

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE  
جامعة عمار ثليجي بالأغواط  
UNIVERSITÉ AMAR TÉLIDJI LAGHOUEAT

كلية العلوم  
FACULTÉ DES SCIENCES  
قسم البيولوجيا  
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE



## Mémoire

*En vue de l'obtention de diplôme de Master*

*Filière : Sciences Biologiques*

*Option : Biochimie Appliquée*

### THEME

**Etude *in silico* de l'effet inhibiteur de quelques composés  
phénoliques de l'*Arthrophytum scoparium* sur l' $\alpha$ -glucosidase  
intestinale humaine**

*Présenté par : Mr. LAHRECHE Adel*

<i>Devant le jury :</i>		
Dr. LEBOUKH Mourad	Université Amar Téliidji-Laghouat	Président
Pr. GOUZI Hicham	Université Amar Téliidji-Laghouat	Encadreur
Dr. BOUBRIMA Youcef	Université Amar Téliidji-Laghouat	Co-Encadreur
Dr. BENACEUR Farouk	Université Amar Téliidji-Laghouat	Examineur

*Soutenu publiquement : Juin 2022*

# *Dédicaces*

*Pour un troisième couronnement dans le domaine des sciences biomédicales, je dédie ce travail :*

*A mes très chers parents, qui m'ont bien élevé et appris le droit chemin vers la réussite dans ma vie.*

*A mon oncle Belkheir, à qui je dois beaucoup de respect et de reconnaissance pour tous ses encouragements depuis le jour où j'ai appris à écrire.*

*A ma très chère femme, en signe d'amour et de gratitude pour m'avoir supporté et soutenu durant de longues années d'étude.*

*A mes très chères enfants, Zahira, Mahmoud, Abderrahim, Taha et le petit Zizo qui m'ont porté bonheur.*

*A toute ma famille et tous mes amis.*

*A tous mes confrères pharmaciens et médecins.*

**LAHRECHE Adel**

# Remerciements

*Tout d'abord, louange à Dieu le tout puissant qui m'a donné la force, la volonté et le courage afin d'accomplir ce travail.*

*Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à un Professeur pas comme les autres, mon très chère Professeur GOUZI Hicham (mon enseignant de biochimie en médecine auparavant et durant ce cursus), de m'avoir encadré, orienté, aidé et conseillé afin de finaliser ce travail, de m'avoir ouvert les yeux afin de découvrir le monde du Docking moléculaire. Je lui remercie pour sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.*

*Je tiens à remercier aussi le Docteur BOUBRIMA Youcef qui m'a offert l'occasion de réaliser ce travail.*

*Je tiens à remercier également le Docteur BENACER Farouk (mon enseignant de biochimie en médecine auparavant) pour son soutien inestimable et ses encouragements qui ont été d'une grande aide, je lui remercie aussi d'avoir examiné ce travail.*

*Je tiens également à remercier le Docteur LEBOUKH Mourad d'avoir présidé ce le jury.*

*J'aimerais exprimer ma gratitude envers tous mes professeurs qui ont participé à ma formation, à savoir Mr Oubrahem, Mme Khacheba et Mme Boukhelkhal.*

*Un grand Merci pour le staff administratif de notre Département de Biologie, qui m'ont facilité l'accès à cette formation, et spécialement à notre respectueux Chef de département le Professeur Chaibi.*

# SOMMAIRE

Liste des figures.....	7
Liste des tables.....	8
Liste des abréviations.....	9
INTRODUCTION.....	10
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE.....	12
<b>Chapitre I : Le Diabète sucré.....</b>	<b>13</b>
I.1. Définition de diabète sucré.....	13
I.2. Étiologie et pathogénie.....	13
I.3. Tableau clinique.....	14
I.4. Les traitements habituels du diabète sucré.....	14
I.4.1. Traitement du diabète de type 1.....	14
I.4.2. Traitement du diabète de type 2.....	15
I.4.2.1. Médicaments qui augmentent la sécrétion de l'insuline...	15
I.4.2.2. Médicaments qui augmentent la sensibilité à l'insuline ..	15
I.4.2.3. Médicaments qui modifient l'absorption intestinale du	
glucose.....	15
I.4.2.4. Insulinothérapie.....	16
<b>Chapitre II : La phytothérapie et les plantes médicinales.....</b>	<b>17</b>
<b>II.1. La Phytothérapie.....</b>	<b>17</b>
<b>II.2. Les plantes médicinales.....</b>	<b>17</b>
II.2.1. Définition .....	17
II.2.2. Les plantes médicinales à effet antidiabétiques.....	18
<b>II.3. Présentation de l'<i>Arthrophytum scoparium</i>.....</b>	<b>19</b>
II.3.1. Dénomination.....	19
II.3.2. Présentation et description botanique.....	19
II.3.3. Systématique.....	20
II.3.4. Composition chimique.....	21
II.3.5. Activité biologique et usage traditionnel.....	24
<b>Chapitre III : Les <math>\alpha</math>-glucosidases.....</b>	<b>25</b>
III.1. Nomenclature et classification.....	25
III.2. Structure.....	26
III.3. Caractéristiques physicochimiques.....	27
III.4. Caractéristiques biochimiques.....	28
III.5. Rôle biologique.....	28
III.6. Source.....	28
III.7. Applications industrielles.....	29

<b>Chapitre IV : Le Docking moléculaire.....</b>	<b>30</b>
IV.1. Principe de Docking moléculaire.....	30
IV.2. Différents Types de Docking.....	31
IV.3. Applications du Docking moléculaire.....	31
IV.4. Les Outils de Docking.....	40
IV.4.1. Le récepteur.....	40
IV.4.2. Ligand.....	40
IV.4.3. Programme.....	40
<b>MATERIELS ET METHODES</b>	<b>42</b>
<b>1. Objectif.....</b>	<b>43</b>
<b>2. Matériel.....</b>	<b>43</b>
2.1. Micro-ordinateur.....	43
2.2. Les banques de données.....	43
2.3. Les programmes.....	43
<b>3. Méthodes.....</b>	<b>44</b>
3.1. Choix de l'enzyme.....	44
3.2. Préparation de l'enzyme.....	45
3.3. Repérage du site actif.....	45
3.4. Préparation des Ligands.....	47
3.5. Le Docking moléculaire.....	47
3.6. Analyse visuelle des résultats.....	47
3.7. Etude ADME/Toxicologie.....	48
3.7.1 Simulation des propriétés physicochimiques.....	48
3.7.2 Simulation des propriétés pharmacocinétiques.....	48
3.7.3 Simulation de la toxicité potentielle.....	48
<b>RESULTATS ET DISCUSSION</b>	<b>50</b>
<b>1. Résultats.....</b>	<b>51</b>
1.1 Résultats du Docking moléculaire.....	51
1.2 Choix des meilleurs ligands.....	52
<b>2. Discussion.....</b>	<b>52</b>
2.1 Etudes des interactions $\alpha$ -glucosidase avec l'Acarbose.....	52
2.2 Etudes des interactions $\alpha$ -glucosidase avec les composés phénoliques de l' <i>Arthrophytum scoparium</i> .....	54
2.2.1. Robinine.....	55
2.2.2. Myricetine.....	57
2.2.3. Rutine.....	59
2.2.4. Oleuropéine.....	61
2.2.5. Kaempferol.....	63

2.3 Prédiction des paramètres ADME/Tox.....	65
2.3.1 Propriétés physicochimiques.....	65
2.3.2 Propriétés pharmacocinétiques.....	65
2.3.3 Prédiction de la toxicité potentielle.....	65
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</b>	67
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	69

<b>N°</b>	<b>Liste des figures</b>	<b>Page</b>
<b>Figure 1</b>	Image de l' <i>Arthrophytum scoparium</i> (Pomel).	20
<b>Figure 2</b>	Représentation schématique linéaire des domaines structuraux NtMGAM et CtMGAM.	26
<b>Figure 3</b>	Représentation en ruban de l' $\alpha$ -glucosidase (MGAM) en complexe avec l'Acarbose.	27
<b>Figure 4</b>	Comparaison des programmes de Docking les plus cités.	32
<b>Figure 5</b>	Représentation 3D du site actif (Pocket 9) de la structure 2QMJ en complexe avec l'Acarbose.	38
<b>Figure 6</b>	Représentation 2D du site actif (Pocket 9) de la structure 2QMJ en complexe avec l'Acarbose.	38
<b>Figure 7</b>	Représentation 3D de la meilleure conformation reproduite du structure 2QMJ en complexe avec l'Acarbose.	44
<b>Figure 8</b>	Représentation 2D de la meilleure conformation reproduite du structure 2QMJ en complexe avec l'Acarbose.	45
<b>Figure 9</b>	Rapport des interactions et des liaisons entre la structure 2QMJ et l'Acarbose (inhibiteur de référence).	45
<b>Figure 10</b>	Représentation 3D et 2D de la meilleure conformation obtenue entre le site actif (pocket9) du structure 2QMJ et la Robinine.	47
<b>Figure 11</b>	Rapport des interactions et des liaisons entre la structure 2QMJ et la Robinine.	48
<b>Figure 12</b>	Représentation 3D et 2D de la meilleure conformation obtenue entre le site actif (pocket9) du structure 2QMJ et la Myricetine.	49
<b>Figure 13</b>	Rapport des interactions et des liaisons entre la structure 2QMJ et la Myricetine.	50
<b>Figure 14</b>	Représentation 3D et 2D de la meilleure conformation obtenue entre le site actif (pocket9) du structure 2QMJ et la Rutine.	51
<b>Figure 15</b>	Rapport des interactions et des liaisons entre la structure 2QMJ et la Rutine.	52
<b>Figure 16</b>	Représentation 3D et 2D de la meilleure conformation obtenue entre le site actif (pocket9) du structure 2QMJ et l'Oleuropéine.	53
<b>Figure 17</b>	Rapport des interactions et des liaisons entre la structure 2QMJ et l'Oleuropéine.	54
<b>Figure 18</b>	Représentation 3D et 2D de la meilleure conformation obtenue entre le site actif (pocket9) du structure 2QMJ et la Kaempferol.	55
<b>Figure 19</b>	Rapport des interactions et des liaisons entre la structure 2QMJ et la Kaempferol.	56

<b>N°</b>	<b>Liste des tables</b>	<b>Page</b>
<b>Table 1</b>	Quelques plantes antidiabétiques testés chez des animaux de laboratoire et leurs mécanismes d'action possibles.	19
<b>Table 2</b>	Liste et structure chimiques des composés phénoliques de l'extrait méthanolique et aqueux de l' <i>Arthrophytum scoparium</i> .	21
<b>Table 3</b>	Nomenclature de l' $\alpha$ -glucosidase.	25
<b>Table 4</b>	Sous-domaines des MGAM N-terminaux et C-terminaux.	26
<b>Table 5</b>	Liste des structures 3D avec leurs code PBD des $\alpha$ -glucosidases humaines intestinales.	36
<b>Table 6</b>	Résultat du Docking moléculaire sur les composés chimiques de l'extrait l' <i>Arthrophytum scoparium</i> avec le programme MOE.	43
<b>Table 7</b>	Liste des meilleurs composés phénoliques de l' <i>Arthrophytum scoparium</i> choisis comme inhibiteurs potentiels de l' $\alpha$ -glucosidase 2QMJ.	46
<b>Table 8</b>	Résultats comparatifs de l'étude ADME/Tox entre l'Acarbose et les composés phénoliques de l'extrait de l' <i>Arthrophytum scoparium</i> choisis comme inhibiteurs potentiels de l' $\alpha$ -glucosidase 2QMJ.	58

## Liste des abréviations

2D : deux dimensions	Ile : Isoleucine
3D : trois dimensions	kDa : Kilo Dalton
Å : Angstrom	Met : Methionine
AA : Acide aminé	MGAM : Maltase-gluco-amylase
ADMET : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion, Toxicité	MOE : Molecular Operating Environment
ADOs : Antidiabétiques Oraux	NCBI : National Center for Biotechnology Information
AMM : Autorisation de mise sur le marché	NIH : National Institute of Health
Arg : Arginine	NtMGAM : N terminal Maltase-gluco-amylase
Asp : Aspartate	OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ATP : Adénosine triphosphate	PDB : Protein Database
BBB : Brain Blood Barrière	Phe : Phénylalanine
CAZy : Carbohydrate Active enZymes	PM : Poids Moléculaire
CtMGAM : C terminal Maltase-gluco-amylase	PSA : Surface polaire de la molécule
CYP : Cytochrome P	RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
EC : Enzyme code	RMSD : root-mean-square derivation
GH : Glucose hydrolase	STZ : Streptozotocine Z
GI : Gastro-intestinale	TDM : domaine transmembranaire
Gln : Glycine	Thr : Thréonine
His : Histidine	Tox : Toxicité
i.p : intrapéritonéale	Trp : Tryptophane
i.v : intraveineux	Tyr : Tyrosine
IJSM : International Journal of Secondary Metabolite	$\Delta G$ : variation de la constante de Gibbs

## Introduction

Le diabète sucré de type 2, anciennement nommé « diabète non insulino-dépendant », représente la forme la plus répandue du diabète sucré, il représente un problème de santé publique majeur. C'est la première cause d'insuffisance rénale et d'artériopathie des membres inférieurs, et l'une des étiologies d'athérosclérose responsable de la survenue d'infarctus de myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux (Runge et al., 2009).

C'est un désordre métabolique dont la prise en charge nécessite une approche multidisciplinaire basée sur le contrôle de la glycémie du malade par des mesures diététiques, la prise d'antidiabétiques oraux, et parfois le recours à l'insulinothérapie.

L'inhibition de l' $\alpha$ -glucosidase, enzyme de la bordure en brosse de l'épithélium intestinal, représente l'une des armes utilisées pour contrôler l'hyperglycémie post-prandiale par blocage du mécanisme d'hydrolyse des sucres complexes (non absorbables par l'intestin) en sucres simples facilement absorbables. Et malgré l'utilisation de médicaments hypoglycémiantes et l'introduction de nouvelles molécules thérapeutiques, le diabète et ses complications représentent toujours un grand problème dans sa prise en charge thérapeutique et dans la gestion des effets indésirables engendrés par les traitements médicamenteux listés dans les divers schémas thérapeutiques.

Depuis nombreuse années les scientifiques s'intéressaient aux bienfaits des plantes médicinales et leurs effets bénéfiques pour la santé de l'homme, et l'utilisation des plantes en phytothérapie et en médecine traditionnelle faisait partie d'une ancienne tradition, c'est la raison pour laquelle la pharmacie et la pharmacognosie ont été créés, et jusqu'aujourd'hui considérées comme les spécialités qui s'intéressent à l'étude des substances végétales biologiquement actives comme remèdes naturels (Lamy et Boumediene, 2017).

Actuellement, le monde végétal constitue une source très intéressante de nouveaux composés phytochimiques pour la recherche de molécules bioactives, et leur potentiel thérapeutique a bénéficié d'une grande reconsidération justifiée par la grande littérature scientifique largement enrichie par de nombreuses études et recherches scientifiques consacrées à ce sujet.

L'une des recherches réalisées sur certaines plantes de l'atlas saharien de l'Algérie a prouvé que l'extrait éthanolique de l'*Arthrophytum scoparium* exerce une activité inhibitrice remarquable sur l' $\alpha$ -glucosidase, enzyme clé directement impliquée dans le processus de digestion des sucres complexes en sucres simples au niveau intestinal (Boubrima et al., 2018).

L'objectif de ce travail est d'identifier pour la première fois les composés phénoliques de l'extrait de l'*Arthrophytum scoparium* qui pourront être responsables de l'activité inhibitrice sur l' $\alpha$ -glucosidase intestinale humaine en se basant sur le docking moléculaire.

Le manuscrit est subdivisé en trois grandes parties :

- ❖ Une partie théorique qui rassemblera des données théoriques sur le diabète sucré, l' $\alpha$ -glucosidase, et les données phytochimiques sur la plante médicinale en question qui est l'*Arthrophytum scoparium* avec ses propriétés médicinales et pharmacologiques, ainsi qu'une brève présentation du concept de docking moléculaire.
- ❖ Une partie pratique qui présentera les résultats de l'étude *in silico* des différents composés phénoliques contenues dans l'extrait de l'*Arthrophytum scoparium* sur l' $\alpha$ -glucosidase intestinale humaine, afin d'identifier et prédire le/les constituant(s) qui pourrait être responsable de l'activité inhibitrice potentielle.
- ❖ Une troisième partie qui présentera la discussion et l'interprétation des résultats obtenus lors de ce travail qui se terminera par une conclusion et des perspectives.

***SYNTHÈSE***  
***BIBLIOGRAPHIQUE***

## Chapitre I. Le Diabète sucré

Le diabète sucré est une maladie métabolique qui constitue un véritable problème de santé publique partout dans le monde. Il touche environ 422 millions de personnes, soit environ 4% de la population mondiale, et on s'attend à une augmentation de 5,4% d'ici 2025 (**Al-Achi, 2005**). Il est responsable de la mortalité de 4 millions de malades annuellement, soit 9% de la mortalité totale mondiale (**Ravi et al., 2005**).

En Algérie, le diabète reste une réalité préoccupante puisqu'il s'agit de la deuxième maladie chronique après l'hypertension (**Dali-Sahi et al., 2012**).

C'est une maladie caractérisé par une hyperglycémie permanente résultant d'un déficit de sécrétion de l'insuline ou une incapacité de l'organisme à utiliser efficacement l'insuline qu'il sécrète, d'où la classification du diabète sucré en deux types spécifiques : le diabète de type 1 (diabète insulino-dépendant ou juvénile) qui survient quand le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline et exige une administration quotidienne de cette dernière (**Benkhniq et al., 2014**), et le diabète de type 2 (diabète non insulino-dépendant ou diabète de la maturité), caractérisé par une altération de l'insulinosécrétion et des anomalies de l'action de l'insuline sur ses tissus cibles (insulino-résistance).

Cette hyperglycémie permanente est souvent associée à des complications plus ou moins graves touchant le cœur, les vaisseaux, les yeux, les reins et les nerfs.

### I.1. Définition du diabète sucré

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit le terme « diabète » comme étant un trouble métabolique à étiologie multiple, caractérisé par une hyperglycémie chronique accompagnée de perturbations du métabolisme des hydrates de carbone, des lipides et des protéines, dues à des désordres dans la sécrétion et/ou à l'action de l'insuline (insulino-résistance) (**ORS Réunion, 2015 ; HAS, 2014**).

### I.2. Étiologie et pathogénie

Le diabète sucré de type 1 (anciennement appelé diabète insulino-dépendant) représente environ 5 à 10% de tous les cas de diabète, il peut survenir à tout âge, mais plus fréquent chez les enfants et les jeunes adultes. Il est caractérisé par une carence en insuline résultant généralement de la destruction auto-immune des cellules sécrétrices d'insuline des îlots de Langerhans du pancréas.

Le diabète sucré de type 2 (anciennement appelé diabète non insulino-dépendant) peut se développer à tout âge, mais il survient surtout chez l'adulte.

Il est généralement caractérisé par une insulino-résistance des tissus cibles définie comme une réponse inadéquate des processus métaboliques aux concentrations physiologiques de l'insuline. Il faut savoir que la plupart des patients atteints de diabète de type 2 ont un parent au premier degré avec un diabète sucré, et la plupart sont en surpoids, avec en général une obésité centrale (**Runge et al., 2009**). Plusieurs signes cliniques sont associés à la résistance à l'insuline, et sont parfois regroupés sous la dénomination de « Syndrome métabolique ». Ces signes cliniques sont notamment représentés par l'obésité avec une répartition abdominale (centrale) du tissu adipeux, une dyslipidémie, une hyperglycémie, de l'hypertension, une hypercoagulabilité, un dysfonctionnement endothélial et une athérosclérose accélérée.

### **I.3. Tableau clinique**

Dans le diabète sucré de type 1, la détérioration clinique peut être rapide, et les patients peuvent passer d'un état complètement asymptomatique à un syndrome évolutif marqué par une polyurie, une polydipsie, et une polyphagie avec perte de poids et des troubles visuels en quelques jours ou semaines. Une acidocétose diabétique peut survenir si le rythme d'injections de l'insuline n'est pas respecté ou en cas de stress.

Dans le diabète sucré de type 2, les patients peuvent être complètement asymptomatiques pendant des années. Certains d'entre eux peuvent présenter des symptômes classiques de complications micro et macro-vasculaires. Le plus souvent, la symptomatologie sera marquée par de la fatigue, des infections cutanées récurrentes et de la nycturie. Si l'hyperglycémie persiste, d'autres complications peuvent se développer, comme l'acidocétose diabétique ou des états d'hyperosmolarité, mettant en jeu le pronostic vital du malade.

### **I.4. Les traitements habituels du diabète sucré**

Actuellement, un traitement capable de guérir définitivement le diabète n'existe pas, les options thérapeutiques actuelles permettent seulement de retarder et de diminuer l'intensité des complications engendrées par la maladie. La mesure la plus efficace quel que soit le type de diabète est une bonne hygiène de vie, avec un régime alimentaire sain et de l'activité physique (**Lebreton, 2014**).

#### **I.4.1. Traitement du diabète de type 1**

On ne connaît présentement aucun moyen de guérir le diabète de type 1, et la prise en charge de cette maladie exige des injections périodiques d'insuline exogène et un régime alimentaire bien contrôlé durant toute la vie avec une bonne activité physique (**Burr et al., 2012**).

## **I.4.2. Traitement du diabète de type 2**

Le traitement du diabète de type 2 fait appel à des médicaments hypoglycémisants oraux, appelés aussi antidiabétiques oraux (ADOs). Ces médicaments sont classés selon leur mode d'action qui peut consister en une réduction de l'insulinorésistance, une stimulation de la sécrétion de l'insuline ou une réduction de l'absorption intestinale du glucose.

Il faut noter que l'efficacité d'un traitement hypoglycémiant dépend de la balance entre l'effet pharmacologique du composé, son métabolisme, son élimination et l'importance des effets secondaires (**Andreelli et al., 2011**).

### **I.4.2.1. Médicaments qui augmentent la sécrétion de l'insuline**

#### **➤ Les Sulfamides hypoglycémisants**

Leur récepteur est un canal potassique ATP dépendant sur les cellules  $\beta$  de Langerhans du pancréas. Ils agissent par inhibition de ces canaux modifiant le potentiel de repos de la cellule et induisant un influx de calcium et une stimulation de la sécrétion de l'insuline pré-synthétisée (**Faure, 2011**). Donc ils trouvent leurs indications uniquement chez les patients qui ont encore une fonction insulinaire résiduelle des cellules  $\beta$  (**Ducobu, 2003**).

#### **➤ Les Glinides**

C'est des molécules récentes possédant une action très proche de celle des sulfamides hypoglycémisants, ils agissent plus rapidement et plus brièvement sur la sécrétion de l'insuline et ciblent plus spécifiquement la phase d'hyperglycémie postprandiale (**Halimi et al., 2008**). Ils sont efficaces et entraînent moins d'hyperglycémies que les sulfamides.

### **I.4.2.2. Médicaments qui augmentent la sensibilité à l'insuline**

#### **➤ Les Biguanides**

C'est la seule forme qui a une action exclusivement extra-pancréatique par réduction de l'insulinorésistance en ralentissant la production de glucose par le foie, augmentation de l'utilisation périphérique du glucose par les cellules musculaires et hépatiques et une réduction de la néoglucogénèse hépatique (**Wens et al., 2007**).

### **I.4.2.3. Médicaments qui modifient l'absorption intestinale du glucose**

Ce sont des inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase qui est une enzyme présente au niveau de la bordure en brosse des cellules intestinales, responsables de la digestion des oligosaccharides et disaccharides en monosaccharides au niveau de l'intestin.

Trois médicaments, ayant l'AMM, appartiennent à cette classe : Acarbose, Miglitol et Voglibose. Ils ralentissent l'absorption intestinale des hydrates de carbone et diminuent la concentration de glucose plasmatique après le repas.

**I.4.2.4. Insulinothérapie**

En cas d'échec du traitement antidiabétique oral chez le diabétique de type 2, il est nécessaire, parfois, d'instaurer précocement une insulinothérapie pour préserver le capital insulino-sécrétoire résiduel du malade.

## Chapitre II. La phytothérapie et les plantes médicinales

Selon le rapport de l’OMS, 80% de la population mondiale utilise les plantes médicinales pour se traiter de diverses maladies (**Dutertre, 2014**). Ce taux remarquablement élevé, peut être expliqué par leur disponibilité sur le marché et leur faible coût, ainsi que par l’efficacité thérapeutique de ces remèdes naturels prouvée au cours de leurs usage habituel en médecine traditionnelle. Cette pratique médicale très ancienne, fondée sur l’utilisation d’extraits de plantes et de principes actifs naturels, est connue sous le nom de la phytothérapie.

L’utilisation des plantes médicinales pour traiter le diabète sucré constitue une des remarquables applications de la phytothérapie, en effet, plusieurs plantes sous diverses formes galéniques ont été formulés et utilisés pour soigner le diabète sucré dans la médecine populaire, et ils ont prouvé leurs pouvoir à maintenir une glycémie sanguine dans les normes. Cette pratique a fasciné plusieurs chercheurs et les a poussés à entreprendre des expériences afin de comprendre les mécanismes d’action de ces remèdes naturels et d’identifier les principes actifs responsables de leurs effets pharmacologiques.

### II.1. La phytothérapie

La Phytothérapie est une médecine qui utilise des plantes, des parties de plantes ou des préparations à base de plantes, ayant des propriétés thérapeutiques pour traiter certains troubles fonctionnels et/ou certains états pathologiques, ces plantes sont appelées « plantes médicinales », ils peuvent être des espèces sauvages ou cultivées (**Schlienger, 2014**).

Les préparations peuvent être obtenues par macération, infusion, décoction, ou sous forme de teinture, poudre totale, ou d’extraits.

### II.2. Les plantes médicinales

#### II.2.1. Définition :

Une plante médicinale est une plante qui est utilisée pour prévenir, soigner ou soulager diverses maladies, elle est définie par la pharmacopée française comme une « drogue végétale dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses ». Elle est utilisée soit à l’état frais soit sous forme desséchée.

L’expression « drogue végétale » désigne donc une matière première naturelle servant à la fabrication des médicaments. Il faut savoir qu’environ 35000 espèces de plantes sont employées dans le monde à des fins médicinales (**Gruffat, 2022**).

### II.2.2. Les plantes médicinales à effet antidiabétiques

Il faut savoir qu'il existe 1123 espèces végétales douées d'un pouvoir antidiabétique, appartenant à 725 genres et 183 familles, dont 81% ont été testées expérimentalement, et ont montré des résultats positifs. Cela signifie que ces remèdes naturels représentent une source potentielle pour de nouveaux médicaments antidiabétiques. Les familles les plus citées sont les Fabacées, les Astéracées, les Lamiacées, les Liliacées, les Poacées, et les Euphorbiacées (Marles et Farnsworth, 1995).

En Afrique 185 espèces sont aujourd'hui utilisées en médecine populaire contre le diabète sucré (Mohammed et al., 2014). L'utilisation fréquente de ces plantes, peut être expliquée par leur efficacité, leur disponibilité et leur faible coût. C'est ainsi que les chercheurs et les scientifiques se sont vivement intéressés à les étudier afin de prouver et reproduire leur activité antidiabétique in vitro et d'identifier le(s) principe(s) actif(s) responsable(s) de leur effet pharmacologique dans le but de trouver de nouveaux médicaments antidiabétiques plus efficaces avec moins d'effets secondaires (Azzi et al., 2012).

Ces plantes antidiabétiques agissent selon trois modalités, la première étant la diminution de l'apport du glucose vers le sang soit par inhibition de sa production hépatique, soit par diminution de son absorption au niveau intestinale, la deuxième étant l'augmentation de l'utilisation du glucose au niveau des tissus périphériques (muscle), et la troisième modalité par stimulation de la sécrétion de l'insuline (Hui et al., 2009).

Des travaux ont été réalisés par Azzi et son équipe sur quelques plantes de la région de l'ouest algérien, dont plusieurs extraits bruts ont été préparés et administrés à des rats et souris de laboratoire. Un diabète expérimental a été induit afin de reproduire l'état physiopathologique des diabétiques (Azzi et al., 2012).

**Table 1** : Quelques plantes antidiabétique testés chez des animaux de laboratoire et leurs mécanismes d'action possibles (Azzi et al., 2012)

Nom scientifique	Famille	Nom vernaculaire	Partie utilisée	Extrait (dose, voie, durée du traitement)	Les animaux utilisés	Mécanisme d'action possible
<i>Trigonella foenum graecum</i>	Leguminosae	Halba	Graines	Extrait méthanol (0,5g/kg PO 28j)	Rats diabétiques (STZ. 65mg/kg i.p)	- Augmentation du glycogène hépatique. - Stimulation du transport du glucose dans l'adipocyte. - Diminution de la digestion des glucides.
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Lamiaceae	Yazir	Feuilles	Extrait éthanol (20mg/souris 21jours)	Souris normales non diabétiques	Inhibition de l' $\alpha$ -glucosidase.
<i>Citrus colocythis</i>	Cucurbitaceae	Handal	Graines	Extrait aqueux (5ml/kg i.p 14j)	Rats diabétiques (STZ. 65mg/kg i.p)	Action insulinothrompique
<i>Artemisia herba-alba</i>	Astéraceae	Chih	Feuilles	Extrait éthanol (390mg/kg PO 60j)	Rats diabétiques (alloxane 120mg/kg i.p)	Prévention de l'insulinorésistance.
<i>Nigella sativa</i>	Ranunculaceae	Sanoudj	Graines	Extrait aqueux (2ml/kg 5% i.p 30 j) Thymoquinone (0,3mg/ml i.p 30j)	Rats diabétiques (STZ. 50mg/kg i.p)	- Inhibition de la néoglucogénèse. - Amélioration de la structure cellulaire et subcellulaire des cellules $\beta$ -pancréatiques.
<i>Zingiber officinale</i>	Zingiberaceae	Zenjabil	Rhizomes	Jus (4ml/kg PO 6 semaines)	Rats diabétiques (STZ. 45mg i.v)	Augmentation de la sécrétion de l'insuline

## II.3. Présentation de l'*Arthrophytum scoparium*

### II.3.1. Dénomination

- **Nom scientifique** : *Arthrophytum scoparium* (Pomel) (Hassler, 2022)
- **Synonyme** : *Haloxylon scoparium* (Pomel) = *Hammada scoparia* (Pomel)
- **Noms vernaculaires** :

**français** : Bunge, Saligne à balai

**arabe** : Remt, Rimth, Remth

### II.3.2. Présentation et description botanique

C'est une plante appartenant à la famille des Amaranthacées qui est composée de 800 espèces répartis sur 75 genres (Kadereit et al., 2003).

Il s'agit d'un arbrisseau de 30 à 60 centimètres d'hauteur, à tige grêle dressée, très rameuse, les rameaux sont cylindriques vert foncé qui noircissent en séchant. Les feuilles sont opposées et soudées par paire l'une à l'autre, entourant ainsi les rameaux et leurs donnant un aspect articulé. Les inflorescences sont courtes, groupées au sommet des rameaux, avec un périanthe fructifère à ailes de 7 mm de diamètre, généralement striées de rose ou de pourpre. Les fleurs sont dépourvues de pétales, et les fruits sont des akènes ailés.

C'est une plante se trouvant dans les régions arides et semi-arides de l'Algérie (Atlas saharien, Hodna et Sahara septentrional) (Lahmadi et al., 2013), et d'autres régions de la méditerranée. Elle appartient à un groupe de plantes appelées « les halophytes », ces plantes ont la capacité de croître dans des conditions de stress abiotique comme la haute salinité et la haute température. Cette capacité remarquable résulte du développement de mécanismes de défense et la synthèse de molécules leur permettant de résister aux conditions extrêmes de l'environnement. De ce fait ces plantes sont très riches en molécules bioactives, et sont considérées comme une source potentielle de nouveaux médicaments (Ksouri et al., 2012).



**Figure 1 :** Image de l'*Arthrophytum scoparium* (Pomel)

### II.3.3. Systématique

D'après (Cronquist, 1981 ; Le Houérou, 1995), l'*Arthrophytum scoparium* appartient au :

**Règne :** Plantae

**Sous-règne :** Tracheobionta

**Embranchement :** Phanérogames (Spermatophytes)

**Division :** Magnoliophyta (Angiospermes)

**Classe :** Magnoliopsida (Dicotylédones)

**Sous-Classe :** Caryophyllidae

**Ordre :** Caryophyllales

**Famille :** Amaranthaceae (classification phyllogénétique) ou Chénopodiaceae (classification classique)

**Sous-famille :** Salsoloideae

**Genre :** *Haloxylon Bunge*

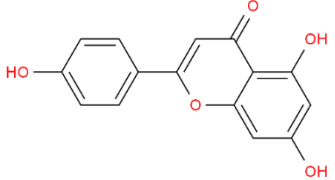
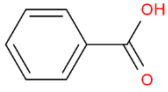
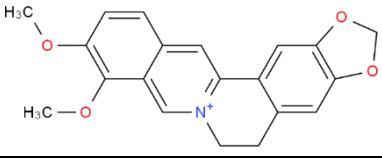
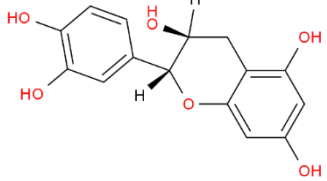
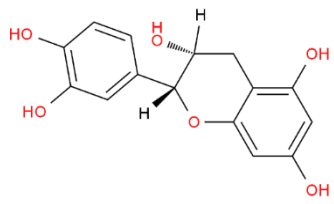
**Espèce :** *Haloxylon scoparium* Pomel.

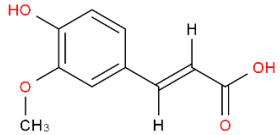
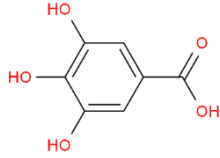
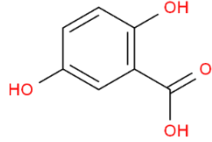
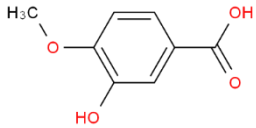
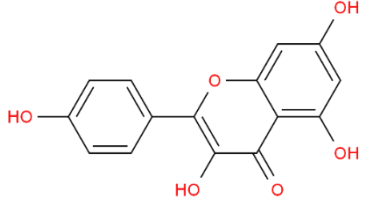
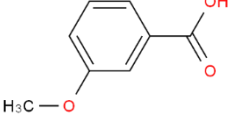
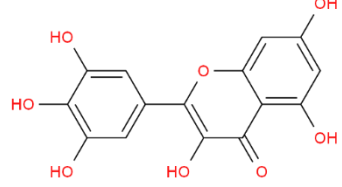
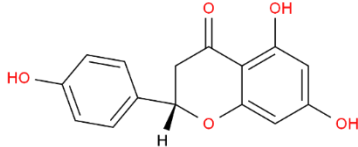
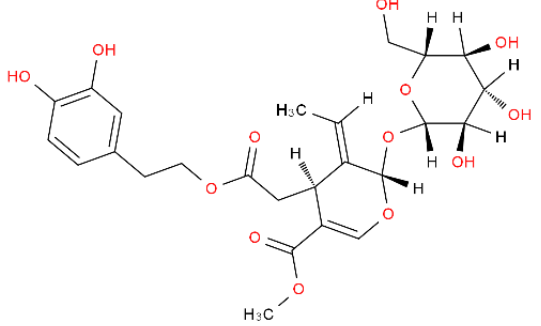
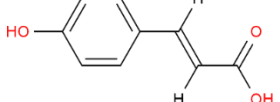
### II.3.4. Composition chimique

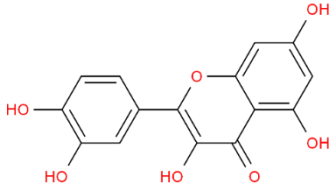
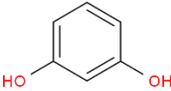
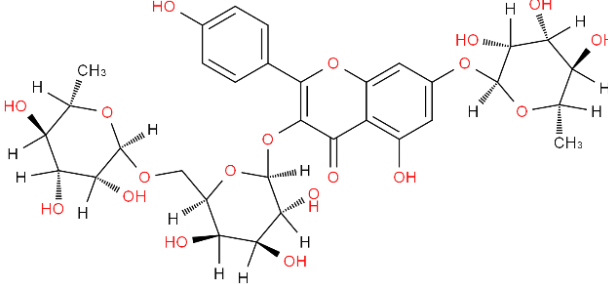
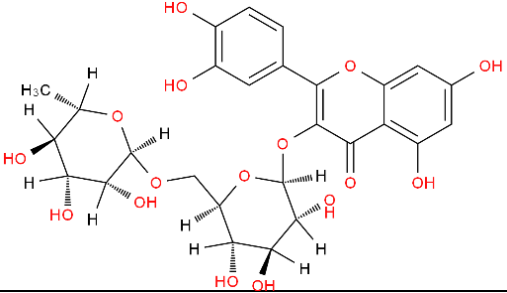
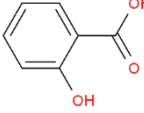
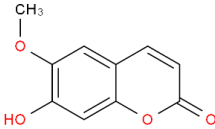
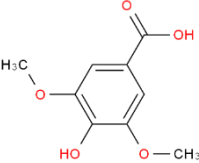
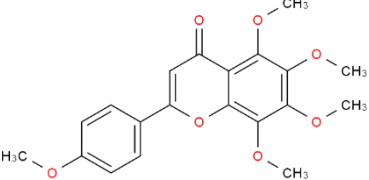
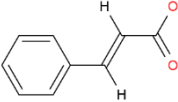
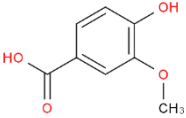
C'est une plante très riche en alcaloïdes et en flavonoïdes (Haida et al., 2020). Les principales molécules isolées et identifiées dans les différents extrais aqueux et éthanoliques des différentes parties de la plante appartiennent à la classe des Alcaloïdes, Saponines, Tanins condensés et tanins hydrolysables, Stéroïdes, Triterpenoïdes, Coumarines et les Glycosides.

Il faut noter que Benkherara et al, ont publié dans IJSM (International Journal of Secondary Metabolite), un article scientifique intitulé « Antidiabetic Potential and Chemical Constituents of *Haloxylon scoparium* Aerial Part, An Endemic Plant from Southeastern Algeria ». Cette publication très récente (en 2021), donne beaucoup plus de précision à propos des constituants phénoliques des extraits aqueux et méthanolique de l'*Arthrophytum scoparium*.

**Table 2 :** Liste et structure chimiques des composés phénoliques de l'extrait méthanolique et aqueux de l'*Arthrophytum scoparium* (Benkherara et al., 2021)

Composés phénoliques de l' <i>Arthrophytum scoparium</i>	Structure chimique
Apigénine	
Benzoïque acid	
Berberine	
Catéchine	
Epicatéchine	

<b>Ferulic acid</b>	
<b>Gallic acid</b>	
<b>Gentisic acid</b>	
<b>Isovanillic acid</b>	
<b>Kaempferol</b>	
<b>M-anisic acid</b>	
<b>Myricetine</b>	
<b>Naringenine</b>	
<b>Oleuropéine</b>	
<b>Para-coumaric acid</b>	

<b>Quercétine</b>	
<b>Résorcinol</b>	
<b>Robinine</b>	
<b>Rutine</b>	
<b>Salicylic acid</b>	
<b>Scopoletine</b>	
<b>Syringic acid</b>	
<b>Tangeretine</b>	
<b>Trans-cinnamic acid</b>	
<b>Vanillic acid</b>	

### II.3.5 Activité biologique et usage traditionnel

L'*Arthrophytum scoparium* est une plante utilisée en médecine traditionnelle comme remède pour le traiter certains maladies ophtalmologique, dermatologiques, le diabète sucré (Allali et al., 2008) et l'hypertension (Eddouks et al., 2002), mais aussi pour le traitement du cancer, hépatites, inflammations et de l'obésité.

En Tunisie, les feuilles fraîches sont écrasées dans peu d'eau, l'extrait obtenu, instillé dans chaque œil comme traitement efficace pour le trachome. La décoction des feuilles en usage externe est utilisée pour soigner la gale.

Plusieurs travaux ont été réalisés sur différents extraits de l'*Arthrophytum scoparium* et différentes activités biologiques ont été prouvées. Des extraits aqueux et méthanolique administrés à des rats traités par l'éthanol, ont diminué d'une façon importante le stress oxydative et l'altération hépatique engendrés par la toxicité de l'éthanol (Bourogaa et al., 2013). Ces activités hépato-protective et antioxydante ont été reliées à la présence de composés phénoliques dans la plante. De plus dans un autre travail, l'équipe de Bourogaa a démontré que l'*Arthrophytum scoparium* est efficace contre certaines cellules leucémiques grâce aux flavonols triglycosides (Bourogaa et al., 2011). Récemment un extrait éthanolique de l'*Arthrophytum scoparium*, a montré une activité d'inhibition de la mélanogenèse *in vitro*, cette activité a été attribuée au catéchol et à des dérivés tétrahydroisoquinoliniques (Chao et al., 2013).

## Chapitre III : Les $\alpha$ -glucosidases

L' $\alpha$ -glucosidase est une glycoside hydrolase qui catalyse la réaction d'hydrolyse des liaisons  $\alpha$ -1,4-glycosidiques des malto-oligosaccharides, et la réaction de trans-glycosylation pour synthétiser des composés  $\alpha$ -glycosylés (Bédou, 2019). Plusieurs maladies sont reliées à des déficiences en ces enzymes, pouvant conduire à des désordres métaboliques au cours du développement embryonnaire, en néonatal et au cours de la vie.

### III.1. Nomenclature et classification

La classification des Glycosidases peut être établie en fonction de la configuration absolue du carbone anomérique au cours de l'hydrolyse permettant de séparer les enzymes selon leur mécanisme réactionnel (rétention ou inversion), ou fonction de leur spécificité à hydrolyser les sucres selon la localisation de la liaison osidique au sein de la chaîne (exo-glycosidases et endo-glycosidases, ou en fonction de leur séquence permettant de définir 115 familles accessibles depuis la base de données CAZy (Carbohydrate Active enZymes), ou en fonction de leur structure tridimensionnelle permettant de définir 14 clans formé de plusieurs familles (Jenkins *et al.*, 1995 ; Henrissat et Bairoch, 1996).

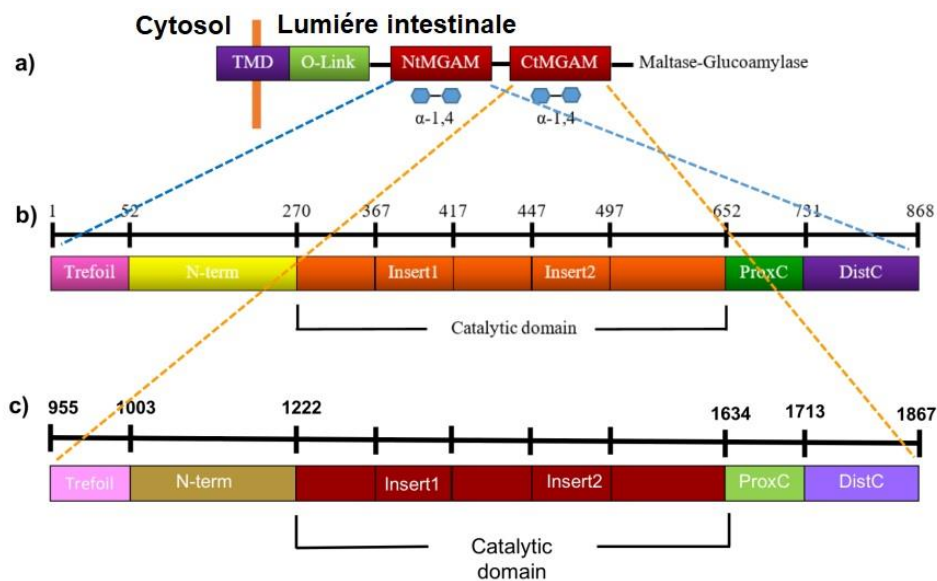
Les  $\alpha$ -glucosidases sont retrouvées dans 6 familles différentes de Glycosidases répertoriées dans la base de données CAZy (GH4, 13, 31, 63, 97 et 122) (Comfort *et al.*, 2008). Elles sont classées en 3 catégories (I, II et III) en fonction de leurs spécificités de substrat (Kimura *et al.*, 2004).

**Table 3** : Nomenclature de l' $\alpha$ -glucosidase

<b>Nom systématique</b>	Glucane 1-4 $\alpha$ glucosidase
<b>Nom codifié</b>	EC (3.2.1.20)
<b>Nom recommandé</b>	Maltase
<b>Noms synonymes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amyloglucosidase</li> <li>- <math>\alpha</math>- glucosidase lysosomale</li> <li>- Exo-1.4-<math>\alpha</math>-glucosidase</li> <li>- Glucosidosucrase</li> <li>- Maltase acide</li> <li>- Gluco-invertase</li> <li>- <math>\alpha</math>-glucoside hydrolase</li> <li>- 1,4-glucoside <math>\alpha</math>-D-glucosidase</li> <li>- Maltase-gluco-amylase (MGAM)</li> </ul>

### III.2. Structure

L' $\alpha$ -glucosidase (MGAM) est une enzyme qui peut avoir une structure monomérique ou homo-dimérique (Shirai et al., 2008). L' $\alpha$ -glucosidase (MGAM) d'origine humaine est ancrée aux cellules épithéliales de la bordure en brosse de l'intestin grêle, elle est constituée d'environ 1857 acides aminés organisés en cinq domaines, un domaine cytosolique, un domaine transmembranaire (TMD), un lieu O-glycosylé (O-linker) et de deux sous-unités catalytiques homologues, d'environ 900 acides aminés chacune, nommées domaines amino- et carboxy-terminaux NtMGAM et CtMGAM (Lin et al., 2016). Chaque domaine catalytique est, à son tour, composé de cinq domaines structuraux majeurs (Sim et al., 2008, Ren et al., 2011).

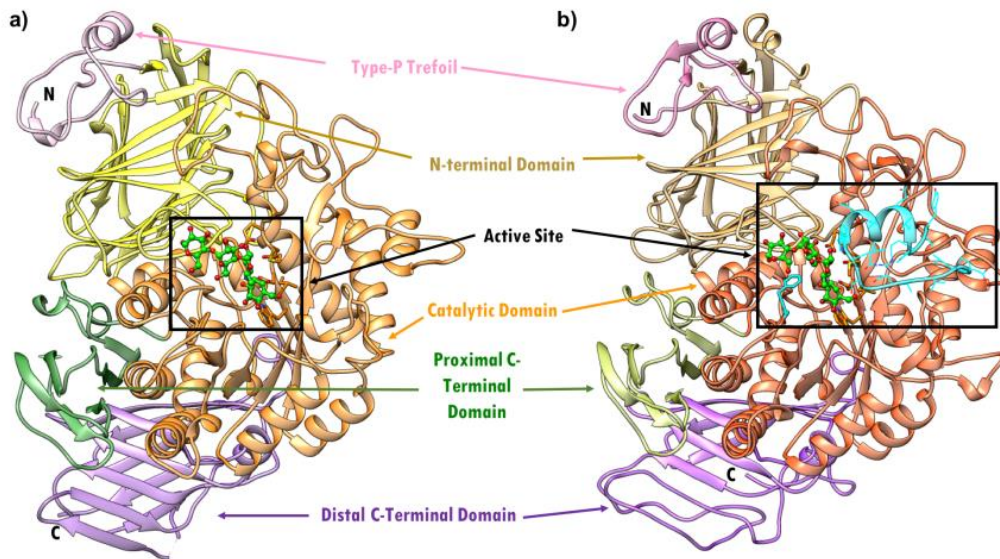


**Figure 2 :** Représentation schématique linéaire des domaines structuraux NtMGAM et CtMGAM (Sim et al., 2008, Ren et al., 2011).

**Table 4 :** Sous-domaines des MGAM N-terminaux et C-terminaux (Sim et al., 2008, Ren et al., 2011).

Domaine	NtMGAM	CtMGAM
<b>Domaine en trèfle de type P</b>	Résidus 1-51	Résidus 955-1002
<b>Domaine <math>\beta</math>-sandwich N-terminal</b>	Résidus 52-269	Résidus 1003-1221
<b>Domaine de tonneau catalytique 8 (<math>\beta/\alpha</math>)</b>	Résidus 270-651 avec deux boucles insérées faisant saillie entre $\beta_3$ et $\alpha_3$ et entre $\beta_4$ et $\alpha_4$ , respectivement	Résidus 1222-1633 avec deux boucles insérées faisant saillie entre $\beta_3$ et $\alpha_3$ et entre $\beta_4$ et $\alpha_4$ , respectivement
<b>Domaine C-terminal proximal</b>	Résidus 652-730	Résidus 1634-1712
<b>Domaine C-terminal distal</b>	Résidus 731-868	Résidus 1713-1867

Les domaines NtMGAM et CtMGAM effectuent la même réaction catalytique, mais diffèrent dans leur spécificité pour le substrat d'oligosaccharides (**Sim et al., 2008**). Le site actif de NtMGAM a une poche peu profonde de liaison au substrat avec seulement deux sous-sites de sucre (sous-sites -1 et +1, où la liaison entre les sucres à -1 et +1 est clivée). La présence de 21 résidus supplémentaires dans le site actif CtMGAM permet à des substrats plus longs de se lier. Par conséquent, NtMGAM se lie et clive préférentiellement des substrats plus courts, tandis que CtMGAM peut cliver des substrats plus longs.



**Figure 3 :** Représentation en ruban de l' $\alpha$ -glucosidase (MGAM) en complexe avec l'Acarbose. (a) NtMGAM (PDB : 2QMJ), (b) CtMGAM (PDB : 3TOP) ([https : pdb101.rcsb.org](https://pdb101.rcsb.org)).

### III.3. Caractéristiques physicochimiques

#### ➤ Température optimale :

Elle varie selon l'origine de l'enzyme, certaines  $\alpha$ -glucosidases sont identifiées et caractérisées à partir de diverses espèces fongiques vivantes dans des milieux extrêmes et peuvent supporter des températures élevées, d'autres sont moins thermostables. Les  $\alpha$ -glucosidases bactériennes ont des activités maximales à des températures très différentes inter-espèces et inter-genres, elles ont généralement une large gamme de thermo-stabilité qui peut être expliquée par la présence des ponts S-S qui stabilisent l'enzyme. Les  $\alpha$ -glucosidases d'origine lévarienne ont des températures maximales, variant de 40 à 60°C, alors que celles d'origine humaine possèdent une température optimale variable entre 25 et 37°C (**Boukhail et Maazi, 2015**).

➤ **pH optimum :**

La plupart des  $\alpha$ -glucosidases ont un pH optimal entre 4,5 et 9. Chez les levures le pH optimum varie selon la souche, celui des bactéries est proche de la neutralité, et le pH optimum des  $\alpha$ -glucosidases d'origine humaines varie entre 4 et 7,5 (**Boukhail et Maazi, 2015**).

➤ **Masse moléculaire :**

Les  $\alpha$ -glucosidases ont des poids moléculaires qui varient entre 60 et 409 kDa. Chez certaines moisissures le PM est très faible (54 à 58 kDa), alors que pour d'autres il est plus élevé (107 kDa pour *Aspergillus niger*). Les  $\alpha$ -glucosidases d'origine humaine ont un PM entre 30 et 150 kDa (**Boukhail et Maazi, 2015**).

### III.4. Caractéristiques biochimiques

❖ **Techniques de Purification**

On peut citer deux types de techniques de purification, à savoir :

- Chromatographie d'affinité au Nickel ( $\alpha$ -glucosidases recombinant à partir de *Spodoptera frugiperda*) (**Lee et al., 2013**).
- Chromatographie d'affinité au Cobalt et Chromatographie échangeuse d'ion ( $\alpha$ -glucosidases recombinant à partir de *Drosophila melanogaster* S2) (**Dejob, 2013**).

❖ **Mesure de l'activité enzymatique**

La mesure de l'activité enzymatique de l' $\alpha$ -glucosidase est basée sur une méthode colorimétrique qui mesure l'intensité de la coloration du produit de la réaction d'hydrolyse du p-Nitrophenyle- $\alpha$ -D-glucopyranoside en  $\alpha$ -D-glucose et 4-nitrophenol (produit coloré) en mesurant de l'absorbance à 405nm par un spectrophotomètre (**Bisht et al., 2013**).

### III.5. Rôle biologique

Les  $\alpha$ -glucosidases sont des enzymes qui hydrolysent les liaisons  $\alpha$ -1,4 des polysaccharides, elles jouent divers rôles dans la dégradation des glucides complexes lors de la digestion enzymatique des aliments, et participent aux différentes réactions du métabolisme cellulaire. Elles jouent un rôle très important dans la pathogénicité des microorganismes pathogènes pour l'homme (exemple : les neuraminidases virales), et contribuent aux mécanismes de défenses antibactériens par les lysozymes.

### III.6. Source

Les  $\alpha$ -glucosidases sont présentes chez les Archées, les Bactéries et les Eucaryotes. Elles ont comme localisation possible la bordure en brosse de l'épithélium intestinal et les lysosomes (*Homo sapiens*), la paroi cellulaire (*Oryza sativa*), les chloroplastes (*Pisum sativum*)

et le cytoplasme (*E. coli*), comme elles peuvent se trouver à l'état soluble (*Entamoeba histolytica*).

Les sources les plus connues pour les  $\alpha$ -glucosidases peuvent se présenter sous forme de partie de plante (*Vitis vinifera* - *Glycine max* - *Brassica oleracea*), suspension de culture cellulaire (*Beta vulgaris* - *Oryza sativa*) ou de préparation commerciale (*Aspergillus niger* - *Saccharomyces cerevisiae*) (<https://www.brenda-enzymes.org>).

### III.7. Applications industrielles

Les propriétés catalytiques efficaces de ces enzymes ont permis leurs introductions dans différents produits et procédés industriels tel que l'industrie chimique, agro-alimentaire et pharmaceutique.

Au niveau mondial les ventes en biomédicaments sont passées de 78 milliards de dollars, en 2006 à 179 milliards en 2014, et devraient atteindre les 300 milliards en 2020, pour représenter près d'un tiers du marché pharmaceutique mondial. Leur croissance sera deux fois plus rapide que celle de ce dernier (Ifezouane et al., 2020).

A titre d'exemple, les domaines les plus intéressés par ces enzymes sont :

- **Domaine de l'industrie pharmaceutique** : pour la production de glucose, d'oligosaccharides et d'autres conjugués de sucre et composés biologiquement utiles en tant que médicaments (Lefranc-Millot et al., 2009).
- **Domaine de la Nutrition** : pour l'utilisation dans les différents processus industriels d'hydrolyse de l'amidon et de saccharification, comme la production de l'isomalto-oligosaccharides par *Aspergillus niger* (Zhao et al., 2017).
- **Domaine Thérapeutique** : c'est une cible potentielle de la thérapie antidiabétique, et des marqueurs de suivi de l'activité antivirale, antitumorale et post-chirurgicale épидidymaire (Mumbere et al., 2021). Certaines enzymes recombinantes sont utilisées pour traiter la glycogénose de type II, et d'autres sont efficaces pour le traitement de la forme infantile de la maladie de Pompe (Kishnani et al., 2007).
- **Domaine de l'industrie de la Biotechnologie** : ce sont des enzymes clés pour la préparation des boissons alcoolisées et de la brasserie (vin, saké) (Iwata et al., 2003). Elles sont utilisées aussi dans la biotransformation de la mixture de dextrine en glucose (Ota et al., 2009).

## Chapitre IV : Le Docking moléculaire

Dans le domaine de la modélisation moléculaire, le docking moléculaire est une méthode qui calcule l'orientation préférée d'une molécule vers une seconde lorsqu'elles sont liées pour former un complexe stable. Savoir l'orientation préférée sert à prévoir la solidité de l'union entre deux molécules. Les associations entre des molécules d'importance biologique, telles que les protéines, les acides nucléiques, les glucides et matières grasses jouent un rôle essentiel dans la transduction de signal. D'ailleurs, l'orientation relative des deux molécules associées peuvent avoir un effet sur le genre du signal produit (par exemple antagoniste contre l'agoniste). Par conséquent, des études de *in silico* sont utiles à calculer la force et le genre du signal produit.

Les progrès en matière de cristallographie et l'introduction de structures obtenues par RMN a conduit à la création d'une ressource basée sur les technologies modernes qui faciliterait l'usage et l'analyse de données structurales. Dans le domaine de la biologie, la « Protein Data Bank » (PDB) est la base de données par excellence.

Dans la mise au point de nouveaux médicaments, le docking moléculaire sert souvent à déterminer l'orientation des molécules liées à leurs protéines cibles afin de calculer leurs affinités et leurs niveaux d'activité, il joue un rôle important dans la conception pensée de nouveaux médicaments. Le but du docking moléculaire est de prédire et reproduire des complexes protéine-ligand par étude de l'ensemble des mécanismes et interactions intervenant lors de la formation de complexes moléculaires. On peut donc considérer le docking moléculaire comme étant une situation de *serrure* et *clef* où on s'intéresse à trouver la bonne orientation relative du *clef* (le ligand) qui active la *serrure* (la protéine).

### IV.1. Principe du Docking moléculaire

Le Docking décrit un processus dans lequel une molécule (ligand) est placée dans le site actif d'une protéine cible dans un espace tridimensionnel permettant de dégager deux aspects très importants, le premier étant la prédiction de l'affinité du complexe ligand-protéine qui peut avoir lieu avec différents ligands, mais certains d'entre eux conviennent mieux que d'autres. Le deuxième étant la prédiction de la position et l'orientation correcte du ligand qui a le plus d'affinité pour le site actif de la protéine (Schulz-Gasch et Stahl, 2004).

## IV.2. Différents Types de Docking

Il existe trois types de Docking moléculaire (Chevrollier, 2019) :

- **Le docking rigide**, au cours duquel la protéine et le ligand sont tous deux traités comme entièrement rigides, et seuls les degrés de liberté translationnels et rotationnels du ligand relativement au récepteur sont explorés. Cette simplification s'apparente à considérer un modèle de liaison de type « serrure-clé » où ni le ligand ni le récepteur ne subissent de réarrangements conformationnels suite à leur interaction. Le docking rigide est généralement employé pour l'amarrage entre deux macromolécules (docking protéine-protéine ou protéine/acide nucléique) pour lesquelles les degrés de liberté sont trop importants pour réaliser un échantillonnage conformationnel efficace dans des temps de calculs raisonnables.
- **Le docking semi-flexible**, où seule la flexibilité du ligand est traitée avec un récepteur restant rigide. Ainsi, l'échantillonnage des degrés de liberté du ligand s'ajoutent aux explorations translationnelles et rotationnelles. Ce type de docking repose sur l'hypothèse sommaire que la conformation du récepteur utilisée est apte à reconnaître le ligand.
- **Le docking flexible**, qui considère à la fois la flexibilité du ligand et du récepteur, où les degrés de liberté conformationnels de ce dernier peuvent être limités à certaines chaînes latérales ou bien considérés également des mouvements plus larges impliquant par exemple les différents arrangements possibles entre domaines d'une protéine. Ce type de docking représente une approche plus réaliste en considérant des modèles de liaison du ligand au récepteur de type "ajustement induit" et/ou "sélection conformationnelle". En revanche, l'exploration de l'ensemble des degrés de liberté du ligand et du récepteur implique des difficultés importantes liées au temps de calculs nécessaires pour exploiter le docking flexible efficacement.

## IV.3. Applications du Docking moléculaire

Il y a deux principales applications au programme de Docking, la plus ancienne est la prédiction du mode d'interaction entre le ligand et son récepteur, la seconde consiste à optimiser des molécules ayant déjà une activité avec leur récepteur, ceci est possible en agissant sur la structure du ligand dans le but de l'amélioration de son affinité, sa spécificité, sa synthèse ou encore de ses propriétés **ADMET** (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion, Toxicité).

Le Docking moléculaire a été appliqué avec succès sur un certain nombre de cibles thérapeutiques (protéines) dont la structure 3D en complexe avec le ligand a été parallèlement déterminé, et actuellement, un bon nombre de médicaments mis sur le marché proviennent d'une conception rationnelle basé sur le Docking moléculaire.

#### IV.4 Les Outils de Docking

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

##### IV.4.1. Le récepteur

C'est une protéine spécialisée capable de se lier spécifiquement et réversiblement à une autre molécule appelée ligand. Les structures 3D que nous utilisons proviennent de la PDB « Protein Data Bank ».

##### IV.4.2. Ligand

C'est une molécule qui se lie de manière réversible à une macromolécule ou protéine nucléique, jouant en général un rôle fonctionnel de stabilisation structurale, catalyse d'une réaction, modulation d'une activité enzymatique ou transmission d'un signal.

En Docking moléculaire, le choix du ligand est une étape très importante, ce choix doit être pertinent en raison de la spécificité du site actif de la cible afin d'éviter de tester inutilement d'autres molécules.

##### IV.4.3. Programme

Actuellement, 76 programmes de Docking moléculaire (commerciaux ou non) sont disponibles.

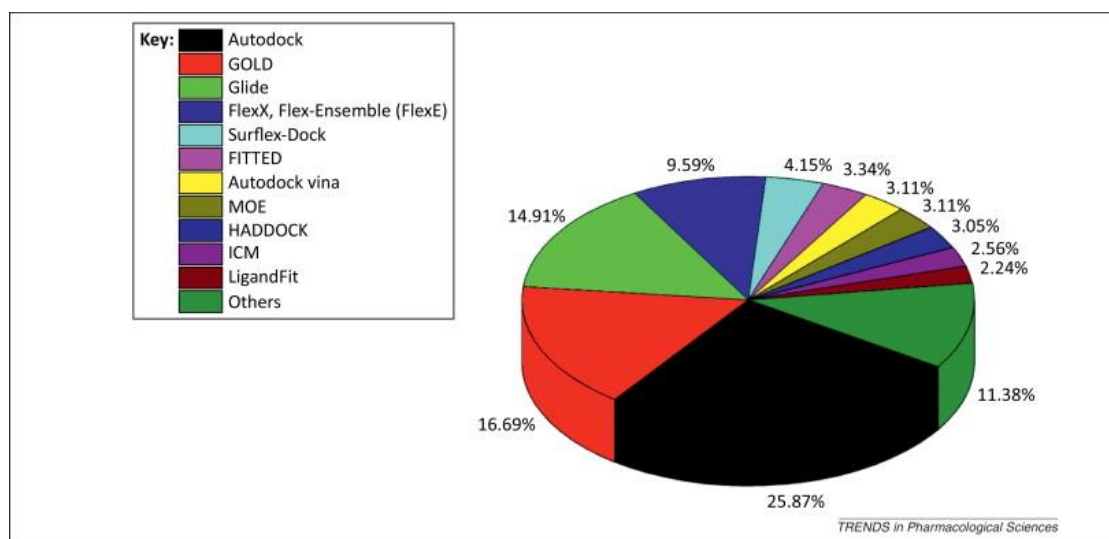


Figure 4 : Comparaison des programmes de Docking les plus cités (Yu-Chian Chen, 2015)

Parmi les programmes du docking moléculaire disponibles, nous avons utilisé le programme Molecular Operating Environment (MOE) pour réaliser notre travail de recherche. C'est une plateforme combinée d'un environnement d'applications et de méthodologie de développement qui intègre la visualisation, la modulation, la simulation et l'application de développement en un seul pack. Il supporte la conception de drogue via la simulation moléculaire, l'analyse structurale des protéines, le traitement des données de petites molécules et l'étude d'interaction entre protéine et petite molécule.

# *MATÉRIELS ET MÉTHODES*

## 1. Objectif

L'objectif de ce travail est d'identifier les composés phénoliques de l'extrait de l'*Arthrophytum scoparium* qui pourront être responsables de l'activité inhibitrice sur l' $\alpha$ -glucosidase en se basant sur le docking moléculaire.

## 2. Matériel

### 2.1. Le micro-ordinateur

Un seul micro-ordinateur a été utilisé pour l'exécution et l'analyse de mon travail dont les caractéristiques techniques sont les suivantes :

- Type de système : Système d'exploitation 64 bits, processeur x64
- Processeur : Intel(R) Core(TM) M-5Y71 CPU @ 1.20GHz, 1.40 GHz
- Mémoire RAM : 8,00 Go (7,85 Go utilisable)
- Système d'exploitation : Windows 10 Professionnel

### 2.2. Les banques de données

#### ❖ PDB (Protein Data Bank)

La banque de données des protéines PDB (Protein Data Bank) est la principale source de données de biologie structurale, elle permet en particulier d'accéder à des structures 3D de protéines d'intérêt pharmaceutique. Ces structures sont principalement déterminées par la cristallographie à rayons X et la RMN.

#### ❖ PubChem

C'est une banque de données américaine de molécules chimiques gérée par le NCBI (National Center for Biotechnology Information), branche de la bibliothèque nationale de médecine des États-Unis sous l'autorité de la NIH (National Institute of Health) (Murray, 2001). Elle répertorie plusieurs millions de composés, principalement des petites molécules, mais également des molécules plus grandes telles que les nucléotides, les glucides, des lipides, des peptides et des macromolécules en mettant en ligne gratuitement leurs structures et leurs propriétés physico-chimiques.

### 2.3. Les programmes

- **MOE 2015.10 de Chemical Computing Group Inc**, qui nous a permis la préparation, la visualisation de la structure 3D de l'enzyme et des composés phénoliques et la réalisation du docking moléculaire.
- **Excel 365**, qui nous a permis l'enregistrement des résultats numériques obtenus.

### 3. Méthodes

#### 3.1 Choix de l'enzyme

D'après la base de données PDB, il existe plusieurs structures et de différentes origines de l' $\alpha$ -glucosidase. Dans un premier temps, le choix a été fixé pour toutes les  $\alpha$ -glucosidases intestinales d'origine humaine (Homo sapiens), ce choix est justifié par la recherche d'une nouvelle molécule antidiabétique parmi les composés phénoliques de l'*Arthrophytum scoparium* dont l'extrait a été à l'origine d'un effet inhibiteur sur l' $\alpha$ -glucosidase, d'après les travaux de **Boubrima et al., 2018**. La banque de données PDB nous à proposer 11 structures cristallographiques différentes.

**Table 5 :** Liste des structures 3D avec leurs code PDB des  $\alpha$ -glucosidases humaines intestinales ([www.rcsb.org](http://www.rcsb.org))

Code PDB	Description de la structure	Origine	Résolution	Nombre de chaîne	Nombre d'acides aminés
<b>2QMJ</b>	Crystal Structure of <b>N-terminal</b> Subunit of Human MGAM in Complex with <b>Acarbose</b>	Maltase-glucoamylase, intestinal (Homo sapiens)	1.90 Å	1	870
<b>3TOP</b>	Crystal Structure of <b>C-terminal</b> Subunit of Human MGAM in Complex with <b>Acarbose</b>	Maltase-glucoamylase, intestinal (Homo sapiens)	2.88 Å	2	908
<b>3L4V</b>	Crystal complex of N-terminal Human MGAM with kotalanol	Maltase-glucoamylase, intestinal (Homo sapiens)	2.10 Å	1	875
<b>3L4U</b>	Crystal complex of N-terminal Human MGAM with O-sulfonated kotalanol	Maltase-glucoamylase, intestinal (Homo sapiens)	1.90 Å	1	875
<b>3L4W</b>	Crystal complex of N-terminal Human MGAM with Miglitol	Maltase-glucoamylase, intestinal (Homo sapiens)	2.00 Å	1	875
<b>3L4Z</b>	Crystal complex of N-terminal Human MGAM with Salacinol	Maltase-glucoamylase, intestinal (Homo sapiens)	2.00 Å	1	875
<b>3L4T</b>	Crystal complex of N-terminal Human MGAM with BJ2661	Maltase-glucoamylase, intestinal (Homo sapiens)	1.90 Å	1	875
<b>3L4Y</b>	Crystal complex of N-terminal Human MGAM with NR4-8II	Maltase-glucoamylase, intestinal (Homo sapiens)	1.80 Å	1	875
<b>3L4X</b>	Crystal complex of N-terminal Human MGAM with NR4-8	Maltase-glucoamylase, intestinal (Homo sapiens)	1.90 Å	1	875
<b>2QLY</b>	Crystal Structure of N-terminal Subunit of Human MGAM	Maltase-glucoamylase, intestinal (Homo sapiens)	2.00 Å	1	870
<b>3TON</b>	Crystal Structure of C-terminal Subunit of Human MGAM	Maltase-glucoamylase, intestinal (Homo sapiens)	2.95 Å	2	908

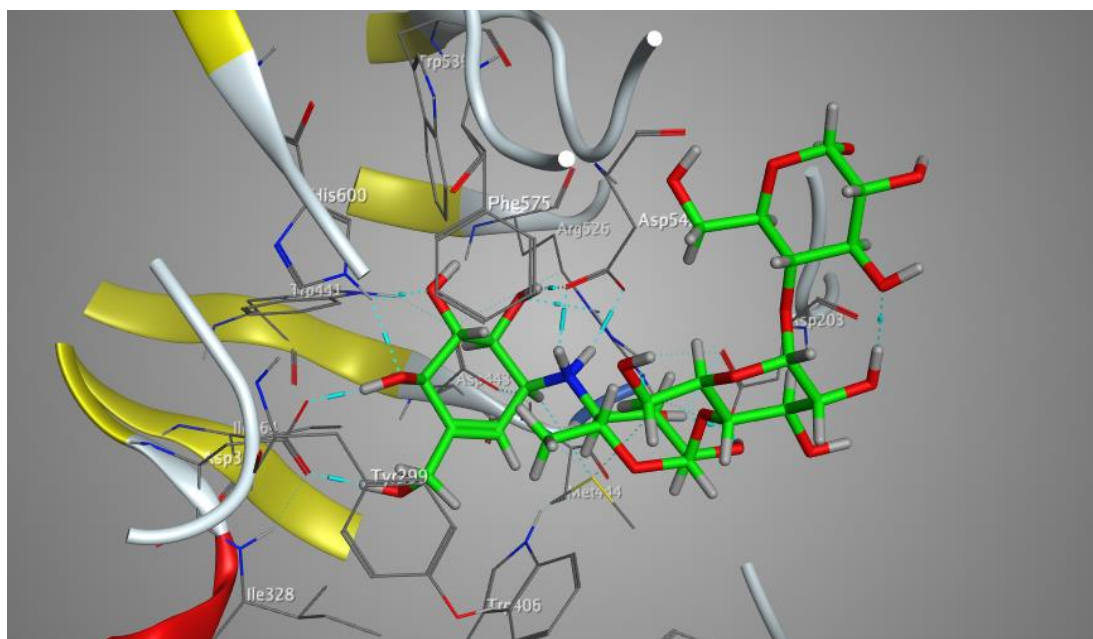
Dans un deuxième temps, le choix a été fixé pour la structure qui forme un complexe avec un inhibiteur déjà connu de l' $\alpha$ -glucosidase, et qui sera considéré comme un inhibiteur de référence pour notre travail. Parmi les 11 structures, le choix a été porté par l' $\alpha$ -glucosidase dont le code PDB est **2QMJ**. Ce choix est justifié par sa structure cristallographique en complexe avec l'Acarbose, antidiabétique appartenant à la classe des inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase ayant l'AMM dans le cadre du traitement du diabète sucré de type 2, mais aussi en raison de la faible valeur de résolution de la technique cristallographique utilisée pour définir la structure du complexe, qui aura beaucoup d'influence sur la précision des résultats. Notre enzyme cible est constituée d'une seule chaîne composée de 870 acides aminés avec un PM de 101.02 kDa.

### 3.2 Préparation de l'enzyme

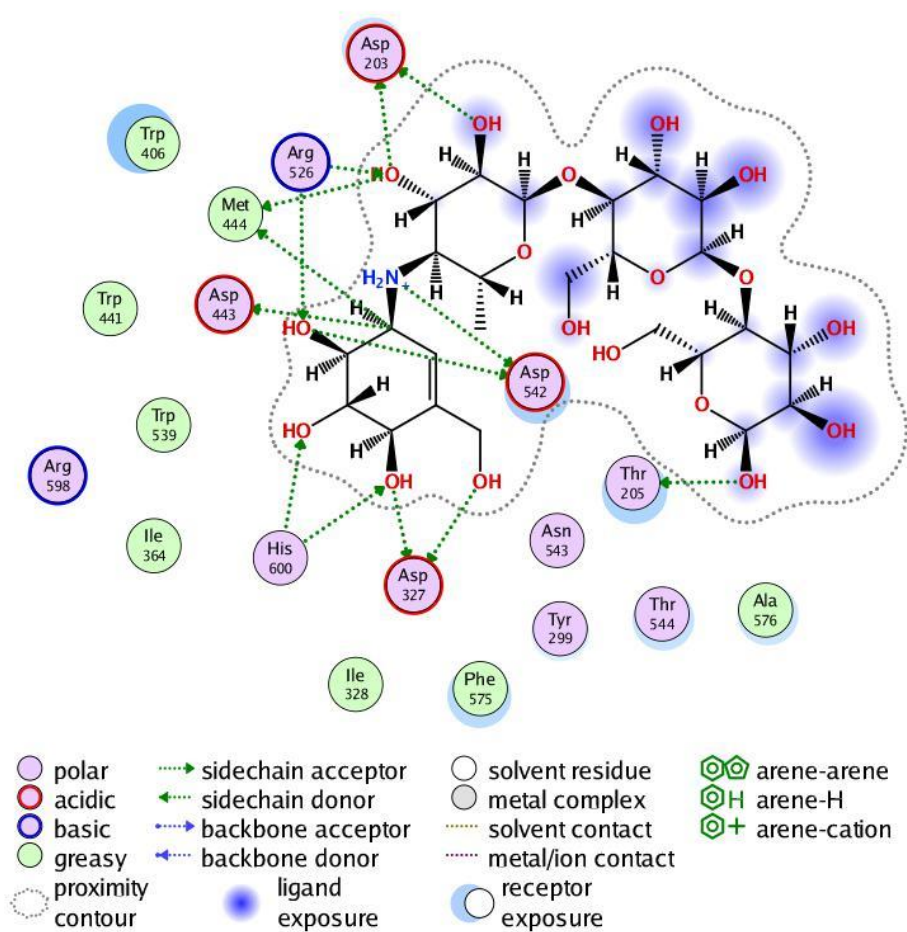
Partant de la séquence du complexe 2QMJ, téléchargée à partir de la banque de données PDB sous l'extension (.pdb), on a procédé d'abord à l'élimination des molécules d'eau, d'oligosaccharides et les petites molécules (NAG, SO4, GOL), puis on a procédé à la protonation de la structure en fixant les paramètres par défaut du logiciel, puis à l'opération de correction de la structure afin de réparer les cassures induites par la diffraction aux rayons X, pour arriver en fin à la dernière étape qui consiste à la minimisation de l'énergie de la structure. L'enzyme ainsi préparée a été enregistrée sous le format (.mol).

### 3.3 Repérage du site actif

Dans le docking moléculaire, il est très important de savoir sur quel site actif de l'enzyme doit-on réaliser notre docking, c'est la raison pour laquelle on a choisi une enzyme en complexe avec son inhibiteur qui est l'Acarbose. La sélection de la molécule d'Acarbose, initialement en complexe avec l'enzyme dans la structure 2QMJ, nous a permis de distinguer le site actif (Pocket 9) sur lequel est fixé l'Acarbose. Ce site actif est composé de 15 acides aminés représentés par (Asp203 - Tyr299 - Asp327 - Ile328 - Ile364 - Trp406 - Trp441 - Asp443 - Met444 - Phe450 - Arg526 - Trp539 - Asp542 - Phe575 - His600) dont seulement 7 acides aminés (**Asp203 - Asp327 - Asp443 - Met444 - Arg526 - Asp542 - His600**), avec la participation de la **Thr205**, sont ceux qui forment des liaisons avec la molécule d'Acarbose.



**Figure 5 :** Représentation 3D du site actif (Pocket 9) de la structure 2QMJ en complexe avec l'Acarbose



**Figure 6 :** Représentation 2D du site actif (Pocket 9) de la structure 2QMJ en complexe avec l'Acarbose

### 3.4 Préparation des Ligands

Les noms des composés phénoliques contenues dans l'*Arthrophytum scoparium* sont tirés de l'article intitulé : « **Antidiabetic Potential and Chemical Constituents of *Haloxylon scoparium* Aerial Part, An Endemic Plant from Southeastern Algeria** » publié dans l'IJSM (International Journal of Secondary Metabolite) en 2021 (Benkherara et al., 2021). Les structures chimiques des 25 composés phénoliques sont téléchargés du site <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>, puis subissent une minimisation de l'énergie en fixant les paramètres par défaut du logiciel. Les Ligands ainsi préparés ont été enregistrés sous le format (.mol).

### 3.5 Le Docking moléculaire

Afin d'obtenir des résultats interprétables, il est préférable de reproduire la liaison du complexe 2QMJ en réalisant un docking moléculaire avec une nouvelle molécule d'Acarbose sur le même site actif occupé par l'Acarbose du complexe initial, et dans les mêmes conditions techniques de docking que va subir les 25 composés phénoliques de l'*Arthrophytum scoparium*, ceci va nous permettre de distinguer les résidus effectivement impliqués dans l'interaction du site actif et de comparer les résultats entre l'inhibiteur de référence (Acarbose) et les composés phénoliques de l'*Arthrophytum scoparium*. L'ensemble des acides aminés ainsi trouvé va porter le nom des « **acides aminés cruciaux** ».

Cette opération de docking a été réalisée en fixant les paramètres suivants :

- Score 1 : GBVI/WSA dG
- Score 2 : London dG
- Nombre de pose : 10 meilleurs poses parmi 300 poses pour l'Acarbose, et 5 meilleurs poses parmi 100 poses pour les 25 composés phénoliques de l'*Arthrophytum scoparium*.

### 3.6 Analyse visuelle des résultats

A la fin de l'opération de docking, les résultats obtenus seront représentés sous forme d'une table renfermant les meilleures poses possibles de chaque ligands, classées par ordre de score d'affinité croissants.

La visualisation en 2D des liaisons établies entre les acides aminés du site actif et les atomes de la molécule d'Acarbose (inhibiteur de référence), va nous permettre de distinguer les « **acides aminés cruciaux** » dont le nombre des liaisons et d'acides aminés vont rentrer dans le calcul de pourcentage de similitude d'inhibition par rapport à la molécule de référence (Acarbose).

### 3.7 Etude ADME/Toxicologie

#### 3.7.1 Simulation des propriétés physicochimiques

Il est indispensable de compléter notre travail par la prédiction de certains paramètres liés aux propriétés d'ADME afin de nous assurer que les meilleurs inhibiteurs trouvés dans notre travail possèdent des propriétés compatibles avec une application biologique. Dans cette perspective, nous allons utiliser le serveur SwissADME ([www.swissadme.ch](http://www.swissadme.ch)).

##### ❖ Règle de 5 de Lipinski

C'est une règle qui permet d'évaluer les propriétés physico-chimiques d'une molécule afin de prédire sa biodisponibilité par voie orale. Cette règle énoncée par Lipinski en 1997 est basée sur 5 critères :

- 1- Un poids moléculaire inférieur ou égal à 500 daltons.
- 2- Le nombre des groupements donneurs d'hydrogène ne dépassant pas 5.
3. Le nombre des groupements accepteurs d'hydrogène ne dépassant pas 10.
4. Un coefficient de partage octanol/eau (log P) entre -2 et 5.
5. Le nombre de liaisons à libre rotation inférieur à 15.

Pour qu'elle soit retenue, une molécule doit répondre à au moins 3 de ces critères.

##### ❖ Règle de Veber

Des compléments à la règle de Lipinski ont été apportés par la règle de Veber. Il faut savoir que la surface polaire et le nombre de liaisons à libre rotation permettent de mieux distinguer les composés actifs par voie orale de ceux qui ne le sont pas. Les composés qui répondent positivement aux deux critères ci-dessous présenteront une bonne biodisponibilité orale.

- 1- 10 liaisons à libre rotation au maximum
- 2- Surface polaire de la molécule (PSA) inférieure ou égale à 140 Å<sup>2</sup>

#### 3.7.2 Simulation des propriétés pharmacocinétiques

Le serveur précédent, va nous permettre également de calculer les propriétés pharmacocinétiques des composés phénoliques choisis comme inhibiteurs potentiels de l' $\alpha$ -glucosidase, en l'occurrence la pénétration de la barrière hémato-encéphalique (BBB), l'absorption gastro-intestinale (GI), la perméabilité cellulaire et l'inhibition des différents cytochromes P450.

#### 3.7.3 Simulation de la toxicité potentielle

La toxicité potentielle de nos inhibiteurs sera évaluée à l'aide du serveur PreADMET (<https://preadmet.qsarhub.com>). Ce dernier va nous permettre de simuler, à partir de la structure 3D d'un inhibiteur, la toxicité potentielle des inhibiteurs proposés selon plusieurs tests à savoir :

- Test d'Ames qui évalue le pouvoir mutagène.
- Test d'inhibition de la croissance des algues (Algal Growth Inhibition).
- Test d'immobilisation de *Daphnia magna Straus*, qui évalue la toxicité potentielle aigue.
- Test de toxicité aigüe sur les poissons (*Oryziaslatipes* et *Pimephalespromelas*).
- Test de cancérogénicité sur les souris et les rats.
- Test de l'inhibition du gene ether-a-go-go humain (hERG).

# *RÉSULTATS ET DISCUSSION*

## 1. Résultats

### 1.1. Résultats du Docking moléculaire

Les résultats numériques obtenus par notre logiciel après docking moléculaire entre l' $\alpha$ -glucosidase 2QJM et les 25 constituants chimiques de l'*Arthrophytum scoparium* sont représenté dans le tableau suivant :

**Table 6** : Résultat du Docking moléculaire sur les composés chimiques de l'extrait l'*Arthrophytum scoparium* avec le programme MOE.

Composés phénoliques de l' <i>Arthrophytum scoparium</i>	Score d'affinité (Kcal/mol)	RMSD (Å)	Comparaison avec l'Acarbose (référence)		
			% nbre AA cruciaux	% Liaisons avec AA cruciaux	Nbre AA autres que AA cruciaux
<b>Acarbose (référence)</b>	<b>-14,8629</b>	<b>1,5511</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>-</b>
Apigénine	-9,4908	0,6126	60%	50%	0
Benzoïc acid	-7,4800	1,8161	40%	33%	0
Berberine	-10,4956	1,0507	20%	16%	1
Catéchine	-12,4789	2,1347	20%	33%	1
Epicatéchine	-10,5671	1,0531	20%	16%	0
Ferulic acid	-8,6601	1,2183	20%	16%	1
Gallic acid	-8,9928	1,0624	20%	16%	0
Gentisic acid	-7,7221	0,8631	20%	16%	0
Isovanillic acid	-8,6892	0,2831	20%	16%	0
Kaempferol	-10,4557	1,2993	40%	33%	2
M-anisic acid	-7,5097	1,0130	20%	16%	0
Myricétine	-12,7684	1,4345	40%	33%	2
Naringénine	-9,5753	0,6510	20%	16%	0
Oleuropéine	-11,8871	0,9159	60%	50%	2
Para-coumaric acid	-7,5352	1,0125	20%	16%	1
Quercétine	-11,0482	1,6021	20%	16%	1
Résorcinol	-7,5053	0,4413	20%	16%	1
Robinine	-15,9071	1,4690	40%	50%	2
Rutine	-12,3924	1,8501	60%	50%	1
Salicylic acid	-8,1743	0,7337	40%	33%	0
Scopoletine	-8,8049	1,6339	0%	0%	1
Syringic acid	-7,4337	1,7625	40%	50%	0
Tangerétine	-10,8052	2,1130	0%	0%	1
Trans-cinnamic acid	-6,8038	0,9168	40%	50%	0
Vanillic acid	-8,2197	0,3814	40%	33%	0

## 1.2. Critères de choix des meilleurs ligands

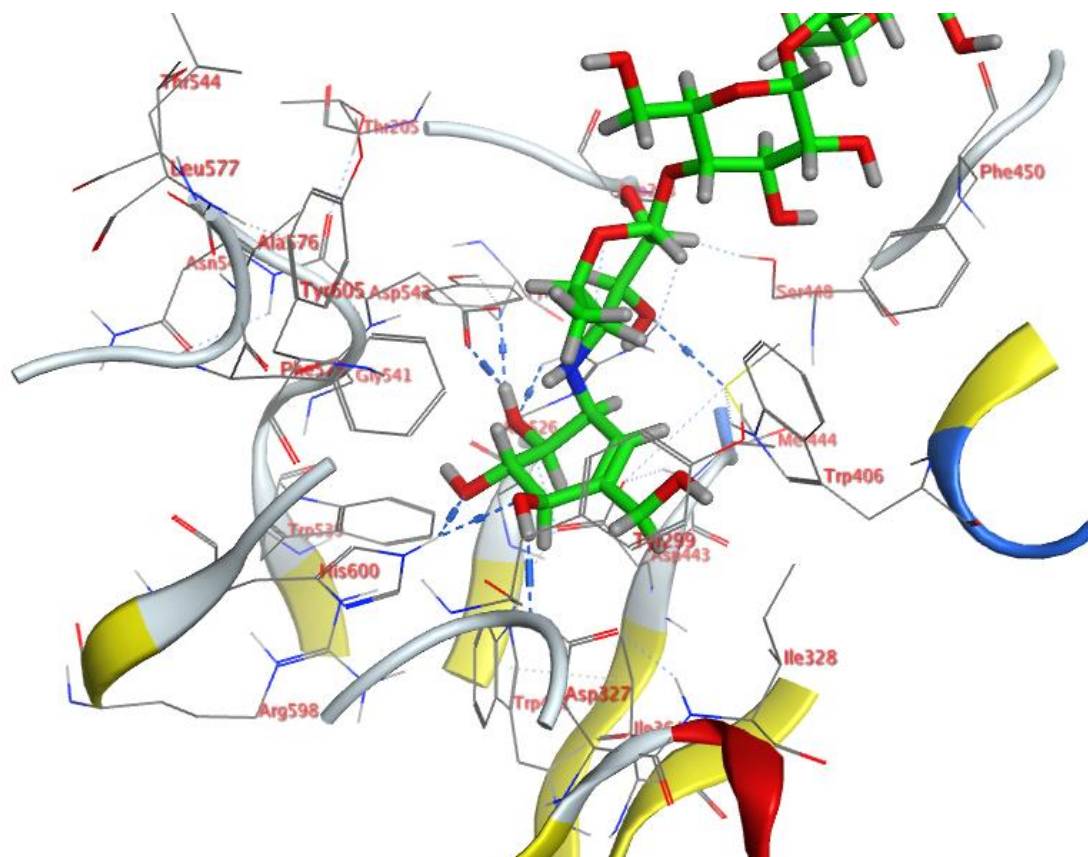
Le choix des ligands qui peuvent avoir un potentiel d'inhibition de l' $\alpha$ -glucosidase doit obéir aux règles suivantes :

- 1- avoir le Score d'affinité le plus faible
- 2- avoir l'RMSD le plus faible mais toujours inférieur à 2.00 Å
- 3- avoir le maximum de liaison avec le maximum d'acides aminés cruciaux du site actif
- 4- avoir le maximum de liaison avec les autres acides aminés (effet de stabilisation)

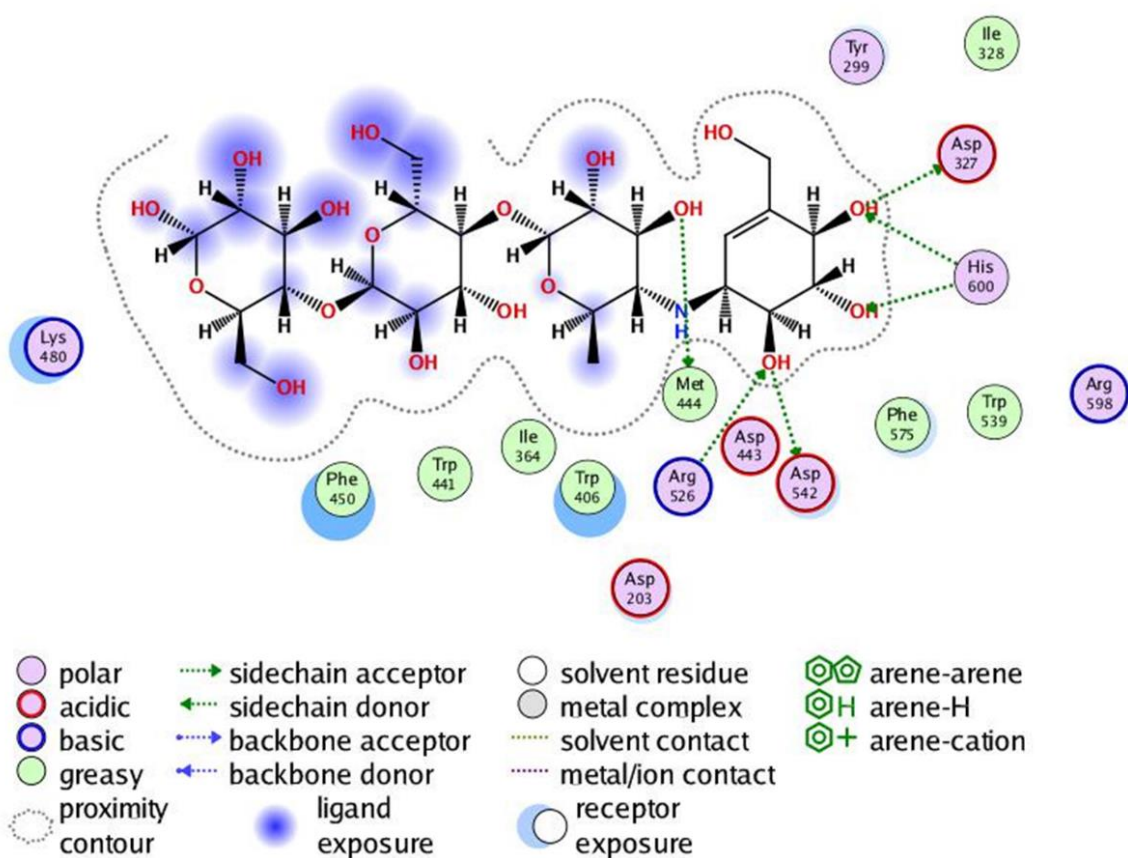
## 2. Discussion

### 2.1. Etudes des interactions $\alpha$ -glucosidase avec l'Acarbose (référence) :

La visualisation en 3D et 2D des liaisons établies entre les acides aminés du site actif (Pocket 9) et les atomes de la molécule d'Acarbose (inhibiteur de référence), a permis de distinguer les fameuses « **acides aminés cruciaux** » qui sont en nombre de 5 acides aminés (**Asp327 - Met444 - Arg526 - Asp542 - His600**) et qui forment 6 liaisons avec la molécule de l'Acarbose, avec un score d'affinité de -14,8629 Kcal/mol, et un RMSD de 1,5511 Å.



**Figure 7 :** Représentation 3D de la meilleure conformation reproduite du structure 2QMJ en complexe avec l'Acarbose.



**Figure 8 :** Représentation 2D de la meilleure conformation reproduite du structure 2QMJ en complexe avec l'Acarbose.

```

Ligand Interactions Report
Fri Mar 25 12:27:59 2022 (MOE 2015.10)
2QMJ: HYDROLASE / 2QMJ

```

Ligand	Receptor	Interaction	Distance	E (kcal/mol)
D05 5	SD MET 444 (A)	H-donor	3.06	-1.0
D10 10	OD1 ASP 542 (A)	H-donor	2.82	-2.5
D10 10	OD2 ASP 542 (A)	H-donor	2.98	-1.2
D13 13	OD2 ASP 327 (A)	H-donor	2.78	-3.1
D10 10	NH1 ARG 526 (A)	H-acceptor	3.04	-0.7
D11 11	NE2 HIS 600 (A)	H-acceptor	3.02	-1.5
D13 13	NE2 HIS 600 (A)	H-acceptor	3.22	-0.8

**Figure 9 :** Rapport des interactions et des liaisons entre la structure 2QMJ et l'Acarbose (inhibiteur de référence)

## 2.2 Etudes des interactions $\alpha$ -glucosidase avec les composés phénoliques de l'*Arthrophytum scoparium* :

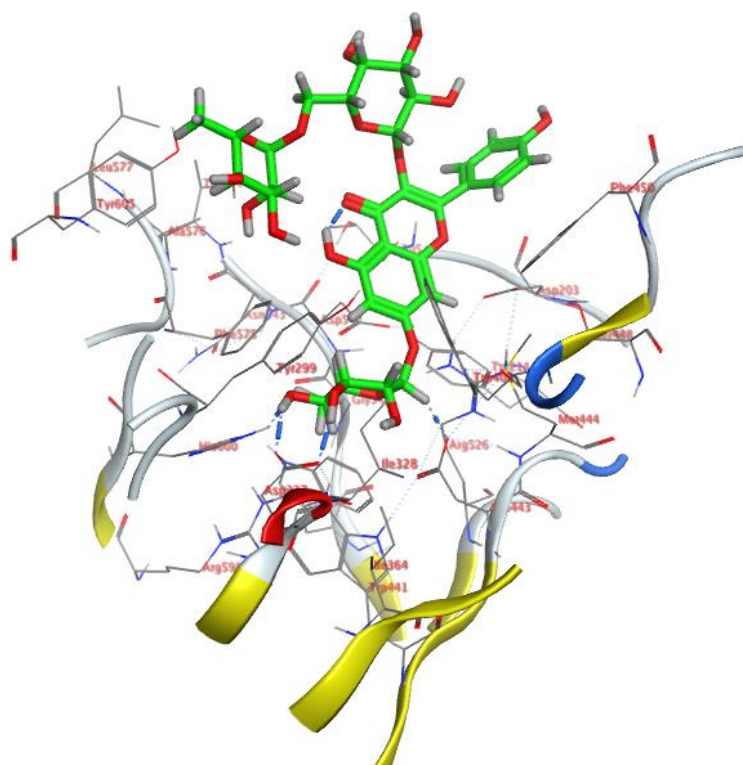
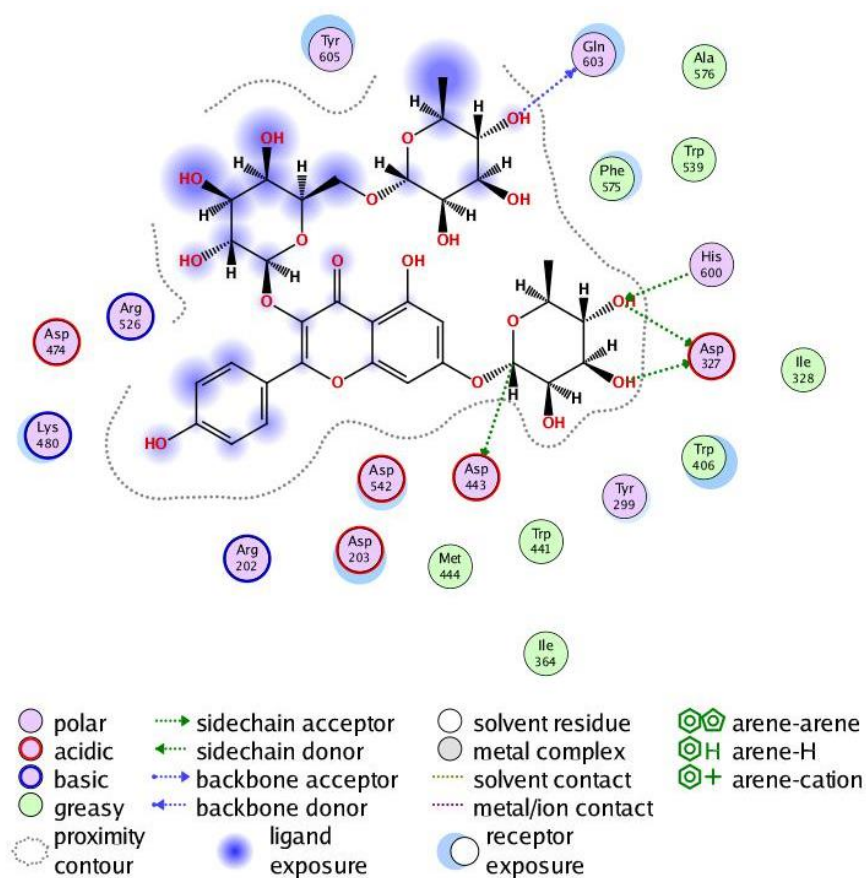
Dans le but de rechercher de nouveaux inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase parmi les composés phénoliques de l'*Arthrophytum scoparium*, et après analyse des résultats obtenus en appliquant les règles de choix d'un ligand inhibiteur potentiel, on a choisi, d'une façon arbitraire, d'étudier les ligands ayant un score d'affinité inférieur à -10 Kcal/mol, et présentant au moins 40% de similitude par rapport à la référence (Acarbose) de point de vue nombre et liaisons aux acides aminés cruciaux, tout en tenant compte des interactions avec les autres acides aminés autres que ceux des « **acides aminés cruciaux** » qui vont participer à la stabilisation du complexe Ligand-Récepteur.

Ceci nous donne une liste de 5 ligands parmi les 25 composés phénoliques de l'*Arthrophytum scoparium* classés selon un ordre croissant du score d'affinité.

**Table 7** : Liste des meilleurs composés phénoliques de l'*Arthrophytum scoparium* choisis comme inhibiteurs potentiels de l' $\alpha$ -glucosidase 2QMJ.

Composés phénoliques de l' <i>Arthrophytum scoparium</i>	Score d'affinité (Kcal/mol)	RMSD (Å)	Comparaison avec l'Acarbose (référence)		
			% nbre AA cruciaux	% Liaisons avec AA cruciaux	Nbre AA autres que AA cruciaux
Acarbose (référence)	-14,8629	1,5511	100%	100%	-
Robinine	-15,9071	1,4690	40%	50%	2
Myricetine	-12,7684	1,4345	40%	33%	2
Rutine	-12,3924	1,8501	60%	50%	1
Oleuropéine	-11,8871	0,9159	60%	50%	2
Kaempferol	-10,4557	1,2993	40%	33%	2

## 2.2.1. Robinine



**Figure 10** : Représentation 3D et 2D de la meilleure conformation obtenue entre le site actif (pocket9) du structure 2QMJ et la Robinine.

## Ligand Interactions Report

Fri Mar 25 12:53:24 2022 (MOE 2015.10)

2QMJ: HYDROLASE / 2QMJ

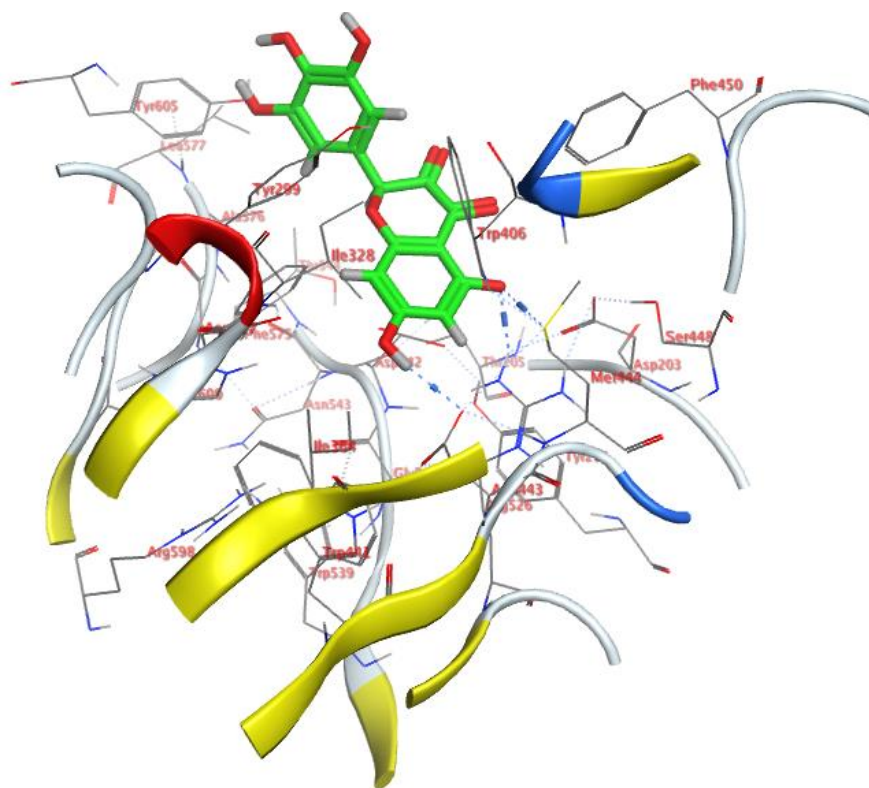
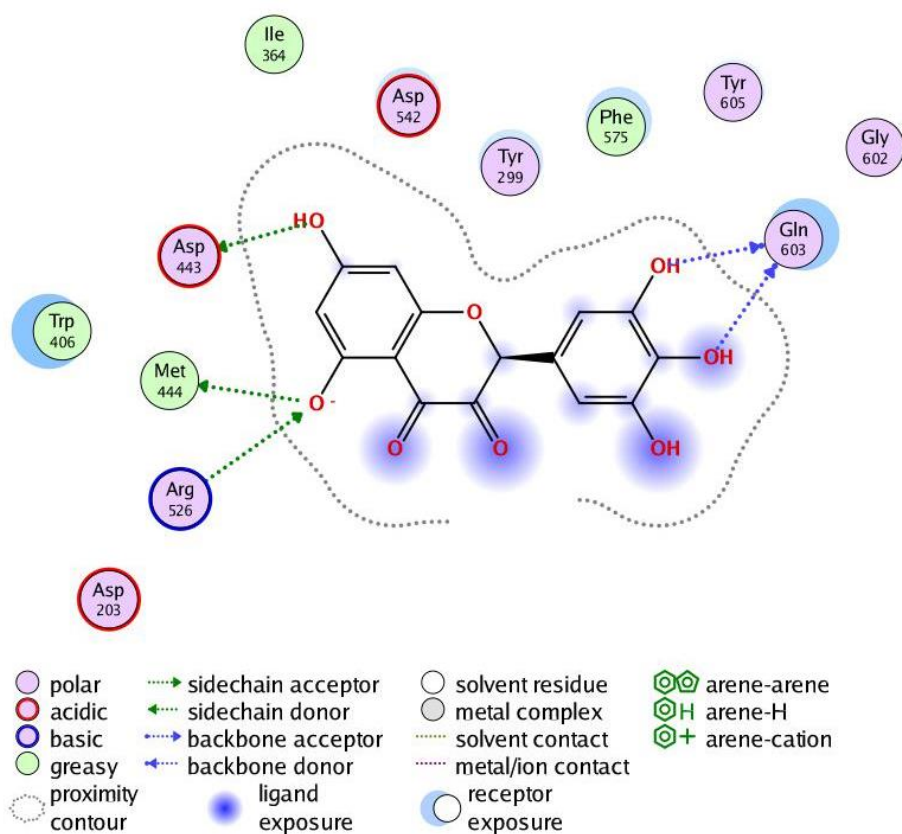
Ligand	Receptor	Interaction	Distance	E (kcal/mol)
O 11	O GLN 603 (A)	H-donor	2.95	-0.9
O 13	OD1 ASP 327 (A)	H-donor	2.79	-3.6
O 14	OD2 ASP 327 (A)	H-donor	2.79	-3.3
C 37	OD2 ASP 443 (A)	H-donor	3.09	-0.8
O 14	NE2 HIS 600 (A)	H-acceptor	2.91	-1.9

**Figure 11** : Rapport des interactions et des liaisons entre la structure 2QMJ et la Robinine.

La Robinine semble être le meilleur inhibiteur potentiel de l' $\alpha$ -glucosidase comparé à l'Acarbose qui est notre référence dans ce docking moléculaire de point de vue score d'affinité qui est de -15,9071 Kcal/mol, nettement plus faible que celui de l'Acarbose, et un RMSD de 1,4690 Å, qui est plus faible que celui de l'Acarbose aussi.

La Robinine réagit avec le site actif à 40% de ses acides aminés cruciaux (Asp327 – His600) en formant 50% de liaisons (3 liaisons hydrogène) comparé à l'Acarbose, et en plus de ça il se lie à 2 autres acides aminés (Gln603 – Asp443) en dehors du site actif ce qui contribue probablement à la stabilisation du complexe Ligand-Récepteur.

## 2.2.2. Myricetine



**Figure 12 :** Représentation 3D et 2D de la meilleure conformation obtenue entre le site actif (pocket9) du structure 2QMJ et la Myricetine.

```
Ligand Interactions Report
Fri Mar 25 23:28:57 2022 (MOE 2015.10)
2QMJ: HYDROLASE / 2QMJ
```

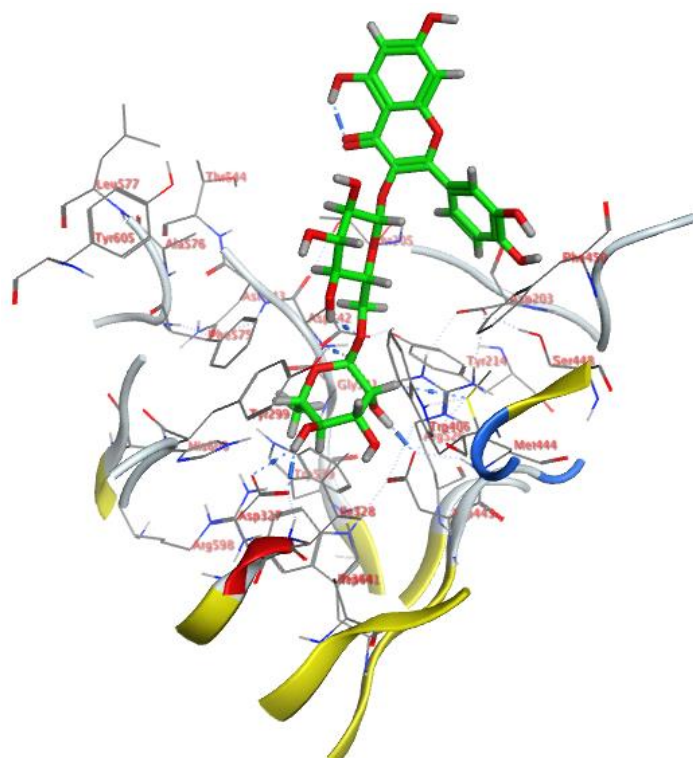
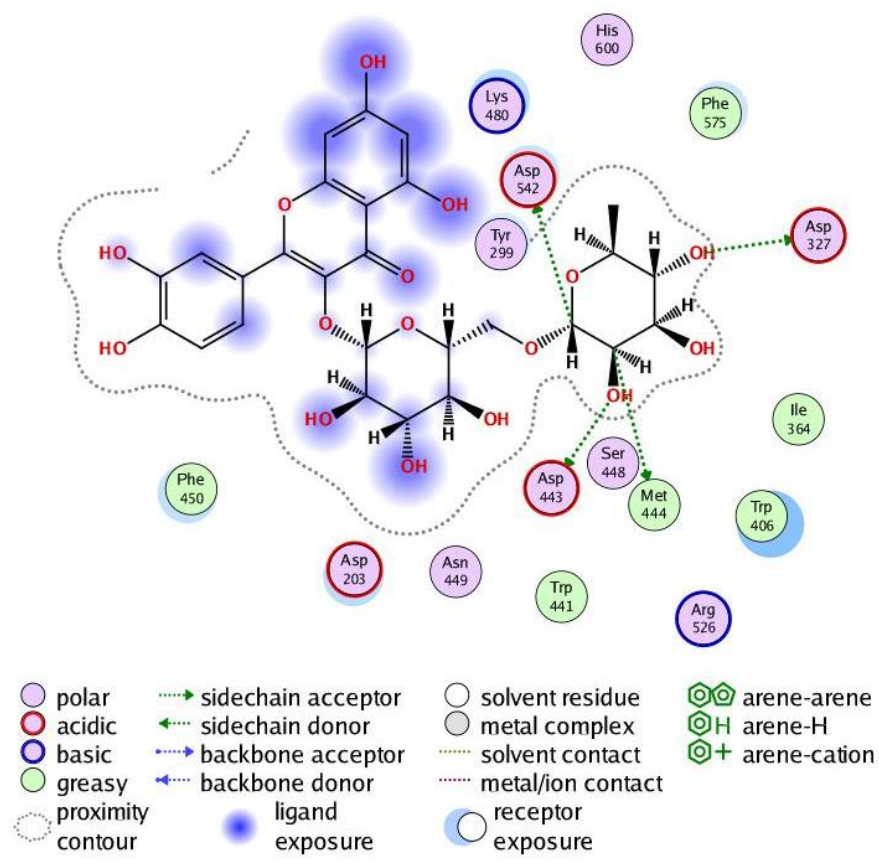
Ligand	Receptor	Interaction	Distance	E (kcal/mol)
O 3	SD MET 444 (A)	H-donor	3.30	-1.7
O 5	OD2 ASP 443 (A)	H-donor	3.28	-0.9
O 9	O GLN 603 (A)	H-donor	2.92	-2.4
O 11	O GLN 603 (A)	H-donor	3.21	-0.6
O 3	NH1 ARG 526 (A)	H-acceptor	3.12	-1.8
O 3	NH1 ARG 526 (A)	ionic	3.12	-3.7
O 3	NH2 ARG 526 (A)	ionic	3.94	-0.6

**Figure 13** : Rapport des interactions et des liaisons entre la structure 2QMJ et la Myricetine.

La Myricetine vient en deuxième rang avec un score d'affinité de -12,7684 Kcal/mol, très proche de celui de l'Acarbose, mais avec un RMSD de 1,4345 Å.

Elle réagit avec le site actif à 40% de ses acides aminés cruciaux (Met444 – Arg526) en formant 33% de liaisons (2 liaisons hydrogène) comparé à l'Acarbose, et il se lie à 2 autres acides aminés (Asp443 – Gln603) en dehors du site actif.

## 2.2.3. Rutine



**Figure 14 :** Représentation 3D et 2D de la meilleure conformation obtenue entre le site actif (pocket9) du structure 2QMJ et la Rutine.

## Ligand Interactions Report

Fri Mar 25 23:20:28 2022 (MOE 2015.10)

2QMJ: HYDROLASE / 2QMJ

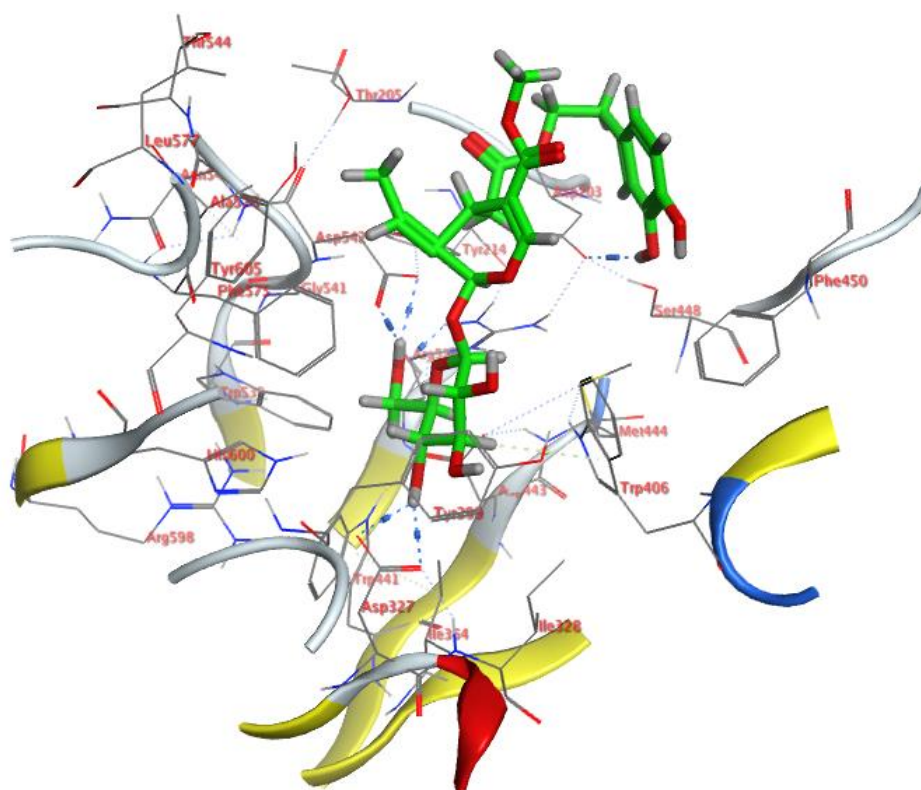
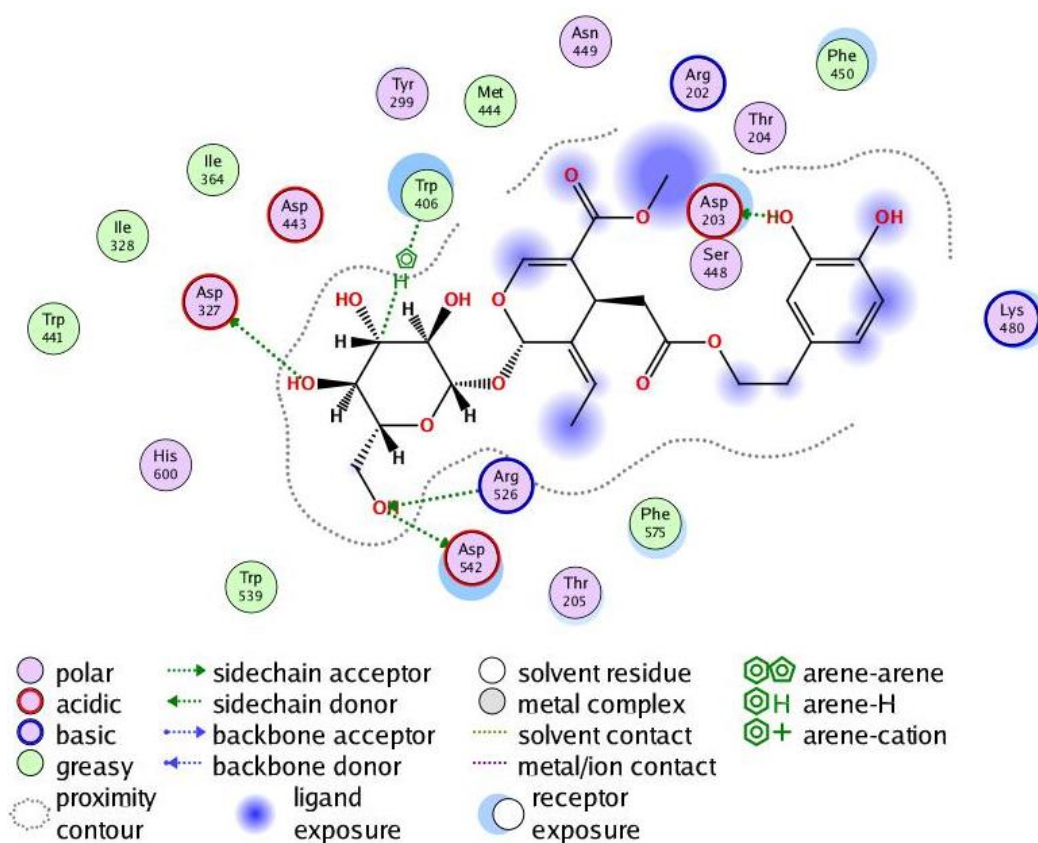
Ligand	Receptor	Interaction	Distance	E (kcal/mol)
O 8	OD2 ASP 443 (A)	H-donor	2.61	-2.7
O 10	OD1 ASP 327 (A)	H-donor	2.81	-3.1
O 10	OD2 ASP 327 (A)	H-donor	3.11	-1.0
C 25	SD MET 444 (A)	H-donor	4.00	-0.7
C 26	OD1 ASP 542 (A)	H-donor	3.13	-1.2

**Figure 15 :** Rapport des interactions et des liaisons entre la structure 2QMJ et la Rutine.

La Rutine vient en troisième position avec un score d'affinité de -12,3924 Kcal/mol, et un RMSD de 1,8501 Å, qui est légèrement plus grand que celui de l'Acarbose.

Elle réagit avec le site actif à 60% de ses acides aminés cruciaux (Asp327 – Met444 – Asp542) en formant 50% de liaisons (3 liaisons hydrogène) comparé à l'Acarbose, en plus il se lie à un autre acide aminé (Asp443) en dehors des acides aminés cruciaux du site actif.

## 2.2.4. Oleuropéine



**Figure 16 :** Représentation 3D et 2D de la meilleure conformation obtenue entre le site actif (pocket9) du structure 2QMJ et l'Oleuropéine.

## Ligand Interactions Report

Fri Mar 25 23:35:12 2022 (MOE 2015.10)

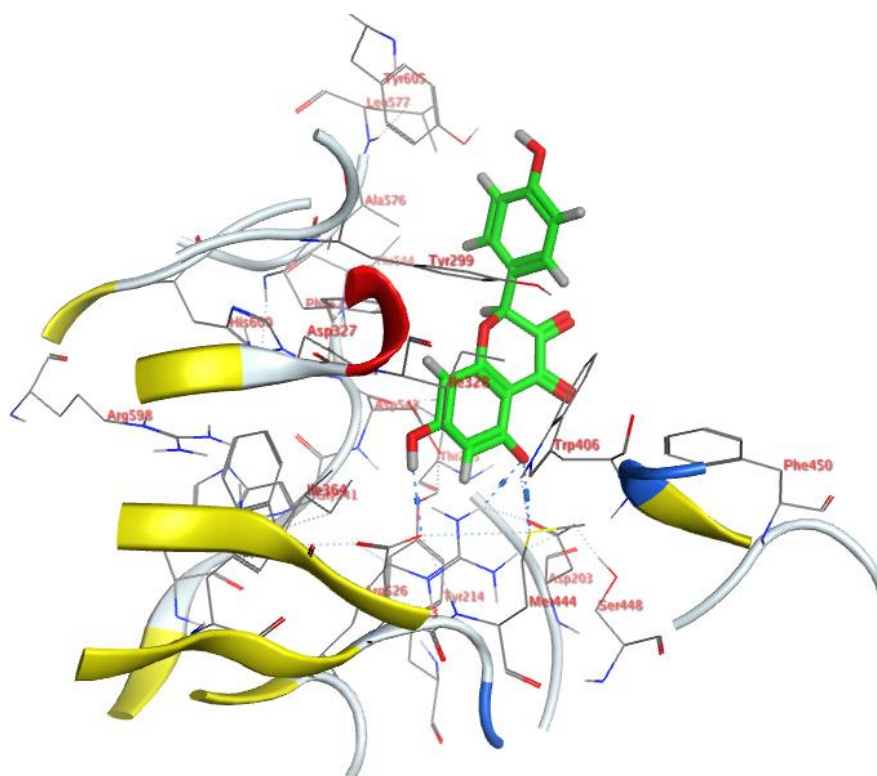
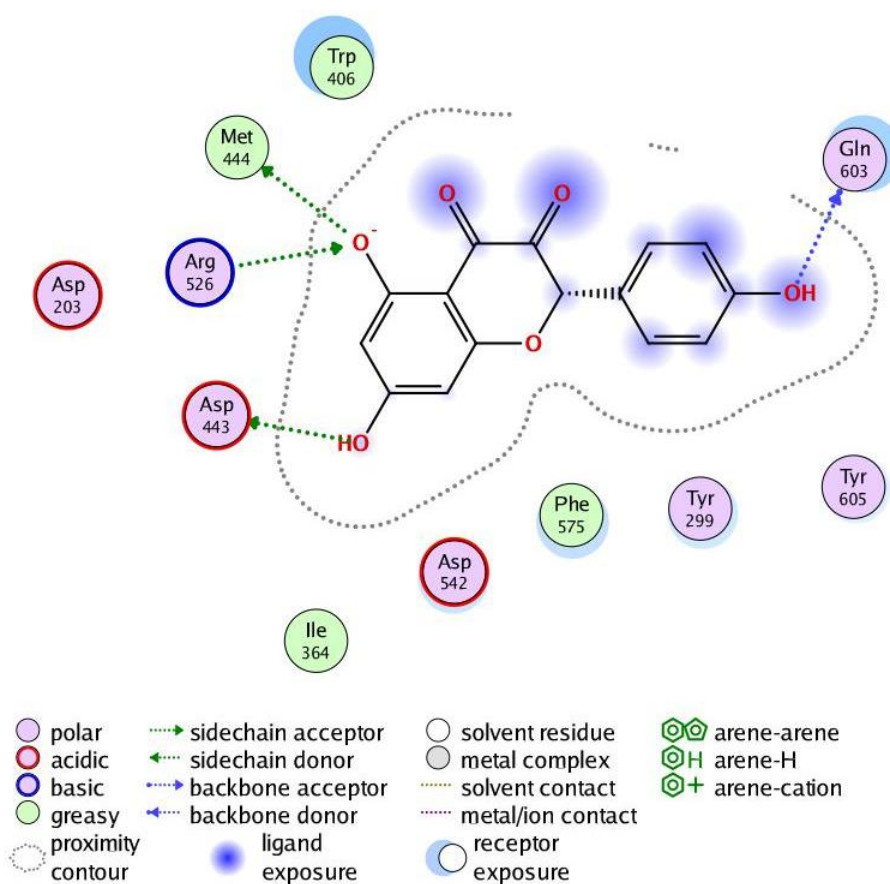
2QMJ: HYDROLASE / 2QMJ

Ligand	Receptor	Interaction	Distance	E (kcal/mol)
O 4	OD1 ASP 327 (A)	H-donor	3.34	-1.1
O 4	OD2 ASP 327 (A)	H-donor	3.25	-0.8
O 7	OD1 ASP 542 (A)	H-donor	2.97	-1.7
O 7	OD2 ASP 542 (A)	H-donor	3.05	-1.1
O 12	OD2 ASP 203 (A)	H-donor	3.21	-1.8
O 7	NH1 ARG 526 (A)	H-acceptor	3.10	-0.7
C 16	5-ring TRP 406 (A)	H-pi	4.30	-1.3

**Figure 17** : Rapport des interactions et des liaisons entre la structure 2QMJ et l'Oleuropéine.

L'Oleuropéine malgré son score d'affinité de -11,8871 Kcal/mol, qui est plus élevé que celui de l'Acarbose, il présente un RMSD très intéressant de 0,9159 Å, et il réagit avec le site actif à 60% de ses acides aminés cruciaux (Asp327 – Arg526 – Asp542) en formant 50% de liaisons (3 liaisons hydrogène) comparé à l'Acarbose, et il se lie à 2 autres acides aminés (Asp203 - Trp406) en dehors du site actif, ce qui va contribuer très certainement à la stabilisation du complexe Ligand-Récepteur.

## 2.2.5. Kaempferol



**Figure 18** : Représentation 3D et 2D de la meilleure conformation obtenue entre le site actif (pocket9) du structure 2QMJ et la Kaempferol.

## Ligand Interactions Report

Fri Mar 25 23:40:41 2022 (MOE 2015.10)

2QMJ: HYDROLASE / 2QMJ

Ligand	Receptor	Interaction	Distance	E (kcal/mol)
O 3	SD MET 444 (A)	H-donor	3.40	-1.6
O 5	OD2 ASP 443 (A)	H-donor	3.32	-0.9
O 7	O GLN 603 (A)	H-donor	3.07	-0.8
O 3	NH1 ARG 526 (A)	H-acceptor	3.25	-1.3
O 3	NH1 ARG 526 (A)	ionic	3.25	-3.0

**Figure 19** : Rapport des interactions et des liaisons entre la structure 2QMJ et la Kaempferol.

La Kaempferol vient en dernière position avec un score d'affinité très grand de -10,4557 Kcal/mol, et un RMSD de 1,2993 Å.

Elle réagit avec le site actif à 40% de ses acides aminés cruciaux (Met444 – Arg526) en formant 33% de liaisons (2 liaisons hydrogène) comparé à l'Acarbose, et il se lie à 2 autres acides aminés (Asp443 – Gln603) en dehors du site actif.

## 2.3 Prédiction des paramètres ADME/Tox

### 2.3.1 Propriétés physicochimiques

À l'aide du serveur SwissADME, nous avons pu prédire les propriétés physicochimiques des 5 meilleurs Ligands inhibiteurs potentiel de l' $\alpha$ -glucosidase. Le tableau montre que seule la Myricetine et Keampeferol répondent positivement aux règles de Lipinski et de Veber, par conséquent, ces composés peuvent être administrés par voie orale sans poser de problème. Néanmoins les autres composés répondent aux règles de Lipinski et de Veber au même titre que l'Acarbose ce qui ne va pas constituer une limite à leurs utilisations par voie orale, car la cible est une enzyme se situant à la surface des cellules épithéliales intestinales.

De plus tous les composés s'avèrent solubles dans l'eau ce qui nous amène à conclure qu'ils peuvent se dissoudre dans les milieux aqueux tel que le sang afin qu'ils puissent parvenir jusqu'à leur lieu d'action.

### 2.3.2 Propriétés pharmacocinétiques

Plusieurs propriétés pharmacocinétiques ont été prédites à l'aide du serveur SuisADME. En effet, les résultats obtenus montrent que tous les composés semblent avoir une perméabilité gastro-intestinale faible comme l'Acarbose sauf la Kempeferol, de plus, tous ces composés n'ont pas la capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique. Enfin, seule la Myricetine et la Keampeferol qui ont un effet inhibiteur sur certains isoformes de Cytochrome P450. L'inhibition de ces enzymes est une source importante d'interactions médicamenteuses indésirables étant donné que les changements dans l'activité enzymatique CYP peuvent affecter le métabolisme des médicaments.

### 2.3.3 Prédiction de la toxicité potentielle

Il était indispensable de conforter notre étude en vérifiant la toxicité potentielle de l'*Arthrophytum scoparium*. Pour cela, nous avons utilisé le serveur PreADMET/Tox. Les résultats obtenus montrent que seule la Robinine et la Rutine qui sont dénués d'un pouvoir mutagène, et ne possèdent aucun effet cancérigène potentiel chez les souris et les rats. L'effet inhibiteur in vivo de ces derniers sur l'hERG (canal potassique dont l'inhibition provoque un arrêt cardiaque) est ambigu, alors que les autres composés présentent des risques variables.

Paramètres ADME/Tox	Acarbose	Robinin	Rutin	Myricetin	Oleuropein	Kaempferol
Physicochemical Properties						
Formula	C25H43NO18	C33H40O19	C27H30O16	C15H10O8	C25H32O13	C15H10O6
Molecular weight	645.60 g/mol	740.66 g/mol	610.52 g/mol	318.24 g/mol	540.51 g/mol	286.24 g/mol
Num. rotatable bonds	9	8	6	1	11	1
Num. H-bond acceptors	19	19	16	8	13	6
Num. H-bond donors	14	11	10	6	6	4
Lipophilicity						
Log Pow (LOGP)	0.63	2.99	2.43	1.08	2.65	1.70
Water Solubility						
Log S (A1)	2.56	-4.69	-4.87	-3.96	-3.32	-3.86
Solubility	2.32e+05 mg/ml ; 3.60e+02 mol/l Highly soluble	1.50e-02 mg/ml ; 2.03e-05 mol/l Soluble	8.30e-03 mg/ml ; 1.36e-05 mol/l Soluble	3.50e-02 mg/ml ; 1.10e-04 mol/l Soluble	2.59e-01 mg/ml ; 4.79e-04 mol/l Soluble	3.98e-02 mg/ml ; 1.39e-04 mol/l Soluble
Class						
Pharmacokinetics						
GI absorption	Low	Low	Low	Low	Low	High
BBB permeant	No	No	No	No	No	No
BBB permeant	No	No	No	No	No	No
P-gp substrate	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
CYP1A2 inhibitor	No	No	No	No	No	No
CYP2C19 inhibitor	No	No	No	No	No	No
CYP2C9 inhibitor	No	No	No	No	No	No
CYP2D6 inhibitor	No	No	No	No	No	Yes
CYP3A4 inhibitor	No	No	No	Yes	No	Yes
Log Kp (skin permeation)	-16.29 cm/s	-11.73 cm/s	-10.26 cm/s	-7.40 cm/s	-9.92 cm/s	-6.70 cm/s
Drug likeness						
Lipinski	No; 3 violations: MW>500, NorO>10, NHorOH>5	No; 3 violations: MW>500, NorO>10, NHorOH>5	No; 3 violations: MW>500, NorO>10, NHorOH>5	Yes; 1 violation: NHorOH>5	No; 3 violations: MW>500, NorO>10, NHorOH>5	Yes; 0 violation
Veber	No; 1 violation: TPSA>140	No; 1 violation: TPSA>140	No; 1 violation: TPSA>140	No; 1 violation: TPSA>140	No; 2 violations: Rotors>10, TPSA>140	Yes
Bioavailability	0.17	0.17	0.17	0.55	0.11	0.55
Toxicity						
Ames test	Non-mutagen	Non-mutagen	Non-mutagen	Mutagen	Mutagen	Mutagen
Carcinogenicity (Mouse)	Negative	Negative	Negative	Negative	Positive	Negative
Carcinogenicity (Rat)	Negative	Negative	Negative	Positive	Negative	Positive
Acute daphnia toxicity	1427.66	3.82377	2.55255	0.438677	0.848483	0.375181
Acute daphnia toxicity in vitro	HERG inhibition	Ambiguous	Ambiguous	Low_risk	High_risk	Medium_risk
Acute algae toxicity	0.0575375	0.00330408	0.0069585	0.0810847	0.01128	0.132675
Acute fish toxicity (medaka)	2.09427e+006	30.7769	12.3433	0.313178	1.29434	0.218601
Acute fish toxicity (minnow)	176727	21.5001	5.4421	0.11893	1.36199	0.0883935

**Table 8 : Résultats comparatifs de l'étude ADME/Tox entre l'Acarbose et les composés phénoliques de l'extrait de *Arthrophyllum scoparium* choisis comme inhibiteurs potentiels de l' $\alpha$ -glucosidase 2QMJ.**

*CONCLUSION ET  
PERSPECTIVES*

Notre travail avait pour objectif de rechercher parmi les composés phénoliques de l'*Arthrophytum scoparium* celui qui est responsable de l'activité inhibitrice de l' $\alpha$ -glucosidase qui constitue l'un des cibles thérapeutiques pour le traitement du diabète de type 2. Pour cela on s'est basé sur le docking moléculaire.

Dans un premier temps, nous avons tenté d'élucider les mécanismes mis en jeu dans l'inhibition de l' $\alpha$ -glucosidase par l'Acarbose. En effet, la reconstruction du complexe 2QMJ par docking moléculaire a montré que l'Acarbose occupe le site actif (Pocket 9) formé de 5 acides aminés dites « acides aminés cruciaux » (Asp327 - Met444 - Arg526 - Asp542 - His600) en y engageant plusieurs liaisons hydrogènes.

Dans un deuxième temps, nous avons procédé au docking moléculaire de tous les composés phénoliques contenus dans l'*Arthrophytum scoparium* sur le même site actif (Pocket 9). Les résultats obtenus révèlent 5 composés comme meilleurs inhibiteurs potentiels de l' $\alpha$ -glucosidase (Robinine – Rutine – Myricetine – Oleuropéine – Keampeferol) avec des scores d'affinités allant de -10,4557 à -15,9071 Kcal/mol. L'analyse visuelle du mode d'interaction de ces composés avec l' $\alpha$ -glucosidase a montré l'implication de différents acides aminés du site actif, à des degrés variables de point de vue nombre et type d'acide aminés et liaisons engagés entre les inhibiteurs potentiels et le site actif de l'enzyme.

La dernière étape de notre travail consistait à vérifier certains critères physicochimiques et pharmacocinétiques de ces composés en explorant leurs propriétés ADME grâce au serveur SwissADME, en même temps, nous avons simulé leur toxicité potentielle à l'aide du serveur PreADMET. Les résultats obtenus montrent que certains de ces composés possèdent des propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques compatibles avec un usage à visé thérapeutique, alors que d'autres présentent une toxicité potentielle à prendre en considération.

Il conviendrait dans le prolongement de cette étude, de procéder à l'isolement de ces composés afin de confirmer les résultats théoriques obtenus par l'étude *in silico* et tester leurs activités biologiques par des études expérimentales plus approfondies.

***RÉFÉRENCES***  
***BIBLIOGRAPHIQUES***

- Al-Achi, A. (2005). Herbs that affect blood glucose levels. *Women's Health in Primary Care*, 8 (7), 325-330.
- Allali, H., Benmehdi, H., Dib, M. A., Tabti, B., Ghalem, S., & Benabadji, N. (2008). Phytotherapy of diabetes in west Algeria. *Asian journal of chemistry*, 20(4), 2701.
- Andreelli, F., Jacquier, D., Dierick-Gallet, A., & Amouyal, C. (2011). Pharmacogénétique des antidiabétiques: Pharmacogenetics of antidiabetic drugs. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 5(5), 512-519.
- Azzi, R., Djaziri, R., Lahfa, F., Sekkal, F. Z., Benmehdi, H. & Belkacem, N. (2012). Ethnopharmacological survey of medicinal plants used in the traditional treatment of diabetes mellitus in the north western and south western Algeria. *Journal of Medicinal Plants Research*, 6 (2012), 2041–2050.
- Bédou, KD. (2019), Evaluation De l'activité Inhibitrice Des Fruits De Bauhinia Thoningii (Fabaceae) Sur Deux Glycosidases Et Essai De Traitement Du Diabète Chez Le Rat Wistar. Mémoire de doctorat, Université Félix HOUPHOUËT- BOIGNY, Cote d'Ivoire. 211p.
- Benkherara, S., Bordjiba, O., Harrat, S., & Djahra, A. B. (2021). Antidiabetic Potential and Chemical Constituents of *Haloxylon scoparium* Aerial Part, An Endemic Plant from Southeastern Algeria. *International Journal of Secondary Metabolite*, 8(4), 398-413.
- Benkhnigue, O., Ben Akka, F., Salhi, S., Fadli, M., Douira, A., & Zidane, L. (2014). Catalogue des plantes médicinales utilisées dans le traitement du diabète dans la région d'Al Haouz-Rhamna (Maroc). *J Anim Plant Sci*, 23(1), 3539-68.
- Bisht, S., Kant, R., & Kumar, V. (2013).  $\alpha$ -d-Glucosidase inhibitory activity of polysaccharide isolated from *Acacia tortilis* gum exudate. *International journal of biological macromolecules*, 59, 214-220.
- Boubrima, Youcef, Gouzi Hicham, Pierre Stocker, Abdelkarim Kameli, et Mohamed Yousfi. « Inhibitory Effect of Phenolic Extracts of Four Algerian Atlas Saharan Plants on  $\alpha$ -Glucosidase Activity ». *Current Enzyme Inhibition* 14, no 3 (5 novembre 2018): 196-202.
- Boukhail, H et Maazi, A . (2015),  $\alpha$ - glucosidase thermostable de la levure *Candida* sp. : Production, Purification et Caractérisation. Mémoire de master Constantine. 95p.
- Bourogaa, E., Bertrand, J., Despeaux, M., Jarraya, R., Fabre, N., Payrastre, L., & Racaud-Sultan, C. (2011). *Hammada scoparia* flavonoids and rutin kill adherent and chemoresistant leukemic cells. *Leukemia research*, 35(8), 1093-1101.
- Bourogaa, E., Nciri, R., Mezghani-Jarraya, R., Racaud-Sultan, C., Damak, M., & El Feki, A. (2013). Antioxidant activity and hepatoprotective potential of *Hammada scoparia* against ethanol-induced liver injury in rats. *Journal of physiology and biochemistry*, 69(2), 227-237.

- Burr, J. F., Shephard, R. J., & Riddell, M. C. (2012). L'activité physique dans les cas de diabète de type 1: Évaluer les risques pour l'autorisation et la prescription d'activité physique. *Canadian Family Physician*, 58(5), e254-e257.
- Chao, H. C., Najjaa, H., Villareal, M. O., Ksouri, R., Han, J., Neffati, M., & Isoda, H. (2013). A rthroplytum scoparium inhibits melanogenesis through the down-regulation of tyrosinase and melanogenic gene expressions in B 16 melanoma cells. *Experimental dermatology*, 22(2), 131-136.
- Chen, Y. C. (2015). Beware of docking!. *Trends in pharmacological sciences*, 36(2), 78-95.
- Chevrollier, N. (2019). Développement et application d'une approche de docking par fragments pour modéliser les interactions entre protéines et ARN simple-brin (Doctoral dissertation, Université Paris-Saclay (ComUE)).
- Comfort, D. A., Chou, C. J., Connors, S. B., VanFossen, A. L., & Kelly, R. M. (2008). Functional-genomics-based identification and characterization of open reading frames encoding  $\alpha$ -glucoside-processing enzymes in the hyperthermophilic archaeon *Pyrococcus furiosus*. *Applied and environmental microbiology*, 74(4), 1281-1283.
- Cronquist, Arthur. An integrated system of classification of flowering plants. New York: Columbia University Press, 1981.
- Dali-Sahi, M., Benmansour, D., Aouar, A., & Karam, N. (2012). Type 2 dans des populations endogames de l'ouest algérien. *Leban Sci J*, 13(2), 17.
- Dejob, M. (2013). Études structurales et fonctionnelles d'alpha-glucosidases bactériennes (Doctoral dissertation, Université Claude Bernard-Lyon I) France.266p.
- Ducobu, J. (2005). La prise en charge globale des facteurs de risque cardiovasculaire chez le diabétique. *Rev Med Brux*, 26, 255-63.
- Dutertre, J-M, Enquête prospective au sein de la population consultant dans les cabinets de médecine générale sur l'île de la Réunion: à propos des plantes médicinales, utilisation, effets, innocuité et lien avec le médecin généraliste. [Thèse d'exercice] [Bordeaux]Université Victor Segalen Bordeaux 2. 2011.
- Eddouks, M., Maghrani, M., Lemhadri, A., Ouahidi, M. L., & Jouad, H. (2002). Ethnopharmacological survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes mellitus, hypertension and cardiac diseases in the south-east region of Morocco (Tafilalet). *Journal of ethnopharmacology*, 82(2-3), 97-103.
- Ernst, H. A., Leggio, L. L., Willemoës, M., Leonard, G., Blum, P., & Larsen, S. (2006). Structure of the *Sulfolobus solfataricus*  $\alpha$ -glucosidase: implications for domain conservation and substrate recognition in GH31. *Journal of molecular biology*, 358(4), 1106-1124.
- Faure, S. (2011). Biguanides. *Actualites pharmaceutiques*, 506(50), 51-54.

- Gruffat, X. Phytothérapie (définition), Newsletter hebdomadaire de Creapharma . 2022.
- Guibert G. Tableau de bord : Le diabète à La Réunion. Observatoire régional de la santé de La Réunion. 2015.
- Haida, S., Kribii, A., & Kribii, A. (2020). Chemical composition, phenolic content and antioxidant capacity of Haloxylon scoparium extracts. *South African Journal of Botany*, 131, 151–160.
- Halimi, S., Debaty, I., Villaret, L., & Muller, M. (2008). Les nouveaux traitements du diabète de type 2: quelle place pour les incrétines et le rimonabant par rapport aux précédents?. *La Revue de médecine interne*, 29(11), 881-890.
- HAS (Haute Autorité de Santé); (2014). Guide parcours de soins Diabète de type 2 de l'adulte. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014
- Hassler, Michael. «Synonymic Checklists of the Vascular Plants of the World ». Catalogue of Life. Consulté le 1 juin 2022.
- Henrissat, B., & Bairoch, A. (1996). Updating the sequence-based classification of glycosyl hydrolases. *Biochemical Journal*, 316(Pt 2), 695.
- Hui, H., Tang, G., & Go, V. L. W. (2009). Hypoglycemic herbs and their action mechanisms. *Chinese Medicine*, 4(1), 1-11.
- Ifezouane, J., Berdi, F., El Marrakchi, S., & Lamsaouri, J.(2020). Médicaments issus de la biotechnologie/Biosimilaires au Maroc: aspect économique et réglementaire Medicines derived from biotechnology/Biosimilars in Morocco: economic and regulatory aspect. *Batna J Med Sci* 2020;7:10-14
- Iwata, H., Suzuki, T., & Aramaki, I. (2003). Purification and characterization of rice  $\alpha$ -glucosidase, a key enzyme for alcohol fermentation of rice polish. *Journal of bioscience and bioengineering*, 95(1), 106-108.
- Jenkins, J., Leggio, L. L., Harris, G., & Pickersgill, R. (1995).  $\beta$ -Glucosidase,  $\beta$ -galactosidase, family A cellulases, family F xylanases and two barley glycanases form a superfamily of enzymes with 8-fold  $\beta/\alpha$  architecture and with two conserved glutamates near the carboxy-terminal ends of  $\beta$ -strands four and seven. *Febs Letters*, 362(3), 281-285.
- Kadereit, G., Borsch, T., Weising, K., & Freitag, H. (2003). Phylogeny of Amaranthaceae and Chenopodiaceae and the evolution of C4 photosynthesis. *International journal of plant sciences*, 164(6), 959-986.
- Kimura, A., Lee, J. H., Lee, I. S., Lee, H. S., Park, K. H., Chiba, S., & Kim, D. (2004). Two potent competitive inhibitors discriminating  $\alpha$ -glucosidase family I from family II. *Carbohydrate research*, 339(6), 1035-1040.

- Kishnani, P. S., Corzo, D., Nicolino, M., Byrne, B., Mandel, H., Hwu, W. L., ... & Wraith, J. E. (2007). Recombinant human acid  $\alpha$ -glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology*, 68(2), 99-109.
- Ksouri, R., Ksouri, W. M., Jallali, I., Debez, A., Magné, C., Hiroko, I., & Abdelly, C. (2012). Medicinal halophytes: potent source of health promoting biomolecules with medical, nutraceutical and food applications. *Critical reviews in biotechnology*, 32(4), 289-326.
- Lahmadi, S., Zeguerrou, R., et Guesmia, H. (2013). La flore spontanée de la plaine d'el-outaya (ZIBAN). *el-outaya/ziban*
- Lamy, J. (2017). Samir Boumediene, La colonisation du savoir. Une histoire des plantes médicinales du «Nouveau Monde»(1492-1750). Vaulx-en-Velin, Éditions des Mondes à faire, 2016, 477 p (No. 136). Association Paul Langevin.
- Le Houérou, H.N. 1995. Bioclimatologie et biogéographie des steppes arides du Nord de l'Afrique. Diversité, biologique développement durable et désertisation. Ed. CIHEAM. Options Méditerranéennes : Série B.Etudes et Recherches 10: 1-396.
- Lebreton, F. (2014). Signaux électriques des îlots pancréatiques enregistrés sur matrices de microélectrodes: caractérisation et application au phénotypage d'animaux transgéniques (Doctoral dissertation, Université de Bordeaux).
- Lee, B. H., Yan, L., Phillips, R. J., Reuhs, B. L., Jones, K., Rose, D. R., ... & Hamaker, B. R. (2013). Enzyme-synthesized highly branched maltodextrins have slow glucose generation at the mucosal  $\alpha$ -glucosidase level and are slowly digestible in vivo. *PLoS one*, 8(4), e59745.
- Lefranc-Millot, C., Josien, N., & Le Bot, Y. (2009). Polyols–Nature et propriétés. Additifs et auxiliaires de fabrication dans les industries agroalimentaires (4e ed.), 301.
- Li, X., Lü, Z. R., Shen, D., Zhan, Y., Yang, J. M., Park, Y. D., ... & Lee, J. (2014). The inhibitory role of  $\text{Co}^{2+}$  on  $\alpha$ -glucosidase: Inhibition kinetics and molecular dynamics simulation integration study. *Process Biochemistry*, 49(11), 1913-1919.
- Lin, A. H. M., Lee, B. H., & Chang, W. J. (2016). Small intestine mucosal  $\alpha$ -glucosidase: A missing feature of in vitro starch digestibility. *Food Hydrocolloids*, 53, 163-171.
- Marles, R. J., & Farnsworth, N. R. (1995). Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomedicine*, 2(2), 137-189.
- Mohammed, A., Ibrahim, M. A., & Islam, M. S. (2014). African medicinal plants with antidiabetic potentials: A review. *Planta Medica*, 80(05), 354-377.
- Mumbere M P., Muhindo L., Juakali S., Modia O. A., Katenga B. G. (2021). Intérêt de la biochimie du plasma séminal dans l'exploration de l'infertilité masculine. (Revue de la littérature). *KisMed* Octobre 2021, Vol 11(2) : 473-483

- ORS (Observatoire Régional de Santé) la Réunion, O. R. (2015). Le diabète. Ile de La Réunion, France: ORS Réunion.
- Ota, M., Okamoto, T., Hoshino, W., & Wakabayashi, H. (2009). Action of  $\alpha$ -D-glucosidase from *Aspergillus niger* towards dextrin and starch. *Carbohydrate polymers*, 78(2), 287-291.
- Ravi, K., Rajasekaran, S., & Subramanian, S. (2005). Antihyperlipidemic effect of *Eugenia jambolana* seed kernel on streptozotocin-induced diabetes in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 43(9), 1433-1439.
- Ren, L., Qin, X., Cao, X., Wang, L., Bai, F., Bai, G., & Shen, Y. (2011). Structural insight into substrate specificity of human intestinal maltase-glucoamylase. *Protein & cell*, 2(10), 827-836.
- Röhrig, C. H., Loch, C., Guan, J. Y., Siegal, G., & Overhand, M. (2007). Fragment-Based Synthesis and SAR of Modified FKBP Ligands: Influence of Different Linking on Binding Affinity. *ChemMedChem: Chemistry Enabling Drug Discovery*, 2(7), 1054-1070.
- Runge, Marschall Stevens, M. Andrew Greganti, et Frank H. Netter, éd. *Netter's internal medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2009.
- Schlienger, J. L. (2014). Diabète et phytothérapie: les faits. *Médecine des maladies Métaboliques*, 8(1), 101-106.
- Schulz-Gasch, T., & Stahl, M. (2004). Scoring functions for protein–ligand interactions: a critical perspective. *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(3), 231-239.
- Shirai, T., Hung, V. S., Morinaka, K., Kobayashi, T., & Ito, S. (2008). Crystal structure of GH13  $\alpha$ -glucosidase GSJ from one of the deepest sea bacteria. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 73(1), 126-133.
- Sim, L., Quezada-Calvillo, R., Sterchi, E. E., Nichols, B. L., & Rose, D. R. (2008). Human intestinal maltase–glucoamylase: crystal structure of the N-terminal catalytic subunit and basis of inhibition and substrate specificity. *Journal of Molecular Biology*, 375(3), 782-792.
- Verdonk ML, Rees DC. (2008). Group efficiency : a guideline for hits-to-leads chemistry. *ChemMedChem*. 2008 Aug;3(8):1179-80
- Wens, J., Sunaert, P., Nobels, F., Feyen, L., Van Crombruggen, P., Bastiaens, H., & Van Royen, P. (2007). Diabète sucré de type 2. *Recommandations de bonne pratique*, (2005/02).
- Zhao, N., Xu, Y., Wang, K., & Zheng, S. (2017). Synthesis of isomalto-oligosaccharides by *Pichia pastoris* displaying the *Aspergillus niger*  $\alpha$ -glucosidase. *Journal of agricultural and food chemistry*, 65(43), 9468-9474.

**Résumé :** L'objectif de ce travail est d'étudier l'interaction entre l' $\alpha$ -glucosidase intestinale humaine avec les différents composés phénoliques de l'extrait de l'*Arthrophytum scoparium* afin d'identifier ceux qui pourront être responsables de l'activité inhibitrice sur cette enzyme.

L'Acarbose, inhibiteur classique de l' $\alpha$ -glucosidase, agissant sur le site actif (Pocket 9) formé de 15 acides aminés dont 5 acides aminés cruciaux (Asp327 - Met444 - Arg526 - Asp542 - His600) avec lesquels l'Acarbose forme 6 liaisons hydrogènes.

Les résultats du docking moléculaire obtenus à l'aide du programme MOE pour les 25 composés phénoliques de l'extrait de l'*Arthrophytum scoparium* et sur le même site actif de l' $\alpha$ -glucosidase, révèle la présence de 5 composés (Robinine, Myricetine, Rutine, Oleuropein, Kaempferol) ayant un score d'affinité variant entre -10,4557 et -15,9071 Kcal/mol (proche de celui de l'Acarbose qui est de -14,8629 Kcal/mol). L'étude de leur propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques (AMDET/Tox) a montré que seulement la Robinine et la Rutine sont compatibles avec un usage à visé thérapeutique.

La Robinine et la Rutine peuvent être utilisées donc comme des inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase dans le traitement de diabète sucré de type 2.

**Mots clés :** *Arthrophytum scoparium*, composés phénoliques,  $\alpha$ -glucosidase, inhibition, docking moléculaire, MOE, Diabète sucré de type 2.

**Abstract:** The objective of this work is to study the interaction between human intestinal  $\alpha$ -glucosidase with the different phenolic compounds of the extract of *Arthrophytum scoparium* in order to identify those which may be responsible for the inhibitory activity on this enzyme.

Acarbose, a classic  $\alpha$ -glucosidase inhibitor, acting on the active site (Pocket 9) formed of 15 amino acids including 5 crucial amino acids (Asp327 - Met444 - Arg526 - Asp542 - His600) with which Acarbose forms 6 hydrogen bonds.

The results of molecular docking obtained using the MOE program for the 25 phenolic compounds of the *Arthrophytum scoparium* extract and on the same active site of  $\alpha$ -glucosidase, reveal the presence of 5 compounds (Robinin, Myricetin, Rutin, Oleuropein, Kaempferol) with an affinity score varying between -10.4557 and -15.9071 Kcal/mol (close to that of Acarbose which is -14.8629 Kcal/mol). The study of their physicochemical and pharmacokinetic properties (AMDET/Tox) showed that only Robinin and Rutin are compatible with a targeted therapeutic use.

Robinin and Rutin can therefore be used as  $\alpha$ -glucosidase inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus.

**Keywords:** *Arthrophytum scoparium*, phenolic compounds,  $\alpha$ -glucosidase, inhibition, molecular docking, MOE, type 2 diabetes mellitus.

**ملخص:** الهدف من هذا العمل هو دراسة التفاعل بين  $\alpha$ -glucosidase المعوي للإنسان مع المركبات الفينولية المختلفة لمستخلص نبتة *Arthrophytum scoparium* من أجل تحديد تلك التي قد تكون مسؤولة عن النشاط التثبيطي لهذا الإنزيم.

Acarbose ، مثبط  $\alpha$ -glucosidase معروف ، يعمل على الموقع النشط (Pocket 9) المكون من 15 حمض أميني و منها 5 أحماض أمينية أساسية (Asp327 - Met444 - Arg526 - Asp542 - His600) والتي يشكل معها 6 روابط هيدروجينية.

كشفت نتائج الالتحام الجزيئي التي تم الحصول عليها باستخدام برنامج MOE لـ 25 مركبًا فينوليًا من خلاصة *Arthrophytum scoparium* وفي نفس الموقع النشط لـ  $\alpha$ -glucosidase ، عن وجود 5 مركبات (Robinin ، Myricetin ، Rutin ، Oleuropein ، Kaempferol) مع درجة التقارب التي تتراوح بين -10.4557 و -15.9071 كيلو كالوري / مول (قريبة من تلك الموجودة في Acarbose وهي -14.8629 كيلو كالوري / مول). أظهرت دراسة الخصائص الفيزيائية والكيميائية والحركية الدوائية (AMDET / Tox) أن Robinin و Rutin فقط يمكن استخدامهما كدواء علاجي.

و منه يمكن استخدام Robinin و Rutin كمثبطات  $\alpha$ -glucosidase في اطار علاج داء السكري من النوع 2.

**الكلمات المفتاحية :** *Arthrophytum scoparium* "الرمث" ، المركبات الفينولية ،  $\alpha$ -glucosidase ، التثبيط ، الالتحام الجزيئي ، MOE ، داء السكري من النوع 2.