

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université Amar Telidji -Laghouat  
Faculté des Sciences  
Département de Biologie



## Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master

*Filière : Sciences Biologiques*

*Option : Biochimie appliquée*

THEME

---

**Analyse par amarrage moléculaire de l'effet antidiabétique de certains  
triterpènes via l'inhibition de l'enzyme PTP1B**

---

**Présenté par :**

**Melle. Aidaoui Maria**

**Melle. Benzoubir Khedidja**

**Melle. Ramdani Rahma**

**Devant le jury composé de :**

**Président**

**Mr. Sifi Ibrahim**

**Examinatrice**

**Mme. Zakhrof Zahra**

**Encadrant**

**Mr. Boukerouis.Djoudi**

**Année Universitaire 2022- 2023**

## **Remerciement**

*Tout d'abord, nous remercions Dieu Tout-Puissant de nous avoir donné la volonté de terminer cette Mémoire.*

*Merci. Merci. Merci à nos parents pour leur soutien continu, que Dieu les protège.*

*Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à M. Boukerouis. D. pour tout le soutien et les conseils qu'il nous a donnés lors de la préparation de cette mémoire, et pour sa patience avec nous.*

*Nous voudrions également remercier tous nos honorables professeurs qui nous ont enseigné et tous nos amis et collègues dans l'étude.*

*Nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin au bon déroulement de ce modeste travail.*

# *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail à ceux que les mots ne suffisent pas à décrire et je ne pourrai pas leur exprimer mon amour sincère.*

*À l'homme qui a travaillé si dur pour que j'arrive à ce jour. Qu'il était mon seul lien dans ma vie mon cher père Ahmed.*

*A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir et qui n'a jamais dit non à mes demandes Cela m'a encouragé à arriver à ce jour a ma mère adorée*

*\_ A mes frères et soeurs, Hadjer, Sara, Mohammed et Ibrahim, Que Dieu les protège et leur donne santé et bonheur*

*\_ A toute ma famille Aïdaoui et Bournan, ainsi que Yousra, Souad, Abir dali et Khouloud Tamimount, à tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin, Merci à mon ami qui a partagé avec moi des moments de tristesse et de joie Merci du fond du cœur Rahma, merci à tous*

*María*

# *Dédicace*

*Je dédie ce travail à qui je souhaitais partager ma joie, mon  
père Ibrahim, que Dieu ait pitié de lui,*

*À mon paradis dans ce monde ma mère*

*À qui je suis reconnaissant pour leur présence dans ma vie,  
mon grand-père, ma grand-mère et mon deuxième père,  
Abdel kader, que Dieu les protège A mes frères Hussein et  
Ali, mes précieux Nadjat et Meriem*

*A ma tante Fadhila, que Dieu lui fasse miséricorde, ainsi  
qu'à ses deux filles ,Fatna et Manal, et à mon cousin dJamal  
Pour mon professeur à la mosquée Amina et Pour mon  
professeur anglais Fadhila A mes amis Zaineb Maroua  
Ikram Maria Rahma A ma petite youssra Pour tous ceux  
qui aiment mon cœur*

*Khedidja*

# *Dédicace*

*Je dédie ce travail au propriétaire de la biographie  
parfumée, à la personne la plus précieuse pour moi, à celui  
qui m'a toujours soutenu, mon cher père.*

*Que je préfère à moi-même, et pourquoi pas ?*

*C'est elle qui s'est sacrifiée pour moi et n'a ménagé aucun  
effort pour rendre ma mère bien-aimée heureuse.*

*À mes chers frères Abd al-Ghani Abd al-Halim Abd al-  
Hakim et Ahmed et mes sœurs Nasima et Ibtisam, que Dieu  
les protège, et à ma grand-mère bien-aimée, que Dieu la  
protège et prolonge sa vie.*

*A mes amis Nora et Maria Dheba, Kholoud et Aziza,*

*A tous ceux qui m'ont connu et à tous ceux que mon cœur a  
aimés et que ma plume a oubliés*

*Rahma*

## Résumé :

Le diabète touche plus de 336 Millions personne dans le monde. Plusieurs essais cliniques ont été menés pour identifier des médicaments spécifiques pour le traitement de cette maladie. La protéine tyrosine phosphatase (PTP1B) s'est révélée être un régulateur négatif des voies de signalisation de l'insuline, et elle est considérée comme une cible médicamenteuse thérapeutique pour le type 2. L'étude actuelle visait à vérifier l'affinité et l'effet inhibiteur de 14 ligands de terpénoïdes sur PTP1B. L'amarrage moléculaire de ces terpénoïdes a été réalisé à l'aide Autodock Tools et de Discovery Studio2021. Les propriétés d'absorption, de distribution, de métabolisme, d'excrétion et de toxicité ont été calculées à l'aide de Pre-ADMT, ADMT-Lab, et Protox2. Les résultats de l'amarrage aléatoire montrent que 5 des ligands se fixent avec une bonne affinité avec cette protéine. Ces molécules se fixent sur deux sites essentiels (site 2 et 3) proches de site catalytique de la protéine PTP1B. Ces molécules notamment le tengenone et iguesterine ont confirmé leur affinité avec le site actif de cette enzyme après application de l'amarrage spécifique. D'après les résultats ADMET de bonnes propriétés pharmacocinétiques sont enregistrées pour les 5 ligands. A la lumière de ces résultats, il est souhaitable de poursuivre les recherches pour étudier l'effet potentiel de ces molécules dans le traitement du diabète de type 2.

**Mot clés :** Diabète type 2 ; PTP1B ; Amarrage moléculaire ; Triterpène ; Plante médicinale ; Analyse ADMET.

## Abstract:

Diabetes affects more than 336 million people worldwide. Several clinical trials have been conducted to identify specific drugs for the treatment of this disease. Protein tyrosine phosphatase (PTP1B) has been shown to be a negative regulator of insulin signaling pathways, and is considered a therapeutic drug target for type 2. The current study aimed to verify the affinity and inhibitory effect of 14 terpenoid ligands on PTP1B. Molecular docking of these terpenoids was performed using Autodock Tools and Discovery Studio2021. Absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity properties were calculated using Pre-ADMT, ADMT-Lab, and Protox2. The random docking results show that 5 of the ligands bind with good affinity to this protein. These molecules bind to two essential sites (site 2 and 3) close to the catalytic site of the PTP1B protein. These molecules, in particular tengenone and iguesterine, confirmed their affinity with the active site of this enzyme after application of the specific docking. According to the ADMET results, good pharmacokinetic properties are recorded for the 5 ligands. In light of these results, it is desirable to continue research to study the potential effect of these molecules in the treatment of type 2 diabetes.

**Keywords:** Type 2 Diabetes; PTP1B; docking Molecular; Triterpene; Plant medicinal; Analysis ADMET .

## الملخص

يؤثر مرض السكري على أكثر من 336 مليون شخصاً حول العالم. تم إجراء العديد من التجارب السريرية لتحديد أدوية معينة لعلاج هذا المرض، ثبت أن بروتين التيروسين فوسفاتيز منظم سلمي لمسارات إشارات الأنسولين، ويعتبر هدفاً علاجياً للسكري من النوع 2. تهدف الدراسة الحالية إلى التحقق من التقارب والتأثير المثبط لـ 14 مركباً من نوع terpenoïde على بروتين تيروزين فوسفاتاز. تم إجراء الالتحام الجزيئي لهذه التربينويدات باستخدام أدوات Autodock Tools ، Discovery Studio2021، حساب خصائص الامتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي والإفراز والسمية باستخدام موقع Pre-ADMT ، ADMT-Lab و Protox2 تظهر نتائج الالتحام العشوائية أن 5 من المثبطات ترتبط بتقارب جيد مع هذا البروتين. ترتبط هذه الجزيئات بموقعين أساسيين (الموقع 2 و 3) بالقرب من الموقع التحفيزي لبروتين تيروزين فوسفاتاز أكدت هذه الجزيئات، ولا سيما tengenone و iguesterine ، تقاربها مع الموقع النشط لهذا الإنزيم بعد تطبيق الالتحام جزيئي. وفقاً لنتائج ADMET ، تم تسجيل خصائص حركية دوائية جيدة لـ 5 مثبطات. في ضوء هذه النتائج، من المستحسن مواصلة البحث لدراسة التأثير المحتمل لهذه الجزيئات في علاج مرض السكري من النوع 2.

**الكلمات المفتاحية:** مرض السكري من النوع الثاني؛ بروتين تيروزين فوسفاتيز 1؛ ب؛ الأرساء الجزيئي، ثلاثي التربينويد؛ النباتات الطبية ; تحليل ADMET.

## Liste des Abréviations

<p>AG : l'appareil de Golgi</p> <p>ADMET : Analyse d'absorption, distribution, excrétion, métabolisme, toxicité.</p> <p>ADT: autodock tools</p> <p>AEG: l'Aloe emodin.</p> <p>AIH%: l'absorption intestinale humaine.</p> <p>BBB: Blood-brain barrier.</p> <p>Caco-2 : lignée cellulaire dérivée d'un carcinome du côlon..</p> <p>Cyp : Cytochrome.</p> <p>CGA :l'acide chlorogenic.</p> <p>CHA :l'acide cichoric .</p> <p>DT2 : diabète type 2.</p> <p>DT1 : diabète type1.</p> <p>DSV : Discovery studio.</p> <p>DG : Le diabète gestationnel.</p> <p>GLUT4 : transporteur de glucose type 4 .</p> <p>GLUT1 : transporteur de glucose type 1.</p> <p>GB : la boîte de grille.</p> <p>GLP1: glucagon likenpeptide1.</p> <p>HERG: human ether-a-go-go-related gene.</p> <p>HTA:l'hypertention artisielle .</p> <p>IR : récepteur de l'insuline.</p> <p>IRS : récepteur de substrat d'insuline.</p> <p>ISGt2 : inhibiteurs des cotransporteurs sodium glucose de type 2 .</p> <p>iDpp4 : inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4.</p> <p>PI3K: phosphoinositide 3 kinase.</p> <p>PTP: protéines tyrosine phosphatases.</p> <p>PTP1B: protein tyrosine phosphatase non récepteur.</p> <p>.</p>	<p>PDB: Protein Data Bank</p> <p>PDBQT: Protein Data Bank, partial charge (Q), atome type (T).</p> <p>RE : réticulum endoplasmique.</p> <p>SBL : la boucle de liaison au substrat.</p> <p>SBL : La boucle de liaison au substrat.</p> <p>TG: triglycérider.</p> <p>UN7: 3-[3-(3(s)-Methylcarbamoyl-7-Sulfoamino-3,4, -Dihydro-1h-Isoquinolin-2-Yl)-3-Oxo-Propyl]-Benzoic acid.</p> <p>3BT: 3β taraxerol.</p>
---	--

## List des Figures

<b>Figure01:</b> Les étapes de la maturation d'insuline .....	6
<b>Figure02 :</b> Détection du glucose et signaux métaboliques conduisant à la sécrétion de granules d'insuline.....	6
<b>Figure 03 :</b> Principaux tissus cibles de l'insuline.....	7
<b>Figure 04:</b> Les signes physiopathologiques de diabète de type 2. ....	9
<b>Figure 05:</b> Traitement de diabète type 2.....	10
<b>Figure 06:</b> Représentation schématique des structures de domaine de PTP1B pleine longueur .....	12
<b>Figure 07:</b> La structure de PTP1B .....	13
<b>Figure 08:</b> Mécanisme catalytique de PTP1B .....	14
<b>Figure 09:</b> Rôle de PTP1B dans la signalisation de l'insuline.....	14
<b>Figure 10:</b> L'image de <i>Zizyphus jujuba</i> .....	15
<b>Figure 11:</b> L'image de la plante <i>Justicia spicigera</i> et ses principes actifs qui inhibent lePTP1B .....	15
<b>Figure 12:</b> L'image de <i>Artemisia dracuncululus L. (tarragon)</i> .....	16
<b>Figure 13:</b> La structure du triterpène penta cyclique .....	16
<b>Figure 14:</b> L'interaction de protéine avec le ligand .....	22
<b>Figure 15:</b> L'image de PTP1B avant et après la préparation. ....	23
<b>Figure 16:</b> Boîte de grille d'amarrage aléatoire .....	24
<b>Figure 17:</b> Boîte de grille d'amarrage spécifique .....	24
<b>Figure18 :</b> Les différents sites actifs dans la protéine 2F71 .....	27
<b>Figure 19:</b> Les sites le plus important dans la protéine. ....	28
<b>Figure 20 :</b> L'interaction des ligands ; Arj (A), Azar (B) et Eusc (C) avec le site 2. ....	29
<b>Figure 21:</b> L'interaction des ligands ; (A), Iguesterin (B) et Tingenone avec le site 3.....	29
<b>Figure 22:</b> Représentation d'interaction du Tingenone dans le site active de PTP1B. ....	33
<b>Figure 23:</b> Représentation d'interaction du Iguesterin dans le site active de PTP1B. ....	33
<b>Figure 24:</b> Représentation d'interaction du acide Azarolique dans le site active de PTP1B.....	34
<b>Figure 25:</b> Représentation d'interaction du acid Arjunique dans le site active de PTP1B.....	34
<b>Figure 26:</b> Représentation d'interaction du Acide Euscafique dans le site active de PTP1B.....	35

## List des Tableaux

<b>Tableau I:</b> Les valeurs normales de glucose dans le sang .....	5
<b>Tableau II:</b> Les caractéristiques de la 2F71 (la protéine cible).....	20
<b>Tableau III:</b> Les structures 2D des ligands étudiés.....	21
<b>Tableau IV:</b> Données de amarrage moléculaire de site 2 et 3.....	30
<b>Tableau V:</b> Données de amarrage moléculaire de site 1, 4 et 5.....	31
<b>Tableau VI:</b> Les résultats d'interactions des 5 ligands sur le site catalytique.....	32
<b>Tableau VII:</b> Les résultats d'analyse d'ADMET. ....	35

# Table des matières

<b>Introduction</b> .....	2
<b>Rappel bibliographique</b> .....	4
<b>I.1. Généralité sur la glycémie</b> .....	5
<b>I.2. Synthèse de l'hormone l'insuline</b> .....	5
<b>I.2.1. Mécanisme de sécrétion de l'insuline</b> .....	6
<b>I.2.2. Les tissus cibles de l'insuline</b> .....	7
<b>I.2.3. Les voies des signalisations d'insuline</b> .....	7
<b>I.3. La glycémie et sa fluctuation</b> .....	8
<b>I.3.1. L'Hypoglycémie</b> .....	8
<b>I.3.2. L'hyperglycémie et les différents types de diabète</b> .....	8
<b>I.3.2.1. L'aspect physiopathologique de diabète type 2</b> .....	9
<b>I.3.2.2. Traitement de diabète type 2</b> .....	10
<b>I.4. La famille des protéines tyrosines phosphatases</b> .....	11
<b>I.4.1. La protéine tyrosine phosphatase 1B</b> .....	11
<b>I.4.2. Structure primaire de PTP1B</b> .....	12
<b>I.4.3. Structure tridimensionnelle PTP1B</b> .....	12
<b>I.4.4. Mécanisme d'action de PTP1B</b> .....	13
<b>I.4.5. Rôle de PTP1B dans la résistance à l'insuline</b> .....	14
<b>I.5. Exemples de plantes médicinales à effet inhibiteur sur PTP1B</b> .....	15
<b>I.5.1. Zizyphus jujuba (Rhamnaceae)</b> .....	15
<b>I.5.2. Justicia spicigera Schltldl (Acanthaceae)</b> .....	15
<b>I.5.3. Artemisia dracunculus L. [tarragon] (Asteraceae)</b> .....	16
<b>I.6. Les principes actifs inhibiteurs de la PTP1B : cas des triterpènes</b> .....	16
<b>Matériels et méthodes</b> .....	17
<b>II. 1. Matériels</b> .....	18
<b>II.1.1. Microordinateur</b> .....	18
<b>II.1.2. Les logiciels</b> .....	18
<b>II.1.3. Les bases de données</b> .....	18
<b>II.1.4. Les serveurs de l'analyse pharmacocinétique in silico</b> .....	19
<b>II.1.5. Matériel biologique</b> .....	20
<b>II.2. Méthode</b> .....	22
<b>II.2.1. Amarrage moléculaire</b> .....	22
<b>II.2.1.1. Préparation de la protéine cible pour l'amarrage</b> .....	22
<b>II.2.1.2. Préparation de ligands pour l'amarrage</b> .....	23
<b>II.2.1.3. Mise au point des grilles pour le calcul des docking scores</b> .....	24

II.2.2. Analyse d'absorption, distribution, excrétion, métabolisme et toxicité (ADMET) .....	25
Résultats et discussion-----	26
III.1. Résultats de l'amarrage aléatoire -----	27
III.1.1. Les sites potentiels de liaison des ligands .....	27
III.1.2. Caractérisation du site 2 et 3 .....	27
III.1.3. Caractérisation du site 1, 4 et 5 .....	30
III.2. Résultats de l'amarrage spécifique-----	31
III.2.1. Analyse de mode d'action de tingenone .....	32
III.2.2. Analyse de mode d'action d'Iguesterin .....	33
III.2.3. Analyse de mode d'action Acide Azarolique .....	33
III.2.4 Analyse de mode d'action Acide Arjunique .....	34
III.2.5. Analyse de mode d'action de l'acide Euscafique.....	34
III.3. Analyses ADMET -----	35
III.3.1. La règle de Lipinski (règle des 5) .....	36
Conclusion -----	38
Références bibliographiques -----	40

---

# *Introduction*

---

Le diabète sucré est l'une des maladies métaboliques les plus graves, souvent associé à des facteurs génétiques et environnementaux comme l'obésité, la consommation excessive de graisses saturées et de sucres rapides et un mode de vie sédentaire (Camara, 2023). En effet, les troubles qui y sont associés ne connaissent pas de frontières (Behl *et al.*, 2022) faisant ainsi de cette pathologie une pandémie mondiale de quoi les systèmes de soins de santé sont dépassés et soumis à un fardeau insurmontable. Selon une estimation statistique de la Fédération Internationale du Diabète, plus de 336 millions de personnes dans le monde sont touchées par cette maladie métabolique chronique. Cela a un impact significatif sur la santé publique, la santé individuelle et l'économie.

Il existe deux types de diabètes : diabète de type 1 (insulino-dépendant), ou diabète de type 2 (non insulino-dépendant) (Teng *et al.*, 2018), Plus de 90 % des cas de diabète sont de type 2 (DT2) et les personnes qui en souffrent sont en majorité des adultes. Cette pathologie est très dangereuse car elle entraîne divers effets secondaires graves (Liu *et al.*, 2023). De nombreuses stratégies sont utilisées dans le traitement du diabète de type 2, notamment les médicaments et cependant leur effet pharmacologique n'est pas encore tout à fait satisfaisant d'où le recours aux traitements traditionnels pratiqués souvent par des différentes populations dans le monde.

Le traitement traditionnel du diabète à base des plantes médicinales est largement pratiqué de nos jours mais leur utilisation reste rudimentaire et ancienne. De ce fait, les chercheurs se sont interrogés de ces pratiques traditionnelles et ils se sont intéressés à investiguer à l'échelle moléculaire leur mode d'action antidiabétique. A la lumière de ces études, des molécules sont confirmées pour leur effet inhibiteur sur différents enzymes impliqués dans les complications du diabète telles que la  $\alpha$ -glucosidase et la protéine tyrosine phosphatase (PTP1B). La protéine PTP1B est une cible moléculaire très intéressante et prometteuse vu son rôle primordial dans la résistance à l'action de l'insuline. Beaucoup de molécules d'origine végétales sont caractérisées et confirmées pour leur effet inhibiteur sur cette protéine (Kumar *et al.*, 2020) cependant cette cible reste peu étudiée.

Ce travail s'est fixé comme objectif de proposer des nouvelles molécules candidates qui exerceraient un effet inhibiteur sur la protéine PTP1B par le biais d'une étude *in silico* en appliquant l'analyse de l'amarrage moléculaire. Pour cela, on a choisi 14 molécules de la classe des triterpénoïdes naturellement présentes dans des plantes médicinales utilisées

localement ou ailleurs dans le traitement de diabète afin d'analyser et caractériser leur mode d'action et mécanisme moléculaire sur l'enzyme PTP1B.

Pour présenter ce travail, nous avons opté pour le plan suivant en commençant par une introduction générale, suivie par rappels bibliographiques. Dans la troisième et quatrième partie, nous avons présenté le matériel et les méthodes ainsi que la discussion des résultats obtenus et en fin une conclusion générale et perspectives.

---

*Rappel*  
*bibliographique*

---

## **I.1. Généralité sur la glycémie**

La glycémie est la quantité de glucose dans le sang. Une glycémie normale est importante pour maintenir une bonne santé. Si le taux de sucre dans le sang chez les adultes (à jeun) dépasse 1,26g/l on parle d'hyperglycémie (Florence *et al.*, 2022) et s'il est inférieur à 0,5g/l, on parle d'hypoglycémie (Eude *et al.*, 2015). Le tableau suivant montre les valeurs normales de glucose dans le sang d'une personne en bonne santé pour les adultes et les enfants et de moins de deux ans :

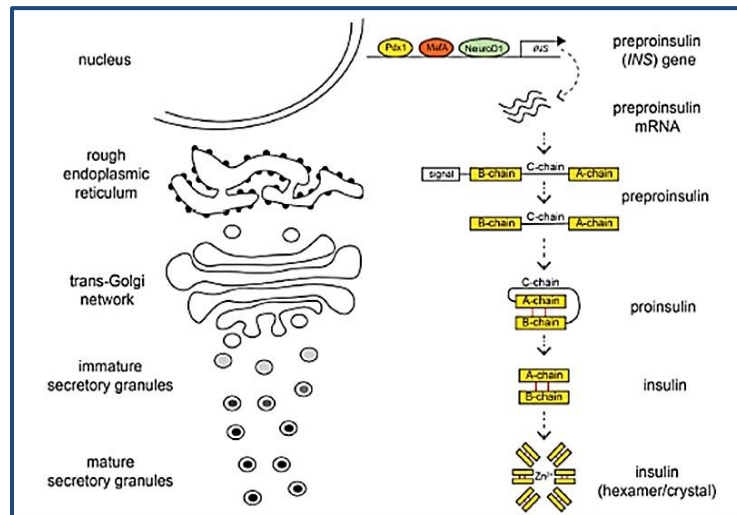
**Tableau I:** Les valeurs normales de glucose dans le sang (Boissonnault et Vanwyte, 2022).

Les tranches d'âges	Valeur normal
<b>Adultes (et enfants &gt;2ans)</b>	0.7-1.1
<b>L'enfants &lt;2ans)</b>	0.6-1
<b>Nourrissons</b>	0.4-0.9
<b>Nouveau-nés</b>	0.3-0.6

La glycémie est maintenue continuellement à l'état normale par l'insuline produit par le pancréas.

## **I.2. Synthèse de l'hormone l'insuline**

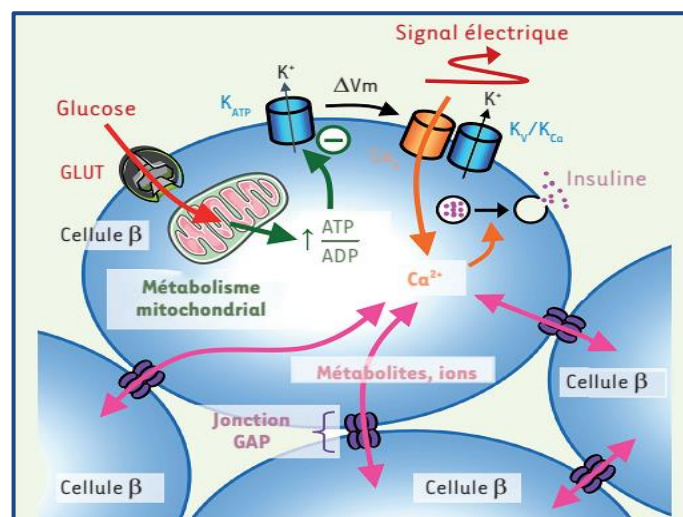
L'insuline est une hormone polypeptidique qui remplit des fonctions essentielles dans la croissance cellulaire, le métabolisme et l'homéostasie du glucose. Il est constitué de 51 acides aminés répartis en deux chaînes (Rahman *et al.*, 2021) une chaîne de 21 acides aminés et l'autre de 30 acides aminés liés par deux liaisons disulfures avec le poids moléculaire monomère de 5808 Da (Lian *et al.*, 2022). Comme il est montré sur la figure ci-dessous (Fig.01), avant que cette hormone puisse être libérée dans la circulation sanguine, elle est initialement synthétisée sous forme de préproinsuline, au cours de la maturation, la préproinsuline est convertie en proinsuline suite à des modifications conformationnelles par des peptides du réticulum endoplasmique (RE). Ensuite, la proinsuline est transportée à l'appareil de Golgi (AG) où il est clivé en insuline et en peptide C. Une fois mature, l'insuline est stockée sous forme de vésicules granulés et puis libéré en fonction de besoin (Di Giuseppe *et al.*, 2023).



**Figure 01:** Les étapes de la maturation d'insuline (Tokarz *et al.*, 2018).

### I.2.1. Mécanisme de sécrétion de l'insuline

Les cellules bêta pancréatiques sont le seul type de cellules du corps capables de produire et de sécréter de l'insuline (Cassel, 2014). Le glucose est le principal stimulus des cellules  $\beta$ . Il pénètre dans la cellule par des transporteurs spécifiques (GLUT), où il est métabolisé, produisant ainsi l'ATP (Fig.02). L'augmentation du ratio ATP/ADP dans le cytosol induit la fermeture des canaux potassiques dépendants de l'ATP (KATP), conduisant à une dépolarisation de la membrane plasmique, puis à une activation et une inactivation séquentielle de canaux ioniques dépendants du potentiel de membrane. Un signal électrique est alors généré et l'entrée de calcium qui en résulte, avec une dynamique bien précise, déclenche l'exocytose des vésicules d'insuline (Tokarz, *et al.*, 2018 ; Norton *et al.*, 2022).



**Figure02 :** Détection du glucose et signaux métaboliques conduisant à la sécrétion de granules d'insuline (Fischer *et al.*, 2021).

### I.2.2. Les tissus cibles de l'insuline

Presque toutes les cellules de mammifères répondent à l'insuline parce qu'elles ont leur propre récepteur (Fig.04). Les principaux tissus cibles par l'effet d'insuline sont les muscles, où l'insuline médie l'absorption de glucose et la synthèse des protéines pour maintenir les nutriments intracellulaires (Haeusler *et al.*, 2018). Dans le tissu adipeux, l'insuline joue un rôle majeur dans la perte de graisse en inhibant la lipolyse et en stimulant l'absorption de glucose et la synthèse de triglycérides (TG) (Norton *et al.*, 2022). Et dans le foie, l'insuline maintient l'équilibre des nutriments, en produisant partiellement du glycogène à partir de glucose et en convertissant l'excès de glucose en acides gras et en précurseurs de triglycérides (Hatting *et al.*, 2018 ; Rahman *et al.*, 2021). Les principaux tissus cibles par l'insuline sont présentés dans la figure 03.

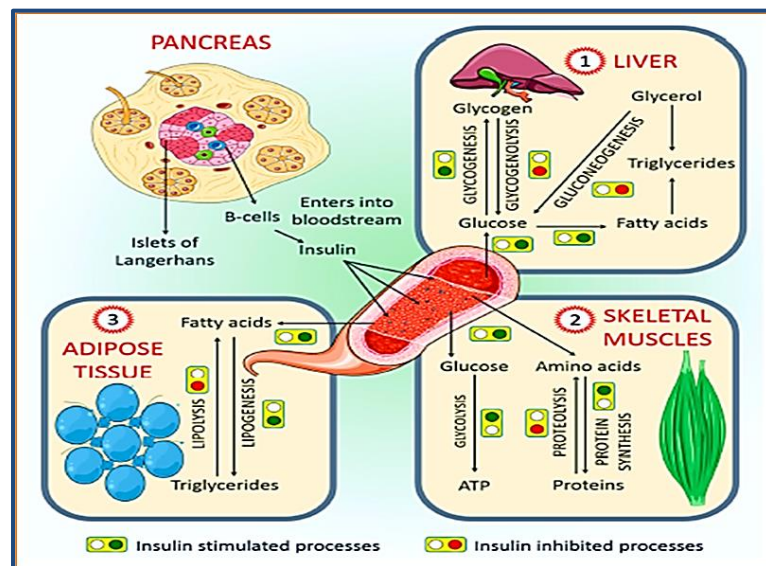


Figure 03 : Principaux tissus cibles de l'insuline (Rahman *et al.*, 2021).

### I.2.3. Les voies des signalisations d'insuline

L'insuline se lie à ses propres récepteurs sur les membranes des cellules cibles, (Rahman *et al.*, 2021) et provoque une phosphorylation ultérieure de la tyrosine, entraînant la phosphorylation des substrats des récepteurs de l'insuline (IRS) sur des résidus de tyrosine spécifiques et l'activation de deux voies de signalisation : la voie PI3K et la voie MAPK (Mackenzie et Elliott, 2014). La voie PI3K assure, via AKT, un rôle majeur dans l'absorption du glucose dans les tissus musculaires et adipeux tout en inhibant la libération de glucose par les cellules hépatiques (Mackenzie et Elliott, 2014). Par ailleurs, cette voie active aussi la survie cellulaire, l'inhibition de la voie pro-apoptotique (Haeusler *et al.*, 2018 ; Saltiel,

2021). La voie MAPK, à son tour, provoque la division cellulaire, synthèse des protéines (Haeusler *et al.*, 2018 ; Saltiel, 2021).

### **I.3. La glycémie et sa fluctuation**

#### **I.3.1. L'Hypoglycémie**

L'hypoglycémie est une diminution de la glycémie à moins de 0,5 g/l. Elle peut affecter les patients atteints de diabète de type 1 et de type 2, et elle peut affecter les personnes en bonne santé. Elle est généralement due à l'effet excessif du traitement après l'administration d'insuline ou à une surdose de certains médicaments contre le diabète. Ce risque est également accru par un manque d'apport alimentaire (Bouaré, 2022), mais il existe plusieurs pathologies qui font baisser la glycémie, y compris une carence en sang après une intervention chirurgicale, l'obésité et syndrome d'hypoglycémie non insulinique dans le pancréas (Reach, 2019) L'hypoglycémie peut évoluer en deux temps : le malaise hypoglycémique ou le coma hypoglycémique (Bouaré, 2022).

#### **I.3.2. L'hyperglycémie et les différents types de diabètes**

C'est le taux de sucre dans le sang au-delà des valeurs normales (1,26g/L). Pour la majorité de personne vivantes avec le diabète elle se produit lorsque la quantité d'insuline dans le sang est insuffisante ou inefficace, ainsi le glucose ne peut pas entrer dans les cellules et s'accumule donc dans le sang (Louis *et al.*, 2017).

La physiopathologie à l'origine de cette carence, complexe et hétérogène permet de distinguer différents types de diabète : le diabète de type1, le diabète de type2 et Le diabète gestationnel, le diabète MODY (Marchand *et al.*, 2016).

Le diabète gestationnel (DG) est une intolérance au glucose apparaissant au cours de la grossesse, il se caractérise par une hyperglycémie à valeurs supérieures à la normale. Mais inférieures à celles posant le diagnostic de diabète (Talha *et al.*, 2020).

Le diabète de type1 (DT1) représente moins de 10% des diabètes répertoriés. L'hyperglycémie est la conséquence d'une insulino-pénie, absolue résultante de la destruction progressive et drastique (80%) des cellules sécrétrices d'insuline induite par une réaction auto-immune. Dans la chronologie de la pathologie, la production d'anticorps reconnaissant des antigènes de la cellule bêta pancréatique (ex : GAD65, insuline, IA2) précède la destruction des cellules bêta et l'apparition (Michels *et al.*, 2020).

Le diabète MODY : est caractérisé par une hyperglycémie bénigne familiale due à une mutation de la glucokinase, enzyme dont le métabolisme régule la sécrétion d'insuline (Fery *et al.*, 2021).

Le diabète de type 2 (DT2) est provoqué suite à une production insuffisante causée par une augmentation de la résistance à l'insuline. Ce type de diabète est la forme la plus répandue, représentant près de 90% des formes diagnostiqués de diabète (Mayer *et al.*, 2019).

### I.3.2.1. L'aspect physiopathologique de diabète type 2

Défini uniquement sur la base d'une glycémie constamment élevée, le diabète de type 2 est de plus en plus reconnu comme une entité pathologique cardio-rénale-métabolique complexe. De multiples perturbations métaboliques et homéostatiques se développent au cours de la maladie et sont soutenus dans le temps. Les perturbations du métabolisme du glucose et des lipides ont des effets néfastes profonds sur l'intégrité et l'approvisionnement vasculaire, entraînant un dysfonctionnement des organes (Rabhi *et al.*, 2016). La physiopathologie du diabète de type 2 est caractérisée par une résistance à l'insuline et une hyper insulinémie initiale suivies d'une diminution progressive de la capacité des cellules  $\beta$ . Bien qu'au moment du diagnostic, 40 à 80% de la fonction des cellules  $\beta$  soient déjà perdues, une masse substantielle de cellules  $\beta$  fonctionnelles peut être restaurée (Christopher *et al.*, 2019).

Le diabète de type 2 est une maladie chronique souvent héréditaire multifactorielle encore mal connue. Au cours de la maladie diabétique un cercle vicieux se développe dans lequel le déficit initial de sécrétion hormonale contribue à la détérioration métabolique progressive qui en retour dégrade davantage la fonction et la masse insulino-sécrétoire  $\beta$  cellulaire (Fig.04). Briser ce cycle devient essentiel pour maintenir un contrôle glycémique durable (Alison *et al.*, 2020).

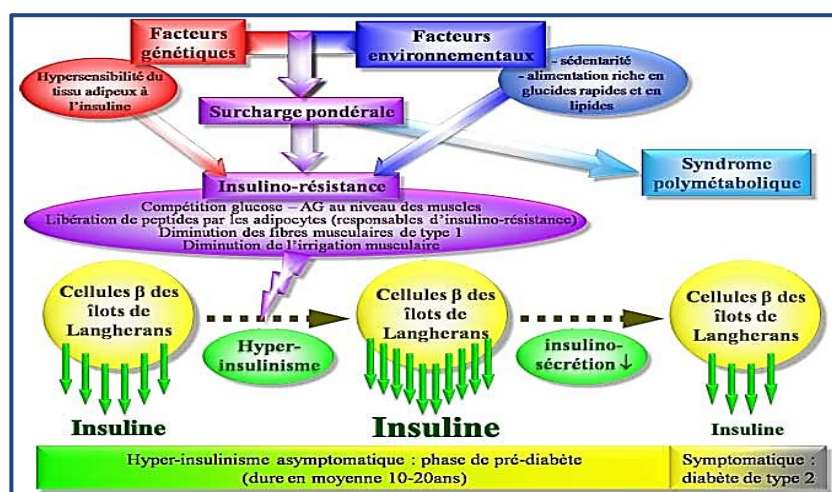


Figure 04 : Les signes physiopathologiques de diabète de type 2 (Beaulant *et al.*, 2022).

### I.3.2.2. Traitement de diabète type 2

La metformine - GlucoPhage® ou Glumetza® - est la pierre angulaire du traitement chez la grande majorité des diabétiques de type 2. Son action permet de réduire la résistance à l'insuline (Fig.05), ce qui aide l'organisme à utiliser plus efficacement le glucose, sans risque d'hypoglycémie. Elle favorise aussi la perte de poids (Triggle *et al.*, 2022)

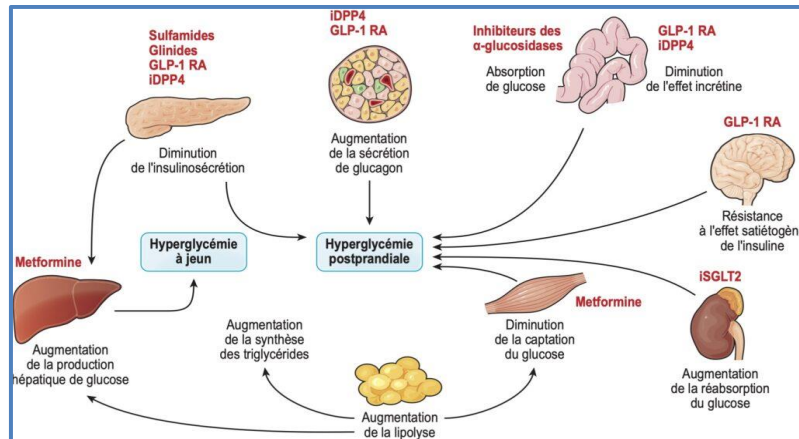


Figure 05 : Traitement de diabète type 2(Gashi *et al.*, 2021)

La prescription de ce médicament est conseillée généralement lorsque le taux de HbA est aux environs de 7 à 8 % (Fig.05). Les biguanides comme la metformine ont une action anti-hyperglycémiant mais ne donnent pas d'hypoglycémie. Ils réduisent la glycémie en dehors et après les repas en diminuant la production du glucose par le foie, diminuant l'insulino-résistance et retardant l'absorption intestinale du glucose (Wang *et al.*, 2019).

Les inhibiteurs de SGLT2 augmentent la fuite de glucose dans les urines ce qui permet d'abaisser la glycémie (Vallon *et al.*, 2021).

Les incrétines dont le GLP1 (Gluagon-like peptide-1) sont des substances libérées par le corps au début des repas, pour stimuler la sécrétion d'insuline. On les utilise en pharmacologie soit en injectant du GLP1 soit en diminuant sa dégradation par le corps grâce.

L'acarbose ou Glucobay® est autre médicament utilisé de nos jours. Il est défini comme un inhibiteur de l'alpha-glucosidase et il a pour effet de diminuer l'absorption des glucides dans l'intestin. Il doit être pris au moment d'un repas pour être efficace et peut entraîner des ballonnements et des flatulences causés par les sucres non absorbés (Ben Amara *et al.*, 2022).

Par ailleurs il existe aussi des médicaments qui augmentent la sécrétion de l'insuline, dits insulinosécréteurs, comme les sulfonurées - Dia beta®, Dia micron® - et les gliinides - Starlix®, GlucoNorm®. Ils stimulent directement la production d'insuline par le pancréas par

différents mécanismes. Ils sont très efficaces pour contrôler la glycémie, mais avec le risque potentiel de causer des hypoglycémies (Bramante *et al.*, 2022).

Les thiazolidinédiones ou glitazones, est autre type de médicament antidiabétique qui améliore la glycémie en diminuant la résistance à l'insuline, mais avec un risque d'accidents cardiaques et du risque de fracture tel qu'il est signalé par les organismes de surveillance de santé (Alamry *et al.*, 2022).

Malgré les traitements disponibles actuellement pour traiter le diabète de type 2, on cherche encore à trouver d'autre solution en proposant des molécules qui peuvent agir sur de nouvelles cibles.

La PTP1B est un régulateur négatif de la voie de signalisation de l'insuline et provoque ainsi la résistance importante à son action. Cette enzyme est considérée actuellement comme une voie prometteuse autant que cible thérapeutique potentielle, notamment pour le traitement du diabète de type 2.

#### **I.4. La famille des protéines tyrosines phosphatases**

La protéine tyrosine phosphatase sont une grande famille de enzymes qui éliminent les groupes phosphate des résidus tyrosine phosphorylés dans diverses voies de transduction du signal (Zhang *et al.*, 2017), qui régulent une variété de voies de signalisation et sont liés à un large éventail de maladies humaines, y compris le cancer, le diabète, l'obésité et les maladies auto-immunes (Chen *et al.*, 2018).

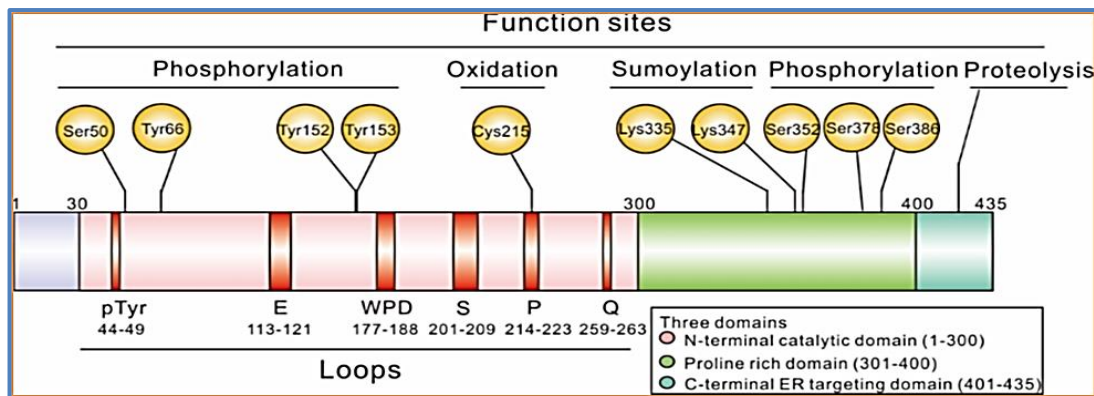
##### **I.4.1. La protéine tyrosine phosphatase 1B**

La protéine tyrosine phosphatase 1b (PTP1B), c'est une phosphatase soluble non transmembranaire et cytosolique spécifique de la tyrosine. Il a été initialement isolé du placenta humain et identifié par Tonks et al, en 1988. Ce n'est qu'en 1994 que Barford et al ont révélé sa structure cristalline, la PTP1B, son abondance est exprimée dans chaque des cellules humaines, notamment du tissu adipeux, du foie, des muscles et du cerveau, sont également présentes sur la face cytoplasmique du réticulum endoplasmique (Rocha *et al.*, 2021), il est ancré dans le RE avec un résidu C-terminal de 35 acides aminés, ces 35 résidus sont connus pour être de nature hydrophobe, ce qui aide à diriger l'enzyme vers la face cytoplasmique du diaphragme RE (Abdelslam *et al.*, 2019).

### I.4.2. Structure primaire de PTP1B

La protéine PTP1B est une protéine d'un poids moléculaire d'environ 50 kD. La protéine native, PTP1B se compose de 435 résidus d'acides aminés qui sont divisés en trois régions (Fig.06) :

- Un domaine catalytique N-terminal (1–300).
- Un domaine régulateur (301–400).
- Un domaine C-terminal (401–435) responsable du ciblage de l'enzyme vers l'endoplasmique membrane du réticulum (ER).

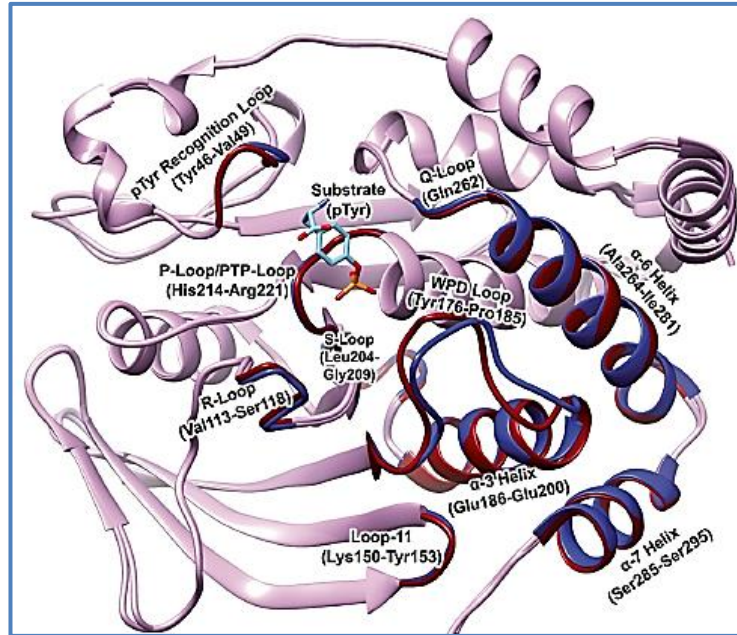


**Figure 06** : Représentation schématique des structures de domaine de PTP1B pleine longueur (Liu *et al.*, 2022).

Toute la longueur PTP1B est composée d'un domaine catalytique N-terminal contenant plusieurs boucles importantes (1–300) et domaine de ciblage ER C-terminal (401–435), flanquant deux domaines riches en proline (301–400), avec plusieurs fonctions sur différents sites de PTP1B (Liu *et al.*, 2022).

### I.4.3. Structure tridimensionnelle PTP1B

À ce jour, la structure de la protéine pleine longueur (1–435) n'a pas été résolue. Cependant, les tronçatures de PTP1B humain (1–298 ou 1–321) ont été cristallisées avec succès. Le domaine contenant 298 acides aminés (correspondant au site catalytique) est composé de 08 hélices alpha et 12 feuillets bêta, (Liu *et al.*, 2022), et il contient des boucles : comme boucle R (Val113±Ser118), boucle lysine (Leu119±Cys121), boucle WPD (Thr177±Pro185), boucle S (Ser201±Gly209), boucle Q (Ile261±Gln262), et des hélices : comme l'hélice  $\alpha_3$  (Glu186±Glu200), hélice  $\alpha_6$  (Ala264±Ile281) et l'hélice  $\alpha_7$  (Val287 ± Ser295) (Fig.07) (Shinde, 2018).



**Figure 07** : La structure de PTP1B (SarathKumar et Lakshmi, 2019). (État inactif : conformation bleue ; état active : conformation rouge).

#### I.4.4. Mécanisme d'action de PTP1B

Comme tous les membres de cette famille, PTP1B catalyse l'hydrolyse de résidus tyrosine phosphorylés à l'aide d'un intermédiaire phosphocystéine, cette action fait impliquer trois boucles essentielles

- La boucle PTP ([I/V] HCxxGxxR[S/T]G), qui comprend le catalyseur cystéine C215.
- La boucle WPD, 179WPD181, D181 qui fonctionne comme donneur et accepteur de protons lors du transfert de phosphoryle.
- La boucle de liaison au substrat (SBL), qui limite la déphosphorylation des résidus de tyrosine (Choy *et al.*, 2017).

La cystéine 215, présente dans le site active de l'enzyme PTP1B, est essentielle à la catalyse qui va permettre l'hydrolyse de phosphate. Cette catalyse comprend 2 étapes :

La première étape consiste en une attaque nucléophile sur le phosphate du substrat par l'atome de soufre de thiolate de la cystéine 215. Il se forme un intermédiaire phosphate et le départ du substrat déphosphorylé est favorisé par une protonation par un acide aspartique 181 proche du site catalytique.

La deuxième étape est une hydrolyse de l'intermédiaire phosphate. Cela conduit à la libération d'un phosphate et à la restitution de la phosphatase. Cette hydrolyse se produit grâce à la glutamine Gln262 donnant une molécule d'eau et l'acide aspartique Asp181 fonctionnant comme une base conjuguée (Thareja, 2012).

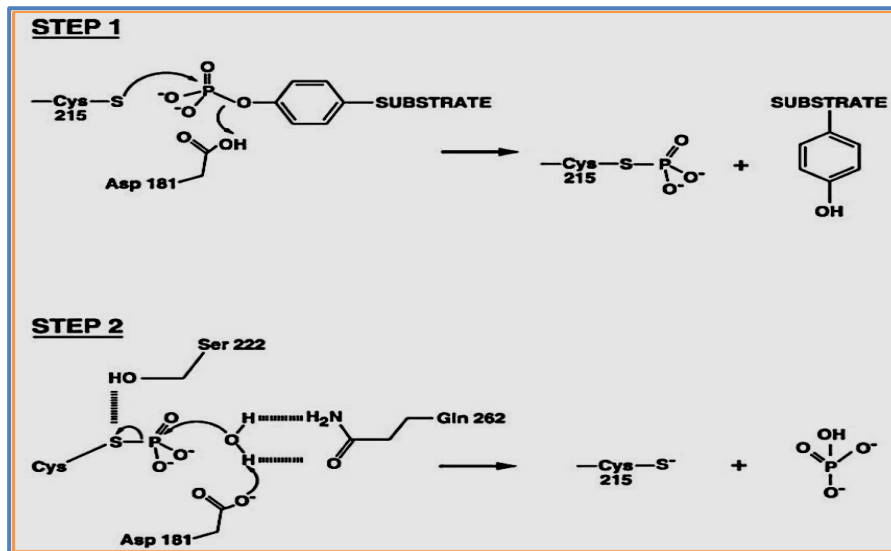


Figure 08 : Mécanisme catalytique de PTP1B (Bergeron, 2017).

#### I.4.5. Rôle de PTP1B dans la résistance à l'insuline

PTP 1B jouent un rôle dans la modification de nombreuses voies de signalisation dans le corps, ce qui conduit à de nombreuses maladies et troubles, tels que le diabète, l'obésité et les hémopathies malignes (Liu *et al.*, 2022), et il est connu surtout pour être un régulateur négatif de la signalisation de l'insuline (déphosphoryle le récepteur de l'insuline (IR)(Fig.09) ainsi que ses substrats (protéines des substrats des récepteurs de l'insuline (IRS) (Bai *et al.*, 2022) ; du coups cette enzyme joue un rôle important dans le développement de diabète de type 2.

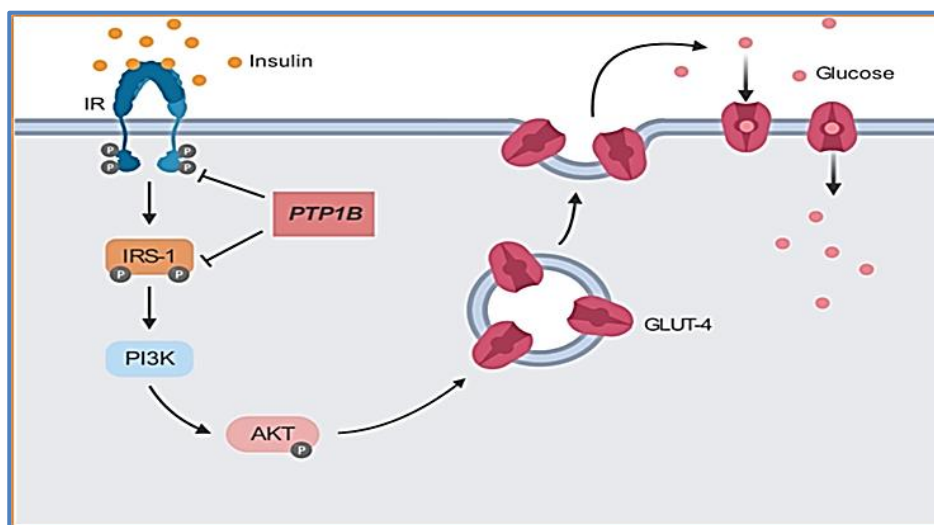


Figure 09 : Rôle de PTP1B dans la signalisation de l'insuline (Figueiredo et Carvalho, 2020).

## I.5. Exemples de plantes médicinales à effet inhibiteur sur PTP1B

Il existe de nombreuses plantes médicinales, y compris en Algérie, qui sont utilisées pour le traitement de diabète (Mendjhi *et al.*, 2022) dont certaines joueraient un rôle dans l'inhibition de PTP1B. Parmi elles on peut citer :

### I.5.1. *Zizyphus jujuba* (Rhamnaceae)

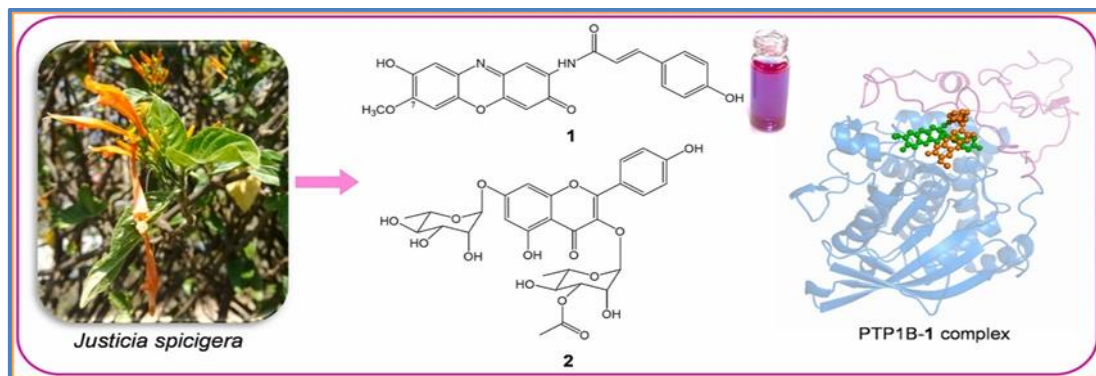
C'est un fruit que l'on trouve en Europe, en Asie de l'Est et en Australie, ainsi que dans les régions intérieures du nord de la Chine, Il est utilisé à la fois comme fruit et comme remède (Gao *et al.*, 2013), et utilisé le traitement de diverses pathologies telles que le diabète, auquel appartiennent certains des composés que nous avons utilisés, tels que Acide Maslinique, Acide Alphitolique ...



**Figure 10** : L'image de la plante *Zizyphus jujuba* . (Traoré, 2016)

### I.5.2. *Justicia spicigera* Schltl (Acanthaceae)

C'est une herbe trouvée au Mexique, en Amérique centrale et en Colombie et sa longueur varie de pieds 2 à 5, il est connu sous le nom de muicle ou muitle Elle est utilisée pour traiter le diabète et d'autres maladies telles que les troubles neurologiques, les maladies circulatoires, etc. Plusieurs résultats ont montré que cette plante inhibe l'enzyme PTP1B, qui est un régulateur majeur de l'insuline et de la leptin (Pérez *et al.*, 2022).



**Figure 11** : L'image de la plante *Justicia spicigera* et ses principes actifs qui inhibent le PTP1B (Pérez *et al.*, 2022)

**I.5.3. *Artemisia dracunculus L. [tarragon] (Asteraceae)***

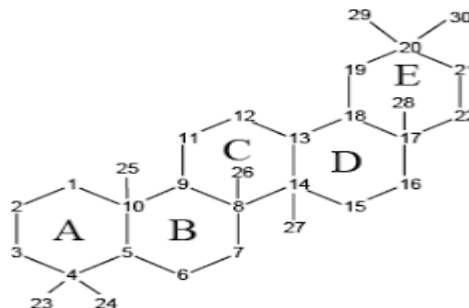
Cette herbe est utilisée dans la médecine asiatique ancienne, en particulier en Iran, au Pakistan et en Inde (Ekiert *et al.*, 2021). Elle a été utilisée pour plusieurs maladies telles que les troubles digestifs, traitement de l'insomnie, infections cutanées et autres. Des études récentes ont été menées et ont montré que cette plante a une activité qui abaisse le taux de sucre dans le sang, en inhibant l'actif PTP1B (Behl *et al.*, 2022).



**Figure 12** : L'image de la plante *Artemisia dracunculus L. (tarragon)* (Obolskiy *et al.*, 2011)

**I.6. Les principes actifs inhibiteurs de la PTP1B : cas des triterpènes**

Les propriétés inhibitrices de la protéine PTP1B des plantes médicinales sont souvent liées à leur contenu qualitatif et quantitatif en métabolites secondaires. Parmi ces métabolites, on en trouve diverse classe à savoir les polyphénols (Djamilatou *et al.*, 2021), les huiles essentiels (Nasry et Mouici, 2022) , les alcaloïdes et les triterpènes. Ces derniers sont composés de six unités d'isoprène à 30 carbones (Fig.13) et apparaissent toujours sous forme de squelettes tétracycliques ou pentacycliques dans la nature, les squelettes carbonés oléanane, ursane et lupane étaient autrefois considérés comme les structures les plus importantes pour les triterpènes pentacycliques d'un point de vue biologique. Les triterpènes occupent actuellement une place importante dans les industries alimentaires et pharmaceutiques en raison principalement de leur utilisation potentielle dans les compléments alimentaires et les produits pharmaceutiques (Teng *et al.*, 2018).



**Figure 13** : La structure du triterpène penta cyclique (Teng *et al.*, 2018).

---

# *Matériels et méthodes*

---

## **II. 1. Matériels**

### **II.1.1. Microordinateur**

Dans notre étude, nous avons utilisé un micro-ordinateur de marque DELL sous le système d'exploitation Windows 10 ; processeur : Intel(R) Core(TM) i3-4005U CPU, sur lequel sont installés les programmes suivants : Discovery Studio 2021 Cléon, Auto Dock Tools sont installés.

### **II.1.2. Les logiciels**

#### ➤ **Auto Dock vina Tolls**

Sont parmi les outils gratuits et open source les plus largement utilisés pour simulations d'amarrage moléculaire, auto Dock est une collection de programmes en ligne de commande qui peuvent être utilisés pour la prédiction de lier les conformations d'un petit ligand flexible à une cible macromoléculaire, cette technique combine la méthode rapide basée sur la grille utilisée pour l'évaluation de l'énergie (Butt *et al.*, 2020).

#### ➤ **Chemdraw**

Il s'agit d'un programme gratuit utilisé pour dessiner des structures chimiques divisées en dessin bidimensionnel planaire et tridimensionnel, facile à utiliser et rapide, car il dispose d'une variété d'algorithmes d'optimisation (Gong, 2023).

#### ➤ **Discovery Studio 2021**

Il s'agit d'un ensemble de programmes d'évaluation de systèmes de petites et grandes molécules, c'est aussi un programme gratuit et facile à utiliser. Il aide à identifier les interactions entre les sites actifs dans la formation de ligands cibles et contient une interface utilisateur pour la conception et la modélisation de médicaments protéique (Rao *et al.*, 2023).

### **II.1.3. Les bases de données**

#### ➤ **Protéine Data Bank (pdb)**

C'est la seule archive mondiale de données sur la structure tridimensionnelles pour les grandes molécules biologiques, croissance continue du nombre et de la taille des structures, elle comprend des coordonnées atomiques tridimensionnelles, des protéines, des acides nucléiques, et elle contient également plusieurs techniques dont les plus importantes sont la cristallographie moléculaire, la résonance magnétique (Adams *et al.*, 2019).

➤ **Pubchem**

Base de données chimiques pour la communauté de la recherche biomédicale, pubchem organise ses données en trois bases de données interdépendantes : substance, composé et BioAssay, Il contient également des millions de véhicules accessibles gratuitement (Kim *et al.*, 2019).

#### **II.1.4. Les serveurs de l'analyse pharmacocinétique *in silico***

Les serveurs cités ci-dessous sont exploités pour nous renseigner sur la possible nature médicamenteuse du composé végétal. Ils montrent également les violations de normes spécifiques telles que la règle de cinq (règle lipinski) (Jose *et al.*, 2022).

➤ **Pro-Tox II**

Pour prédire différents paramètres de toxicité, tels que la toxicité aiguë, l'hépatotoxicité, la cytotoxicité, la cancérogénicité et la mutagénicité, l'immunotoxicité, etc., nous utilisons cette application qui inclut la similarité moléculaire, les médicaments pharmacologiques et autres (Pallarés *et al.*, 2020).

➤ **Admetlab 2.0**

Il s'agit d'un site Web gratuit largement utilisé pour prédire les propriétés pharmacologiques et toxicologiques des produits chimiques (Xiong *et al.*, 2021).

➤ **Molinspiration**

Fournit un support pour le traitement et la conversion des particules Smileys et SD file, normaliser les particules, générer des totomères, Fragmentation des molécules, Modélisation moléculaire et Conception de médicaments, Représentation molécules et outils de haute qualité prenant en charge les bases de données moléculaires Recherches d'infrastructures (Mabkhot *et al.*, 2016).

➤ **Pré-ADMET**

Il renseigne sur la possible nature médicamenteuse du composé végétal. Il montre également les violations de normes spécifiques telles que la règle de cinq (règle lipinski) (Jose *et al.*, 2022).

## II.1.5. Matériel biologique

### ➤ La protéine PTP1b

Nous avons obtenu la structure cristalline de la PTP1b humain de code pdb (2F71) à partir de la base de données des protéines RCSB (<https://www.rcsb.org/>). Dans le tableau II les paramètres de la structure de cette protéine sont présentés.

**Tableau II:** Les caractéristiques de la 2F71. (La protéine cible)

<b>Code</b>	<b>2F71</b>
Nombre des chaînes	A (1)
Nombre des acides aminés	298
Poids théorique	34,72 KDa
Ligands	CL, MG, UN7
Source biologique	Homo sapiens(humain)
Classification	Hydrolase
Système d'expression	<i>Escherichia coli</i> BL21 (DE3)
Site active	Tyr46, Asp48, Arg254, Cys215, Ser222, Arg221, Gly 220, Ala217

### ➤ Les ligands

Ligands auxquels nous nous sommes intéressés dans la présente étude sont présentés dans le tableau III.

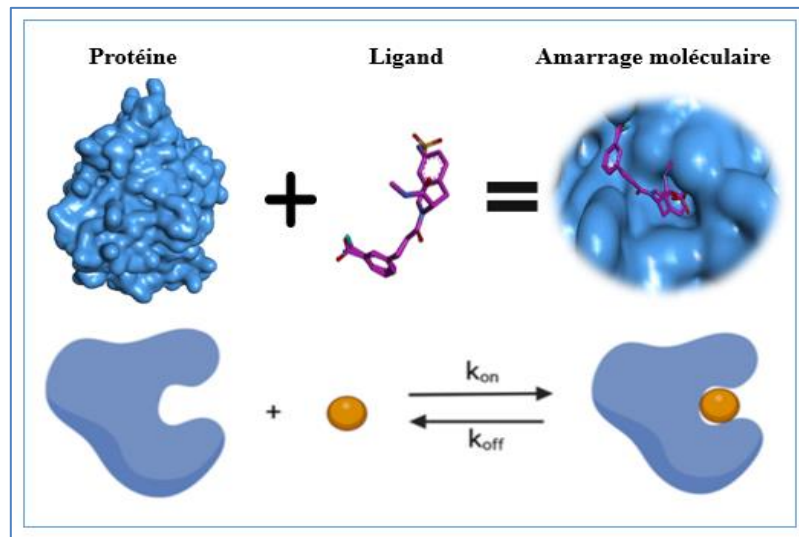
Tableau III : Les structures 2D des ligands étudiés.

Nom	Structure 2D	Nom	Structure 2D
<b>Acide Ursolique</b> (C30H48O3) (URSO)		<b>Igesterin</b> (C28H36O2) (IGUES)	
<b>Acide Pomolique</b> (C30H48O4) (POMO)		<b>Acide Tormentique</b> (C30H48O5) (TORM)	
<b>Acide Euscaphique</b> (C30H48O5) (EUSC)		<b>Acide-2oxo Euscaphique</b> (C30H46O5) (EUS-2oxo)	
<b>Acide-3oxo Euscaphique</b> (C30H46O5) (EUS-3oxo)		<b>Acide Arjunique</b> (C30H48O5) (ARJ)	
<b>Acide Azarolique</b> (C31H50O6) (AZAR)		<b>Acide Alphitolique</b> (C30H48O4) (ALPHI)	
<b>Lupeol benzoate</b> (C37H54O2) (LUPE)		<b>3-o-acetyl-alpha acide baswelique</b> (C32H50O4) (3-o-ACALB)	
<b>Pristemererin</b> (C30H40O4) (PRIS)		<b>Tingenone</b> (C28H36O3) (TING)	

## II.2. Méthode

### II.2.1. Amarrage moléculaire

L'analyse qu'on appliquée dans ce travail est la méthode de l'amarrage moléculaire qui vise essentiellement à calculer l'énergies d'interaction entre un récepteur ou macromoléculaire (protéine cible) et une petite molécule (ligand) (Sudani *et al.*,2022). Dans notre étude, nous avons opté pour deux méthodes d'amarrage moléculaire ; une est aléatoire et l'autre spécifique.

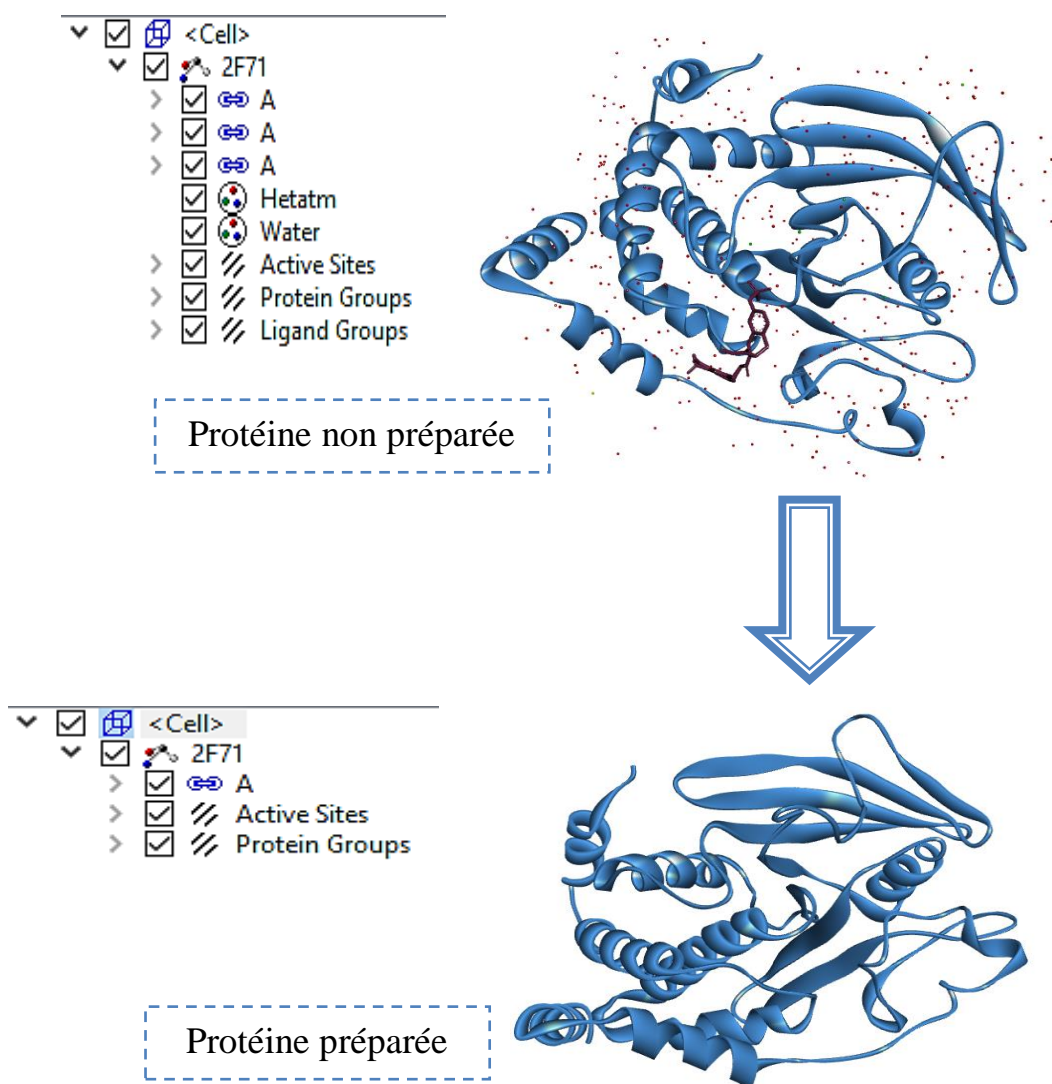


**Figure 14** : L'interaction de protéine avec le ligand

#### II.2.1.1. Préparation de la protéine cible pour l'amarrage

La protéine PTP1B a été téléchargée sous format PDB et traitée ultérieurement :

- En éliminant toutes les molécules d'eau, les hétéroatomes, les ligands éventuels avec dicovrystudio, et par ailleurs les hydrogènes polaires et les charges partielles ont été ajoutés à la structure en utilisant les outils auto dock (ADT), en fin, la protéine a été convertie et gardé sous format pdbqt ; format d'exécution de l'amarrage moléculaire avec le logiciel auto dock vina.



**Figure 15 :** L'image de PTP1B avant et après la préparation.

### II.2.1.2. Préparation de ligands pour l'amarrage

Les structures des composés ont été téléchargées sous format SDF 3D à partir de la base des données Pubchem, et elles ont été converties en format PDB. En éliminant toutes les molécules d'eau, les hétéroatomes, et en ajoutant les hydrogènes polaires et les charges partielles avec les outils auto Dock (ADT), les formats PDB sont enregistrés sous format PDBQT qui est la version d'exécution de l'amarrage moléculaire avec auto dock vina.

### II.2.1.3. Mise au point des grilles pour le calcul des docking scores

Dans l'amarrage aléatoire nous avons mis au point une boîte de grille (Fig.16) qui sélectionne toute la protéine qui correspond aux coordonnées x, y et z suivantes ( $x = 41.679$ ,  $y = 15.954$ , et  $z = 2.443$ ), et espacement ( $1 \text{ \AA}$ ), et dans l'amarrage spécifique (Fig.17), on a sélectionné les acides aminés de site active, dont la taille de la poche (la boîte de grille (GB) est déterminés par les coordonnées de grille x, y et z. ( $x = 39.483$ ,  $y = 13.066$ , et  $z = 10.986$ ), et espacement ( $0,531 \text{ \AA}$ ), respectivement. Après exécution de l'analyse de l'amarrage moléculaire, les résultats de l'amarrage moléculaire obtenus ont été analysés à l'aide de Discovery Studio Visualiser (DSV).

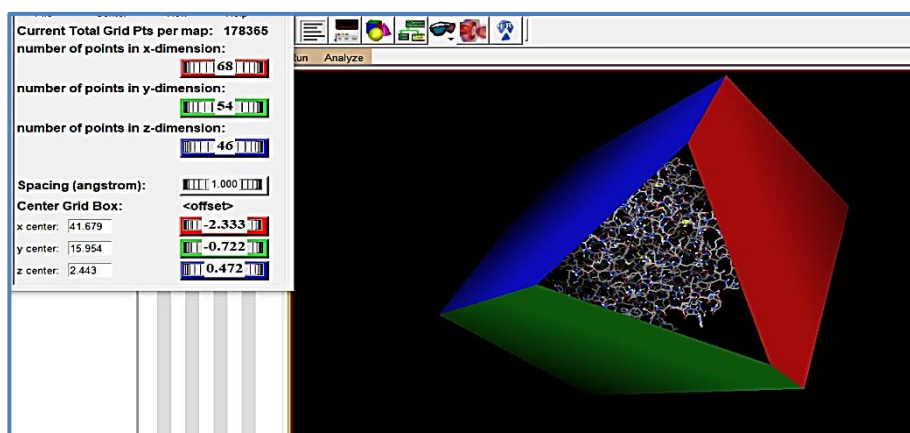


Figure 16 : Boîte de grille d'amarrage aléatoire

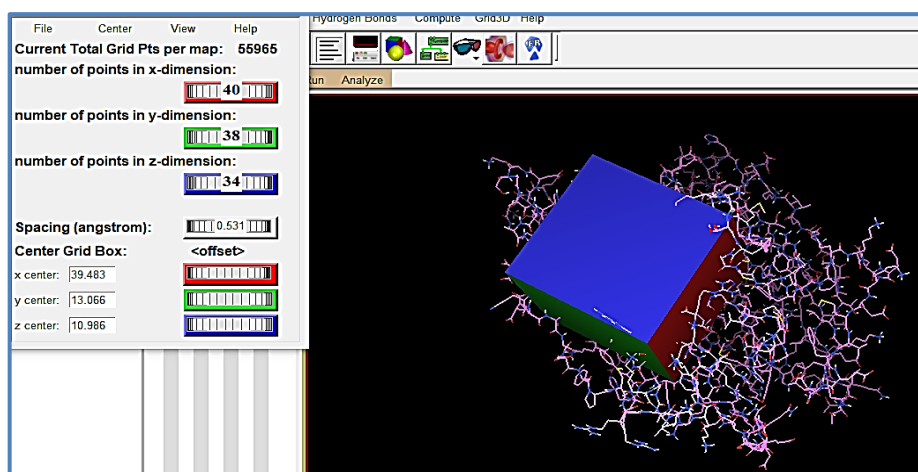


Figure 17 : Boîte de grille d'amarrage spécifique

## **II.2.2. Analyse d'absorption, distribution, excrétion, métabolisme et toxicité (ADMET)**

Dans notre étude on a pris en considération les paramètres suivants :

### **L'absorption**

Est le processus par lequel un médicament pénètre dans la circulation sanguine (Vinarov *et al.*, 2021).

### **La distribution**

Décrit le déplacement réversible d'un médicament d'un endroit à un autre à l'intérieur du corps. Il s'agit d'un transfert de médicament du sang vers divers tissus.

Les facteurs affectant la distribution des médicaments comprennent les débits sanguins régionaux, la taille moléculaire, la polarité (Lagorce *et al.*, 2017 ; Nishinarizki *et al.*, 2023).

### **Le métabolisme**

Est la conversion de composés xénobiotiques généralement plus lipophiles en métabolites hydrophiles qui peuvent être éliminés (Zhao *et al.*, 2021).

### **La toxicité**

Les médicaments échouent au stade des essais cliniques en raison d'effets indésirables résultant de leur toxicité, La substance peut nuire à des organismes vivants tels que des cellules et des organes et, par conséquent, une identification précoce de la toxicité serait d'une grande valeur (Lagorce *et al.*, 2017).

---

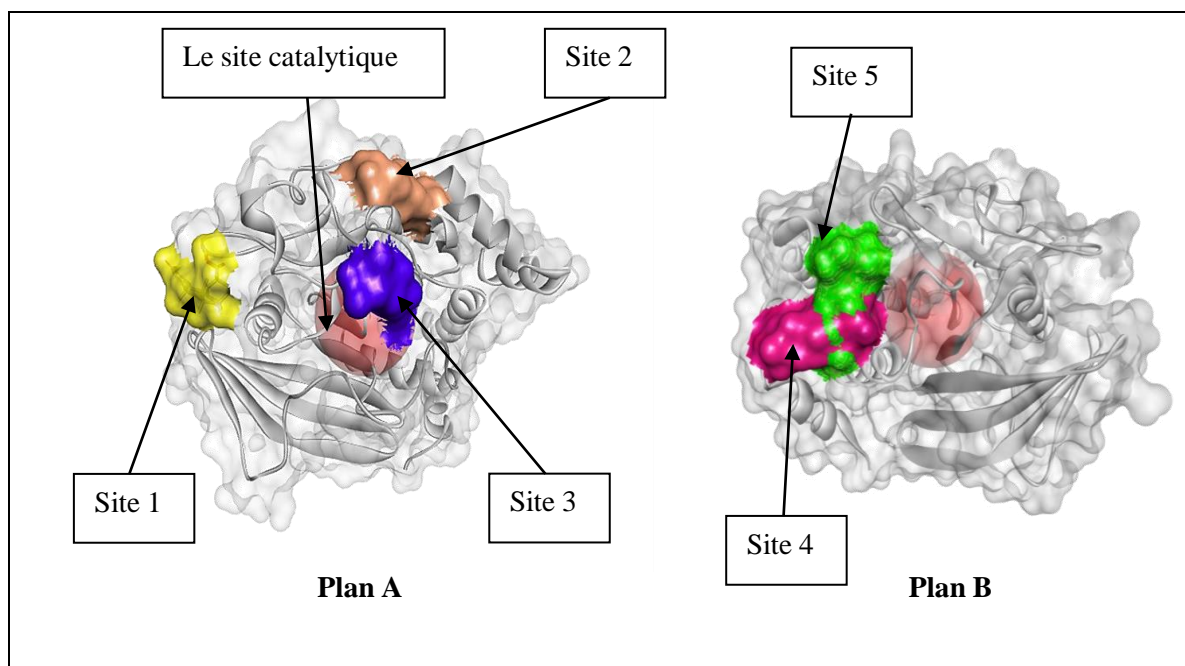
## *Résultats et discussion*

---

### III.1. Résultats de l'amarrage aléatoire

#### III.1.1. Les sites potentiels de liaison des ligands

Dans ce contexte, nous avons fait un amarrage moléculaire aléatoire pour découvrir les lieux d'attachement des ligands sur la protéine. L'image suivante montre 5 sites potentiels de liaison de nos ligands sur la protéine :



**Figure18** : Les différents sites actifs dans la protéine 2F71

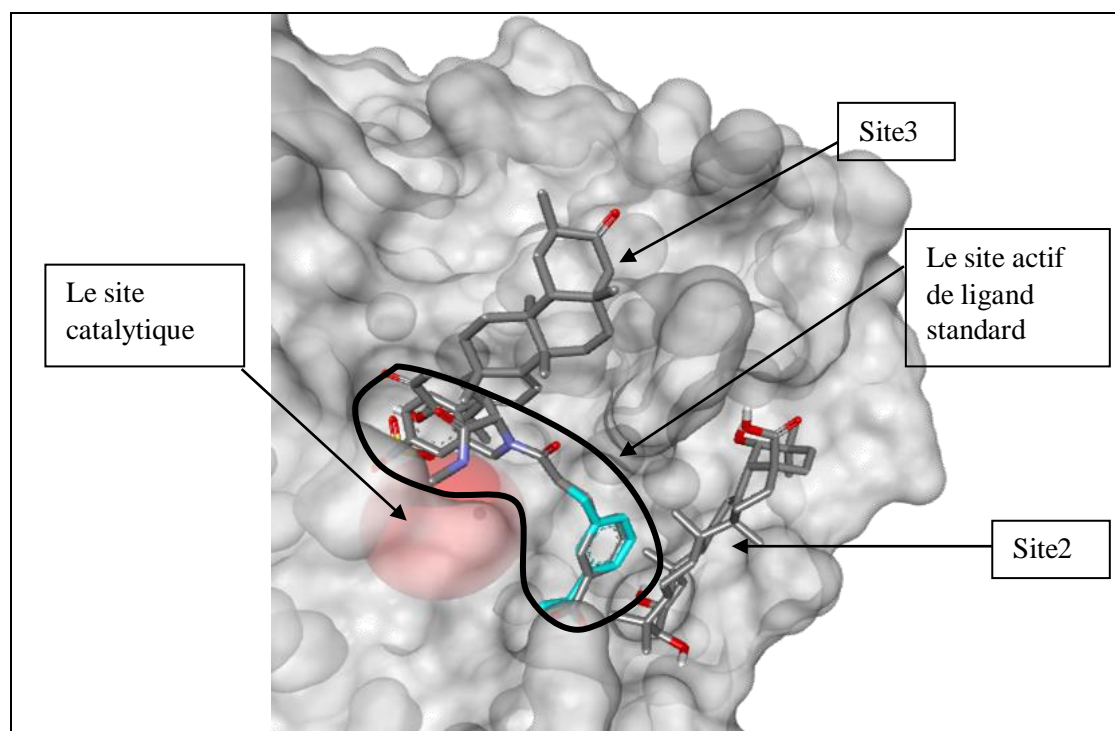
Le site 1, 2 et 3 sont présentés sur le plan A de la protéine et le site 4 et 5 sont de côté de plan B. Comme il peut être constaté, le site 2 et 3 sont les plus proches du site catalytique de cette enzyme. Selon Maccari et Ottanà (2023), le site catalytique de la protéine PTP1B contient essentiellement les acides aminés suivants : Arg221(A) - Asp181(A) - Cys215(A) - Ser222(A).

#### III.1.2. Caractérisation du site 2 et 3

L'observation, de plus près, de site 2 (Fig. 19), montre qu'il partage avec le site actif de la protéine certains acides aminés tels que : Arg 24, Arg 254, ce qui confirme qu'il est proche de ce dernier notamment la boucle de reconnaissance de tyrosine-phosphate (Tyr 46-49) qui est définie par SarathKumar et Lakshmi (2019) comme une cible potentielle pour inhiber cette enzyme.

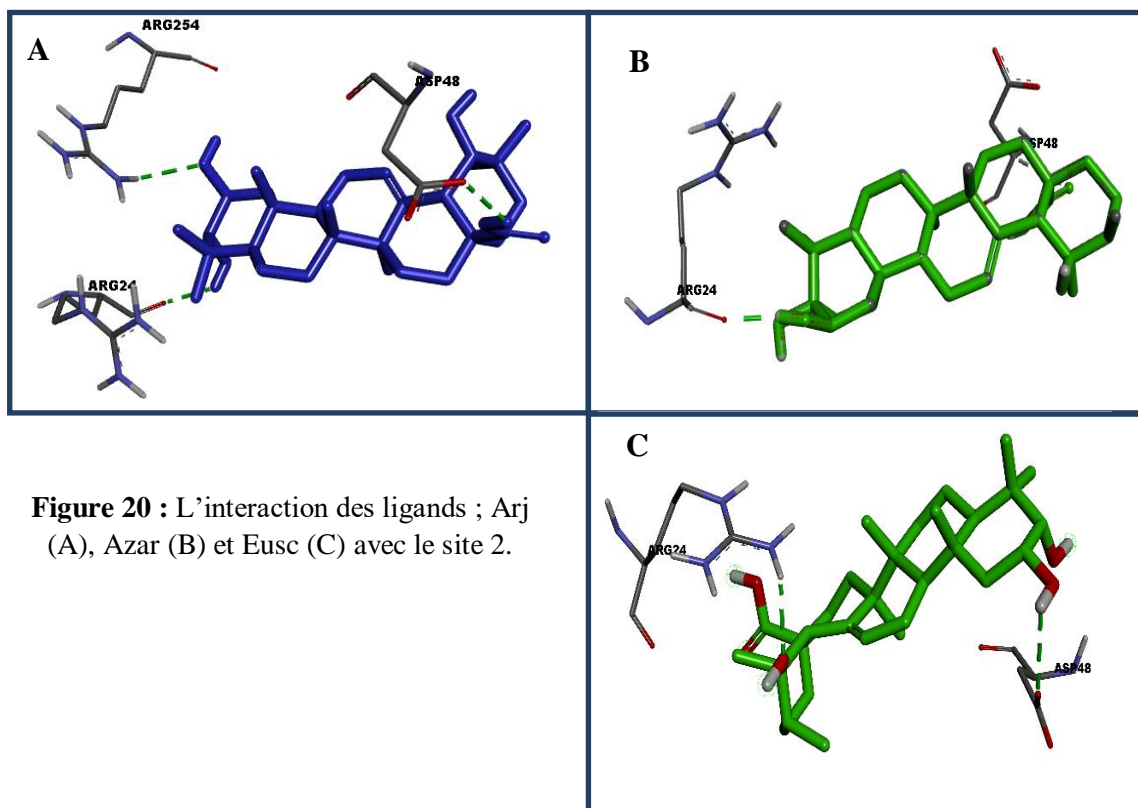
Le Site 3 est aussi très important car il partage une zone commune avec le site actif de ligand standard PTP1b (Tyr46, Ile 219, Asp 181), et le site catalytique de l'enzyme (Tyr46 et Asp181). Avec plus de détail, on note que ce site (site 3) coïncide avec la boucle P (His214 –

Arg221) et de la boucle WPD (Tyr176- Pro185) (Bergeron et Alexandre 2017).). La boucle WPD, d'après SarathKumar et Lakshmi (2019), est susceptible de jouer un rôle clé dans l'inhibition allostérique de plusieurs molécules bioactives telles que l'Aloe emodin glycoside (AEG), 3 $\beta$ -taraxerol (3BT), l'acide chlorogenic (CGA) et l'acide cichoric (CHA). Récemment cette boucle a été confirmée par Zhang *et al.*, (2020) ; Hongdusit *et al.*, (2021) comme site important en termes de ciblage et d'inhibition de cette protéine.



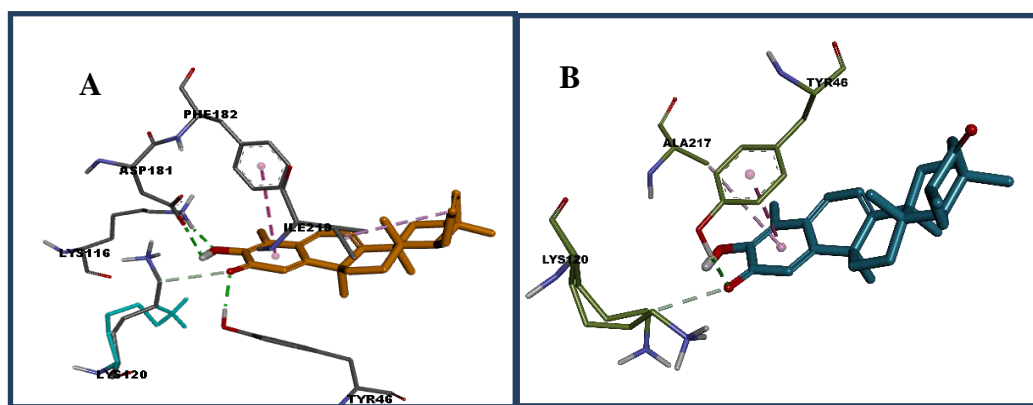
**Figure 19** : Les sites le plus important dans la protéine.

Les résultats, ont révélé que les molécules : Acide arjunique , Acide azarolique et Acide euscafique se lient spécifiquement au site 2 avec une bonne affinité en exprimant des valeurs de -8.3, -8.8 et -8.5 respectivement (voir tableau IV). Il est aussi constaté que les ligands interagissent avec l'acide aminé Asp 48 et Arg 254. Cette interaction semble être importante car les acides aminés correspondants sont situés dans le site catalytique ou la boucle de reconnaissance de la tyrosine-phosphate, tel qu'il est précisé par SarathKumar et Lakshmi (2019). Par ailleurs, il est à souligner que la liaison de nos ligands à ce site reste relativement faible en comparaison au ligand standard.



**Figure 20** : L'interaction des ligands ; Arj (A), Azar (B) et Eusc (C) avec le site 2.

Pour le site 3, c'est la molécule Iguesterin et Tingenone qui y se fixent spécifiquement. L'énergie d'interaction de ces molécules avec ce site est indiquée sur le tableau. Les deux ligands notamment l'Iguesterin interagissent avec des acides aminés qui se trouvent sur la boucle WPD (Phe182 /Asp181), la boucle de reconnaissance de tyrosine-phosphate (Try46) et le site catalytique (Ala217, Ile219). En se référant à d'autres travaux, la liaison de ces ligands avec le site 3 semble jouer un rôle dans l'inhibition de cette enzyme car la boucle WPD et le site catalytique de l'enzyme sont les cibles critiques lors de l'inhibition de cette enzyme (SarathKumar et Lakshmi, 2019).



**Figure 21** : L'interaction des ligands ; (A), Iguesterin (B) et Tingenone avec le site 3

Tel qu'il est montré sur la figure 21 le mode d'action d'Igüesterin et Tingenone est sémilairé en faisant impliqué communément la fonction carbonyle de cycle (E) (Fig .13) qui intéréagit avec l'acide aminé Tyr46 de la boucle de reconnaissance de tyrosine-phosphate.

**Tableau IV** : Données de l'amarrage moléculaire de site 2 et 3.

Les sites	Les ligands	Energie d'interaction (Kcal/mol)	Les acides aminé
Site2	Acide arjunique	-8.3	Arg24/Asp48 <sup>b</sup> /Arg254 <sup>c</sup>
	Acide azarolique	-8.8	Arg24/Asp48 <sup>b</sup>
	Acide euscafique	-8.5	Arg24/Asp48 <sup>b</sup>
Site3	Igüesterin	-8.3	Try46 <sup>b</sup> /Lys120/Phe182 <sup>a</sup> /Ile219/Asp181 <sup>a</sup>
	Tingenone	-8.7	Ala217/Tyr46 <sup>b</sup> /Lys120

<sup>a</sup>: boucle WPD; <sup>b</sup>: boucle de reconnaissance de la tyrosine-phosphatase; <sup>c</sup>: site catalytique (voir figure : 07).

### III.1.3. Caractérisation du site 1, 4 et 5

En plus des deux sites caractérisés ci-dessus, on a aussi révélé trois sites supplémentaires à savoir le site 1, 4 et 5. On a constaté que la liaison de certains ligands sur ces sites est sélective ; à titre d'exemple, on peut citer le cas de Pristimerin qui s'est fixé exclusivement sur le site 1. Ce dernier, ne coïncide à aucune des boucles déjà identifiées sur cette protéine et l'effet de Pristimerin sur l'enzyme reste très incertain. Par ailleurs, les sites 4 et 5, se sont avéré superposables avec les hélices hélice :  $\alpha$ -6 ;  $\alpha$ -3 ;  $\alpha$ -7. La liaison exclusive de nos ligands avec ces hélices sans toucher la boucle WPD ne laisse supposer que leur effet est insignifiant en se référant à Wiesmann *et al* (2004).

**Tableau V** : Données de l'amarrage moléculaire de site 1, 4 et 5.

Les sites	Les ligands	Energie d'interaction (Kcal/mol)	Les acides aminé
<b>Site1</b>	Pristimerin	-9.6	Arg43/Asp63
	Lupeol	-9.1	<b>Pro206<sup>b</sup></b>
	3-o-acetyl	-8.9	<b>Phe280<sup>a</sup>/Leu204<sup>b</sup>/Pro206<sup>b</sup></b>
<b>Site4</b>	Pomo	-8.5	<b>Phe280<sup>a</sup>/Ile281<sup>a</sup>/Lys239/Asp236</b>
	3OXO	-8.9	Arg79/Leu204 <sup>b</sup>
	Urso	-8.5	<b>Arg199<sup>c</sup>/Arg79/Lys237</b>
<b>Site5</b>	2oxo	-8.7	<b>Ser285<sup>d</sup></b>
	Alphi	-9.1	<b>Ser285<sup>d</sup></b>
	Torm	-8.9	<b>Ser285<sup>d</sup></b>

<sup>a</sup> :hélice  $\alpha$ -6 ; <sup>b</sup> : la boucle-S ; <sup>c</sup> : hélice  $\alpha$ -3 ; <sup>d</sup> : hélice  $\alpha$ -7 (voir figure 07).

Selon l'importance des sites révélés avec l'amarrage aléatoire nous avons opté pour l'étude d'une manière spécifique des ligands qui se sont fixés sur le site 2 et 3 qui sont proche de site catalytique et la boucle WPD. L'amarrage spécifique a été réalisé en sélectionnant les acides aminés qui se trouvent dans la poche catalytique de l'enzyme (voir page 25).

### III.2. Résultats de l'amarrage spécifique

Les 5 ligands analysés par cet amarrage ont montré de bons résultats d'affinité compris entre -8,3 et -8,9 sur le site catalytique de cette enzyme. Chacun s'est fixé sur ce site avec un mécanisme propre à lui selon sa structure (voir tableau VI).

Tengénone et igusterine semblent agir sur l'enzyme avec un mécanisme très proche car ils sont stabilisés par des acides aminés clés tels que Tyr46, Asp181 et Lys116 (Tableau VI). La liaison de ces deux ligands avec la Tyr46 a été déjà vérifiée lors de l'amarrage aléatoire. Cependant l'Asp181 et Lys116 sont mise en évidence grâce à l'amarrage spécifique. A noter que, jusqu'à maintenant, aucune étude n'a été consacrée pour étudier l'effet de ces deux molécules sur cette enzyme

**Tableau VI :** Les résultats d'interactions des 5 ligands sur le site catalytique.

<b>Les ligands</b>	<b>Énergie de liaison</b>	<b>Résidus les plus proches</b>	<b>Liaisons hydrogène</b>	<b>Interactions hydrophobiques</b>	<b>Interaction van der Waals</b>
<b>Acide Arjunique</b>	-8.3	Arg24, Asp48, ARG254.	Arg24 (2.27), Asp48 (2.59), Arg254(2.63)	/	Arg47, Lys36, Ser28, Ala27.
<b>Tingenone</b>	-8.9	Tyr46, Lys120, Lys116, Arg24, Asp181, Phe182.	Arg24 (2.53) Lys116(2.38, 2.57) Asp181(2.40) Tyr46(2.15)	Pi-Pi T Shabed	Val49, Ala217, Ser216, Lys120, Ile219.
<b>Igusterin</b>	-8.3	Phe182, Asp181, Lys120, Tyr46, Lys116, Ile219.	Lys116(2.43) Asp181(2.38) Tyr46(2.16)	Alkyl, Pi-Pi T - Shabed	Val49, Ala217, Ser216.
<b>Acide Azarolique</b>	-8.8	Asp48, Gly259, Arg24.	Gly259(3.06) Arg24(1.87)	/	Ala27, His25, Cys32, Lys36, Arg47, Arg254.
<b>Acide Euscafique</b>	-8.6	Asn 42, Lys120	Lys120 (2.18) Asn42 (2.69)	/	Arg45, Leu88, Asn44, Lys41.

### III.2.1. Analyse de mode d'action de tingenone

L'énergie d'interaction de ce ligand avec les site actifs de PTP1B s'est avéré la meilleurs avec une valeur de -8.9 kcal/mole, et l'analyse visuelle réalisée par DSV montre que ce ligand est bien placé dans le site actif de la PTP1B et il est stabilisé par de nombreuses liaisons grâce à 6 acides aminés suivants : Tyr46 ; Lys120 ; Lys116 ; Asp181 ; phe182 ; Arg24 ( Fig.22) en forment 4 liaisons hydrogènes entre les acides aminés Tyr46 (la boucle de reconnaissance de tyrosine-phosphate) et l'atome d'oxygène de la fonction carbonyle de compose ; Asp181(la boucle WPD) et Lys116 (la boucle R ) avec le groupement OH de ligand;Arg24 avec une autre fonction cétone.

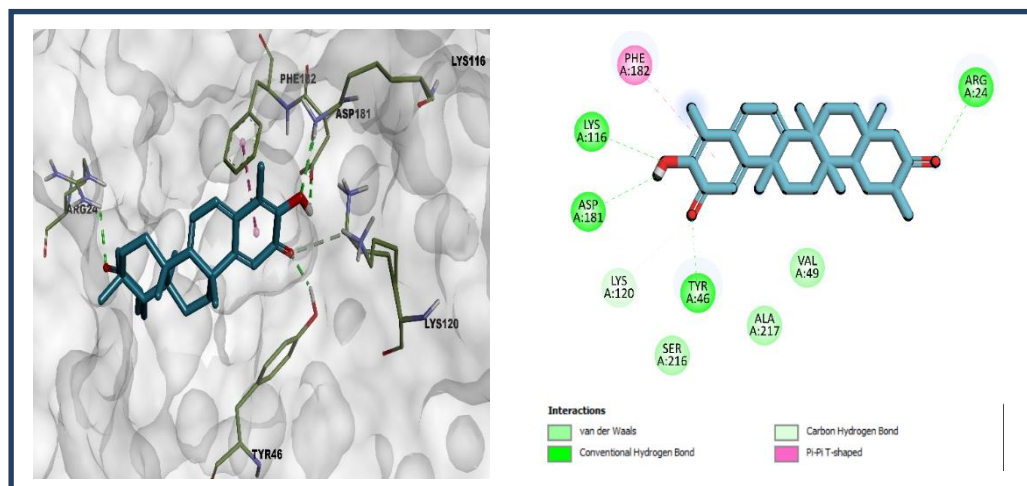


Figure 22 : Représentation d'interaction du Tingenone dans le site active de PTP1B.

### III.2.2. Analyse de mode d'action d'Igvesterin

L'énergie d'interaction de l'Igvesterine dans le site active est égale -8.3 kcal/mole, et d'après la visualisation par DSV on note que ce ligand est bien orienté dans le site actif de la PTP1B car elle est liée par liaison hydrogène avec 3 acide amine essentielle qui sont : Tyr46 de la boucle de reconnaissance de tyrosine-phosphate et Asp181 de la boucle WPD et Lys 116 de la boucle R. Il semble que le groupement OH et la fonction carbonyle de ce ligand joue un rôle important dans la stabilisation d'igvesterine dans ce site (Fig.23).

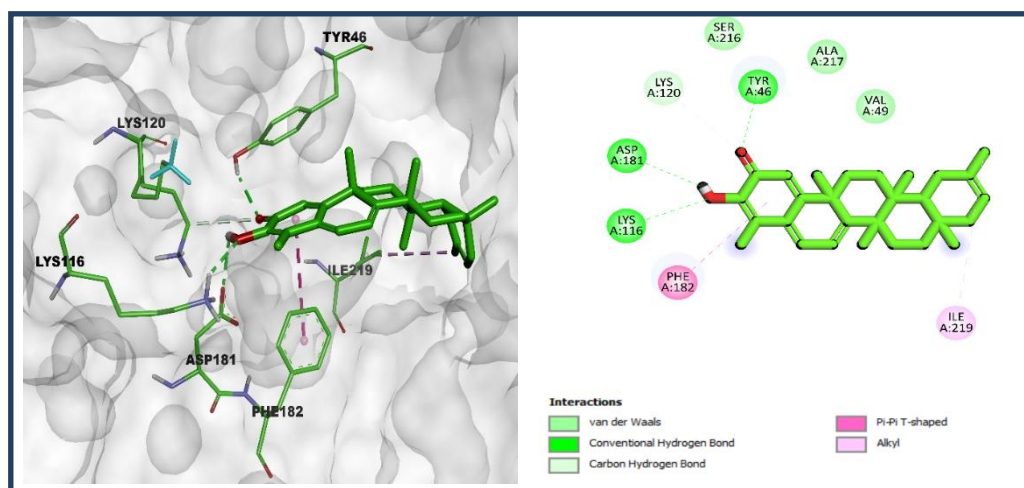


Figure23 : Représentation d'interaction du Igvesterin dans le site active de PTP1B.

### III.2.3. Analyse de mode d'action Acide Azarolique

L'énergie d'interaction entre le ligand acide azarolique et le protéine égale -8.8 kcal/mole, et d'après l'analyse visuelle par DSV, on constate que ce ligand est lié par liaison hydrogène avec le résidu Arg 24 ; Gly259 et aussi avec des interactions de type van der Walls.

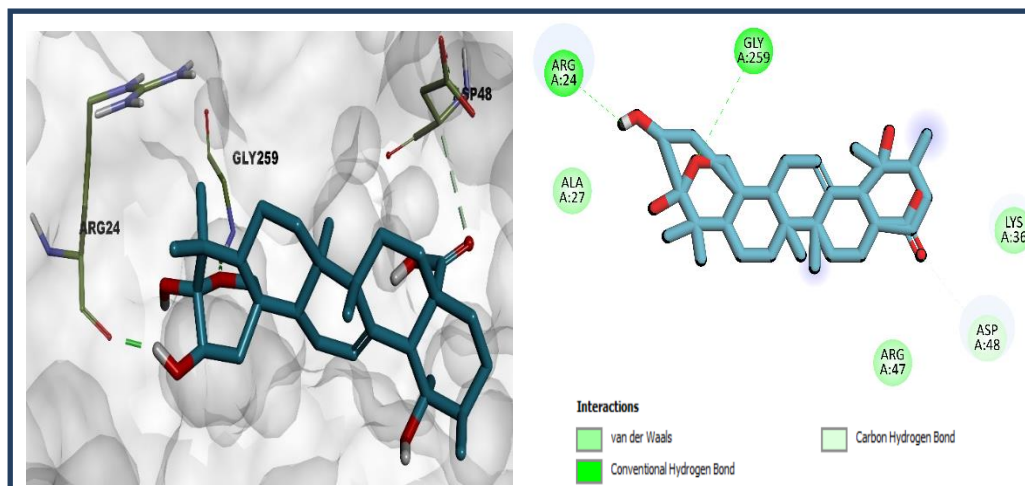


Figure 24 : Représentation d'interaction de l'acide Azarolique dans le site active de PTP1B.

### III.2.4 Analyse de mode d'action Acide Arjunique

Après analyse de l'amarrage spécifique de l'Acide Arjunique et de la protéine, nous avons obtenu une énergie de liaison de -8,3 kcal/mol, et on a observé que ce ligand fait 3 liaisons hydrogène avec le résidu Arg254 ; Arg24 Asp48 qui augmentent sa stabilité dans ce site.

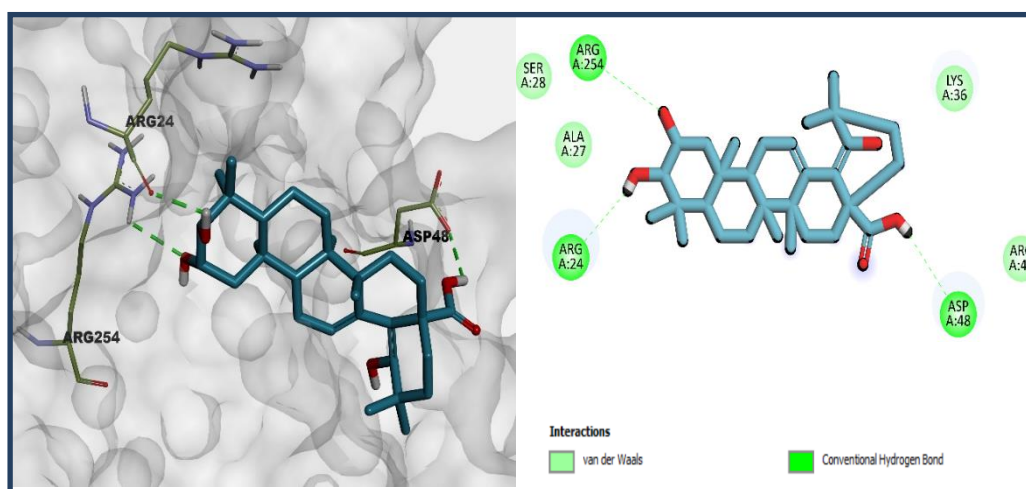


Figure 25 : Représentation d'interaction de l'acide Arjunique dans le site active de PTP1B

### III.2.5. Analyse de mode d'action de l'acide Euscaphique

L'énergie d'interaction est égale à -8.6 kcal/mole, l'analyse visuelle montre que ce ligand est stabilisé au site actif grâce aux résidus Asn 42, Lys120 par des liaisons hydrogènes et aussi des interactions van der Walls.

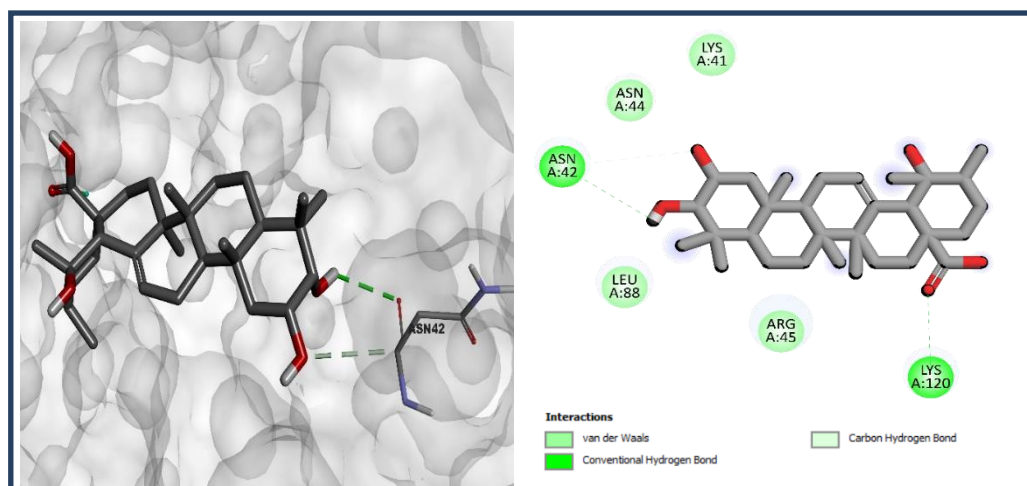


Figure 26 : Représentation d’interaction de l’acide Euscafique dans le site active de PTP1B

### III.3. Analyses ADMET

Les paramètres ADMET ont été déterminés et vérifiés avec leurs plages standards. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-après :

Tableau VII: Les résultats d’analyse d’ADMET.

	ARJ	TING	IGUST	AZAR	EUSCA
<b>Absorption</b>					
<b>HIA%</b>	97.70%	100%	100%	97.03 %	97.70%
<b>Caco-2 nm/sec</b>	20.9305	24.489	32.2556	20.1804	20.7373
<b>Distribution</b>					
<b>BBB</b>	NON	NON	NON	NON	NON
<b>Perméabilité cutanée (cm/s)</b>	-5.61	-5.03	-4.44	-6.11	-5.76
<b>Métabolisme</b>					
<b>CYP450 3A4 Substrat</b>	Substrat	Substrat	Substrat	Substrat	Substrat
<b>Inhibiteur de CYP450 3A4</b>	NON	NON	NON	NON	NON
<b>Toxicité</b>					
<b>Hépatotoxicité</b>	NON	NON	NON	NON	NON
<b>Mutagénicité</b>	NON	NON	NON	NON	NON
<b>Cancérogénicité</b>	Faible	Faible	NON	Faible	Faible
<b>Bloqueurs de canaux HERG</b>	NON	NON	NON	NON	NON

D'après les résultats obtenus, l'absorption de la majorité des composés est supérieure à 82 % ; elle est même à 100% pour les composés Tingenone, Igestimirine. Ainsi, il est montré que tous ces composés ont une bonne absorption intestinale en se référant aux normes de Pérez *et al.*, 2004 ( $HIA \leq 30\%$  : L'absorption « mauvaise », ( $30 \% < HIA \% < 79 \%$ ) : l'absorption « modérée »,  $HIA \geq 80\%$  : l'absorption « élevée »). En outre, le modèle commun de la barrière épithéliale intestinale basé sur la lignée cellulaire épithéliale humaine Caco-2 (Produite à l'origine à partir d'un cancer du côlon) a été aussi pris en considération. Ici, la lignée cellulaire Caco-2 doit être selon Lea, 2015, supérieure à 20 nm/s ce qui en corrélation parfaite avec nos résultats qui ont montré que tous les composés sont supérieurs à 20 nm/s.

Quant à la perméabilité des médicaments à travers le système sanguin cérébral, elle représente une caractéristique importante dans la conception de médicaments BBB ciblant le système nerveux central (Kunwittaya *et al.*, 2013).

En ce qui concerne nos résultats, nous avons constaté que tous les composés ne pas traversent pas la barrière hémato-encéphalique.

Quant à la perméabilité cutanée, si la valeur de  $\log K_p > -2,5$ , le composé est considéré comme ayant une perméabilité cutanée relativement faible) (Han *et al.*, 2019). Tous les composés ayant la valeur  $\log K_p \leq -2,5$  par contre sont hautement perméables. Par rapport à nos molécules, d'après les résultats obtenus (tableau VII), ils sont tous hautement perméables. De même nos molécules ne sont pas de la classe des inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450 3A4 et P450 CYP 3A4 ce qui montre qu'ils sont métabolisables dans le corps humain.

La prédiction de cancérogénicité, mutagenèse, hépatotoxicité, hERG a été réalisée et prédite à l'aide de serveur en ligne. Pour la toxicité tous les composés n'exerceraient pas d'effet mutagène ; la cancérogénicité apparaît aussi faiblement avec ces composés. En ce qui concerne le canal potassique l'hERG (Louvel *et al.*, 2013), les résultats ont montré que tous les composés ne conduisent pas au blocage de ce canal.

En générale nos résultats indiquent que ces composés ne présentent pas un sérieux danger et peuvent être pris par voie orale.

### **III.3.1. La règle de Lipinski (règle des 5)**

Cette règle nous renseigne sur la qualification des substances à la classe de drogue utilisable comme médicament. Les substances qui ne satisfont pas trois des cinq exigences suivantes sont plus susceptibles d'avoir des problèmes d'administration orale (L'Exact, 2023) Les cinq règles de Lipinski sont :

- Poids moléculaire (PM)  $\leq 500$  Da.
- Coefficients de partage octanol-eau  $-2 \leq (\log P) \leq 5$ .

- Le nombre d'accepteur d'hydrogène  $\leq 10$ .
- Le nombre de donneur d'hydrogène  $\leq 5$ .
- Le nombre de liaisons flexibles « nombre de rotules »  $\leq 5$  (Lipinski *et al.*, 2001).

Le composés suivants : Tingenone, acide Arjunique et Acide Euscafique sont entièrement compatibles avec la règle de Lipinski , cependant il existe des composés qui diffèrent par une condition à savoir : Iguesterin (LogP =5.99), Azar (PM=518.74). D'après ces résultats toutes les molécules sont acceptables selon la règle de Lipinski et elles peuvent être qualifiées de drogue.

---

# *Conclusion*

---

Lors de cette étude, nous avons utilisé l'une des stratégies les plus prometteuses pour accélérer le processus de développement de médicaments ; cette stratégie c'est l'étude (*in silico*) ou l'amarrage moléculaire qui vise à révéler l'interaction entre des ligands et des récepteurs qui sont à l'origine de plusieurs maladies. Dans notre travail, nous avons choisi 14 molécules de type triterpènes et on les a testés pour leur affinité et inhibition de la protéine tyrosine phosphatase 1 B, dans le but de traiter le diabète de type 2. Cette analyse *in silico* a été réalisée par l'exécution de programme autodock vina.

L'application de l'amarrage aléatoire nous a permis de mettre en évidence deux sites (2 et 3) proches de site catalytique de l'enzyme. Le site 3 d'après nos résultats est occupé spécifiquement par la molécule Tingenone, Iguesterin. En analysant leur mode d'action, on a déduit que ces molécules peuvent être des inhibiteurs potentiels de cette enzyme, car les fragments et les acides aminés qui y sont impliqués appartiennent à des boucles et hélices qui correspondent au site catalytique de cette enzyme. Cela laisser supposer que l'activité de cette enzyme soit fortement touchée. Des inhibiteurs déjà connus, qui interagissent avec les sites similaires à ceux de Tingenone, Iguesterin ont montré des modes d'inhibition allostérique vis à vis de cette enzyme. Pour le site 2, il est proche de site catalytique et il s'y fixe l'Acide azarolique, l'Acide arjunique et l'Acide euscafique. Ces derniers ligands présenteraient un effet inhibiteur important sur la protéine PTP1B et peuvent être qualifier d'inhibiteurs potentiels de cette enzyme. Les cinq ligands sont testés de nouveau pour leur affinité au site catalytique de cette enzyme en appliquant un amarrage spécifique autour de site. Ces ligands ont montré des affinités d'énergie de liaison importantes avec l'enzyme. La molécule qui a manifesté l'affinité la plus élevée c'est la molécule tengenone (-8,9).

Après analyse d'ADMET nous n'avons trouvé aucun problème avec les 05 inhibiteurs sélectionnés. Tous les composés bénéficient d'une bonne absorption intestinale (HIA%) et traversent en même temps la barrière intestinale apparente (Caco-2) et nous n'avons pas trouvé de problème quant à la barrière BBB ou leur toxicité.

Comme perspective, il est souhaitable de tester, *in vitro* et *in vivo*, ces molécules bioactives pour leur effet antidiabétique et vérifier l'inhibition de l'enzyme PTP1B par ces molécules.

---

*Références  
bibliographiques*

---

- Alamry, K. A., Khan, A., Aslam, J., Hussein, M. A., & Aslam, R. (2023). Corrosion inhibition of mild steel in hydrochloric acid solution by the expired Ampicillin drug. *Scientific Reports*, 13(1), 6724.
- Abdelsalam, S. S., Korashy, H. M., Zeidan, A., & Agouni, A. (2019). The role of protein tyrosine phosphatase (PTP)-1B in cardiovascular disease and its interplay with insulin resistance. *Biomolecules*, 9(7), 286.
- Adams, P. D., Afonine, P. V., Baskaran, K., Berman, H. M., Berrisford, J., Bricogne, G., ... & Young, J. Y. (2019). Announcing mandatory submission of PDBx/mmCIF format files for crystallographic depositions to the Protein Data Bank (PDB). *Acta Crystallographica Section D: Structural Biology*, 75(4), 451-454.
- Almary & Pidoux, N. (2022). Micronutrition et neuropathies diabétiques: quels effets sur les symptômes et la fonction nerveuse es sujets âgés atteints de diabète de type 2. *L'encéphale*, 45(4), 320-326.
- Behl, T., Gupta, A., Sehgal, A., Albarrati, A., Albratty, M., Meraya, A. M., ... & Bungau, S. (2022). Exploring protein tyrosine phosphatases (PTP) and PTP-1B inhibitors in management of diabetes mellitus. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 153, 113405.
- Bergeron, A. (2017). Caractérisation de l'oxydoréduction de la protéine tyrosine phosphatase 1B dans la signalisation du récepteur à l'EGF.
- Christopher, A., Kraft, E., Olenick, H., Kiesling, R., & Doty, A. (2019). The reliability and validity of the Timed Up and Go as a clinical tool in individuals with and without disabilities across a lifespan: a systematic review: Psychometric. properties of the Timed Up and Go. *Disability and Rehabilitation*, 43(13), 1799-1813.
- Triggle, C. R., Mohammed, I., Bshesh, K., Marei, I., Ye, K., Ding, H., Hill, M. A. (2022). Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases. *Metabolism*, 155223.
- Bai, X., Fan, W., Luo, Y., Liu, Y., Zhang, Y., & Liao, X. (2022). Fast Screening of Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitor from *Salvia miltiorrhiza* Bge by Cell Display-Based Ligand Fishing. *Molecules*, 27(22), 7896.
- Ben Amara, H., Ben Amor, A., & Kaddouri, D. (2022). Evaluation in vitro et in silico de l'action inhibitrice de dérive N-ferrocenylmethyl-3-fluoromethylanilline sur l' $\alpha$ -amylase.
- Butt, S. S., Badshah, Y., Shabbir, M., & Rafiq, M. (2020). Molecular docking using chimera and autodock vina software for nonbioinformaticians. *JMIR Bioinformatics and Biotechnology*.
- Boissonnault, W. G., & Vanwye, W. R. R. (2022). Soins primaires en kinésithérapie. Elsevier Health Sciences.
- Bouaré, I. (2022). Plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel du diabète, sources de molécules antidiabétiques comme la metformine issue de galéga officinalis L. Fabaceae (Doctoral dissertation, USTTB).
- Chen, X., Gan, Q., Feng, C., Liu, X., & Zhang, Q. (2018). Virtual screening of novel and selective inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B over T-cell protein tyrosine

phosphatase using a bidentate inhibition strategy. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 58(4), 837-847.

Choy, M. S., Li, Y., Machado, L. E., Kunze, M. B., Connors, C. R., Wei, X., ... & Peti, W. (2017). Conformational rigidity and protein dynamics at distinct timescales regulate PTP1B activity and allostery. *Molecular cell*, 65(4), 644-658.

Camara, O. T. (2023). Aspects épidémio-cliniques de la rétinopathie diabétique au CSRéf de la CV du district de Bamako du 1er janvier au 31 août 2022 (Doctoral dissertation, USTTB), P10.

Cassel, R. (2014). Glucolipotoxicité dans les cellules bêta pancréatiques (Doctoral dissertation, Université Claude Bernard-Lyon I), p15.

Di Giuseppe, G., Ciccarelli, G., Soldovieri, L., Capece, U., Cefalo, C. M., Moffa, S., ... & Mezza, T. (2023). First-phase insulin secretion: can its evaluation direct therapeutic approaches?. *Trends in Endocrinology & Metabolism*.

Djamilatou, Z. S., Djibo, A. K., & Seini, B. S. S. H. (2021). Screening phytochimique, dosage des polyphénols et détermination de l'activité antioxydante de deux plantes antihypertensives du Niger. *European Scientific Journal ESJ*, 17(17), 335-349.

Eude, C., Boudin, G., Ybert, C., Despres, N., & Artigues, N. (2015). Hypoglycémies et hyperlactatémie dans un contexte de lymphome non Hodgkinien: l'effet Warburg. *La Revue de Médecine Interne*, 36, A137-A138.

Fery, F., & Paquot, N. (2021). Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Revue Médicale de Liège*, 60(5-6).

Fischer, K. L., Jaffredo, M., Lang, J., & Raoux, M. (2021). Cellules  $\alpha$  et  $\beta$  du pancréas-Meilleures ennemies ou partenaires pour la vie médecine/sciences, 37(8-9), 752-758.

Figueiredo, A., Leal, E. C., & Carvalho, E. (2020). Protein tyrosine phosphatase 1B inhibition as a potential therapeutic target for chronic wounds in diabetes. *Pharmacological Research*, 159, 104977.

Florence, M. K., Guy, N., Musa, J. A., Sandra, N. N., Anastase, D., & Eugène, S. (2022). Prevalence and determinants of fasting hyperglycemia in a group of 111 young competitive athletes in Cameroon: a cross-sectional study. *HEALTH SCIENCES AND DISEASE*, 23(7).

Gao, Q. H., Wu, C. S., & Wang, M. (2013). The jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.) fruit: a review of current knowledge of fruit composition and health benefits. *Journal of agricultural and food*.

Gashi, D., Pidoux, N. (2021). Micronutrition et neuropathies diabétiques: quels effets sur les symptômes et la fonction nerveuse es sujets âgés atteints de diabète de type 2. *encéphale*, 45(4), 320-326.

Gong, D. (2023). Quantum chemistry simulation of commonly used chemical drugs in COVID-19.

Haeusler, R. A., McGraw, T. E., & Accili, D. (2018). Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. *Nature reviews Molecular cell biology*, 19(1), 31-44.

- Hatting, M., Tavares, C. D., Sharabi, K., Rines, A. K., & Puigserver, P. (2018). Insulin regulation of gluconeogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1411(1), 21-35.
- Hongdusit, A., & Fox, J. M. (2021). Optogenetic analysis of allosteric control in protein tyrosine phosphatases. *Biochemistry*, 60(4), 254-258.
- Han, Y., Zhang, J., Hu, C. Q., Zhang, X., Ma, B., & Zhang, P. (2019). In silico ADME and toxicity prediction of ceftazidime and its impurities. *Frontiers in pharmacology*, 10, 434.
- Jose, S., Gupta, M., Sharma, U., Quintero-Saumeth, J., & Dwivedi, M. (2022). Potential of phytochemicals from *Brassica oleracea* targeting S2-domain of SARS-CoV-2 spike glycoproteins: Structural and molecular insights. *Journal of Molecular Structure*, 1254, 132369.
- Kumar, A., Rana, D., Rana, R., & Bhatia, R. (2020). Protein tyrosine phosphatase (PTP1B): a promising drug target against life-threatening ailments. *Current Molecular Pharmacology*, 13(1), 17-30.
- Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., ... & Bolton, E. E. (2019). PubChem 2019 update: improved access to chemical data. *Nucleic acids research*, 47(D1), D1102-D1109.
- Kunwittaya, S., Nantasenamat, C., Treeratanapiboon, L., Srisarin, A., Isarankura-Nayudhya, C., & Prachayasittikul, V. (2013). Influence of logBB cut-off on the prediction of blood-brain barrier permeability. *Biomed Appl Technol J*, 1, 16-34.
- Lian, K., Feng, H., Liu, S., Wang, K., Liu, Q., Deng, L., ... & Liu, G. (2022). Insulin quantification towards early diagnosis of prediabetes/diabetes. *Biosensors and Bioelectronics*, 114029.
- Liu, R., Mathieu, C., Berthelet, J., Zhang, W., Dupret, J. M., & Rodrigues Lima, F. (2022). Human Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B): From Structure to Clinical Inhibitor Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(13), 7027.
- Liu, Z., Gao, H., Zhao, Z., Huang, M., Wang, S., & Zhan, J. (2023). Status of research on natural protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors as potential antidiabetic agents: Update. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 157, 113990.
- Lea, T. (2015). Caco-2 cell line. *The Impact of Food Bioactives on Health: in vitro and ex vivo models*, 103-111.
- Lagorce, D., Bouslama, L., Becot, J., Miteva, M. A., & Villoutreix, B. O. (2017). FAF-Drugs4: free ADME-tox filtering computations for chemical biology and early stages drug discovery. *Bioinformatics*, 33(22), 3658-3660
- Louvel, J., Carvalho, J. F., Yu, Z., Soethoudt, M., Lenselink, E. B., Klaasse, E., ... & IJzerman, A. P. (2013). Removal of human ether-à-go-go related gene (hERG) K<sup>+</sup> channel affinity through rigidity: a case of clofilium analogues. *Journal of Medicinal Chemistry*, 56(23), 9427-9440.

- Louis Chen, X., Zhang, B., Odunmbaku, G. O., Ou, Z., Guo, B., ... & Sun, K. (2017). Simultaneous interfacial modification and crystallization control by biguanide hydrochloride for stable perovskite solar cells with PCE of 24.4%. *Advanced Materials*, 34(8), 2106118.
- Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings IPII of original article: S0169-409X(96)00423-1. The article was originally published in *Advanced Drug Delivery Reviews* 23 (1997) 3–25. 1. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2001 Mar;46(1-3):3–26.
- L'Exact, M. (2023). Étude de la relation structure-perméabilité de macrocycles semi-peptidiques au-delà de la règle des 5 de Lipinski (Doctoral dissertation, Université Laval).
- Mackenzie, R. W., & Elliott, B. T. (2014). Akt/PKB activation and insulin signaling: a novel insulin signaling pathway in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 55-64.
- Mabkhot, Y. N., Alatibi, F., El-Sayed, N. N. E., Al-Showiman, S., Kheder, N. A., Wadood, A., ... & Hadda, T. B. (2016). Antimicrobial activity of some novel armed thiophene derivatives and petra/osiris/molinspiration (POM) analyses. *Molecules*, 21(2), 222.
- Maccari, R., & Ottanà, R. (2023). Can Allosteric Be a Key Strategy for Targeting PTP1B in Drug Discovery A Lesson from Trodusquemine. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11), 9621.
- Marchard Turki, M., Zitoun, I., Sellami, R., Baati, I., & Masmoudi, J. (2016). Dépression et stratégies de coping chez sujets âgés atteints de diabète de type 2.
- Mayer, S., & Halimi, S. (2019). Nouveaux traitements du diabète de type 2 et rétinopathie diabétique. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 16(8), 713-722.
- Mendjhi, Z. F., Chadi E., & Khaneuf M. (2022) Etude floristique et ethnobotanique des plantes médicinales utilisées pour le traitement de diabète dans la région de M'sila (Algérie).
- Michel, P., Brudon, A., Pomey, M. P., Durieu, I., Baille, N., Schott, A. M., ... & Haesebaert, J. (2020). Approche terminologique de l'engagement des patients: point de vue d'un établissement de santé français. *Revue Epidemiologie Et De Sante Publique*, 68(1), 51-56.
- NASRY, A., & MOUICI, S. (2022). Extraction de l'huile essentielle d'une plante médicinale locale (Doctoral dissertation, université akli mohand oulhadj-bouira)
- Norton, L., Shannon, C., Gastaldelli, A., & DeFronzo, R. A. (2022). Insulin: The master regulator of glucose metabolism. *Metabolism*, 155142.
- Nishinarizki, V., Hardianto, A., Gaffar, S., Muchtaridi, M., & Herlina, T. (2023). Virtual screening campaigns and ADMET evaluation to unlock the potency of flavonoids from Erythrina as 3CLpro SARS-COV-2 inhibitors. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 13(2), 078-088.
- Obolskiy, D., Pischel, I., Feistel, B., Glotov, N., & Heinrich, M. (2011). *Artemisia dracunculus* L.(tarragon): a critical review of its traditional use, chemical composition, pharmacology, and safety. *Journal of agricultural and food chemistry*, 59(21), 11367-11384.

- Pérez-Esquivel, A., Montaña-Cruz, Y., Rivero-Cruz, I., ... & Mata, R. (2022). Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activity of compounds from *Justicia spicigera* (Acanthaceae). *Phytochemistry*, 203, 113410.
- Pallarés, N., Barba, F. J., Berrada, H., Tolosa, J., & Ferrer, E. (2020). Pulsed Electric Fields (PEF) to mitigate emerging mycotoxins in juices and smoothies. *Applied Sciences*, 10(19), 6989.
- Reach, G. (2019). Peur ou indifférence : psychopathologie de l'hypoglycémie. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 13(3), 296-299.
- Rocha, S., Lucas, M., Silva, V. L., Gomes, P. M., Silva, A. M., Araújo, A. N., ... & Freitas, M. (2021). Pyrazoles as novel protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitors: An in vitro and in silico study. *International Journal of Biological Macromolecules*, 181, 1171-1182.
- Rahman, M. S., Hossain, K. S., Das, S., Kundu, S., Adegoke, E. O., Rahman, M. A., ... & Pang, M. G. (2021). Role of insulin in health and disease: an update. *International journal of molecular sciences*, 22(12), 6403.
- Rabhi, M Neffati, B Baldan, A Ranieri, B Marzouk *Industrial Crops and Products* 30 (3), 338-343,2016.
- Rao, C. M. P., Silakabattini, K., Narapusetty, N., Marabathuni, V. J. P., Thejomoorthy, K., Rajeswari, T., & Sabitha, Y. (2023). Insights from the molecular docking and simulation analysis of P38 MAPK phytochemical inhibitor complexes. *Bioinformation*,
- Saltiel, A. R. (2021). Insulin signaling in health and disease. *The Journal of clinical investigation*, 131(1).
- Shinde, R. N., Kumar, G. S., Eqbal, S., & Sobhia, M. E. (2018). Screening and identification of potential PTP1B allosteric inhibitors using in silico and in vitro approaches. *PloS one*, 13(6), e0199020.
- SarathKumar, B., & Lakshmi, B. S. (2019). In silico investigations on the binding efficacy and allosteric mechanism of six different natural product compounds towards PTP1B inhibition through docking and molecular dynamics simulations. *Journal of molecular modeling*, 25, 1-17.
- Soudani, W., Bouachrine, M., Zaki, H., & Hadjadj-Aould, F. Z. (2022). Docking moléculaire de 2-chloroéthylnitrososulfamides à potentiel anticancéreux cytotoxique alkylant. *RHAZES: Green and Applied Chemistry*, 15, 24-26.
- Teng, H., Yuan, B., Gothai, S., Arulselvan, P., Song, X., & Chen, L. (2018). Dietary triterpenes in the treatment of type 2 diabetes: To date. *Trends in Food Science & Technology*, 72, 34-44.
- Thareja, S., Aggarwal, S., Bhardwaj, T. R., & Kumar, M. (2012). Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors: a molecular level legitimate approach for the management of diabetes mellitus. *Medicinal research reviews*, 32(3), 459-517.
- Talha Schlienger, J. L. (2020). *Manuel de nutrition pour le patient diabétique : + Fiches repas téléchargeables*. Elsevier Health Sciences.

- Tokarz, V. L., MacDonald, P. E., & Klip, A. (2018). The cell biology of systemic insulin function. *Journal of Cell Biology*, 217(7), 2273-2289.
- Triggle, C. R., Mohammed, I., Bshesh, K., Marei, I., Ye, K., Ding, H., ... & Hill, M. A. (2022). Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases. *Metabolism*, 155223.
- Traoré, A. (2016). *Plantes insecticides et inhibition de l'acétylcholinestérase* (Doctoral dissertation, USTTB).
- Vallon, V., & Verma, S. (2021). Effects of SGLT2 inhibitors on kidney and cardiovascular function. *Annual review of physiology*, 83, 503-528.
- Vinarov, Z., Abdallah, M., Agundez, J. A., Allegaert, K., Basit, A. W., Braeckmans, M., ... & Augustijns, P. (2021). Impact of gastrointestinal tract variability on oral drug absorption and pharmacokinetics: An UNGAP review. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 162, 105812.
- Wang, G. S., Hoyte, C. (2019). Review of biguanide (metformin) toxicity. *Journal of intensive care medicine*, 34(11-12), 863-876.
- Wiesmann, C., Barr, K. J., Kung, J., Zhu, J., Erlanson, D. A., Shen, W., ... & Hansen, S. K. (2004). Allosteric inhibition of protein tyrosine phosphatase 1B. *Nature structural & molecular biology*, 11(8), 730-737.
- Xiong, G., Wu, Z., Yi, J., Fu, L., Yang, Z., Hsieh, C., ... & Cao, D. (2021). ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. *Nucleic Acids Research*, 49(W1), W5-W14.
- Zhang, X., Jiang, H., Li, W., Wang, J., & Cheng, M. (2017). Computational insight into protein tyrosine phosphatase 1b inhibition: a case study of the combined ligand-and structure-based approach. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2017.
- Zhao, M., Ma, J., Li, M., Zhang, Y., Jiang, B., Zhao, X., ... & Qin, S. (2021). Cytochrome P450 enzymes and drug metabolism in humans. *International journal of molecular sciences*, 22(23), 12808.
- Zhang, J., Chen, B., Liang, J., Han, J., Zhou, L., Zhao, R., ... & Dai, H. (2020). Lanostane triterpenoids with PTP1B inhibitory and glucose-uptake stimulatory activities from mushroom *Fomitopsis pinicola* collected in North America. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68(37), 10036-10049.