

PEPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

UNIVERSITE AMAR TELIDJI LAGHOUAT

جامعة عمار ثليجي بالأغواط

FACULTE DES SCIENCES

كلية العلوم

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

قسم البيولوجيا



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biochimie Appliquée

Thème

Etude *in silico* de l'effet inhibiteur de quelques molécules de la
plante *Abelmoschus esculentus* sur la lipase

Présenté par :

BOUCHAMYA Imane

BENMOUIZA Hamida

Ayatelrahmman

Soutenu le 28/06/2025 devant le jury composé de :

Présidente : Dr. ABDESSELAM Amira

Examinatrice : Dr. BENCHIKH Imen

Encadrante : Dr. NIA Samira

Année académique 2024/2025

Remerciement

Tout d'abord, nous remercions le bon Dieu pour le courage et la patience qui nous ont aidé durant toute notre scolarité.

Nous tenons à remercier tous les membres du jury :

Nous sommes extrêmement reconnaissantes envers notre encadrante Dr. NIA Samira pour son soutien continu et ses précieux conseils tout au long de ce projet. Ses encouragements et son soutien continu ont été essentiels au succès de ce travail.

Dr. ABDESSELAM Amira, qui nous fait l'honneur de présider ce jury et d'en diriger les débats. Elle a eu l'amabilité d'accepter d'évaluer ce travail.

Dr. BENCHIKH Imen, d'avoir accepté d'examiner et d'évaluer notre travail.

Et nous adressons également nos sincères remerciements et notre profonde gratitude à tous nos professeurs pour leurs précieux efforts et leur soutien constant tout au long de notre parcours académique. Nous tenons également à remercier le chef du département de Biologie, Pr. Rachid CHAIBI et son équipe, les bibliothécaires et les camarades de classe.

Nous sommes extrêmement reconnaissantes à tous ceux qui ont partagé leurs connaissances et leurs expériences avec nous pendant cette période. Vos contributions ont été cruciales pour le développement de nos compétences et vous avez été une source constante de motivation et de soutien tout au long de nos études.

Merci encore pour votre confiance et votre précieux soutien

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail, fruit de longue année d'étude et d'effort :

A ma chère mère et mon cher père, vous êtes une source de sécurité et d'affection, un exemple de dévouement qui ne cesse de m'encourager. Je vous offre tout mon amour, ma reconnaissance et mon respect. Merci pour tous les efforts que vous faites jour et nuit pour mon éducation et mon bien-être. Je tiens à remercier mes chers frères et sœurs, chacun par son nom. Vous avez été mon soutien constant et la source de ma force et de ma volonté. Un merci particulier à mes amis Hamida, Radia, Nour Elhouda, Hafida, Manal et Serine, pour le soutien constant et l'aide dans mon parcours académique.

A tous les étudiants de la promotion 2025, que DIEU soit avec eux et réalise leurs rêves.

À tous mes professeurs depuis mes années d'école et à tous ceux qui m'ont aidé.

À tous ceux qui me sont chers et ceux que j'ai oublié de citer.

Merci.

Imane

Dédicaces

*Avant toute chose, je rends grâce à Dieu,
Lui qui connaît les secrets des cœurs,
Lui qui m'a donné la force quand je faiblissais, la patience quand tout semblait
s'effondrer, et la lumière quand les chemins devenaient sombres.
Louange à Lui pour chaque pas, chaque souffle, chaque silence habité d'espoir.*

*À ceux qui ont été là, parfois en silence, mais toujours en soutien.
À mes parents, source inépuisable d'amour et de prière.
À mes frères, piliers discrets mais solides.
À mes sœurs — Khadidja, Meriem et Hanaa — dont les cœurs ont été mes
refuges quand la vie devenait trop lourde à porter.
À mon beau-frère, dont la bienveillance et le respect m'ont touchée comme s'il
faisait partie de mon propre sang.
Et à ma partenaire dans cette réussite, dont la sincérité et la simplicité ont su
égayer mes journées avec tant de douceur.*

*Et à moi-même...
À celle qui a douté mais n'a pas cédé, qui est tombée mais s'est relevée.
Je me rends hommage pour chaque effort, chaque pas vers la lumière.
Je suis fière de mon chemin, fière d'avoir tenu bon, fière d'être moi.*

*Ce travail porte en lui un morceau de mon âme, et bien plus encore de ceux que
j'aime.
Merci, du fond du cœur.*

Aya

RÉSUMÉ

L'obésité est une maladie chronique caractérisée par une accumulation excessive de graisse corporelle nuisible à la santé. Sa physiopathologie complexe complique la recherche d'un traitement définitif. Inhiber les enzymes digestives des triglycérides, notamment la lipase pancréatique humaine, constitue une cible prometteuse. Les médicaments actuels sont efficaces mais présentent des effets secondaires. Cette étude prédit *in silico* les effets inhibiteurs de dix molécules phénoliques naturels sur la lipase pancréatique humaine. L'approche en trois étapes comprend le docking moléculaire via AutoDock Vina, l'analyse ADMT (preADMET) pour évaluer les propriétés d'absorption, de distribution, de métabolisme et de toxicité, et le traitement des données à l'aide de Discovery Studio Visualizer. Les résultats montrent que plusieurs polyphénols, notamment catéchine, Myricétine et Hibiscétine, ont une affinité de liaison supérieure à l'Orlistat ($\Delta G \geq -9.6$ kcal/mol contre -6.6 kcal/mol), indiquant un potentiel inhibiteur prometteur avec des interactions différentes et potentiellement mieux tolérées. Cependant, leurs propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques limitent leur développement direct, nécessitant des améliorations pour exploiter pleinement leur potentiel thérapeutique dans le traitement de l'obésité.

Mots-clés : lipase pancréatique humaine, *Abelmoschus esculentus* L., Obésité, Docking moléculaire, ADMT

ABSTRACT

Obesity is a chronic disease characterized by excessive accumulation of body fat that is harmful to health. Its complex pathophysiology makes it difficult to find a definitive treatment. Inhibiting triglyceride-digesting enzymes, particularly human pancreatic lipase, represents a promising therapeutic target. Current drugs are effective but associated with side effects. This study predicts *in silico* the inhibitory effects of ten phenolic compounds on human pancreatic lipase. The three-step approach includes molecular docking via AutoDock Vina, ADMET analysis (preADMET) to assess absorption, distribution, metabolism, and toxicity properties, and data processing using Discovery Studio Visualizer. Results show that several polyphenols, particularly Catechin, Myricetin, and Hibiscetin, exhibit stronger binding affinity than Orlistat ($\Delta G \geq -9.6$ kcal/mol vs. -6.6 kcal/mol), suggesting promising inhibitory potential with different and possibly better-tolerated interactions. However, their pharmacokinetic and toxicological properties limit their direct development, requiring further optimization to fully harness their therapeutic potential in obesity treatment.

Keywords: Human pancreatic lipase, *Abelmoschus esculentus* L., Obesity, Molecular docking, ADMET

ملخص :

السمنة مرض مزمن يتميز بتراكم مفرط للدهون في الجسم بشكل يضر بالصحة. إن التعقيد في الآليات المرضية للسمنة يجعل من الصعب إيجاد علاج نهائي لها. يُعد تثبيط إنزيمات هضم الدهون الثلاثية، وخاصة إنزيم الليباز البنكرياسي البشري، هدفًا علاجيًا واعدًا. الأدوية المتوفرة حاليًا فعالة لكنها تسبب آثارًا جانبية غير مرغوبة. تتنبأ هذه الدراسة باستخدام المحاكاة الحاسوبية في السليكون بالتأثيرات المثبطة لعشر جزيئات فينولية طبيعية على الليباز البنكرياسية البشرية. تتضمن المنهجية ثلاثة مراحل: الإرساء الجزيئي باستخدام برنامج أوتودوك فينا، وتحليل ادمت لتقييم خصائص الإمتصاص، التوزيع، الأيض، والسمية باستخدام خادم أدميت أولي وتحليل البيانات: باستخدام برنامج ديسكوفري ستوديو. أظهرت النتائج أن عدة مركبات بوليفينولية، خصوصًا الكاتيشين والميريستين والهيببسيستين، أظهرت قدرة ارتباط أقوى من دواء الأورليستات (طاقة ارتباط أكبر من أو تساوي -9.6 كيلو كالوري/مول مقارنة بـ -6.6 كيلو كالوري/مول)، مما يشير إلى قدرة تثبيطية واعدة بتفاعلات مختلفة وقد تكون أكثر تحملاً. ومع ذلك، فإن خصائصها الدوائية والسمية تُقيد تطويرها المباشر، مما يتطلب تحسينات إضافية للاستفادة الكاملة من إمكاناتها العلاجية في علاج السمنة.

الكلمات المفتاحية: إنزيم الليباز البنكرياسي البشري، البامية، السمنة، الإرساء الجزيئي، ادمت.

Liste des figures

Figure 1. Représentation de la structure 3D de la lipase pancréatique humaine (code pdb :1lpb) (images réalisées par PyMol).	6
Figure 2. Acné papulopustuleuse de nombreuses papules et pustules érythémateuses sur le visage	7
Figure 3. Image de Propionibacterium acnés capturée par une microscopie à force atomique associée à un microscope optique inversé, à la résolution de 512 pixels par ligne.	7
Figure 4. Amas de H. pylori au niveau des cellules épithéliales gastriques.	9
Figure 5. Le mécanisme d'inhibition de la lipase pancréatique humaine par l'Orlistat.	11
Figure 6. Abelmoschus esculentus L.	12
Figure 7. Répartition géographique du genre Abelmoschus et sa production mondiale par pays.	15
Figure 8. Représentation de la meilleure pose obtenue par Docking pour ligand Mol 1 en brun verdâtre.	27
Figure 9. Représentation de la meilleure pose obtenue par Docking pour ligand Mol 3 en rose.	28
Figure 10. Représentation de la meilleure pose obtenue par Docking pour ligand Mol 5 en violet. ...	29
Figure 11. Représentation de la meilleure pose obtenue par Docking pour ligand Mol 8 en vert.	30
Figure 12. Représentation de la meilleure pose obtenue par Docking pour ligand Mol 10 en bordeaux.	31

Liste des annexes

Annexe 1. Représentation de la meilleure pose obtenue par Docking pour ligand Mol 2 en violet.	41
Annexe 2. Représentation de la meilleure pose obtenue par Docking pour ligand Mol 4 en brun verdâtre.	41
Annexe 3. Représentation de la meilleure pose obtenue par Docking pour ligand Mol 6 en vert foncé.	42
Annexe 4. Représentation de la meilleure pose obtenue par Docking pour ligand Mol 7 en violet.	42
Annexe 5. Représentation de la meilleure pose obtenue par Docking pour ligand Mol 9 en vert.	43

Liste des tableaux

Tableau 1. Valeur nutritionnelle du Gombo cru pour 100g.	13
Tableau 2. Les formules chimiques, structures 2D et PubChem CID des molécules étudiées.	21
Tableau 3. Les résultats de Docking moléculaire.	25
Tableau 4. Les propriétés ADMT des composés sélectionnés.	32

Liste des abréviations

A-B	k-M
ADV : AutoDock Vina ADT : AutoDock Tools ADMET : Absorption, Distribution, Metabolism, Elimination and Toxicity AGL : Acide Gras Libre BBB : Blood brain barrier	Kp : skin permeability constant MG : Monoglycérides MOL : Molécule
C-D	N-O
Caco-2 : Human Colon Carcinoma CYPs : Cytochrome P450 CS : ChemSketch DSV : Discovery Studio Visualizer DM : Docking Moléculaire	NCBI : National Center for Biotechnology Information OMS : Organisation mondiale de la sante
F-G	P-R
FLG : Fibre Libérienne de Gombo GB : Grid Box	PDB : Protein data bank PDBQT : Protein Data Bank, Partial Charge (Q), Atom Type (T) PC : Pharmacocinétique P-gp : p-glycoprotein PPB : Plasma Protein Binding PL : Lipase Pancréatique RSA : Relation structure-activité
H-I	S
HIA : Human Intestinal Absorption HERG : Human ether related gene channel IMC : Indice de Masse Corporelle	SM : spectrométrie de masse

Table des matières

Introduction	2
Synthèse bibliographique.....	5
I. Généralité sur les lipases.....	5
II. Maladies causées par la lipase.....	6
1. Acné par la lipase de <i>Propionibacterium acnés</i>	6
2. Ulcère par la lipase de <i>Helicobacter pylori</i>	8
3. Obésité par la lipase pancréatique humaine	9
III. <i>Abelmoschus esculentus</i>	12
1. Description botanique	12
2. Taxonomie.....	13
3. Composition chimique	13
4. Origine géographique et répartition de Gombo	14
5. Utilisation	15
Matériels et méthodes	17
I. Logiciels et programmes.....	17
1. Visualiser Discovery Studio (2021)	17
2. AutoDockTools 1.5.7	17
3. AutoDock Vina 1.2. 0	17
4. Chems sketch professional	17
5. Chem3D 16.0.....	17
II. Bases de données et serveurs web	18
1. Protein Data Bank.....	18
2. PubChem.....	18
3. PreADMET version 2.0.....	18
III. Relation structure-activité (RSA)	19
IV. Docking moléculaire.....	22
V. Caractéristiques Pharmacocinétiques -ADMT	22
Résultats et discussion.....	25
I. Relation structure-activité (RSA) par le biais du docking moléculaire.....	25
II. Analyse ADMT	31
Conclusion.....	35
Références bibliographiques.....	37
Annexes	41

Introduction

L'obésité et le surpoids ont connu une forte hausse dans les pays développés et en développement, attribuée au style de vie contemporain et à l'augmentation de la consommation d'aliments riches en graisses et en sucres. Le surpoids et l'obésité sont constamment liés à des concentrations élevées de glucose sanguin et de lipides, qui sont des éléments cruciaux dans le développement de pathologies métaboliques telles que l'hypertension et l'artériosclérose.

Au cours des dernières années de nombreux efforts ont été investis dans la recherche de cibles plus prometteuses ou de traitements efficaces pour lutter contre l'obésité. Une des méthodes efficaces pour prévenir l'obésité est de diminuer la digestion et l'assimilation des graisses par le système digestif [1].

L'athérosclérose est une maladie qui débute de manière insidieuse et affecte tous les individus, sans tenir compte de leur race, sexe ou milieu social. Effectivement, autrefois les populations moins favorisées étaient préservées, mais avec la montée de l'obésité et de la sédentarité, cette maladie tend à devenir omniprésente [2].

Les lipases, également appelées triacyl glycérol hydrolases (EC : 3.1.1.3), sont des enzymes atypiques de type sérine hydrolase [3]. Elles se trouvent en abondance dans la nature et jouent un rôle physiologique essentiel dans le métabolisme lipidique. On les observe aussi bien dans les règnes végétaux, chez les invertébrés et vertébrés que chez de nombreux micro-organismes, principalement sous la forme de protéines extracellulaires [4]. Ces sérines hydrolases, intrinsèquement impliquées dans le contrôle du métabolisme des triglycérides et des lipoprotéines, facilitent spécifiquement la décomposition des triglycérides pour leur traversée de la barrière intestinale chez les vertébrés [3]. Dans le domaine de la biotechnologie, la lipase produite a été purifiée et caractérisée, en visant certaines industries d'applications potentielles. l'enzyme présente une stabilité appréciable dans les solvants organiques et sous des conditions légèrement alcalines [5].

Les produits d'origine végétale sont largement exploités dans les programmes de développement de médicaments, principalement en raison de leur accessibilité, de leur coût modique et pour éviter les effets secondaires des médicaments synthétiques. À l'heure actuelle, on recommande les plantes médicinales pour soigner diverses affections, y compris l'obésité.

Parmi les plantes médicinales, le gombo (*Abelmoschus esculentus* L), une plante herbacée annuelle originaire des régions tropicales d'Afrique et d'Asie [6], est considérée

comme une plante médicinale traditionnelle. Elle est utilisée pour traiter de nombreuses maladies, telles que l'obésité, les inflammations et les irritations de l'intestin [7].

L'objectif de cette étude est d'explorer le potentiel de composés, jusqu'alors inexplorés et dérivés du gombo (*Abelmoschus esculentus* L), en tant qu'inhibiteurs de la lipase pancréatique humaine. Pour ce faire, nous utiliserons l'analyse d'ancrage moléculaire (docking analysis) et la prédiction des propriétés ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion, Toxicité) afin d'évaluer leur capacité à devenir des médicaments cliniques pour le traitement de l'obésité.

Le manuscrit est divisé en trois sections, organisées comme suit :

- La première partie est une revue bibliographique dans laquelle nous avons présenté une description de l'enzyme lipase et de la plante de gombo (*Abelmoschus esculentus* L), ainsi qu'un aperçu de l'obésité et de certaines autres maladies.
- La deuxième partie est expérimentale, discutant les différentes méthodes utilisées dans cette étude *in silico*.
- La dernière partie présente les résultats obtenus et leur discussion, suivie d'une conclusion.

Synthèse bibliographique

I. Généralité sur les lipases

Les lipases, également appelées triacylglycérol acyl hydrolases, se distinguent par leur mécanisme d'action atypique et leur spécificité de substrats. Selon le micro-environnement de l'enzyme, celles-ci peuvent jouer le rôle d'hydrolases dans un contexte aqueux ou servir de catalyseurs pour la synthèse organique, leurs substrats de prédilection étant les acides gras et le glycérol. Pour de nombreux organismes vivants, cette réaction est essentielle en raison de son rôle prépondérant dans le métabolisme des graisses et des lipides. En outre, certaines lipases ont la capacité d'hydrolyser des phospholipides, des esters de cholestérol et parfois même certains esters de synthèse. En solution, elles peuvent catalyser un grand nombre de réactions, allant de l'estérification à l'acidolyse ou à l'alcoolyse. Les lipases constituent une catégorie d'enzymes hétérogènes en raison de leur provenance, qu'elles soient d'origine animale, végétale ou microbienne, ce qui amplifie davantage leurs possibilités [8].

Les lipases sont présentes de manière étendue dans la nature et jouent un rôle essentiel dans le métabolisme des lipides. On les trouve aussi bien chez les plantes, les invertébrés, les vertébrés que chez de nombreux micro-organismes, où elles se présentent principalement sous forme de protéines extracellulaires [8].

Les lipases sont des enzymes de type carboxyle-estérases qui interviennent dans l'hydrolyse et la synthèse des esters. Elles se caractérisent par une forte spécificité pour leurs substrats et sont capables de dégrader divers esters, tels que ceux du p-nitrophényl d'acyle, et les phospholipides, en faisant preuve de sélectivité selon la position stéréochimique et la longueur de la chaîne [8].

Bien que les lipases soient similaires aux estérases, elles se distinguent par leur faculté de travailler sur les esters qui ne se dissolvent pas dans l'eau [4].

Ces caractéristiques ont mené à l'élaboration de nombreuses applications dans divers domaines, y compris l'industrie agro-alimentaire et chimique, ainsi qu'en médecine humaine [8].

La Structure spatiale de lipase humaine est représentée dans la **figure 1**.

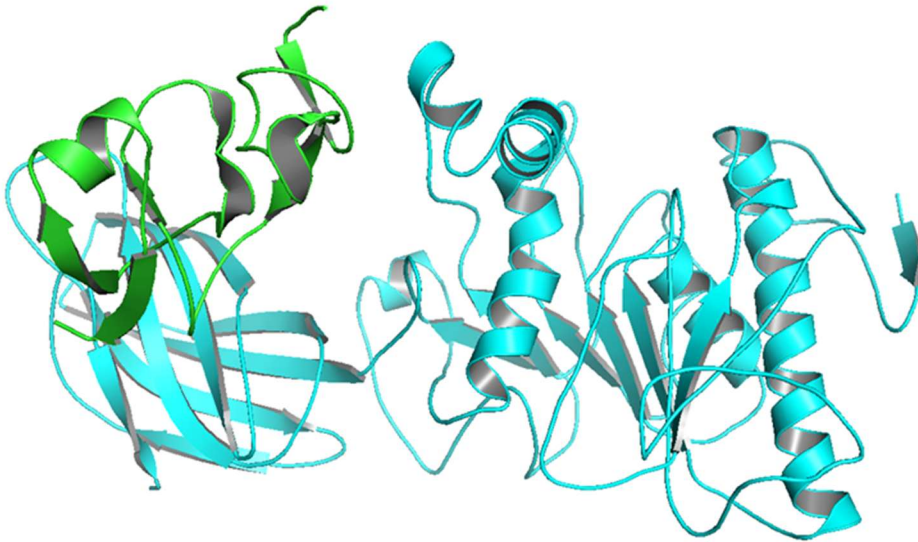


Figure 1. Représentation de la structure 3D de la lipase pancréatique humaine (code pdb :1lpb) (images réalisées par PyMol).

II. Maladies causées par la lipase

1. Acné par la lipase de *Propionibacterium acnés*

L'acné commune est la condition dermatologique la plus courante chez les jeunes adultes et les adolescents. Elle compte parmi les principales raisons de consultation en dermatologie et touche une grande partie de cette tranche d'âge à travers le monde.

L'acné est une pathologie inflammatoire touchant les follicules pilo-sébacés. Il se manifeste généralement par l'apparition de « boutons », de comédons, d'où son nom dérivé. Acné (n.f.) : terme tiré de l'anglais ; forme incorrecte du mot grec « akmé » qui se traduit par sommet, pic. **(Figure 2).**



Figure 2. Acné papulopustuleuse de nombreuses papules et pustules érythémateuses sur le visage

(Extrait de <http://e-medicaltextbook.blogspot.com/2008/09/acne-vulgaris.html>).

La relation entre *P. acnés* (**Figure 3**) et l'acné est établie depuis plus de cent ans. Ici, on décrit la position de cette bactérie commensale parmi les autres *Propionibacterium* et son emplacement sur la peau.

Ensuite, il y a eu des recherches qui ont établi le lien entre sa consommation et l'acné.

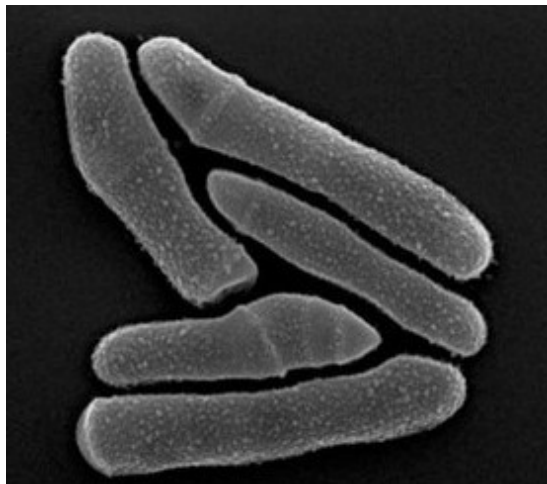


Figure 3. Image de *Propionibacterium acnés* capturée par une microscopie à force atomique associée à un microscope optique inversé, à la résolution de 512 pixels par ligne [9].

Différents processus sont en jeu dans l'effet de *P. acnés* sur le sébum et les sébocytes. La présence de *P. acnés* déclenche la production d'une prostaglandine (15d-PGJ2) par les sébocytes. Cette prostaglandine active les sébocytes, ce qui provoque une hausse de la lipogenèse. Par ailleurs, *P. acnés* altère la biologie des sébocytes en favorisant leur différenciation et leur survie [10].

P. acnés produit des lipases qui décomposent les triglycérides du sébum dans le canal pilo-sébacé, les convertissant en glycérol et acides gras libres. Ces derniers ont une action pro-inflammatoire et chimiotactique sur les polynucléaires. Effectivement, des fragments de *P. acnés* et des acides gras libres se propagent à travers la paroi du comédon et provoquent une attraction de polynucléaires neutrophiles par chimiotactisme. Ces derniers génèrent également des enzymes, en particulier des métalloprotéases qui provoquent la dégradation de la paroi du follicule pilo-sébacé, conduisant ainsi à une propagation de l'inflammation en profondeur [10].

2. Ulcère par la lipase de *Helicobacter pylori*

L'ulcère de l'estomac est une des maladies gastro-intestinales les plus courantes, affectant près de 10% de la population mondiale, en particulier dans les pays non industrialisés [11]. Il s'agit d'une maladie chronique à étiologie multifactorielle qui résulte d'un déséquilibre entre les facteurs agressifs et les éléments défensifs [12].

Les ulcères gastriques et duodénaux se caractérisent par des lésions d'au moins 0,5 cm de diamètre, s'étendant du pharynx à la musculature. Ces ulcères sont principalement liés à *H. pylori* et se développent dans des zones où l'inflammation est la plus sévère.

Les ulcères gastriques : sont situés dans l'antré, spécifiquement dans la région de transition entre l'estomac et le pharynx, et résultent d'une pangastrite accompagnée de normochlorhydrie ou d'hypochlorhydrie.

Les ulcères duodénaux : se situent au niveau du bulbe duodéal, qui est plus exposé à l'acide gastrique. Les patients atteints d'ulcères duodénaux présentent des scores d'inflammation élevés, des niveaux de gastrine élevés et une acidité [13].

La combinaison de ces facteurs physiologiques et le manque de recirculation de la sécrétion acide entraînent finalement une inflammation directe et indirecte due à *H. Pylori*.

L'éradication de *H. pylori* est la base du traitement anti-ulcéreux, et l'effet de l'éradication sur la guérison des ulcères varie entre les ulcères duodénaux et gastriques [14].

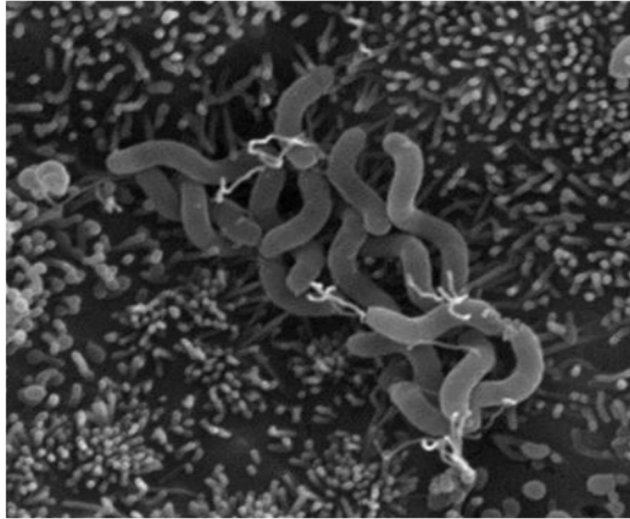


Figure 4. Amas de *H. pylori* au niveau des cellules épithéliales gastriques [14].

3. Obésité par la lipase pancréatique humaine

L'enzyme clé de l'absorption des lipides, la lipase pancréatique (triacylglycérol acyl hydrolase, PL), catalyse l'hydrolyse des triacylglycérides dans le tube digestif. Elle est sécrétée par le pancréas et assure l'hydrolyse de 50 à 70% des graisses alimentaires [1].

On définit l'obésité comme « une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui présente un danger pour la santé » [15]. Il s'agit d'une maladie chronique qui a des impacts sur la santé physique, mentale et sociale. Au départ, la prise de poids est associée à des éléments comportementaux et environnementaux [16]. Il s'agit d'un terme médical qui désigne une personne présentant un excès de masse corporelle (adipose) plus important que la majorité des individus, réparti de manière diffuse dans plusieurs régions du corps.

L'obésité, selon les experts, est une surcharge de poids résultant de l'accumulation de tissus graisseux [17]. On a suggéré diverses approches pour juger un surplus de poids ou une obésité. L'évaluation la plus courante et la plus fiable consiste à calculer l'IMC (indice de masse corporelle).

D'après l'OMS, l'IMC s'agit du quotient du poids en kilogrammes par la taille en mètres carrés : $IMC = \text{kg} / \text{m}^2$ Les valeurs recueillies ont permis à l'IOTF (International Obesity Task Force) est chargé de définir une classification pour les diverses formes d'obésité.

Les seuils sont les mêmes pour les deux sexes.

- $IMC < 18,5$ maigre
- $18,5 \leq IMC < 25$ poids normale
- $25 \leq IMC < 30$ surpoids
- $30 \leq IMC < 35$ obésité I (modérée)
- $35 \leq IMC < 40$ obésité II (sévère)
- $IMC \geq 40$ obésité III (morbide) [18]

Actuellement, en France tout comme en Europe et aux États-Unis, il n'existe qu'une seule option de traitement médicamenteux pour l'obésité à long terme : l'orlistat ou tétrahydrolipstatine (Xenical®, Alli®). Il agit dans l'estomac et l'intestin grêle en bloquant les lipases gastro-intestinales, ce qui réduit l'absorption des triglycérides alimentaires et leur élimination par les selles. On le prescrit en complément d'un régime modérément hypocalorique, dans la prise en charge de l'obésité ou du surpoids, chez les individus présentant un IMC égal ou supérieur à 28 Kg/m^2 , associé à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire. Si le patient n'a pas perdu au moins 5% de son poids initial, le traitement doit être réitéré après une durée de 12 semaines [19].

L'orlistat (tétrahydrolipstatine) est un inhibiteur covalent des lipases digestives, issu de *Streptomyces toxytricini*. C'est un inhibiteur ciblant un site actif qui interagit avec le résidu sérine nucléophile de la triade catalytique de la lipase pancréatique. En inhibant de façon covalente le site actif de la lipase (**figure 5**). Orlistat empêche l'hydrolyse des triglycérides alimentaires, diminuant de ce fait l'absorption intestinale des produits issus de la lipolyse. Les acides gras libres (AGL) et les monoglycérides (MG). Il freine aussi l'activité de la lipase gastrique [20, 21]

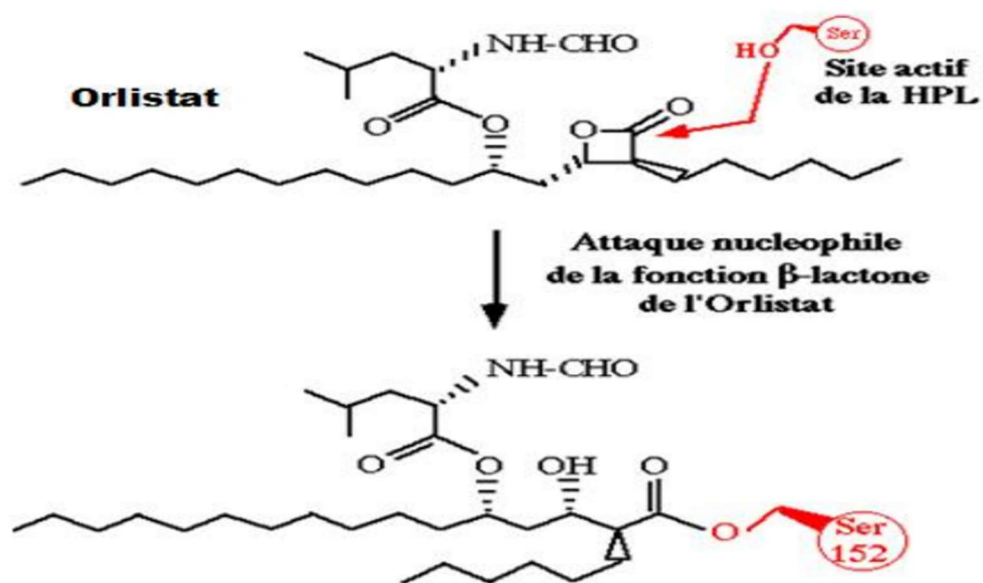


Figure 5. Le mécanisme d'inhibition de la lipase pancréatique humaine par l'Orlistat (<https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ddr.21499>).

III. *Abelmoschus esculentus*

La médecine traditionnelle s'est appuyée sur les plantes pour leurs vertus médicinales, ce qui a conduit à la découverte de médicaments importants encore utilisés aujourd'hui.



Figure 6. *Abelmoschus esculentus* L.

(<https://plants.ces.ncsu.edu/plants/abelmoschus-esculentus/>)

1. Description botanique

Le gombo (*Abelmoschus esculentus* L également connu sous le nom d'Hibiscus esculentus et appelé "Bamya" en arabe et "Guenaouia" dans le dialecte algérien, est une plante herbacée annuelle appartenant à la famille des Malvacées, originaire des régions tropicales d'Afrique et d'Asie [6]. Cette plante se caractérise par sa robustesse et sa posture dressée, atteignant une hauteur de 2 à 4 mètres. Elle présente une ramification multiple et une tige ligneuse qui peut arborer des teintes vertes ou rouges. Ses feuilles sont grandes, de texture rugueuse, alternes le long de la tige et de formes variées. Les fleurs, solitaires et d'aspect attrayant, sont composées de cinq pétales allant du blanc au jaune, souvent rehaussés d'un centre cramoisi ou violet. Les fruits comestibles sont des capsules (gousses) dont la longueur varie de 5 à 30 cm et le diamètre de 1 à 5 cm. Ces gousses sont généralement oblongues, droites ou légèrement incurvées, et présentent une section transversale pentagonale ainsi qu'une surface rêche et poilue pouvant être verte, vert jaunâtre, voire rouge/violette. Elles renferment de

nombreuses graines ovoïdes ou globuleuses de couleur foncée (<https://www.botanical-online.com/en/botany/okra-abelmoschus-esculentus>).

2. Taxonomie

Règne : Plantae Division : *Magnoliophyta*

Classe : *Magnoliopsida*

(Sans rang) : *Rosids*

Classification : *Malvales*

Genre : *Abelmoschus*

Espèce : *A. Esculentus*

Nom binominal : *Abelmoschus esculentus*

3. Composition chimique

La fibre libérienne du gombo, une fibre multicellulaire, a été analysée et les compositions chimiques moyennes estimées de la FLG (variété *Abelmoschus esculentus*) sont de 67,5 % d' α -cellulose, 15,4 % d'hémicelluloses, 7,1 % de lignine, 3,4 % de matières pectiques, 3,9 % de matières grasses et cireuses et 2,7 % d'extrait aqueux. Il est clair que les principaux constituants de la FLG sont l' α -cellulose, les hémicelluloses et la lignine, et que les autres sont en très faible proportion, exerçant donc une faible influence sur la structure de la FLG. Par conséquent, la structure de l' α -cellulose, des hémicelluloses et de la lignine, ainsi que les modes de combinaison qui existent entre elles, sont prédominants dans la structure de la FLG (fibre libérienne de gombo) [7].

Tableau 1. Valeur nutritionnelle du Gombo cru pour 100g [7].

Énergie	33kcal
Carbohydrates	7,45 g (140 kj)
-sucres	1,48 g
-fibres alimentaires	3,2 g
Matière grasse	0,19 g
Protéine	2g

Eau	90,19 g
Vitamine A	36 µg (7 %)
Thiamine (B1)	0,2 mg (17 %)
Riboflavine (B2)	0,06 mg (5 %)
Niacine (B3)	1mg (7 %)
Vitamine C	23 mg (28 %)
Vitamine E	0,27 mg (2 %)
Vitamine K	31,3 µg (30 %)
Calcium	82mg (8 %)
Fer	0,62 mg (5 %)
Magnésium	57 mg (16 %)
potassium	299mg (6 %)
zinc	0,58 mg (6 %)

4. Origine géographique et répartition de Gombo

Legombo, qui a vu le jour probablement en Éthiopie, était déjà cultivée par les anciens Égyptiens dès le 12^e siècle avant J.-C.

Sa culture s'est étendue à de vastes régions du Moyen-Orient, d'Afrique du Nord et d'Afrique de l'Ouest, avec une propagation particulière dans les pays aux climats tropicaux et subtropicaux. Ces plantes sont cultivées commercialement dans de nombreux pays du monde, parmi lesquels l'Inde, le Japon, la Turquie, l'Iran, l'Afrique de l'Ouest, la Yougoslavie, le Bangladesh, l'Afghanistan, le Pakistan, le Myanmar, la Malaisie, la Thaïlande, le Brésil, l'Éthiopie, Chypre, ainsi que le sud des États-Unis [6], Comme indiqué sur la carte dans la **figure 7**.

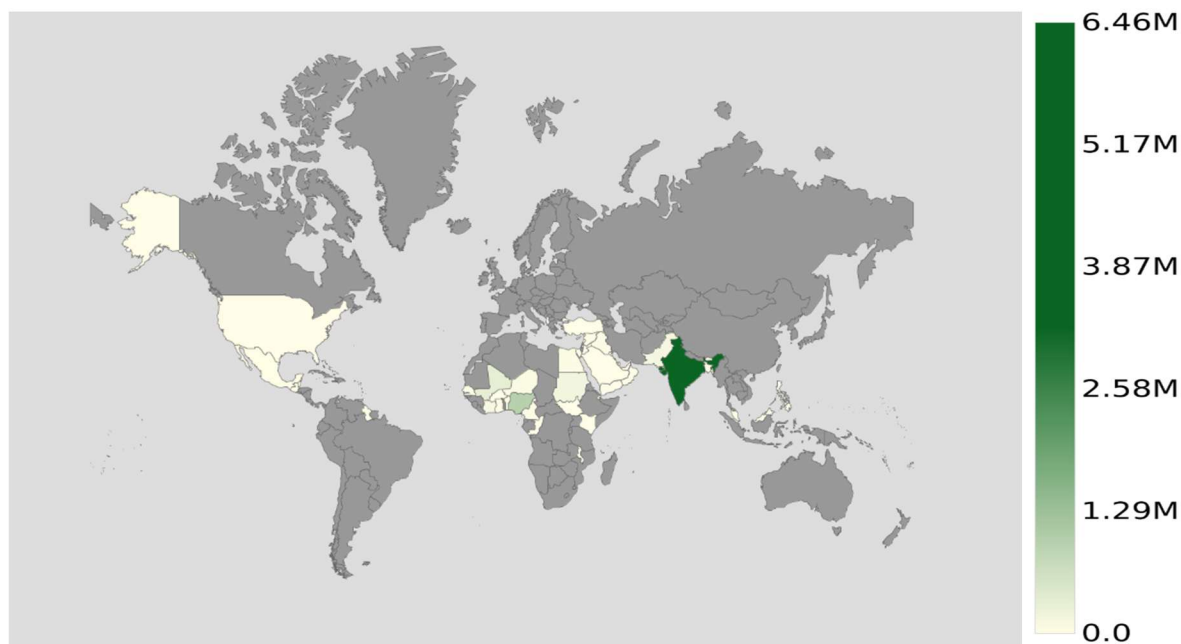


Figure 7. Répartition géographique du genre *Abelmoschus* et sa production mondiale par pays.

(<https://ae.atlasbig.com/aldol-hsb-antag-albamyt>).

5. Utilisation

Les capsules du gombo immatures ont des propriétés émoullientes, diurétiques et démulcentes. Elles sont utilisées dans le traitement des infections catarrhales, de la dysurie et de la gonorrhée. Les graines ont des propriétés antispasmodiques, cardiotoniques et stimulantes. Quant à l'infusion de graines torréfiées, elle possède des propriétés sudorifiques. Les racines sont très riches en mucilage et ont un fort effet démulcent. Le jus des racines est utilisé en application externe pour traiter les coupures et les ulcérations.

Le Gombo contient des fibres spéciales qui contrôlent les niveaux de sucre dans le sang, fournissant une quantité de sucre acceptable pour les intestins. Quant au mucilage qu'elle contient, il est responsable de l'élimination des substances toxiques et du mauvais cholestérol qui surcharge le foie. Elle agit également pour purifier et nettoyer les intestins.

Le Gombo est de plus utilisée pour traiter les inflammations pulmonaires, les irritations intestinales et les maux de gorge. C'est un remède contre les ulcères et pour la santé des articulations. Elle assure également le rétablissement des troubles psychologiques et mentaux, tels que la dépression [7].

Matériels et méthodes

I. Logiciels et programmes

1. Visualiser Discovery Studio (2021)

Le visualiseur Discovery Studio (DSV) est un logiciel libre utilisé pour concevoir et simuler des systèmes de petites molécules et de macromolécules tels que la conception de ligands, l'affichage et l'édition de la structure 3D des protéines.

On l'utilise dans la modélisation du pharmacophore, la conception de médicaments [22, 23], et l'analyse des résultats de docking en mettant en évidence les interactions entre le ligand et le récepteur [24, 25].

2. AutoDockTools 1.5.7

AutoDockTools (ADT) est un logiciel open source utilisé pour préparer les récepteurs pour le docking moléculaire en créant la grille sous forme de coordonnées (x, y et z) et en produisant le format de fichier PDBQT nécessaire à AutoDock Vina [26].

3. AutoDock Vina 1.2.0

AutoDock Vina (ADV) est un programme open-source de docking moléculaire et de criblage virtuel, facile à utiliser, développé par l'Institut Scripps de Recherche. Elle prédit l'affinité et les interactions récepteur-ligand en se basant sur l'énergie de liaison en kcal/mol [26].

4. Chemsketch professional

ChemSketch (CS) est une application de dessin chimique graphique conçue pour l'élaboration de structures chimiques, réactions et équipements de laboratoire. Il propose des fonctionnalités avancées comme la conversion de structure 2D en 3D, le traitement de données spectrales, la prédiction de propriétés et la dénomination de structures grâce à son module ACD/Name [27].

5. Chem3D 16.0

Chem3D 16.0 est un logiciel de modélisation moléculaire, faisant partie de la suite ChemOffice. Il permet la visualisation, la construction et la manipulation de structures chimiques en trois dimensions (3D) [28]. Il est utilisé en chimie organique, biochimie, pharmacologie et science des matériaux pour :

- Créer des structures 3D de molécules à partir de formules 2D.

- Effectuer des optimisations de géométrie moléculaire en utilisant des champs de force comme MM2.
- Réaliser des simulations de dynamique moléculaire.
- Calculer des propriétés physiques et conformationnelles (angles, longueurs de liaison, énergie...).
- Intégrer avec d'autres outils (ChemDraw, ChemSketch, etc.) pour des recherches multi-échelles.

II. Bases de données et serveurs web

1. Protein Data Bank

La première base de données en sciences biologiques, gérée par l'organisation de la banque de données des protéines, est la Protein Data Bank (PDB)[29].

PDB est la base de données unique qui regroupe un grand nombre de structures 3D de macro molécules telles que les protéines, l'ADN, l'ARN, ainsi que leurs molécules associées (ligand, substrats et cofacteurs) [30, 31].

2. PubChem

PubChem est une base de données accessible au public, hébergée au National Center for Biotechnology Information (NCBI), structurée en diverses collections de données telles que les bio essais, les composés et les substances. PubChem est employé dans plusieurs domaines de recherche, tels que la biochimie clinique, la médecine et l'alimentation. Il fournit des informations sur les diverses structures de molécules, telles que les lipides, les glucides, les alcaloïdes et les composés synthétiques, et a la capacité de les générer en structures 2D et 3D, ou de fournir leurs références bibliographiques [32, 33].

3. PreADMET version 2.0

PreADMET est un serveur en ligne convivial permettant d'accéder et d'analyser diverses propriétés des composés chimiques, et de prédire rapidement les paramètres ADMET (absorption, distribution, métabolisme, excrétion, toxicité) d'un composé. Ces paramètres reflètent son profil pharmacocinétique à l'aide de descripteurs moléculaires, de modèles

in vivo et *in vitro* soutenant les premières étapes de la découverte et du développement de médicaments [34, 35].

III. Relation structure-activité (RSA)

Nous avons mené une étude de docking moléculaire pour explorer la fonction principale de l'enzyme avec un ensemble d'inhibiteurs potentiels, dans le but de révéler le mécanisme d'inhibition et les interactions spécifiques impliquées.

Initialement, la structure cristalline de lipase pancréatique humaine (identifiant PDB : 1lpb) a été obtenue à partir de la banque de données des protéines (PDB). La composition de la structure comprend 449 acides aminés. Elle est constituée de deux parties principales : la partie N-terminale, une α/β hydrolase qui catalyse la dégradation des lipides, et la partie C-terminale, qui assure la liaison à la colipase, une protéine auxiliaire indispensable à son activation.

Suite à la validation des résultats du docking en comparant les valeurs des énergies avec un jeu de données de référence, nous avons procédé à leur visualisation à l'aide du logiciel Discovery Studio Visualizer version 21.1.0 (DSV). L'objectif était d'étudier les acides aminés et les interactions moléculaires qui interviennent dans la liaison entre le ligand et le récepteur. Cela a été réalisé en identifiant les acides aminés spécifiques impliqués dans la liaison et en analysant les interactions formées entre eux.

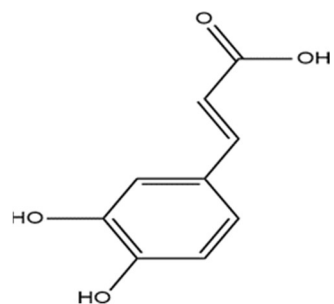
Des références bibliographiques ont été consultées pour obtenir des données sur les constituants phytochimiques de *Abelmoschus esculentus* L. Nous avons sélectionné dix ligands, notamment des acides phénoliques et des Flavonoïdes, tels que :

- Acide caféique (Mol 1) [36]
- Acide coumarique (Mol 2) [36]
- Acide vanillique (Mol 3) [37]
- Catéchine (Mol 4) [36]
- Épicatechine (Mol 5) [38]
- Gallocatéchine (Mol 6) [38]
- Hibiscétine (Mol 7) [39]
- Myricétine (Mol 8) [40]
- Quercétine 3-O-glucoside (Mol 9) [40]

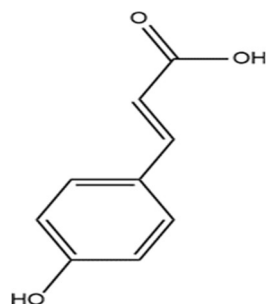
➤ Routine (Mol 10) [40]

Les structures bidimensionnelles (2D) des inhibiteurs ont été obtenues à partir de la base de données PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>), puis redessinées à l'aide du logiciel ChemSketch et sauvegardées au format MDL Molfiles [V2000] (mol). Ensuite, ces fichiers ont été ouverts dans le programme Chem3D 16.0 pour la minimisation d'énergie et la dynamique moléculaire, afin de rendre les structures plus stables, puis sauvegardées au format PDB. Par la suite, les fichiers PDB ont été convertis au format PDBQT à l'aide du programme AutoDock Tools 1.5.7 pour préparer les ligands au docking moléculaire.

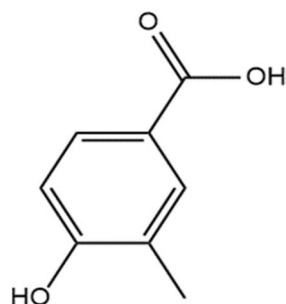
Les structures 2D des dix molécules chimiques présentées dans le **tableau 1** ont été dessinées avec ChemSketch.

Tableau 2. Les formules chimiques, structures 2D et PubChem CID des molécules étudiées.**Mol1**C₉H₈O₄

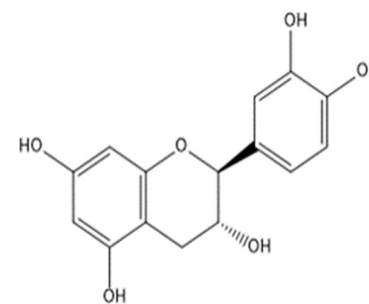
PubChem CID 689043

**Mol2**C₉H₈O₃

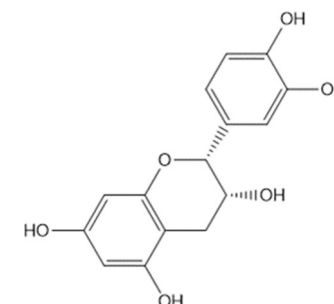
PubChem CID 637542

**Mol3**C₈H₈O₄

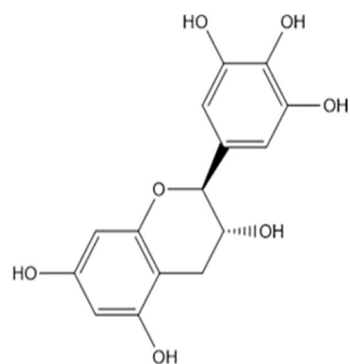
PubChem CID 8468

**Mol4**C₁₅H₁₄O₆

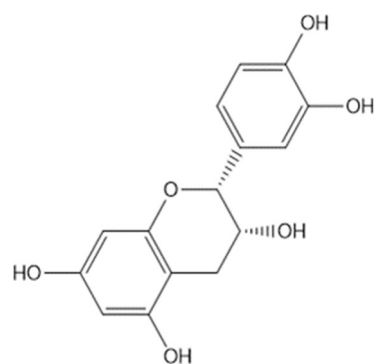
PubChem CID 9064

**Mol5**C₁₅H₁₄O₆

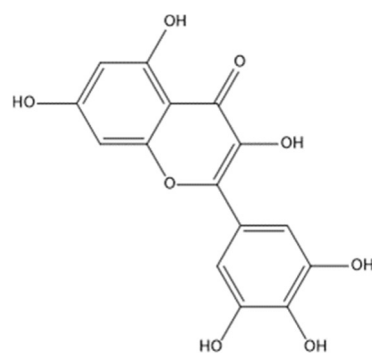
PubChem CID 72276

**Mol6**C₁₅H₁₄O₇

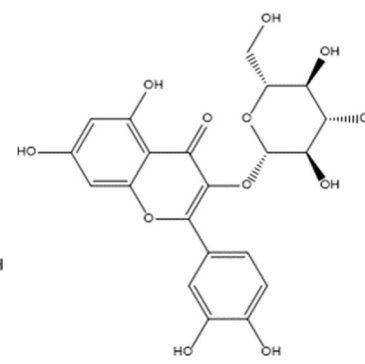
PubChem CID 65084

**Mol7**C₁₅H₁₀O₉

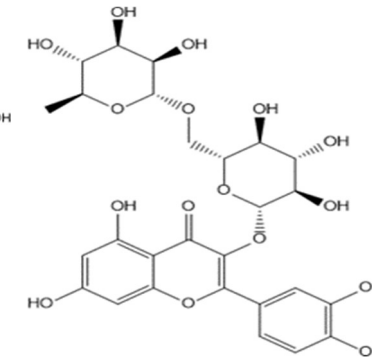
PubChem CID 15559735

**Mol8**C₁₅H₁₀O₈

PubChem CID 5281672

**Mol9**C₂₁H₂₀O₁₂

PubChem CID 5280804

**Mol10**C₂₇H₃₀O₁₆

PubChem CID 5280805

IV. Docking moléculaire

Le docking moléculaire (DM) est une méthode informatique reconnue qui modélise la façon dont les molécules interagissent entre elles. En s'appuyant sur leur structure, elle prédit leurs modes de liaison potentiels et évalue leur affinité de liaison. Cette approche est cruciale pour comprendre la reconnaissance moléculaire d'un point de vue structurel et énergétique, et elle est très utilisée dans la découverte de nouveaux médicaments [41, 42].

La préparation de la protéine s'effectue en trois étapes :

- ❖ **Première étape** : Élimination des composantes inutiles. Il faut éliminer tout ce qui n'est pas nécessaire, y compris les molécules d'eau, les hétéroatomes, les ligands et les co-ligands, sauf pour ce qui est indispensable au site actif.
- ❖ **Deuxième étape** : Cette étape implique l'ajout d'hydrogènes polaires et de charges partielles à la structure de l'enzyme, ce qui a été accompli grâce au logiciel ADT.
- ❖ **Troisième étape** : consiste à définir la taille et du centre de la grille. Cette étape gère le réglage de la taille et du centre de la boîte de grille (Grid box) (GB) à l'aide d'ADT, en utilisant les coordonnées x, y et z. Le centre de la boîte est défini par la taille par (x=16, y=22 et z=24) et les valeurs (x=9.739, y=26.117 et z=51.060).
- ❖ **La quatrième étape** : suite à la définition du GB, a consisté à réaliser le DM en se servant de l'ADV.

V. Caractéristiques Pharmacocinétiques -ADMT

La pharmacocinétique (PC) est l'évaluation des caractéristiques ADMT, qui correspondent à l'absorption, la distribution, le métabolisme et la toxicité [43, 44]. L'analyse de l'ADMT revêt une importance cruciale dans le domaine de la conception et de la découverte de médicaments, étant donné que ces critères sont indispensables pour anticiper la sécurité et la qualité des médicaments [44].

PreADMET v2.0 offre une interface utilisateur intuitive et une précision de prédiction améliorée basée sur des données in vitro et in vivo précédentes obtenues à partir de différentes bases de données. Accès intégral à des petites molécules, des tests cliniques, des bioessais, la documentation chimique et des techniques analytiques comme la spectrométrie de masse (SM) ainsi que la RMN [45].

Les paramètres utilisés pour ADMT sont les suivants :

Human intestinal absorption (HIA %) : c'est une caractéristique essentielle de l'ADME qui se réfère à l'absorption d'un composé [46]. Pour déterminer de manière précise la biodisponibilité orale, il est crucial de prévoir l'absorption intestinale [47].

Caco-2 cell permeability : qui est composée de cellules épithéliales cancéreuses du côlon humain, est employée pour anticiper l'absorption des médicaments administrés par voie orale [48].

P-glycoprotein (P-gp) : C'est un transporteur de la cassette de liaison à l'ATP traversant la membrane, trouvé dans le foie, les reins, l'intestin grêle et le cerveau. Elle a pour rôle de supprimer les substances nuisibles présentes dans les cellules [49, 50].

Blood-brain barrier (BBB) : elle représente l'aptitude d'un composé à atteindre le cerveau [51].

Plasma protein binding (PPB) : se réfère à l'aptitude d'un médicament à se lier aux protéines [52].

Cytochromes P450 (CYPs) : Ce sont des hémoprotéines associées aux membranes, principalement localisées dans le foie et l'intestin, mais aussi présentes dans le cœur, le cerveau et les poumons. Ces enzymes ont un rôle essentiel dans le métabolisme des médicaments et des molécules endogènes [53, 54].

Toxicity : c'est une extension du concept ADME qui évalue les risques potentiels d'un composé et aide à comprendre ses caractéristiques toxicologiques [55].

Résultats et discussion

I. Relation structure-activité (RSA) par le biais du docking moléculaire

En se basant sur les énergies minimales (kcal/mol), **Mol4**, **Mol5**, **Mol6**, **Mol7**, **Mol8**, **Mol9**, **Mol10**, se sont distingués comme les meilleurs inhibiteurs parmi tous les composés testés (**tableau 3**). **Mol3** et **Mol6** ont montré des résultats satisfaisants, avec une énergie équivalente à celle de molécule d'Orlistat. À l'opposé, Mol8 a été jugé le moins efficace pour la lipase, ses critères étant les moins favorables par rapport au contrôle.

Tous les résultats sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3. Les résultats de Docking moléculaire.

Enzyme	Molécules	ΔG d'affinité (kcal/mol)	Acides aminés impliqués	Liaisons hydrogènes / Distances (Å)	Interactions hydrophobes
1lpb	Orlistat	-6.6	SER152 HIS151 GLY76 PHE77 TRP252 PHE215 PRO180 TYR114 ILE78 ASP79	SER152(2.91) HIS151(2.54) GLY76(2.63) PHE77(2.43)	Pi-Alkyl Pi-Sigma
	Mol1	-6.6	HIS263 ASP79 HIS151	ASP79(2.36) HIS151(2.34)	Pi-Cation Pi-Pi T-shaped
	Mol2	-6.2	SER152 ALA178 HIS263 PRO180 TYR114 PHE215	SER152(2.32)	Pi-Pi Stacked Pi-Pi T-shaped Pi-Alkyl
	Mol3	-6.1	HIS263 PHE215 TYR114 PRO180	HIS263(2.65)	Pi-Pi Stacked Pi-Alkyl
	Mol4	-9.2	HIS263 PHE215 TYR114 GLY76 HIS151	PHE215(2.92;2.52) HIS151(2.25)	Pi-Cation Pi-Donor Pi-Pi Stacked Pi-Pi T-shaped

Mol5	-7.5	HIS263 ALA178 TYR114 PRO180 PHE215 ILE209	HIS263(2.89) PHE215(3.37;1.85)	Pi-Donor Pi-Pi Stacked Pi-Pi T-shaped Pi-Alkyl
Mol6	-9.1	ARG256 LEU264 ALA260 PHE215 TYR114	ARG256 (2.55;2.75)	Pi-Pi Stacked Pi-Alkyl
Mol7	-9.4	ALA260 PHE215 HIS263 LEU264 ARG256 TYR114 PHE77 SER152	ARG256(2.64) PHE215(2.39) SER152(3.04)	Pi-Cation Pi-Pi Stacked Pi-Pi T-shaped Pi-Alkyl
Mol8	-9.6	LEU264 HIS263 ALA260 PHE215 ARG256 ASP79 PHE77 TYR114	ASP79(2.51) ARG256(2.62;2.50) PHE77(2.58)	Pi-Cation Pi-Sigma Pi-Pi Stacked Pi-Pi T-shaped Pi-Alkyl
Mol9	-8.5	PHE215 ALA259 HIS263 TYR114 PHE77	ALA259(2.19) TYR114(2.29) HIS263(2.96) PHE77(2.64;2.88)	Pi-Donor Pi-Pi Stacked Pi-Pi T-shaped Pi-Alkyl
Mol10	-8.9	ILE78, PHE77 GLY76 ARG256 PHE215 PRO180 HIS263	PHE77 (3.60;3.00;2.98) ARG256(2.34) HIS263(2.95)	Pi-Pi Stacked Pi-Pi T-shaped Pi-Alkyl

Afin d'examiner les interactions chimiques au sein du complexe inhibiteur-enzyme humaine, nous avons procédé à un docking moléculaire. Ainsi, nous avons calculé le taux de récurrence des interactions entre les acides aminés du site actif et catalytique et l'inhibiteur, ainsi que les liaisons hydrogène et leurs distances. Ces résultats sont synthétisés dans le

(**tableau 3**). Ensuite, nous avons choisi la meilleure option pour chaque inhibiteur en nous basant sur le taux de récurrence et le type d'interaction hydrophobe présent dans cette solution.

Mol 1 : L'acide caféique présente une énergie d'affinité de -6,6 kcal/mol, équivalente à celle de l'orlistat. Cette molécule interagit principalement avec les résidus HIS263, ASP79 et HIS151 de la lipase pancréatique. Les liaisons hydrogène sont établies avec ASP79 (2,36 Å) et HIS151 (2,34 Å). Sur le plan des interactions hydrophobes, l'acide caféique forme des contacts Pi-Cation et Pi-Pi T-shaped, ce qui contribue à la stabilité de son complexe avec l'enzyme. Ce profil d'interaction suggère une inhibition compétitive, mais probablement réversible, de la lipase, avec une efficacité théorique similaire à celle de l'orlistat.

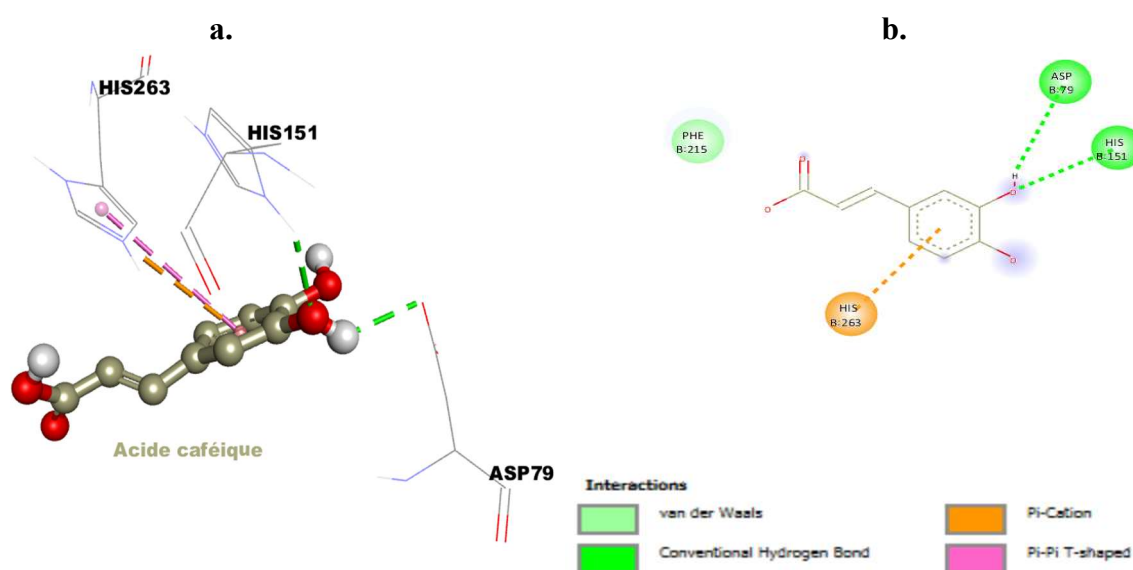


Figure 8. Représentation de la meilleure pose obtenue par Docking pour ligand **Mol 1** en brun verdâtre.

a. Structure 3D de la molécule ; b. Diagramme 2D

Mol 2 : L'acide coumarique affiche une énergie d'affinité légèrement supérieure à celle de l'orlistat, à -6,2 kcal/mol. Il interagit avec les résidus SER152, ALA178, HIS263, PRO180, TYR114 et PHE215. Une liaison hydrogène notable est observée avec SER152 (2,32 Å), un résidu catalytique clé. Les interactions hydrophobes incluent des contacts Pi-Pi empilés, Pi-Pi T-shaped et Pi-Alkyl (**Annexe 1**).

Mol 3 : L'acide vanillique présente une énergie d'affinité de -6,1 kcal/mol, légèrement supérieur à celle de l'orlistat. Il interagit principalement avec les résidus HIS263, PHE215, TYR114 et PRO180. Une liaison hydrogène est formée avec HIS263 (2,65 Å). Les interactions hydrophobes observées sont de type Pi-Pi empilées et Pi-Alkyl. Ce profil d'interaction, bien que similaire à celui de l'orlistat, traduit une affinité légèrement plus faible, ce qui pourrait se traduire par une inhibition moins marquée de l'enzyme.

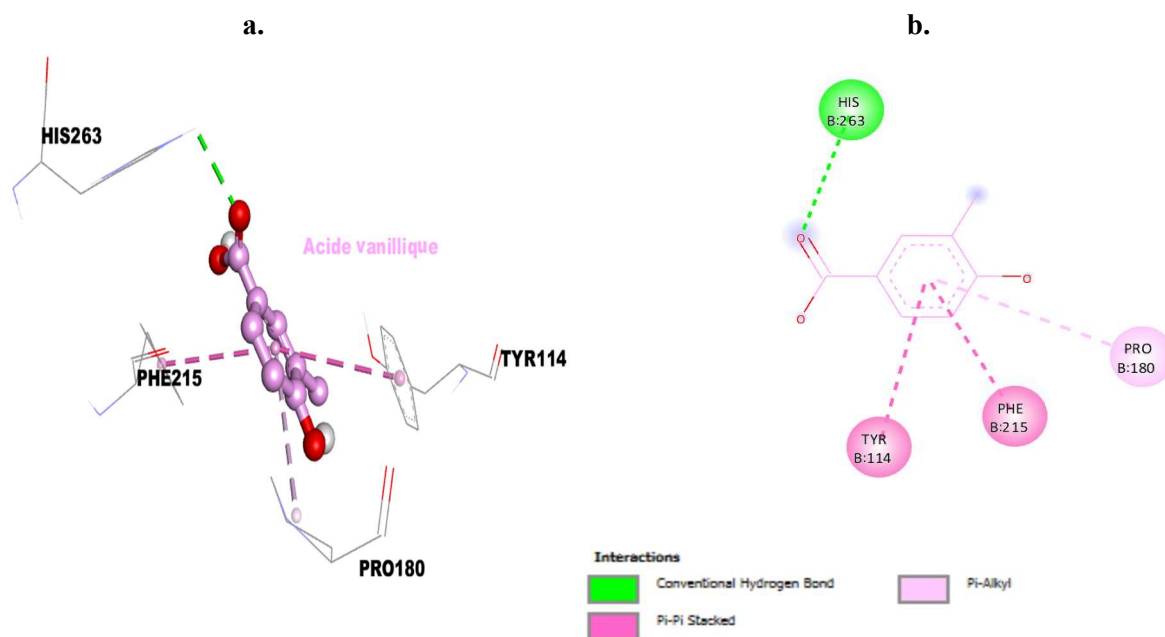


Figure 9. Représentation de la meilleure pose obtenue par Docking pour ligand **Mol 3** en rose.

a. Structure 3D de la molécule ; b. Diagramme 2D

Mol 4 : La Catéchine se distingue par une énergie d'affinité très petite de -9,2 kcal/mol, bien inférieure à celle de l'orlistat. Elle interagit avec HIS263, PHE215, TYR114, GLY176 et HIS151. Les liaisons hydrogène sont particulièrement notables avec PHE215 (2,92 et 2,52 Å) et HIS151 (2,25 Å). Les interactions hydrophobes incluent Pi-Cation, Pi-Donor et des contacts Pi-Pi empilés et T-shaped. Ce réseau d'interactions multiples et la forte affinité théorique suggèrent un potentiel inhibiteur très élevé, surpassant l'orlistat (**Annexe 2**).

Mol 5 : L'épicatéchine présente une énergie d'affinité de -7,5 kcal/mol. Elle interagit avec HIS263, ALA178, TYR114, PRO180, PHE215 et ILE209. Les liaisons hydrogène sont observées avec HIS263 (2,89 Å) et PHE215 (3,37 et 1,85 Å). Les interactions hydrophobes comprennent Pi-Donor, Pi-Pi empilées, Pi-Pi T-shaped et Pi-Alkyl. Bien que son affinité soit supérieure à celle de l'orlistat, elle reste inférieure à celle de la catéchine, mais son profil d'interaction reste favorable à une inhibition efficace.

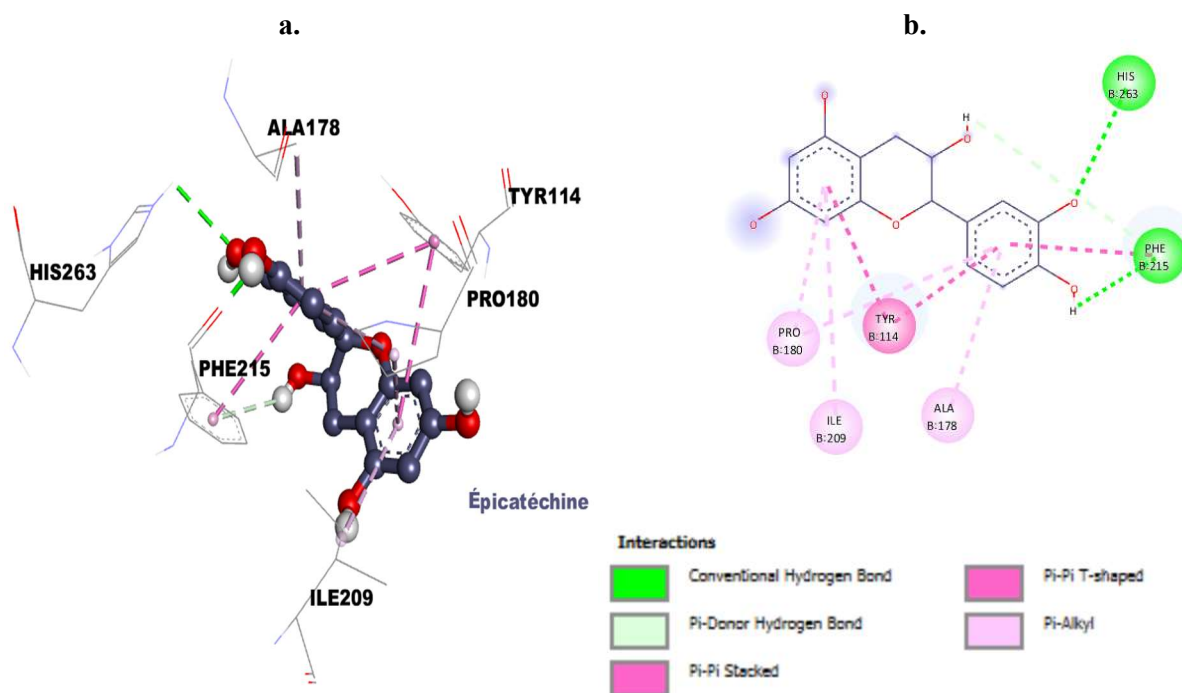


Figure 10. Représentation de la meilleure pose obtenue par Docking pour ligand **Mol 5** en violet.

a. Structure 3D de la molécule ; **b.** Diagramme 2D

Mol 6 : La Gallocatéchine possède une énergie d'affinité de -9,1 kcal/mol. Elle interagit avec ARG256, LEU264, ALA260, PHE215 et TYR114. Des liaisons hydrogène sont formées avec ARG256 (2,55 et 2,75 Å). Les interactions hydrophobes sont principalement de type Pi-Pi empilées et Pi-Alkyl. Cette forte affinité et la diversité des interactions avec des résidus catalytiques suggèrent un potentiel inhibiteur supérieur à celui de l'orlistat (**Annexe 3**).

Mol 7 : L'Hibiscétine affiche une énergie d'affinité de -9,4 kcal/mol, ce qui en fait l'un des composés les plus puissants étudiés ici. Elle interagit avec ALA260, PHE215, HIS263, LEU264, ARG256, TYR114, PHE77 et SER152. Des liaisons hydrogène sont observées avec ARG256 (2,64 Å), PHE215 (2,39 Å) et SER152 (3,04 Å). Les interactions hydrophobes

incluent Pi-Cation, Pi-Pi empilées, Pi-Pi T-shaped et Pi-Alkyl. Ce profil d'interaction très riche et une forte affinité théorique indiquent une capacité d'inhibition remarquable (**Annexe 4**).

Mol 8 : La Myricétine présente l'affinité la plus élevée de la série, à $-9,6$ kcal/mol. Elle interagit avec LEU264, HIS263, ALA260, ARG256, ASP79, PHE77, PHE215 et TYR114. Les liaisons hydrogène sont notées avec ASP79 ($2,51$ Å), ARG256 ($2,62$ et $2,50$ Å) et PHE77 ($2,58$ Å). Les interactions hydrophobes comprennent Pi-Cation, Pi-Pi Stacked, Pi-Pi T-shaped, Pi-Alkyl et Pi-Sigma. Cette grande diversité d'interactions, notamment avec plusieurs résidus catalytiques, confère à la myricétine un potentiel inhibiteur nettement supérieur à celui de l'orlistat.

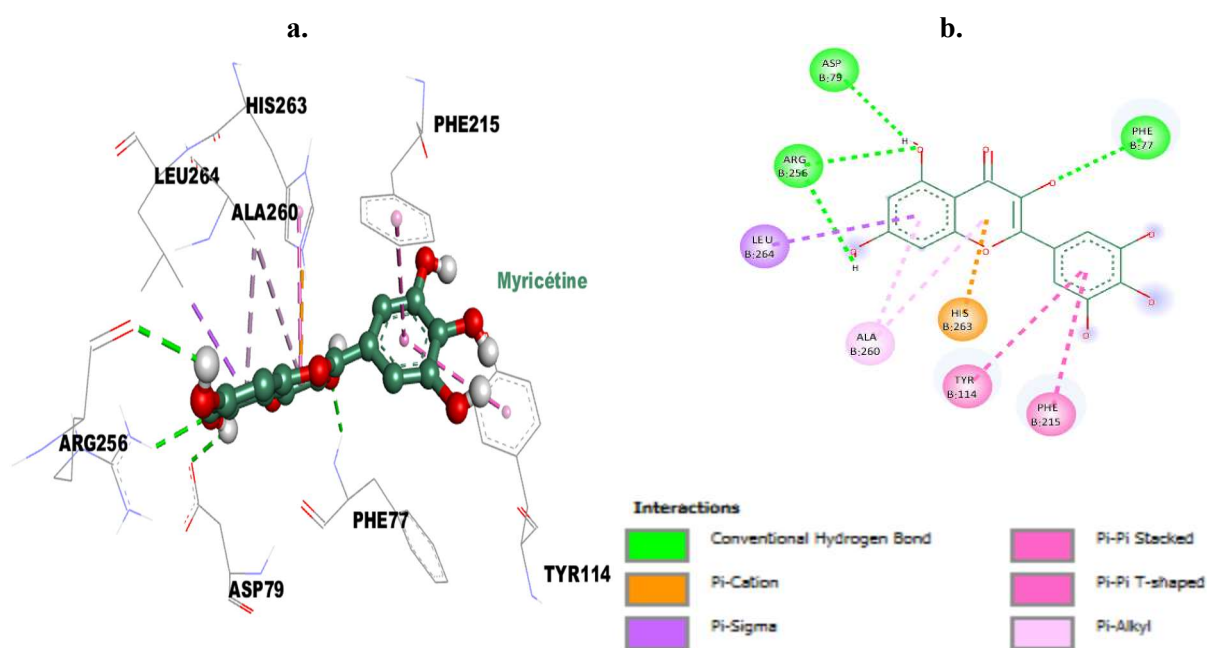


Figure 11. Représentation de la meilleure pose obtenue par Docking pour ligand **Mol 8** en vert.

a. Structure 3D de la molécule ; b. Diagramme 2D

Mol 9 : La Quercétine 3-O-glucoside possède une énergie d'affinité de $-8,5$ kcal/mol. Elle interagit avec PHE215, HIS263, TYR114 et ALA259. Les liaisons hydrogène sont établies avec ALA259 ($2,19$ Å), TYR114 ($2,29$ Å) et HIS263 ($2,96$ et $2,88$ Å). Les interactions hydrophobes incluent Pi-Donor, Pi-Pi empilées, Pi-Pi T-shaped et Pi-Alkyl. Ce profil indique une affinité supérieure à celle de l'orlistat et un bon potentiel d'inhibition de la lipase (**Annexe 5**).

Mol 10 : La Rutine présente une énergie d'affinité de -8,9 kcal/mol. Elle interagit avec ILE78, PHE77, GLY176, ARG256, PHE215 et PRO180. Les liaisons hydrogène sont observées avec PHE77 (2,34 Å) et HIS263 (2,92 et 3,05 Å). Les interactions hydrophobes sont de type Pi-Pi empilées, Pi-Pi T-shaped et Pi-Alkyl. Cette forte affinité et la diversité des interactions renforcent son intérêt comme inhibiteur potentiel, supérieur à l'orlistat.

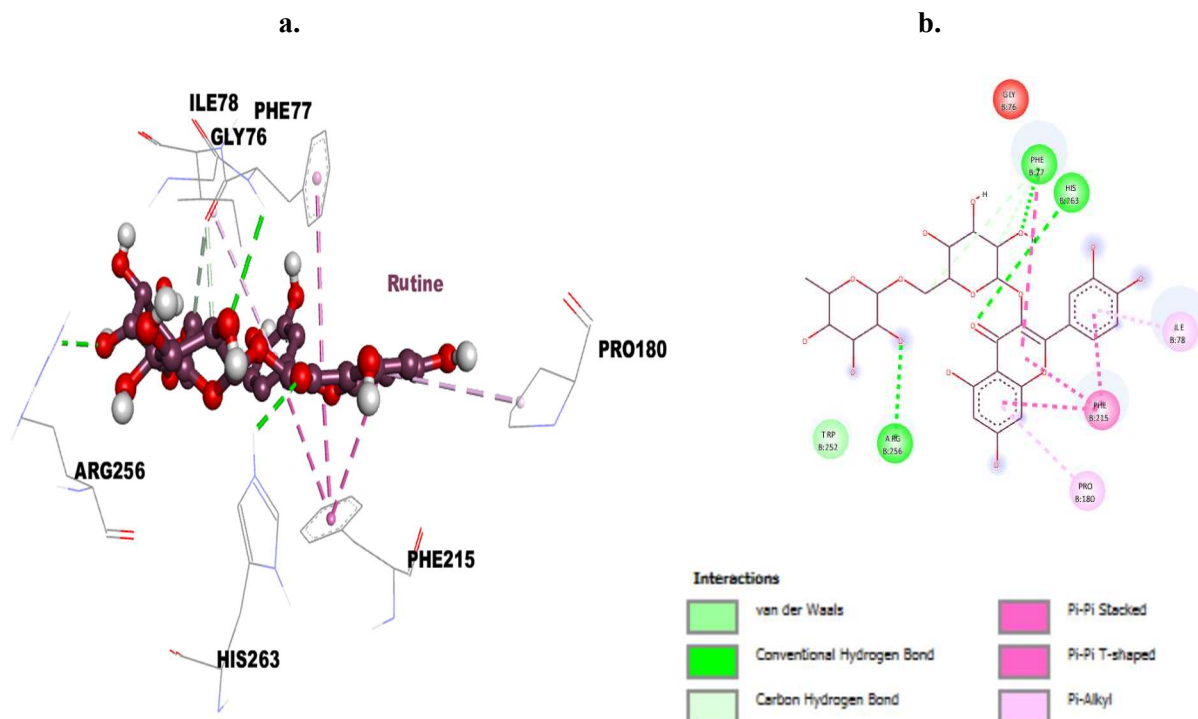


Figure 12. Représentation de la meilleure pose obtenue par Docking pour ligand **Mol 10** en bordeaux.

a. Structure 3D de la molécule ; b. Diagramme 2D

II. Analyse ADMT

Les propriétés ADMT des composés testés, prédites à l'aide de serveur PreADMET, sont présentées dans le **Tableau 4**.

Tableau 4. Les propriétés ADMT des composés sélectionnés.

Pharmacokinetics	Mol 1	Mol2	Mol 3	Mol4	Mol 5	Mol 6	Mol7	Mol 8	Mol 9	Mol 10	Contrôle
Absorption											
Human intestinal absorption (HIA): (HIA %) 80 to 100 %	82.301	92.095	89.476	66.707	66.707	45.952	20.970	40.964	11.777	2.861	96.837
vitro Caco-2 cell permeability (nm/sec) > 20	21.107	21.109	20.628	0.656	0.656	0.377	3.668	0.991	9.439	7.912	43.802
P-glycoprotein inhibitor A substrate of it indicates high levels absorption	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Inhibitor
Distribution											
Plasma protein binding (PPB) % 80 to 100 % is considered high, 50 to 80 % (moderate), < 50 % (low)	40.290	63.055	22.582	100.000	100.000	100.000	99.320	96.784	59.158	43.897	93.692
Blood-brain barrier penetration (C.brain/C.blood) (BBB) > 2 cross the blood-brain barrier easily	0.497	0.694	0.695	0.394	0.394	0.222	0.076	0.110	0.032	0.028	7.142
skin permeability (logKp, cm/hour) < -2.5 considered high permeable	-2.669	-1.707	-1.938	-4.293	-4.293	-4.406	-4.599	-4.527	-4.716	-4.666	-1.474
Metabolism											
Cytochrome P450 2C19 inhibition	Non	Non	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Non
Cytochrome P450 2C9 inhibition	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Non
	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Cytochrome P450 2D6 substrate	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Cytochrome P450 3A4 inhibition	Inhibitor	Non	Non	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor
Cytochrome P450 3A4 substrate	Non	Non	Non	Weakly	Weakly	Weakly	Non	Weakly	Weakly	Weakly	Weakly
Toxicity											
HERG_inhibition	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
less than 50% inhibition: HERG-	Medium risk	Medium risk	Low risk	Medium risk	Medium risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Ambiguous	Low risk
more than 50% inhibition: HERG+											
Ames test	Mutagen	Mutagen	Mutagen	Mutagen	Mutagen	Mutagen	Non-Mutagen	Mutagen	Non-Mutagen	Non-Mutagen	non-mutagen
Carcinogenicity (Mouse)	Negative	Positive	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Positive
Carcinogenicity (Rat)	Positive	Positive	Negative	Negative	Negative	Negative	Positive	Positive	Negative	Negative	positive

HERG : Human ether related gene channel, **Caco-2** : Human colorectal carcinoma, **Kp** : skin permeability constant

Vert : Risque faible, Orange : risque moyen, Rouge : Risque élevé.

L'analyse pharmacocinétique et toxicologique des dix molécules comparées au contrôle révèle des profils variés en termes d'absorption, de distribution, de métabolisme et de toxicité. Concernant l'absorption, seules Mol1, Mol2 et Mol3 affichent une absorption intestinale élevée (HIA > 80 %) et une bonne perméabilité cellulaire (Caco-2 > 20), ce qui suggère une bonne biodisponibilité orale. À l'inverse, les autres molécules présentent des valeurs nettement inférieures, limitant leur potentiel pour une administration orale. Toutes les molécules, sauf le contrôle, ne sont pas substrats de la P-glycoprotéine, ce qui pourrait favoriser leur absorption.

En ce qui concerne la distribution, la majorité des molécules présentent une forte fixation aux protéines plasmatiques (PPB proche de 100 %), à l'exception de Mol1, Mol3 et Mol10, ce qui pourrait limiter leur fraction libre active. La capacité à franchir la barrière hémato-encéphalique (BBB) est modérée pour Mol1, Mol2 et Mol3, tandis qu'elle est faible pour les autres. Concernant la perméabilité cutanée, la majorité des molécules présentent la capacité de traverser facilement la peau, par contre la perméabilité est faible pour Mol2 et Mol3 ce qui limite leur usage par voie transdermique.

Au niveau du métabolisme, la plupart des molécules sont inhibitrices de plusieurs isoformes du cytochrome P450, notamment 2C9, 2D6 et 3A4, ce qui expose à un risque élevé d'interactions médicamenteuses. Seules Mol1, Mol2 et Mol3 montrent un profil métabolique plus favorable avec moins d'inhibitions.

Du point de vue toxicologique, la majorité des molécules présentent un risque moyen d'inhibition du canal hERG, sauf Mol9 qui présente un risque élevé, ce qui pourrait entraîner des effets indésirables cardiaques. Plusieurs molécules sont mutagènes (test d'Ames positif) et/ou cancérigènes chez le rat ou la souris, ce qui constitue un frein important à leur développement. Le contrôle, quant à lui, présente une bonne absorption, une faible toxicité et une absence de mutagénicité, mais il est substrat de la P-glycoprotéine.

En résumé, aucune des molécules testées ne présente un profil optimal. Les meilleures candidates (Mol1, Mol2 et Mol3) combinent une bonne absorption et perméabilité, mais présentent des risques de toxicité et d'interactions médicamenteuses. Ces résultats soulignent la nécessité d'optimiser simultanément les paramètres pharmacocinétiques et toxicologiques lors du développement de nouveaux composés thérapeutiques.

Conclusion

Les résultats de cette étude de docking moléculaire mettent en évidence que plusieurs polyphénols naturels, tels que la catéchine, la Myricétine et l'Hibiscétine, présentent une affinité de liaison supérieure à celle de l'Orlistat, en interagissant spécifiquement avec des résidus catalytiques clés de la lipase via des interactions hydrophobes et des liaisons hydrogène, suggérant un potentiel inhibiteur réversible et une meilleure tolérance.

Contrairement à l'inhibition irréversible induite par l'Orlistat, ces polyphénols pourraient inhiber la lipase de manière potentiellement réversible, ce qui pourrait réduire les effets secondaires associés à l'Orlistat. Par ailleurs, les acides phénoliques comme l'acide caféique montrent également une bonne affinité pour la lipase, bien que leurs interactions soient moins nombreuses.

Cependant, l'analyse pharmacocinétique comparative révèle que ces composés, bien qu'efficaces sur le plan de l'affinité, souffrent de limitations importantes en termes d'absorption, de distribution, de métabolisme et de toxicité, notamment une forte liaison aux protéines plasmatiques, une faible perméabilité à la barrière hémato-encéphalique, une inhibition possible des cytochromes P450 et des risques toxicologiques.

Toutefois, malgré leur fort potentiel *in silico*, ces molécules présentent des limitations pharmacocinétiques importantes, telles qu'une absorption intestinale variable, une forte liaison aux protéines plasmatiques, des risques d'inhibition enzymatique et de toxicité, qui freinent leur développement direct en thérapeutiques.

Par conséquent, une optimisation des propriétés ADMET est indispensable pour transformer ces candidats naturels en agents anti-obésité viables, soulignant l'importance de poursuivre les recherches intégrant modélisation moléculaire et études pharmacologiques afin de concevoir des inhibiteurs de lipase à la fois efficaces et sûrs pour le traitement de l'obésité.

Références bibliographiques

1. Liu, P.-K., et al., *Biflavones from Ginkgo biloba as novel pancreatic lipase inhibitors: Inhibition potentials and mechanism*. 2018. **118**: p. 2216-2223.
2. Gauvreau, D., et al. *Récentes adipokines: un lien entre l'obésité et l'athérosclérose*. in *Annales d'endocrinologie*. 2011. Elsevier.
3. Rouillard, H., *Etude de résolutions catalysées par des lipases sous irradiation micro-onde*. 2012, Université de La Rochelle.
4. RIHANI, A., *Screening de microorganismes producteurs de lipases: application dans la biodécontamination de surface*. 2012, Université de Annaba-Badji Mokhtar.
5. Salihu, A., et al., *Characterization of Candida cylindracea lipase produced from palm oil mill effluent based medium*. 2012.
6. Benchasri, S.J.F. and V.C.R.R.i. povrtarstvo, *Okra (Abelmoschus esculentus (L.) Moench) as a valuable vegetable of the world*. 2012. **49**(1).
7. Kumar, D.S., et al., *A review on: Abelmoschus esculentus (Okra)*. 2013. **3**(4): p. 129-132.
8. Fickers, P., J. Destain, and P.J.B. Thonart, *agronomie, société et environnement, Les lipases sont des hydrolases atypiques: principales caractéristiques et applications*. 2008. **12**(2).
9. Mak, T.N., et al., *Comparative genomics reveals distinct host-interacting traits of three major human-associated propionibacteria*. 2013. **14**: p. 1-14.
10. Schaller, M., et al., *Induction of a chemoattractive proinflammatory cytokine response after stimulation of keratinocytes with Propionibacterium acnes and coproporphyrin III*. 2005. **153**(1): p. 66-71.
11. Paul, W., et al., *Helicobacter pylori motility*. 2000. **2**(10): p. 1207-1214.
12. Srinivas, T.L., et al., *Medicinal plants as anti-ulcer agents*. 2013. **2**(4): p. 91-7.
13. Mustapha, P., *Etude des interactions entre Helicobacter pylori et les cellules épithéliales gastriques*. 2011, Université de Poitiers.
14. Tan, S., L.S. Tompkins, and M.R.J.P.p. Amieva, *Helicobacter pylori usurps cell polarity to turn the cell surface into a replicative niche*. 2009. **5**(5): p. e1000407.
15. Hernandez-Bridier, M., *Obésité de l'adulte: pratiques et attentes des médecins généralistes dans le dépistage et la prise en charge en Picardie en 2015*. 2016.
16. Basdevant, A.J.C.R.B., *L'obésité: origines et conséquences d'une épidémie*. 2006. **329**(8): p. 562-569.
17. Rose, C., *Remodelage fibrotique du tissu adipeux blanc induit par les variations pondérales au cours de l'obésité*. 2022, Sorbonne Université.
18. Tcheriatchoukine, D., *L'obésité: Découvertes récentes relatives aux mécanismes moléculaires à l'origine de nouvelles stratégies thérapeutiques*. 2010, UHP-Université Henri Poincaré.
19. Fayemendy, P.J.M., *La prise en charge de l'obésité par les médecins généralistes du département de la Haute-Vienne: difficultés rencontrées et suggestions d'amélioration*. 2012, Thèse d'exercice. France: Université de Limoges. Faculté de médecine et de ...
20. Khedidja, B. and L.J.B. Abderrahman, *Selection of orlistat as a potential inhibitor for lipase from Candida species*. 2011. **7**(3): p. 125.
21. Serseg, T., K.J.E. Benarous, Metabolic, and I.D.-D. Targets, *The inhibitory effect of some drugs on Candida rugosa lipase and human pancreatic lipase: in vitro and in silico studies*. 2018. **18**(6): p. 602-609.
22. Pawar, S.S. and S.H. Rohane, *Review on discovery studio: An important tool for molecular docking*. 2021.
23. Studio, D.J.A., *Discovery studio*. 2008. **420**: p. 1-9.
24. Sharma, S., et al., *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*. 2021. **5**(1): p. 028-032.
25. Todorov, L., et al., *Synthesis, structure and impact of 5-aminoorotic acid and its complexes with Lanthanum (III) and Gallium (III) on the activity of xanthine oxidase*. 2021. **26**(15): p. 4503.
26. Eberhardt, J., et al., *AutoDock Vina 1.2.0: New docking methods, expanded force field, and python bindings*. 2021. **61**(8): p. 3891-3898.

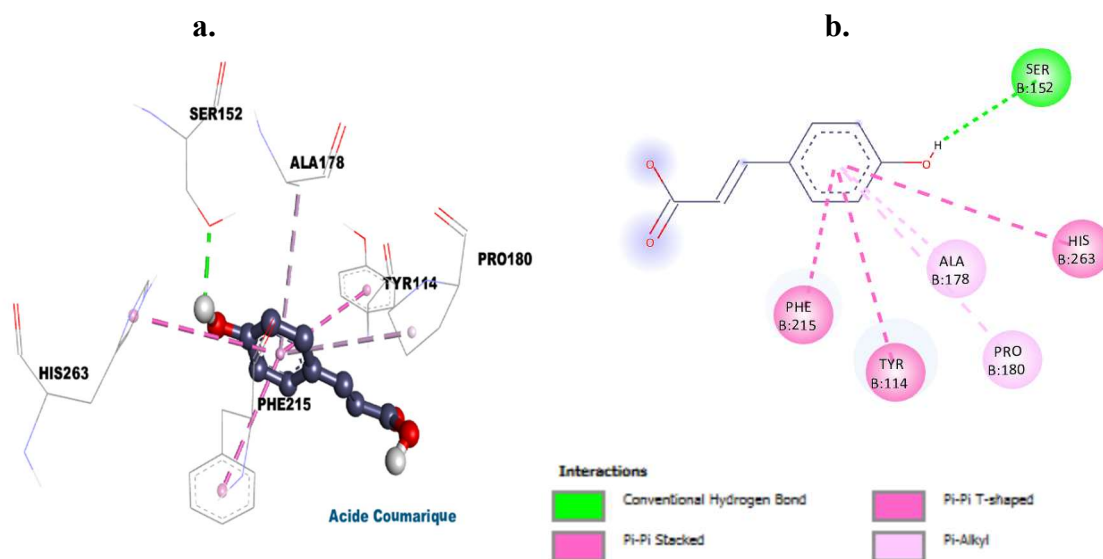
27. Li, Z., et al., *Personal experience with four kinds of chemical structure drawing software: review on ChemDraw, ChemWindow, ISIS/Draw, and ChemSketch*. 2004. **44**(5): p. 1886-1890.
28. Widyaswari, M.S., et al. *Potential of garlic allicin compounds against epidermal growth factor receptor (EGFR) skin squamous carcinoma cells*. in *AIP Conference Proceedings*. 2023. AIP Publishing.
29. Velankar, S., et al., *The protein data bank archive*. 2021: p. 3-21.
30. Armstrong, D., et al., *The Protein Data Bank (PDB) and Macromolecular Structure Data Supporting Computer-Aided Drug Design*. 2024: p. 139-173.
31. Burley, S.K., et al., *Protein Data Bank (PDB): the single global macromolecular structure archive*. 2017: p. 627-641.
32. Kim, S., et al., *PubChem 2023 update*. 2023. **51**(D1): p. D1373-D1380.
33. Kim, S., et al., *PubChem in 2021: new data content and improved web interfaces*. 2021. **49**(D1): p. D1388-D1395.
34. Yeni, Y., S. Supandi, and F.J.P. Merdekawati, *In silico toxicity prediction of 1-phenyl-1-(quinazolin-4-yl) ethanol compounds by using Toxtree, pkCSM and preADMET*. 2018. **8**(2): p. 205-216.
35. Ferrari, I.V.J.B., *Open access in silico tools to predict the ADMET profiling and PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances of Bioactive compounds of Garlic (Allium sativum L.)*. 2021: p. 2021.07. 18.452815.
36. Olawuyi, I.F., et al., *Effect of extraction conditions on ultrasonic-assisted extraction of polyphenolic compounds from okra (Abelmoschus esculentus L.) leaves*. 2020. **27**(4): p. 476-486.
37. Romdhane, M.H., et al., *Chemical composition, nutritional value, and biological evaluation of Tunisian okra pods (Abelmoschus esculentus L. Moench)*. 2020. **25**(20): p. 4739.
38. Khomsug, P., et al., *Antioxidative activities and phenolic content of extracts from okra (Abelmoschus esculentus L.)*. 2010.
39. Islam, M.T.J.P.r., *Phytochemical information and pharmacological activities of Okra (Abelmoschus esculentus): A literature-based review*. 2019. **33**(1): p. 72-80.
40. Yang, S.-Y., et al., *Flavonoids from flowers of Abelmoschus manihot*. 2018. **54**: p. 257-260.
41. Pinzi, L. and G.J.I.j.o.m.s. Rastelli, *Molecular docking: shifting paradigms in drug discovery*. 2019. **20**(18): p. 4331.
42. Stanzione, F., I. Giangreco, and J.C.J.P.i.m.c. Cole, *Use of molecular docking computational tools in drug discovery*. 2021. **60**: p. 273-343.
43. Doogue, M.P. and T.M.J.T.a.i.d.s. Polasek, *The ABCD of clinical pharmacokinetics*. 2013, Sage Publications Sage UK: London, England. p. 5-7.
44. Chaturvedi, P.R., C.J. Decker, and A.J.C.O.i.C.B. Odinecs, *Prediction of pharmacokinetic properties using experimental approaches during early drug discovery*. 2001. **5**(4): p. 452-463.
45. Linani, A., et al., *Hispidin, Harmaline, and Harmine as potent inhibitors of bovine xanthine oxidase: gout treatment, in vitro, ADMET prediction, and SAR studies*. 2021. **112**: p. 104937.
46. Dulsat, J., et al., *Evaluation of free online ADMET tools for academic or small biotech environments*. 2023. **28**(2): p. 776.
47. Hou, T., et al., *Recent developments of in silico predictions of intestinal absorption and oral bioavailability*. 2009. **12**(5): p. 497-506.
48. Van Breemen, R.B., Y.J.E.o.o.d.m. Li, and toxicology, *Caco-2 cell permeability assays to measure drug absorption*. 2005. **1**(2): p. 175-185.
49. Amin, M.L.J.D.t.i., *P-glycoprotein inhibition for optimal drug delivery*. 2013. **7**: p. DTI. S12519.
50. Lin, J.H. and M.J.C.p. Yamazaki, *Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications*. 2003. **42**: p. 59-98.
51. Liu, R., et al., *Development of quantitative structure–property relationship models for early ADME evaluation in drug discovery. 2. Blood-brain barrier penetration*. 2001. **41**(6): p. 1623-1632.

52. Balakin, K.V., et al., *Comprehensive computational assessment of ADME properties using mapping techniques*. 2005. **2**(2): p. 99-113.
53. Zhao, M., et al., *Cytochrome P450 enzymes and drug metabolism in humans*. 2021. **22**(23): p. 12808.
54. Gerges, S.H., A.O.J.D.M. El-Kadi, and Disposition, *Sexual dimorphism in the expression of cytochrome P450 enzymes in rat heart, liver, kidney, lung, brain, and small intestine*. 2023. **51**(1): p. 81-94.
55. Toropov, A.A., et al., *Comprehension of drug toxicity: software and databases*. 2014. **45**: p. 20-25.

➤ **Sites web :**

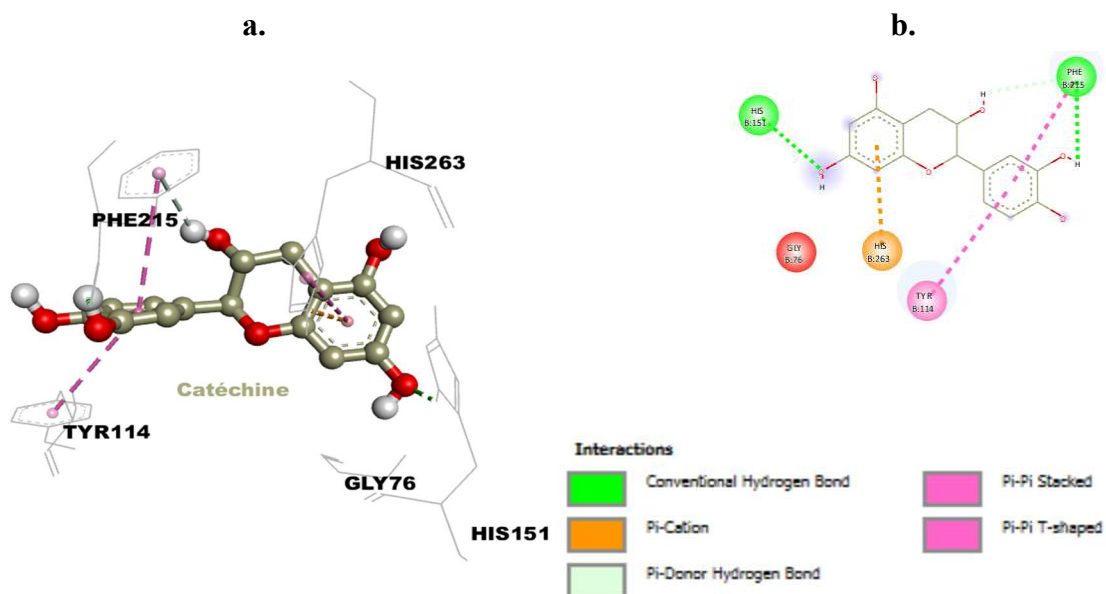
- Extrait de <http://e-medicaltextbook.blogspot.com/2008/09/acne-vulgaris.html>.
- <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ddr.21499>.
- <https://plants.ces.ncsu.edu/plants/abelmoschus-esculentus/>.
- <https://www.botanical-online.com/en/botany/okra-abelmoschus-esculentus>.
- <https://ae.atlasbig.com/aldol-hsb-antag-albamyt>.

Annexes



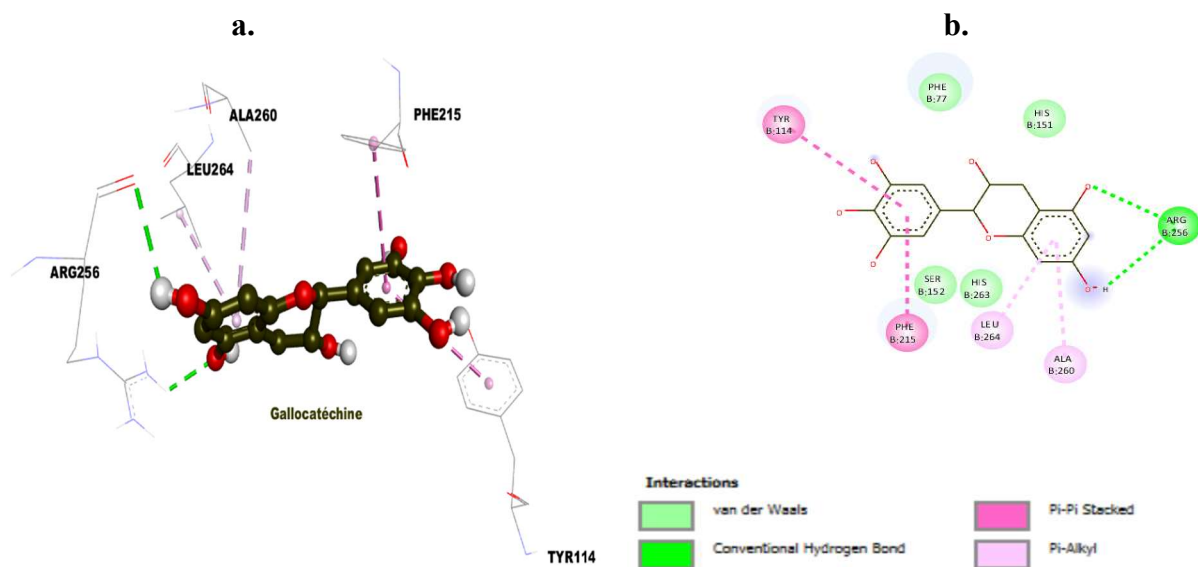
Annexe 1. Représentation de la meilleure pose obtenue par Docking pour ligand **Mol 2** en violet.

a. Structure 3D de la molécule ; **b.** Diagramme 2D



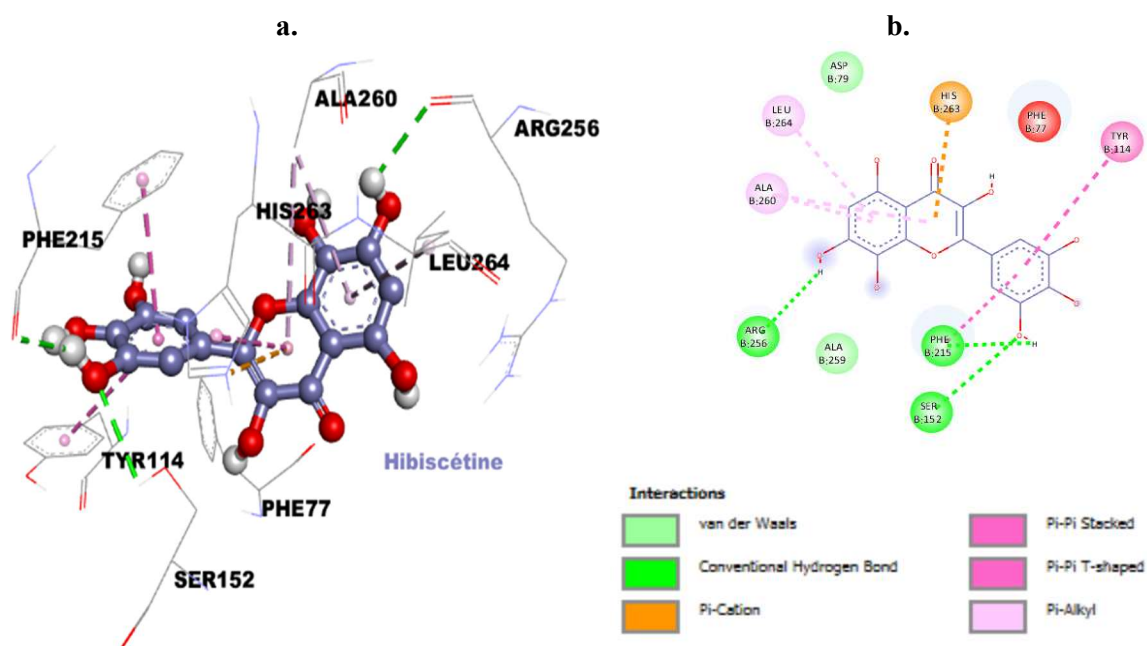
Annexe 2. Représentation de la meilleure pose obtenue par Docking pour ligand **Mol 4** en brun verdâtre.

a. Structure 3D de la molécule ; **b.** Diagramme 2D



Annexe 3. Représentation de la meilleure pose obtenue par Docking pour ligand **Mol 6** en

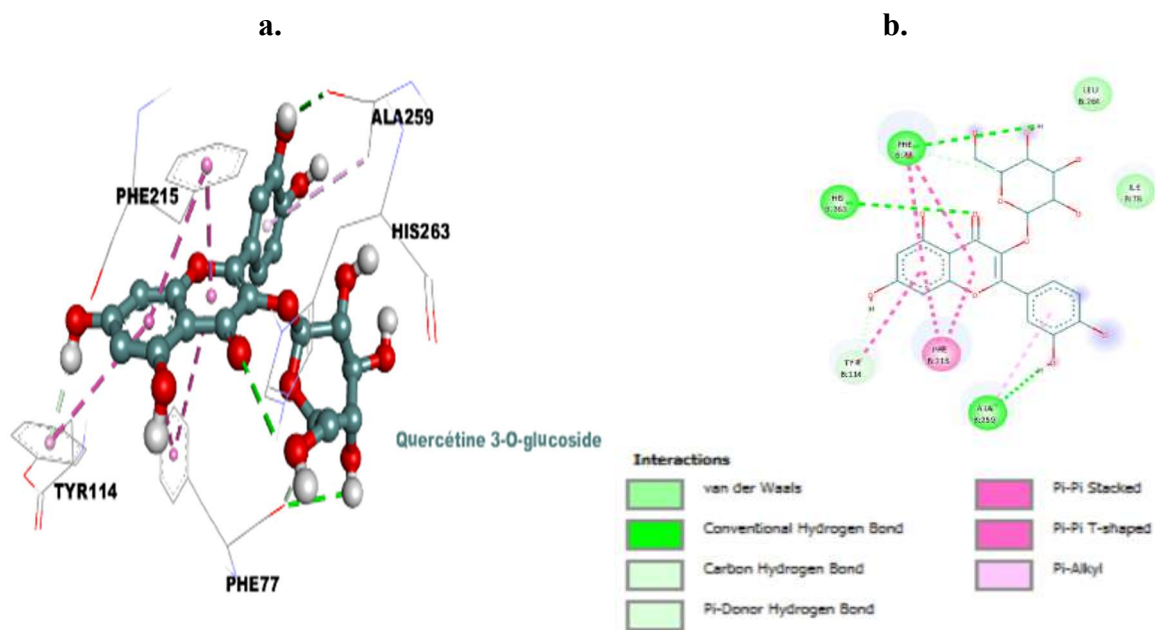
a. Structure 3D de la molécule ; **b.** Diagramme 2D



Annexe 4. Représentation de la meilleure pose obtenue par Docking pour ligand **Mol 7** en

violet.

a. Structure 3D de la molécule ; **b.** Diagramme 2D



Annexe 5. Représentation de la meilleure pose obtenue par Docking pour ligand **Mol 9** en vert.

a. Structure 3D de la molécule ; **b.** Diagramme 2D