

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
UNIVERSITÉ AMAR TELIDJI DE LAGHOUAT
جامعة عمار ثليجي بالأغواط

FACULTÉ DES SCIENCES
كلية العلوم
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE



En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER

Filière: science biologique

Spécialité: Biochimie appliquée

Thème

**Étude in silico de l'inhibition de l'alpha amylase par quelques
molécules de la plante *Abelmoschus esculentus***

Présenté par : Zahia BENKHOUKHA & Nesrine BENZIANE

Soutenu le 29/06/2025 devant le jury composé de :

Président : Dr. Youcef KOUADRI

Examinatrice : Dr. Imen BENCHIKH

Encadrante : Dr. Samira NIA

Année académique: 2024/2025

Remerciements

À notre encadrante de mémoire, **Dr. Samira NIA.**

Nous vous exprimons notre profonde gratitude pour votre encadrement bienveillant, votre patience inestimable et vos conseils éclairés. Votre soutien constant a été un pilier essentiel tout au long de la réalisation de ce travail.

Nous adressons également nos sincères remerciements à Monsieur **Dr. KOUADRI Youcef**, président du jury, un enseignant remarquable dont le soutien et la disponibilité ont toujours été appréciés au cours de notre parcours.

Nos remerciements vont aussi à Madame **Dr. BENCHIKH Imen**, pour avoir accepté de faire partie du jury en tant qu'examinatrice de ce mémoire

Nous remercions également l'ensemble des enseignants de la faculté de biologie pour la richesse de leur enseignement, leur engagement et leur passion pour la science, qui ont grandement enrichi notre parcours universitaire.

Merci à toutes celles et ceux qui ont su semer en nous l'amour de l'apprentissage, la rigueur scientifique et l'esprit de persévérance, par leur savoir, leur dévouement et leur enthousiasme.

À vous tous, nous disons merci du fond du cœur. Vous avez laissé une empreinte durable dans notre cheminement personnel et professionnel.

Dédicace

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
(لَيْنِ شَكَرْتُمْ لَأَزِيدَنَّكُمْ)

Louange à Allah, Seigneur des mondes, une louange à la hauteur de Sa majesté et de Sa grandeur. C'est par Sa grâce que les bonnes œuvres s'accomplissent, et par Son aide que ce travail a pu voir le jour.

Que la paix, les bénédictions et les salutations soient sur notre maître Mohammed, sceau des prophètes et des messagers, ainsi que sur sa famille et ses compagnons.

À mes chers parents,

Vous êtes ma couronne et ma source de force. À vous qui m'avez élevé dans les valeurs, la patience et l'amour du savoir, j'offre le fruit de mes efforts avec tout mon amour et ma profonde reconnaissance.

À mes deux grand-mères, paternelle et maternelle,

Vos prières sincères et votre affection ont illuminé mon chemin. Merci du fond du cœur.

À mes frères,

Vous êtes mon véritable soutien, mes compagnons fidèles dans cette vie. Merci pour votre appui constant et vos encouragements.

À mes oncles et tantes, du côté paternel comme maternel,

Merci pour votre présence bienveillante, vos paroles réconfortantes et vos prières sincères.

À toutes les personnes qui m'ont aimée, soutenue et encouragée, de près ou de loin,

Cette réussite est autant la vôtre que la mienne. Recevez toute ma gratitude et mon respect

ملخص

يُعدّ داء السكري من النوع الثاني، بحسب منظمة الصحة العالمية، الشكل الأكثر انتشارًا للسكري في العالم. ولا تزال السيطرة على هذا المرض تمثل تحديًا بسبب تعقيد آلياته المرضية الأساسية، مما يجعل تطوير علاجات فعّالة وأمنة أمرًا ضروريًا. ومن بين الاستراتيجيات العلاجية الواعدة تبرز مثبّطات الإنزيمات الهاضمة، ولا سيما إنزيم الألفا أميلاز البنكرياسي البشري. ومع ذلك، فإن الأدوية التقليدية مثل الأكاربوز ترتبط بآثار جانبية تحدّ من استخدامها لفترات طويلة، مما أدى إلى تزايد الاهتمام بالبدائل الطبيعية الأقل سمّية.

تهدف هذه الدراسة إلى التنبؤ بالقدرة المثبّطة لبعض المركبات الطبيعية المستخلصة من نبات البامية ضد هذا الإنزيم، باستخدام أدوات النمذجة الحاسوبية. وقد تضمنت المنهجية أربع خطوات رئيسية: إعداد الهياكل الجزيئية، تحليل خصائص الامتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي والسمية، الارتساء الجزيئي، وتحليل التفاعلات بين الإنزيم والمركبات. أظهرت النتائج أنه من بين 13 مركبًا جرى اختبارها، أظهر 8 منها طاقات ارتباط أقوى أو مشابهة لتلك الخاصة بالأكاربوز (-7.9) كيلو سعر حراري لكل مول. (وقد ساعد تحليل الامتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي والسمية على تصفية واختيار أكثر المركبات الواعدة. وأظهر مركب واحد على وجه الخصوص، وهو الإبيكاتيشين غالات، كلاً من قوة ارتباط عالية وخصائص جيدة من حيث الامتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي والسمية، دون سمية كبيرة أو تثبيط مهم للإنزيمات. وبالتالي، يُعتبر هذا المركب مرشحًا قويًا لتطوير علاجات نباتية مضادة للسكري. ومع ذلك، تظل هناك حاجة إلى إجراء تجارب إضافية في المختبر وعلى الكائنات الحية للتأكد من فعاليته وسلامته.

الكلمات المفتاحية: داء السكري من النوع الثاني، إنزيم ألفا أميلاز البنكرياسي، نبات البامية، مرّكبات طبيعية، الامتصاص،

التوزيع، الايض، السمية، الارتباط الجزيئي

Abstrat

Type 2 diabetes is, according to the World Health Organization, the most widespread form of diabetes globally. Managing this disease remains challenging due to the complexity of its underlying mechanisms, making the development of effective and safe treatments a pressing need. Among the promising therapeutic strategies is the inhibition of digestive enzymes, particularly human pancreatic alpha-amylase. However, conventional medications such as acarbose are associated with side effects that limit their prolonged use, which has led to growing interest in natural, less toxic alternatives. This study aims to predict the inhibitory potential of certain natural compounds extracted from *Abelmoschus esculentus* (okra) against this enzyme, using computational modeling tools. The methodology consisted of four main steps: preparation of molecular structures, analysis of absorption, distribution, metabolism, and toxicity (ADMT) profiles, molecular docking, and interaction analysis between the enzyme and ligands. The results showed that among the 13 compounds tested, 8 exhibited binding energies stronger than or comparable to that of acarbose (-7.9 kcal/mol). ADMT analysis was used to filter and retain only the most promising candidates. One compound in particular, epicatechin gallate, demonstrated both strong binding affinity and a favorable ADMT profile, without significant toxicity or inhibition of metabolic enzymes. This molecule is therefore considered a strong candidate for the development of plant-based antidiabetic therapies. Nonetheless, further experimental validation (in vitro and in vivo) is necessary.

Keywords: Type 2 diabetes, pancreatic α -amylase, *Abelmoschus esculentus* L, Molecular docking, ADMET

Résumé

Le diabète de type 2 est, selon l'Organisation mondiale de la santé, la forme la plus répandue du diabète dans le monde. Sa prise en charge demeure difficile en raison de la complexité de ses mécanismes physiopathologiques, ce qui rend nécessaire le développement de traitements efficaces et sûrs. Parmi les approches thérapeutiques prometteuses figure l'inhibition des enzymes digestives, en particulier l'alpha-amylase pancréatique humaine. Néanmoins, les médicaments classiques tels que l'acarbose présentent des effets secondaires qui limitent leur utilisation prolongée, d'où l'intérêt croissant pour des alternatives naturelles plus sûres et moins toxiques.

Cette étude vise à prédire l'effet inhibiteur de certains composés naturels extraits de la plante *Abelmoschus esculentus* (gombo) contre cette enzyme, en utilisant des outils de modélisation informatique. La méthodologie a été structurée en quatre étapes : la préparation des structures moléculaires, l'analyse des profils d'absorption, de distribution, de métabolisme et de toxicité, l'ancrage moléculaire, puis l'analyse des interactions enzyme-ligand.

Les résultats ont montré que, parmi les 13 composés testés, 8 présentent une énergie de liaison plus stable ou proche de celle de l'acarbose ($-7,9$ kcal/mol). L'analyse ADMT a permis de restreindre cette liste aux molécules les plus prometteuses. Un composé en particulier, l'épicatéchine gallate, a démontré à la fois une forte affinité de liaison et un profil ADMT favorable, sans toxicité significative ni inhibition enzymatique majeure. Ce composé représente ainsi un candidat potentiel pour le développement de nouveaux traitements antidiabétiques d'origine végétale. Néanmoins, des validations expérimentales *in vitro* et *in vivo* restent nécessaires.

Mots-clés : Diabète de type 2, α -amylase pancréatique, *Abelmoschus esculentus* L, Docking moléculaire, ADMT.

Table des Matières

INTRODUCTION.....	2
I. Informations générales sur le diabète	5
1. Définition du diabète.....	5
2. Classification du diabète sucré.....	5
3 .Épidémiologie et facteurs de risque	6
4. Diagnostic et traitement.....	7
II. L'α-amylase et ses implications métaboliques	7
1. Définition L'α-amylase :	8
2.Structure de l'α -amylase et mécanisme d'action sur l'amidon:	8
2.3.L'inhibition de l'alpha amylase comme stratégie antidiabétique :	9
2.3.1.Inhibiteurs synthétiques et naturels :	9
2.3.2.Effet sur la réduction de l'absorption du glucose :	10
III.Généralités sur la plante Gombo (Abelmoschus esculentus) :.....	10
1. Présentation générale.....	10
2. Classification botanique.....	11
3. Répartition géographique.....	11
4 .Description botanique.....	11
5. Cycle de vie et reproduction	12
6. Usages thérapeutiques.....	12
7. Composition chimique et propriétés bioactives.....	13
I.Les logiciels et les programmes utilisés :	16
1.1.chemsctch	16
2. Chemdraw professionnel	16
3. Discovery studio visualization 2021	16
4. Autodook tools 1.5.7	16
5. Autodook vina.....	16
II.Base de donnée et serveur web.....	16
1. Protein Data Bank (PDB)	16
2. Pubchem.....	17
3.Pre ADMET v2.0	17
III. Le docking moléculaire :.....	19
Résultats et Discussion	23
1. Étude ADMT des composés.....	23
2. Résultats du docking moléculaire	24

<i>CONCLUSION</i>	43
<i>Références bibliographiques</i>	44

Listes des figures

- Figure 1** : Représentation tridimensionnelle de la structure de l' α -amylase montrant ses trois domaines fonctionnels (A, B et C) et les résidus catalytiques (Asp197, Glu233 et Asp300) [23]..... 8
- Figure 2** : Représentation morphologique de la plante de gombo (*Abelmoschus esculentus*) : a. Feuilles, b. Fleur épanouie, c. Fruits, d. Graines matures[41].....11
- Figure 3** : Visualisation 2D (a) et 3D (b) des interaction hydrogène et hydrophobes de la gossypétine (GOS) avec l' α -amylase humaine.....28
- Figure 4** : Visualisation 2D (a) et 3D (b) des interactions hydrogène et hydrophobes de la l'épicatichine gallate (ECG) avec l' α -amylase humaine.....29
- Figure 5** : Visualisation 2D (a) et 3D (b) des interactions hydrogène et hydrophobes de la l'hibiscétine (HIB) avec l' α -amylase humaine.....30
- Figure 6** : Visualisation 2D (a) et 3D (b) des interactions hydrogène et hydrophobes de la catéchine (CAT) avec l' α -amylase humaine.31
- Figure 7** : Visualisation 2D (a) et 3D (b) des interactions hydrogène et hydrophobes de la quercétine (QCT) avec l' α -amylase humaine32
- Figure8**: Visualisation 2D (a) et 3D (b) des interactions hydrogène et hydrophobes de l'acide chlorogénique (ACH) avec les résidus actifs de l' α -amylase humaine.....33
- Figure 9**: Visualisation 2D (a) et 3D (b) des interactions hydrogène et hydrophobes de la procyanidine B1 (PB1) dans le site actif de l' α -amylase.....35
- Figure 10** : Visualisation 2D (a) et 3D (b) des interactions hydrogène et hydrophobes de l'isoquercitrine (ISO) avec l' α -amylase humaine.....36
- Figure 11** : Visualisation 2D (a) et 3D (b) des interactions hydrogène et hydrophobes de l'acide férulique (FER) avec les résidus de l' α -amylase.....37
- Figure 12** : Visualisation 2D (a) et 3D (b) des interactions hydrogène et hydrophobes de l'acide caféique (CAF) avec les résidus de l' α -amylase.....38
- Figure 13** : Visualisation 2D (a) et 3D (b) des interactions hydrogène et hydrophobes de l'acide gallique (GAL) avec les résidus de l' α -amylase39
- Figure 14** : Visualisation 2D (a) et 3D (b) des interactions hydrogène et hydrophobes de l'acide para-coumarique (PCA) avec les résidus de l' α -amylase.....40

Figure 15 : Visualisation 2D (a) et 3D (b) des interactions hydrogène et hydrophobes de l'acide protocatéchique (PCT) avec les résidus de l' α -amylase.....41

Listes des tableaux

Tableau 1 : Minéraux, vitamines et composés bioactifs présents dans le gombo, avec leurs fonctions biologiques principales dans l'organisme.....13

Tableau 2: Informations physico-chimiques des composés étudiés (formule brute, poids moléculaire, identifiant PubChem et structure 2D).....20

Tableau 3 : Paramètres ADMT des molécules sélectionnés.....23

Tableau 4 :Énergie d'affinité et types d'interactions (liaisons hydrogène et hydrophobes) entre les molécules du gombo et les acides aminés de l'enzyme α -amylase.....25

Liste d'abréviations

Abréviation	Terme complet
ACB	Acarbose
ACD/Labs	Advanced Chemistry Development Laboratories
ACH	Acide chlorogénique
ADMT	Absorption, Distribution, Métabolisme, Toxicité
ADT	AutoDock Tools
ADV	AutoDock Vina
Ala	Alanine
Arg	Arginine
Asp	Acide aspartique
BBB	Blood Brain Barrier
BG	Boîte de Grille
CAF	Acide caféique
CAT	Catéchine
Caco-2	Lignée cellulaire de carcinome colorectal humain
CYPs	Cytochrome P450
CYP2C19	Cytochrome P450 2C19
CYP2C9	Cytochrome P450 2C9
CYP2D6	Cytochrome P450 2D6
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4
DM	Docking Moléculaire
DSV	Discovery Studio Visualizer
DT1	Diabète de Type 1
DT2	Diabète de Type 2
ECG	Épicatéchine Gallate
FER	Acide férulique
GAL	Acide gallique
GLP-1	Glucagon-like peptide 1
Gln	Glutamine
Glu	Acide glutamique

GOS	Gossypétine
Gly	Glycine
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HERG	Human Ether-à-go-go-Related Gene
HIA	Human Intestinal Absorption
HIB	Hibiscétine
HIS	Histidine
HPA	Human Pancreatic Alpha-amylase
ISO	Isoquercitrine
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
KCNH2	Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily H Member 2
kcal/mol	Kilocalories par mole
LDL	Low-Density Lipoprotein
Leu	Leucine
mmCIF	Macromolecular Crystallographic Information File
MOL2	Molecular File Format v2
NAG	N-acetyl-D-glucosamine
PB1	Procyanidine B1
PCA	Acide para-coumarique
PCT	Acide protocatéchique
PDB	Protein Data Bank
PDBQTL	PDBQT Ligand (fichier ligand converti pour le docking)
PDBQT	Protein Data Bank with Partial charges and Atom Types
PPB	Plasma Protein Binding
PreADMET	Predictive ADMET server
QER	Quercétine
Thr	Thréonine
Trp	Tryptophane
Tyr	Tyrosine
α -amylase	Alpha-amylase humaine
2D	Deux dimensions
3D	Trois dimensions

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le diabète sucré de type 2 est une maladie métabolique chronique caractérisée par une hyperglycémie persistante due à une résistance à l'insuline ou à une sécrétion insuffisante de cette hormone [1]. Parmi les stratégies thérapeutiques envisagées pour réguler la glycémie postprandiale, l'inhibition de l'alpha-amylase, enzyme clé dans la dégradation de l'amidon en glucose, représente une approche prometteuse [2]. Les inhibiteurs de l'alpha-amylase ralentissent la digestion des glucides complexes, réduisant ainsi l'absorption rapide du glucose. Cependant, les inhibiteurs de synthèse, comme l'acarbose, peuvent provoquer des effets secondaires gastro-intestinaux [2]. Dans ce contexte, la recherche de molécules naturelles alternatives, issues de plantes médicinales, attire de plus en plus l'attention des chercheurs. Le gombo (*Abelmoschus esculentus*) est une plante connue pour ses propriétés médicinales, notamment antidiabétiques [3]. Elle est riche en composés bioactifs tels que les flavonoïdes, les polyphénols et les mucilages, dont plusieurs sont soupçonnés d'avoir un effet inhibiteur sur l'alpha-amylase [3]. Avec l'évolution des technologies informatiques, les études *in silico* (par modélisation moléculaire) sont devenues des outils puissants pour prédire et analyser les interactions entre les composés bioactifs et les cibles biologiques [2]. Ces approches permettent une exploration rapide, économique et éthique du potentiel inhibiteur des molécules, avant de passer aux expérimentations *in vitro* ou *in vivo*.

Dans ce travail, nous avons donc entrepris une étude *in silico* de l'inhibition de l'alpha-amylase par certains composés bioactifs du gombo, en utilisant des techniques de docking moléculaire, dans le but de prédire leur affinité de liaison avec l'enzyme, et d'identifier les interactions moléculaires susceptibles d'expliquer leur activité inhibitrice. Ce mémoire s'inscrit dans une perspective de valorisation des ressources naturelles et de contribution à la recherche de nouvelles alternatives thérapeutiques contre le diabète. Le diabète de type 2, en constante augmentation à l'échelle mondiale, représente un véritable problème de santé publique. Sa prise en charge repose essentiellement sur la régulation de la glycémie, notamment après les repas. L'alpha-amylase, enzyme digestive responsable de l'hydrolyse de l'amidon en sucres simples, joue un rôle central dans ce processus. L'inhibition de cette enzyme permet de ralentir l'absorption du glucose, contribuant ainsi à une meilleure régulation glycémique. Bien que plusieurs inhibiteurs synthétiques soient déjà utilisés leurs effets secondaires et leur coût poussent les chercheurs à explorer des alternatives naturelles, notamment issues des plantes médicinales. Le gombo (*Abelmoschus esculentus*), utilisé traditionnellement pour ses vertus médicinales, contient plusieurs composés bioactifs potentiellement capables d'interagir avec l'alpha-amylase. Toutefois, peu d'études ont été menées pour modéliser ces interactions à

l'échelle moléculaire, en particulier à l'aide d'outils in silico L'objectif principal de ce mémoire est d'étudier in silico l'effet inhibiteur potentiel de certains composés du gombo sur l'alpha-amylase humaine.

Le présent mémoire est structuré en trois parties principales, organisées comme suit :
La première partie constitue une partie bibliographique qui synthétise les concepts fondamentaux liés à cette étude. Elle débute par une présentation générale du diabète sucré, incluant sa classification, les critères diagnostiques ainsi que les stratégies thérapeutiques disponibles, avec un accent particulier sur le diabète de type 2. Par la suite, le rôle de l' α -amylase pancréatique dans le métabolisme du glucose est examiné, mettant en lumière son intérêt en tant que cible pharmacologique Enfin, les propriétés de la plante *Abelmoschus esculentus* (gombo) sont décrites, notamment sa classification botanique, ses caractéristiques morphologiques, sa composition en composés bioactifs, et ses usages traditionnels en médecine, en particulier dans le traitement du diabète.

La deuxième partie est consacrée à la méthodologie expérimentale. Elle détaille les approches in silico employées pour évaluer le potentiel inhibiteur des molécules issues du gombo vis-à-vis de l' α -amylase. Les logiciels utilisés, tels que AutoDock Vina, Discovery Studio et PreADMET, y sont décrits, de même que les étapes de préparation des ligands et de la protéine cible. Cette partie inclut également les paramètres retenus pour les prédictions pharmacocinétiques et toxicologiques, ainsi que les conditions du docking moléculaire.
La troisième et dernière partie présente les résultats obtenus à travers l'analyse ADMT et le docking moléculaire. Ces résultats sont interprétés et discutés en les comparant à ceux de la molécule de référence (l'acarbose). La discussion met en évidence les différences d'affinité de liaison, les profils ADMT ainsi que leur pertinence thérapeutique potentielle. Cette section s'achève par une conclusion qui résume les molécules les plus prometteuses et propose des perspectives de recherche, notamment la nécessité de validations expérimentales in vitro et in vivo.

Partie bibliographique

I. Informations générales sur le diabète

1. Définition du diabète

Le diabète sucré est défini comme un trouble endocrinien chronique, qui englobe un ensemble des maladies métaboliques caractérisées par une augmentation anormale du taux de glucose dans le sang. Cette anomalie, ou ce qu'on appelle l'hyperglycémie, est liée à un défaut de la sécrétion de l'insuline, de l'action de l'insuline ou l'association des deux [1]. Une hyperglycémie prolongée pendant plusieurs années peut avoir des répercussions néfastes sur le système nerveux, cardiaque, vasculaire, oculaire, rénale et d'autres systèmes métaboliques ou organes [4].

2. Classification du diabète sucré

Il est habituel de classer deux grands types de diabète : le diabète de type 1 et le diabète de type 2. Mais en plus à ces deux grands types, il existe d'autres catégories [4].

a. Diabète de type 1 (DT1) : On l'appelle aussi diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile, car cette forme de diabète se développe souvent chez l'enfant ou le jeune adulte et représente 5 à 10 % des cas de diabète. Il se caractérise par l'incapacité totale du pancréas à produire de l'insuline [5]. Les signes les plus évidents sont la polyurie et la polydipsie et une perte de poids [6]. Le DT1 est divisé en deux sous-types, le diabète de type 1 auto-immune et le diabète idiopathique :

- Le DT1 auto-immun (90 % des diabètes de type 1) est dû à la destruction des cellules β dans les îlots pancréatiques de Langerhans par un mécanisme auto-immun, qui s'est propagé plusieurs années avant l'apparition des symptômes cliniques. Cette destruction implique la production d'auto-anticorps contre les antigènes des cellules bêta [7].

L'interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux est à l'origine de ce processus.

- Le DT1 idiopathique plus rare (10 à 15 % des diabètes de type 1), il se développe en l'absence d'auto-anticorps. Les sujets atteints de cette forme de diabète sont susceptibles de présenter une acidocétose [8].

La seule option de traitement possible pour le DT1 est l'insulinothérapie, car l'insuline fait absolument défaut. Les hypoglycémifiants oraux n'ont aucune indication pour le traitement du DT1 [6].

b. Diabètes de type 2 (DT2) : Le diabète de type 2 souvent appelé à tort diabète de l'adulte résulterait primitivement d'un dysfonctionnement des cellules bêta produisant l'insuline, le tout associé à des causes d'insuline résistance. Les principaux paramètres induisant un diabète de type 2 sont l'obésité, la résistance à l'insuline et l'hyperlipémie. L'obésité diminue l'affinité de l'insuline vis-à-vis de ses récepteurs et réduit ses effets au niveau post-récepteur [9].

De manière générale, selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), les individus atteints de ce type de diabète ne sont pas dépendants de l'insuline exogène. Toutefois, ils peuvent en avoir besoin pour le contrôle de la glycémie plasmatique, si les autres ressources telles que la diète, l'activité physique ou les médicaments hypoglycémiant oraux ne donnent pas les résultats escomptés [10].

c. **Autres types de diabète** : En plus du diabète de type 1 et de type 2, il existe plusieurs formes moins courantes de diabète, qu'on regroupe souvent sous l'appellation « autres types de diabète ». Ces formes sont généralement liées à des causes spécifiques, génétiques ou médicamenteuses.

➤ **Diabète monogénique** Ce type rare de diabète est causé par des mutations génétiques affectant la fonction des cellules bêta du pancréas. Il inclut notamment : MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) : forme héréditaire apparaissant généralement avant 25 ans. NDM (Neonatal Diabetes Mellitus) : forme rare apparaissant dans les 6 premiers mois de vie [11].

➤ **Diabète secondaire** Ce diabète est la conséquence directe d'une autre pathologie ou d'un traitement médical. Il peut être causé par : Des maladies pancréatiques chroniques (pancréatite, cancer du pancréas) Certains traitements médicamenteux (corticoïdes, antipsychotiques, etc.) Des troubles endocriniens (syndrome de Cushing, acromégalie) [12].

3.Épidémiologie et facteurs de risque

a.Épidémiologie du diabète :

➤ **Statistiques mondiales** : Le DT2 c'est le plus répandues, il représente plus de 95 %, touchant 589 millions d'adultes en 2024, avec une hausse prévue à 853 millions d'ici 2050, surtout dans les pays à revenu faible ou intermédiaire comme d'Asie du Sud-Est, d'Afrique et du Moyen-Orient [13].

➤ **Situation en Algérie** : En 2025, le diabète touche jusqu'à 17,5 % des Algériens, avec près de 10 millions de cas. Il progresse chez les jeunes à cause de l'obésité

b. Facteurs de risque du diabète :

➤ **Surpoids et obésité** : Un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 25 kg/m² accroît le risque

➤ **Sédentarité** : Un manque d'activité physique régulière favorise l'apparition du diabète

➤ **Tabagisme** : Fumer augmente le risque de diabète de type 2 de 37 à 44 %

➤ **Hypertension artérielle** : Une pression artérielle élevée peut aggraver les complications du diabète

➤ **Alimentation déséquilibrée** : Un taux élevé de mauvais cholestérol (LDL) et de triglycérides est un facteur aggravant [14].

4. Diagnostic et traitement

a. Diagnostic du diabète :

Le diagnostic selon l'OMS repose sur la mesure de la glycémie à jeun, le test de tolérance au glucose et l'HbA1c. D'autres examens évaluent les complications et différencient les types de diabète [15].

• Traitement médicamenteux :

Le traitement du diabète (type 1 ou 2) repose sur l'équilibre alimentaire, l'activité physique régulière et des traitements médicaux : médicaments par voie orale ou injectable (notamment l'insuline). [16]

Traitement pharmacologique du diabète de type 1

Les personnes atteintes de diabète de type 1 ont besoin d'un traitement à l'insuline pour survivre [17]. Il existe différents types d'insuline en fonction du début de son effet, du moment de son intensité maximale et de sa durée [18] :

- a) Insuline à action rapide : l'action débute environ 15 minutes après l'injection, avec un pic à 1 heure et des effets pendant 2 à 4 heures.
- b) Insuline à action intermédiaire : son action débute entre 2 à 4 heures après l'injection, son pic est atteint en 4 à 12 heures, et elle est efficace pendant 12 à 18 heures.
- c) Insuline à action prolongée : elle atteint la circulation sanguine dans les quelques heures suivant l'injection ; son action dure 24 heures ou plus, sans pic. d) Combinaisons d'action intermédiaire ou longue avec action rapide.

Traitement pharmacologique du diabète de type 2

Le diabète de type 2 ne peut être traité que par des changements dans l'alimentation et du mode de vie. Lorsque les objectifs glycémiques ne sont pas atteints, il convient de débiter un traitement pharmacologique par la metformine, un médicament hypotenseur oral du groupe des biguanides [19]. Les recommandations françaises de la Haute Autorité de Santé définissent cette étape comme une « monothérapie [20] ». Selon ces recommandations, les praticiens doivent ajouter un autre médicament (« bithérapie ») si le patient n'atteint pas les objectifs glycémiques ; à ce stade, une association de metformine et de sulfonylurée est conseillée. Lorsque les taux glycémiques continuent d'augmenter, en plus de la metformine et des sulfonylurées, un médicament de troisième type est délivré. Il s'agit d'un hypoglycémiant oral (inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les gliptines, ou les glifozines), ou d'un médicament injectable (insuline ou Analogues du peptide de type glucagon-1 [GLP-1]). Dans la dernière étape, les patients sont traités avec une combinaison d'insuline à action intermédiaire ou longue et d'insuline à action rapide.

II. L' α -amylase et ses implications métaboliques

1. Définition L' α -amylase :

L' α -amylase (1,4-glucan-4-glucanohydrolase, EC 3.2.1.1) est une enzyme clé du système digestif sécrétée par les glandes pancréatiques et salivaires chez les mammifères. C'est une macromolécule appartenant à la classe des hydrolases qui catalyse l'étape initiale d'hydrolyse des liaisons α -1,4-glycosidiques dans l'amidon, le glycogène, et d'autres oligo et polysaccharides[21]

L'amylase est une enzyme produite par les glandes salivaires qui digère les molécules d'amidon pour donner un produit de décomposition comme le maltose, qui à son tour se décompose en deux molécules de glucose. L'amylase sert à la fois : une fonction endocrine et exocrine. Parmi les différents types d'enzymes amylase, une grande catégorie de l'enzyme est la α -amylase pancréatique. Ce sont essentiellement du calcium métalloenzymes, pour cette raison le calcium est un cofacteur important dans l'exécution de fonctions telles que la digestion de l'amidon[22]

2. Structure de l' α -amylase et mécanisme d'action sur l'amidon:

La famille des α -amylases partage trois domaines différents, observés dans tous les organismes, appelés domaines A, B et C[4]:

Le domaine central A, forme un tonneau (β/α) qui contient 8 feuillets β plissés, disposés en parallèle et 8 hélices α reliés. Il porte le site actif à la partie C-terminale des feuillets β . Le domaine B est formé d'une boucle de soixante-quatre résidus d'acide aminé reliant A- β 3 avec A- α β , et forme une sorte de « couvercle » au-dessus du site actif. Le domaine C est situé à l'extrémité de C-terminale et est connecté au domaine A, généralement exprimé sous forme de feuille β antiparallèle (Figure 1).

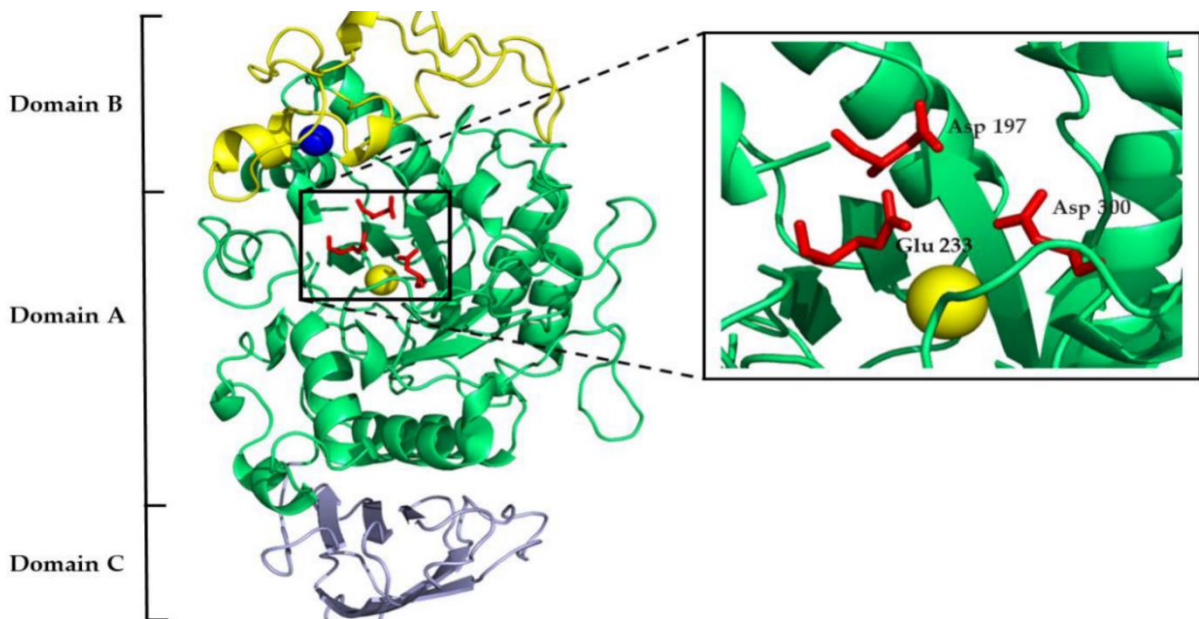


Figure 1 : Représentation tridimensionnelle de la structure de l' α -amylase montrant ses trois domaines fonctionnels (A, B et C) et les résidus catalytiques (Asp197, Glu233 et Asp300) [23] .

Le mode d'action d'alpha amylase peut se faire selon différentes façons, selon les conditions expérimentales telles que la température, pH et la taille et poids moléculaire [24].

Attaque aléatoire: l'hydrolyse de n'importe quelle liaison glucosidique $\alpha(1-4)$ à partir de l'extrémité réductrice provoque la formation du glucose, maltose et α -dextrine [25].

Attaque préférée: la préférence de certaines liaisons glucosidiques dans le substrat par l'alpha amylase [26].

Attaque multiple ou répétitive: l'enzyme déplace tout le long de la chaîne du substrat et hydrolyse les liaisons glucosidiques sans dissociation du substrat [27].

Mécanisme Uni-chaîne: l'enzyme dégrade chaîne par chaîne. L'enzyme forme un complexe actif avec un substrat, elle catalyse la réaction et ne renferme pas un autre complexe actif jusqu'à la dégradation totale de la première chaîne [28].

Mécanisme multi-chaîne: Dégradation des chaînes parallèlement [40].

Généralement les modalités d'action des enzymes dépendent de leur origine, elles hydrolysent les liaisons $\alpha(1-4)$ de l'amylose et l'amylopectine de l'amidon, à l'exclusion des liaisons terminales de ces chaînes. [29].

Rôle dans la digestion des sucres et impact sur la glycémie :

La α -amylase rompt les liaisons internes $\alpha(1,4)$ -glycosidiques de l'amidon en glucose et en maltose dans les organes digestifs [30].

L'alpha amylase se trouve dans les glandes salivaires tandis que l'alpha amylase pancréatique est sécrétée par le pancréas dans l'intestin grêle [31].

Cependant, le niveau de glucose dans le sang peut être déterminé par l'alpha amylase via une digestion croissante de l'amidon et des disaccharides [32].

2.3.L'inhibition de l'alpha amylase comme stratégie antidiabétique :

La régulation postprandiale de la glycémie est un enjeu crucial dans la gestion du diabète de type 2. Parmi les approches thérapeutiques développées, l'inhibition de l'alpha amylase, une enzyme digestive clé responsable de la dégradation de l'amidon en glucose, est particulièrement prometteuse. En ralentissant la digestion des glucides complexes, les inhibiteurs de l'alpha amylase permettent une absorption plus lente du glucose et une réduction des pics glycémiques après les repas.

2.3.1. Inhibiteurs synthétiques et naturels :

Inhibiteurs synthétiques de l'alpha amylase :

Parmi les médicaments utilisés en clinique, l'acarbose, le voglibose et le miglitol sont les plus connus. Ces molécules sont des inhibiteurs compétitifs de l'alpha amylase et de l'alpha-glucosidase, deux enzymes clés de la digestion des glucides. Leur efficacité dans le contrôle glycémique

postprandial a été démontrée, mais leur usage est souvent limité par des effets secondaires gastro-intestinaux tels que flatulences, douleurs abdominales et diarrhées .[33]

Inhibiteurs naturels :

Face aux limitations des inhibiteurs synthétiques, plusieurs extraits de plantes médicinales ont été étudiés pour leur capacité à inhiber l' α -amylase, avec l'avantage d'un profil de sécurité potentiellement plus favorable.

- **Orthosiphon stamineus** : Cet extrait, ainsi que son flavonoïde actif, la sinensétine, ont montré une inhibition significative de l' α -amylase, avec des valeurs d'IC₅₀ respectives de 36,70 mg/ml et 1,13 mg/ml, indiquant un potentiel antidiabétique intéressant .[34]
- **Salacia oblonga** : Son extrait aqueux inhibe l' α -amylase avec une IC₅₀ de 73,56 mg/ml, une activité attribuée à la présence de flavonoïdes, tanins et terpénoïdes .[35]
- **Withania frutescens** : Cette plante a montré une double inhibition de l' α -amylase et de l' α -glucosidase, accompagnée d'un effet antidiabétique in vivo sur des souris diabétiques induites par l'alloxane .[36]

D'autres sources naturelles comme: le thé vert (*Camellia sinensis*), la cannelle (*Cinnamomum verum*), le gombo (*Abelmoschus esculentus*), ou encore certains champignons médicinaux, présentent également des effets inhibiteurs sur l' α -amylase, grâce à des composés tels que les polyphénols, flavonoïdes, saponines ou alcaloïdes .[37]

Les inhibiteurs naturels offrent plusieurs avantages par rapport aux inhibiteurs synthétiques : une meilleure tolérance, un risque réduit d'effets secondaires et une richesse en composés bioactifs ayant des effets antioxydants, anti-inflammatoires et hypoglycémiant synergiques. Néanmoins, leur efficacité in vivo et leur stabilité pharmacocinétique nécessitent encore des études approfondies avant leur intégration dans des traitements standards.

2.3.2.Effet sur la réduction de l'absorption du glucose :

L'approche thérapeutique du traitement du Diabète Type 2 consiste à retarder l'absorption du glucose par l'inhibition d'enzymes (la α -glucosidase et la α -amylase) dans les organes digestifs[38]

L'inhibition de l' α -amylase ralentit la première étape de la dégradation de l'amidon, ce qui se traduit par une diminution du taux de glucose libéré dans la lumière intestinale. Par conséquent, l'absorption du glucose est retardée, entraînant une réduction significative de la glycémie postprandiale. Ce mécanisme est particulièrement utile dans la prise en charge du diabète de type 2, où les élévations brutales de la glycémie après les repas sont fréquentes et délétères à long terme.

III.Généralités sur la plante Gombo (*Abelmoschus esculentus*) :

1. Présentation générale

Le gombo (*Abelmoschus esculentus*) est une espèce de plante à fleurs tropicale appartenant à la famille des Malvaceae. Elle est originaire d'Afrique ou d'Inde .[39] [,riche en nutriments et composés bioactifs, utilisée comme légume et en médecine traditionnelle.[40]



Figure 2 : Représentation morphologique de la plante de gombo (*Abelmoschus esculentus*) : a. Feuilles, b. Fleur épanouie, c. Fruits, d. Graines mûres[41].

2. Classification botanique

Le gombo appartient à la famille des Malvacées, genre *Abelmoschus*, espèce *Abelmoschus esculentus* est connue en arabe **bamya** . La classification systématique est comme suit :

Règne : Plantae

Embranchement : Magnoliophyta

Classe : Magnoliopsida

Ordre : Malvales

Famille : Malvaceae

Genre : *Abelmoschus*

Espèce : *Abelmoschus esculentus* L. Moench.[42]

3. Répartition géographique

Les grands foyers de culture du gombo se localisent principalement en Asie du Sud-Est (Inde, Indonésie), en Amérique (Sud des Etats-Unis, Amérique latine), en Afrique et dans le bassin méditerranéen (Charrier, 1983).

4 .Description botanique

Tige : la tige peut atteindre une hauteur de 1,5 à plus de 3 m, on distingue deux groupes de variétés: les variétés à tiges courtes et celles à tiges longues.

Feuilles : Les feuilles du gombo, sont alternes et présentent un limbe généralement palmatilobé, Elles sont plus souvent de couleur verte et parfois marquées de rainures rouges

Fleurs : Le gombo, comme la plupart des Malvacées, a des fleurs hermaphrodites, axillaires, solitaires et de grandes dimensions. Les fleurs sont comparables et sont de couleur crème, jaune ou jaune or avec une coloration rouge à la base des cinq grands pétales libres.

Fruits : Le fruit de gombo (planche 1, photo C) est une capsule érigée, cylindrique, fusiforme, de section ronde ou anguleuse. Avec sa couleur variable (vert à rouge), il peut être légèrement rugueux ou épineux. Les fruits sont récoltés quelques jours après la floraison. En effet, le fruit atteint sa croissance maximale dès la première semaine. Au-delà, il se lignifie et devient impropre à la consommation.

Racines : Le système racinaire du gombo est pivotant avec de nombreuses racines secondaires. Il permet à la plante de se fixer profondément dans le sol et d'y puiser l'eau et les sels minéraux dont elle a besoin pour son développement.

Graines : De forme globuleuse à ovoïde, glabres ou duveteuses, les graines de gombo sont assez grosses et de couleur grise. Lorsque les graines sont conservées dans les meilleures conditions, elles peuvent garder leur pouvoir germinatif pendant plus de deux ans. [43]

5. Cycle de vie et reproduction

Le gombo est une Plante annuelle à fleurs hermaphrodites, pollinisée surtout par les insectes, avec un cycle de vie de 3 à 5 mois[44].

6. Usages thérapeutiques

7. Le gombo a des propriétés qui peuvent aider à réguler la glycémie et à améliorer la gestion du diabète de type 2. Plusieurs études ont révélé que le gombo pouvait être un complément efficace dans le contrôle du diabète. Voici comment :

-Régulation de la glycémie : Le gombo contient des fibres solubles et des antioxydants qui aident à réduire l'absorption des sucres dans l'intestin, contribuant ainsi à un meilleur contrôle de la glycémie.

-Propriétés hypoglycémiantes : Des études menées sur des animaux ont montré que le gombo pouvait avoir un effet hypoglycémiant, aidant à abaisser les niveaux de sucre dans le sang. Une étude menée en 2014 par Jayasri et al. a démontré que le gombo pouvait réduire significativement la glycémie chez les rats diabétiques.[45]

-Amélioration de la digestion et du transit intestinal : Le gombo est riche en fibres alimentaires, ce qui favorise une bonne digestion. Ces fibres aident à maintenir une fonction intestinale optimale et peuvent également contribuer à la gestion du poids, un facteur important dans le contrôle du diabète.[46]

-Réduction du cholestérol : Le gombo a montré des effets bénéfiques pour réduire les niveaux de cholestérol sanguin, un facteur souvent lié aux complications du diabète. Des études ont prouvé que la consommation régulière de gombo peut aider à diminuer les lipides sanguins et à améliorer la santé cardiovasculaire, ce qui est particulièrement important pour les personnes diabétiques, car elles sont souvent à risque de maladies cardiaques.[47]

-La richesse en Antioxydants :Le gombo est également une excellente source d'antioxydants comme la vitamine C, la vitamine E, et des flavonoïdes. Ces composants aident à combattre les radicaux libres et à réduire le stress oxydatif, ce qui est crucial pour prévenir les complications liées au diabète, comme les maladies cardiovasculaires.[48]

7. Composition chimique et propriétés bioactives

Le gombo contient des vitamines des minéraux ainsi que des métabolites primaires et secondaires avec leurs rôles biologiques comme indique dans le tableau suivants .

Tableau 1 : Minéraux, vitamines et composés bioactifs présents dans le gombo, avec leurs fonctions biologiques principales dans l’organisme

Catégorie	Nutriment / Composé	Rôle principal dans l’organisme
Minéraux	Manganèse	Cofacteur enzymatique, protection antioxydante
	Calcium	Santé des os/dents, coagulation, contraction musculaire
	Magnésium	Métabolisme énergétique, immunité, soutien os/muscles
	Fer	Transport de l’oxygène, formation des globules rouges
	Cuivre	Synthèse d’hémoglobine/collagène, activité antioxydante
Vitamines	Vitamine K	Coagulation sanguine, minéralisation osseuse
	Vitamine B2	Métabolisme énergétique, croissance, réparation tissulaire
	Vitamine B3	Production d’énergie, synthèse de l’ADN, croissance
	Vitamine B6	Métabolisme des protéines et lipides, neurotransmetteurs, système immunitaire
	Vitamine B9	Synthèse de l’ADN/ARN, division cellulaire, système nerveux et immunitaire

	Vitamine C	Antioxydant, santé osseuse/dentaire/ gencive, immunité, absorption du fer, cicatrisation.[[49]
Composés bioactifs	Polyphénols (quercétine, catéchines...)	Antioxydant, anti-inflammatoire, antidiabétique
	Flavonoïdes	Protection cardiovasculaire, antioxydant
	Polysaccharides (mucilage)	Hypoglycémiant, hypocholestérolémi ant, effet prébiotique
	Acides gras insaturés (oléique, linoléique)	Réduction du LDL, amélioration de la santé cardiovasculaire
	Fibres solubles	Régulation de la glycémie, réduction du cholestérol, amélioration du transit intestinal.[[3]

Partie expérimentale

I. Les logiciels et les programmes utilisés :

L'usage de logiciels de modélisation et d'analyse moléculaire constitue une étape clé des études in silico, permettant de visualiser les structures et d'explorer les interactions ligand-enzyme. Les logiciels et programmes utilisés sont présentés ci-après.

1.1. chemsctch

ChemSketch est un logiciel de dessin chimique permettant de créer, modifier et visualiser des structures en 2D et 3D. Il est facile à utiliser et connu aussi sous le nom ACD/Labs. Ce programme permet de calculer des propriétés moléculaires comme la masse moléculaire et l'indice de réfraction, avec une version gratuite pour un usage personnel [50].

2. Chemdraw professionnel

ChemDraw est un logiciel qui permet de dessiner des structures chimiques (molécules, ions...), de représenter des réactions chimiques avec des flèches et des conditions. Il peut calculer la masse moléculaire, donner la formule brute et le nom IUPAC. On peut aussi exporter les dessins vers Word, PowerPoint ou en image, et faire des schémas de montages de laboratoire [51;52].

3. Discovery studio visualization 2021

Discovery Studio Visualizer (DSV) est un logiciel utilisé pour étudier la forme et le comportement des molécules. Il permet de visualiser les structures en 2D et en 3D, d'analyser les interactions entre les récepteurs, les ligands, les protéines, etc. On peut aussi mesurer des distances, ajouter des liaisons et préparer des images [53].

4. Autodock tools 1.5.7

AutoDock Tools (ADT) est un logiciel qui prépare les molécules (protéines et ligands) pour étudier comment elles se fixent ensemble. Il permet aussi de définir une boîte de grille (Grid Box) c'est-à-dire une boîte virtuelle autour de la zone active de la protéine, afin de limiter l'espace où le ligand va être testé. ADT convertit ensuite les fichiers (comme PDB, MOL2) en format PDBQT, un format spécial utilisé par AutoDock Vina pour réaliser le calcul d'énergie de liaison[54].

5. Autodock vina

AutoDock Vina (ADV) est un outil informatique open source, destiné à la modélisation des interactions ligand-récepteur par docking moléculaire et criblage virtuel. Il permet d'estimer l'affinité de liaison entre une molécule (ligand) et sa cible (récepteur) en calculant l'énergie de liaison, exprimée en kilocalories par mole (kcal/mol). En général, plus cette valeur est faible et négative, plus l'interaction est stable et favorable. [55].

II. Base de donnée et serveur web

1. Protein Data Bank (PDB)

La Protein Data Bank (PDB) est une base de données qui contient les structures 3D des protéines. Les fichiers PDB sont disponibles surtout en format PDB, mais aussi en formats plus récents comme mmCIF et PDBML. Ces formats contiennent les informations nécessaires pour étudier la structure des protéines [56].

2. Pubchem

Est une base de données publique du NIH qui fournit des informations sur des millions de substances chimiques, incluant leurs structures, propriétés et activités biologiques. Elle est utilisée en découverte de médicaments, toxicologie, exposition chimique, métabolomique, et analyse des cibles biologiques [57].

3.Pre ADMET v2.0

PreADMET est un serveur en ligne à interface conviviale, utilisé pour accéder et analyser diverses propriétés des composés chimiques, et prédire rapidement les paramètres d'absorption, distribution, métabolisme, excrétion et toxicité (ADMET) d'un composé. Cela signifie son profil pharmacocinétique, en utilisant des descripteurs moléculaires ainsi que des modèles in vivo et in vitro, ce qui soutient les premières étapes de la découverte et du développement de [58]. L'étude pharmacocinétique étudie le parcours du médicament dans l'organisme après son administration [59]. Elle comprend quatre phases principales : l'absorption, la distribution, le métabolisme et la toxicité. Elle est essentielle pour comprendre comment le médicament agit, déterminer la dose appropriée pour obtenir l'effet thérapeutique attendu, connaître la vitesse et la durée de son action, et savoir s'il peut provoquer des effets secondaires ou interagir avec d'autres [60]. Dans ce contexte, nous avons utilisé le programme PreADMET v2.0 afin de prédire les propriétés pharmacocinétiques de nos composés. Les paramètres sélectionnés pour l'évaluation sont :

Absorption intestinale humaine (HIA): correspond au processus par lequel un composé administré par voie orale traverse la paroi intestinale pour arriver dans la circulation sanguine. Ce paramètre est important pour évaluer la biodisponibilité et l'efficacité d'un médicament [61].

Cytochrome P450 : Les cytochromes P450 (CYPs) sont des enzymes oxydoréductases contenant de l'hème, localisées principalement dans le foie. Elles jouent un rôle clé dans le métabolisme responsables métabolisme des médicaments et de divers composés exogènes tels que les polluants, les hormones, les vitamines et les substances procarcinogènes. Leurs rôles principaux sont Le métabolisme des médicaments L'activation ou l'inactivation de substances toxiques L'influence sur l'efficacité et la toxicité des médicaments Elles sont de plus de 75 % des réactions de métabolisme des médicaments, avec une implication majeure des isoformes CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6 [62].

Cancérogénicité chez la souris ou le rat (Mouse/Rat Carcinogenicity) : La cancérogénicité chez la souris ou le rat veut dire qu'une substance peut causer le cancer chez ces animaux pendant les tests. Cela aide à savoir si cette substance est dangereuse pour les humains. [63]

Le canal hERG (human Ether-à-go-go-Related Gene): produit par le gène KCNH2, est un canal qui permet le passage des ions potassium dans les cellules du cœur. Il aide le cœur à revenir à son état normal après chaque battement. Si un médicament ou une substance bloque ce canal, le retour à l'état normal devient plus lent, ce qui peut provoquer des troubles du rythme cardiaque. [64]

Perméabilité à travers les cellules Caco-2 (Caco-2 cell permeability) : L'évaluation de la perméabilité intestinale est une étape essentielle dans le développement des médicaments administrés par voie orale. Le test in vitro utilisant les cellules Caco-2, dérivées d'un adénocarcinome colorectal humain, est l'un des modèles les plus répandus pour simuler la barrière intestinale. Après différenciation, ces cellules forment un épithélium polarisé ressemblant à celui de l'intestin grêle, exprimant des enzymes digestives et des transporteurs actifs tels que la P-glycoprotéine, ce qui en fait un modèle fiable pour prédire l'absorption orale des médicaments et des composés bioactifs [65-66]

Perméabilité cutanée (Skin Permeability) : La perméabilité cutanée représente la capacité d'une substance (comme un médicament, un produit chimique ou cosmétique) à traverser les couches de la peau pour arriver à la circulation sanguine ou aux tissus sous la peau. La perméabilité augmente quand les molécules sont petites et non polaires, c'est-à-dire quand elles ont une nature proche de celle de la peau (hydrophobe) [67-68]

Perméabilité à la barrière hémato-encéphalique (Blood barrier Binding-BBB) : est une barrière anatomique située entre le sang et le cerveau. Elle est composée de cellules endothéliales reliées par des jonctions serrées, de pieds des prolongements astrocytaires, de la lame basale ou membrane basale et des péricytes. Son rôle principal est de protéger les cellules du système nerveux central des vaisseaux sanguins et de l'espace extracellulaire. Elle agit comme une protection de la circulation périphérique contre le liquide céphalo-rachidien [69]. Le passage de la barrière dépend de la nature et de la taille des molécules, celles inférieures à 400 Da et possédant moins de 8 à 10 liaisons hydrogène étant plus susceptibles de la traverser [70].

Liaison aux protéines plasmatiques (Plasma Protein Binding – PPB): La liaison réversible aux protéines plasmatiques signifie qu'une partie du médicament se fixe de manière faible et temporaire aux protéines présentes dans le sang, principalement à l'albumine. Plus la fraction libre du médicament (c'est-à-dire non liée aux protéines) est élevée, plus le médicament est

capable d'exercer son effet pharmacologique, car seule cette fraction est active et peut traverser les membranes cellulaires.[71 -72].

III. Le docking moléculaire :

(DM) est une procédure de simulation computationnelle qui modélise les meilleures orientations et conformations d'un ligand sur la surface d'une protéine (également appelée récepteur ou cible), et évalue la capacité de ces deux objets à se lier et à interagir ensemble [73]. Le DM implique la simulation des interactions non-covalentes entre un complexe ligand-protéine, afin de prédire la conformation et leur affinité de liaison. Nous avons réalisé un DM pour étudier la fonction principale de l'HPA avec des composés phénoliques et des flavonoïdes comme inhibiteurs potentiels afin d'identifier le mécanisme d'inhibition et les interactions impliquées.

Les 13 composés utilisés étaient : Gossypétine (GOS), Épicatechine Gallate (ECG), Hibiscétine (HIB), Quercétine (QER), Catéchine (CAT), Acide chlorogénique (ACH), Isoquercitrine (ISO), Procyanidine PB1 (PB1), Acide férulique (FER), Acide caféique (CAF), Acide gallique (GAL), Acide para-coumarique (PCA), et acide protocatéchiue (PCT). pour le docking moléculaire.

Initialement, la structure cristalline de l'alpha-amylase (PDB ID : 3BAJ) a été obtenue de la PDB, laquelle représente l'HPA ; elle contient une seule chaîne polypeptidique nommée (A) avec 496 acides aminés, et trois hétéroatomes : le 2-acétamido-2-désoxy-bêta-D-glucofuranose (NAG), l'ion nitrate (NO₃⁻) et l'ion calcium (Ca²⁺). Elle a été trouvée complexée avec le ligand acarbose, ce dernier ayant été défini comme contrôle positif pour la validation du docking de cette cible. Le DM a été défini comme un type de docking spécifique, conférant une flexibilité totale à l'inhibiteur et une flexibilité du site catalytique du récepteur. La préparation de la protéine se déroule en quatre étapes :

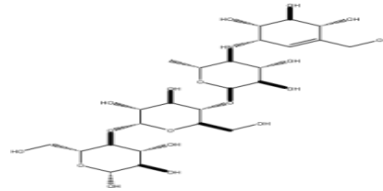
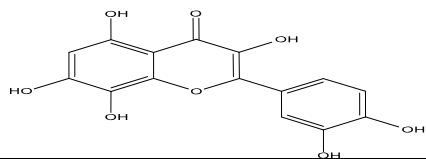
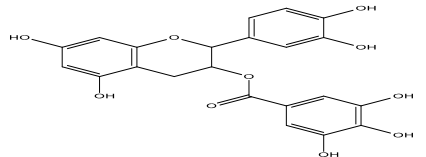
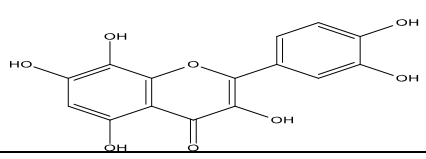
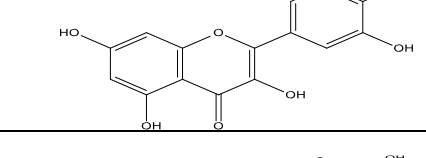
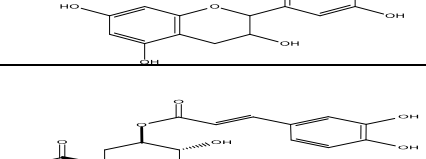
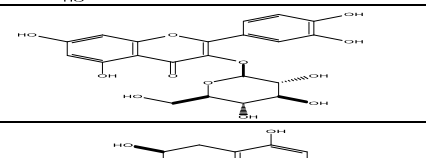
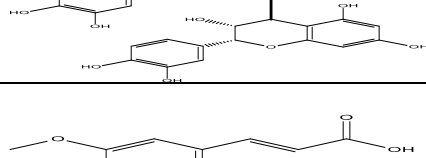
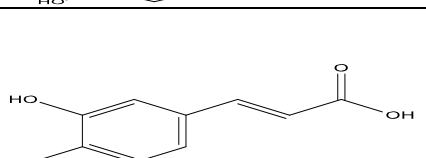


1-Suppression des substances inutiles : Cette première étape consiste à supprimer les molécules d'eau, les hétéroatomes, les ligands et les co-ligands, à l'exception de ceux requis dans le site actif.

2-Ajout d'hydrogènes polaires et de charges partielles : Cette étape a été réalisée à l'aide du programme ADT sur la structure de l'enzyme.

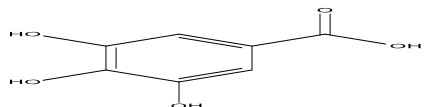
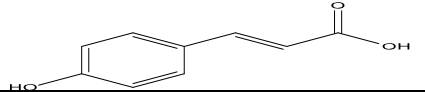
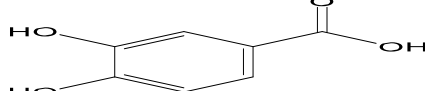
3-Réglage de la boîte de grille (BG) : Le réglage de la taille et du centre de la BG a été effectué à l'aide d'ADT. Le centre de la boîte est déterminé avec les valeurs (x=9.611, y=17.023 et z=41.176) et la taille (x=46, y=20 et z=32).

4-Exécution du DM : Après avoir défini la BG, nous avons réalisé le DM en utilisant l'ADV.

Tableau 2: Informations physico-chimiques des composés étudiés (formule brute, poids moléculaire, identifiant Pub Chem et structure 2D)

Composé	Formule brute	PubChem CID	Masse molaire (g/mol)	Structure 2D
Acarbose (ACB)	$C_{25}H_{43}NO_{18}$	41774	645.6	
Gossypétine (GOS)	$C_{21}H_{20}O_{11}$	5281643	432.38	
Épicatéchine Gallate (ECG)	$C_{22}H_{18}O_{10}$	72276	442.37	
Hibiscétine (HIB)	$C_{15}H_{10}O_7$	5281605	302.24	
Quercétine (QER)	$C_{15}H_{10}O_7$	5280343	302.24	
Catéchine (CAT)	$C_{15}H_{14}O_6$	9064	290.27	
Acide chlorogénique (ACH)	$C_{16}H_{18}O_9$	1794427	354.31	
Isoquercitrine (ISO)	$C_{21}H_{20}O_{12}$	5280804	464.38	
Procyanidine PB1 (PB1)	$C_{30}H_{26}O_{12}$	10212640	578.52	
Acide férulique (FER)	$C_{10}H_{10}O_4$	445858	194.18	
Acide caféique (CAF)	$C_9H_8O_4$	689043	180.16	

PARTIE EXPERIMENTALE

Acide gallique (GAL)	$C_7H_6O_5$	370	170.12	
Acide para-coumarique (PCA)	$C_9H_8O_3$	637542	164.16	
Acide protocatéchique (PCT)	$C_7H_8O_4$	72	152.15	

Résultats et discussions

Résultats et Discussion

1. Étude ADMT des composés

En se basant sur une analyse approfondie des paramètres ADMT prédits par modélisation in silico, les propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques de plusieurs composés naturels ont été évaluées et comparées à celles de l’acarbose, dans le but d’identifier leur potentiel thérapeutique dans le traitement du diabète.

Pour cette étude, huit molécules ont été soigneusement sélectionnées parmi un ensemble plus large, sur la base de leur énergie de liaison plus stable que celle de l’acarbose. Les résultats détaillés de cette analyse sont présentés dans le tableau ci-joint, offrant une vue d’ensemble comparative des profils ADMT de chaque composé retenu.

Tableau 3 : Paramètres ADMT des molécules sélectionnés

Pharmacocinétique	PB1	ISO	QER	CAT	HIB	GOS	ECG	CGA	ACB (control)
Absorption									
Caco-2 cell permeability (nm/sec) > 20	13.67	4.48	3.41	0.65	3.66	5.20	12.04	18.71	8.17
Human intestinal absorption (HIA %) 80 to 100 %	19.51	11.77	63.48	66.70	20.97	40.95	20.71	20.42	0.00
Distribution									
Blood-brain barrier penetration (C.brain/C.blood) > 2 cross the blood-brain barrier easily	0.06	0.03	0.17	0.39	0.07	0.10	0.08	0.03	0.02*
Plasma protein binding (%) 80 to 100 % is considered high, 50 to 80 % (moderate), < 50 % (low)	100.00	58.15	93.23	100.00	99.32	96.48	100.00	41.96	0.00
Skin permeability (logKp, cm/hour) < -2.5 considered high permeable	-3.53	-4.71	-4.43	1.84	-4.59	-4.51	4.66	-3.89	-5.00*
Metabolism									
Cytochrome P450 2C19 inhibition	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	inhibitor	Non
Cytochrome P450 2C9 inhibition	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	inhibitor	Non
Cytochrome P450 2D6 inhibition	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Inhibitor
Cytochrome P450 2D6 substrate	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Weakly
Cytochrome P450 3A4 inhibition	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Non	Inhibitor	inhibitor
Cytochrome P450 3A4 substrate	Substrate	Weakly	Non	Weakly	Non	Non	Weakly	Weakly	Substrate
Toxicity									
HERG_inhibition	ambiguous	high_risk	medium_risk	medium_risk	low_risk	low_risk	high_risk	medium_risk	ambiguous
Carcinogenicity (Mouse)	negative	negative	negative	negative	negative	negative	negative	positive	negative
Carcinogenicity (Rat)	positive	negative	positive	negative	positive	positive	positive	negative	negative

Dans le cadre de l’absorption selon le modèle Caco-2, tous les composés étudiés présentent une perméabilité intestinale inférieure à 20 nm/sec, ce qui traduit une absorption orale globalement faible. Toutefois, certaines molécules comme PB1 (13,67 nm/sec) et ECG (12,04 nm/sec) ont montré des valeurs supérieures à celle de l’acarbose (8,17 nm/sec), suggérant un passage intestinal relativement plus favorable. Concernant l’absorption intestinale humaine

(HIA), aucune molécule n'a atteint le seuil optimal de 80 %, mais toutes ont dépassé largement l'acarbose, dont l'absorption est totalement nulle (0,00 %), ce qui indique un potentiel d'absorption supérieur malgré des limitations.

Dans le cadre distribution. Tous les composés présentent une faible capacité à traverser la barrière hématoencéphalique, ce qui est considéré comme bénéfique dans le contexte du traitement du diabète, en limitant les effets secondaires au niveau du système nerveux central. Quant à la liaison aux protéines plasmatiques, PB1, CAT et ECG affichent une liaison maximale (100 %), ce qui signifie qu'ils sont entièrement liés dans le plasma et donc non libres pour atteindre leur cible, ce qui réduit leur efficacité thérapeutique. À l'inverse, CGA (41,96 %) montre une liaison faible, ce qui le rend plus disponible sous forme libre et donc potentiellement plus actif, tandis que ISO présente une liaison modérée. En comparaison, l'acarbose ne montre aucune liaison (0 %), ce qui lui confère une biodisponibilité totale, bien qu'il puisse être plus rapidement métabolisé.

Concernant le métabolisme, la majorité des composés naturels inhibent les enzymes CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4, à l'exception notable d'ECG, qui n'inhibe pas CYP3A4, ce qui réduit le risque d'interactions médicamenteuses. L'acarbose, quant à lui, inhibe CYP2D6 et CYP3A4 mais n'a aucun effet sur CYP2C19 et CYP2C9.

Du point de vue du rôle de substrat, PB1 et l'acarbose sont directement métabolisés par CYP3A4, tandis que ISO, CAT, ECG et CGA sont faiblement substrats. Le composé GOS n'est pas un substrat de cette enzyme, ce qui constitue un avantage en termes de sécurité métabolique.

Sur le plan toxicologique, ISO présente un risque élevé d'inhibition du canal HERG, associé à des troubles cardiaques potentiels, tandis que CAT et QER montrent un effet modéré. À l'inverse, GOS et HIB se distinguent par une toxicité cardiaque très faible. En ce qui concerne la cancérogénicité, tous les composés sont non cancérogènes chez la souris sauf CGA, tandis que chez le rat, PB1, ECG, GOS, HIB et QER ont présenté un potentiel cancérogène. L'acarbose reste négatif dans les deux modèles animaux, confirmant son profil de sécurité élevé.

En résumé, malgré une absorption orale limitée, les composés naturels analysés présentent des caractéristiques pharmacocinétiques et toxicologiques globalement favorables, surpassant l'acarbose sur plusieurs aspects. Des molécules comme ECG et GOS se démarquent par leur équilibre entre efficacité, biodisponibilité, sécurité et faible interaction métabolique, ce qui en fait des candidats très prometteurs pour le développement de nouvelles thérapies antidiabétiques, sous réserve de validations expérimentales complémentaires.

2. Résultats du docking moléculaire

En se basant sur l'énergie de liaison (kcal/mol), les composés ont été classés en trois groupes selon leur stabilité par rapport à l'acarbose (-7,9 kcal/mol) plus stables que l'acarbose ,proches de l'énergie de l'acarbose,moins stables que l'acarbose. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous

Tableau4.Énergie d'affinité et types d'interactions (liaisons hydrogène et hydrophobes) entre les molécules du gombo et les acides aminés de l'enzyme α -amylase

Molécule	Énergie (kcal/mol)	Les acides aminés impliqués	Les liaisons hydrogène avec distances (Å)	Liaison hydrophobe
Gossypétin	-9.2	Gln63, Arg195, Trp59, Tyr62, Asp197	Asp197 (2.08, 2.95), Gln63 (2.95)	Pi-Pi Stacked
Epicatechin Gallate	-9.2	Asp300, Arg195, His305, Asp197, Tyr62, Trp59, Gln63	Asp300 (2.22, 2.38), Arg195 (2.01), His305 (1.81)	Pi-Anion Pi-Pi Stacked
Hibiscetin	-9.0	Tyr62 Trp59	Aucune	Pi-Pi Stacked
Quercetin	-8.7	Trp59 Asp300 His305, Glu233, Asp197, Arg195, His299	His305 (2.34, 2.60), Glu233 (2.74), Asp197 (2.35), Arg195 (2.55), His299 (2.77)	Pi-Pi Stacked Pi-Anion
Catechine	-8.7	Glu233, Arg195, Asp197, Asp300, Trp59	Glu233 (2.49), Arg195 (2.55), Asp197 (1.86)	Pi-Anion Pi-Pi Stacked
Acide chlorogénique	-8.1	Tyr62, Asp197, Arg195, His299, Gln63, Tyr163	Asp197 (1.96), Arg195 (2.60), His299 (2.38), Gln63 (2.34, 2.15), Tyr163 (2.38)	Pi-Pi Stacked
Isoquercitrin	-8.0	Trp59, Glu233, Asp300, Thr163, Arg195, Leu165	Asp300 (2.77), Trp59 (2.15), Thr163 (2.70)	Pi-Pi shaped Pi-Sigma
Procyanidine PB1	-8.0	Tyr151, His305, Leu162, Thr163, Gly306	Tyr151 (2.34), His305 (1.85)	Pi-Sigma Pi-Pi Stacked Pi-Alkyl
Acide cafeique	-6.8	Tyr62 Asp197 Gln63 His299 Arg195	Arg195 Gln63 His299	Pi-Pi Stacked
Acide gallique	-6.1	Asp300 Glu233 Ala198 Tyr62	Asp300 Asp197 Tyr62	Pi-Alkyl

		Asp197		
Acide protocatéchique	-5.7	His299 Arg195 Tyr62 His101 Asp197 Ala198	His299 (2.46) Tyr62 (2.81) His101(2.89) Asp197 (2.54)	Pi-Pi Stacked Pi-Anion Pi-Alkyl
Acide para coumarique	-6.7	Tyr62 His305 His299 Arg195	Arg195 (2.30) His299 (2.35)	Pi-Pi Stacked
Acide féuilique	-6.4	Tyr62 Ala198 Arg195 His299 Asp300	Asp300 (2.99) His299 (2.88)	Pi-Pi Stacked Alkyl

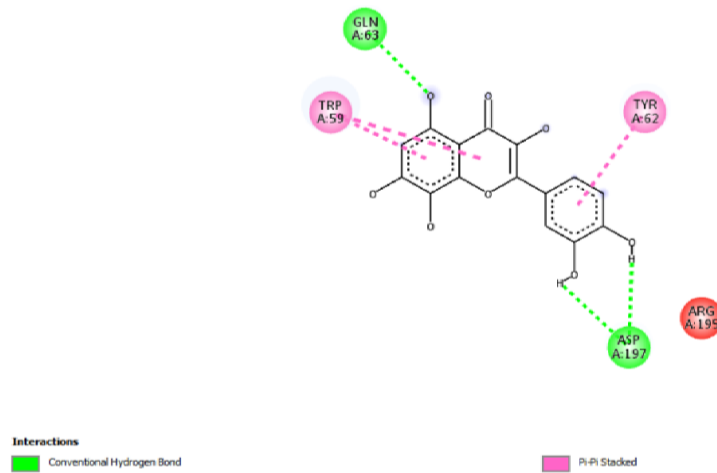
Les composés plus stables que l'acarbose, avec une énergie comprise entre $-9,2$ et $-8,2$ kcal/mol, sont : GOS, ECG, HIB, CAT et QER. Ces composés appartiennent à différentes familles chimiques : flavonoïdes hydroxylés ou aglycones (GOS, HIB, QER), flavanol (CAT) et polyphénol (ECG). Ils sont de puissants inhibiteurs grâce à leur structure chimique particulière, riche en groupes hydroxyles et en cycles aromatiques, ce qui leur permet de former des liaisons hydrogène très fortes et stables (inférieures à $2,0$ Å). Ils présentent également de fortes interactions hydrophobes, telles que les empilements Pi-Pi stacked, Pi-Alkyl, Pi-Pi-anion ou Pi-Sigma.

Par exemple, l'ECG forme une liaison hydrogène très courte ($1,81$ Å) et une forte interaction Pi-Pi stacked avec le Trp59 (Figure 4). Le composé CAT crée aussi des liaisons hydrogène courtes et stables ($1,86$ Å) (Figure 6). Le GOS présente une énergie de liaison élevée ($-9,2$ kcal/mol) grâce à de multiples liaisons hydrogène et à des interactions de soutien, comme Pi-Pi stacked et Pi-Alkyl (Figure 3).

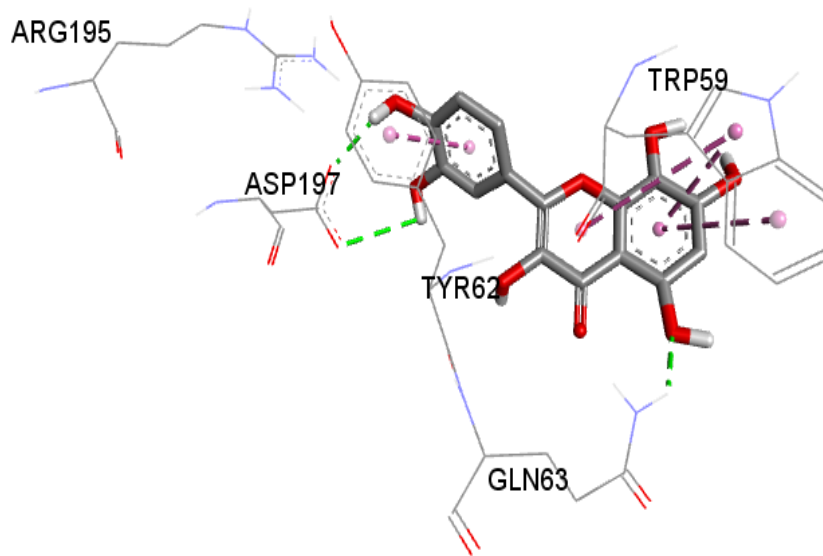
Même si le composé HIB ne forme pas de liaisons hydrogène, ses fortes interactions hydrophobes de type Pi-Pi stacked contribuent significativement à sa stabilité (Figure 5). Le composé QER montre également un profil d'interaction intéressant, combinant des liaisons hydrogène et des interactions hydrophobes (Figure 7). Ces composés présentent donc une forte capacité d'inhibition et une grande stabilité, en raison de leur structure chimique riche en

groupes hydroxyles et en cycles aromatiques, ce qui leur permet d'établir des liaisons fortes et stables, soit par des liaisons hydrogène courtes (comme pour ECG, CAT et GOS), soit par des interactions hydrophobes puissantes de type Pi-Pi stacked (comme dans le cas de HIB).

La figure ci-dessous présente, pour chaque ligand, les interactions hydrogène et hydrophobes avec les résidus actifs, accompagnées de leurs structures 3D et 2D après le docking

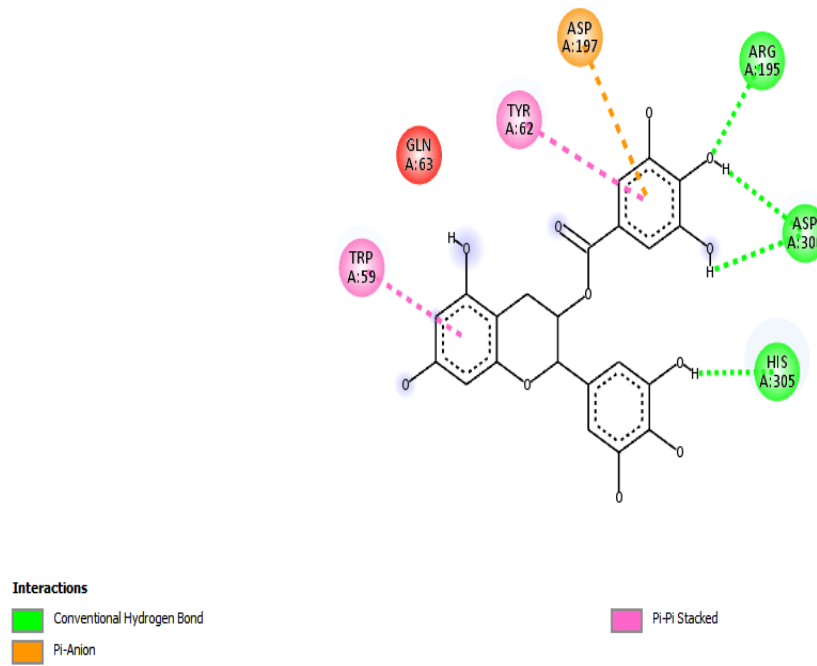


2D (a)

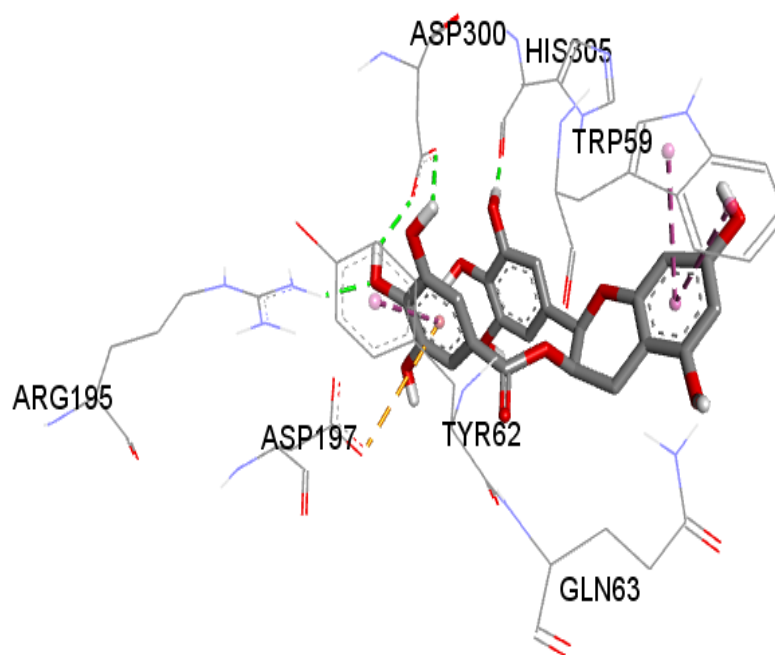


3D (b)

Figure 3 : Visualisation 2D (a) et 3D (b) des interaction hydrogène et hydrophobes de la gossypétine (GOS) avec l' α -amylase humaine

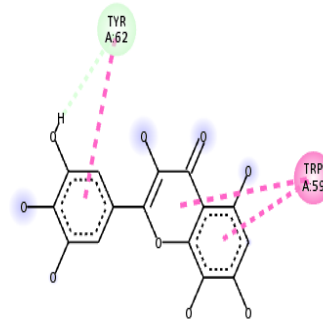


2D (a)



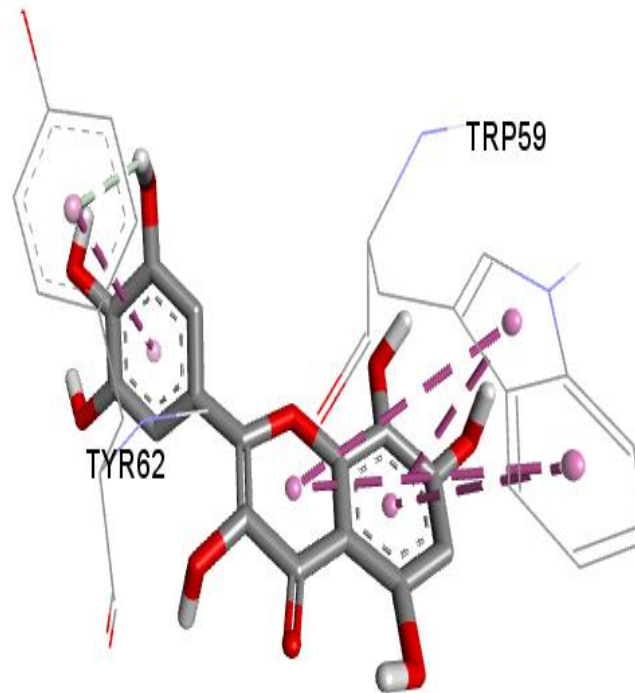
3D (b)

Figure 4 : Visualisation 2D (a) et 3D (b) des interaction hydrogène et hydrophobes de la l'épicatechine gallate (ECG) avec l' α -amylase humaine



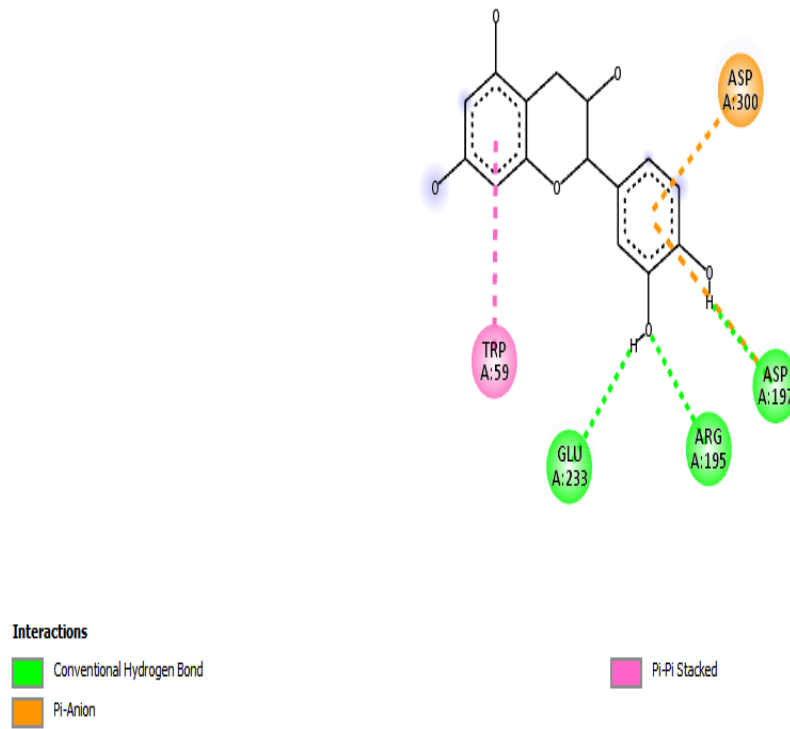
Interactions
■ Pi-Donor Hydrogen Bond
■ Pi-Pi Stacked

2D (a)

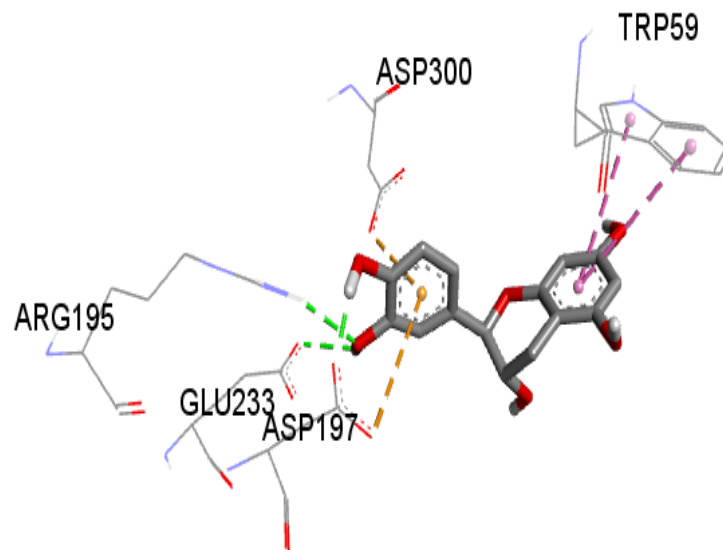


3D (b)

Figure5 : Visualisation 2D (a) et 3D (b) des interaction hydrogène et hydrophobes de la l'hibiscétine (HIB) avec l' α -amylase humaine

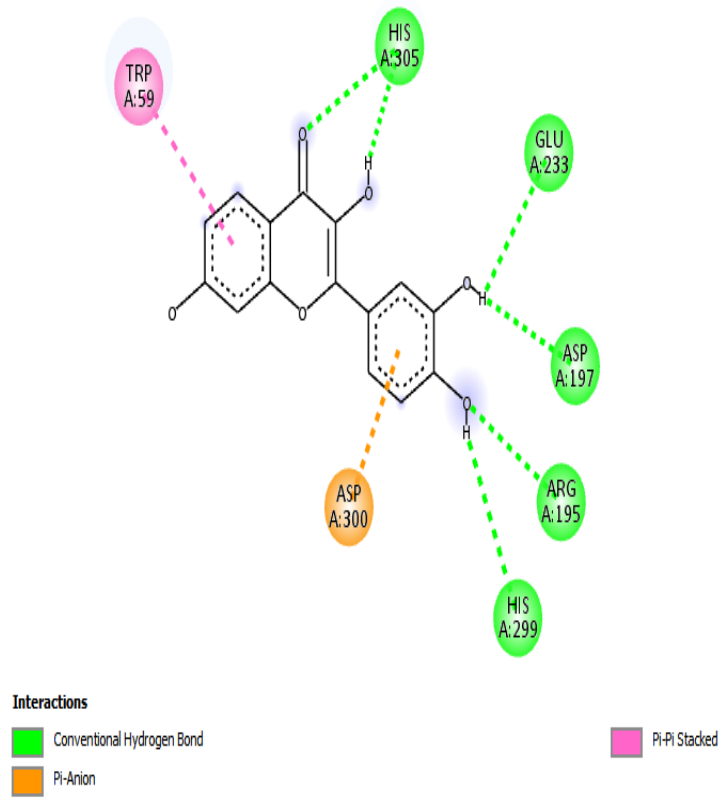


2D (a)

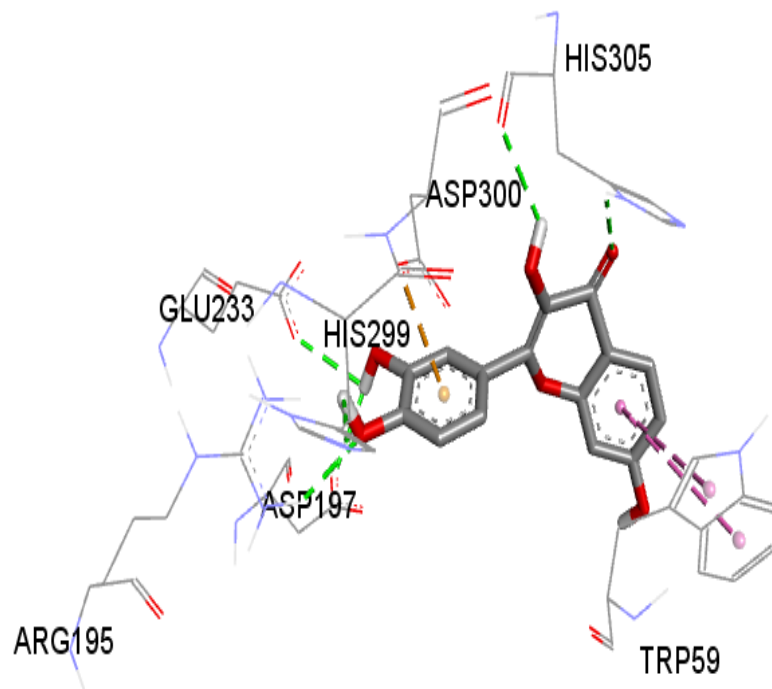


3D (b)

Figure 6: Visualisation 2D (a) et 3D (b) des interaction hydrogène et hydrophobes de la catéchine (CAT) avec l' α -amylase humaine



2D (a)



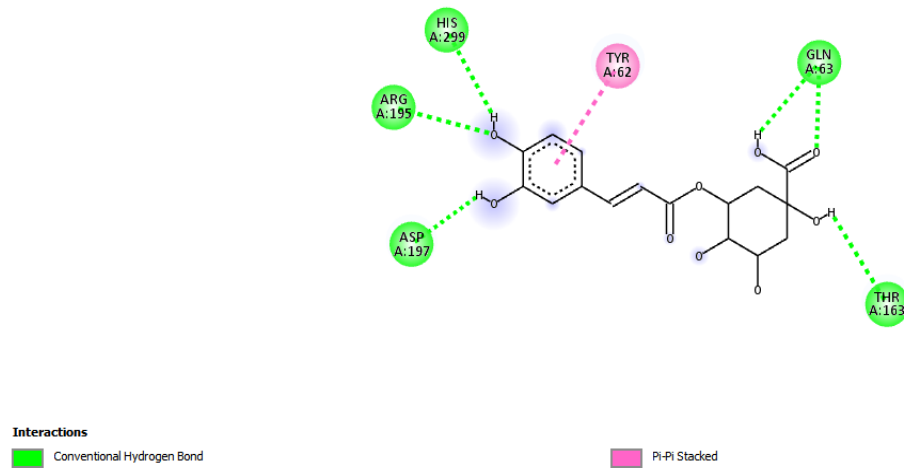
3D (b)

Figure7 : Visualisation 2D (a) et 3D (b) des interaction hydrogène et hydrophobes de la quercétine (QER) avec l' α -amylase humaine

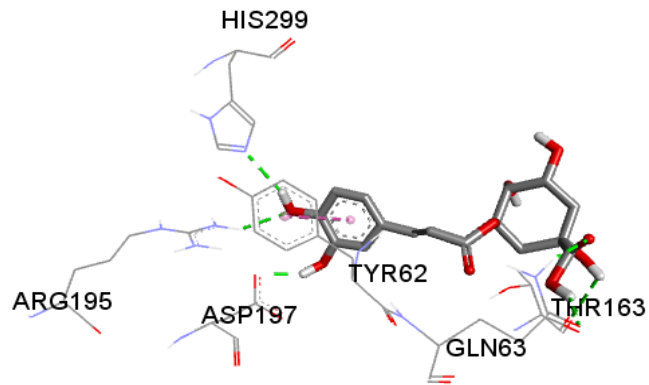
Les composés dont l'énergie est proche de celle de l'acarbose, entre $[-8,1$ et $-7,9]$ kcal/mol, sont : ACH, PB1 et ISO. Ces composés présentent des énergies de liaison très proches de celle de l'acarbose ($-7,9$ kcal/mol). Cependant, ils montrent souvent un profil d'interaction plus diversifié et plus efficace.

Par exemple, l'ACH forme plusieurs liaisons hydrogène courtes avec Asp197 (1,96 Å), His299 (2,38 Å), Gln63 (2,15–2,34 Å) et Arg195 (2,60 Å), en plus d'une interaction hydrophobe de type Pi-Pi stacked avec Tyr62 (Figure 8). Le composé PB1 montre des liaisons fortes avec His305 (1,85 Å) et Tyr151 (2,34 Å), ainsi que des interactions Pi-Pi stacked (avec His305), Pi-Alkyl (avec Leu162) et Pi-Sigma (avec Thr163) (Figure 9). Enfin, ISO interagit avec plusieurs acides aminés clés via des liaisons hydrogène impliquant Trp59, Glu233, Asp300 et Thr163, ce qui lui confère une bonne stabilité au sein du site actif (Figure 10).

Ainsi, la diversité et la stabilité de ces interactions peuvent expliquer le potentiel inhibiteur de ces composés, malgré une énergie de liaison proche de celle de l'acarbose. Cela est bien illustré par les représentations 3D et 2D figurant ci-dessous (Figures 8 à 10).



2D (a)



3D (a)

Figure8: Visualisation 2D (a) et 3D (b) des interactions hydrogène et hydrophobes de l'acide chlorogénique (ACH) avec les résidus actifs de l' α -amylase humaine.

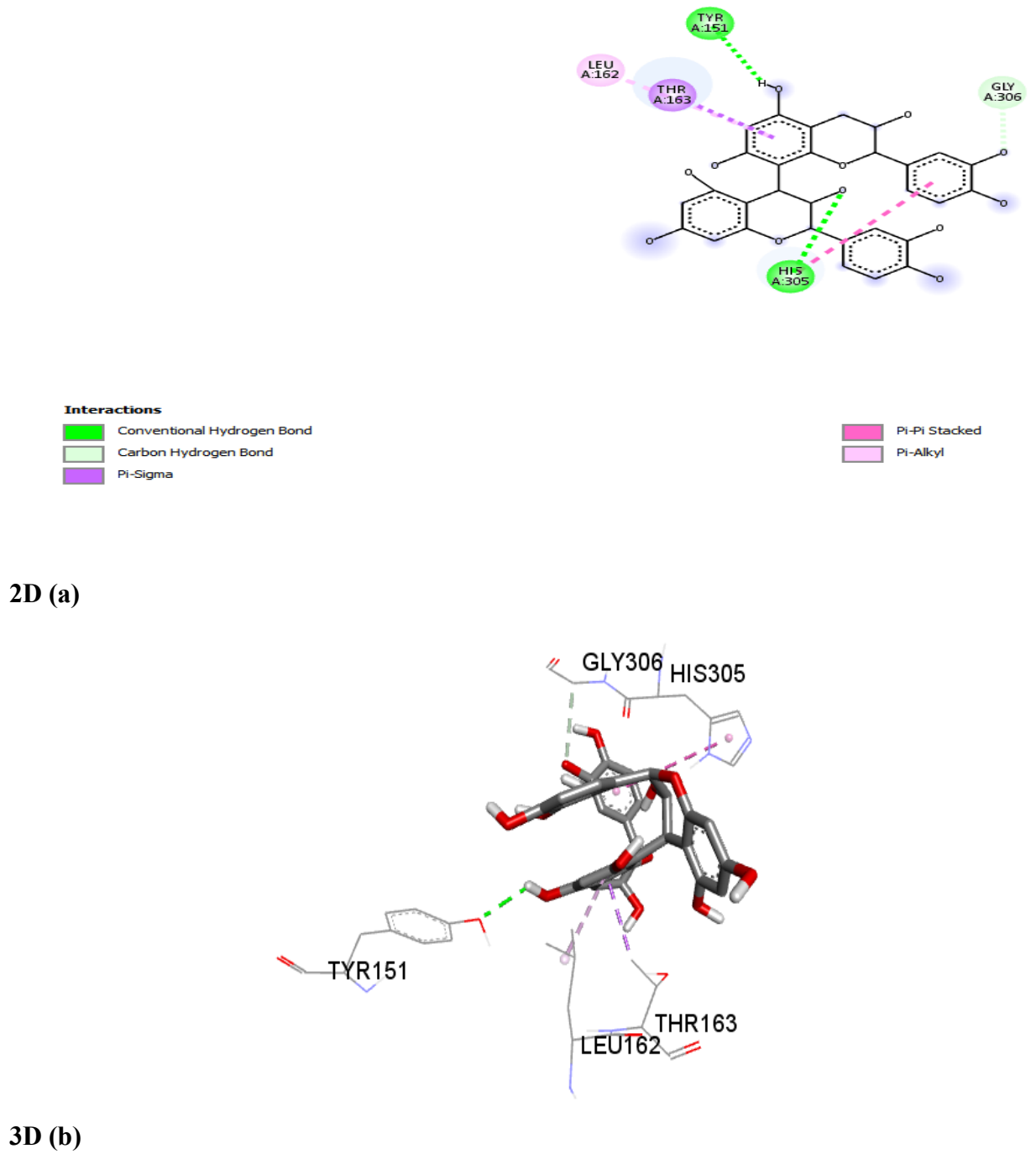


Figure 9: Visualisation 2D (a) et 3D (b) des interactions hydrogène et hydrophobes de la procyanidine B1 (PB1) dans le site actif de l' α -amylase.

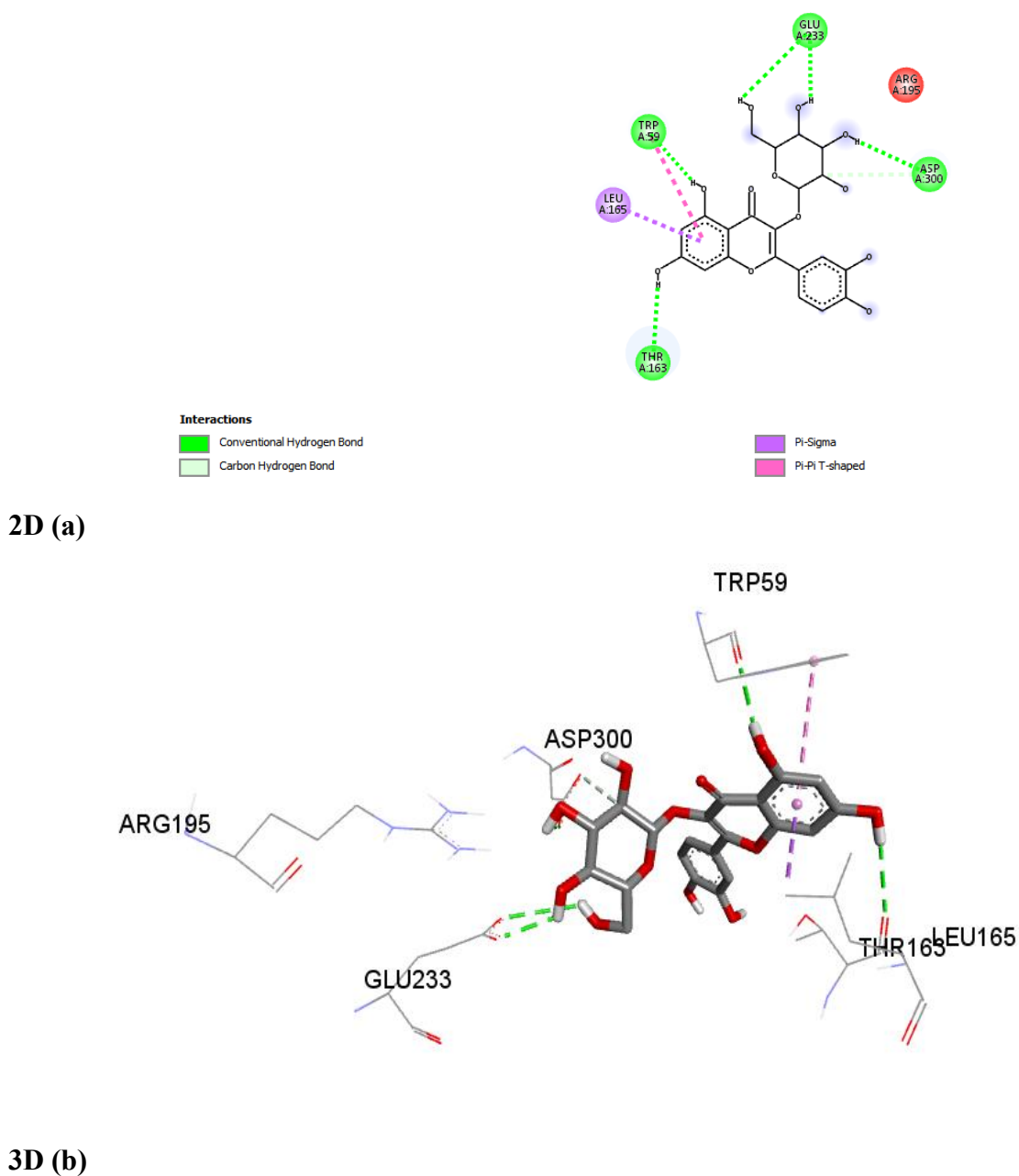


Figure 10 : Visualisation 2D (a) et 3D (b) des interactions hydrogène et hydrophobes de l'isoquercitrine (ISO) avec l' α -amylase humaine.

L'acarbose [-6.8 à -5.7] certains composés tels que l'acide férulique (**Figure 11**), l'acide caféique (**Figure 12**), l'acide gallique (**Figure 13**), l'acide para-coumarique (**Figure 14**) et l'acide protocatéchique (**Figure 15**) présentent une affinité de liaison significativement plus faible, comme le montre le docking moléculaire. Cette faible affinité est liée à une énergie de

liaison moins négative, ce qui reflète une interaction thermodynamiquement moins stable avec le site actif de l'enzyme. De plus, les liaisons hydrogène observées sont souvent longues, dépassant 2,5 Å, comme celles de l'acide gallique (2,86 Å avec Asp197, 2,73 Å avec Tyr62), ou peu nombreuses, comme chez l'acide férulique. En outre, bien que ces composés puissent former des interactions hydrophobes telles que Pi-Pi Stacked (Tyr62), Pi-Alkyl (Ala198) ou Pi-Anion (Asp197), ces liaisons sont moins fréquentes comparées à celles observées avec les composés plus actifs. Structuellement, ces composés sont également plus simples que l'acarbose ou les flavonoïdes polyhydroxylés comme RUT ou ECG. Ils contiennent un nombre limité de groupes fonctionnels polaires tels que -OH ou -COOH, ce qui réduit leur capacité à établir des liaisons fortes avec les résidus actifs. Cette combinaison de paramètres énergie de liaison, distance et type des interactions, ainsi que la structure chimique explique leur faible potentiel inhibiteur, comme montré dans la figure ci-dessous (**Figures 11 à 15**).

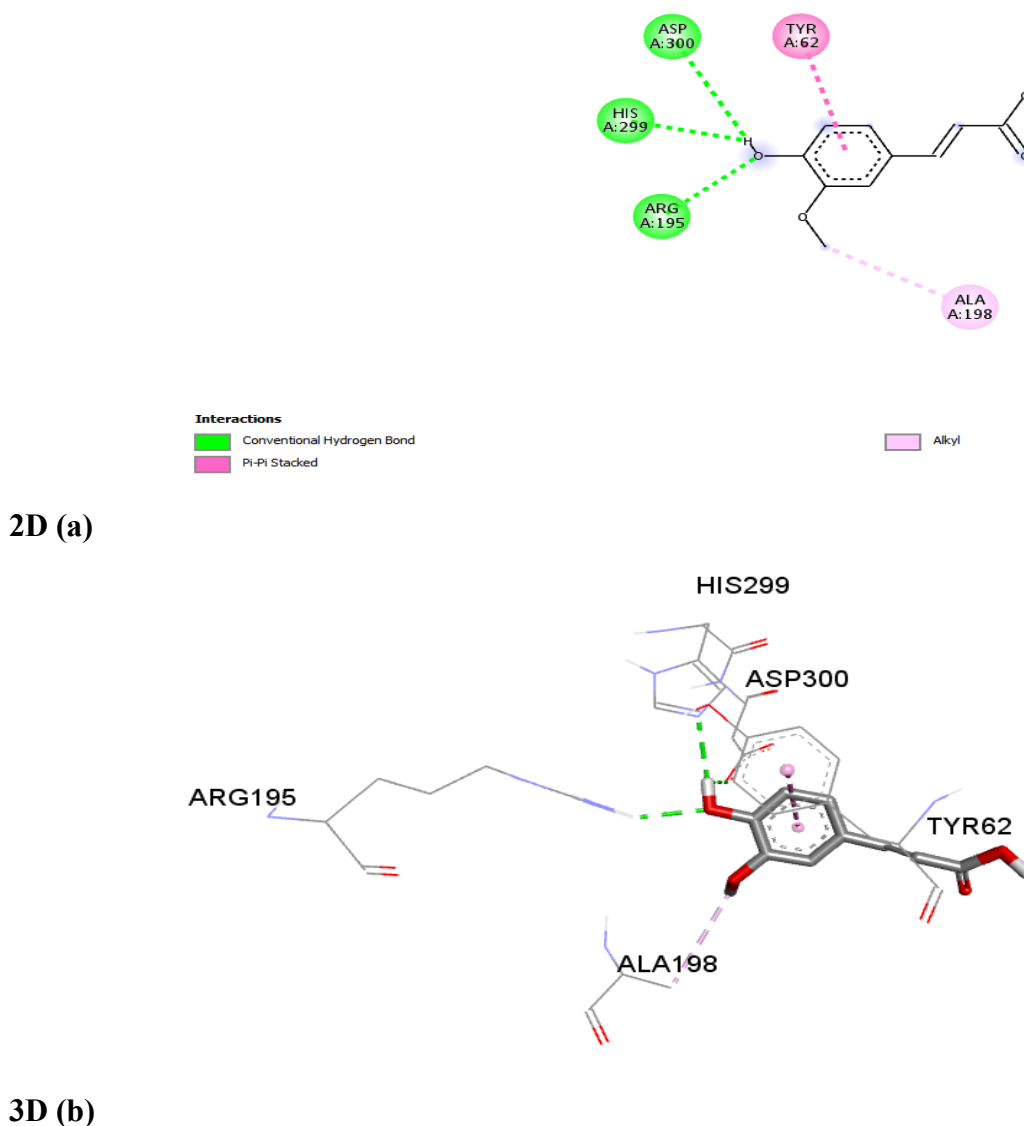
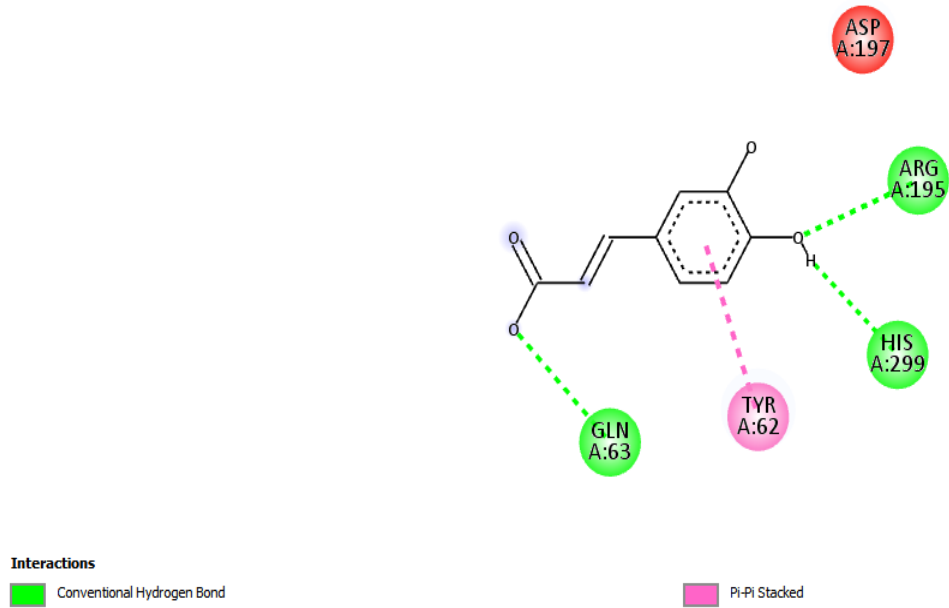
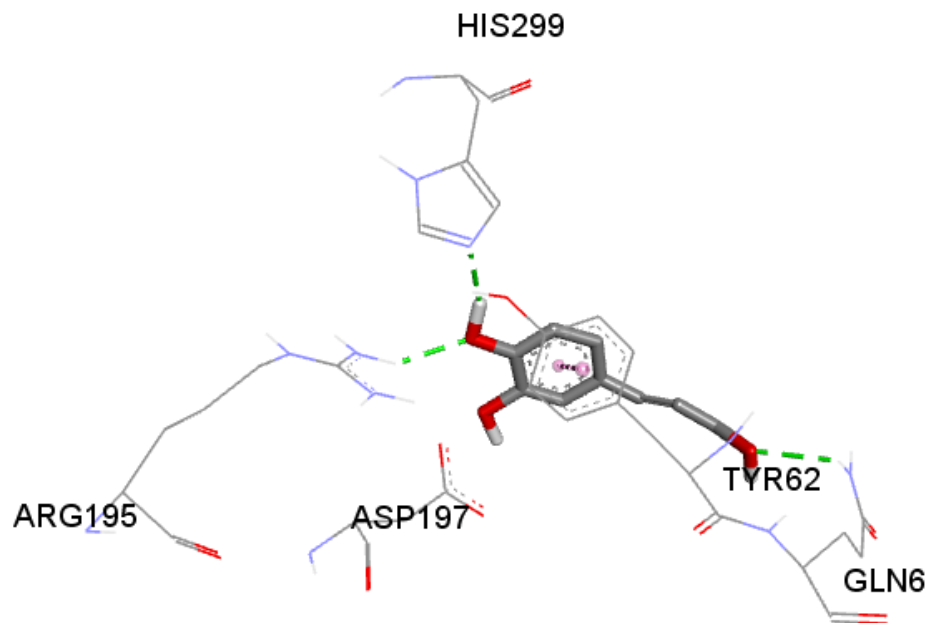


Figure 11 : Visualisation 2D (a) et 3D (b) des interactions hydrogène et hydrophobes de l'acide férulique (FER) avec les résidus de l' α -amylase.

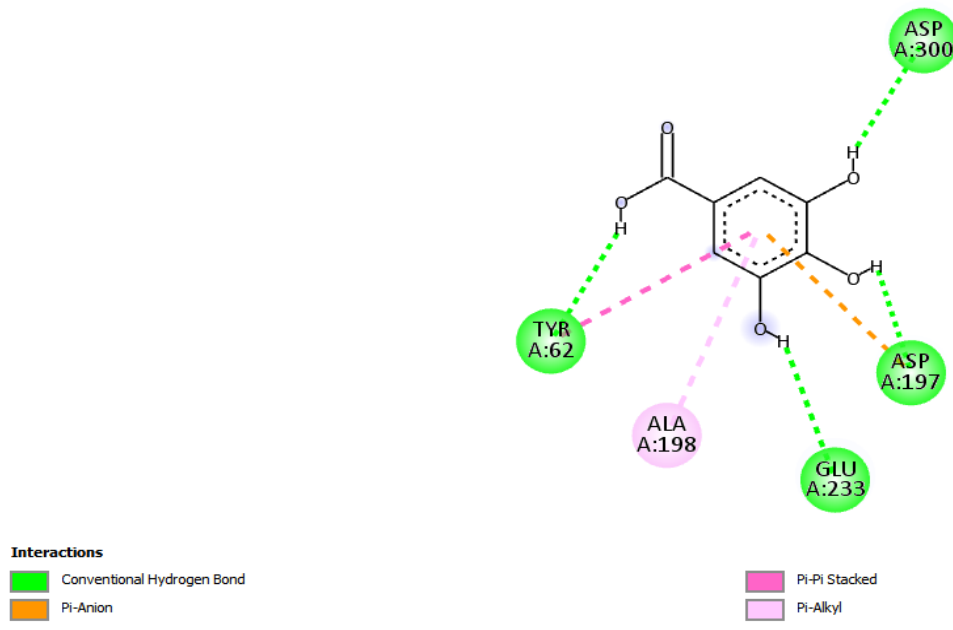


2D (a)

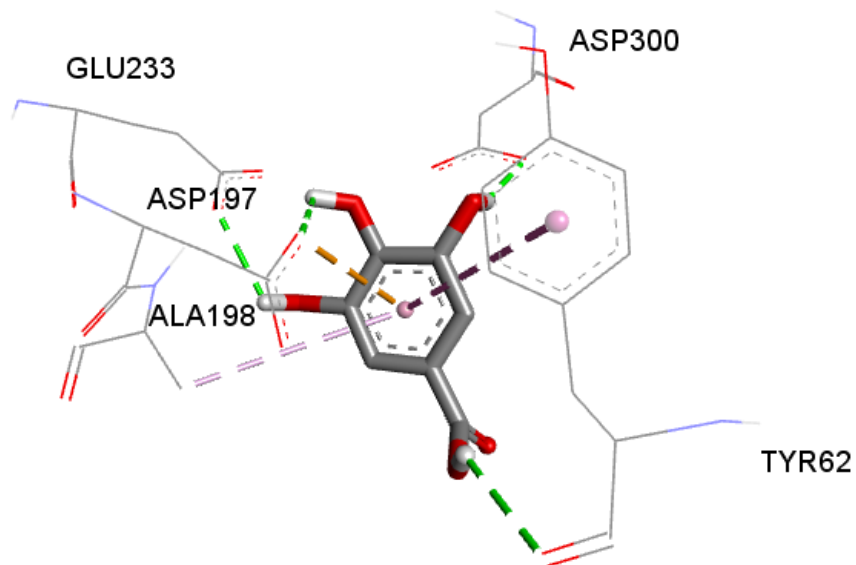


3D (b)

Figure 12 : Visualisation 2D (a) et 3D (b) des interactions hydrogène et hydrophobes de l'acide caféique (CAF) avec les résidus de l' α -amylase.



2D (a)



3D (b)

Figure 13 : Visualisation 2D (a) et 3D (b) des interactions hydrogène et hydrophobes de l'acide gallique (GAL) avec les résidus de l' α -amylase.

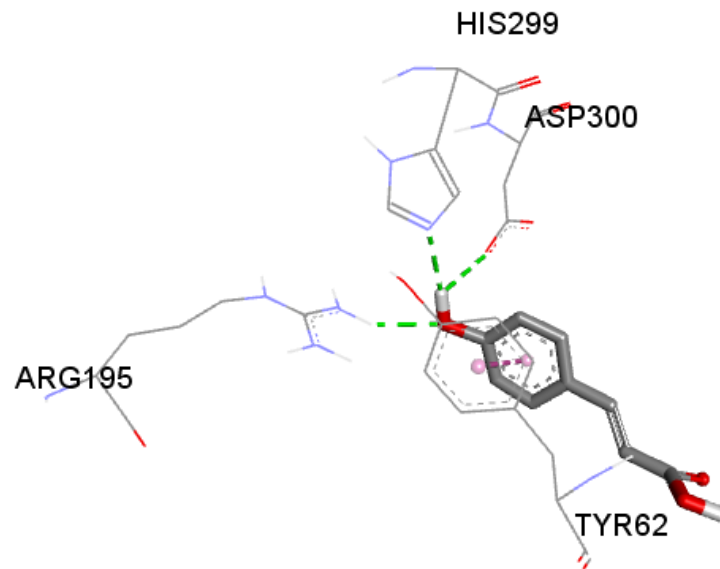
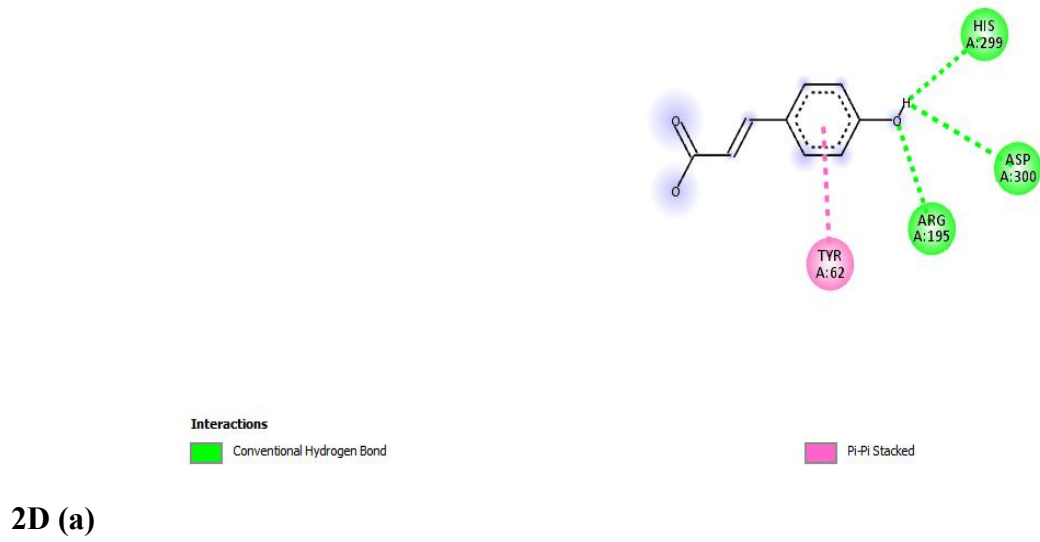


Figure 14 : Visualisation 2D (a) et 3D (b) des interactions hydrogène et hydrophobes de l'acide para-coumarique (PCA) avec les résidus de l' α -amylase.

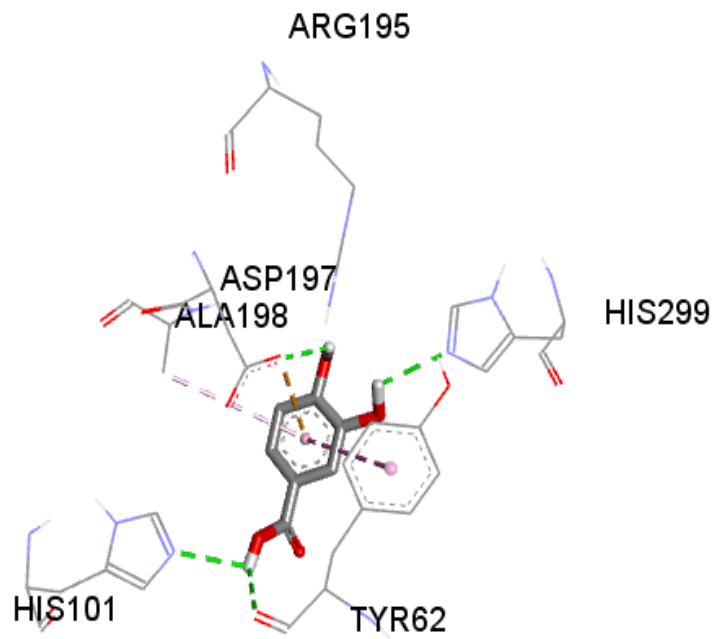
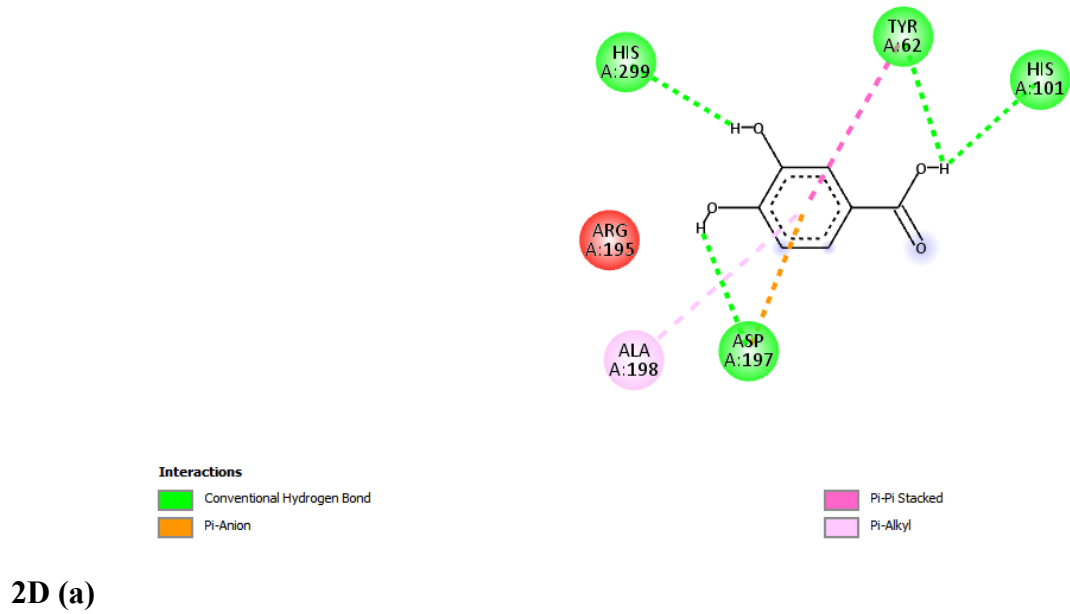


Figure 15 : Visualisation 2D (a) et 3D (b) des interactions hydrogène et hydrophobes de l'acide protocatéchine (PCT) avec les résidus de l' α -amylase

CONCLUSION

CONCLUSION

Cette étude *in silico* a permis de prédire le comportement de plusieurs composés bioactifs extraits du gombo en tant qu'inhibiteurs potentiels de l' α -amylase pancréatique humaine. À travers l'analyse ADMT (absorption, distribution, métabolisme, toxicité), les molécules ont montré des profils pharmacologiques variés, révélant que la stabilité de liaison seule ne suffit pas à garantir un effet thérapeutique. Les résultats du docking moléculaire, réalisés avec AutoDock Vina et analysés via Discovery Studio, ont identifié plusieurs composés présentant une énergie de liaison inférieure à celle de l'acarbose ($-7,9$ kcal/mol), notamment GOS, ECG, QER, HiB et CAT. Cependant, certains de ces composés, bien que stables dans le site actif de l'enzyme, ont affiché des limitations au niveau ADMT, notamment GOS, HIB et CAT, en raison d'une toxicité potentielle ou de l'inhibition des enzymes métaboliques hépatiques. À l'inverse, ECG et QER se sont distingués par une bonne affinité de liaison, comparable voire supérieure à celle de l'acarbose, et par un profil ADMT favorable, sans toxicité significative ni inhibition des cytochromes majeurs. Ces résultats suggèrent que ces trois composés représentent les meilleurs candidats pour un développement ultérieur comme agents antidiabétiques naturels. En conclusion, les métabolites du *Abelmoschus esculentus*, en particulier les flavonoïdes et polyphénols sélectionnés, présentent un potentiel thérapeutique réel dans l'inhibition de l' α amylase. Toutefois, des études expérimentales complémentaires *in vitro* et *in vivo* restent nécessaires pour confirmer leur efficacité biologique et assurer leur sécurité d'utilisation.

Références bibliographiques

- [1]. Pippitt K, Li M, Gurgle H. Diabetes Mellitus: Screening and Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2016 Jan 15;93(2):103–109.
- [2]. Kerry N, Singh-Pillay A, Awolade P, Singh P. Current anti-diabetic agents and their molecular targets: A review. *Eur J Med Chem*. 2018 Apr 5;152:436–488.
- [3]. Liao H, Dong W, Shi X, Liu H, Yuan K. Analysis and comparison of the active components and antioxidant activities of extracts from *Abelmoschus esculentus* L. *Pharmacogn Mag*. 2012 Apr;8(30):156–161.
- [4] OMS. (2016). Rapport mondial sur le diabète. [online] Genève (Suisse): organisation mondiale de la santé.: <https://apps.who.int>
- [5].Roche, Y. (2010). Risques médicaux au cabinet dentaire en pratique quotidienne. Dans *Diabète* (pp. 211-231)
- [6]. Brue, T., Castinetti, F., & Gaborit, B. (2008). Dans *Endocrinologie Diabétologie Nutrition* (pp. 175, 178, 182, 217). Paris: Edition ellipses.
- [7].Robert, J. J. (2014). Diabète de l'enfant et de l'adolescent. Dans *diabétologie* (2e éd., p. 333-351). Elsevier Masson.
- [8] Caquet, R. (2012). Diabète sucré. *Analyses de laboratoire en odontostomatologie*
- [9] (Racchah, 2004)
- [10] OMS. (2003). Dépistage du diabète de type 2, Rapport de l'organisation mondiale de la santé et Réunion de la Fédération Internationale du Diabète (Original : anglais). Organisation mondiale de la santé.
- [11] . Diabetes Association. (2022). Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 45(Supplement_1), S17–S38.
- [12] Fédération Internationale du Diabète. Chiffres : les diabètes dans le monde. [Internet]. 2024 [cité 2025 Mai 28].
- [13].<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete-adulte/diabete-comprendre/causes-facteurs-favorisants>.
- [14] <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/risques>.
- [15] World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia : report of a WHO/IDF consultation. Geneva : WHO ; 2006.
- [16] <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/traitement-diabete>.
- [17] . World Health Organization, “ATC/DDD Index 2011”, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2010, World Health Organization, Oslo.

- [18] . 29 Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 : Recommandation de bonne pratique, 2013.
- [19] . American Diabetes Association, “Standards of medical care in diabetes-2014”, Diabetes Care, 2014. 37 Suppl 1, p. s 14-80.
- [20] . SKYLER J.S., “Diabetic complications. The importance of glucose control”, Endocrinol Metab Clin North Am, 1996, 25(2), p. 243-54.
- [21] KATO C., GONCALVES G., PERALTA R., SEIXAS F., SA-NAKANISHI A., BRACHT L.,COMAR J., BRACHT A., 2017. Inhibition of-Amylases by Condensed and Hydrolysable Tannins: Focus on Kinetics and Hypoglycemic Actions
- [22] Morris, C., Fichtel, S. L., & Taylor, A. J. 2011. Impact of calcium on salivary α -amylase activity, starch paste apparent viscosity, and thickness perception. Chemosensory Perception, 4(3), 116
- [23]. Li H, Zhang T, Liu Y, Chen X, Li J, Wang Y. Alpha-Amylase Structure and Inhibitor Interactions: Insights into Therapeutic Targeting. Int J Mol Sci. 2023;24(22):16514. doi:10.3390/ijms242216514.
- [24] Souza, P. M., Oliveira, P. & Magalhães, S. (2010). Application of microbial α -amylase in industry. Brazilian Journal of Microbiology. (41): 850-861.
- [25] Hiteshi, K., (2014). Thermal adaptation of α -amylases: a review. Extremophiles .18: 937-944.
- [26] .BERRY D. R., ET PATERSON A. (1990). Enzymes in food industry.. In Suckling C.J. Enzymes chemistry impact and application. Ed. Chapman H. London. : 306-351.
- [27] Scriban R. (1999). Biotechnologie. techniques et documentation-lavoisier : 401-409.
- [28]. BERRY D. R., ET PATERSON A. (1990). Enzymes in food industry.. In Suckling C.J. Enzymes chemistry impact and application. Ed. Chapman H. London. : 306-351.
- [29]. Kandra L., Gyemant G., Farakas E., Liptak A. (1997). Action pattern of porcine pancreatic α -amylase on three different series of beta -maltooligosaccharide glycoside ,carbohyde .Res .289.(3).: 237-242
- [30]. BERRY D. R., ET PATERSON A. (1990). Enzymes in food industry.. In Suckling C.J. Enzymes chemistry impact and application. Ed. Chapman H. London. : 306-351.
- [31] Pazur J. H., Marchetti N.T (1992). Action patterns of amylolytic enzymes as determined by the [1-14 c] malto - oli .
- [32] PARK C.S., CHANG C. C., KIM J .Y., OGRYDZIAK D.M., RYUI D D.Y. (1997). Expression, secretion, and processing of rice Alpha-amylase in the yeast *Yarrowia lipolytica*. - J. Biol. Chem., 272(11) :6876-6881.

- [32] IDF. IDF Diabetes Atlas, 7th ed.; International Diabetes Federation: Brussels, Belgium, 2015.
- [33] Kerry, N.; Singh-Pillay, A.; Awolade, P.; Singh, P. 2018. Current anti-diabetic agents and their molecular targets: A review. *Eur. J. Med.Chem.*, 152, 436–488.
- [34] Bilal, M. ; Iqbal, M.S. ; Shah, S.B. ; Rasheed, T. ; Iqbal, H.M.N. 2018. Diabetic Complications and Insight into Antidiabetic Potentialities of Ethno- Medicinal Plants: A Review. *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.*, 12, 7–23.
- [35] Van de Laar, F. A., Lucassen, P. L., Akkermans, R. P., Van de Lisdonk, E. H., Rutten, G. E., & Van Weel, C. (2005). Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD003639.
- [36] BioMed Central. (2021). Effects of sinensetin from *Orthosiphon stamineus* on α -amylase inhibition.
- [37] SciELO. (2020). *Salacia oblonga* extract and its inhibitory effects on carbohydrate hydrolyzing enzymes.
- [38] PMC. (2021). *Withania frutescens* as a dual α -amylase and α -glucosidase inhibitor with antidiabetic effects.
- [39] Kwon, Y. I., Apostolidis, E., & Shetty, K. (2006). Evaluation of pepper (*Capsicum annuum*) for management of diabetes and hypertension. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 32(6), 1069–1076.
- [40].légumes, [Quæ](#), coll. « Carnets de sciences », 2020, 175 p. ([ISBN 978-2-7592-3196-6](#), [présentation en ligne \[archive\]](#)), Légumes d'antan et d'ailleurs, « Le gombo : des fruits verts à tout faire », p. 170-171
- [41]. Akakpo A. Diversité des begomovirus infectant le gombo au Togo [Mémoire de Master]. Ouagadougou : Université Joseph Ki-Zerbo ; 2019.
- [42]. Kouame N’Guessan et al. Réponse à la fertilisation organique et minérale de deux variétés de gombo (*Abelmoschus esculentus* (L) Moench, Malvaceae) à Daloa, Côte d’Ivoire. Thèse de Doctorat, Université Félix Houphouët-Boigny, Côte d’Ivoire. 2021;60 p.
- Ahmed Mohamed Ali. Étude taxonomique et botanique des plantes de la famille Malvaceae avec un focus sur *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench [thèse de doctorat]. Le Caire : Université du Caire ; 2023.
- [43]<https://mcours.net/cours/pdf/kha/khacourslic98.pdf>
- [44] Benkhaled A. Étude biologique et écologique d’*Abelmoschus esculentus* dans les régions semi-arides. Thèse de doctorat. Université de Constantine; 2022.
- [45] Article de [PubMed](#) (références scientifiques sur le diabète et le gombo).

- [46] Nguekouo, K. D., Scher, J., Gallant, D. J., & Mbofung, C. M. (2011). Influence of mucilage from *Abelmoschus esculentus* (okra) on the rheological properties of food hydrocolloids. *International Journal of Biological Macromolecules*, 48(3), 441–444.
- [47] Peter, E. L., et al. (2018). Cholesterol-lowering and antiatherogenic effects of *Abelmoschus esculentus* (okra) in high-fat diet–induced hyperlipidemic rats. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 10(1), 20–25.
- [48] Adelakun, O. E., Oyelade, O. J., Ade-Omowaye, B. I. O., Adeyemi, I. A., & Van de Venter, M. (2009). Chemical composition and antioxidant activity of okra (*Abelmoschus esculentus*) seed flour. *International Journal of Food Science and Technology*, 44(10), 1951–1956.
- [49] https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/EncyclopedieAliments/Fiche.aspx?doc=gomb_o_okra_nu
- [50]- Batista GC, Lima AR, Crisóstomo LCS, Marinho MM, Marinho ES. Software for Chemistry Teaching : ChemSketch® as a Powerful Didactic Tool. *Rev REDIN [Internet]*. 2016 Nov [cited 2025 Jun 8] ;5(1).
- [51]- Brown T. ChemDraw. *The Science Teacher*. 2014 ;81(2) :67.
- [52]- Kumar HD, Kumar V, Chandrawanshi VK. A review on the role of ChemDraw in facilitating accurate molecular & structural illustrations. *Int J Creat Res Thoughts*. 2024 Dec ;12(12) :1-5. [54]- Dassault Systèmes BIOVIA. Introduction to the Discovery Studio Visualizer [Internet]. [cited 2025 Jun 9].
- [53]- Goodsell DS, Sanner MF, Olson AJ, Forli S. The AutoDock suite at 30. *Protein Sci*. 2020 Nov ;29(11) :2272-2280.
- [54]- Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina : Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J Comput Chem*. 2010 ;31(2) :455–461.
Doi :10.1002/jcc.21334
- [55]- Burley, S.K., Berman, H.M., Duarte, J.M., Feng, Z., Flatt, J.W., Hudson, B.P., Lowe, R., Peisach, E., Piehl, D.W., Rose, Y., Sali, A., Sekharan, M., Shao, C., Vallat, B., Voigt, M., Westbrook, J.D., Young, J.Y., Zardecki, C. Protein Data Bank : A Comprehensive Review of 3D Structure Holdings and Worldwide Utilization by Researchers, Educators, and Students. *Biomolecules*. 2022 Oct 6 ;12(10) :1425.
- [56]- Kim S, Chen J, Cheng T, Gindulyte A, He J, He S, Li Q, Shoemaker BA, Thiessen PA, Yu B, Zaslavsky L, Zhang J, Bolton EE. PubChem 2025 update. *Nucleic Acids Res*. 2025 ;53(D1516– D1525).

REFERNCES ET BIBLIOGRAPHIQUE

- [57]- Naglah AM, Askar AA, Hassan AS, Khatab TK, Al-Omar MA, Bhat MA. Biological Evaluation and Molecular Docking with In Silico Physicochemical, Pharmacokinetic and Toxicity Prediction of Pyrazolo[1,5-a]pyrimidines. *Molecules*. 2020 Mar 21 ;25(6) :1431.
- [58]- Shargel L, Yu AB. *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. 7th ed. New York : McGrawHill Education ; 2016.
- [59]- Balakumar C, Abed SN, Al-Attaqchi O, Kuche K, Tekade RK. Computer-aided prediction of pharmacokinetic (ADMET) properties. In : Tekade RK, editor. *Dosage Form Design Parameters*. 1st ed. Amsterdam : Elsevier ; 2018. P. 731–750.
- [60]- Azman M, Sabri AH, Anjani QK, Mustaffa MF, Hamid KA. Intestinal Absorption Study : Challenges and Absorption Enhancement Strategies in Improving Oral Drug Delivery. *Pharmaceuticals*. 2022 Aug 8 ;15(8) :975.
- [61] - Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013;138(1):103-41.
- [62]- IARC. Cancérogènes dans l'environnement humain. In: 50 ans au service de la science du cancer [IARC: 50 Years of Cancer Science]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015. p. 139-140.
- [63]- Metrion Biosciences. *CARDIAC SAFETY SCREENING WHITE PAPER : The changing landscape of cardiac safety testing*. Cambridge, UK : Metrion Biosciences ; 2020 Apr.
- [64]- Pontier C. *COCULTURE DE CELLULES CACO-2/TC-7 HT-29MTX : INTERETS DANS L'ETUDE DE L'ABSORPTION INTESTINALE*. Limoges : Université de Limoges ; 1998.
- [65]- Eurofins Discovery. *Caco-2 Permeability Assay*. Eurofins ADME-Tox Services.
- [68]- Comprendre la peau – Barrière cutanée – Absorption percutanée. *Ann Dermatol Venereol*. 2005 ;132 :8549-68.
- [66]- Pecoraro B, Tutone M, Hoffman E, Hutter V, Almerico AM, Traynor M. Predicting Skin Permeability by means of Computational Approaches : Reliability and Caveats in Pharmaceutical Studies. *J Chem Inf Model*. 2019 Jan 18.
- [67]- Hémato-Encéphalique Cellules immunes infiltrantes. Angers ; 7 février 2013.
- [68]- Bhatt P, Narvekar P. Challenges and Strategies for Drug Transport across the Blood Brain Barrier. *ARC Journal of Neuroscience*. 2018 ;3(3) :17–21.
- [69]- Heuberger J, Schmidt S, Derendorf H. When is protein binding important ? *J Pharm Sci*. 2013 ;102(9) :3458-3463. Doi :10.1002/jps.23559.
- [70]- Peletier LA, Benson N, van der Graaf PH. *Impact of Plasma-Protein Binding on Receptor Occupancy : an Analytical Description*. 2008.

REFERNCES ET BIBLIOGRAPHIQUE

[71]- Agu PC, Afiukwa CA, Orji OU, Ezeh EM, Ofoke IH, Ogbus CO, et al. Molecular dcking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. Sci Rep. 2023 ;13(1) :12836.

[72]-. Kim S, Thiessen PA, Bolton EE, Chen J, Fu G, Gindulyte A, et al. PubChem Substance and Compound databases. Nucleic acids research. 2016;44(D1):D1202-13

[73]-. Rutin Yang J, Chen X, Rao S, Li Y, Zang Y, Zhu B. Identification and quantification of flavonoids in okra (*Abelmoschus esculentus* L. Moench) and antiproliferative activity in vitro of four main components identified. Metabolites. 2022;12(6):483