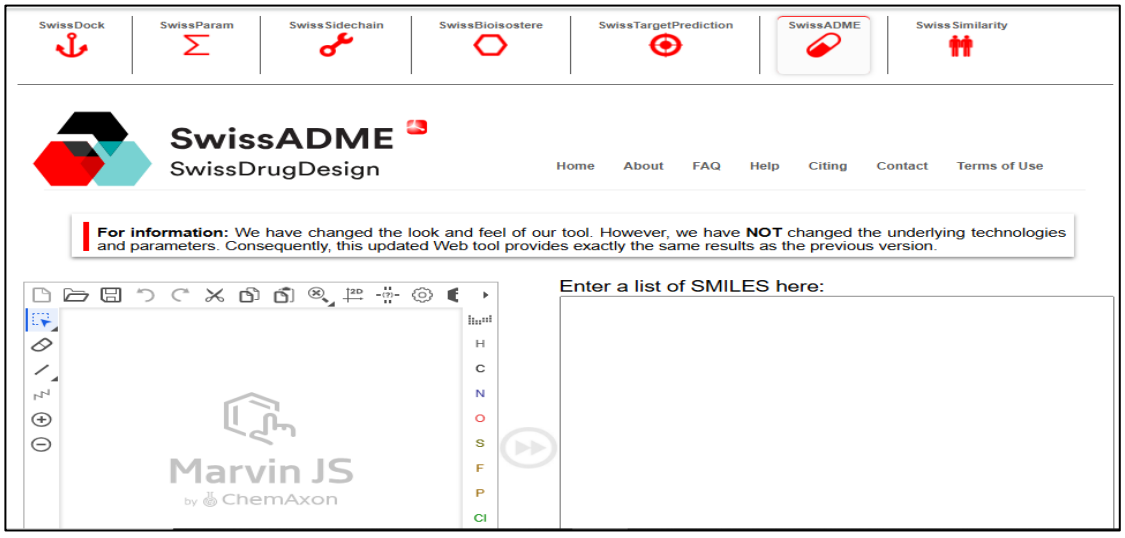


Figure 16 : Page d'accueil du serveur SwissADME**.**

➢ **ProTox-III**

Le serveur web ProTox 3.0 présente de nombreux bénéfices par rapport aux modèles de calcul actuels. ProTox, le serveur web, possède des informations sur les cibles chimiques et moléculaires, le métabolisme ainsi que les voies des effets indésirables (AOP). Habituellement, le modèle de prédiction est organisé en divers niveaux de toxicité tels que la toxicité orale, la toxicité des organes (hépatotoxicité, neurotoxicité, toxicité respiratoire, cardiotoxicité et néphrotoxicité), ainsi que les paramètres toxicologiques (comme la mutagénicité, la cancérogénicité, la cytotoxicité, l'immunotoxicité, l'écotoxicité, la toxicité clinique et la toxicologie nutritionnelle**). (Banerjee et al., 2024)**

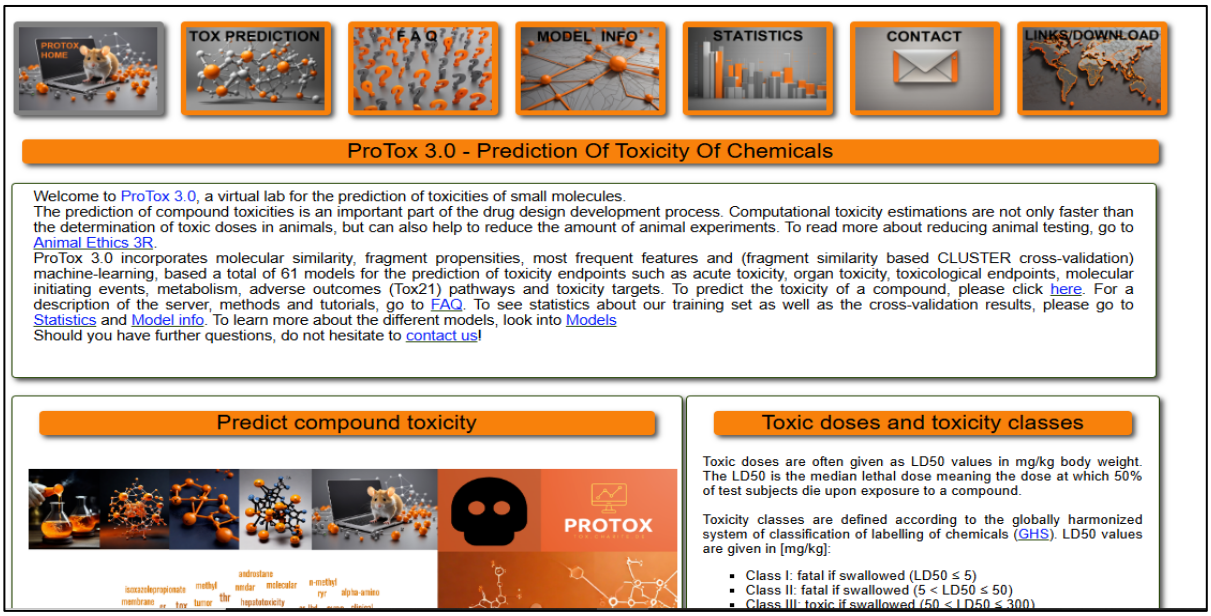


Figure 17 : Page d'accueil de serveur ProTox-III

3. Méthodologie de calcul

3.1. Préparations du récepteur (alpha amylase)

Cette phase initiale du processus de Docking moléculaire implique le téléchargement des structures chimiques. La majorité des structures peuvent être trouvées sur la « Protein Data Bank » et sont téléchargeables en format PDB (http://www.pdb.org).

L'Alpha amylase est le protéine cible qui va se lier avec les ligands et accomplir le processus de Docking.

Dans notre travail nous avons téléchargé la protéine à partir du code 2QV4 de cite PDB (Protein Data Bank), Introduire la protéine dans le logiciel MOE et commencer leur préparation sous les étapes suivantes :

- On supprime tous les molécules d`eau (411 atomes)
- On supprime 3 ligands (NAG / CA / NO2) et laisse la chaine A liée à la molécule de référence QV4
- Ajouter les bandes d'hydrogènes.
- Corriger les bandes et les atomes cassée.
- Fixer l'énergie partielle des atomes et des bandes.
- Après la préparation de la protéine. On Isole les acides aminés lié au ligand (ligand pocket)

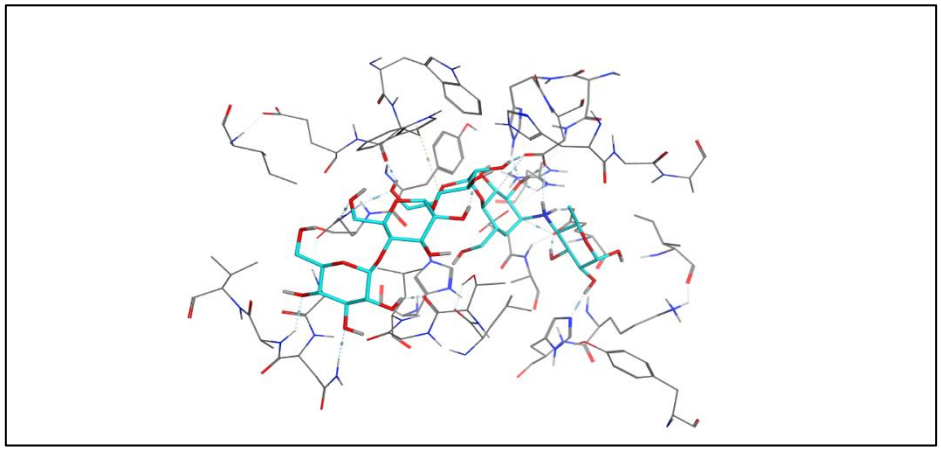


Figure 18 : la structure 3D de ligand Pocket alpha amylase

3.2. Préparations des ligands

Selon des études antérieures, les plantes de *Gymnema sylvestre* et de *Moringa oleifera* contiennent des composés qui aident les personnes diabétiques. On a collecté 34 composés à partir de ces articles **(Ditchou et al., 2024 ; Abdullahi et al., 2022 ; Zainab et al., 2020 ; Sivani et al., 2021)** pour nous aider dans notre étude.

Pour la plante Gymnema sylvestre, les composés actifs (ligands) ont été extraits de l'écorce de la tige et des feuilles, tandis que la partie végétale utilisée pour l'extraction dans les études concernant Moringa oleifera n'a pas été précisée de manière claire ou explicite

Les étapes de préparation des ligands :

- Minimiser l'énergie (Energy Minimize).
- Optimisation
- Une fois que on a terminé cette étape de préparation, les ligands sont plus stables donc sont prêts pour le processus de Docking.

Tableau 06 : les trente-quatre ligands préparés

N de ligands	Ligands
1	2-Phenylchromenylium Anthocyanin
2	3-hydroxy-3'- methoxyflavone
3	Acarbose
4	Alpha-Carotene
5	Anthraquinone
6	A-Phenolic Steroid
7	Apigenin-7-O-rutinoside
8	Apiin
9	Bellericagenine B
10	Beta-Amyrin
11	Botulin
12	BETULINIC ACIDE
13	Cirsilineol
14	Clerosterol
15	Curcumin
16	Ellagic Acid
17	Glyinflanin A
18	Isoquercetin
19	Isorhamnetin-3-O- rutinoside
20	Laurifoline(Flavonoid)
21	Mudanpioside J
22	Mulberrofuran Q
23	Oleanolic acid
24	Orcinol
25	Procyanidin
26	Quercetin-3-gentiobioside
27	Rutin
28	Saponin
29	Serpentine
30	Sitogluside Glycoside

31	Spinasterol
32	Stigmasterol
33	Terpenoid EA-I
34	Velutin

3.3. Le Docking Moléculaire

Le Docking moléculaire est une technique de simulation informatique permettant de prédire la conformation d'un complexe récepteur-ligand, où le récepteur est généralement une protéine ou une molécule d'acide nucléique (ADN ou ARN) et le ligand est soit une petite molécule, soit une autre protéine. Il peut également être défini comme un processus de simulation où une position de ligand est estimée dans un site de liaison prédit ou prédéfini. **(Dias et al., 2008).**

Dans la fabrication de médicaments, le processus de Docking est très répandu et facilite les essais expérimentaux.

L'utilisation du logiciel MOE a permis d'obtenir la meilleure position de chaque ligand dans le site actif étudié, classé par leur score d'affinité, RMSD et les acides aminés clés associés à la cible.

Il y a 2 étapes de Docking :

- Avant tout, il est essentiel de docker la molécule de référence afin de la prendre comme référence.
- On effectue le Docking moléculaire pour déposer les 34 ligands dans le site actif (ligand Pocket) nous permet de détermine la meilleure position de chaque ligand étudié dans le site actif selon leur (RMSD, score, et les interactions avec acides aminés clés).

Après l'interaction du ligand avec le récepteur, le système se dirige vers un état énergétique optimisé qui correspond à la conformation de plus basse énergie potentielle." Le tableau ci-dessous présente les données énergétiques obtenues.

Résultats et Discussion

Résultat de Docking

L'analyse du Docking moléculaire effectuée sur un ensemble de 34 ligands a permis de sélectionner de 17 composés qui affichent des scores d'affinité élevés, des valeurs de RMSD satisfaisantes, et qui montrent des interactions importantes avec les résidus catalytiques du site actif.

Tableau07 : les résultats de Docking.

N°	Ligand	Score (Kcal/mol)	RMSD
/	Molécule de reference	-12.0283	2.6657
1	2-Phenylchromenylium Anthocyanin	-5.0297	1.5209
2	3-hydroxy-3'- methoxyflavone	-5.5242	1.5153
3	**Acarbose**	**-9.8804**	**1.7600**
4	**Alpha-Carotene**	**-8.3759**	**1.3591**
5	Anthraquinone	-4.8228	1.5770
6	A-Phenolic Steroid	-5.7489	2.6660
7	**Apigenin-7-O-rutinoside**	**-8.0195**	**1.3684**
8	**Apiin**	**-8.0337**	**2.8374**
9	Bellericagenine B	-6.2351	1.5719
10	Bêta-Amyrin	-6.4800	2.6824
11	**Betulin**	**-7.1131**	**1.2738**
12	Betulinic Acide	-7.4169	1.1482
13	Cirsilineol	-6.6282	1.5316
14	Clerosterol	2.5411	2.5411
15	Curcumin	-6.6274	1.3216
16	Ellagic Acid	-5.3361	1.6214
17	**Glyinflanin A**	**-7.3282**	**2.0049**
18	**Isoquercetin**	**-7.0590**	**1.4259**
19	**Isorhamnetin-3-O- rutinoside**	**-8.3890**	**1.6678**
20	Laurifoline (Flavonoid)	-6.2337	1.3268

21	**Mudanpioside J**	**-8.5236**	**2.3313**
22	**Mulberrofuran Q**	**-7.5753**	**0.7808**
23	Oleanolic acid	-7.1818	2.4207
24	Orcinol	-4.3320	0.7921
25	**Procyanidin**	**-7.1658**	**1.2143**
26	**Quercetin-3-gentiobioside**	**-8.2636**	**1.5774**
27	**Rutin**	**-8.1184**	**1.2981**
28	**Saponin**	**-9.4564**	**2.2702**
29	Serpentine	-6.0606	0.8836
30	**Sitogluside Glycoside**	**-8.6271**	**1.6153**
31	**Spinasterol**	**-7.3635**	**2.1444**
32	**Stigmasterol**	**-7.3546**	**1.3668**
33	Terpenoid EA-I	-6.9745	2.4159
34	Velutin	-7.0272	2.0876

Dix-sept molécules ont été sélectionnées en fonction de leur faible énergie de liaison minimale, de leurs valeurs RMSD relativement basses par rapport à l'ensemble des ligands, y compris le ligand de référence, et de l'existence d'interactions significatives avec les résidus essentiels du site actif (THR163, ASP300, HIS201, GLU233, GLN63, ARG195, TRP59, HIS299). Ces paramètres indiquent que les complexes obtenus sont énergétiquement plus favorables

1. Les interactions de 2D des ligands dans le site actif

1.1.Acarbose

Numéro 3, Score : -9.8804 (Kcal/mol), RMSD : 1.7600.

Interaction de ligand : ASP300, GLU233, HIS201, THR163, ARG195, GLN63, TRP59

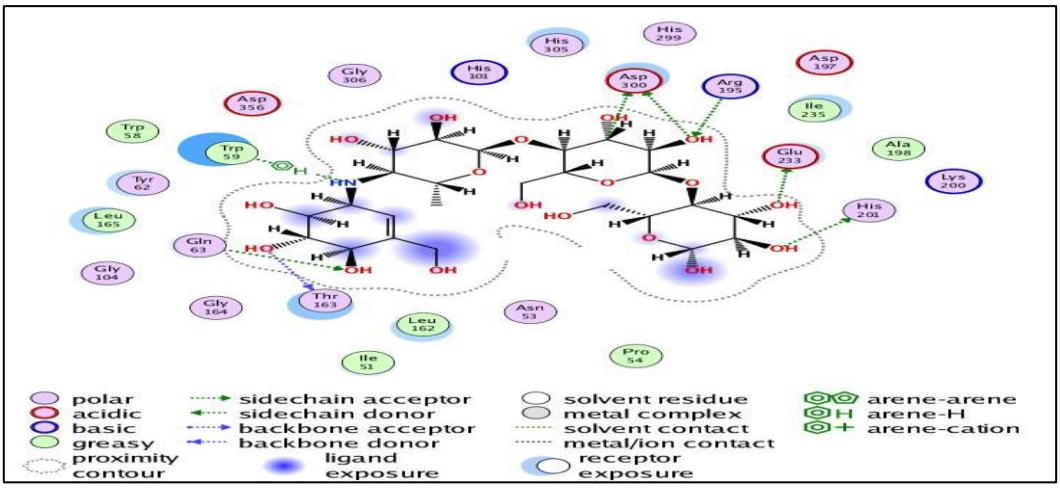


Figure 19 : Les interactions de Acarbose dans le site actif

1.2.Alpha-Carotene

Numéro 4 , Score : -8.3759 (Kcal/mol) , RMSD : 1.3591

Interaction de ligand : TRP59

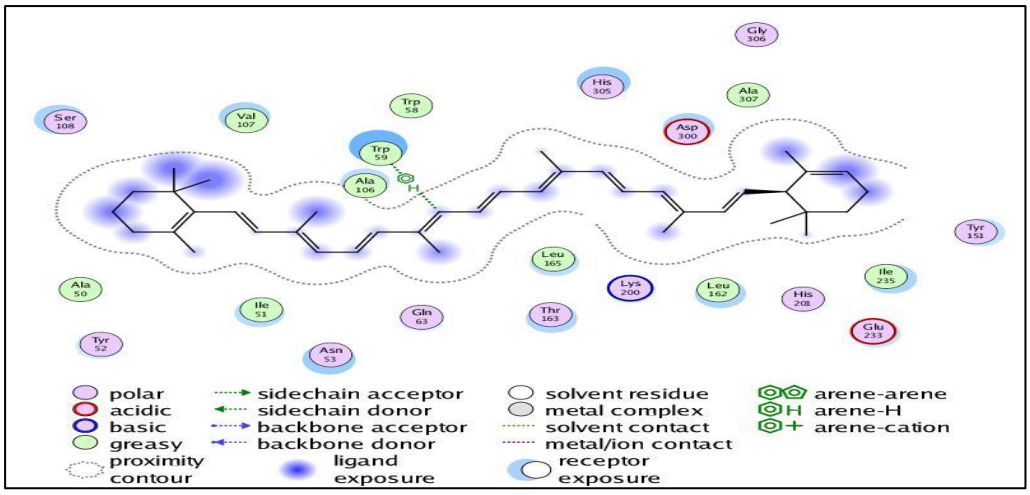


Figure 20 : Les interactions de Alpha-Carotene dans le site actif

1.3.Apigenin-7-O-rutinoside

Numéro 7, Score : -8.0195 (Kcal/mol) , RMSD : 1.3684

Interaction de ligand : TRP59

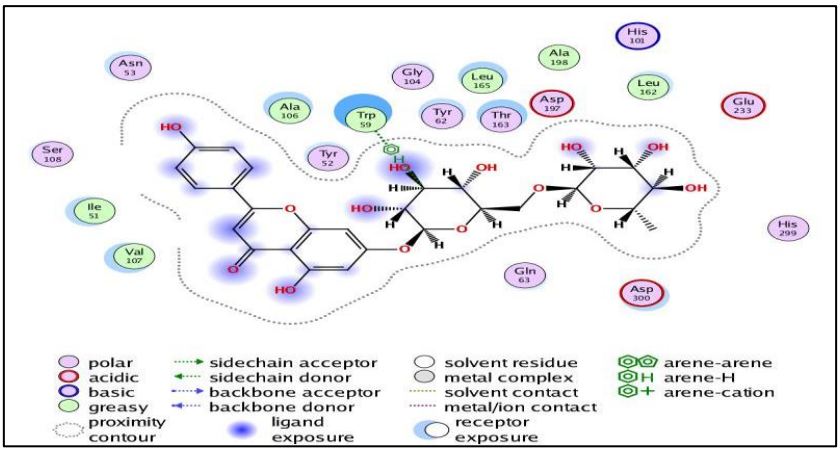


Figure 21 : Les interactions de Apigenin-7-O-rutinoside dans le site actif

1.4.Apiin

Numéro 8, Score : -8.0337 (Kcal/mol) , RMSD : 2.8374

Interaction de ligand : THR163, TRP59

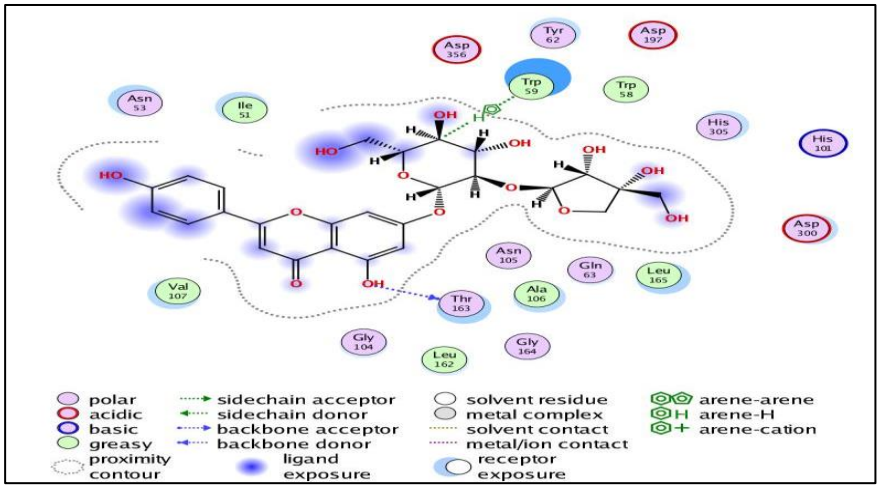


Figure 22 : Les interactions de Apiin dans le site actif

1.5.Betulin

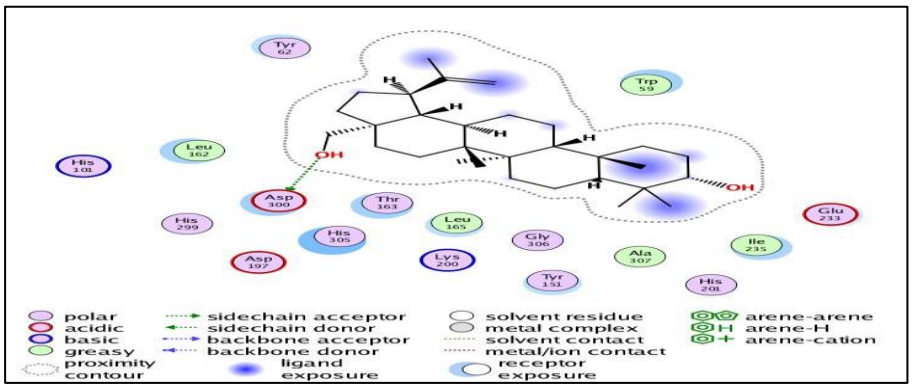


Figure 23 : Les interactions de Betulin dans le site actif

Numéro 11 , Score : -7.1131 (Kcal/mol) , RMSD : 1.2738. Interaction de ligand : ASP 300

1.6.Glyinflanin A

Numéro 17 , Score : -7.3282 (Kcal/mol) , RMSD : 2.0049. Interaction de ligand : GLU233

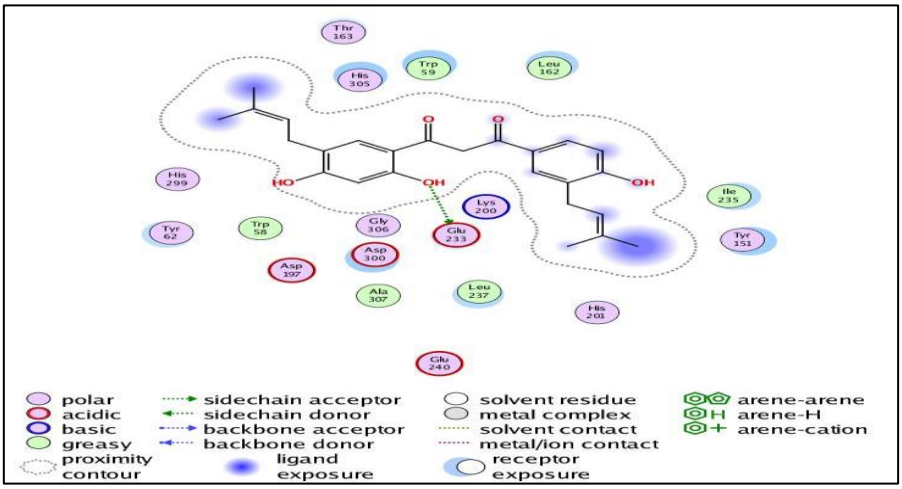


Figure 24 : Les interactions de Glyinflanin A dans le site actif

1.7.Isoquercetin

Numéro 18 , Score : -7.0590 (Kcal/mol) , RMSD : 1.4259. Interaction de ligand :ASP300

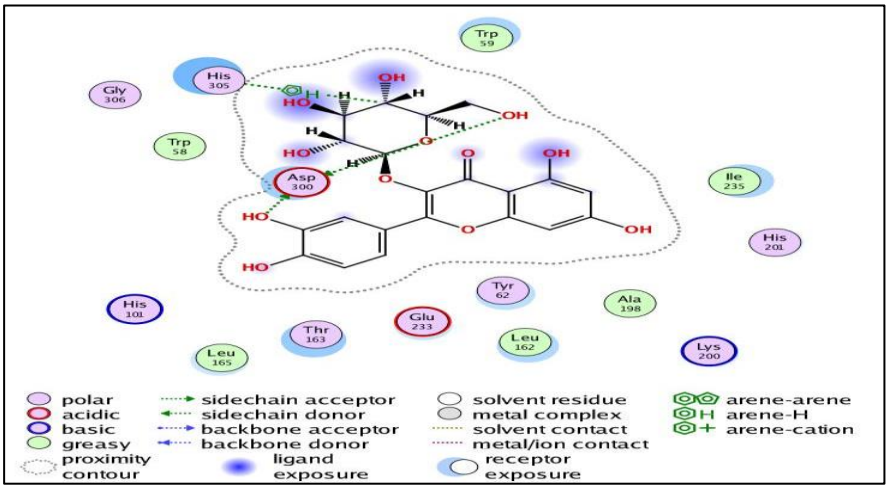


Figure 25 : Les interactions de Isoquercetin dans le site actif

1.8.Isorhamnetin-3-O- rutinoside

Numéro 19 , Score : -8.3890 (Kcal/mol) , RMSD : 1.6678. Interaction de ligand : GLU233, TRP59

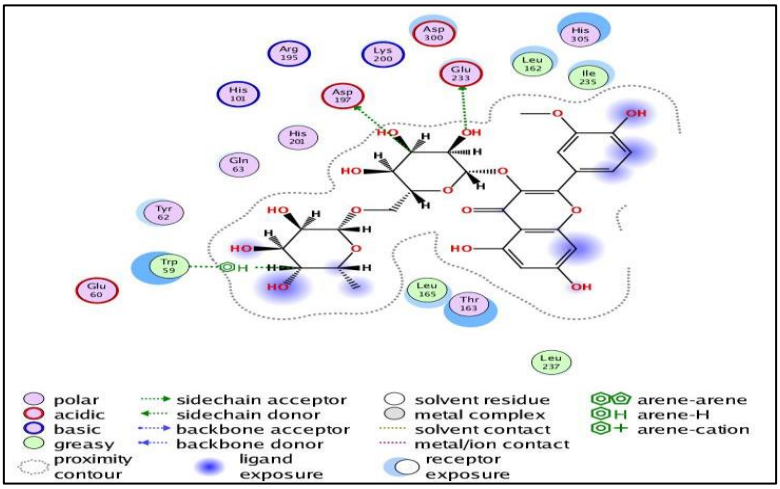


Figure 26 : Les interactions de Isorhamnetin-3-O- rutinoside dans le site actif

1.9.Mudanpioside J

Numéro 21 , Score : -8.5236 (Kcal/mol) , RMSD : 2.3313. Interaction de ligand: ASP300, TRP59

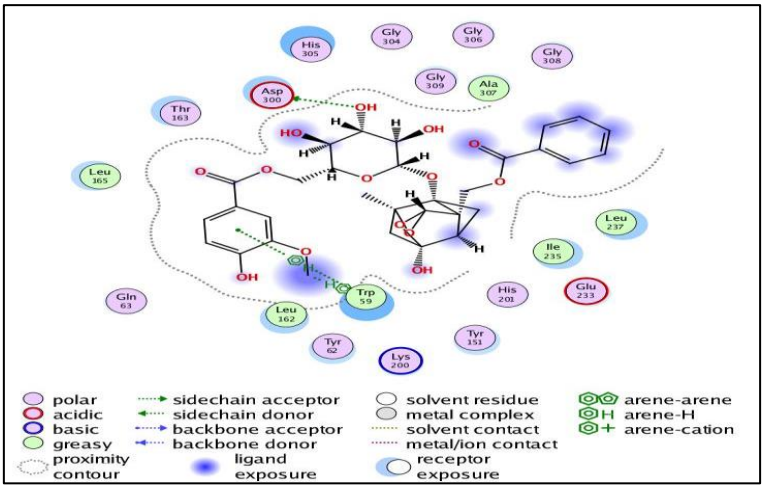


Figure 27: Les interactions de Mudanpioside Jdans le site actif

1.10. Mulberrofuran Q

Numéro 22 , Score : -7.5753 (Kcal/mol) , RMSD : 0.7808. Interaction de ligand :ASP300

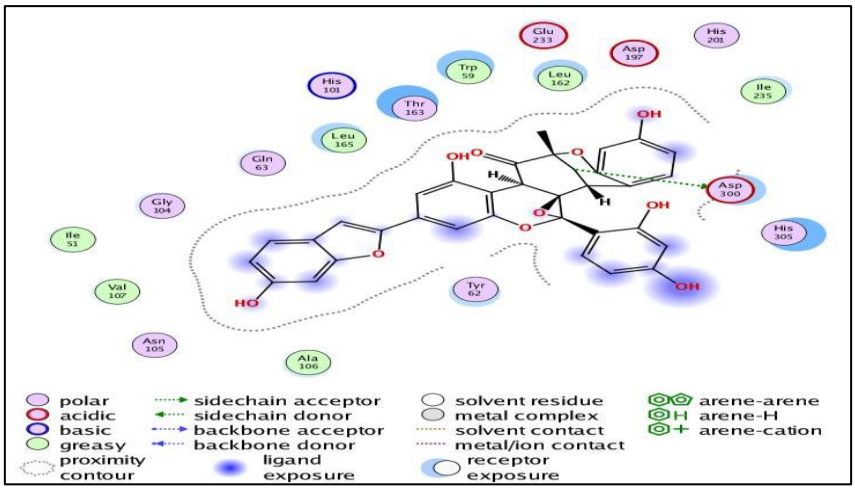


Figure 28 : Les interactions de Mulberrofuran Q dans le site actif

1.11. Procyanidin

Numéro 25 , Score : -7.1658 (Kcal/mol) , RMSD : 1.2143. Interaction de ligand : GLN63, TRP59

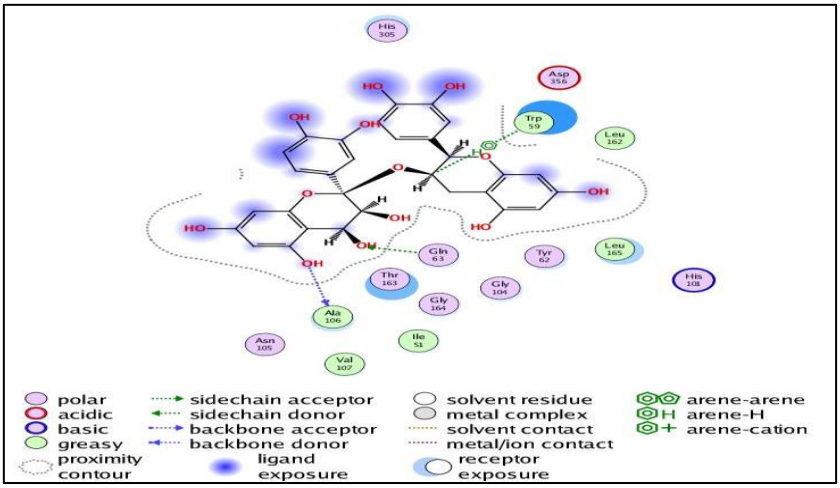


Figure 29 : Les interactions de Procyanidin dans le site actif

1.12. Quercetin-3-gentiobioside

Numéro 26 , Score : -8.2636 (Kcal/mol) , RMSD : 1.5774. Interaction de ligand :ASP300

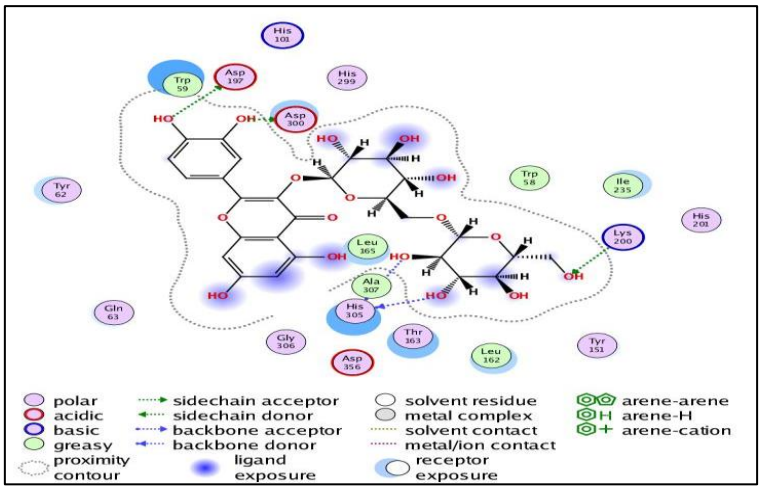


Figure 30 : Les interactions de Quercetin-3-gentiobioside dans le site actif

1.13. Rutin

Numéro 27 , Score : -8.1184 (Kcal/mol) , RMSD : 1.2981. Interaction de ligand :ASP300

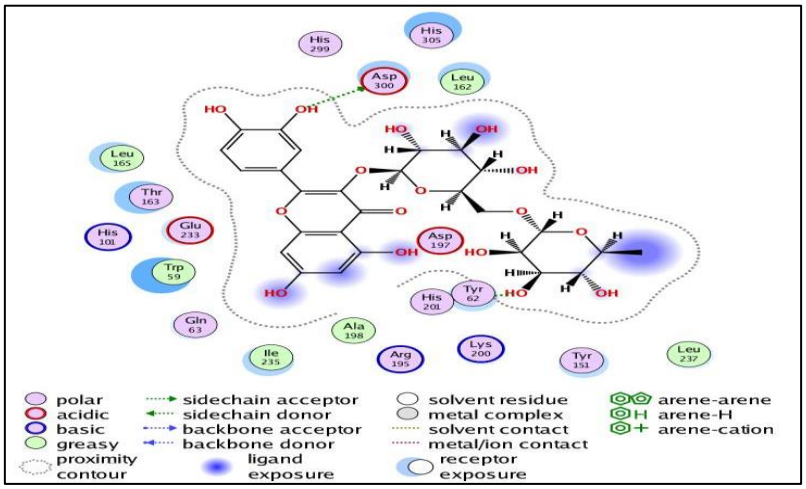


Figure 31 : Les interactions de Rutin dans le site actif

1.14. Saponin

Numéro 28 , Score : -9.4564 (Kcal/mol) , RMSD : 2.2702. Interaction de ligand :TRP59

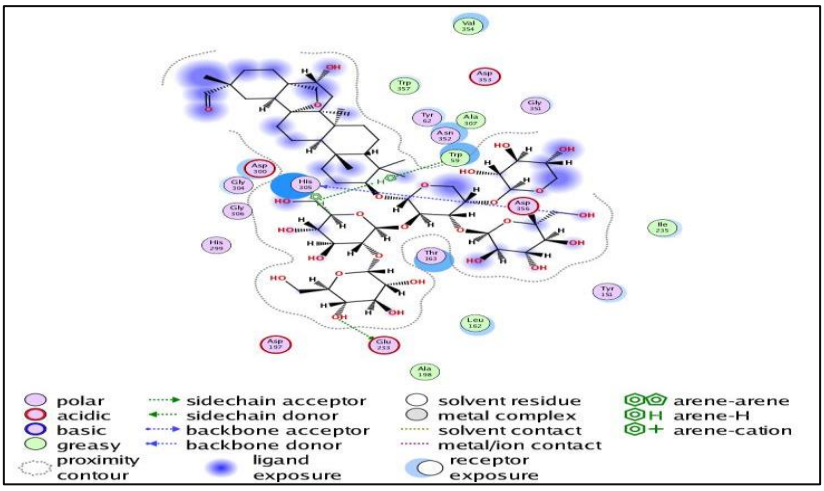


Figure 32 : Les interactions de Saponin dans le site actif

1.15. Sitogluside Glycoside

Numéro 30 , Score : -8.6271 (Kcal/mol) , RMSD : 1.6153. Interaction de ligand : GLU233, TRP59

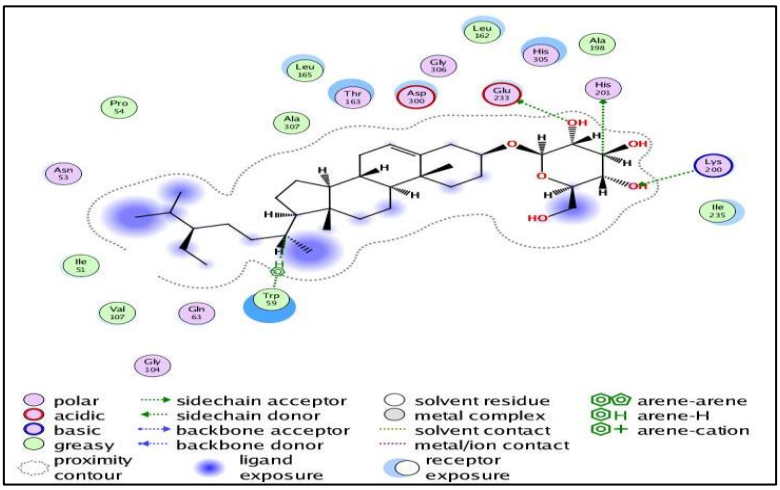


Figure 33: Les interactions de Sitogluside Glycoside dans le site actif

1.16. Spinasterol

Numéro 31 , Score : -7.3635 (Kcal/mol) , RMSD : 2.1444. Interaction de ligand :TRP59

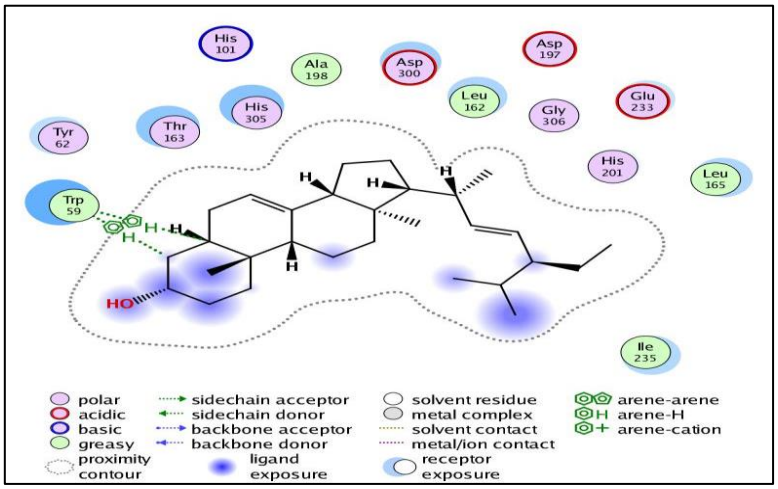


Figure 34 : Les interactions de Spinasterol dans le site actif

1.17. Stigmasterol

Numéro 32 , Score : -7.3546 (Kcal/mol) , RMSD : 1.3668. Interaction de ligand :TRP59

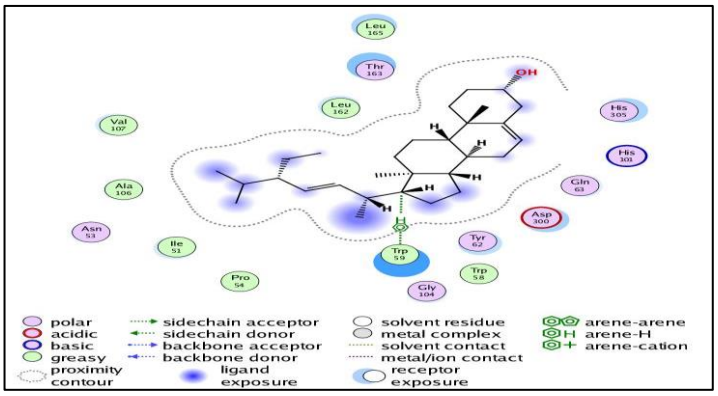


Figure 35 : Les interactions de Stigmasterol dans le site actif

2. Filtrage ADME

Les calculs des propriétés physico-chimiques, notamment la solubilité et la saturation lipidique, ont été effectués à l'aide de la plateforme SwissADME, ces paramètres étant déterminants dans l'optimisation et le développement d'un composé en tant que candidat médicament performant.

Les critères considérés pour évaluer le résultat sont :

la lipophile (X Log p ≤ 5), le poids moléculaire (MW)

(MW ≤ 500 g/mol), polarité (TPSA < 130), solubilité (0,7 < 0 < log S < -6), la saturation

(0,25 < fraction Csp3 < 1) et la flexibilité (NROT< 10)

Le tableau 9 illustre les caractéristiques physicochimiques des 16 ligands ainsi que du composé de référence.

Tableau08 : Propriétés physicochimiques des ligands et la molécule de référence.

Ligands	**MW** g/mol	**HBA**	**HBD**	**NROT**	**LogP**	**MR**	**LogS**	**TPSA** Å²	**Csp3**
Molécule de référence	807.75	24	17	12	-10.68	169.07	2.67	400.32	0.94
L3	645,60	19	14	9	-8,53	136,69	2,13	321,17	0.92
L4	536,87	0	0	10	/	184,43	/	0,00	0,45
L7	578,52	14	8	6	0,17	137,33	-3,43	228,97	0,44
L8	564,94	14	8	7	-0,36	132.56	-2.95	228.97	0.42
L11	442,72	2	2	2	8.28	136.30	-7,67	40,46	0,93
L17	408.49	5	3	8	6.46	119.86	-6,21	94.83	0,28
L18	464.38	12	8	4	0,36	110,16	-3,04	210,51	0.29
L19	624,54	16	9	7	-0.01	145,85	-3,51	258.43	0.46
L21	630.59	14	5	11	0.28	147,41	-3,40	199,90	0,55
L22	592,55	10	5	2	4,54	155,51	-6,70	162,35	0,21
L25	594,52	13	10	4	1,95	147,52	-4,90	229,99	0,20
L26	626,52	17	11	7	-0,83	142,54	-3,01	289,66	0,44
L27	610,52	16	10	6	-0.33	141,38	-3,30	269,43	0,44

L28	1223,35	27	15	14	-2,67	285,71	-4,82	422,05	0.98
L30	576,85	6	4	9	7,74	156,61	-7,70	99.38	0,94
L31	412,69	1	1	5	8,30	132,75	-7,30	20,23	0,86
L32	412,69	1	1	5	8,56	132,75	-7,46	20,23	0,86

MW: molecular weigth HBA: Num. H-bond acceptors

HBD: Num. H-bond donors NROT: Num. rotatable bonds

LogP: Log Po/w (XLOGP3) TPSA: Topological polar surface Area

MR: Molar Refractivity CSp3: Fraction Csp3

Log S: topological method implemented from Delane

- ✓ D’après les données du tableau 09 les ligands : L7 Apigenin-7-O-rutinoside, L8 Apiin, L18 Isoquercetin, L19 Isorhamnetin-3-O- rutinoside, L21 Mudanpioside J, L22 Mulberrofuran Q, L25 Procyanidin, L26 Quercetin-3-gentiobioside, L27 Rutin, L28 Saponin ont des valeurs de logP inférieurs à 5 donc ils ont une bonne solubilité dans l'eau, une élimination efficace par les reins et une perméabilité cellulaire optimale, et les restes ligands sont supérieur à 5.
- ✓ Le poids moléculaire des composés : L11 Betulin, L17 Glyinflanin A, L18 Isoquercetin, L31 Spinasterol, L32 Stigmasterol est inférieur à 500 g/mol donc Ils passent facilement à travers les membranes cellulaires. Alors que les composés restants possèdent une masse moléculaire plus élevée et supérieur à 500 g/mol.
- ✓ Selon les résultats que nous avons obtenus, ils évident que la plupart des ligands souf : L4 Alpha-Carotene, L11 Betulin, L17 Glyinflanin A, L30 Sitogluside Glycoside, L31 Spinasterol, L32 Stigmasterol possèdent des valeurs TPSA qui dépassent 140 Å², Cela suggère une prédiction efficace de la biodisponibilité par voie orale et du passage à travers les membranes.
- ✓ Pour tous les ligands, le nombre de liaisons rotatives est inférieur à 15, ce qui permet à ces composés de présenter une activité biologique sans rencontrer d'obstacles lors de l'absorption orale.

Tableau 09 : Drug likenss et Biodisponibilité des ligands et la molécule de référence.

Ligands	Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muegge	Biodisponibilité score
MR	3	4	2	1	5	0.17
L3	3	4	1	1	5	0,17
L4	/	/	/	/	/	/
L7	3	4	1	1	3	0,17
L8	3	3	1	1	3	0,17
L11	1	3	0	1	1	0,55
L17	0	0	0	0	1	0,55
L18	2	1	1	1	3	0,17
L19	3	4	1	1	4	0,17
L21	2	3	2	1	3	0,17
L22	1	2	1	1	2	0,55
L25	3	2	1	1	3	0,17
L26	3	4	1	1	4	0,17
L27	3	4	1	1	4	0,17
L28	3	4	2	1	6	0,17
L30	1	4	0	0	1	0,55
L31	1	3	0	1	2	0,55
L32	1	3	0	1	2	0,55

La plateforme SwissADME a été utilisée pour évaluer les propriétés pharmacocinétiques des composés sélectionnés, en étudiant leur conformité aux règles de filtrage médicamenteux bien connues telles que celles de Lipinski, Ghose, Veber, Egan et Muegge, ainsi que pour estimer la biodisponibilité orale

- Dans le score biodisponibilité les composants L3(Acarbose), L7(Apigenin-7-0rutinoside), L8(Apiin), L18(Isoquercetin), L19(Isorhamnetin-3-0- rutinoside), L21(Mudanpioside J), L25(Procyanidin), L26(Quercetin-3- gentiobioside), L27(Rutin)et L28(Saponin) présentent une valeur faible égale à (0.17).
- En revanche, les composants L11(Betulin), L17(Glyinflanin A), L22(Mulberrofuran Q), L30(Sitogluside Glycoside), L31(Spinasterol)et L32(Stigmasterol) affichent une valeur plus élevée égale à (0.55).
- . Les résultats ont montré que le composé L17 (Glyinflanin A) respecte les règles de Lipinski, Ghose, Veber et Egan, et présente un score de biodisponibilité de 0,55, ce qui suggère une bonne absorption potentielle par voie orale et en fait un candidat prometteur pour des études pharmacologiques plus approfondies.

Tableau 10 : Résultats de la pharmacocinétique des ligands et molécule de référence.

Ligands	Abs GI	BBB Permé ast	P-gp substrat	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2C9 inhibitor	CYP2 D6 inhibitor	CYP3 A4 Inhibitor	log Kp (cm/s)
MR	**Faible**	**No**	Yes	No	No	No	No	No	-18.81
L3	Faible	No	Yes	No	No	No	No	No	-16,29
L4	/	/	/	/	/	/	/	/	/
L7	Faible	No	Yes	No	No	No	No	No	-9,71
L8	Faible	No	Yes	No	No	No	No	No	-10,00
L11	Faible	No	No	No	No	No	No	No	-3,12
L17	Haute	No	No	Yes	No	Yes	No	Yes	-4,12
L18	Faible	No	No	No	No	No	No	No	-8,88
L19	Faible	No	Yes	No	No	No	No	No	-10,12
L21	Faible	No	Yes	No	No	No	No	Yes	-9,95
L22	Faible	No	Yes	No	No	Yes	No	Yes	-6,69
L25	Faible	No	No	No	No	No	No	No	-8,54
L26	Faible	No	Yes	No	No	No	No	No	-10,71
L27	Faible	No	Yes	No	No	No	No	No	-10,26
L28	Faible	No	Yes	No	No	No	No	No	-15,66
L30	Faible	No	No	No	No	No	No	No	-4,32
L31	Faible	No	No	No	No	No	No	No	-2,92
L32	Faible	No	No	No	No	Yes	No	No	-2,74

Quand le médicament pénètre dans l'organisme, il doit franchir diverses membranes telles que les cellules épithéliales, gastro-intestinales, la membrane hépatocytaire, la paroi capillaire sanguine, les barrières des organes restrictifs (comme la barrière hémato-encéphalique), le glomérule et la cellule cible.

Lorsque la valeur du log Kp d`une molécule est très négative, elle est considérée comme ayant une faible perméabilité cutanée.

- D'après les résultats ADME (tableau11), tous les ligands analysés présentent une faible perméabilité cutanée, avec des valeurs de log Kp très négatives, ce qui indique une faible diffusion transdermique.
- Concernant l'absorption gastro-intestinale (Abs GI), seul le ligand L17 montre une absorption élevée, tandis que les autres ligands présentent une absorption faible.
- Pour ce qui est de la perméabilité à la barrière hémato-encéphalique (BBB),aucun des ligands ne montre de passage, ce qui signifie qu`ils ne peuvent pas pénétrer dans le système nerveux central.
- La protéine P-glycoprotéine (P-gp) est un transporteur membranaire impliqué dans le mouvement de nombreux xénobiotiques (substances étrangères à l`organisme). Cette protéine, qui permet l`évacuation des xénobiotiques hors des cellules, est présente dans divers organes responsables de l`absorption et de la sécrétion des médicaments.
- Les ligands L11 (Betulin), L17 (Glyinflanin A),L18 (Isoquercetin), L25 (Procyanidin) et L30 (Sitogluside Glycoside),L31(Spinasterol),L32(Stigmasterol) sont des substrats de laprotéine P-gp.
- Au sein de la famille des enzymes CYP, le CYP3A4 est le plus important en raison de son implication dans le métabolisme d`environ 50 % des médicaments. De plus, le CYP2C9 contribue au métabolisme de nombreux médicaments utilisés en clinique.
- Selon les résultats des propriétés ADME, le ligand L17 a présenté des caractéristiques favorables, car il possède une absorption élevée par le tractus gastro-intestinal, est un substrat pour P-gp, et inhibe à la fois CYP2C19 et CYP3A4, ce qui peut influencer le métabolisme de nombreux médicaments.

3. Prédiction de toxicité

Tableau 11 : les résultats de prédiction de toxicité.

N°	Ligand	Classe	DL50 mg/kg	Hépatotoxicité	Carcinogénicité	Immunotoxicité	Mutagénicité	Cytotoxicité	Neurotoxicité
/	Mr	4	2000	Active	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Inactive
L3	Acarbose	6	24000	Active	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Inactive
L4	Alpha-Carotene	4	1510	Inactive	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Active
L7	Apigenin-7-O-rutinoside	5	5000	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Inactive
L8	Apiin	5	5000	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Inactive
L11	**betulin**	**4**	**2000**	**Inactive**	**Inactive**	**Inactive**	**Inactive**	**Inactive**	**Inactive**
L17	Glyinflanin A	4	690	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Inactive
L18	Isoquercetin	5	5000	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Inactive
L19	Isorhamnetin-3-O-rutinoside	5	5000	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Inactive
L21	Mudanpioside J	5	2260	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Inactive
L22	Mulberrofuran Q	5	5000	Inactive	Active	Active	Inactive	Inactive	Inactive
L25	**Procyanidin**	**5**	**2170**	**Inactive**	**Inactive**	**Inactive**	**Inactive**	**Inactive**	**Inactive**
L26	Quercetin-3-gentiobioside	5	5000	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Inactive
L27	Rutin	5	5000	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Inactive
L28	Saponin	2	44	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Active	Inactive
L30	Sitogluside Glycoside	6	8000	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Inactive
L31	Spinasterol	4	2000	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Active
L32	STIGMASTERO	4	890	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Active

Après avoir prédit la toxicité de 11 molécules ayant réussi les tests ADME,Nous avons sélectionné la molécule numéro 11 betulin et 25 Procyanidin parce que

- ✓ Le rapport DL50 de ces deux composés par rapport à la molécule de référence est considérable et élevé. Selon nos informations, plus la valeur de DL50 est élevée, plus la toxicité est faible,
- ✓ Ainsi ces molécules étudiées n'entraînent aucune forme de toxicité (Hépatotoxicité, Cancérogénicité, Immunotoxicité, Mutagénicité, Cytotoxicité, Neurotoxicité) ce qui est un premier indicateur très favorable quant à leur profil de sécurité
- ✓ Le ligand 11 betulin, classé dans la classe 4 correspond à une toxicité aiguë qualifiée de « légèrement toxique ». Le ligand 25 Procyanidin, classé dans la classe 5), est considéré comme « pratiquement non toxique

Discussion

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique chronique dont l'incidence progresse régulièrement à l'échelle mondiale **((Olokoba, & Obateru, 2012)** il est caractérisé par une insuffisance relative en insuline due à un dysfonctionnement des cellules β du pancréas et une résistance à l'insuline dans les organes cibles **(Chatterjee et al., 2017)**

α-Amylase est une enzyme qui provoque une hyperglycémie postprandiale et une élévation des taux de glucose dans le sang. Il s'agit d'une cible thérapeutique bien connue pour le traitement et l'entretien des élévations postprandiales de la glycémie. **(Kaur et al., 2021)**

Au cours de cette étude *in silico*, nous avons examiné l'interaction de 17 composés naturels avec le récepteur de l'alpha-amylase. Parmi ces molécules, le Betulin et la procyanidine se sont distinguées par une forte affinité pour le site actif de l'enzyme. L'analyse de l'amarrage moléculaire a révélé que ces deux composés établissent des interactions similaires à celles observées avec le ligand de référence l'acarbose. En outre, leur conformation tridimensionnelle, associée à des propriétés physico-chimiques favorables, à des profils pharmacocinétiques satisfaisants et à une prédiction de toxicité acceptable, leur permet de s'insérer efficacement dans le site actif, suggérant ainsi un potentiel prometteur pour une interaction médicamenteuse ciblé.

Nos résultats sont également en accord avec ceux rapportés par **(Adepoju et al., 2024)**, où le Betulin a significativement amélioré la réponse glycémique. En effet, cette molécule a permis de réduire les niveaux de glucose sanguin et d'α-amylase, d'améliorer la tolérance au glucose et de normaliser les taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c). Ces observations soutiennent l'hypothèse selon laquelle la bétuline pourrait exercer un effet antidiabétique potentiel. De plus nos résultats sont renforcés par les travaux de **(Gonzalez-Abuin et al., 2015)**, qui ont mis en évidence un effet antihyperglycémique marqué des procyanidines, notamment dans des contextes de résistance à l'insuline et de diabète de type 2. Ces composés se sont avérés capables de prévenir ou de neutraliser les désordres métaboliques induits par l'élévation du glucose circulant.

Bien que les résultats de cette recherche soient étayés par des études antérieures réalisées sur des modèles animaux, qui renforcent les hypothèses formulées, la présente étude se limite à la simulation d'interactions moléculaires en utilisant des techniques *in silico*, sans effectuer une vérification expérimentale directe sur les composés étudiés dans le même cadre de recherche.

En outre, la prédiction des propriétés pharmaceutiques et toxicologiques reste théorique et nécessite une confirmation pratique par de futurs tests biologiques et de laboratoire

La cohérence de nos résultats avec des données expérimentales issues de la littérature, notamment celles obtenues sur des modèles animaux, confère une validité scientifique supplémentaire à notre étude. Toutefois, bien que ces données renforcent les hypothèses formulées, notre travail reste fondé exclusivement sur des approches *in silico*. Aucune validation expérimentale directe des composés analysés n'a été réalisée dans le même cadre de recherche. Par ailleurs, les prédictions pharmacocinétiques et toxicologiques, bien qu'informatives, demeurent théoriques et nécessitent des confirmations par des essais biologiques et en laboratoire afin de garantir leur pertinence et leur applicabilité thérapeutique.

Conclusion et Perspectives

Le diabète s'impose aujourd'hui comme l'une des pathologies les plus préoccupantes du siècle, affectant des millions de personnes à travers le monde, quel que soit leur âge. Sa nature chronique, ses complications multiples et son impact socio-économique en font un enjeu majeur de santé publique. Face à cette réalité, chercheurs et scientifiques redoublent d'efforts pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de la maladie et développer des approches thérapeutiques innovantes, plus efficaces et moins invasives. Ainsi, la lutte contre le diabète demeure une priorité incontournable dans le domaine biomédical

Dans notre étude *in silico*, nous avons effectué de nombreux tests sur le récepteur Alpha amylase en utilisant la simulation du programme MOE dans le but de découvrir nouveau agent thérapeutique d'origine naturelle pour inhiber l'Alpha amylase qui joue un rôle important dans le métabolisme des glucides, et son activité est directement liée à la glycémie

Nous avons effectué le Docking moléculaire de 34 ligands en utilisant le logiciel MOE et sélectionnons les meilleurs résultats en fonction du Score, RMSD et de l'interaction des acides aminés essentiels au site actif.

Les résultats ont mis en évidence qu'il 17 ligands en adéquation avec les conditions requises en termes de score, RMSD et l'interaction avec les acides aminés clés.

L'étape suivante implique l'examen des propriétés physicochimiques, de la biodisponibilité des ligands, ainsi que de la pharmacocinétique et la prédiction de la toxicité des ligands.

Le résultat final montre que le Betulin et Procyanidinse représente comme un inhibiteur prometteur de l'Alpha amylase

Pour les recherches futures, il serait pertinent d'examiner l'activité biologique du Betulin et du Procyanidinse inhibiteur, comme suggéré récemment, par les études d'expérimentations *in vitro ou in vivo*. Cela permettrait à confirmer les résultats théoriques obtenus par l`étude *in silico*

Références

Références bibliographiques

A

- Abdullahi, Z., Magaji, Y., Vantsawa, P. A., Sheshe, S. M., & Alhaji, J. A. (2022). Anti-diabetic potential of Gymnema sylvestre: In vitro and in silico analysis. International journal of research in pharmaceutical and biomedical sciences, 2, 233-248.
- Adepoju, F. O., Sokolova, K. V., Gette, I. F., Danilova, I. G., Tsurkan, M. V., Mondragon, A. C., ... & Miranda, J. M. (2024). Protective Effect of Betulin on Streptozotocin–Nicotinamide-Induced Diabetes in Female Rats. International Journal of Molecular Sciences, 25(4), 2166.

- Adepoju, F. O., Sokolova, K. V., Gette, I. F., Danilova, I. G., Tsurkan, M. V., Mondragon, A. C., ... & Miranda, J. M. (2024). Protective Effect of Betulin on Streptozotocin–Nicotinamide-Induced Diabetes in Female Rats. International Journal of Molecular Sciences, 25(4), 2166.

- Agarwal, P., & Gupta, R. (2016). Alpha-amylase inhibition can treat diabetes mellitus. Res. Rev. J. Med. Health Sci, 5(4), 1-8.
- Agu, P. C., Afiukwa, C. A., Orji, O. U., Ezeh, E. M., Ofoke, I. H., Ogbu, C. O., ... & Aja, P. M. (2023). Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. Scientific reports, 13(1), 13398
- Ahmad, E., Lim, S., Lamptey, R., Webb, D. R., & Davies, M. J. (2022). Type 2 diabetes. The Lancet, 400(10365), 1803-1820.

B

- 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(W1), W513-W520.
- Barone-Rochette, G. (2013). *Etudes biologiques et cliniques du 6-Déoxy-6-Iodo-D-Glucose : Traceur du transport du glucose marqué à I'iode 123 et marqueur de l'insulinorésistance chez l'homme* (Doctoral dissertation, Université de Grenoble).
- Bashary, R., Vyas, M., Nayak, S. K., Suttee, A., Verma, S., Narang, R., & Khatik, G. L. (2020). An insight of alpha-amylase inhibitors as a valuable tool in the management of type 2 diabetes mellitus. Current diabetes reviews, 16(2), 117-136
- Bastin, M., & Andreelli, F. (2020). Diabète et corticoïdes : nouveautés et aspects pratiques. *La revue de médecine interne*, *41*(9), 607-616.

- Benito, M. (2011). Tissue specificity on insulin action and resistance: past to recent mechanisms. Acta physiologica, 201(3), 297-312.
- Birette-Amet, S. (2021). Bithérapie et diabète de type 2 à haut risque cardiovasculaire : enquête auprès des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais (Doctoral dissertation).
- Braillard, O., & Gastaldi, G. (2017). Le diabète de type 2. Service de médecine de premier recours–DMCPRU-HUG, 8(02).
- Burley, S. K., Berman, H. M., Kleywegt, G. J., Markley, J. L., Nakamura, H., & Velankar, S. (2017). Protein Data Bank (PDB): the single global macromolecular structure archive. Protein crystallography: methods and protocols, 627-641.

C

- Chatterjee, S., Khunti, K., & Davies, M. J. (2017). Type 2 diabetes. The lancet, 389(10085), 2239-2251.

D

- 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.
- DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., ... & Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. Nature reviews Disease primers, 1(1), 1-22.
- Diaga, M. (2020). Profil épidémio-clinique du diabétique nouvellement diagnostique au centre de lutte contre le diabète (Doctoral dissertation, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako).
- Dias, R., de Azevedo, J., & Walter, F. (2008). Molecular docking algorithms. Current drug targets, 9(12), 1040-1047.
- Ditchou, Y. O. N., Leutcha, P. B., Miaffo, D., Mamoudou, H., Ali, M. S., à Ngnoung, G. A. A., ... & Noundou, X. S. (2024). In vitro and in silico assessment of antidiabetic and antioxidant potencies of secondary metabolites from Gymnema sylvestre. Biomedicine & Pharmacotherapy, 177, 117043.

E

- Egan, A. M., & Dinneen, S. F. (2019). What is diabetes? Medicine, 47(1), 1-4

F

- Fan, J., Fu, A., & Zhang, L. (2019). Progress in molecular docking. Quantitative Biology, 7, 83-89.
- Fédération Internationale du Diabète. (2019). L'atlas du diabète de la FID (9e éd.).
- Fédération Internationale du Diabète. (2021). L'atlas du diabète de la FID (10e éd.). Fédération Internationale du Diabète.
- Fery, F., & Paquot, N. (2005). Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. Revue médicale de Liège, 60(5-6).

G

- Gaudreault, F., Morency, L. P., & Najmanovich, R. J. (2015). NRGsuite: a PyMOL plugin to perform docking simulations in real time using FlexAID. Bioinformatics, 31(23), 3856-3858
- Gonzalez-Abuin, N., Pinent, M., Casanova-Marti, A., Arola, L., Blay, M., & Ardevol, A. (2015). Procyanidins and their healthy protective effects against type 2 diabetes. Current medicinal chemistry, 22(1), 39-50.
- Gonzalez-Abuin, N., Pinent, M., Casanova-Marti, A., Arola, L., Blay, M., & Ardevol, A. (2015). Procyanidins and their healthy protective effects against type 2 diabetes. Current medicinal chemistry, 22(1), 39-50.
- Grosdidier, A. (2007). Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives (Doctoral dissertation, PhD thesis, Université Joseph Fourier Grenoble 1, France)
- Guedes, I. A., de Magalhães, C. S., & Dardenne, L. E. (2014). Receptor–ligand molecular docking. Biophysical reviews, 6, 75-87.

H

- Haffner, S. M. (1998). Epidemiology of type 2 diabetes: risk factors. Diabetes care, 21(Supplement_3), C3-C6.
- Hudson, B. I., Hofmann, M. A., Bucciarelli, L., Wendt, T., Moser, B., Lu, Y., ... & Schmidt, A. M. (2002). Glycation and diabetes: The RAGE connection. *Current Science*, 1515-1521.

I

- Iulek, J., Franco, O. L., Silva, M., Slivinski, C. T., Bloch Jr, C., Rigden, D. J., & de Sá, M. F. G. (2000). Purification, biochemical characterisation and partial primary structure of a new α-amylase inhibitor from Secale cereale (rye). The international journal of biochemistry & cell biology, 32(11-12), 1195-1204.

J

- Jhong, C. H., Riyaphan, J., Lin, S. H., Chia, Y. C., & Weng, C. F. (2015). S creening alpha-glucosidase and alpha-amylase inhibitors from natural compounds by molecular docking in silico. Biofactors, 41(4), 242-251.

K

- Kim, S., Thiessen, P. A., Bolton, E. E., Chen, J., Fu, G., Gindulyte, A., ... & Bryant, S. H. (2016). PubChem substance and compound databases. Nucleic acids research, 44(D1), D1202-D1213.
- Kukol, A. (Ed.). (2008). Molecular modeling of proteins (Vol. 443). Totowa, NJ : Humana Press.
- Kumer, A., Sarker, M. N., & Paul, S. (2019). The theoretical investigation of HOMO, LUMO, thermophysical properties and QSAR study of some aromatic carboxylic acids using HyperChem programming. International Journal of Chemistry and Technology, 3(1), 26-37.

L

- Lebovitz, H. E. (1999). Type 2 diabetes: an overview. Clinical chemistry, 45(8), 1339-1345.
- Lo PiparO, E., Scheib, H., Freei, N., Williamson, G., Grigorov, M., & Chou, C. J. (2008). Flavonoids for controlling starch digestion: structural requirements for inhibiting human α-amylase. Journal of medicinal chemistry, 51(12), 3555-3561.

M

- Monnier, L., & Halimi, S. (2019). Diabétologie–3ème édition. Médecine des Maladies Métaboliques, 13(4), 387.

N

- Naqvi, A. A., Mohammad, T., Hasan, G. M., & Hassan, M. I. (2018). Advancements in docking and molecular dynamics simulations towards ligand-receptor interactions and structure-function relationships. Current topics in medicinal chemistry, 18(20), 1755-1768.
- Niamassoumou, M. (2020). Etude phytomique et de l'activité antiradicalaire de gymnema sylvestre (RETZ.), schultz asclepiadaceae, utilisée dans le traitement traditionnel du diabète au mali (Doctoral dissertation, USTTB).
- Nölting, S., März, C., Jacob, L., Persicke, M., Schneiker-Bekel, S., & Kalinowski, J. (2023). The 4-α-glucanotransferase AcbQ is involved in acarbose modification in Actinoplanes sp. SE50/110. Microorganisms, 11(4), 848.

O

- Ojah, E. O., Moronkola, D. O., & Akintunde, A. A. M. (2020). α-amylase and α-glucosidase antidiabetic potential of ten essential oils from Calophyllum inophyllum Linn. Iberoamerican Journal of Medicine, 2(4), 253-260.

P

- Pagadala, N. S., Syed, K., & Tuszynski, J. (2017). Software for molecular docking: a review. Biophysical reviews, 9(2), 91-102.
- Patil, S. M., Martiz, R. M., Satish, A. M., Shbeer, A. M., Ageel, M., Al-Ghorbani, M., ... & Ramu, R. (2022). Discovery of novel coumarin derivatives as potential dual inhibitors against α-glucosidase and α-amylase for the management of post-prandial hyperglycemia via molecular modelling approaches. *Molecules*, *27*(12), 3888.
- Patil, S. M., Martiz, R. M., Satish, A. M., Shbeer, A. M., Ageel, M., Al-Ghorbani, M., ... & Ramu, R. (2022). Discovery of novel coumarin derivatives as potential dual inhibitors against α-glucosidase and α-amylase for the management of post-prandial hyperglycemia via molecular modelling approaches. Molecules, 27(12), 3888.
- Payan, F. (2004). Structural basis for the inhibition of mammalian and insect α-amylases by plant protein inhibitors. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-proteins and proteomics, 1696(2), 171-180.

R

- Rahman, N., Muhammad, I., Khan, H., Aschner, M., Filosa, R., & Daglia, M. (2019). Molecular docking of isolated alkaloids for possible α-glucosidase inhibition. Biomolecules, 9(10), 544.
- Reed, J., Bain, S., & Kanamarlapudi, V. (2021). A review of current trends with type 2 diabetes epidemiology, aetiology, pathogenesis, treatments and future perspectives. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity, 3567-3602
- Ricciardolo, L. (2023). Mediterranean plants in the management of diabetes and its complications.
- Roy, U., & Luck, L. A. (2007). Molecular modeling of estrogen receptor using molecular operating environment. Biochemistry and Molecular Biology Education, 35(4), 238-243.

S

- Sales, P. M. D., Souza, P. M. D., Simeoni, L. A., Batista, P. D. O. M. D., & Silveira, D. (2012). α-Amylase inhibitors : a review of raw material and isolated compounds from plant source.
- Scheen, A., & Van Gaal, L. F. (2008). Le medicament du mois. Exenatide (Byetta). Incretinomimetique indique dans le traitement du diabete de type 2 apres echec et en complement des antidiabetiques oraux. *Revue Médicale de Liège*, *63*(3).
- Shareghi-Boroujeni, D., Iraji, A., Mojtabavi, S., Faramarzi, M. A., Akbarzadeh, T., & Saeedi, M. (2021). Synthesis, in vitro evaluation, and molecular docking studies of novel hydrazineylideneindolinone linked to phenoxymethyl-1, 2, 3-triazole derivatives as potential α-glucosidase inhibitors. *Bioorganic chemistry*, *111*, 104869.
- Sharma, U. K., Pujani, M., & Anuradha, J. (2024). Type-II-diabetes mellitus-etiology, epidemiology, risk factors and diagnosis and Insight into demography (urban versus rural). Int. J. Health Sci. Res., 14(1), 283-290.
- Singh, S., & Guruprasad, L. (2014). Structure and sequence-based analysis of alpha-amylase evolution. Protein and peptide letters, 21(9), 948-956.
- Sivani, B. M., Venkatesh, P., Murthy, T. K., & Kumar, S. B. (2021). In silico screening of antiviral compounds from Moringa oleifera for inhibition of SARS-CoV-2 main protease. Current Research in Green and Sustainable Chemistry, 4, 100202.
- Sun, L., Warren, F. J., & Gidley, M. J. (2019). Natural products for glycaemic control: Polyphenols as inhibitors of alpha-amylase. Trends in Food Science & Technology, 91, 262-273.

T

- Tiwari, S. P., Srivastava, R., Singh, C. S., Shukla, K., Singh, R. K., Singh, P., ... & Sharma, R. (2015). Amylases: an overview with special reference to alpha amylase. J Global Biosci, 4(1), 1886-1901.

V

- Vijan, S. (2010). In the clinic. Type 2 diabetes. Annals of internal medicine, 152(5), ITC31-15.

W

- Wang, Z., Sun, H., Yao, X., Li, D., Xu, L., Li, Y., ... & Hou, T. (2016). Comprehensive evaluation of ten docking programs on a diverse set of protein–ligand complexes: the prediction accuracy of sampling power and scoring power. Physical Chemistry Chemical Physics, 18(18), 12964-12975.
- Whitcomb, D. C., & Lowe, M. E. (2007). Human pancreatic digestive enzymes. Digestive diseases and sciences, 52, 1-17.
- Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y., & Zhang, W. (2014). Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. International journal of medical sciences, 11(11), 1185.

Z

- Zainab, B., Ayaz, Z., Alwahibi, M. S., Khan, S., Rizwana, H., Soliman, D. W., ... & Abbasi, A. M. (2020). In-silico elucidation of Moringa oleifera phytochemicals against diabetes mellitus. Saudi journal of biological sciences, *27*(9), 2299-2307.

Liste des sites Web

- Diabète Québec. (s.d.). Dépistage et diagnostic. Diabète Québec. Récupéré le 23 décembre 2024, de https://www.diabete.qc.ca/le-diabete/informations-sur-le-diabete/depistage-et-diagnostic
- Goodsell, D. (2006, February). Alpha-Amylase. Molecule of the Month, RCSB PDB. Retrieved from https://pdb101.rcsb.org/motm/74
- https://www.diabete.qc.ca/le-diabete/informations-sur-le-diabete/depistage-et-diagnostic/