

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Abderrahmane Mira de Bejaia

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Physico-chimique
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : Pharmaco-Toxicologie



جامعة بجاية
Tasdawit n Bgayet
Université de Béjaïa

Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme
Master
Thème

**Analyse *in silico* de l'efficacité antidiabétique des
métabolites secondaires**

Présenté par :

KADJI Leticia

TAHI Tinhinane

Soutenu le : 03 juillet 2024

Devant le jury composé de :

Mme KHAMTACHE-ABDERRAHIM S.	M.C.A	Encadrante
Mme YAHIAOUI S.	M.C.B	Co-Encadrante
Mme BECHEUR-BENGHANEM N.	M.C.A	Présidente
Mr BELKACEM N.	M.C.B	Examineur

Année universitaire : 2023 / 2024

Remerciements

Après avoir rendu grâce à Dieu le tout puissant et le miséricordieux, nos vifs remerciements

vont :

A notre Encadrante : Mme KHAMTACHE-ABDERRAHIM S.

Et Co-Encadrante : Mme YAHIAOUI S.

Pour avoir veillé au bon suivi de notre travail par votre expertise, votre aide, vos orientations,
vos

conseils et surtout votre disponibilité. Soyez assuré de notre profonde gratitude.

A notre Présidente du jury : Mme BECHEUR-BENGHANEM N.

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury et de juger notre travail, Soyez assuré de notre
profond respect et de notre considération.

Au membre du jury : Mr BELKACEM N.

On vous remercie d'avoir honoré et accepté de faire partie du jury qui a évalué ce modeste
travail.

A nos deux familles.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à mener à bien ce travail,

Merci.

Dédicaces

Après avoir rendu grâce à Dieu le tout puissant et le miséricordieux

Je tiens avec un énorme plaisir à dédier ce modeste travail.

A ma famille et en particulier ma chère mère Samira et mon cher père Lyazid pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse et leur soutien tout au long de mes études.

A mes chers frères Lyes, Ilmas et Oussama ainsi que mes chères sœurs Alicia, Elena et Aya.

A mes chers oncles, tantes, amis et à tous ceux pour qui j'éprouve un grand amour.

A ma binôme Tinhinane avec qui j'ai eu la chance et le plaisir de travailler.

Merci d'être toujours là pour moi.

Liticia

Dédicaces

Je dédie à mon défunt père **El-Madani** ce travail qui est l'expression de ma profonde gratitude pour son soutien et tous ses encouragements durant mon parcours scolaire, tu étais, tu resteras à jamais le symbole de la réussite et de la bonne volonté. J'espère de là ou tu es ; tu es fier de moi.

Je remercie tout d'abord le tout puissant qui par sa grâce m'a permis d'arriver au bout de mes efforts en me donnant la santé, la force, le courage et en me faisant entourer de personnes plus extraordinaires les unes que les autres, dont je tiens à remercier car ce travail est aussi le fruit de la combinaison de leurs efforts.

À mes deux mamans, qui ont su me transmettre les valeurs d'une femme accomplie ainsi la sagesse, la patience et la persévérance. Puisse dieu vous accorder santé, longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

À mon frère Gaya, ma sœur et mon fiancé qui n'ont jamais cessé de m'encourager et d'avoir toujours été là pour faire notre bonheur familial, merci de croire en moi.

Aux âmes pures Malika et Chawki, à ma grande famille, mes ami(e)s et toutes personnes proches qui ont contribué d'une manière ou d'une autre à mon évolution et ma réussite.

Sans oublier ma binôme Leticia pour son soutien, sa patience tout au long de ce travail.

Tinhinane

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction.....1

Synthèse bibliographique

I. Diabète... 4

I.1. Définition 4

I.2. Epidémiologie 4

I.3. Classification 5

I.3.1. Diabète de type 1 5

I.3.2. Diabète de type 2 5

I.3.3. Diabète gestationnel..... 5

I.4. Etiologie 6

I.5. Diagnostic..... 6

I.6. Traitement de diabète 6

I.6.1. Traitement médicamenteux 6

I.6.2. Traitement non-médicamenteux 7

II. Composés phénoliques 8

II.1. Flavonoïdes 9

II.1.1. Classification 9

II.1.2. Propriétés thérapeutiques 10

III. Enzyme Dipeptidyl peptidase IV 10

III.1. Définition..... 10

III.2. Structure..... 10

IV. Criblage virtuel 11

IV.1. Généralités..... 11

IV.2. Définition..... 12

IV.3. Principe de Docking 12

IV.3.1. Algorithme de recherche (Searching) 12

IV.3.2. Fonction de notation (Scoring)..... 13

IV.4. Outils du docking moléculaire 13

IV.4.1. Macromolécules..... 13

IV.4.2. Ligands 14

IV.4.3. Programmes	14
IV.5. Méthodes du docking	15
IV.5.1. Criblage virtuel « ligand-based »	15
III.5.2. Criblage virtuel « structure-based »	15
IV.6. Interactions intermoléculaires	15
IV.6.1. Interactions hydrogène.....	15
IV.6.2. Interactions hydrophobes	16
IV.6.3. Interactions électrostatiques.....	16
IV.6.4. Interactions de Van der Waals	16
IV.6.5. Interactions en système pi (π)	17
IV.7. Propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et de toxicité	17
Partie pratique	
I. Matériel et Méthodes	19
I.1. Matériel	19
I.1.1. Micro-ordinateur.....	19
I.1.2. Bases de données et sites internet.....	19
I.1.3. Programmes	20
I.2. Méthodes	21
I.2.1. Récolte des molécules.....	21
I.2.2. Préparation des molécules	23
I.2.3. Docking moléculaire.....	23
I.2.4. Analyse visuelle.....	24
I.2.5. Analyse post-docking	24
II. Résultats et Discussion	25
II.1. Analyse des énergies d'interaction (ΔG)	25
II.2. Analyse visuelle des interactions récepteur-ligand.....	27
II.3. Etude des paramètres pharmacocinétiques	31
II.3.1. Règles de Lipinski	31
II.3.2. ADME/T.....	32
Conclusion.....	37
Références bibliographiques.....	38
Annexes.....	46
Résumé	

Liste des figures

Figure 1 : Illustration des sites et les principaux mécanismes d'action des différentes classes d'antidiabétiques oraux.....	7
Figure 2 : Principales classes des flavonoïdes et leurs sources.....	9
Figure 3 : Enzyme DPP IV.....	11
Figure 4 : Représentation schématique du docking.....	12
Figure 5 : Principe général d'un programme de docking.....	13
Figure 6 : Diagramme des programmes de docking les plus cités.....	14
Figure 7 : Liaison hydrogène.....	16
Figure 8 : Interaction hydrophobe.....	16
Figure 9 : Position de la boîte d'amarrage dans le site actif de la DPP IV.....	24
Figure 10 : Interaction moléculaire de la protéine DPP IV avec l'Apigénine (rouge), Lutéoline (vert), le Vitéxine (jaune) et le 8YC (rose).....	27
Figure 11 : Image 2D des interactions entre les résidus d'acides aminés actifs de l'enzyme et l'Apigénine (A), Lutéoline (B), Vitexine (C).....	28
Figure 12 : Image 2D des interactions entre le résidu d'acide aminé de l'enzyme et le 8YC.....	30

Liste des tableaux

Tableau I : Caractéristiques de DPP IV.....	21
Tableau II : Ligands choisis.....	22
Tableau III : Coordonnées de la Grid Box.....	24
Tableau IV : Résultats d'énergie d'affinité obtenus par PyRx.....	25
Tableau V : Détails des interactions entre l'enzyme et les composés sélectionnés.....	30
Tableau VI : Présentation des résultats des cinq règles de Lipinski.....	32
Tableau VII : Présentation des résultats du test ADME/T.....	33

Liste des abréviations

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

DID : Diabète Insulino Dépendant

DNID : Diabète Non Insulino Dépendant

FID : Fédération Internationale du Diabète

HGPO : Hyper Glycémie Provoquée Per Os

DPP IV : Dipeptidyl Peptidase-IV

KDA : Kilo Dalton

GLP : Glucagon Like Peptide (Peptide Apparenté au Glucagon)

GIP : Glucose dependent Insulinotropic Polypeptide (Polypeptide Insulinotrope dépendant du Glucose)

SGLT2 : Sodium/Glucose Co transporteur 2

HTS : High-Throughput Screening (Criblage à Haut Debit)

Δ G Bind : Delta-G Binding affinity (Variation de l'énergie libre de liaison)

PDB : Protein Data Bank

2D / 3D : Structure bidimensionnelle / tridimensionnelle

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

SDF : Structure Data File

PM : Poids Moléculaire

ADME/Tox : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion, Toxicité

GO : Giga Octet

GHZ : Giga Hertz

NCBI : Centre National d'Information sur la Biotechnologie

IC50 : Concentration Inhibitrice à 50 %

RMSD : Root Mean Square Deviation (Déviation de la racine de la moyenne des carrés)

Å : Angstrom

Arg : Arginine

Gly : Glycine

Glu : Glutamine

Val : Valine

Pro : Proline

Trp : Tryptophan

VD SS1 : Vitesse de Distribution à l'Etat d'Equilibre

CID : Chemical Identifier (Identifiant Chimique)

DL50 : Dose Létale à 50 %

G / L : Gramme / Litre

H : Heure

L / Kg : Litre / Kilogramme

SMILES : Simplified Molecular Input Line Entry Spécification (Système Linéaire Simplifié d'Entrée des Structures Moléculaires)

ml / min / kg : Mili litre / minute / kilogramme

CYP3A4 : Cytochrome P3A4

Introduction

Introduction

Introduction

Le diabète compte parmi les pathologies les plus anciennement connues de l'humanité et son impact néfaste ne cesse de s'aggraver (**Wild et al., 2004**). C'est une maladie du métabolisme, caractérisée par une altération du contrôle du métabolisme des glucides (hyperglycémie), qui affecte également des protéines et des lipides, résultant d'une carence totale ou partielle de l'action de l'insuline ainsi une résistance à cette dernière par les tissus périphériques (**Rodier, 2001**).

Parmi les mécanismes à l'origine du diabète, la voie des incrélines a été généralement démontrée comme étant un mécanisme important dans cette pathologie. La Dipeptidyl peptidase (DPP IV), une enzyme dégradant les hormones Glucagon-Like-Peptide-1 (GLP-1) et Glucose-dependent Insulinotropic Peptide (GIP) ; des peptides intestinaux responsables de la sécrétion de l'insuline et l'inhibition du glucagon a été une cible potentielle pour la conception de médicament. Dans ce contexte, l'inhibition de la DPP IV a été une approche attrayante pour le traitement du diabète (**Röhrborn et al., 2015**), aboutissant à reproduire l'effet incréline et diminuer le taux du glucose dans le sang (**Calop et al., 2012**).

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'effet inhibiteur du DPP IV des composés purement naturels dits flavonoïdes en étant des métabolites secondaires d'origine végétale appartenant à la famille des composés phénoliques. Or, la conception de nouvelles molécules bioactives basée sur une méthode quasiment expérimentale est un processus long, extrêmement coûteux pour l'industrie pharmaceutique, atteignant généralement plus de 800 millions de dollars (**Lagarde, 2014**).

Cependant, l'avènement des outils bio-informatiques a permis l'émergence de nouvelles méthodes de modélisation moléculaire *in silico*, telle que le docking moléculaire, qui jouent désormais un rôle crucial dans le processus de développement de médicaments (drug design) (**Huang et Zou, 2010**).

En effet, Cette approche permet de simuler les interactions les plus favorables entre un ligand (molécule candidate) et sa cible biologique, de manière plus rapide, plus facile à mettre en œuvre et à moindre coût que les méthodes expérimentales classiques (**Lagarde, 2014**).

Au cours de cette étude, l'effet inhibiteur potentiel des flavonoïdes a été évalué grâce à cette méthode afin de prédire les modes d'interactions possibles entre une série de flavonoïdes (ligands) et l'enzyme DPP IV (cible) dans son site actif. Les composés ayant présentés les

Introduction

meilleurs scores de docking et les conformations les plus favorables ont fait l'objet d'une étude de ses propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques (ADME/T).

En fin, ces résultats théoriques peuvent être vérifiés par des études expérimentales *in-vitro* et/ou *in-vivo*.

Ce travail est divisé en deux grandes parties, la synthèse bibliographique qui est répartie en quatre chapitres : généralités sur le diabète, composés phénoliques, enzyme DPP IV et docking moléculaire. La deuxième partie expérimentale a été destinée à la présentation des différents matériel et méthodes utilisés dans cette étude, suivis de la discussion des résultats obtenus et d'une conclusion.

Synthèse

bibliographique

Synthèse bibliographique

I. Diabète

I.1. Définition

D'après les informations fournies par l'OMS, le diabète est une maladie chronique qui résulte d'une perturbation métabolique avec diverses causes possibles. Elle se manifeste par une concentration anormalement élevée de glucose dans le sang étant supérieure à 1.26 g/l, communément désigné sous le terme hyperglycémie (**Senhaji et al., 2010**).

Ce dysfonctionnement provient d'une déficience dans la production et la sécrétion d'insuline. Or, l'insuline est l'unique hormone hypoglycémisante produite naturellement par les cellules Béta des îlots de Langerhans situées dans le pancréas impliquée dans l'absorption du glucose sanguin par les tissus cibles (**Grunberger et al., 2021**). De plus, l'incapacité des cellules à utiliser de manière efficace cette hormone entraîne une diminution de son efficacité (**Care, 2023; Ekoé et al., 2013**).

À long terme, le diabète peut provoquer des dommages affectant plusieurs systèmes vitaux essentiels, notamment : une néphropathie, une neuropathie et une rétinopathie (**Mapa-Tassou et al., 2019**).

Le terme "diabète" trouve ses origines dans le mot grec "dia-baino", qui signifie "passe à travers". L'histoire du diabète remonte au XVIIe siècle, notamment avec Thomas Willis, l'un des premiers à décrire la présence de sucre dans l'urine des patients diabétiques. Il a distingué la maladie diabétique en deux catégories : le diabète sucré, également appelé "mellitus", et le diabète insipide, également appelé "insipidus" (**Vivot, 2012**).

I.2. Epidémiologie

L'incidence ne cesse de croître au sein de la population mondiale, en étant la cause de décès de 3 à 4 millions de personnes chaque année dans le monde (**Whiting et al., 2011**).

Selon les données de l'OMS 2017, le nombre de diabétiques était de 150 millions en 2000, de 366 millions en 2010, de 382 millions en 2013 et de 422 millions en 2014. Ce chiffre passera à 552 millions en 2030 (**Asmelash et Asmelash, 2019**).

Synthèse bibliographique

I.3. Classification

La majorité des cas de diabète se divisent en deux formes cliniques principales, qui correspondent à deux mécanismes pathologiques distincts : le diabète de type 1 et le diabète de type 2. Il existe également d'autres types moins fréquents (**American Diabetes Association, 2013**).

I.3.1. Diabète de type 1

Également connu sous le nom de diabète insulino-dépendant (DID) ou diabète juvénile, représente 10 à 20 % des cas de diabète (**American Diabetes Association, 2013**). Il se manifeste généralement de manière aiguë pendant l'enfance ou l'adolescence et peut également survenir chez des patients présentant des facteurs de risque génétiques (**Craig et al., 2009**).

Cette forme de diabète est une maladie auto-immune qui se caractérise par une déficience dans la production et la sécrétion d'insuline. Elle est causée par une destruction sélective et complète des cellules β de Langerhans. En conséquence, le métabolisme du glucose est significativement altéré (**Efrat, 2008**).

I.3.2. Diabète de type 2

Aussi connu sous le nom de diabète non insulino-dépendant (DNID) ou diabète de l'adulte, est la forme la plus répandue dans le monde, représentant environ 90 % des cas. Il se manifeste généralement après l'âge de 40 ans (**American Diabetes Association, 2013**).

Deux anomalies principales sont responsables de l'hyperglycémie : une insulino-pénie relative, c'est-à-dire que le pancréas produit toujours de l'insuline, mais pas en quantité suffisante, et/ou une résistance à l'insuline, qui empêche cette hormone de jouer pleinement son rôle (**Alberti, 2010**).

I.3.3. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est une forme de diabète qui apparaît généralement chez les femmes enceintes au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse (**Care, 2023**). Ce trouble est souvent temporaire, car la glycémie revient à la normale après l'accouchement. Cependant, il existe une prédisposition à développer un diabète de type 2 au cours des années qui suivent la grossesse (**Diaga, 2020**).

Synthèse bibliographique

I.4. Etiologie

Selon les statistiques de la FID pour l'année 2019, il a été constaté que la prévalence du diabète augmente avec l'âge. En effet, les adultes âgés de 20 à 24 ans présentaient une prévalence plus faible que les adultes âgés de 75 à 79 ans (**Williams et al., 2019**).

En plus de la prévalence plus élevée du diabète dans les zones urbaines par rapport aux zones rurales, des facteurs tels que la prédisposition génétique, une alimentation malsaine, la sédentarité, l'obésité et le tabagisme sont également des éléments contributeurs au développement de cette pathologie (**Himanshu et al., 2020; Bergman et al., 2012; Sladek et al., 2007**).

I.5. Diagnostic

Les critères de diagnostic du diabète ont évolué au fil du temps, et des études ont démontré une corrélation étroite entre l'apparition de complications et les taux de glycémie (**Dogui et al., 2022; Buse et al., 2020**), qui sont :

- Présence de symptômes du diabète : polyurie, polydipsie, polyphagie, amaigrissement
- La glycémie aléatoire : Une glycémie au hasard $\geq 11,1$ mmol/l (2,00g/l).
- La glycémie à jeun : C'est la mesure de taux de sucre d'une personne à jeun (pas d'apport calorique depuis au moins 8h) est $\geq 7,0$ mmol/l (1,26g/l) (**Arbouche et al., 2012**).
- Test d'hyperglycémie provoquée oralement (HGPO) : La glycémie $\geq 11,1$ mmol/l (2,00 g/l) deux heures après l'ingestion de glucose (75 g) au cours d'une HGPO.
- Test de glycémie à domicile : Il permet de suivre le taux de sucre des patients dans une période et évaluer l'état des malades (**Sapra et Bhandari, 2024**).
- Analyse de l'hémoglobine glyquée : HbA1c $\geq 6,5\%$ par une méthode validée.

I.6. Traitement de diabète

I.6.1. Traitement médicamenteux

L'objectif de la découverte des médicaments hypoglycémisants est de maintenir la glycémie sanguine dans les valeurs normales, de prévenir l'apparition de complications liées au diabète (**McAuley et al., 2007**) et de maintenir l'HbA1c en dessous de 6,5 % tout en tenant compte du risque d'hypoglycémie (**Halimi et al., 2012**).

Synthèse bibliographique

I.6.1.1. Insulinothérapie

L'administration continue d'insuline est vitale pour assurer la survie des patients atteints de diabète de type 1, de diabète gestationnel, et même pour les diabétiques de type 2 devenus insulino-requérants (Sapra et Bhandari, 2024).

I.6.1.2. Médicaments hypoglycémiants oraux

Ils sont destinés pour la prise en charge des patients atteints du diabète de type 2 (Scheen, 2015), dont : Biguanide (Glucophage), Inhibiteurs de la Dipeptidyl Peptidase IV, Sulfonylurées, Thiazolidinedione (Glitazone), Méglitinides (les glinide) Inhibiteurs de l' α -glucosidase et les Inhibiteurs de SGLT2 : Autrement appelés Co-transporteur sodium-glucose illustrés dans la figure ci-dessous.

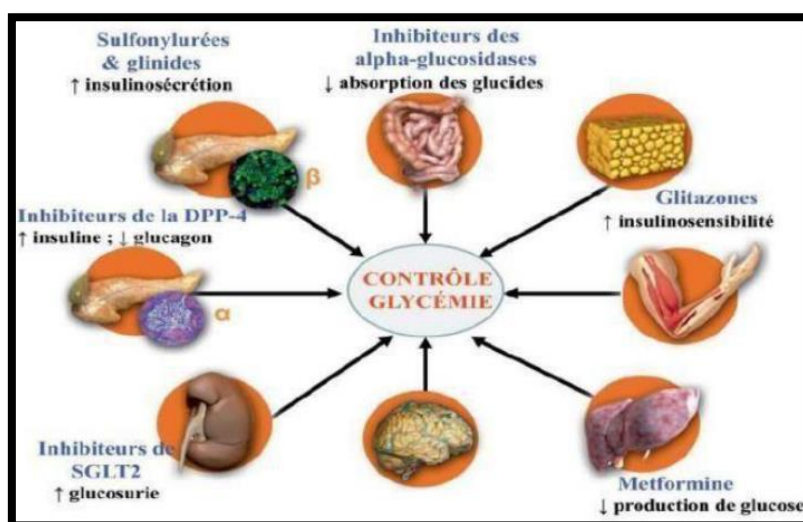


Figure 1 : Illustration des sites et les principaux mécanismes d'action des différentes classes d'antidiabétiques oraux (Scheen, 2015).

I.6.2. Traitement non-médicamenteux

I.6.2.1. Activité physique

Des études ont démontré que le niveau de condition physique était un prédicteur de la mortalité chez les personnes atteintes de diabète en luttant contre l'hyperglycémie chronique associée au diabète sucré et retardant ainsi l'apparition de complications vasculaires (Zahalka et al., 2023). Les recommandations mondiales suggèrent de pratiquer au moins l'équivalent de 30 minutes de marche rapide par jour (Grimaldi et al., 2005).

Synthèse bibliographique

I.6.2.2. Suivi diététique

Les patients atteints de diabète de type 2 sont généralement pris en charge par des mesures hygiéno-diététiques notamment l'adoption d'un régime alimentaire équilibré en glucides, lipides et protides (**Pillon et al., 2014**) mettant l'accent sur les sources riches en protéines et en fibres, y compris les légumes et fruits, les légumineuses et les grains entiers (**Reynolds et Mitri, 2000**).

I.6.2.3. Phytothérapie antidiabétique

Elle signifie littéralement "soigner par les plantes", est une forme de médecine qu'utilise les principes actifs trouvés la plante entière, les feuilles, les sommités fleuries, les fruits, et autres, qu'ils soient frais ou secs (**Babulka, 2007**). Elle peut prendre différentes formes galéniques, telles que des infusions simples ou composées, des teintures ou des extraits (**Hmamouchi, 2001**).

Les plantes utilisées en phytothérapie antidiabétique peuvent stimuler la sécrétion d'insuline, renforcer son action dans des réactions clés de la glycolyse et de la glycogénogénèse et inhiber le glucagon ou d'autres hormones responsables de l'hyperglycémie. L'avantage de la phytothérapie est qu'elle évite les effets secondaires des substances synthétiques (**Eddouks et al., 2007**). Les plantes médicinales contiennent un mélange de substances actives (autrement dit métabolites secondaires) que l'on peut répartir en trois grands groupes : composés phénoliques, alcaloïdes et les terpènes (**Eddouks et al., 2007**).

II. Composés phénoliques

Les composés phénoliques, dénommés aussi polyphénols, constituent une famille de molécules très largement répandues dans le règne végétal et qui appartiennent à leur métabolisme secondaire utilisés en phytothérapie (**Călinoiu et Vodnar, 2018**). Ils présentent une large gamme d'activités pharmacologiques, notamment antidiabétiques, antimutagènes, antibactériennes, antivirales, anti-inflammatoires et vasodilatatrices (**Jaldappagari et al., 2013**).

Ils peuvent être classés en deux grandes catégories principales : les flavonoïdes et les non flavonoïdes trouvant ainsi les acides phénoliques, les coumarines, les stilbènes (**Vauzour, 2014**).

Synthèse bibliographique

II.1. Flavonoïdes

Ils sont des métabolites secondaires très répandus chez les végétaux ; pigments responsables de la coloration jaune (**Roux et Catier, 2007**), localisés dans divers organes : racines, tiges, bois, feuilles, fleurs et présents dans les aliments d'origine végétale (légumes, céréales, légumineuse, fruits, etc.) et les boissons (vin, thé, cidre bière, cacao, etc.) (**Lugasi et al., 2003**).

Cette classe est historiquement définie par une structure de base commune composée de 15 atomes de carbone organisés selon le motif C6-C3-C6. Cette structure comprend deux cycles benzéniques reliés par un élément à 3 carbones (**Emerenciano et al., 2007**).

II.1.1. Classification

Sur le plan structural, tous les flavonoïdes dérivent de l'enchaînement benzo- γ -pyrone et peuvent être classés selon la nature des différents substituants présents sur les cycles de la molécule et du degré de saturation du squelette. Les groupes le plus répandus (Figure 2) sont les flavonols, flavanols, flavones, flavanones, isoflavones et anthocyanes (**Narayana et al., 2001; Pietta, 2000**).

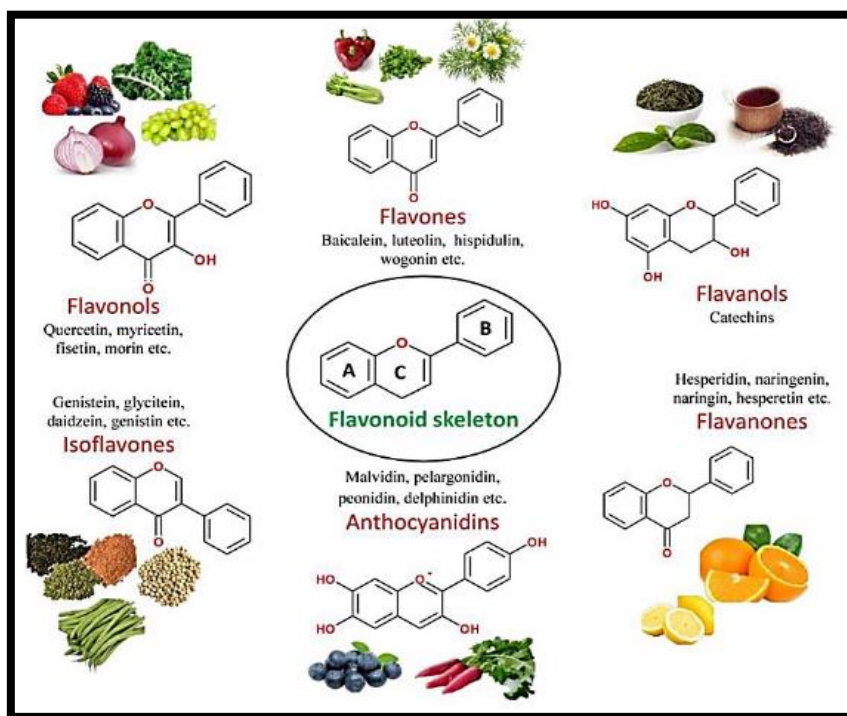


Figure 2 : Principales classes des flavonoïdes et leurs sources (**Rabidas et al., 2023**).

Synthèse bibliographique

II.1.2. Propriétés thérapeutiques

La capacité des flavonoïdes à moduler l'activité de certaines enzymes et à influencer le fonctionnement de différents systèmes cellulaires suggère qu'ils peuvent exercer diverses activités biologiques bénéfiques. Parmi ces propriétés, on peut notamment citer leurs effets antidiabétiques (**Vessal et al., 2003**), antioxydants et piègeurs des radicaux libres, vasculoprotecteurs, hépatoprotecteurs, anti-inflammatoires, antiallergiques et même leur potentiel antitumoral est significatif (**Zhang et al., 2020; Middleton et al., 2000**).

III. Enzyme Dipeptidyl Peptidase IV

III.1. Définition

La Dipeptidyl-Peptidase IV (DPP IV) est une glycoprotéine transmembranaire de 110 kDa (**Stengel et al., 2014**). Cette exopeptidase dégrade rapidement, une variété de substrats en métabolites inactifs, y compris les hormones incrétines (GLP-1) et (GIP), qui sont des ralentisseurs de la vidange gastrique, des stimulateurs majeurs de la sécrétion d'insuline post-prandiale et des inhibiteurs de la sécrétion du glucagon, diminuant ainsi le taux de glucose dans le sang. L'expression de la DPP IV est considérablement dérégulée dans diverses maladies, notamment l'inflammation, le cancer, l'obésité et le diabète (**Mathur et al., 2023**).

Les inhibiteurs de la DPP IV exercent une action régulatrice sur le glucose en prolongeant les effets du GLP-1 et du GIP, en augmentant finalement la sécrétion d'insuline médiée par le glucose et en supprimant la sécrétion de glucagon (**Pratley et Salsali, 2007**).

III.2. Structure

La DPP IV existe sous forme d'une glycoprotéine transmembranaire dont six acides aminés sont intracytoplasmiques et 738 constituent le domaine extracellulaire (Figure 3) comprise d'une tige souple offrant à la protéine un grand pouvoir d'adhésion (**Wagner, 2018**).

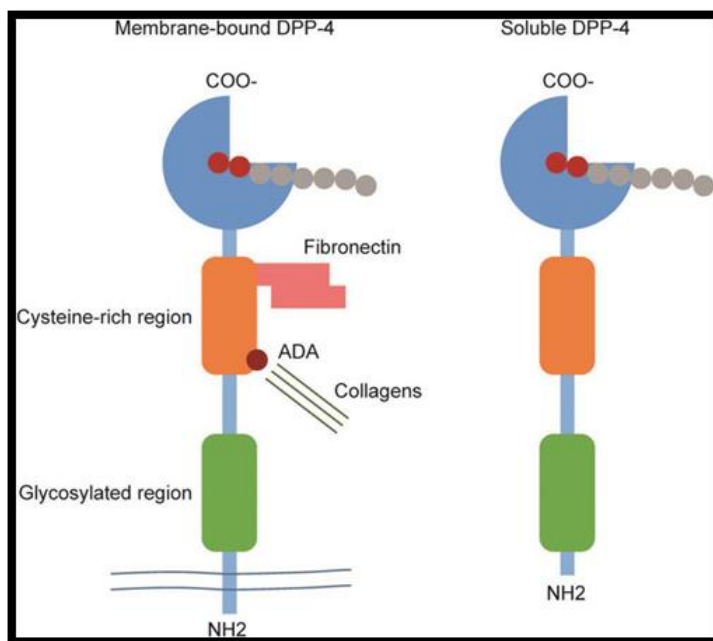


Figure 3: Enzyme DPP IV (Kanasaki, 2018).

IV. Criblage virtuel

IV.1. Généralités

Autrefois, de nombreux médicaments ont été découverts grâce à l'identification de principes actifs extraits de substances naturelles utilisées traditionnellement en médecine. Cependant, avec l'émergence de nouvelles maladies, il devient de plus en plus difficile de trouver des substances naturelles ayant des propriétés médicinales puissantes. Heureusement, les progrès réalisés dans les domaines de la synthèse chimique et de la pharmacologie ont permis de développer de nouveaux médicaments aux effets thérapeutiques efficaces, palliant ainsi les limitations de l'identification de composés naturels (Tuccinardi, 2009; Moitessier et al., 2008).

L'utilisation des outils bio-informatiques est devenue indispensable dans la recherche en biologie, notamment lors de la phase préclinique, en chimie et en médecine. L'une des applications majeures de la bio-informatique et de la chimio-informatique actuellement employées est le docking (Huang et Zou, 2010).

IV.2. Définition

Le docking, (ancrage, amarrage ou arrimage moléculaire en français), fait référence aux simulations moléculaires qui combinent différentes approches pour étudier les interactions à l'échelle atomique entre deux molécules ; généralement une protéine cible, et une petite molécule appelée ligand en combinant des approches chimiques, physiques et biologiques (Chen *et al.*, 2022).

Le docking moléculaire (Figure 4) représente en pratique un puissant outil *in silico* analogue de l'HTS (High-Throughput Screening) pour la conception de nouveaux médicaments (Lu *et al.*, 2010). Il a la capacité de prédire, avec un degré de précision substantiel, la structure, la conformation et les interactions des complexes protéine-ligand et leur orientation la plus favorable pour former le complexe le plus stable (Pinzi & Rastelli, 2019).

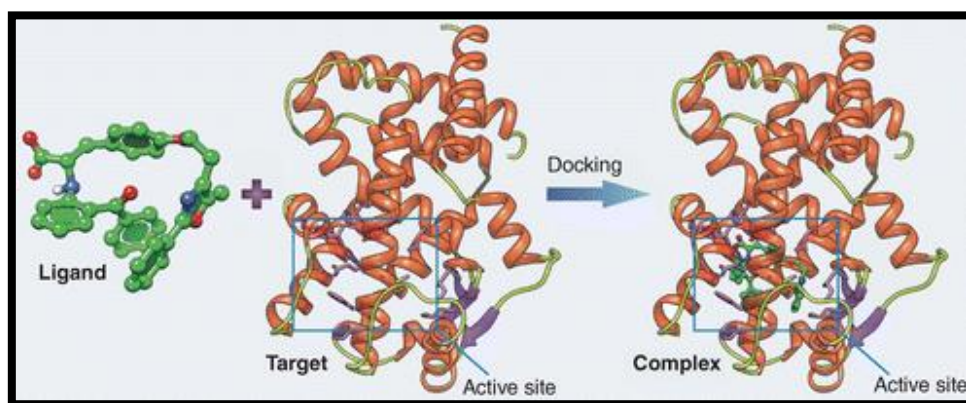


Figure 4 : Représentation schématique du docking (Heutte, 2024).

IV.3. Principe de Docking

Le programme de docking peut se décliner généralement en deux étapes successives (bien qu'elles soient souvent corrélées) : premièrement, la recherche de toutes les orientations possibles du ligand dans la protéine notamment le Searching puis l'étape de l'évaluation de l'énergie de formation du complexe à l'aide d'une fonction de score (Scoring) (Huang et Zou, 2010).

IV.3.1. Algorithme de recherche (Searching)

Cette étape permet d'explorer les diverses conformations, positions et orientations possibles du ligand, en ne conservant que celles qui correspondent aux modes d'interaction les plus favorables dans le site actif de la cible enzymatique. Elle est généralement automatisée à

Synthèse bibliographique

l'aide d'algorithmes de docking, améliorant ainsi la rapidité et la précision des simulations d'interactions ligand-proteine (Kollman *et al.*, 2000).

IV.3.2. Fonction de notation (Scoring)

Une fois que les positions optimales du ligand sont déterminées, il est possible d'évaluer leur affinité pour la protéine en utilisant une fonction de score (Figure 5). Cette fonction permet de déduire l'énergie minimale requise pour la formation du complexe le plus stable ayant la meilleure pose parmi toutes celles proposées (Warren *et al.*, 2006) et d'identifier les modes d'interactions les plus probables entre les deux molécules (Wang *et al.*, 2004).

Les conformations du complexe sont ordonnées selon leurs énergies libres (ΔG_{bind}) croissantes par la fonction de score formulées à partir de l'équation ci-dessous (Kollman *et al.*, 2000).

$$\Delta G = \Delta G_{\text{complexe}} - \Delta G_{\text{ligand}} - \Delta G_{\text{protéine}}$$

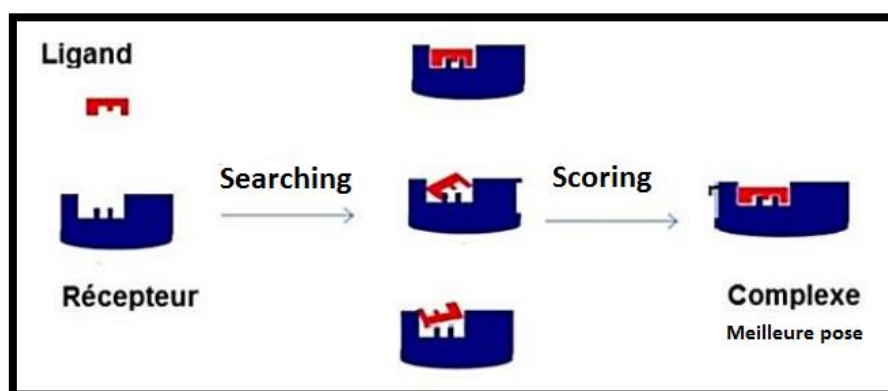


Figure 5 : Principe général d'un programme de docking (Beautrait, 2008).

IV.4. Outils du docking moléculaire

IV.4.1. Macromolécules

Le plus souvent, elles sont des protéines possédant un ou plusieurs sites actifs spécifiques importées à partir de la Protein Data Bank (PDB) ; une base de données mondiale qui répertorie les structures tridimensionnelles des macromolécules, provenant de tous les règnes biologiques. Ces structures 3D sont principalement déterminées par des techniques d'analyse par diffraction aux rayons X, mais aussi parfois par résonance magnétique nucléaire (RMN) ou par modélisation moléculaire (Sippl, 2010).

Synthèse bibliographique

IV.4.2. Ligands

Les ligands sont des molécules organiques divers qui peuvent se fixer aux sites actifs des protéines. Cette interaction leur permet alors soit de faciliter l'accomplissement de la fonction de la protéine, soit d'agir en tant qu'inhibiteur de son activité enzymatique (**Guedes et al., 2014**).

Ces molécules sont disponibles et téléchargeables gratuitement à partir des bases de données chimiques virtuelles, citant ainsi PubChem, ZINC database,...etc, sous divers format (PDB, SDF, MOL2...) (**Guedes et al., 2014**).

IV.4.3. Programmes

Le domaine de docking moléculaire s'est considérablement développé au fil des années pour devenir, de nos jours, un outil incontournable dans la recherche et le développement de nouveaux produits biologiquement actifs. Actuellement, Plus de 30 programmes (commerciaux ou non) sont disponibles (**Corbeil et Moitessier, 2009**) dont AutoDock, AutoDock Vina, Glide, GOLD, MOE Dock, Surflex-Dock, DOCK3 et Surflex9 (**Bitencourt-Ferreira et de Azevedo, 2019**).

La figure 6 présente les principaux programmes de Docking moléculaire utilisés entre 2001 et 2019. D'une manière respective ; Glide, AutoDock, GOLD, FlexX, Surflex-Dock sont les logiciels les plus fréquemment cités dans la littérature scientifique au cours de cette période (**Timo et al., 2019**).

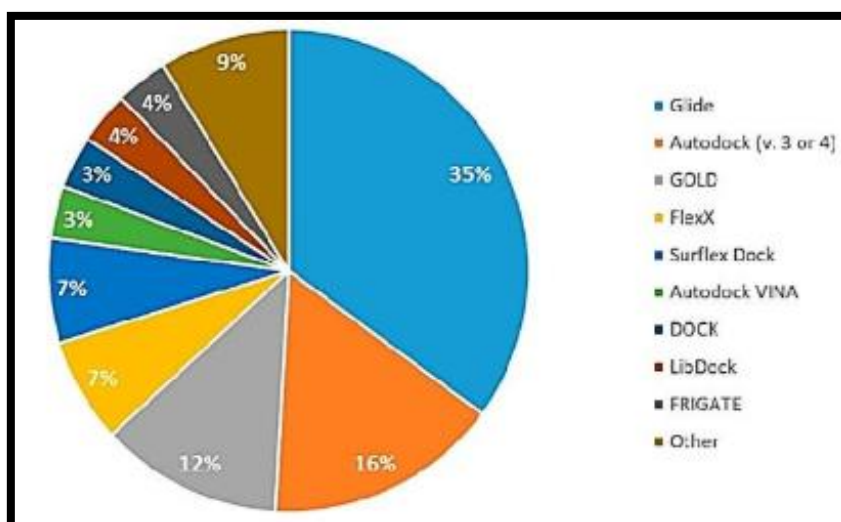


Figure 6 : Diagramme des programmes de docking les plus cités (**Timo et al., 2019**).

IV.5. Méthodes du docking

Les méthodes *in silico* peuvent être regroupées en deux grandes catégories : le criblage virtuel «ligand-based» et le criblage virtuel «structure-based», en fonction du type de données.

IV.5.1. Criblage virtuel « ligand-based »

Elle se fonde sur la connaissance préalable de ligands ayant une activité biologique connue sur la cible thérapeutique d'intérêt. Cette approche permet d'utiliser ces ligands connus comme point de départ pour identifier d'autres composés présentant des similarités de structure et d'activité aux ligands de référence pour cette cible (**Hawkins et al., 2007**).

III.5.2. Criblage virtuel « structure-based »

Cette démarche repose exclusivement sur la disponibilité de la structure tridimensionnelle (3D) de cette dernière qui peut être obtenue soit par des méthodes expérimentales comme la cristallographie aux rayons X ou la RMN qui est accessible dans des bases de données comme PDB, soit par des méthodes de prédiction de la structure 3D basées sur l'homologie de séquence avec des protéines dont la structure est connue (**Cummings, 2007**).

IV.6. Interactions intermoléculaires

La capacité de la protéine à fixer sélectivement son ligand repose sur la formation de différents types d'interactions non covalentes

IV.6.1. Interactions hydrogène

La liaison hydrogène (Figure 7) est une interaction de faible énergie qui peut se former à la fois de façon intermoléculaire ou intramoléculaire. Cette interaction opère sur de très courtes distances (**Chelain et al., 2021**).

Elle résulte de l'interaction entre l'atome d'hydrogène d'une molécule polaire, qui joue le rôle d'accepteur, et un atome donneur très électronégatif porteur d'un doublet non liant (l'oxygène, l'azote ou le fluor) (**Kojić-Prodić et Molcanov, 2008**). Bien que faibles par rapport aux liaisons covalentes, ces interactions sont les plus fortes parmi les interactions non covalentes (**Castellano, 2014**).

Synthèse bibliographique

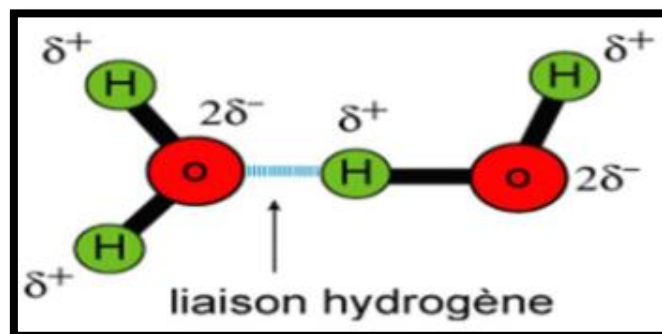


Figure 7 : Liaison hydrogène (Chelain et al., 2021).

IV.6.2. Interactions hydrophobes

Elles impliquent des chaînes organiques saturées ou aromatiques non polaires ayant très peu d'affinité pour l'eau (Figure 8). Ces molécules ont tendance à se rassembler de façon à minimiser la surface de contact avec l'environnement aqueux (Botham et al., 2017).

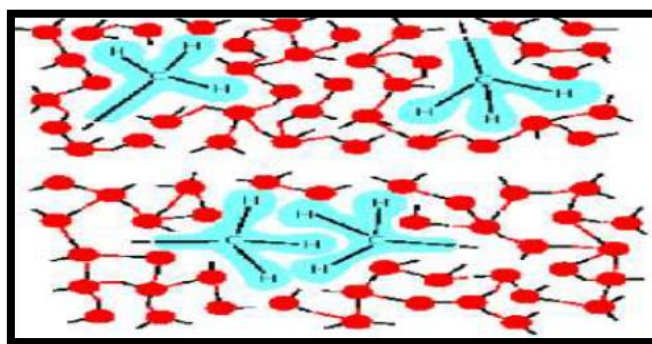


Figure 8 : Interaction hydrophobe (Israelachvili, 2011).

IV.6.3. Interactions électrostatiques

Elles sont des interactions très fortes qui résultent de l'attraction ou de la répulsion entre les groupements de charges opposées présents sur les chaînes latérales des biomolécules (Botham et al., 2017). Ces interactions s'exercent sur des distances relativement longues. En effet, ces interactions contribuent de manière prépondérante à la stabilité conformationnelle et à l'activité biologique des macromolécules (Jiménez-Grávalos et Suárez, 2021).

IV.6.4. Interactions de Van der Waals

Les forces de Van der Waals sont des interactions électrostatiques de type dipôle-dipôle qui s'exercent sur de très courtes distances, n'agissant donc qu'entre les atomes en surface des molécules (intermoléculaire) (Botham et al., 2017). Malgré leur faiblesse, ces forces jouent un

Synthèse bibliographique

rôle essentiel dans l'ajustement stérique (géométrique) entre la cible biomoléculaire et le ligand, permettant ainsi une complémentarité optimale de leur interaction (**Gerschel, 1995**).

IV.6.5. Interactions en système pi (π)

Les interactions non-covalentes π - π impliquent des cycles aromatiques dans deux principales configurations spatiales, l'une parallèle et l'autre en forme de T, à des distances intermoléculaires spécifiques (**Borsi et al., 2010; Bohacek et al., 1996**).

IV.7. Propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et de toxicité

Autrefois, dans les années 1990, les échecs lors de la conception de nouveaux médicaments étaient principalement attribuables aux mauvaises propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques (**Kola et Landis, 2004**).

La règle de Lipinski, également connue sous le nom de "règle des cinq", décrit un ensemble de critères permettant d'estimer la biodisponibilité orale potentielle d'un composé à partir de sa structure bidimensionnelle (2D). Les principaux critères sont (**Lipinski et al., 2001**) :

- Poids moléculaire (PM) : il ne doit pas dépasser 500 daltons (Da).
- Coefficient de partition (LogP) : permet d'appréhender le caractère hydrophile ou hydrophobe d'une molécule, exprimée par le coefficient de partition octanol/eau, doit être ≤ 5 .
- Nombre de donneurs de liaisons hydrogène (nOH, nNH) : il doit être ≤ 5 .
- Nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène (nO, nN) : il doit être ≤ 10

L'abréviation ADME/T représente les concepts pharmacocinétiques suivants : l'absorption intestinale passant du site d'administration à la circulation sanguine générale, la distribution dans les tissus cibles, la métabolisation et transformation par les enzymes du foie, l'excrétion; autrement dit élimination et la toxicité ; des critères qui décrivent la disposition d'une molécule bioactive dans un organisme (**Kola et Landis, 2004**).

Les filtres ADME-Tox devenus largement utilisés pour prédire les caractéristiques pharmacocinétiques des molécules. Ils permettent de présélectionner, en amont même du processus de criblage, les composés les plus susceptibles de devenir de bons candidats médicaments et d'analyser leur efficacité et performance. Grâce à leur utilisation, le taux d'échec durant la phase du développement a ainsi pu être réduit de 40% à moins de 10% sur une période de 10 ans (**Kola et Landis, 2004**).

Partie pratique

I. Matériel et Méthodes

I.1. Matériel

I.1.1. Micro-ordinateur

Dans le présent travail nous avons utilisé un micro-ordinateur (PC) qui exécute le Windows 7 doté d'un processeur Intel (R) Core™ i3-4005U @1.70 GHz avec une mémoire vive de 4.00 GO et un système d'exploitation 64 bits.

Le téléchargement et l'utilisation de plusieurs programmes et la consultation de plusieurs bases et banques de données ont été nécessaires pour pouvoir réaliser la partie pratique.

I.1.2. Bases de données et sites internet

I.1.2.1. Protein Data Bank

La PDB est une ressource en ligne qui constitue la référence mondiale unique pour les structures tridimensionnelles de macromolécules biologiques, notamment de protéines. Cette archive, librement accessible sur le web à l'adresse <https://www.rcsb.org/>, contient désormais plus de 180 000 structures qui ont été déterminées expérimentalement (**Burley et al., 2022**).

I.1.2.2. Pubchem

La Chimiothèque PubChem, gérée par le National Center for Biotechnology Information (NCBI) relevant de la Bibliothèque nationale de médecine des États-Unis et sous l'autorité des National Institutes of Health (NCI), est une base de données de molécules chimiques. elle recense des millions de composés et met à disposition gratuitement une vaste gamme de données pour chaque substance, couvrant des domaines tels que la chimie, la biochimie, la pharmacologie et bien d'autres encore (**Kim et al., 2023**).

I.1.2.3. SwissADME

Un outil Web librement accessible sur <http://www.swissadme.ch>, via l'Institut Suisse de Bio-informatique (SIB) (**Ambarwati et al., 2022**), qui est disponible pour préciser un ensemble de modèles prédictifs pour les propriétés physicochimiques et la similarité des médicaments en appliquant la règle de 5 de Lipinski (**Daina et al., 2017**).

Partie pratique

I.1.2.4. pkCSM

Un serveur web librement accessible sur (<http://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm>). Cette approche informatique contribue à minimiser les risques de mauvaises propriétés pharmacocinétiques ADME (**Kola et Landis, 2004**) et de toxicité pour guider les initiatives de criblage lors de la conception de nouveaux médicaments (**Pires et al., 2015**) car elles expliquent environ 60% des échecs lors des phases cliniques (**Daina et al., 2017**).

I.1.3. Programmes

I.1.3.1 PyRx

C'est un est programme informatique apprécié dans le domaine de la conception de médicaments téléchargeable sur le site web : <https://pyrx.sourceforge.io/> dédié au criblage virtuel des molécules à partir de leurs structures afin d'évaluer leurs interactions potentielles avec des cibles pharmacologiques (**Talambedu et al., 2014**).

I.1.3.2. Discovery Studio Visualizer

Discovery est un logiciel de bio-informatique commercialisé qui renferme beaucoup de fonctionnalités ; principalement la visualisation (**Parida et al., 2020**) et l'analyse des protéines et des petites molécules ainsi qu'analyser les propriétés pharmacocinétique.

Dans ce travail, nous avons utilisé le Discovery Studio pour la visualisation des complexes et leurs différentes interactions (**Sharma et al., 2021**).

I.1.3.3. ChemDraw

Chemdraw est depuis longtemps reconnu un outil complet destiné aux chimistes et biologistes, qui sert à la visualisation des données chimiques et de modélisation moléculaire permettant de convertir les noms chimiques en structure 2D et 3D et vice versa qui peuvent être affinées par minimisation d'énergie moléculaire (**Yu et Chen, 2012; Kerwin, 2010**).

I.1.3.4. OpenBabel

C'est un programme et bibliothèque multiplateforme conçu pour inter-convertir de nombreux formats notamment de format SDF en format PDB de fichiers utilisés dans la modélisation moléculaire et de nombreux domaines connexes (**Hutchison et al., 2008**).

Partie pratique

I.2. Méthodes


I.2.1. Récolte des molécules

I.2.1.1. Choix de la protéine cible

La structure tridimensionnelle de l'enzyme Dipeptidyl Peptidase IV (DPP IV), faisant l'objet de notre étude, est issue principalement d'analyses par diffraction aux rayons X, résonance magnétique nucléaire (RMN) ou de modélisations moléculaires est disponible sous format PDB via la banque de données RCSB Protein Data Bank, qui est gratuitement accessible par Internet et contient un grand nombre d'informations complémentaires comme la séquence ou la phylogénie des macromolécules. Il s'agit d'une structure cristallographique de la DPP IV en complexe avec un inhibiteur (8YC) trouvé sous le code 5YP2

Les caractéristiques suivantes (Tableau I) ont été prises en compte lors de la sélection de la molécule étudiée.

Tableau I : Caractéristiques de DPP IV.

Code	5YP2	
Chaîne	A, B	
Résolution	2,13 Å	
Séquence	745	
Organisme	Pseudo-xantho- monas Mexicana	
Mutation	0	
Ligand de référence	(2S,5R)-1-[2-[[1-(hydroxyméthyl) cyclopentyl]amino]ethanoyl]pyrrolidin e-2,5dicarbonitrile (8YC)	

I.2.1.2. Choix des ligands

Tous les ligands utilisés dans cette étude ont été sélectionnés et collectés (Tableau II) sous format SDF à partir de la plateforme PubChem.

Les IC50 représentent les concentrations d'un composé qui sont requises pour une inhibition à 50 % in vitro, plus l'IC50 augmente plus l'affinité du composé avec sa cible diminue (**Burlingham et Widlanski, 2003**), elles sont obtenues à partir de la littérature.

Partie pratique

Tableau II : Les ligands choisis.

Composés	Identifiant CID	IC50 µmol/l	Références
Quercétine	5280343	145	https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c04974
Génistéine	5280961	162	https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c04974
Catéchine	9064	175	https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c04974
Isorhamnétine	5281654	60,3	https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c04974
Eriodictyol	440735	142	https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c04974
Taxifoline	439533	188	https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c04974
Fiséatine	5281614	54,2	https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c04974
Kaempférol	5280863	145	https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c04974
Lutéoline	5280445	15	https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c04974
Apigénine	5280443	28,1	https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c04974
Myricétine	5281672	15,1	https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c04974
Naringénine	439246	2,5	https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1872483
Cyanidine	128861	1,41	http://dx.doi.org/10.1155/2013/479505
Acide caféique	689043	158,19	https://doi.org/10.3390/molecules28207182
Acide chlorogénique	1794427	124,5	https://doi.org/10.1111/jfpp.16808
Acide gallique	370	221,6	http://dx.doi.org/10.1111/jfpp.16808
Acide p-coumarique	637542	143,8	https://doi.org/10.1111/jfpp.16808
Acide férulique	445858	262,5	http://dx.doi.org/10.1111/jfpp.16808
Acide protocatéchique	72	145,9	http://dx.doi.org/10.1111/jfpp.16808
Acide vanillique	8468	161,5	http://dx.doi.org/10.1111/jfpp.16808
Berberine	2353	13,3	https://doi.org/10.3390/ph14060591
Hypolaetine	5281648	34,89	https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1872483
Vitexine	5280441	33,12	https://doi.org/10.3390/ph14060591

Partie pratique

I.2.2. Préparation des molécules

I.2.2.1. Préparation de la protéine

Il est nécessaire de se servir du logiciel PyRx pour avoir un modèle simplifié de la protéine. En important la structure chimique de cette dernière déjà téléchargée sous format PDB de la banque des données des protéines. Cette étape consiste à éliminer les molécules d'eau, à ajouter les atomes d'hydrogènes et certains acides aminés indispensables.

I.2.2.2. Préparation des ligands

Les molécules téléchargées à partir de la plateforme PubChem ont été converties à partir du format SDF au format PDB essentiel pour la réalisation du docking moléculaire en se servant d'un logiciel nommé OpenBabel.

Il existe une autre étape cruciale à ne pas négliger doit être accomplie dénommée la minimisation d'énergie qui permet générer les formats 3D et améliorer l'affinité entre la protéine en question et les ligands sélectionnés à l'aide d'une option intégrée dans le logiciel ChemDraw.

I.2.3. Docking moléculaire

Après la sélection du code 5YP2 de la protéine étant la macromolécule et la structure chimiques des composés phénoliques étant des ligands un par un préalablement préparés dans l'Auto DOCK VINA du logiciel PyRx.

Une Grid box apparaît pour définir l'espace d'amarrage moléculaire (Figure 9), de même, l'ajustement des dimensions et les centres (X, Y et Z) de cette boîte est nécessaire afin de positionner les ligands afin d'interagir dans le site actif avec la DPP IV.

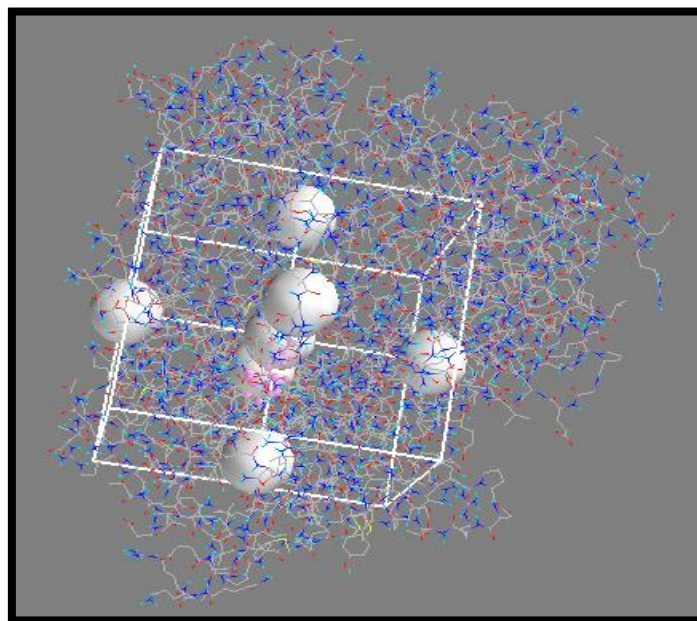


Figure 9 : Position de la boîte d'amarrage dans le site actif de la DPP IV.

Tableau III : Les coordonnées de la Grid Box.

Coordonnées	X	Y	Z
Centre	16,4775	2,9119	28,2737
Dimension (Å)	48,0051	48,9470	48,4581

I.2.4. Analyse visuelle

La visualisation des interactions intermoléculaires entre la protéine cible et les différents ligands a été réalisée à l'aide du logiciel Discovery Studio, permettant d'observer les points de contact clés et les forces d'interaction.

I.2.5. Analyse post-docking

Après l'étape de docking, une analyse post-docking approfondie a été effectuée en appliquant deux tests essentiels : le test de Lipinski et le filtrage ADME/T, en utilisant les serveurs SWISSADME et pkCSM. Ces tests permettent de vérifier les propriétés pharmacocinétiques et de filtrer les composés en fonction de leur absorption, distribution, métabolisme, excrétion et toxicité.

Partie pratique

II. Résultats et Discussion

II.1. Analyse des énergies d'interaction (ΔG)

L'analyse des résultats du docking moléculaire obtenus pour chaque ligand étudié est effectuée en utilisant le logiciel PyRx, notamment **Binding affinity (ΔG)** et **RMSD** qui sont résumés dans le tableau IV ci-dessous choisissant la première pose affichée sur neuf pour chaque ligand. Celle-ci correspond à l'énergie d'interaction la plus faible néanmoins celle qui a une meilleure affinité entre le site actif de la protéine cible 5YP2 et le ligand.

Tableau IV : Résultats d'énergie d'affinité obtenus par PyRx.

Composés	RMSD	ΔG (Kcal/mol)
Vitexine	0,0	-9,6
Apigénine	0,0	-9,0
Lutéoline	0,0	-8,9
Fisétine	0,0	-8,9
Hypolaetine	0,0	-8,9
Eriodictyol	0,0	-8,9
Berberine	0,0	-8,8
Quercétine	0,0	-8,7
Myricétine	0,0	-8,6
Acide chlorogénique	0,0	-8,6
Naringénine	0,0	-8,6
Isorhamnétine	0,0	-8,5
Génistéine	0,0	-8,4
Cyanidine	0,0	-8,3
Catéchine	0,0	-8,3
Kaempférol	0,0	-8,2
Taxifoline	0,0	-8,2
Acide caféique	0,0	-7,2
Acide férulique	0,0	-7,0

Partie pratique

Acide gallique	0,0	-6,8
Acide p-coumarique	0,0	-6,6
Acide protocatéchique	0,0	-6,5
Acide Vanillique	0,0	-6,3

Après l'exécution du docking moléculaire par le logiciel PyRx et l'obtention des valeurs différentes de ΔG pour chaque ligand, les résultats sont exprimés en fonction de l'énergie libre de liaison (ΔG) et calculés par l'équation ci-dessous (Usha *et al.*, 2015).

$$\Delta G_{\text{bind}} = \Delta G_{\text{complex}} - (\Delta G_{\text{protein}} + \Delta G_{\text{ligand}})$$

ΔG_{bind} : L'énergie totale de liaison du complexe.

$\Delta G_{\text{protein}}$: L'énergie de liaison de la protéine à l'état naturel.

ΔG_{ligand} : L'énergie du ligand non fixé.

$\Delta G_{\text{Complex}}$: L'énergie de liaison du complexe Protéine-Ligand (Mathpal *et al.*, 2022).

A noter que les valeurs obtenues sont toutes négatives ce qui reflète une bonne liaison entre la protéine cible et les ligands étudiés. Il s'avère que le composé qui présente la plus faible valeur de ΔG montre une meilleure affinité avec l'enzyme DPP IV.

Chaque composé a donné neuf positions possibles pour sa liaison avec l'enzyme mis en jeu, notamment la sélection de la première position était prise par rapport à l'RMSD en étant à la position 0 (voir annexes).

Le résultat d'analyse d'énergie obtenu par AutoDock Vina a donné -9,6 comme plus faible valeur de ΔG correspondant à la Vitexine suivie par l'Apigénine ayant la valeur de -9,0 et la Lutéoline avec -8,9. Par ailleurs, les acides phénoliques citant l'Acide vanillique, l'Acide protocatéchique et l'Acide p-coumarique et autres qui indiquent des valeurs plus grandes d'énergie de liaison ΔG en étant supérieures à -7,5 à savoir -6,3 ; -6,5 ; -6,6 respectivement (He *et al.*, 2008).

L'énergie d'interaction la plus faible présente une meilleure affinité pour l'enzyme DPP IV montrée par les flavonoides notamment l'Apigénine, Vitexine, Lutéoline, Fisétine, Hypolaetine et autres cités dans le tableau IV.

Partie pratique

Par contre, il est bien remarquable que les acides phénoliques en ayant ces valeurs élevées de ΔG montrent une mauvaise affinité pour le site actif de l'enzyme DPP IV.

II.2. Analyse visuelle des interactions récepteur-ligand

La figure 10 ci-dessous présente les résultats de la visualisation moléculaire effectuée à l'aide du Discovery Studio.

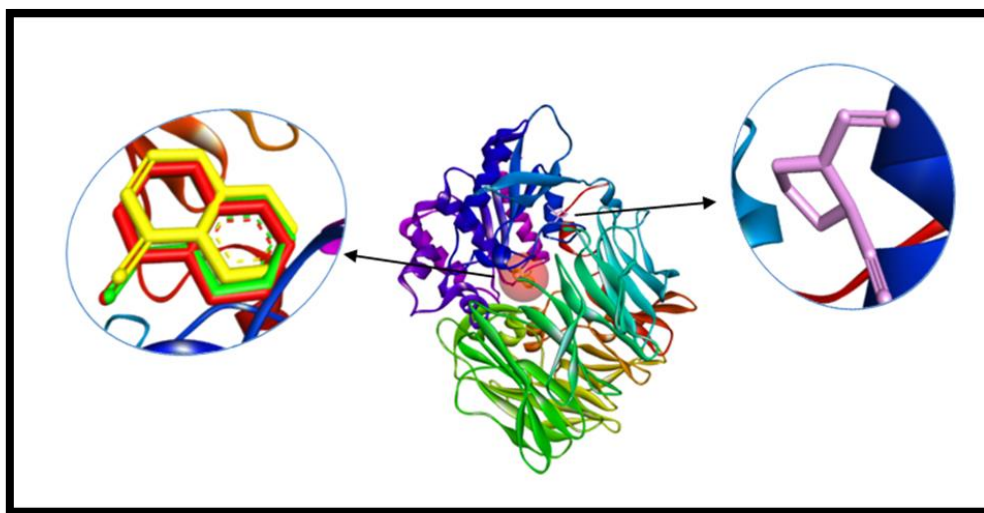


Figure 10 : Interaction moléculaire de la protéine DPP IV avec l'Apigénine (rouge), Lutéoline (vert), le Vitéxine (jaune) et le 8YC (rose).

Selon la figure, les trois ligands sélectionnés montrent une affinité avec le site actif de notre enzyme étudiée, ce qui est déjà confirmé par les résultats de ΔG .

Les molécules, notamment l'Apigénine, la Vitexine et la Lutéoline, qui sont représentées en rouge, jaune et vert respectivement, sont accolés dans la même région du site actif, agrandies et affichées dans la partie gauche de la figure. Cependant, le ligand de référence 8YC présenté en rose est clairement lié à des résidus d'un autre site de l'enzyme.

La figure 11 ci-dessous présente les interactions des composés choisis avec l'enzyme.

Partie pratique

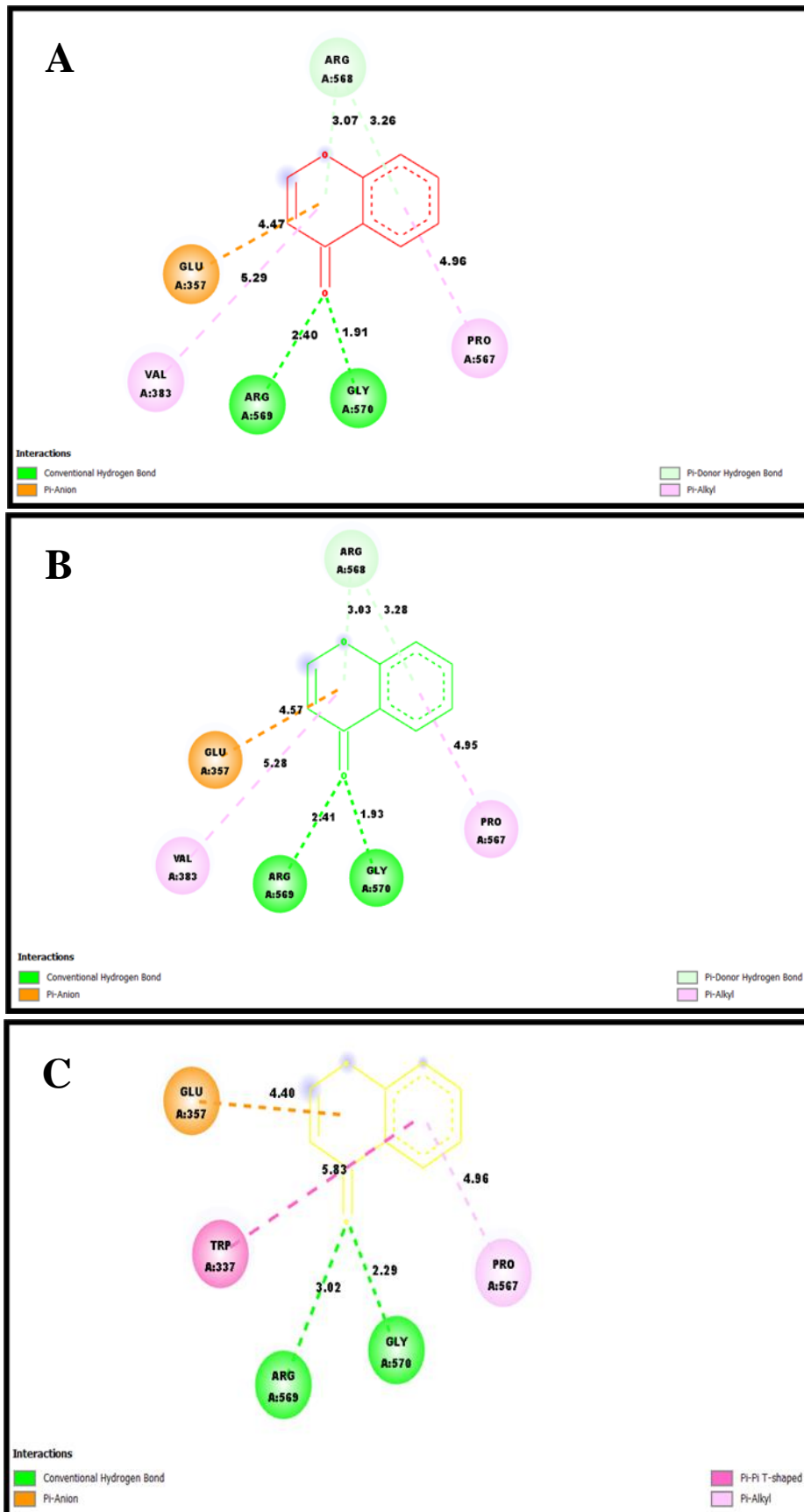


Figure 11 : Image 2D des interactions entre les résidus d'acides aminés actifs de l'enzyme et l'Apigénine (A), Lutéoline (B), Vitexine (C).

Partie pratique

Dans la figure. A, B et C : les 3 composés soit, Apigénine, Lutéoline et Vitexine sont liés sur le site actif d'une manière presque identique tout en présentant en majorité les mêmes acides aminés.

Pour assurer une bonne affinité et une meilleure stabilisation du complexe protéine-ligand, des liaisons hydrophiles et hydrophobes de différents types sont impliquées, Un exemple illustrant les interactions des trois composés avec la protéine ayant en commun les acides aminés : Arginine en position 569 (Arg569) et Glycine en position 570 (Gly570), qui forment des liaisons hydrogène conventionnelles avec des distances largement inférieures à 5 Å. Cela souligne la robustesse de ces interactions (**Pace et al., 2014**).

En plus de ces deux acides aminés, deux autres sont pareillement identiques pour les trois composés sélectionnés qui sont : la Glutamine en position 357 (Glu357) formant une interaction de type Pi-Anion un peu moins forte que la liaison hydrogène et aussi la Proline en position 567 (Pro567) formant une interaction hydrophobe de type Pi-alkyl fragile arrivant à presque 5 Å de distance.

L'Apigénine et la Lutéoline partagent en outre deux autres acides aminés voir ; Valine en position 383 (Val383) formant une liaison hydrophobe faible de type Pi-Alkyl à une distance qui dépasse 5 Å et l'Argénine en position 568 (Arg568) qui forme une liaison plus forte de type hydrogène Pi-donneur. Cela reflète que l'Apigénine et la Lutéoline sont liés fortement à la protéine de manière parfaitement semblable.

En revanche, la Vitexine se lie d'une autre part par une interaction assez faible de distance de 5,83 Å en forme de Pi-Pi engageant ainsi le noyau benzène et les radicaux hydrocarbonés apolaires de l'acide aminé Tryptophane en position 337 (Trp337).

Cependant le 8YC, en se liant par une interaction fragile de type Alkyl avec une distance de 4,57 Å impliquant l'acide aminé Proline en position 540 (Pro540) illustré dans la figure 12, cela traduit qu'elle présente une faible affinité avec la protéine confirmant ainsi les résultats du $\Delta G -7,5$.

Partie pratique

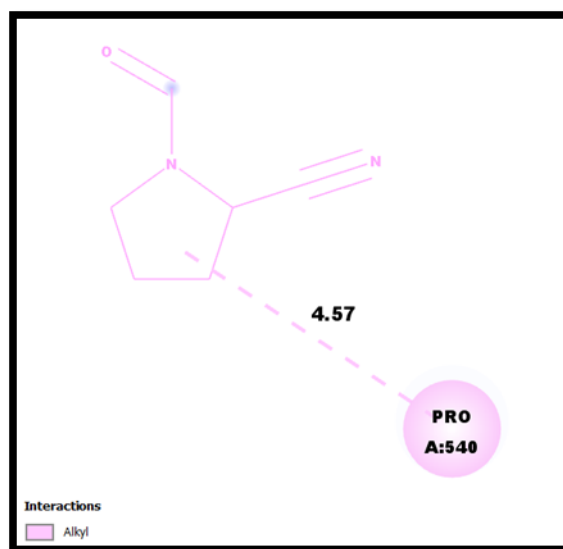


Figure 12 : Image 2D des interactions entre le résidu d'acide aminé de l'enzyme et le 8YC.

Les caractéristiques analysées sont discutées en détail dans le tableau V ci-dessous :

Tableau V : Détails des interactions entre l'enzyme et les composés sélectionnés

Ligands	Acides aminés en interaction	Type d'interaction	Distance (Å)
Apigénine	Arg569	Liaison hydrogène conventionnelle	2,40
	Gly570	Liaison hydrogène conventionnelle	1,91
	Glu357	Pi-Anion	4,47
	Val383	Pi-Alkyl	5,29
	Pro567	Pi-Alkyl	4,96
	Arg568	Pi-Donneur liaison Hydrogène	3,07 et 3,26
Lutéoline	Arg569	Liaison hydrogène conventionnelle	2,41
	Gly570	Liaison hydrogène conventionnelle	1,93
	Glu357	Pi-Anion	4,57
	Val383	Pi-Alkyl	5,28
	Pro567	Pi-Alkyl	4,95
	Arg568	Pi-donneur liaison hydrogène	3,03 et 3,28
Vitexine	Arg569	Liaison hydrogène conventionnelle	3,02
	Gly570	Liaison hydrogène conventionnelle	2,29
	Glu357	Pi-Anion	4,40

Partie pratique

	Trp337	Pi-Pi en forme de T	5,83
	Pro567	Pi-Alkyl	4,96
8YC	Pro540	Alkyl	4,57

Contrairement à la 8YC, la visualisation des interactions de Lutéoline, Apigénine, Vitexine avec l'enzyme examinée confirme la fiabilité des résultats du PyRx ayant des valeurs de ΔG (-8,9 ; -9,0 ; -9,6 respectivement) qui sont alors sélectionnées pour la recherche des paramètres pharmacocinétiques. Entres autres ces résultats confirment que les trois composés ont une meilleure affinité par rapport au ligand de référence.

Il se trouve que les liaisons hydrogènes contribuent clairement au maintien et à la stabilité des interactions chimiques entre les molécules (**Pace et al., 2014**).

Les liaisons hydrophobes entraînent un rapprochement des chaînes intermoléculaires, ce qui augmente en effet leur affinité. Cela réduit la surface de contact avec l'eau, permettant ainsi aux liaisons hydrogènes de ne pas être perturbées ou déstabilisées par l'eau (**Barba et al., 2010; Salpin, 2008**).

II.3. Etude des paramètres pharmacocinétiques

Une fois que les composés ayant présenté les meilleurs scores d'énergie pour l'enzyme sont sélectionnés, Cela n'est pas suffisant pour marquer une bonne activité antidiabétique, chaque pro-médicament doit respecter certaines conditions pour être considéré comme « Drug-like ». C'est pourquoi il est primordial de compléter ce travail par l'étude de leurs propriétés pharmacocinétiques afin d'estimer leur biodisponibilité par voie orale selon la règle de 5 de Lipinski et de réduire les échecs dus à ces mauvais paramètres au cours de développement et de la conception de médicament pris par voie per os (**Kola et Landis, 2004**).

II.3.1. Règles de Lipinski

Les résultats des 5 règles de Lipinski sont obtenus en consultant la base de données Swiss ADME, illustrés dans le tableau VI.

Partie pratique

Tableau VI : Présentation des résultats des cinq règles de Lipinski.

Ligand	Poids moléculaire ($\leq 500\text{Da}$)	Accepteurs de liaison hydrogène (≤ 10)	Donneurs de liaison hydrogène (≤ 5)	Log P (≤ 5)	Liaisons rotatables (≤ 10)
Apigénine	270,24	5	3	2,5768	1
Lutéoline	286,239	6	4	2,2824	1
Vitexine	432,381	10	7	0,0917	3
8YC	296,371	6	4	-0,95862	5

D'après Lipinski, tout composé qui ne satisfait pas au moins trois de ces cinq critères est susceptible de présenter des problèmes d'absorption par voie orale (**Mokrani et al., 2012**).

Selon les informations détaillées dans tableau ci-dessus, il est bien remarquable que seulement le nombre des donneurs de liaison hydrogène de la Vitexine a légèrement dépassé les normes, pour cela c'est jugé que ces règles sont parfaitement respectées et validées par tous les composés.

Il paraît que ces composés aient la capacité de se dissoudre aisément dans les milieux aqueux de l'organisme et de traverser les membranes lipidiques afin d'atteindre sa cible d'action (**Lipinski et al., 2001**).

II.3.2. ADME/T

Dans cette partie, les différents paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques notamment ; absence de toxicité, grande efficacité thérapeutique, bonne absorption pour les médicaments destinés à la prescription par voie orale...etc, des molécules sont importés à partir de la base des données pkCSM qui sont montrés dans le tableau VII.

Partie pratique

Tableau VII : Présentation des résultats du test ADME/T

Ligands	Absorption		Distribution VD SS1 (log L/Kg)	Métabolisme CYP P3A4	Elimination Clairance Totale (log ml/min/kg)	Toxicité		
	Solubilité dans l'eau (Log mol/l)	Absorption intestinale (%)				AMES	Hépatique	Orale chez les rats DL50 (mol/kg)
Apigénine	-3,389	93,25	0,822	Non	0,566	Non	Non	2,45
Lutéoline	-3,094	81,13	1,153	Non	0,495	Non	Non	2,455
Vitexine	-2,845	46,695	1,071	Non	0,444	Non	Non	2,595
8YC	-2,4	51,433	-0,034	Non	0,941	Non	Non	2,144

Partie pratique

En raison de ces données et valeurs présentées dans le tableau ci-dessus, les ligands ayant un score d'absorption intestinale excellent sont l'Apigénine et Lutéoline. Cela indique que le composé pourrait être mieux absorbé par le tractus intestinal par administration orale. La Vitexine en revanche est moyennement absorbée.

La solubilité dans l'eau joue un rôle crucial dans la détermination de la biodisponibilité d'un médicament, c'est-à-dire la quantité du principe actif qui peut être absorbée et produire un effet pharmacologique (**Butnariu et al., 2020**). Plus elle est élevée, plus le médicament se dissoudra facilement dans l'eau du corps, facilitant l'absorption et la distribution dans les organes. Et cela est traduit dans les résultats précédents (**Savjani et al., 2012**).

Toutes les molécules possèdent des valeurs de VD comprises entre 0,822 et 1,153 log L/Kg qui est un bon volume de distribution car elles sont incluses dans l'intervalle 0,04 et 20 L/Kg. Cependant le ligand de référence 8YC présente une valeur de VS égale à -0,034 ; ce qui indique qu'il est moins distribué par rapport aux ligands sélectionnés (**Guoli et al., 2021**).

Le cytochrome P3A4 est une enzyme hépatique impliquée dans le métabolisme de nombreux médicaments et composés. Certains composés peuvent inhiber l'activité de cette enzyme, ce qui peut avoir des conséquences au niveau digestif et hépatique (**Filppula et al., 2012**).

Cependant, tous les composés n'ont pas cette capacité d'inhibition du CYP3A4 et qui, par conséquent, ne créent pas de problèmes digestifs ni de problèmes au niveau du foie en étant des effets secondaires liés à l'inhibition du cytochrome P3A4.

Les molécules possèdent une clairance diminuée car leurs valeurs sont toutes inférieures à 5 ml/min/kg (**Guoli et al., 2021**).

Le test de toxicité AMES est un essai in vitro développé par le Dr Bruce Nathan Ames pour déterminer si une substance est mutagène ou non (**Smith et al., 2021**). Cet essai a révélé que les composés examinés n'ont pas d'effet cancérigène.

Les études de toxicité orale chez les animaux ont révélé des valeurs de DL50 (dose létale 50) élevées, ce qui suggère que ces molécules ne sont pas toxiques aux doses normales d'exposition (**Guan et al., 2018; Munir et al., 2018**).

Partie pratique

De plus, l'absence de toxicité hépatique observée pour la Vitexine, l'Apigénine et la Lutéoline est un indicateur positif de leur profil de sécurité. Ces données permettent de conclure que ces composés naturels ne semblent pas présenter de risque toxicologique préoccupant aux doses physiologiques.

Dans l'ensemble, il semble que les composés ciblés mentionnés dans le Tableau VII présentent des propriétés pharmacocinétiques pharmacodynamiques favorables et une toxicité négligeable pourraient potentiellement être considérée comme étant "drug-like" à un excellent effet antidiabétique. Dans une autre étude, ils ont montré que les flavonoïdes exercent un effet inhibiteur sur la glycémie post-prandiale chez les souris normales (**Wu et al., 2012**).

Conclusion

Conclusion

Conclusion

Ce travail avait pour but essentiel d'acquérir des compétences en simulation informatique, en particulier le docking moléculaire afin de contribuer au développement *in silico* de nouvelles structures hypothétiques agissant comme inhibiteurs naturels plus affins et plus sélectifs de la DPP IV, cible enzymatique récente jouant un rôle prometteur dans le traitement du diabète. Afin d'atteindre cet objectif nous sommes passés par plusieurs étapes.

Dans un premier temps, nous avons utilisé la technique de docking moléculaire sur une série qui contient 23 molécules de flavonoïdes afin d'évaluer leur affinité et d'étudier leurs mode d'interaction vis à- vis de notre cible DPP IV. Le programme utilisé pour le docking est le PyRx qui a été développé pour aider à la mise au point de molécules à activité antidiabétique.

La reconstruction de ces complexes avec AutoDock Vina nous a permis de calculer leurs énergies d'interactions et de faire ressortir la Vitexine, l'Apigénine et la lutéoline, comme meilleurs inhibiteurs de la DPP IV ayant les énergies d'interactions égales à -9,6 ; -9,0 ; -8,9 Kcal/Mole respectivement correspond à la plus basse valeur du groupe étudié.

Dans un deuxième temps, nous avons étudié les mécanismes d'interaction entre la DPP IV et ses inhibiteurs par une visualisation des différentes liaisons mis en jeu. Les résultats ont nettement indiqué que les trois composés ont créé des complexes stables confirmant ainsi la fiabilité des résultats du PyRx.

Les potentialités biologiques de ces composés proposés sont enfin vérifiées par leurs propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques, ceux-ci montrent qu'ils possèdent un profil ADME-Tox acceptable. De ce fait, on peut dire que les résultats obtenus sont encourageants et peuvent contribuer à la découverte de nouveaux antidiabétiques.

Notre étude ici n'étant qu'initiale, des études expérimentales complémentaires *in vitro* et/ou *in vivo* de l'activité de ses composés proposés sont recommandés pour compléter les résultats théoriques et vérifier l'efficacité de l'approche *in silico*.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- Alberti, K. G. M. (2010). The classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Textbook of diabetes*, 24-30.
- Ambarwati, N., Azminah, A., Ahmad, I., & Ahmad, I. (2022). Molecular Docking, Physicochemical and Drug-likeness Properties of Isolated Compounds from *Garcinia latissima* Miq. on Elastase Enzyme : In Silico Analysis. *Pharmacognosy Journal*, 14(2), 282-288. <https://doi.org/10.5530/pj.2022.14.35>
- American Diabetes Association. (2013). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 37(Supplement_1), S81-S90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>
- Arbouche, Z., Lezzar, A., Salah-Mansour, A., & Zinai, S. (2012). Le transfert des insulines humaines vers les analogues de l'insuline entraîne une amélioration de l'HbA1c et une réduction des hypoglycémies chez les patients diabétiques de type 2 : Données de la cohorte algérienne de l'étude Alchieve. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 6(6), 511-518. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(12\)70472-8](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(12)70472-8)
- Asmelash, D., & Asmelash, Y. (2019). The burden of undiagnosed diabetes mellitus in adult African population : A systematic review and meta-analysis. *Journal of diabetes research*, 2019. <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2019/4134937/abs/>
- Babulka, P. (2007). Plantes médicinales du traitement des pathologies rhumatismales : De la médecine traditionnelle à la phytothérapie moderne. *Phytothérapie*, 5, 137-145. <https://doi.org/10.1007/s10298-007-0240-8>
- Barba, C., Martí, M., Roddick-Lanzilotta, A., Manich, A., Carilla, J., Parra, J., & Coderch, L. (2010). Effect of wool keratin proteins and peptides on hair water sorption kinetics. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry - J THERMAL ANAL CALORIM*, 102, 43-48. <https://doi.org/10.1007/s10973-010-0691-2>
- Beautrait, A. (2008). *Développement et validation de la plateforme de criblage virtuel VSM-G et étude du domaine FAT de la kinase d'adhérence focale FAK* [PhD Thesis, Université Henri Poincaré-Nancy I]. <https://theses.hal.science/tel-00610626/>
- Bergman, B. C., Perreault, L., Hunerdosse, D., Kerege, A., Playdon, M., Samek, A. M., & Eckel, R. H. (2012). Novel and Reversible Mechanisms of Smoking-Induced Insulin Resistance in Humans. *Diabetes*, 61(12), 3156-3166. <https://doi.org/10.2337/db12-0418>
- Bitencourt-Ferreira, G., & de Azevedo, W. F. (2019). Docking with SwissDock. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 2053, 189-202. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9752-7_12
- Bohacek, R. S., McMartin, C., & Guida, W. C. (1996). The art and practice of structure-based drug design : A molecular modeling perspective. *Medicinal Research Reviews*, 16(1), 3-50. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1128\(199601\)16:1<3::AID-MED1>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1128(199601)16:1<3::AID-MED1>3.0.CO;2-6)
- Borsi, V., Calderone, V., Fragai, M., Luchinat, C., & Sarti, N. (2010). Entropic contribution to the linking coefficient in fragment based drug design : A case study. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53(10), 4285-4289. <https://doi.org/10.1021/jm901723z>
- Botham, K. M., Weil, A., Rodwell, V. W., Kennelly, P. J., & Bender, D. A. (2017). *Biochimie de Harper*. De Boeck Supérieur.
- Burley, S. K., Bhikadiya, C., Bi, C., Bittrich, S., Chen, L., Crichlow, G. V., Duarte, J. M., Dutta, S., Fayazi, M., Feng, Z., Flatt, J. W., Ganesan, S. J., Goodsell, D. S., Ghosh, S., Kramer Green, R., Guranovic, V., Henry, J., Hudson, B. P., Lawson, C. L., ... Zardecki, C. (2022). RCSB Protein Data Bank : Celebrating 50 years of the PDB with new tools for understanding and visualizing biological macromolecules in 3D. *Protein Science: A Publication of the Protein Society*, 31(1), 187-208. <https://doi.org/10.1002/pro.4213>

Références bibliographiques

- Burlingham, B. T., & Widlanski, T. S. (2003). An Intuitive Look at the Relationship of Ki and IC50 : A More General Use for the Dixon Plot. *Journal of Chemical Education*, 80(2), 214. <https://doi.org/10.1021/ed080p214>
- Buse, J. B., Wexler, D. J., Tsapas, A., Rossing, P., Mingrone, G., Mathieu, C., D'Alessio, D. A., & Davies, M. J. (2020). 2019 Update to : Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 43(2), 487-493. <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>
- Butnariu, M., Ioan, S., & Coltescu, A.-R. (2020). The Importance of Solubility for New Drug Molecules. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 13. <https://doi.org/10.13005/bpj/1920>
- Călinoiu, L. F., & Vodnar, D. C. (2018). Whole Grains and Phenolic Acids : A Review on Bioactivity, Functionality, Health Benefits and Bioavailability. *Nutrients*, 10(11), 1615. <https://doi.org/10.3390/nu10111615>
- Calop, J., Aulagner, G., Fernandez, C., & Limat, S. (2012). *Pharmacie clinique et thérapeutique*. Elsevier Health Sciences.
- Care, D. (2023). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes : Standards of Care in. *Diabetes Care*, 46, S19.
- Castellano, R. K. (2014). Special issue : Intramolecular hydrogen bonding. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 19(10), 15783-15785. <https://doi.org/10.3390/molecules191015783>
- Chelain, E., Lubin-Germain, N., & Uziel, J. (2021). *Chimie organique*. Dunod. <https://www.cairn-sciences.info/chimie-organique--9782100815449.htm>
- Chen, X.-Z., Yu, X.-Y., Dai, C., Huang, Q.-Y., Shen, Y., Wang, J., Hu, Y., & Lin, Z.-H. (2022). Identification of potent CypD inhibitors via pharmacophore based virtual screening, docking and molecular dynamics simulation. *Journal of Molecular Structure*, 1247, 131355. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131355>
- Corbeil, C. R., & Moitessier, N. (2009). Docking Ligands into Flexible and Solvated Macromolecules. 3. Impact of Input Ligand Conformation, Protein Flexibility, and Water Molecules on the Accuracy of Docking Programs. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 49(4), 997-1009. <https://doi.org/10.1021/ci8004176>
- Craig, M. E., Hattersley, A., & Donaghue, K. C. (2009). Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr diabetes*, 10(Suppl 12), 3-12.
- Cummings, B. S. (2007). Phospholipase A2 as targets for anti-cancer drugs. *Biochemical Pharmacology*, 74(7), 949-959. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.04.021>
- 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, 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Diaga, M. (2020). *Profil épidémiologique du diabétique nouvellement diagnostiqué au centre de lutte contre le diabète* [Thesis, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako]. <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/4098>
- Dogui, S., Htira, Y., Jemai, C., Aloui, K., Gandoura, A. S., Echater, W., & Mami, F. B. (2022). Audit de l'équilibre glycémique de patients diabétiques sous analogues de l'insuline : À propos de 2915 assurés de la CNAM (Tunisie). *La Tunisie Médicale*, 100(6), 438.
- Eddouks, M., Ouahidi, M. L., Farid, O., Moufid, A., Khalidi, A., & Lemhadri, A. (2007). L'utilisation des plantes médicinales dans le traitement du diabète au Maroc. *Phytothérapie*, 5(4), 194-203. <https://doi.org/10.1007/s10298-007-0252-4>
- Efrat, S. (2008). Beta-cell replacement for insulin-dependent diabetes mellitus. *Advanced drug delivery reviews*, 60(2), 114-123.

Références bibliographiques

- Ekoé, J.-M., Punthakee, Z., Ransom, T., Prebtani, A. P., & Goldenberg, R. (2013). Screening for type 1 and type 2 diabetes. *Canadian journal of diabetes*, 37, S12-S15.
- Emerenciano, V., Barbosa, K., Scotti, M., & Ferreira, M. (2007). Self-organizing Maps in Chemotaxonomic Studies of Asteraceae : A Classification of Tribes using Flavonoid Data. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 18, 891-899. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532007000500004>
- Filppula, A., Laitila, J., Neuvonen, P., & Backman, J. (2012). Potent mechanism-based inhibition of CYP3A4 by imatinib explains its liability to interact with CYP3A4 substrates. *British Journal of Pharmacology*, 165(8), 2787-2798. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01732.x>
- Gerschel, A. (1995). *Liaisons intermoléculaires : Les forces en jeu dans la matière condensée*. EDP Sciences.
- Grimaldi, A., & al, J.-P. (2005). *Traité de diabétologie*. Editions Flammarion Médecine-Sciences.
- Grunberger, G., Sherr, J., Allende, M., Blevins, T., Bode, B., Handelsman, Y., Hellman, R., Lajara, R., Roberts, V. L., Rodbard, D., Stec, C., & Unger, J. (2021). American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline : The Use of Advanced Technology in the Management of Persons With Diabetes Mellitus. *Endocrine Practice*, 27(6), 505-537. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.04.008>
- Guan, L., Yang, H., Cai, Y., Sun, L., Di, P., Li, W., Liu, G., & Tang, Y. (2018). ADMET-score – a comprehensive scoring function for evaluation of chemical drug-likeness †Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI : 10.1039/c8md00472b. *MedChemComm*, 10(1), 148-157. <https://doi.org/10.1039/c8md00472b>
- Guedes, I. A., de Magalhães, C. S., & Dardenne, L. E. (2014). Receptor-ligand molecular docking. *Biophysical Reviews*, 6(1), 75-87. <https://doi.org/10.1007/s12551-013-0130-2>
- Guoli, X., Wu, Z., Ant, W., Fu, L., Yang, Z., Hsieh, C., Yin, M., Zeng, X., Wu, C., Lu, A., Chen, X., Hou, T., & Cao, D.-S. (2021). ADMETlab 2.0 : An integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. *Nucleic Acids Research*, 49. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab255>
- Halimi, S., Balkau, B., Attali, C., Detournay, B., Amelineau, E., & Blicke, J.-F. (2012). Therapeutic management of orally treated type 2 diabetic patients, by French general practitioners in 2010 : The DIAttitude Study. *Diabetes & Metabolism*, 38, S36-S46. [https://doi.org/10.1016/S1262-3636\(12\)71533-1](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(12)71533-1)
- Hawkins, P. C. D., Skillman, A. G., & Nicholls, A. (2007). Comparison of shape-matching and docking as virtual screening tools. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50(1), 74-82. <https://doi.org/10.1021/jm0603365>
- He, Y., Wang, Y., Tang, L., Liu, H., Chen, W., Zheng, Z., & Zou, G. (2008). Binding of Puerarin to Human Serum Albumin : A Spectroscopic Analysis and Molecular Docking. *Journal of Fluorescence*, 18(2), 433-442. <https://doi.org/10.1007/s10895-007-0283-0>
- Heutte, D. (2024, mars 11). Coup de cœur RECHERCHE : Le docking moléculaire. *EBI*. <https://www.ebi-edu.com/coup-de-coeur-recherche-3/>
- Himanshu, D., Ali, W., & Wamique, M. (2020). Type 2 diabetes mellitus : Pathogenesis and genetic diagnosis. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 19(2), 1959-1966. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00641-x>
- Hmamouchi, M. (2001). *Les plantes médicinales et aromatiques marocaines. 2ème édition* (2ème édition). s.n.
- Huang, S.-Y., & Zou, X. (2010). Advances and challenges in protein-ligand docking. *International Journal of Molecular Sciences*, 11(8), 3016-3034. <https://doi.org/10.3390/ijms11083016>

Références bibliographiques

- Hutchison, G., Morley, C., James, C., Swain, C., Winter, H., Vandermeersch, T., & Boyle. (2008). *Open Babel Documentation*.
- Israelachvili, J. N. (2011). *Intermolecular and Surface Forces*. Academic Press.
- Jaldappagari, S., Balakrishnan, S., Hegde, A. H., Teradal, N. L., & Narayan, P. S. (2013). Interactions of polyphenols with plasma proteins : Insights from analytical techniques. *Current Drug Metabolism*, 14(4), 456-473. <https://doi.org/10.2174/1389200211314040009>
- Jiménez-Grávalos, F., & Suárez, D. (2021). A Quantum Chemical Topology Picture of Intermolecular Electrostatic Interactions and Charge Penetration Energy. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 17(8), 4981-4995. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.1c00263>
- Kanasaki, K. (2018). The role of renal dipeptidyl peptidase-4 in kidney disease : Renal effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors with a focus on linagliptin. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 132(4), 489-507. <https://doi.org/10.1042/CS20180031>
- Kerwin, S. M. (2010). ChemBioOffice Ultra 2010 suite. *Journal of the American Chemical Society*, 132(7), 2466-2467. <https://doi.org/10.1021/ja1005306>
- Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., Li, Q., Shoemaker, B. A., Thiessen, P. A., Yu, B., Zaslavsky, L., Zhang, J., & Bolton, E. E. (2023). PubChem 2023 update. *Nucleic Acids Research*, 51(D1), D1373-D1380. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac956>
- Kojić-Prodić, B., & Molcanov, K. (2008). The Nature of Hydrogen Bond : New Insights Into Old Theories. *Acta Chimica Slovenica*, 55, 692-708.
- Kola, I., & Landis, J. (2004). Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nature Reviews. Drug Discovery*, 3(8), 711-715. <https://doi.org/10.1038/nrd1470>
- Kollman, P. A., Massova, I., Reyes, C., Kuhn, B., Huo, S., Chong, L., Lee, M., Lee, T., Duan, Y., Wang, W., Donini, O., Cieplak, P., Srinivasan, J., Case, D. A., & Cheatham, T. E. (2000). Calculating structures and free energies of complex molecules : Combining molecular mechanics and continuum models. *Accounts of Chemical Research*, 33(12), 889-897. <https://doi.org/10.1021/ar000033j>
- Lagarde, N. (2014). *Méthodes de criblage virtuel in silico : Importance de l'évaluation et application à la recherche de nouveaux inhibiteurs de l'interleukine 6*. [These de doctorat, Paris, CNAM]. <https://theses.fr/2014CNAM0943>
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46(1-3), 3-26. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0)
- Lu, S.-Y., Jiang, Y.-J., Lv, J., Wu, T.-X., Yu, Q.-S., & Zhu, W.-L. (2010). Molecular docking and molecular dynamics simulation studies of GPR40 receptor-agonist interactions. *Journal of Molecular Graphics & Modelling*, 28(8), 766-774. <https://doi.org/10.1016/j.jmgs.2010.02.001>
- Lugasi, A., Hóvári, J., Sági, K., & Bíró, L. (2003). The role of antioxidant phytonutrients in the prevention of diseases. *Acta Biologica Szegediensis*, 47.
- Mapa-Tassou, C., Katte, J.-C., Mba Maadjhou, C., & Mbanya, J. C. (2019). Economic Impact of Diabetes in Africa. *Current Diabetes Reports*, 19(2), 5. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1124-7>
- Mathpal, S., Joshi, T., Sharma, P., Joshi, T., Pundir, H., Pande, V., & Chandra, S. (2022). A dynamic simulation study of FDA drug from zinc database against COVID-19 main protease receptor. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*, 40(3), 1084-1100. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1821785>

Références bibliographiques

- Mathur, V., Alam, O., Siddiqui, N., Jha, M., Manaihiya, A., Bawa, S., Sharma, N., Alshehri, S., Alam, P., & Shakeel, F. (2023). Insight into structure activity relationship of DPP-4 inhibitors for development of antidiabetic agents. *Molecules*, 28(15), 5860.
- McAuley, K. A., Mann, J. I., Chase, J. G., Lotz, T. F., & Shaw, G. M. (2007). Point : HOMA—Satisfactory for the Time Being: HOMA: The best bet for the simple determination of insulin sensitivity, until something better comes along. *Diabetes Care*, 30(9), 2411-2413. <https://doi.org/10.2337/dc07-1067>
- Middleton, E., Kandaswami, C., & Theoharides, T. C. (2000). The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological Reviews*, 52(4), 673-751.
- Moitessier, N., Englebienne, P., Lee, D., Lawandi, J., & Corbeil, C. R. (2008). Towards the development of universal, fast and highly accurate docking/scoring methods: A long way to go. *British Journal of Pharmacology*, 153 Suppl 1(Suppl 1), S7-26. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707515>
- Mokrani, E. H., Bensegueni, A., Chikhi, A., Teniou, S., Merabti, B., & Boucherit, H. (2012). Mise en évidence par criblage virtuel d'un nouveau inhibiteur xanthinique de la DPP4 pour le traitement du diabète de type 2. *Les technologies de laboratoire*, 7(27), Article 27. <https://doi.org/10.34874/PRSM.teclab-vol7iss27.581>
- Munir, A., Malik, S., Aslam, S., Mehmood, A., Amjad, S., Malik, K., Younis, M., Shah, A., & Shah, G. (2018). MEDICINAL PLANTS ARE EFFECTIVE INHIBITORS OF TYPE I AND II DIABETES. *Pharmacophore*, 9(5) 2018, Pages: 1-7, 1-7.
- Narayana, K. R., Reddy, M. S., Chaluvadi, M. R., & Krishna, D. R. (2001). Bioflavonoids classification, pharmacological, biochemical effects and therapeutic potential. *Indian journal of pharmacology*, 33(1), 2-16.
- Pace, C. N., Fu, H., Fryar, K. L., Landua, J., Trevino, S. R., Schell, D., Thurlkill, R. L., Imura, S., Scholtz, J. M., Gajiwala, K., Sevcik, J., Urbanikova, L., Myers, J. K., Takano, K., Hebert, E. J., Shirley, B. A., & Grimsley, G. R. (2014). Contribution of hydrogen bonds to protein stability. *Protein Science: A Publication of the Protein Society*, 23(5), 652-661. <https://doi.org/10.1002/pro.2449>
- Parida, S., Nayak, S., Suvadarsini, S., Panigrahi, G., Swain, S., & Bhattacharyay, D. (2020). Alpinia galanga Derived Phytochemicals against Shikimate Dehydrogenase Causing Peptic Ulcer. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 117-119. <https://doi.org/10.9734/jpri/2020/v32i630504>
- Pietta, P.-G. (2000). Flavonoids as Antioxidants. *Journal of Natural Products*, 63(7), 1035-1042. <https://doi.org/10.1021/np9904509>
- Pillon, F., Tan, K., Jouty, P., & Frullani, Y. (2014). Le traitement médicamenteux du diabète de type 2. *Actualités Pharmaceutiques*, 53(541), 23-28. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2014.10.005>
- Pinzi, L., & Rastelli, G. (2019). Molecular Docking : Shifting Paradigms in Drug Discovery. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 4331. <https://doi.org/10.3390/ijms20184331>
- Pires, D. E. V., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM : Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(9), 4066-4072. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>
- Pratley, R. E., & Salsali, A. (2007). Inhibition of DPP-4 : A new therapeutic approach for the treatment of type 2 diabetes. *Current Medical Research and Opinion*, 23(4), 919-931. <https://doi.org/10.1185/030079906x162746>
- Rabidas, S. S., Prakash, C., Tyagi, J., Suryavanshi, J., Kumar, P., Bhattacharya, J., & Sharma, D. (2023). A Comprehensive Review on Anti-Inflammatory Response of Flavonoids in

Références bibliographiques

- Experimentally-Induced Epileptic Seizures. *Brain Sciences*, 13(1), Article 1. <https://doi.org/10.3390/brainsci13010102>
- Reynolds, A., & Mitri, J. (2000). Dietary Advice For Individuals with Diabetes. In K. R. Feingold, B. Anawalt, M. R. Blackman, A. Boyce, G. Chrousos, E. Corpas, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, N. Kapoor, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, ... D. P. Wilson (Éds.), *Endotext*. MDText.com, Inc. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279012/>
- Rodier, M. (2001). Définition et classification du diabète. *Définition et classification du diabète*, 25(2), 91-93.
- Röhrborn, D., Wronkowitz, N., & Eckel, J. (2015). DPP4 in Diabetes. *Frontiers in Immunology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00386>
- Roux, D., & Catier, O. (2007). *Botanique, pharmacognosie, phytothérapie*. Groupe Liaisons.
- Salpin, F. (2008). *Laine et colorants : Fixation, quantification et vieillissement : étude par spectrométrie Raman*. <https://www.semanticscholar.org/paper/Laine-et-colorants-%3A-fixation%2C-quantification-et-%3A-Salpin/7fd56bfe3f4b8142fdbca9d0510c65d793fa0ec>
- Sapra, A., & Bhandari, P. (2024). Diabetes. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>
- Savjani, K. T., Gajjar, A. K., & Savjani, J. K. (2012). Drug solubility : Importance and enhancement techniques. *ISRN Pharmaceutics*, 2012, 195727. <https://doi.org/10.5402/2012/195727>
- Scheen, A.-J. (2015). Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2 : Perspectives historique et médico-économique. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 9(2), 186-197. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(15\)30042-0](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(15)30042-0)
- Senhaji, N., Elkhalfi, B., & Soukri, A. (2010). *Contribution to the study of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in patients with type 2 diabetes*[*Contribution à l'étude de l'enzyme glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase chez des sujets atteints de diabète type 2*]. <http://www.edream.ma:8080/jspui/bitstream/123456789/1147/1/Contribution%20to%20the%20study%20of%20glyceraldehyde-3-phosphate%20dehydrogenase%20in%20patients%20with%20type%20%20diabetes.pdf>
- Sharma, S., Akhil, S., & Gupta, U. (2021). Molecular Docking studies on the Anti-fungal activity of *Allium sativum* (Garlic) against Mucormycosis (black fungus) by BIOVIA discovery studio visualizer 21.1.0.0. *Annals of Antivirals and Antiretrovirals*, 028-032. <https://doi.org/10.17352/aaa.000013>
- Sippl, W. (2010). *3D-QSAR – Applications, Recent Advances, and Limitations* (p. 103-125). https://doi.org/10.1007/978-1-4020-9783-6_4
- Sladek, R., Rocheleau, G., Rung, J., Dina, C., Shen, L., Serre, D., Boutin, P., Vincent, D., Belisle, A., Hadjadj, S., Balkau, B., Heude, B., Charpentier, G., Hudson, T. J., Montpetit, A., Pshezhetsky, A. V., Prentki, M., Posner, B. I., Balding, D. J., ... Froguel, P. (2007). A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*, 445(7130), 881-885. <https://doi.org/10.1038/nature05616>
- Smith, C. J., Perfetti, T. A., Berry, S. C., Brash, D. E., Bus, J., Calabrese, E., Clemens, R. A., Fowle, J. R. J., Greim, H., MacGregor, J. T., Maronpot, R., Pressman, P., Zeiger, E., & Hayes, A. W. (2021). Bruce Nathan Ames—Paradigm shifts inside the cancer research revolution. *Mutation Research. Reviews in Mutation Research*, 787, 108363. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2020.108363>

Références bibliographiques

- Stengel, A., Goebel-Stengel, M., Teuffel, P., Hofmann, T., Buße, P., Kobelt, P., Rose, M., & Klapp, B. F. (2014). Obese patients have higher circulating protein levels of dipeptidyl peptidase IV. *Peptides*, *61*, 75-82. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.09.006>
- Talambedu, U., Goyal, A., Lubana, S., Kumar H P, P., T, M., Pande, V., & Middha, S. (2014). Identification of Anti-Cancerous Targets of Eco-Friendly Waste Punica granatum Peel by Dual Reverse Virtual Screening and Binding Pose Analysis. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*.
- Timo, G. O., Reis, R. S. S. V. D., Melo, A. F. de, Costa, T. V. L., Magalhães, P. de O., & Homem-de-Mello, M. (2019). Predictive Power of In Silico Approach to Evaluate Chemicals against M. tuberculosis : A Systematic Review. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, *12*(3), 135. <https://doi.org/10.3390/ph12030135>
- Tuccinardi, T. (2009). Docking-based virtual screening : Recent developments. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, *12*(3), 303-314. <https://doi.org/10.2174/138620709787581666>
- Usha, T., Goyal, A. K., Lubna, S., Prashanth, H. P., Mohan, T. M., Pande, V., & Middha, S. K. (2015). Identification of anti-cancer targets of eco-friendly waste Punica granatum peel by dual reverse virtual screening and binding analysis. *Asian Pacific journal of cancer prevention*, *15*(23), 10345-10350.
- Vauzour, D. (2014). Polyphénols et neuroprotection : Où en sommes-nous aujourd'hui ? *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, *49*(4), 181-187. <https://doi.org/10.1016/j.cnd.2014.01.001>
- Vessal, M., Hemmati, M., & Vasei, M. (2003). Antidiabetic effects of quercetin in streptozocin-induced diabetic rats. *Comparative Biochemistry and Physiology. Toxicology & Pharmacology: CBP*, *135C*(3), 357-364. [https://doi.org/10.1016/s1532-0456\(03\)00140-6](https://doi.org/10.1016/s1532-0456(03)00140-6)
- Vivot, K. (2012). *Identification des mécanismes cellulaires et moléculaires à l'origine de la perte précoce des îlots pancréatiques au cours de la transplantation* [Phdthesis, Université de Strasbourg]. <https://theses.hal.science/tel-00806576>
- Wagner, L. (2018). Dipeptidyl Peptidase 4. In S. Choi (Éd.), *Encyclopedia of Signaling Molecules* (p. 1383-1396). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-67199-4_101580
- Wang, R., Lu, Y., Fang, X., & Wang, S. (2004). An extensive test of 14 scoring functions using the PDBbind refined set of 800 protein-ligand complexes. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, *44*(6), 2114-2125. <https://doi.org/10.1021/ci049733j>
- Warren, G. L., Andrews, C. W., Capelli, A.-M., Clarke, B., LaLonde, J., Lambert, M. H., Lindvall, M., Nevins, N., Semus, S. F., Senger, S., Tedesco, G., Wall, I. D., Woolven, J. M., Peishoff, C. E., & Head, M. S. (2006). A critical assessment of docking programs and scoring functions. *Journal of Medicinal Chemistry*, *49*(20), 5912-5931. <https://doi.org/10.1021/jm050362n>
- Whiting, D. R., Guariguata, L., Weil, C., & Shaw, J. (2011). IDF diabetes atlas : Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*, *94*(3), 311-321.
- Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., & King, H. (2004). Global prevalence of diabetes : Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, *27*(5), 1047-1053. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.5.1047>
- Williams, R., Colagiuri, S., Chan, J., Gregg, E., Ke, C., Lim, L.-L., & Yang, X. (2019). *IDF Atlas 9th Edition 2019*.

Références bibliographiques

- Wu, C., Shen, J., He, P., Chen, Y., Li, L., Zhang, L., Li, Y., Fu, Y., Dai, R., Meng, W., & Deng, Y. (2012). The α -Glucosidase Inhibiting Isoflavones Isolated from *Belamcanda chinensis* Leaf Extract. *Records of Natural Products*, 6.
- Yu, W., & Chen, L. (2012). The Application of Computer Softwares in Chemistry Teaching. *International Journal of Education and Management Engineering*, 2(12), 73.
- Zahalka, S. J., Abushamat, L. A., Scalzo, R. L., & Reusch, J. E. B. (2023). The Role of Exercise in Diabetes. In *Endotext [Internet]*. MDText.com, Inc. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK549946/>
- Zhang, Y.-M., Zhang, Z.-Y., & Wang, R.-X. (2020). Protective Mechanisms of Quercetin Against Myocardial Ischemia Reperfusion Injury. *Frontiers in Physiology*, 11, 956. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00956>

Annexes

Annexes

Apigénine

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
Syp2_apigenin	-9.0	0	0.0	0.0
Syp2_apigenin	-8.1	1	3.896	4.624
Syp2_apigenin	-7.8	2	3.283	6.941
Syp2_apigenin	-7.8	3	4.632	7.428
Syp2_apigenin	-7.7	4	3.179	4.518
Syp2_apigenin	-7.6	5	3.246	4.723
Syp2_apigenin	-7.5	6	4.981	7.452
Syp2_apigenin	-7.5	7	1.832	7.156
Syp2_apigenin	-7.2	8	5.508	8.161

Acide caféique

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
Syp2_A_caffeic_acid	-7.2	0	0.0	0.0
Syp2_A_caffeic_acid	-6.9	1	1.951	2.261
Syp2_A_caffeic_acid	-6.7	2	2.265	5.36
Syp2_A_caffeic_acid	-6.7	3	1.311	5.623
Syp2_A_caffeic_acid	-6.7	4	20.501	21.558
Syp2_A_caffeic_acid	-6.6	5	20.593	22.031
Syp2_A_caffeic_acid	-6.5	6	21.171	22.453
Syp2_A_caffeic_acid	-6.4	7	31.22	32.349
Syp2_A_caffeic_acid	-6.3	8	21.303	22.595

Catéchine

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
Syp2_A_catechin	-8.3	0	0.0	0.0
Syp2_A_catechin	-8.1	1	30.117	32.045
Syp2_A_catechin	-8.1	2	20.148	22.365
Syp2_A_catechin	-8.0	3	20.182	22.479
Syp2_A_catechin	-7.9	4	8.586	12.591
Syp2_A_catechin	-7.9	5	30.307	32.742
Syp2_A_catechin	-7.8	6	31.7	33.064
Syp2_A_catechin	-7.8	7	2.21	7.013
Syp2_A_catechin	-7.7	8	19.586	21.25

Acide chlorogénique

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
Syp2_A_chlorogenic_acid	-8.6	0	0.0	0.0
Syp2_A_chlorogenic_acid	-8.3	1	1.396	2.014
Syp2_A_chlorogenic_acid	-8.3	2	1.432	2.074
Syp2_A_chlorogenic_acid	-8.2	3	17.659	19.092
Syp2_A_chlorogenic_acid	-8.1	4	17.301	19.937
Syp2_A_chlorogenic_acid	-8.0	5	27.134	29.903
Syp2_A_chlorogenic_acid	-8.0	6	27.581	30.685
Syp2_A_chlorogenic_acid	-7.8	7	17.225	18.581
Syp2_A_chlorogenic_acid	-7.8	8	17.361	19.792

Cyanidine

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
Syp2_A_cyanidin	-8.3	0	0.0	0.0
Syp2_A_cyanidin	-8.2	1	1.861	2.253
Syp2_A_cyanidin	-8.2	2	22.149	24.873
Syp2_A_cyanidin	-8.1	3	1.7	6.789
Syp2_A_cyanidin	-8.0	4	21.662	24.543
Syp2_A_cyanidin	-7.8	5	21.751	24.381
Syp2_A_cyanidin	-7.7	6	20.401	22.658
Syp2_A_cyanidin	-7.6	7	28.717	31.084
Syp2_A_cyanidin	-7.5	8	19.734	21.636

Annexes

Eriodictyol

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
5yp2_A_Eriodictyol	-8.9	0	0.0	0.0
5yp2_A_Eriodictyol	-8.2	1	3.449	4.376
5yp2_A_Eriodictyol	-8.1	2	3.668	6.183
5yp2_A_Eriodictyol	-8.1	3	3.078	4.783
5yp2_A_Eriodictyol	-8.0	4	1.311	2.908
5yp2_A_Eriodictyol	-8.0	5	2.569	6.987
5yp2_A_Eriodictyol	-8.0	6	15.579	16.996
5yp2_A_Eriodictyol	-8.0	7	3.8	4.932
5yp2_A_Eriodictyol	-7.9	8	1.769	7.352

Fisetine

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
5yp2_A_fisetin	-8.9	0	0.0	0.0
5yp2_A_fisetin	-8.9	1	2.264	6.123
5yp2_A_fisetin	-8.6	2	22.148	25.811
5yp2_A_fisetin	-8.6	3	28.267	31.876
5yp2_A_fisetin	-8.4	4	21.247	25.078
5yp2_A_fisetin	-8.4	5	3.202	5.842
5yp2_A_fisetin	-8.2	6	29.573	33.425
5yp2_A_fisetin	-8.0	7	20.086	24.309
5yp2_A_fisetin	-7.9	8	21.888	24.922

Acide gallique

5yp2_A_gallic_acid	-6.8	0	0.0	0.0
5yp2_A_gallic_acid	-6.8	1	0.047	2.331
5yp2_A_gallic_acid	-6.7	2	1.667	3.301
5yp2_A_gallic_acid	-6.7	3	1.68	3.137
5yp2_A_gallic_acid	-6.3	4	2.118	3.346
5yp2_A_gallic_acid	-6.2	5	1.705	4.174
5yp2_A_gallic_acid	-6.2	6	2.37	3.88
5yp2_A_gallic_acid	-6.0	7	31.295	32.3
5yp2_A_gallic_acid	-6.0	8	19.768	20.708

Génistéine

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
5yp2_A_genistein	-8.4	0	0.0	0.0
5yp2_A_genistein	-8.4	1	1.137	2.09
5yp2_A_genistein	-8.3	2	3.041	4.443
5yp2_A_genistein	-8.0	3	3.147	4.953
5yp2_A_genistein	-8.0	4	25.702	27.672
5yp2_A_genistein	-7.9	5	4.09	6.555
5yp2_A_genistein	-7.8	6	23.693	24.473
5yp2_A_genistein	-7.6	7	23.27	25.223
5yp2_A_genistein	-7.6	8	25.832	27.815

Annexes

Isorhamnétine

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
Syp2_Isorhamnetin	-8.5	0	0.0	0.0
Syp2_Isorhamnetin	-8.3	1	20.91	24.797
Syp2_Isorhamnetin	-8.1	2	21.101	24.773
Syp2_Isorhamnetin	-7.9	3	21.409	24.758
Syp2_Isorhamnetin	-7.7	4	20.275	22.242
Syp2_Isorhamnetin	-7.7	5	20.351	23.993
Syp2_Isorhamnetin	-7.7	6	21.678	25.661
Syp2_Isorhamnetin	-7.6	7	20.139	22.217
Syp2_Isorhamnetin	-7.6	8	21.781	25.148

Kaempferol

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
Syp2_A_kaempferol	-8.2	0	0.0	0.0
Syp2_A_kaempferol	-8.1	1	17.625	19.911
Syp2_A_kaempferol	-8.1	2	2.547	6.697
Syp2_A_kaempferol	-7.9	3	19.654	21.436
Syp2_A_kaempferol	-7.9	4	19.67	21.618
Syp2_A_kaempferol	-7.8	5	17.056	20.119
Syp2_A_kaempferol	-7.8	6	19.76	20.973
Syp2_A_kaempferol	-7.5	7	3.6	7.48
Syp2_A_kaempferol	-7.5	8	20.363	21.901

Lutéoline

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
Syp2_A_luteolin	-8.9	0	0.0	0.0
Syp2_A_luteolin	-8.5	1	4.027	4.678
Syp2_A_luteolin	-8.3	2	3.097	6.934
Syp2_A_luteolin	-8.1	3	3.304	5.098
Syp2_A_luteolin	-8.1	4	15.208	16.874
Syp2_A_luteolin	-8.0	5	3.857	5.069
Syp2_A_luteolin	-7.9	6	1.506	3.075
Syp2_A_luteolin	-7.9	7	4.628	7.733
Syp2_A_luteolin	-7.8	8	3.664	6.956

Myricétine

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
Syp2_A_myricetin	-8.6	0	0.0	0.0
Syp2_A_myricetin	-8.4	1	4.526	6.864
Syp2_A_myricetin	-8.4	2	21.062	22.291
Syp2_A_myricetin	-8.4	3	22.223	23.623
Syp2_A_myricetin	-8.3	4	21.042	22.495
Syp2_A_myricetin	-8.3	5	21.336	22.846
Syp2_A_myricetin	-8.1	6	22.311	23.554
Syp2_A_myricetin	-8.0	7	22.372	23.875
Syp2_A_myricetin	-7.9	8	22.79	23.973

Naringénine

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
Syp2_Naringenin	-8.6	0	0.0	0.0
Syp2_Naringenin	-7.9	1	27.254	29.329
Syp2_Naringenin	-7.9	2	3.853	4.319
Syp2_Naringenin	-7.9	3	15.723	17.105
Syp2_Naringenin	-7.7	4	3.226	4.486
Syp2_Naringenin	-7.7	5	2.407	2.517
Syp2_Naringenin	-7.6	6	4.502	7.193
Syp2_Naringenin	-7.6	7	4.809	8.065
Syp2_Naringenin	-7.5	8	1.351	3.063

Annexes

Acide p-coumarique

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
Syp2_A_p-coumaric_acid	-6.6	0	0.0	0.0
Syp2_A_p-coumaric_acid	-6.6	1	2.599	5.221
Syp2_A_p-coumaric_acid	-6.4	2	1.1	5.56
Syp2_A_p-coumaric_acid	-6.3	3	20.929	21.971
Syp2_A_p-coumaric_acid	-6.2	4	21.602	22.783
Syp2_A_p-coumaric_acid	-6.1	5	21.19	22.745
Syp2_A_p-coumaric_acid	-6.1	6	21.214	22.796
Syp2_A_p-coumaric_acid	-6.1	7	31.131	32.234
Syp2_A_p-coumaric_acid	-6.0	8	12.611	15.222

Quercétine

Syp2_A_quercetin_	-8.7	0	0.0	0.0
Syp2_A_quercetin_	-8.3	1	21.567	24.617
Syp2_A_quercetin_	-8.2	2	1.772	6.937
Syp2_A_quercetin_	-8.1	3	21.242	24.247
Syp2_A_quercetin_	-8.1	4	22.662	25.476
Syp2_A_quercetin_	-8.0	5	21.8	24.582
Syp2_A_quercetin_	-7.8	6	22.453	25.216
Syp2_A_quercetin_	-7.6	7	21.618	24.624
Syp2_A_quercetin_	-7.5	8	21.137	24.098

Taxifoline

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
Syp2_A_taxifolin	-8.2	0	0.0	0.0
Syp2_A_taxifolin	-8.2	1	2.788	6.692
Syp2_A_taxifolin	-8.1	2	1.635	3.103
Syp2_A_taxifolin	-7.9	3	2.368	6.869
Syp2_A_taxifolin	-7.9	4	3.625	3.922
Syp2_A_taxifolin	-7.9	5	3.574	6.55
Syp2_A_taxifolin	-7.8	6	15.016	15.849
Syp2_A_taxifolin	-7.6	7	14.733	16.726
Syp2_A_taxifolin	-7.6	8	1.613	1.828

Acide ferulique

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
Syp2_A_ferulic_acid	-7.0	0	0.0	0.0
Syp2_A_ferulic_acid	-6.9	1	1.371	1.74
Syp2_A_ferulic_acid	-6.7	2	21.156	22.752
Syp2_A_ferulic_acid	-6.4	3	21.388	22.711
Syp2_A_ferulic_acid	-6.0	4	12.978	15.53
Syp2_A_ferulic_acid	-5.9	5	11.729	14.73
Syp2_A_ferulic_acid	-5.8	6	21.402	22.742
Syp2_A_ferulic_acid	-5.8	7	11.98	14.857
Syp2_A_ferulic_acid	-5.8	8	22.023	23.495

Acide protocatéchuic

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
Syp2_A_protocatechuic_acid	-6.5	0	0.0	0.0
Syp2_A_protocatechuic_acid	-6.3	1	2.223	3.175
Syp2_A_protocatechuic_acid	-6.1	2	2.906	4.467
Syp2_A_protocatechuic_acid	-6.0	3	1.731	3.981
Syp2_A_protocatechuic_acid	-6.0	4	1.32	2.048
Syp2_A_protocatechuic_acid	-6.0	5	19.688	21.017
Syp2_A_protocatechuic_acid	-5.9	6	19.683	20.421
Syp2_A_protocatechuic_acid	-5.8	7	31.273	31.943
Syp2_A_protocatechuic_acid	-5.8	8	31.344	32.027

Annexes

Acide vanilique

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
Syp2_A_vanillic_acid	-6.3	0	0.0	0.0
Syp2_A_vanillic_acid	-6.2	1	1.553	3.892
Syp2_A_vanillic_acid	-6.1	2	1.811	4.398
Syp2_A_vanillic_acid	-6.0	3	20.829	21.823
Syp2_A_vanillic_acid	-5.9	4	20.384	21.197
Syp2_A_vanillic_acid	-5.9	5	2.501	4.115
Syp2_A_vanillic_acid	-5.9	6	20.467	21.344
Syp2_A_vanillic_acid	-5.7	7	31.527	32.872
Syp2_A_vanillic_acid	-5.6	8	20.662	21.933

Hypolaétine

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
Syp2_A_hypolaetin	-8.9	0	0.0	0.0
Syp2_A_hypolaetin	-8.9	1	1.182	3.033
Syp2_A_hypolaetin	-8.5	2	25.456	27.224
Syp2_A_hypolaetin	-8.4	3	2.92	6.52
Syp2_A_hypolaetin	-8.3	4	27.065	28.605
Syp2_A_hypolaetin	-8.2	5	15.35	16.793
Syp2_A_hypolaetin	-8.1	6	18.399	19.041
Syp2_A_hypolaetin	-8.1	7	17.659	18.687
Syp2_A_hypolaetin	-8.1	8	2.944	4.162

Berberine

Syp2_A_berberine	-8.8	0	0.0	0.0
Syp2_A_berberine	-8.7	1	18.452	21.744
Syp2_A_berberine	-8.4	2	3.296	4.392
Syp2_A_berberine	-8.3	3	2.071	7.511
Syp2_A_berberine	-8.2	4	14.692	15.938
Syp2_A_berberine	-8.2	5	14.747	17.356
Syp2_A_berberine	-8.2	6	2.197	2.722
Syp2_A_berberine	-8.2	7	3.837	4.911
Syp2_A_berberine	-8.1	8	23.105	27.285

Vitexine

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
Syp2_A_vitexin	-9.6	0	0.0	0.0
Syp2_A_vitexin	-9.6	1	2.075	5.637
Syp2_A_vitexin	-9.1	2	2.017	5.643
Syp2_A_vitexin	-9.0	3	2.269	3.952
Syp2_A_vitexin	-8.9	4	2.062	6.103
Syp2_A_vitexin	-8.7	5	1.688	5.575
Syp2_A_vitexin	-8.7	6	2.558	5.836
Syp2_A_vitexin	-8.6	7	3.109	4.099
Syp2_A_vitexin	-8.5	8	15.927	19.114

8YC

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
Syp2_A_Byc	-7.5	0	0.0	0.0
Syp2_A_Byc	-7.3	1	18.346	19.707
Syp2_A_Byc	-7.0	2	18.19	19.413
Syp2_A_Byc	-6.9	3	30.066	31.445
Syp2_A_Byc	-6.8	4	8.035	10.518
Syp2_A_Byc	-6.7	5	8.217	10.711
Syp2_A_Byc	-6.6	6	29.733	32.009
Syp2_A_Byc	-6.5	7	28.817	31.264
Syp2_A_Byc	-6.4	8	9.17	12.701

Résumé

Le diabète est une maladie très répandue dans le monde qui demeure un problème de santé publique mondial.

Dans le cadre de notre étude, nous avons eu recours à des approches de docking moléculaire à l'aide du logiciel PyRx dans le but de concevoir *in silico* de nouveaux inhibiteurs de la Dipeptidyl-Peptidase IV. Cette enzyme constitue une cible thérapeutique validée pour normaliser la glycémie et traiter le diabète.

L'analyse de docking moléculaire des dérivés des flavonoïdes a permis d'identifier des ligands potentiellement intéressants, à savoir la Vitexine, l'Apigénine et la Lutéoline. Ces composés présentent théoriquement les valeurs d'énergie d'interaction les plus faibles, suggérant qu'ils pourraient être de bons inhibiteurs de la DPP-IV. Par la suite, l'étude de leur mode d'interaction avec la DPP-IV ainsi que la prédiction de leurs propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques ont été réalisées afin d'évaluer leur potentiel en tant qu'inhibiteurs théoriques plus affins et plus sélectifs de cette enzyme.

Mots clés : Diabète, Dipeptidyl-peptidase 4, Docking moléculaire, PyRx., cible thérapeutique, ligand.

Abstract

Diabetes is a widespread disease worldwide and remains a global public health problem.

In our study, we used molecular docking approaches using PyRx software to design *in silico* new inhibitors of dipeptidyl peptidase IV. This enzyme is a validated therapeutic target for normalising glycaemia and treating diabetes.

Molecular docking analysis of flavonoid derivatives has identified potentially interesting ligands, namely Vitexin, Apigenin and Luteolin. These compounds theoretically have the lowest interaction energy values, suggesting that they could be good inhibitors of DPP-IV. Their mode of interaction with DPP-IV was then investigated, and their physicochemical, pharmacokinetic and toxicological properties were predicted in order to assess their potential as more affine and selective theoretical inhibitors of this enzyme.

Key words : Diabetes, Dipeptidyl-peptidase 4, molecular docking, PyRx, therapeutic target, ligand.

ملخص

مرض السكري مرض واسع الانتشار في جميع أنحاء العالم ولا يزال يمثل مشكلة صحية عامة عالمية.

لتصميم مثبطات جديدة في السيليكو لثنائي PyRx في دراستنا، استخدمنا في دراستنا مناهج الإرساء الجزيئي باستخدام برنامج البيبتيداز ثنائي البيبتيداز الرابع. هذا الإنزيم هو هدف علاجي معتمد لتطبيع سكر الدم وعلاج داء السكري.

وقد حدد تحليل الالتحام الجزيئي لمشتقات الفلافونويد روابط محتملة مثيرة للاهتمام، وهي فيتيكسين، وأبيجينين ولوتولين. تتمتع هذه تم بعد ذلك دراسة طريقة DPP-IV المركبات نظرياً بأدنى قيم طاقة تفاعل، مما يشير إلى أنها يمكن أن تكون مثبطات جيدة للـ ، وتم التنبؤ بخصائصها الفيزيائية الكيميائية والدوائية والسمية من أجل تقييم إمكاناتها كمثبطات نظرية أكثر DPP-IV تفاعلها مع ارتباطاً وانتقائية لهذا الإنزيم.

الكلمات المفتاحية: داء السكري، ثنائي البيبتيداز ثنائي البيبتيداز 4، الالتحام الجزيئي، بايراكس، الهدف العلاجي، الرابط.