



Université Mohamed Khider de Biskra  
Faculté des sciences exactes et sciences de la nature et de la vie  
Département des sciences de la nature et de la vie  
Sciences biologiques

Référence ..... / 2024

# MÉMOIRE DE MASTER

Spécialité : Biochimie Appliquée

---

Présentées et soutenues par :

**MAILBI Nadjat MERZOUK Meriem**

Le : mercredi 26 juin 2024

## Identification de nouveaux inhibiteurs de SGLT2 pour le traitement du diabète de type 2

---

**Jury :**

Mlle. TRABSA Hayat	MCA	Université de Biskra	Président
Mr. REBAI Redouane	MCA	Université de Biskra	Rapporteur
Dr. KHERROUR Warda	MAB	Université de Biskra	Examineur

Année universitaire : 2023-2024

## **Remerciements**

*Tout d'abord, nous tenons à exprimer notre gratitude envers **Allah**, le tout-puissant, pour nous avoir donné la santé, le courage, la volonté et la patience à achever ce travail.*

*Notre mémoire est bientôt terminée après un long parcours. Nous tenons à remercier chaleureusement tous ceux qui nous ont aidés à réaliser ce modeste travail.*

*Nous souhaitons à remercier spécialement notre encadreur **REBAI Redouane**, pour son soutien constant, ses conseils précieux, sa patience infinie, et sa disponibilité tout au long de ce travail.*

*Nous désirons aussi remercier les membres de jury, qui ont consacré leur temps pour évaluer notre mémoire.*

# Dédicace

*Je dédie ce travail*

À mes parents, qui ont été mes plus grands soutiens. Votre amour, votre tendresse et votre confiance en moi m'ont donné la force de devenir la personne que je suis aujourd'hui. Merci infiniment, je vous aime plus que tout au monde

*À mes sœurs, **Safia ; Chahrazed** et leurs enfants **Ranim ; Takwa ; Emran** ; mes frères **Mohammed ; Mustapha ; Salah Eddin** et sa femme **Soria** et leur fils **Hodaifa** qui ont été mes partenaires de vie votre soutien inconditionnel m'a permis de surmonter les moments difficiles. Merci pour tous.*

*À ma très cher amie **Hadjer** merci pour votre soutien, amour, encouragement et ton aide dans toutes petites grandes choses, les moments inoubliables.*

*À ma belle mère et beau père ; mes belles sœurs **Siham ; Asmaa, Khadidja ; Zahra** et leurs enfants ; et mes beaux frères Merci pour votre soutien*

*À mon binôme **Nadjet**, mon amie et mon partenaire de travail et de stress, merci pour tous les efforts que nous avons déployés ensemble*

*À mon mari merci pour votre soutien et votre amour tu as ma force lors que j'étais. Faible et a mon boss mon ange mon âme mon cœur **Ahmed laïth** mon p'tit fils que dieu te protège pour moi*

## Meriem

*Et c'est votre réussite. Je suis là grâce à votre travail acharné, Père, et grâce à vos prières, Mère\*\*\*.*

*Louange à Dieu, qui m'a permis d'atteindre ce stade après des années d'études et de fatigue, et par la grâce de Dieu Tout-Puissant et sa grâce sur moi, j'ai atteint ce qui était auparavant un rêve.*

*J'ai l'honneur de consacrer ce travail à :*

*À la personne la plus précieuse qui existe, ma mère bien-aimée (Mailbi Fatiha), la raison de mon succès et la source de mon inspiration sans vous, je ne serais pas arrivée ici Merci pour vos sacrifices. Moi, puisses-tu toujours me donner une couronne sur la tête et que Dieu prolonge ta vie.*

*À mon cher père (Mailbi Zayan), qui a été mon soutien et ma motivation pour terminer mon chemin. Toutes les expressions de gratitude ne sont pas à la hauteur de vos efforts pour moi, je vous remercie pour votre confiance, vos encouragements et vos conseils. A toujours été une épaule sur laquelle m'appuyer tout au long de ma vie.*

*A mes frères (Rachid, Rabeh, Murad) et à mes sœurs (Saeeda, Razika, et ma petite Marwa), merci et mille mercis à vous pour votre soutien à mon égard. Vous avez toujours été mon soutien et ma force lorsque j'étais. Faible.*

*A ma chère grand-mère, source d'affection, que Dieu prolonge ta vie. A mon oncle (Mailbi Abdel Rahman) et à la fille de mon oncle maternel (Mailbi Rabia). Merci pour votre confiance en moi et vos encouragements à mon égard. .*

*À ma chère amie (Maryam Marzouk), qui a partagé avec moi tous les bons et mauvais moments, a coopéré avec moi pour mener à bien ce travail et a surmonté toutes les difficultés avec moi. Merci pour tout.*

*A tous mes amis du collège avec qui j'ai passé de merveilleux moments, merci pour ces journées inoubliables... Je vous aime.*

*Nadjet*

# Table des matières

Remerciements .....	
Dédicace .....	
Table des matières .....	
Liste des Tableaux .....	I
Liste des Figures .....	II
Liste des abréviations.....	III
Introduction .....	1

## Partie Bibliographique

### Chapitre 1 Le diabète type 2

1.1. Définition .....	3
1.2. Critères de diagnostique .....	3
1.3. Physiopathologie .....	3
1.4. Complication .....	4
1.4.1. Les maladies cardiovasculaires .....	4
1.4.2. La neuropathie diabétique .....	4
1.4.3. Néphropathie diabétique.....	4
1.4.4. La rétinopathie diabétique .....	4
1.4.5. Cancers .....	4
1.5. Traitement.....	5
1.5.1. Traitements non pharmacologiques .....	5
1.5.2. Traitements pharmacologiques.....	5

### Chapitre 2 SGLT2 Inhibiteurs Et Docking Moléculaire

2.1. Inhibiteurs de SGLT2 .....	7
2.1.1. Généralités sur la protéine .....	7
2.1.2. Modélisation moléculaire de la protéine SGLT2.....	7
2.1.3. Mécanisme d'action des inhibiteurs du SGLT2 .....	7
2.1.4. Les inhibiteurs du SGLT2 et leur régulation positive en diabétologie .....	8
2.2. Définition de docking .....	8
2.2.1. Les types de docking .....	8
2.2.1.1. Le docking semi-flexible .....	8
2.2.1.2. Le docking flexible .....	8

2.2.1.3. Le docking rigide .....	8
2.2.2. Etapes de docking .....	9
2.2.2.1. Le Docking.....	9
2.2.2.2. Le scoring.....	9
2.2.3. Evaluation des méthodes de criblage virtuel .....	9
2.2.4. Les algorithmes d'échantillonnage .....	9
2.2.4.1. Algorithme systématique .....	9
2.2.4.2. Algorithme stochastique.....	10

## **Partie Expérimentale**

### **Chapitre 3 Matériel et Méthodes**

3.1. Matériel .....	11
3.1.1. Micro-ordinateurs .....	11
3.1.2. Les bases de données.....	11
3.1.3. Les logiciels.....	13
3.2. Méthodes .....	14
AA :acides amines .....	15
4.2.2. Préparation des ligands.....	15
3.2.3. Calcul des grilles de potentiel.....	15
3.2.4. Identification des interactions.....	15
3.2.5. Évaluation des propriétés ADME .....	15
3.2.5.1. Règles des cinq de Lipinski.....	16
3.2.5.2. La règle de Veber.....	16

### **Chapitre 4 Résultats Et Discussion**

4.1. Résultats de docking moléculaire.....	17
4.2. Visualisation des interactions .....	17
4.3. Discussion générale.....	24
4.4. Analyse <i>in silico</i> des paramètres de biodisponibilité et d'ADME des inhibiteurs de SGLT2.....	24
<b>Conclusion et Perspective .....</b>	<b>27</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>28</b>
<b>Résumé .....</b>	<b>.....</b>

# Liste des Tableaux

<b>Tableau 1.</b> Critères de diagnostique diabetes type 2 .....	3
<b>Tableau 2.</b> Caractéristiques de la SGLT2( 7VSI) .....	15
<b>Tableau 3.</b> Score de docking moléculaire .....	17
<b>Tableau 4 .</b> Profile pharmacocinétique de 5 molécules étudiées .....	24
<b>Tableau 5.</b> Propriétés physico-chimiques des 5 molécules.....	25

# Liste des Figures

<b>Figure 1.</b> représente différents complications de diabète type 2 .....	5
<b>Figure 2.</b> La structure 3D de SGLT 2.....	7
<b>Figure 3.</b> Interface de la banque de données PDB.....	11
<b>Figure 4.</b> Interface de PubChem.....	12
<b>Figure 5.</b> Interface de SuisseADME.....	12
<b>Figure 6.</b> Structure 3D de la protéine SGLT2 téléchargée à partir de PDB (Id : 7VSI).....	14
<b>Figure 7.</b> structure 3D du récepteur .....	14
<b>Figure 8.</b> Visualisation des interactions intermoléculaires dans le complexe 7VSI- Sulfuretin .....	18
<b>Figure 9.</b> Visualisation des interactions intermoléculaires dans le complexe 7VSI –Sakuranetin .....	19
<b>Figure 10.</b> Visualisation des interactions intermoléculaires dans le complexe 7VSI – Tiliroside .....	20
<b>Figure 11.</b> Visualisation des interactions intermoléculaires dans le complexe 7VSI – Norlichexanthone .....	21
<b>Figure 12.</b> Visualisation des interactions intermoléculaires dans le complexe 7VSI –3',5'-Diprenylgenistein .....	22
<b>Figure 13.</b> Visualisation des interactions intermoléculaires dans le complexe 7VSI – empagliflozin (molécule de référence).....	23

## Liste des abréviations

**DL50** : Les doses létales médianes connues.

**DS** : Discovery Studio Visualiser.

**DT2** : Le diabète de type 2.

**FDA** : L'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux.

**LDL** : Lipoprotéines de basse densité.

**Log P** : Lipophilicité.

**PDB** : La protéine Data Bank.

**SGLT** : Lesco-transporteurs sodium-glucose.

**TPSA** : La surface polaire topologique.

**ADME** : absorption, distribution, métabolisme ; élimination

**DPP-4**:dipeptidyl-peptidase 4

**GLP-1**: *Glucagon-Like Peptide-1*

: Hémoglobine glyquée

**Ala** :Alanine

**Arg** : Arginine

**Asn**: Asparagine

**Asp**:Aspartate

**Glu**:glutamate

**Gly**:Glycine

**His**: Histidine

**Lys** : Lysine

**Phe** : Phényle

**Trp** : Tryptophane

**Tyr** : Tyrosine

**Ser** : Serine

**Ile** : Isoleucine

**Cys** : Cystéine

**Leu** : Leucine

**Gln** : Glutamine

**Thr** : Thréonine

**Val** : Valine

# **Introduction**

## Introduction

Le diabète type 2 est la maladie la plus répandue dans le monde. Dans ce type de diabète, le pancréas peut toujours produire de l'insuline, mais sa qualité est médiocre, ce qui entraîne une élévation des taux de glucose dans le sang. Les patients atteints de ce type de diabète n'ont généralement pas besoin d'injections supplémentaires d'insuline, mais ils nécessitent des médicaments pour améliorer la fonction de l'insuline, réduire le glucose, améliorer le traitement du sucre dans le foie et bénéficier de plusieurs autres traitements de soutien. Le diabète de type 2 peut entraîner de graves complications au niveau des petits et grands vaisseaux sanguins, telles que l'athérosclérose, les accidents vasculaires cérébraux, la néphropathie, la rétinopathie et la neuropathie (**Łukasiewicz *et al.*, 2022**).

Les co-transporteurs sodium glucose (SGLT) sont des protéines cruciales pour l'absorption du glucose à travers les membranes cellulaires apicales. SGLT1 est responsable de la majeure partie de l'absorption de glucose dépendante du sodium dans l'intestin grêle, tandis que SGLT2 représente plus de 90% de la réabsorption du glucose à partir de l'ultra filtrat glomérulaire dans le rein (**Poulsen *et al.*, 2015**).

Les inhibiteurs des co-transporteurs sodium-glucose 2 (SGLT2) sont des agents anti hyperglycémiques agissant sur les protéines SGLT2 en empêchant la réabsorption du glucose filtré par les tubules rénaux. L'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) a actuellement approuvé quatre de ces médicaments pour une utilisation chez les adultes : la canagliflozine, la dapagliflozine, l'empagliflozine et l'ertugliflozine. Les indications spécifiques d'utilisation varient pour chaque agent, mais tous sont destinés aux adultes atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique (**Padda *et al.*, 2022**). Néanmoins, ce type les inhibiteurs du SGLT2 augmentent le risque de cancer, ainsi que d'amputations des jambes et des pieds, de lésions rénales aiguës et d'autres complications (**Pelletier *et al.*, 2021 ; Kong *et al.*, 2023**).

Avec l'avancement de l'outil informatique et l'élaboration des structures en 3D des différentes cibles thérapeutiques la bio-informatique, particulièrement la modélisation par docking moléculaire s'est rapidement intégrée dans le domaine de la recherche de nouveaux médicaments.

Ce travail vise à identifier à partir des composés naturels de nouveaux inhibiteurs du SGLT2, en utilisant le docking moléculaire pour mieux comprendre les interactions protéine-inhibiteurs.

**Partie**  
**Bibliographique**

# **Chapitre 1**

## **Le diabète type 2**

### 1.1. Définition

Le diabète de type 2 est le type de diabète le plus courant. (FID, 2019), représentant 90 % des cas, ce qui en fait une épidémie mondiale (Reed et al., 2021). Dans le diabète de type 2, la résistance à l'insuline des cellules entraîne une glycémie élevée, ce qui aggrave le diabète. Pour cette raison, ce type est appelé « diabète non insulino-dépendant ». (Yazdanpanahet al., 2017 ; Petersen et al., 2023). Cette maladie survient en raison d'un manque d'insuline ou de la résistance de l'organisme à celle-ci (Breyton, 2020). Troubles sanguins petits et importants, tels que l'athérosclérose, les accidents vasculaires cérébraux, la néphropathie, la rétinopathie et la neuropathie (Łukasiewicz et al., 2022). Le diabète débute progressivement et contribue à son apparition par le surpoids, la sédentarité, l'âge et les antécédents familiaux (Belkan, 2017 ; Lipsombiet al., 2018).

### 1.2. Critères de diagnostique

Le diabète de type 2 est courant et doit être envisagé lorsque les patients présentent des symptômes suggestifs (par exemple, polyurie ou polydipsie), des signes (par exemple, acanthosis nigricans) ou des complications de la maladie (par exemple, rétinopathie) (Vijan, 2015).

**Tableau 1.** Critères de diagnostique diabète type 2. **Vijan, S. (2010).**

Diagnostique	Niveau d'hémoglobine A1c	, % Glucose plasmatique à jeun +	
		mmole/L	mg/dL
Prédiabète	6,0 à 6,4	5,55 à	100 à
		6,94	125
Diabète	≥ 6,5	≥7,0	≥126

### 1.3. Physiopathologie

Le diabète se développe progressivement sur de nombreuses années en 3 étapes : l'insulino-résistance (aggravée par un excès de tissu adipeux en cas de prise de poids et d'obésité, ce qui rend les cellules du corps résistantes à l'insuline), l'hyperinsulinisme (le corps tente de s'adapter en augmentant la production d'insuline), et l'insulino-déficience qui survient après plusieurs années (généralement 10 à 20 ans), lorsque le pancréas est épuisé et ne peut plus sécréter d'insuline (Barthe, 2016).

## **1.4. Complication**

Les personnes souffrant de diabète de type 2 sont exposées à un large éventail de complications graves, notamment des maladies cardiovasculaires et rénales et un risque plus élevé de développer certains cancers.

### **1.4.1. Les maladies cardiovasculaires**

Les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de décès dans le diabète de type 2, car le stress oxydatif joue un rôle important dans l'athérosclérose et la détérioration de la santé cardiaque (Chaturvedi, 2007) La prévention des maladies cardiovasculaires comprend l'utilisation de médicaments complexes tels que les antihypertenseurs, les réducteurs d'acide, et aspirine à faible dose (Vigersky, 2011).

### **1.4.2. La neuropathie diabétique**

La neuropathie diabétique peut provoquer des ulcères du pied, des amputations, des plaies cutanées qui ne guérissent pas et l'impuissance (Sanghera et al., 2012). Les troubles neurologiques augmentent le risque d'ulcères et de lésions cutanées, ainsi que le risque d'infections cutanées et osseuses telles que la cellulite et la cellulite. Ostéomyélite. Et gangrène.(Vigersky, 2011).

### **1.4.3. Néphropathie diabétique**

Les lésions rénales dues au diabète se manifestent par de petites quantités de protéines dans l'urine et nécessitent des tests spéciaux pour une détection précoce. Le manque de sensibilisation à ce problème peut conduire à l'ignorer et à empêcher les complications rénales (Vigersky, 2011).

### **1.4.4. La rétinopathie diabétique**

Une glycémie élevée entraîne la destruction des petits vaisseaux sanguins de la rétine, ce qui représente un signe précoce de diabète (Fonget al., 2004).

### **1.4.5. Cancers**

Les diabétiques courent un double risque de développer certains types de cancer, comme celui du côlon, du foie, de la vessie, du sein et du rein, en raison de l'âge avancé, de l'obésité et d'un mode de vie malsain (Giovannucci et al., 2010). Mais peut augmenter le risque. Le cancer provoque une croissance accélérée du côlon (Schoenet al., 2005).

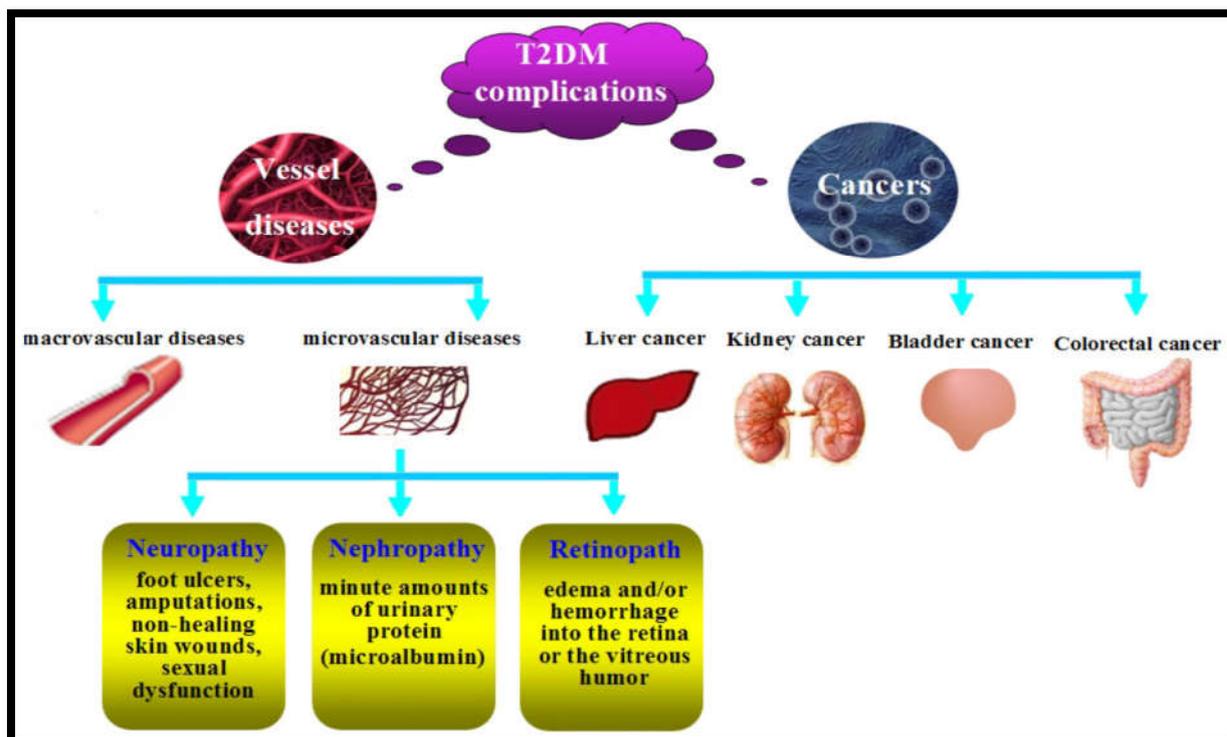


Figure 1. Les différentes complications de diabète type 2. (Yanling *et al.*, 2014)

## 1.5. Traitement

### 1.5.1. Traitements non pharmacologiques

Le traitement non pharmacologique du DT2 peut avoir des effets positifs sur le contrôle de la glycémie à travers : des mesures diététiques et l'activité physique.

### 1.5.2. Traitements pharmacologiques

A-1 Antidiabétiques oraux.

A-1-1 Sensibilisants à l'insuline.

a. Biguanides : Il améliore l'efficacité de l'insuline et réduit la glycémie (Vidal, 2021) et son seul représentant est la metformine (Valentine, 2020).

b. Médicaments qui stimulent la sécrétion d'insuline : Sulfonylurées, leur action prolongée, peuvent provoquer une hypoglycémie et une prise de poids (Vidal, 2021). - Glinides : action courte, agissant après avoir mangé (Vatier et Bourcigaux, 2023).

c. \*Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (tels que l'acarbose) : Réduit l'absorption des sucres dans l'intestin (Tsunoda *et al.*, 2022).

d. Médicaments qui agissent grâce aux incrétines : Inhibiteurs de la DPP-4 : Augmentent la sécrétion d'insuline après avoir mangé. –

e Analogues du GLP-1 : Augmente la sécrétion d'insuline, réduit le glucagon, ralentit la vidange gastrique (**Diaga, 2020**).

f. Inhibiteurs du SGLT2 : Empêche la réabsorption du glucose au niveau des reins, ce qui favorise son élimination dans les urines.

g. Insulinothérapie : Il est utilisé lorsque les traitements oraux sont insuffisants (**Vidal, 2021**).

# **Chapitre 2**

## **SGLT2 Inhibiteurs Et**

### **Docking Moléculaire**

## 2.1. Inhibiteurs de SGLT2

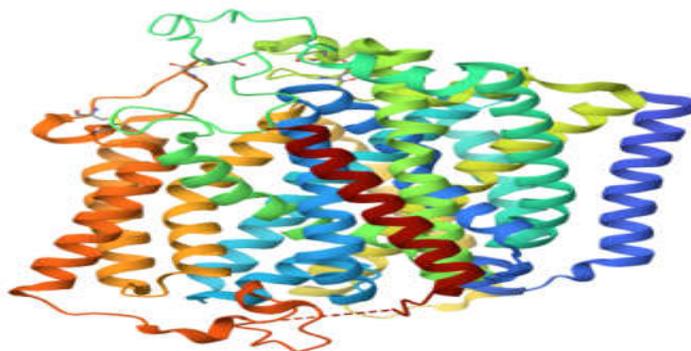
### 2.1.1. Généralités sur la protéine

La protéine SGLT2, codée par le gène *Scl5a2*, est exclusivement présente dans les reins, en particulier dans le segment S1 des tubules proximaux, où environ 90 % du glucose rénal est réabsorbé (MadaanetColl., 2016. Les inhibiteurs du SGLT2 sont de nouveaux médicaments de type 2 diabète, l'amélioration des fonctions de la mémoire métabolique réduit l'athérosclérose, les crises cardiaques et la mortalité, et ralentit la progression de la maladie rénale chronique (Gronda et al., 2021 ; Napoliet al., 2021, les inhibiteurs du SGLT2 ont été classés comme agents antidiabétiques car ils). Empêcher l'absorption du glucose dans les reins, mais il a été démontré plus tard qu'il présente également des avantages cardioprotecteurs (Gronda et al., 2020 ; Lopaschuk et Verma2020 ; Packer 2020c).

### 2.1.2. Modélisation moléculaire de la protéine SGLT2

La structure de séquence SGLT2 de la base de données NCBI (NP\_003032.1) a été utilisée pour la prédiction de structure 3D à l'aide du module d'homologie EasyModeller, car aucune structure 3D de SGLT2 auparavant disponible pour *Homo sapiens* (Kuntalet al., 2010).

Améliorée en réduisant l'optimisation de la chaîne latérale et de la boucle, et la structure optimisée a été soumise au serveur PDBsum de la Protein Data Bank (PDB). (Laskowski et al., 2018), pour valider la structure du modèle.



**Figure 2.** La structure 3D de SGLT 2.

### 2.1.3. Mécanisme d'action des inhibiteurs du SGLT2

Les inhibiteurs du SGLT2 bloquent sélectivement le SGLT2 (van Bommet al. 2017). Les transporteurs SGLT2 dans le tubule contourné proximal du rein réabsorbent environ 90 % du glucose du plasma, et leur inhibition augmente l'excrétion urinaire du glucose et réduit sa réabsorption par le rein (Hummel et al., 2011). Les inhibiteurs du SGLT2 agissent en bloquant l'absorption du glucose dans les reins, réduisant ainsi la stimulation de la cellule bêta

pancréatique et réduisant le risque d'hypoglycémie de manière indépendante de l'insuline (Naucketal., 2014). L'inhibition du SGLT2 contribue à réduire l'albuminurie, à la perte de poids, à améliorer le métabolisme des lipides, à augmenter les taux d'hémoglobine, à améliorer la fonction mitochondriale et à réduire l'inflammation et la demande en oxygène (Fonseca-Correa et al., 2021 ).

#### **2.1.4. Les inhibiteurs du SGLT2 et leur régulation positive en diabétologie**

La canagliflozine, l'empagliflozine et la dapagliflozine sont des traitements contre le diabète de type 2 qui abaissent la glycémie et le poids, et améliorent les taux d'HbA1c tout en offrant une protection contre la néphropathie diabétique et l'athérosclérose (Bakris et al., 2009 ; Liuet al., 2012). L'empagliflozine réduit le risque. De l'hypoglycémie de 90 % et contribue à une réduction de poids d'environ 4,5kg par rapport au glimépiride (Ridderstråleet al., 2014). Wilding et al., 2012 ; Rosenstock et al., 2014 ; Nealet et al., 2015).

### **2.2. Définition de docking**

Le docking moléculaire ou (l'amarrage moléculaire) est une méthode de modélisation combiner deux molécules ou plus en même temps (**site web 1**).

Le rôle principal de cette technique est étudié puis prédire les interactions probables entre des ligands (substrat, activateur ou inhibiteur) et les acides aminés composant la structure de récepteur (protéine) (**Bouchagra, 2018**).

#### **2.2.1. Les types de docking**

##### **2.2.1.1. Le docking semi-flexible**

Où seule la flexibilité du ligand est traitée, le récepteur restant rigide. Ce type de docking repose sur l'hypothèse sommaire que la conformation du récepteur utilisée est apte à reconnaître le ligand.

##### **2.2.1.2. Le docking flexible**

Qui considère à la fois la flexibilité du ligand et du récepteur. Les Degrés de liberté conformationnels de ce dernier peuvent être limités à certaines chaînes latérales ou bien considèrent également des mouvements plus larges impliquant par exemple les différents arrangements possibles entre domaines d'une protéine (**Chevrollier, 2019**).

##### **2.2.1.3. Le docking rigide**

Reste une approche simple et est encore largement utilisé pour le docking protéine-protéine (**Bouchagra, 2018**).

### 2.2.2. Etapes de docking

Il y a essentiellement deux étapes complémentaires :

#### 2.2.2.1. Le Docking

Étape d'ancrage c'est le placement de ligand dans le site actif de la protéine et évaluer les conformations, positions et orientations possibles,

Les interactions les plus favorables sont conservées. Cette étape est automatisée in silico grâce à l'utilisation d'algorithmes de docking, ce qui permet d'améliorer la vitesse et la précision des simulations (**De Oliveira, 2018**).

#### 2.2.2.2. Le scoring

Le procédé d'évaluation de l'affinité entre un ligand et une protéine et de donner un score aux poses obtenues lors de la phase dedocking. Ce score permettra de retenir la meilleure pose parmi toutes celles proposée (**Boucherit, 2012**).

### 2.2.3. Evaluation des méthodes de criblage virtuel

Les méthodes de criblage virtuel sont importantes pour gain le temps et d'argent.

Les résultats du criblage virtuel sont des prédictions et leur fiabilité est donc un sujet d'interrogation, ce qui rend leur évaluation essentielle pour s'assurer de leurs performances ainsi que la validation de résultats et en même temps guident les Bio-informaticiens dans le choix du meilleur outil, ou tout du moins de l'outil le mieux adapté pour réaliser un criblage virtuel sur une cible donnée (**Lagarde, 2014**).

### 2.2.4. Les algorithmes d'échantillonnage

Il existe différents algorithmes qui permettent de prendre en compte la flexibilité du ligand notamment des algorithmes systématiques et des algorithmes aléatoires ou stochastiques.

#### 2.2.4.1. Algorithme systématique

Le principe général est de couper le ligand en fragments rigides et flexibles. Entre les points où des rotations sont possibles, une ou plusieurs ancres sont définies. Dans un premier lieu, un ou plusieurs fragments qui doivent être rigides sont placés au sein du site actif et donc mis en interaction avec la cible, puis le ligand est reconstruit en plaçant les fragments flexibles d'une manière successive tout en exploitant les angles de torsion. Cette méthode a été incorporée dans plusieurs programmes dont Dock, FlexX et Surflex(**Krid et Bencharif, 2008**).

**2.2.4.2. Algorithme stochastique**

L'approche stochastique consiste à effectuer des changements aléatoires dans la structure tridimensionnelle du ligand.

Un des principaux algorithmes stochastiques est la méthode par algorithme génétique. Cette méthode a été implémentée dans plusieurs programmes dont Auto Dock et GOLD **(Guillemain, 2012)**.

# **Partie**

# **Expérimentale**

# **Chapitre 3**

## **Matériel et Méthodes**

### 3.1. Matériel

#### 3.1.1. Micro-ordinateurs

Pour réaliser ce travail, nous avons utilisé 1 micro-ordinateur

- Un PC Lenovo DESKTOP-1SCOIUT avec un processeur Intel® Celeron® CPU 1005M @ 1.90GHz 1.90 GHz et une mémoire RAM 2 GO.

#### 3.1.2. Les bases de données

##### 3.1.2.1. La base de données PDB

La banque de données protéiques PDB (Protéine Data Bank) (<http://www.pdb.org>) est la principale source de données de biologie structurale, elle permet en particulier d'accéder à des structures tridimensionnelles de protéines d'intérêt thérapeutique. Ces Structures sont principalement déterminées par trois méthodes expérimentales : la cristallographie par rayons X, la résonance magnétique nucléaire et la microscopie électronique.



Figure 3. Interface de la banque de données PDB.

##### 3.1.2.2 PubChem

PubChem est une banque de données créée par le National Center for Biotechnology Information (NCBI), qui renferme des informations telles que les structures chimiques, les caractéristiques physico-chimiques, les activités et les tests biologiques, les brevets, la toxicité...

Non seulement de petits composés moléculaires tels que les médicaments, nucléotides, peptides, mais également des macromolécules.

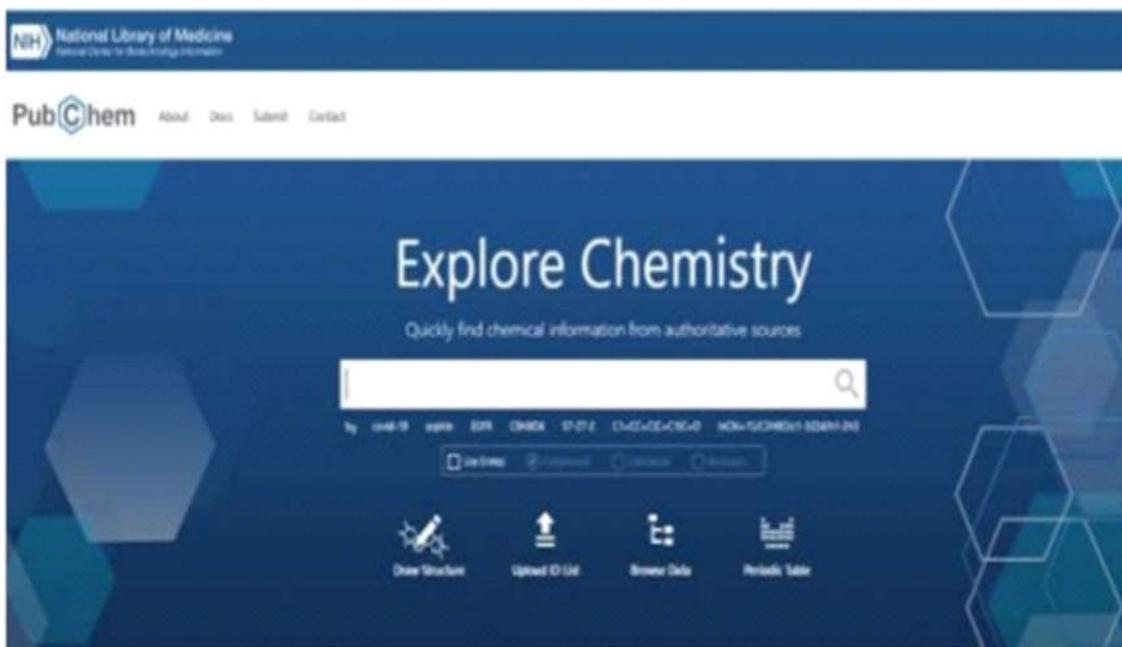


Figure 4. Interface de PubChem

### 3.1.2.3. Suisse ADME

Est un serveur Web gratuit permet d'évaluer les propriétés pharmacocinétique, le potentiel thérapeutique, la ressemblance avec les médicaments et la facilité d'utilisation en chimie médicinale de petites molécules (Dainaet al., 2017).



Figure 5. Interface de SuisseADME

### 3.1.2.4. ProTox II

Il s'agit d'un serveur gratuit permettant de prédire la toxicité orale chez les rongeurs .La méthode de prédiction est basée sur l'analyse de la similarité des composés avec les doses

létales médianes connues (DL50) et implique l'identification de fractions toxiques, représentant ainsi une nouvelle approche dans la prévision de la toxicité. De plus, le serveur Web comprend une référence à des cibles toxicologiques potentielles basées sur un ensemble interne de modèles pharmaceutiques à base de protéines et de ligands « toxicophores » pour les cibles associées aux réactions indésirables aux médicaments. Le serveur Web ProTox II est ouvert à tous les utilisateurs et est accessible sans inscription sur : <http://tox.charite.de/tox>. La seule exigence pour la prédiction est la structure 2D des composés d'entrée. Toutes les méthodes ont été évaluées sur un ensemble de validation externe diversifié et ont montré de solides performances (sensibilité, spécificité et précision de 76, 95 et 75%, respectivement) et une supériorité par rapport aux autres outils de prévision de la toxicité, suggérant leur application potentielle à d'autres classes de composés.

### **3.1.3. Les logiciels**

Dans notre travail, nous avons utilisé les logiciels suivants :

#### **3.1.3.1. PyRx**

Pour les calculs de docking moléculaire, nous avons utilisé la version la plus récente du Programme Auto Dock Vina intégrée dans PyRx 0.8. Ce dernier est une interface graphique regroupant les programmes AutoDockwizard, Auto Dock Vina et Open Babel facilitant ainsi le criblage virtuel.

#### **3.1.3.2. BIOVIA Discovery Studio**

Discovery Studio Visualiser (DS) est l'un des meilleurs logiciels de simulation et de modélisation, il est doté des fonctionnalités pour la visualisation, le partage et l'analyse des données sur les protéines et les petites molécules. Dans notre travail, nous l'utiliserons pour prédire la conformation la plus favorable d'un ligand au site actif du récepteur dans le but de l'inhiber, et déterminer les interactions entre le ligand et le récepteur.

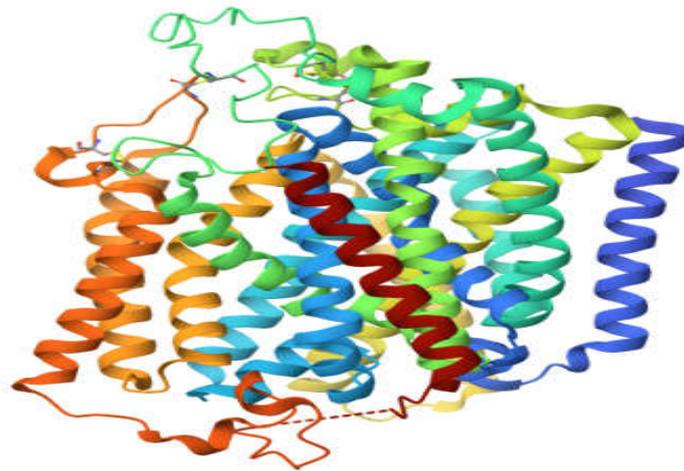
#### **3.1.3.3. Open Babel**

Il est principalement utilisé dans des applications de bioinformatique pour la conversion de fichiers de structures chimiques. Il nous a facilité la transformation des fichiers de structures chimiques (enzyme et ligand) d'un format à un autre (ex. PDB...).

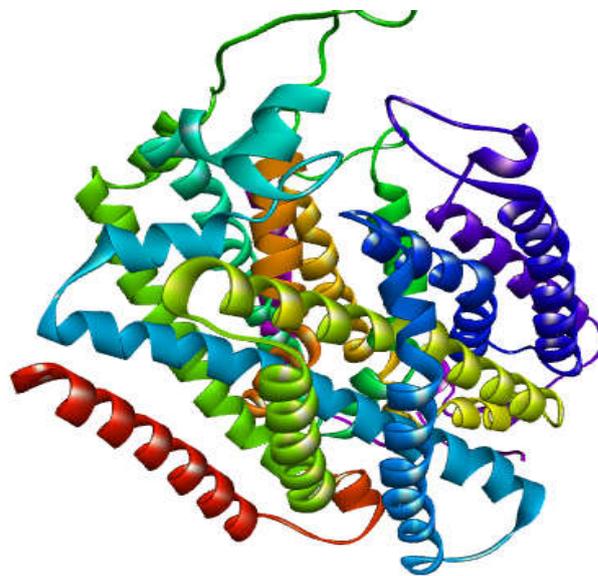
### 3.2. Méthodes

#### 3.2.1. Préparation du récepteur

La structure tridimensionnelle cristallisée de la protéine 7VSI a été obtenue à partir de la banque de donnée des protéines PDB, la protéine a été définie avec une bonne résolution 2,95 Å et ne possédait aucune mutation.



**Figure 6.** Structure 3D de la protéine SGLT2 téléchargée à partir de PDB (Code 7VSI)



**Figure 7.** Structure 3D du récepteur

**Tableau 2.**Caractéristiques de la SGLT2 (PDB ID : 7VSI)

Molécule	Résolution Å	Nombre des chaînes	Nombre des AA	Organisme
Sodium/glucose cotransporter 2	2,95	1	672	homosapiens

AA :acides amines

#### 4.2.2. Préparation des ligands

Dans cette étude, nous avons fait le docking moléculaire de 64 molécules appartiennent à la bibliothèque de la bibliothèque de composés naturels, ChemFaces ([Natural ProductsManufacturer ChemFaces](#)). Tous les ligands ont été téléchargées en 3D sous forme SDF à partir de la banque de données des molécules chimiques PubChem(URL : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Puis converti en format pdb.

Ensuite, à l'aide d'Open Babel de PyRx, les ligands ont subi une minimisation d'énergie pour réduire l'énergie potentielle globale ensuite, ils ont été convertis en format pdbqt.

#### 3.2.3. Calcul des grilles de potentiel

Nous avons utilisé le PyRx, pour évaluer de l'énergie du système grâce à une grille de potentiel tridimensionnelle (Grille Box). Tous les calculs de docking ont été effectués à l'aide de l'algorithme de l'Autodock Vina. La boîte de grille est placée dans l'enzyme 7VSI qui englobe largement le site actif de la protéine étudiée et permet au ligand de tourner librement dans ce site. Les coordonnées X, Y et Z indiquent le centre de cette boîte ; Une fois les recherches effectuées, nous avons trié la meilleure conformation avec la plus faible énergie d'amarrage.

#### 3.2.4. Identification des interactions

D'après le résultat du docking, les meilleurs ligands sont importés directement l'une après l'autre dans le programme Discovery studio 2021 qui permet de visualiser en 2D en 3D les interactions entre la meilleure conformation du ligand et du récepteur.

#### 3.2.5. Évaluation des propriétés ADME

Les propriétés pharmacocinétique des molécules candidates, ont été estimées à l'aide du serveur SwissADME(<http://www.swissadme.ch/>). Pour évaluer les paramètres pharmacocinétiques tel que : la solubilité aqueuse, la perméabilité hémato-encéphalique (BBB), l'inhibition des isoformes majeures de cytochromes (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4), l'absorption intestinale, et la liaison aux protéines plasmatiques (PBB),

la perméabilité cutanée  $\log(k_p)$ , Le coefficient de partition octanol/eau ( $\log P$ ) ont été estimés pour les cinq meilleurs inhibiteurs de SGLT2 et l'inhibiteur de référence.

### 3.2.5.1. Règles des cinq de Lipinski

Cette règle a pour but d'identifier les composés posant des problèmes d'absorption et de perméabilité (**Lipinski et al., 1997**).

- La masse moléculaire (entre 150 et 500 g/mol).
- Un nombre des liaisons donneurs d'hydrogènes inférieurs à 5.
- Un nombre des liaisons accepteurs d'hydrogènes inférieurs à 10.
- Le coefficient de partition octanol/eau ( $\log P$ )  $\leq 5$ . Mesuré par le logarithme du coefficient de partage P, soit  $\log P$  supérieur ou égal à -2 et inférieur ou égal à 5.
- Nombre de liaisons rotatives  $\leq 15$ , ce paramètre est une mesure de la flexibilité moléculaire.

### 3.2.5.2. La règle de Veber

C'est une règle permet la comparaison entre la biodisponibilité orale du composé et sa perméabilité à la flexibilité moléculaire (**Veber et al., 2002**).

La surface polaire, le TPSA (surface polaire)  $< 140 \text{ \AA}$ . Pour une meilleure biodisponibilité par voie orale.

Nombre de fonctions rotatives  $\leq 15$ . Pour le but de la mesure de la flexibilité moléculaire (**Ursuet et al., 2011**).

# **Chapitre 4**

## **Résultats Et Discussion**

#### 4.1. Résultats de docking moléculaire

Dans cette étude, nous avons réalisé un amarrage de 64 ligands avec une molécule de référence sur la protéine SGLT2 pour la recherche de nouveaux inhibiteurs. Ensuite, nous avons choisi les cinq meilleurs ligands qui ont un score d'affinité le plus négatives et qui présentent des interactions envers la protéine cible protéine SGLT2. Selon les résultats de docking, nous avons noté que :

Le score de docking du ligand de référence (Empagliflozin) est égal a -8,5 kcal/mol

Les molécules, la Sulfuretin, la Sakuranetin, la Tiliroside et la Norlichexanthone présentent une affinité supérieure pour SGLT2 par rapport à l'Empagliflozin (-10,1 kcal/mol, -10,0 kcal/mol, -9,7 kcal/mol et -9,6 kcal/mol, respectivement).

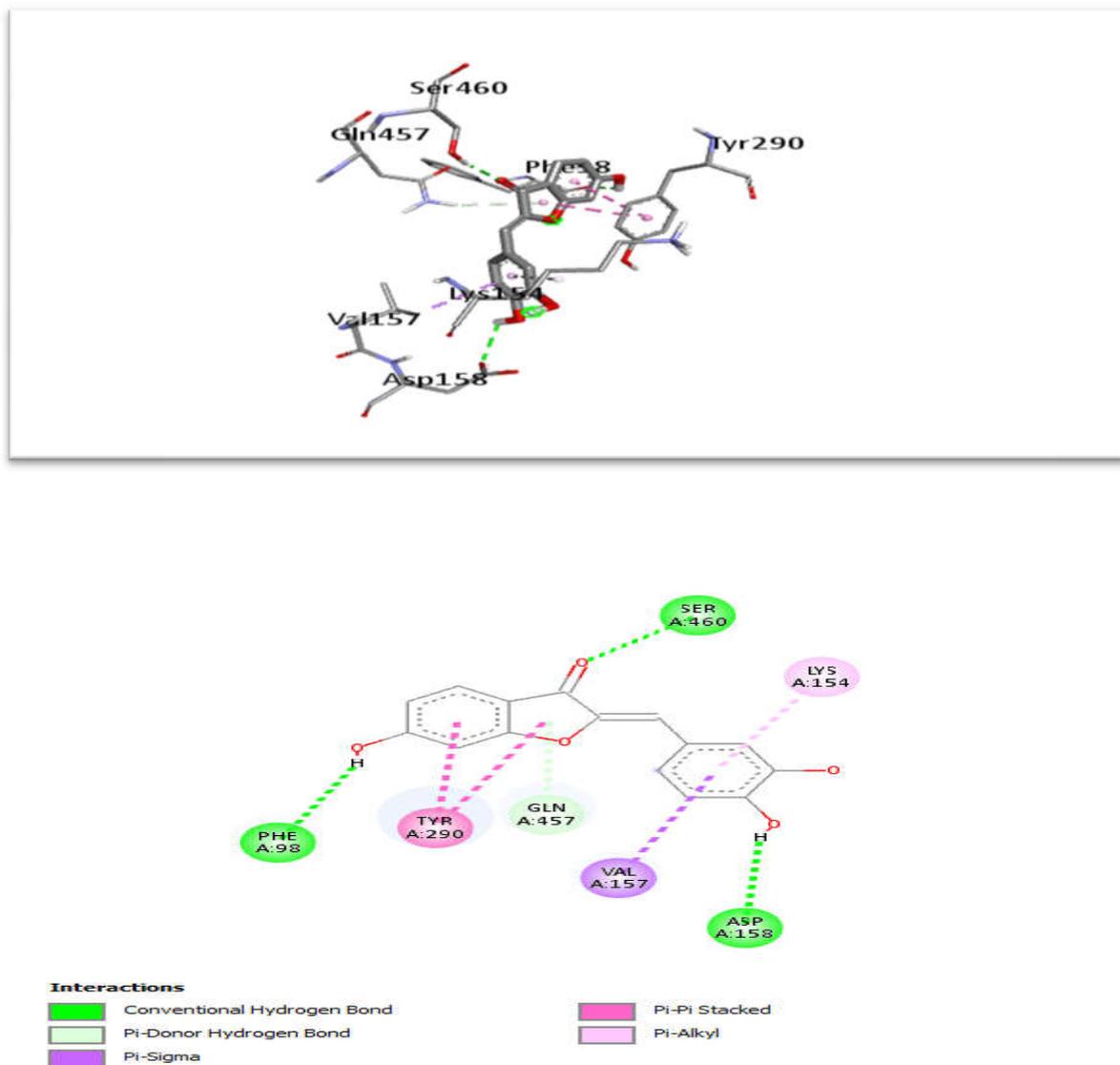
Nous avons classé les composés les plus prometteurs par ordre croissant d'affinité avec notre cible (7VSI) dans le tableau suivant :

**Tableau 3.** Score de docking moléculaire

LIGAND	BINDING AFFINITY (kcal/mol)
Sulfuretin	-10,1
Sakuranetin	-10,0
Tiliroside	-9,7
Norlichexanthone	-9,6
Empagliflozin	-8,5
3',5'-Diprenylgenistein	-7,7

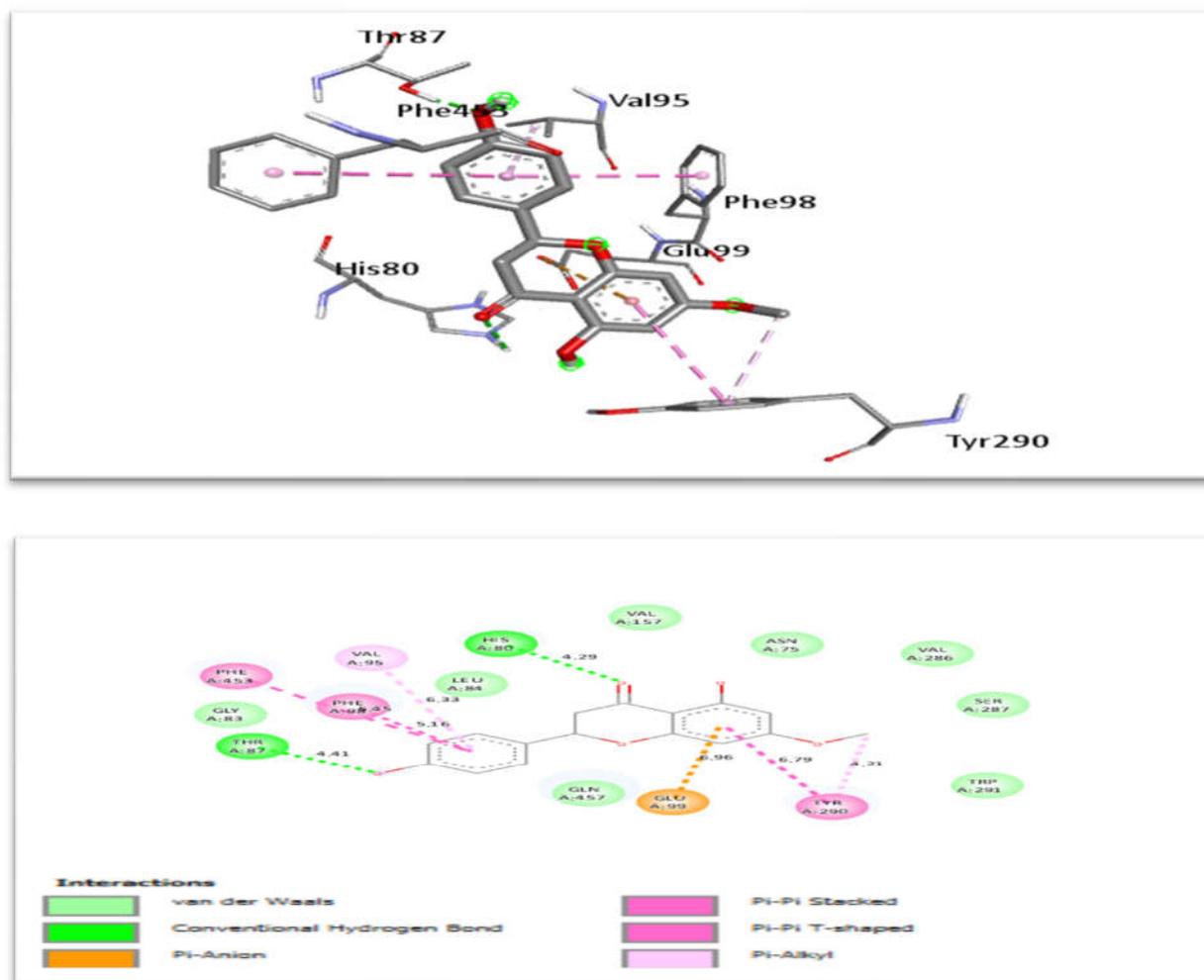
#### 4.2. Visualisation des interactions

Les conformations des ligands amarrés sont visualisées à l'aide du logiciel BIOVIA (DS) qui permet de visualiser les fichiers au format PDB. Ensuite, l'analyse les résultats d'interactions entre les résidus d'acides aminés d'enzyme et les atomes de ligand est basée sur deux critères, le nombre de liaison et le nombre d'acide aminé entre le site actif de récepteur 7VSI et les inhibiteurs.



**Figure 8.** Visualisation des interactions intermoléculaires dans le complexe 7VSI-Sulfuretin

les résultats des interactions 2D et 3D de la (**fig.8**) révèlent que le complexe 7VSI- (Sulfuretin) est stabilisé par des liaisons d'hydrogène avec les résidus: SER A: 460,ASP A: 158,PHE A: 98 à des distances respectives de 2,153 Å ; 2,619 Å ; 2,507 Å de plus le (Sulfuretin) d'interagir de manière hydrophobe par des liaison Van der Waals: TRP A: 289,VAL A: 286,LEU A: 283,SER A: 287,ALA A: 102, LYS A: 321,GLU A: 99,TRP A: 291,ASN A: 75,HIS A: 80,GLY A: 79,GLY A: 77,SER A: 393,LEA A: 397,THR A: 153.Une liaison Pi-Sigme est également formée entre le (Sulfuretin) et le résidu: Val A: 157 et liaison Pi-Pistacked et également formée le (Sulfuretin) et le residu TYR A: 290.liaison Pi-AIKyl via le residu LYS A: 154 et liaison Pi Donor Hydrogen Band via le residu GLN A: 457.

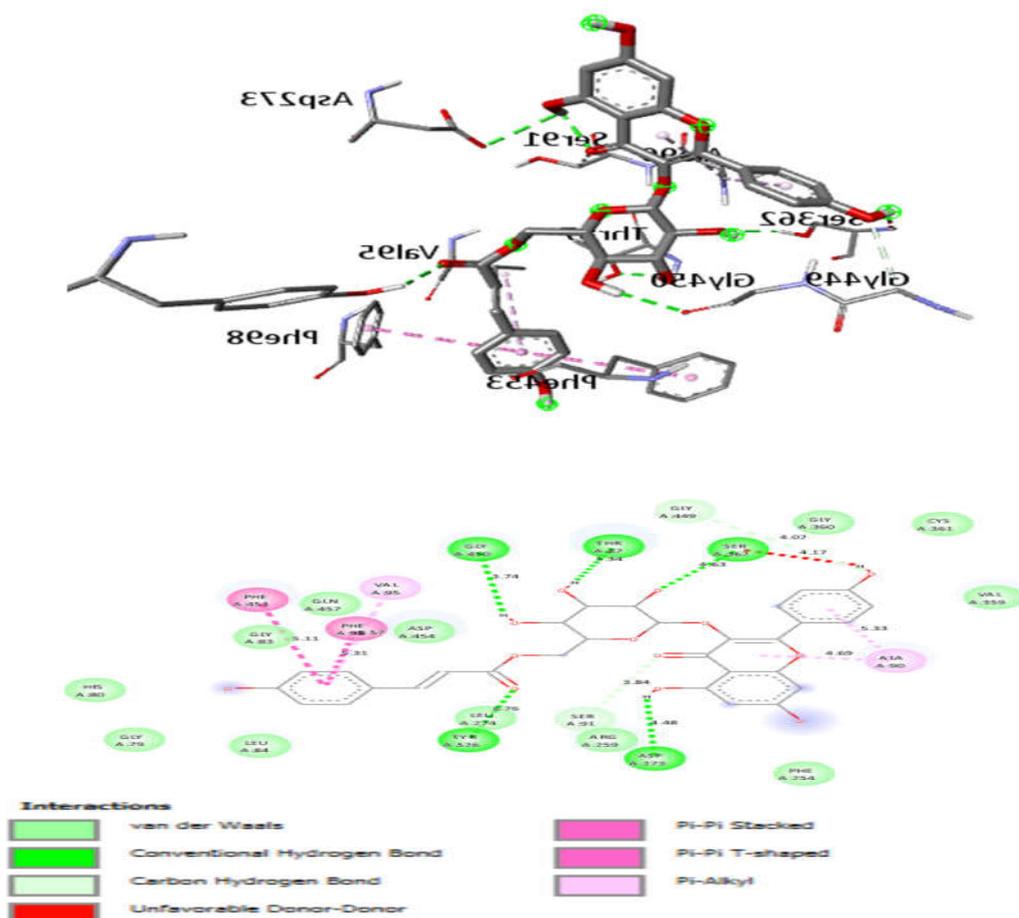


**Figure 9.** Visualisation des interactions intermoléculaires dans le complexe 7VSI – Sakuranetin.

Le composé Sakuranetina a présenté le score de liaison = -10.0kcal/mol, une plus faible énergie ; avec la création d'une liaison Hydrogène avec les acides aminés HIS A : 80 et THR A : 87 Avec des distances respectivement 3.020 Å ; 2.072 Å ; et favorise d'interagir de manière hydrophobe par des liaisons van der Waals TRP A : 291 ,SER A : 287, VAL A : 286 , ASN A : 75, LEU A : 84 , GLN A : 457, GLY A : 83

Ainsi la **fig.9** montre qu'une liaison de type Pi-Pi Stacked est formée avec le résidu TYR A:290 , PHE A : 98, PHE A : 453 du site actif.

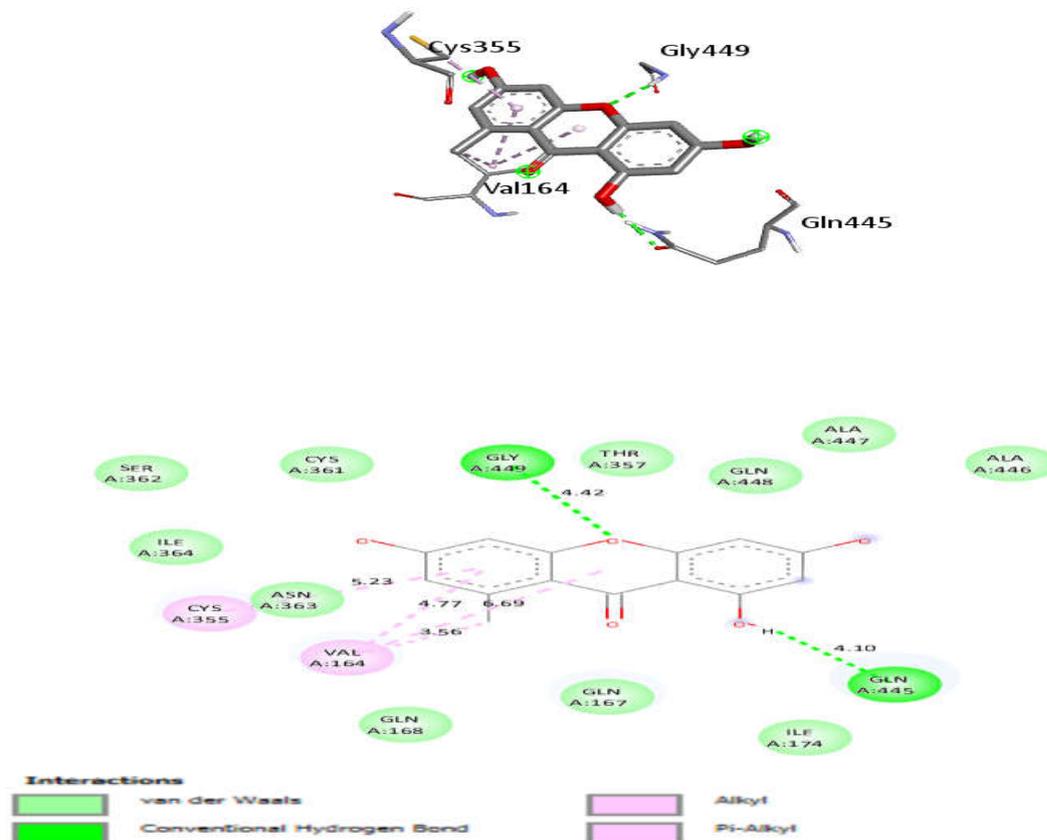
De plus cette molécule a tendance d'interagir avec le site actif du récepteur par des liaisons de type Pi-Alkylà travers les résidus VAL A : 95 et TYR A :290



**Figure 10.** Visualisation des interactions intermoléculaires dans le complexe 7VSI – Tiliroside.

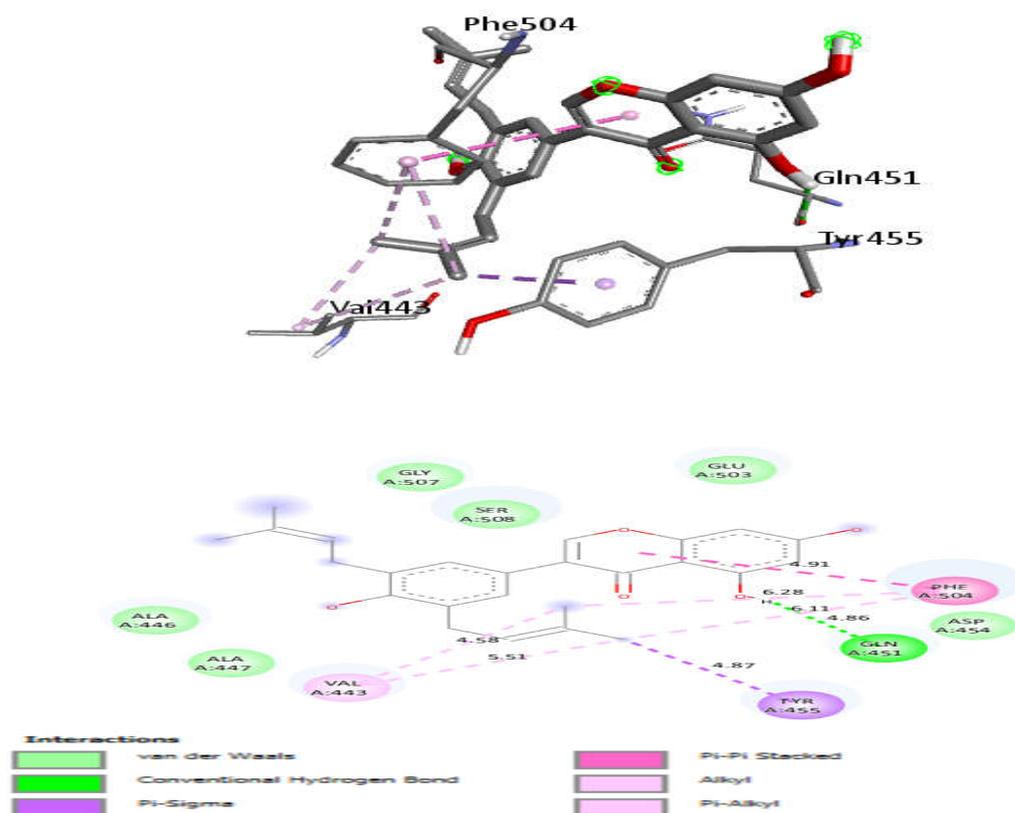
L'interaction de (Tiliroside) avec les résidus ASP A : 273 , TYR A : 526 , SER A : 362, THR A : 87 , GLY A : 450 de la protéine7VSI " implique des liaisons hydrogène, qui sont importantes pour stabiliser le complexe protéine-ligand Avec des distances respectivement 2.957 Å, 2.502 Å ,2.186 Å, 2.012Å ,2.730Å. est stabilisé par liaisons Alkyl et Pi-Alkyl avec les résidus VAL A : 95et ALA A :90 crée aussi deux liaison carbone hydrogène à travers les résidus SER A : 91 ,GLY A 449D'autres liaisons sont impliquées notamment des liaisons hydrophobiques de type "Pi-Pistacked" et Pi-Pi–shaped avec les résidus PHE A : 453, PHE A : 98 cette molécule interagir avec le site actif du récepteur par des liaisons de type Van Der Waals à travers les résidus suivant GLN A : 457, ASP A : 454 , VAL A : 359 , GLY A :

360 ,CYS A :361, LEU A : 274 , GLY A : 83 , HIS A : 80, GLY A :79, LEU A :84, PHE A : 254 ; une liaison défavorable donateur-donateur avec l'acide aminé SER A : 362.



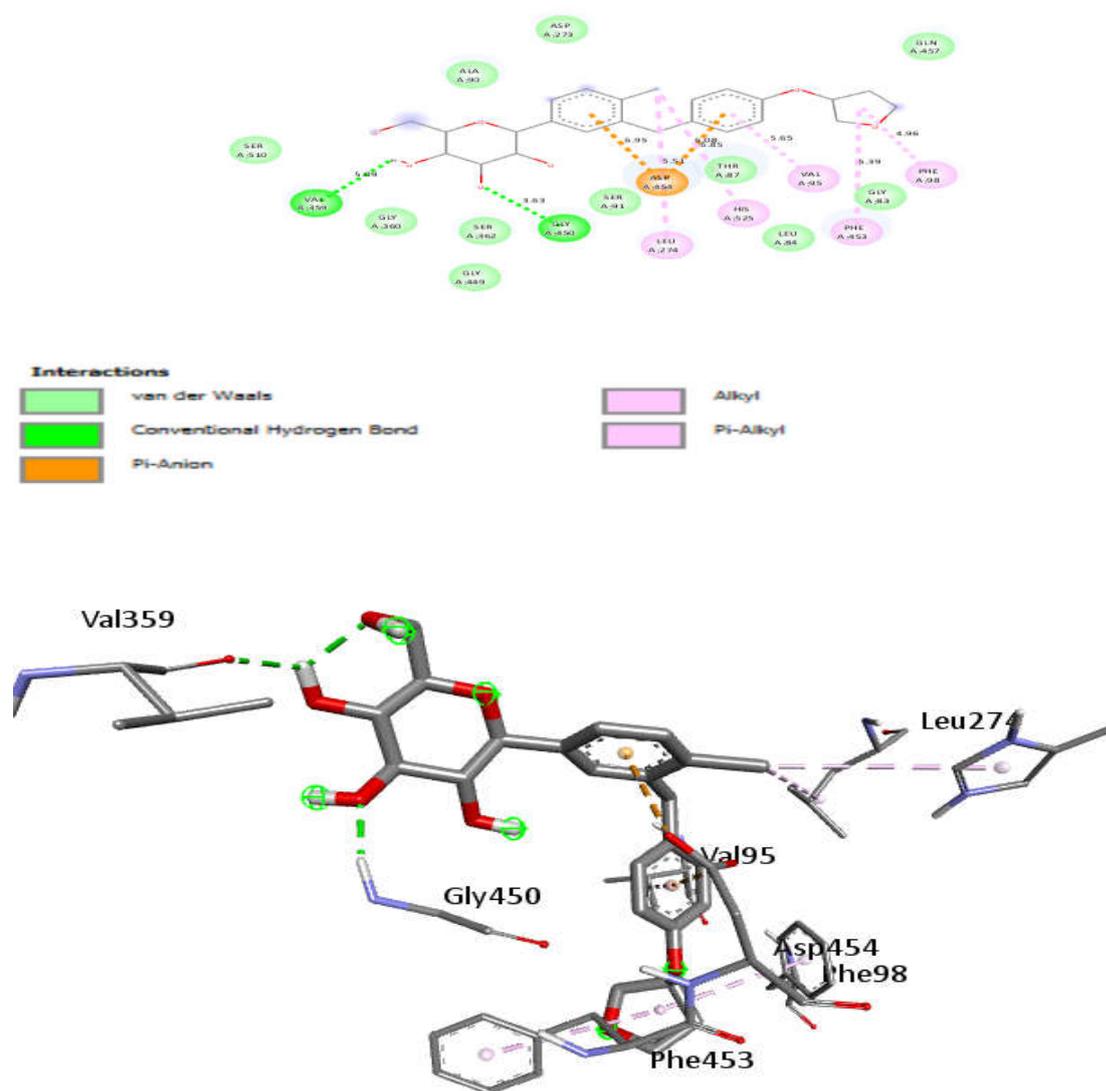
**Figure 11.** Visualisation des interactions intermoléculaires dans le complexe 7VSI-Norlichexanthone.

Les résultats d'interaction 2D et 3D de la (*fig.11*) révèlent que le complexe 7VSI-Norlichexanthone) est stabilisé par des liaisons conventionnelles Hydrogène Band avec les résidus: GLY A: 449, GLN A: 445 avec des distances respectivement de 2,715 Å, 2,199 Å de plus le (Norlichexanthone) d'interagir de manière hydrophobe par des liaisons Van der Waals: ALA A: 446, ALA A: 447, GLN A: 448, THR A: 357, CYS A: 361, SER A: 362, ILE A: 364, ASN A: 363, GLN A: 168, GLN A: 167, ILE A: 174. Une liaison Alkyl et Pi-Alkyl est également formée entre le (Norlichexanthone) et le résidu: CYS A:355, VAL A:164. Ces interactions spécifiques contribuent à la stabilité du complexe et à l'affinité entre le Norlichexanthone et la cible 7VSI.



**Figure 12.** Visualisation des interactions intermoléculaires dans le complexe 7VSI –3',5'-Diprenylgenistein.

Les résultats d'interactions 2D et 3D de la (**fig.12**) révèlent que le complexe 7VSI-(3',5'-Diprenylgenistein) est stabilisé par des liaisons conventionnelles Hydrogène Band avec les résidus: GLN A:451 avec distance de 2,293Å, de plus le (3',5'-Diprenylgenistein) d'interagir de manière hydrophobe par des liaisons Van der Waals: ALA A:447,ALA A:446,GLY A:507,SER A:507,GLU A:503,ASP A:454. Une liaison Pi-Sigma est également formée entre le (3',5'-Diprenylgenistein) et le résidu : TYR A : 455 et liaison Pi-Pi Stacked et également formée le (3',5'-Diprenylgenistein) et le résidu PHE A : 504. Liaison Pi-Alkyl et Alkyl via le résidu VAL A : 443.



**Figure 13.** Visualisation des interactions intermoléculaires dans le complexe 7VSI – empagliflozin(molécule de référence).

Les résultats de l'étude montrent que le complexe "7VSI-empagliflozin" forme des interactions hydrogéniques avec les acides aminés du site actif de l'enzyme : Gly450, Val359 avec des distances 2,054 Å et 2,406 Å, respectivement. Il y a également cinq liaisons hydrophobiques de type "Pi-alkyl" et alkyl avec les résidus respectivement PheA :98 ; His A :525 ; Val A :95 LeuA :274 il y a une interaction électrostatique de type "pi-anion" entre le empagliflozin et le résidu d'acide aspartique 454.

### 4.3. Discussion générale

Notre étude cherche à évaluer l'action inhibitrice des ligands d'origine naturelle sur la protéine SGLT2 liées au diabète type 2 via l'utilisation de docking moléculaire.

Nous avons remarqué que la Sulfuretin, la Sakuranetin, la Tiliroside et la Norlichexanthone sont les meilleurs inhibiteurs avec une énergie d'interaction la plus faible par rapport au standard Empagliflozin. L'étude des interactions montrent que les cinq premiers ligands interagissent avec 7VSI en établissant des liaisons d'hydrogène et les autres liaisons presque avec les mêmes acides aminés du site actif, en l'occurrence : Gly450 ; PheA :98 ; Phe A :504 ; Phe A :504 GLN ; A:451 ; TYR A:290 ; GLN A:451 ; TYR A: 290 ; Val A :95 ; ValA :57 ; Val A :445 Asp A :158 ; .Les mêmes acides aminés sont impliqués dans l'interaction SGLT2-Empagliflozin.

### 4.4. Analyse *in silico* des paramètres de biodisponibilité et d'ADME des inhibiteurs de SGLT2

**Tableau 4 .Profil pharmacocinétique de cinq meilleurs inhibiteurs**

Composé	GI : d'absorption gastro- intestinale	Log K <sub>p</sub> (Cm/s)	BBB:membrane hémato- encéphalique	CYP2D6	Hépatotoxicité
Sulfuretin	haut	-6,15 cm/s	non	non	0,58
Sakuranetin	haut	-6,02 cm/s	oui	non	0,71
Tiliroside	faible	-8,17 cm/s	non	non	0,78
Norlichexanthone	haut	-5,88 cm/s	non	oui	0,74
Empagliflozin	haut	-7,61 cm/s	non	oui	0,75
3',5'- Diprenylgenistein	haut	-4,15 cm/s	non	non	0,71

D'après le tableau 4, l'absorption gastro-intestinale des molécules suivantes : la Sulfuretin, la Sakuranetin, la Norlichexanthone, la 3',5'-Diprenylgenistein et la molécule de référence est élevée, ils ont la capacité de passer facilement à travers le tractus gastro-intestinal pour arriver à la circulation sanguine. Par contre, le composé Tiliroside a une faible absorption intestinale.

Une faible perméabilité cutanée est confirmée lorsque le logKp d'une molécule dépasse -2,5cm/s la valeur de logKpd'après le tableau est entre [-4,15 ; -8,17 cm/s cm/s]. Nous avons constaté que les ligands sont une faible perméabilité cutanée.

Le tableau montre que sauf la molécule Sakuranetin traverse efficacement la membrane hémato-encéphalique par contre les autres molécules ne traversent pas.

Pour vérifier le métabolisme de ces molécules au niveau du foie il faut voir leurs comportement vis-à-vis le un groupe d'enzyme responsable du métabolisme des médicaments (CYP1A2, CYP2C19, le CYP2C9, le CYP2D6 et le CYP3A4) ; toutes ces molécules sont bien métabolisées au niveau du foie (comportement négatif vis-à-vis de ces cytochromes)à l'exception Norlichexanthone qui est une action inhibitrice contre le CYP2D6.

**Tableau 5.** Propriétés physico-chimiques des 5 molécules.

Composé	PM (g/mol)	Num, rotatables bonds	Num, Hbondsacceptor	Num, Hbonddonors	Log p	Violation de Lipinski	TPSA (Å <sup>2</sup> )	Log S
Sulfuretin	270,24 g/mol	1	5	3	2,31	0	86,99 Å <sup>2</sup>	-3,49 Soluble
Sakuranetin	286,28 g/mol	2	5	2	2,49	0	75,99 Å <sup>2</sup>	-3,70 soluble
Tiliroside	594,52 g/mol	8	13	7	1,62	No; 3 violations: MW>500, NorO>10, NHorOH>5	216,58 Å <sup>2</sup>	-4,93 Modérément Soluble
Norlichexanthone	258,23 g/mol	0	5	3	2,37	Yes; 0 violation	90,90 Å <sup>2</sup>	-3,76 soluble
3',5'- Diprenylgenistein	406,47 g/mol	5	5	3	2,64	Yes 0	90,90 Å <sup>2</sup>	-6,53 mal soluble
Empagliflozin	450,91 g/mol	6	7	4	1,29	Yes 0 violation	108,61 Å <sup>2</sup>	-3,80 Soluble

Le tableau 5 présente les propriétés physico-chimiques telles que le coefficient de Lipophilicité (Log P), la surface polaire topologique (TPSA), les donneurs et accepteurs de

liaisons hydrogène, les liaisons rotatives, le poids moléculaire et les violations de la règle de cinq de Lipinski.

En se basant sur les résultats obtenus on trouve que toutes les molécules qui sont considérées comme bons inhibiteurs de la SGLT2 et possédant.

Un nombre des liaisons donneurs d'hydrogènes inférieurs à 5 à l'exception de Tiliroside égal à 7

Un nombre des liaisons accepteurs d'hydrogènes inférieurs à 10. A l'exception du Tiliroside qui présentent un nombre égal à 13.

Un poids moléculaire inférieurs à 500Da, ainsi ils peuvent facilement passer à travers les membranes cellulaires avec un niveau d'absorption gastro-intestinale, donc une meilleure biodisponibilité orale. Sauf le Tiliroside qui a un poids moléculaire (PM) égal à 594,52 g/mol.

Un nombre des liaisons rotatives inférieurs à 15.

Tous les composés ont des valeurs de log P inférieur à 5, ce qui indique qu'ils ne sont moins lipophiles. De plus, ces composés sont solubles dans les milieux aqueux, mais leur solubilité varie. Il y a une corrélation négative entre la solubilité et le Log P, donc plus la valeur de Log P est élevée, plus la solubilité devient faible.

Tous les composés répondent à la règle de Veber le nombre de liaisons à libre rotation doit être inférieur à 10, sauf la molécule Tiliroside a une valeur de TPS supérieur à  $140\text{\AA}^2$  ; ces ligands sont capables de démontrer une activité biologique sans rencontrer d'obstacles d'absorption par voie orale.

Le composé Sulfuretin présente un profil ADME satisfaisant, respectent la règle de Lipinski et est soluble dans des milieux aqueux. Cette combinaison suggère une bonne biodisponibilité par voie orale, ainsi qu'une absorption ou une perméabilité favorable dans le corps sans soulever de problèmes.

# **Conclusion**

## Conclusion et Perspective

De nos jours, les études de docking moléculaire sont effectuées pour la découverte de médicaments, en utilisant des méthodes *in silico* pour identifier de nouveaux composés thérapeutiques actifs. C'est pourquoi nous avons opté pour le docking moléculaire pour prédire les interactions des molécules (inhibiteurs) d'origine naturelle avec la cible SGLT2. La technique de docking a été réalisée à l'aide du logiciel PyRx pour prédire les interactions entre la protéine SGLT2 et ses inhibiteurs étudiés. Ensuite, nous avons déterminé les paramètres physico-chimiques et pharmacocinétiques de chaque molécule par SwissADME afin qu'elle devienne biodisponible par voie orale.

Les résultats du docking ont révélé que l'énergie d'interaction calculée pour le ligand de référence Empagliflozine est de -8,2 kcal/mol, tandis que la molécule Sulfuretin présente une affinité plus élevée pour le SGLT2 (-10,1 kcal/mol). De plus, le Sulfuretin a fait des interactions par des liaisons hydrogène avec des acides aminés similaires à ceux impliqués dans la liaison de l'Empagliflozine avec le SGLT2, notamment le résidu Phe98 et d'autres acides aminés différents mais ayant des positions proches du site actif, tels que Val157 et Val 95, Val359 ; Asp158 , Asp 454

En conclusion, les résultats de l'analyse de la règle de Lipinski et de l'étude de profil ADME ont montré que la Sulfuretin présente un profil pharmacocinétique satisfaisant et favorable, notamment une solubilité acceptable dans les milieux aqueux, favorisant une bonne biodisponibilité par voie orale et une absorption facilitée dans l'organisme. Ainsi, la Sulfuretin pourrait se révéler être un inhibiteur potentiel du SGLT2 et donc un traitement efficace pour le diabète de type 2.

Les résultats obtenus jusqu'à présent sont uniquement préliminaires. Il sera indispensable de réaliser des études expérimentales complémentaires, *in vitro* et/ou *in vivo*, pour confirmer ces résultats.

---

## Bibliographie

**Bakris, G. L., Fonseca, V. A., Sharma, K., & Wright, E. M. (2009).** Renal sodium–glucose transport :role in diabetesmellitus and potentialclinical implications. *Kidney international*, 75(12), 1272-1277.

**Barth, N. et Lefebvre, B. (2016).** Comment s'impliquer dans une activité physique, apprendre à gérer sa maladie : exemple du vécu de deux patients. *Santé Publique*, (HS), 109-116.

**BilkanC. B (2017).** Différences entre les sexes dans les complications micro- et macro-vasculaires du diabète sucré *Sciences cliniques* ;131 833–846.

**Bouchagra, S. (2018).** Modélisation des interactions proteine-petites molécules : étude de la relation structure. Fonction dans le cas des lipases (Doctoral dissertation, Thèse de doctorat]. Annaba : Université Badji Mokhtar).

**Boucherit, H. (2012).** Etude theorique des interactions intervenant dans l'inhibition de la methionineaminopeptidase de mycobacteriumtuberculosis par diverses molecules.

**Breyton, A. E. (2020).** Impact de la modulation de la digestibilité de l'amidon sur la variabilité et le contrôle glycémiques dans la prise en charge du diabète de type 2 (Doctoral dissertation, Université de Lyon).

**Chaturvedi, N. (2007).** The burden of diabetes and itscomplications: trends and implications for intervention. *Diabetesresearch and clinical practice*, 76(3), S3-S12.

**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).

**Daina, A., Michielin, O., &Zoete, V. (2017).**SwissADME:a free web tool to evaluatepharmacokinetics, drug-likeness and medicinalchemistryfriendliness of smallmolecules. *Scientific reports*, 7(1), 42717.

**De Oliveira, E. B. (2009).** Simulations moléculaires appliquées à l'acétylation de flavonoïdes catalysée par des lipases: influence des structures de la lipase e du flavonoïde sur la régiosélectivité de la bioconversion (Doctoral dissertation, Institut National Polytechnique de Lorraine-INPL).

**Diaga, M. (2020).** Profil épidémio-clinique du diabétique nouvellement diagnostiqué au centre de lutte contre le diabète (Doctoral dissertation, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako).

**(FID).** Fédération Internationale du Diabète. (2019). Atlas du diabète de la FID. 9ème éditions. Disponible sur : [https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302\\_133352\\_2406-IDF-ATLAS-FRENCH-BOOK.pdf](https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-FRENCH-BOOK.pdf)

**Fong, D. S., Aiello, L., Gardner, T. W., King, G. L., Blankenship, G., Cavallerano, J. D., Ferris, F. L., 3rd, Klein, R., & American Diabetes Association (2004).** Retinopathy in diabetes. *Diabetes care*, 27 Suppl 1, S84–S87. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.2007.s84>

**Fonseca-Correa, JI et Correa-Rotter, R. (2021).** Mécanismes d'action des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose 2 : une revue. *Frontières en médecine* , 8 , 777861.

**Hummel, C. S., Lu, C., Loo, D. D., Hirayama, B. A., Voss, A. A., & Wright, E. M. (2011).** Glucose transport by human renal Na<sup>+</sup>/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 300(1), C14-C21.

**Giovannucci, E., Harlan, D. M., Archer, M. C., Bergenstal, R. M., Gapstur, S. M., Habel, L. A., ... & Yee, D. (2010).** Diabetes and cancer: a consensus report. *CA: a cancer journal for clinicians*, 60(4), 207-221.

**Gronda, E., Jessup, M., Iacoviello, M., Palazzuoli, A., & Napoli, C. (2020).** Glucose metabolism in the kidney: neurohormonal activation and heart failure development. *Journal of the American Heart Association*, 9(23), e018889.

**Gronda, E., Napoli, C., Iacoviello, M., Urbinati, S., Caldarola, P., Mannucci, E., ... & Gabrielli, D. (2021).** ANMCO POSITION PAPER: on administration of type 2 sodium-glucose co-transporter inhibitors to prevent heart failure in diabetic patients and to treat heart failure patients with and without diabetes. *European Heart Journal Supplements*, 23(Supplement\_C), C184-C195.

**Guillemain, H. (2012).** Evaluation et application de méthodes de criblage in silico (Doctoral dissertation, Paris, CNAM).

**Krid, A., & Bencharif, M. (2008).** Modélisation de nouvelles molécules biologiques actives liées au stress oxydant.

**Kuntal, B. K., Aparoy, P., & Reddanna, P. (2010).** EasyModeller: A graphical interface to MODELLER. *BMC Research Notes*, 3(1), 226. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-3-226>

**Kong, J., Li, L., Yuan, H., Bai, F., Yang, K., Zhao, L., & Xu, S. (2023).** In silico discovery of potential sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors from natural products for treatment of heart failure via molecular docking and molecular dynamics simulation approach. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 41(17), 8109-8120

**Lagarde, N. (2014).** Méthodes de criblage virtuel in silico: importance de l'évaluation et application à la recherche de nouveaux inhibiteurs de l'interleukine 6 (Doctoral dissertation, Paris, CNAM).

**Laskowski, R. A., Jabłońska, J., Pravda, L., Vařeková, R. S., & Thornton, J. M. (2018).** PDBsum: Structural summaries of PDB entries. *Protein Science*, 27(1), 129-134. <https://doi.org/10.1002/pro.3289>

**Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (1997).** Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, 23(1-3), 3-25.

**Lipsombe L., Booth G., Butalia S., Dasgupta K., et al. (2018).** Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Appendix 2 Etiologic Classification of Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes* ; 42 (S1): S308.

**Liu, J., Lee, T., & DeFronzo, R. A. (2012).** Why do SGLT2 inhibitors inhibit only 30–50% of renal glucose reabsorption in humans?. *Diabetes*, 61(9), 2199-2204.

**Lopaschuk, G. D., & Verma, S. (2020).** Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a state-of-the-art review. *Basic to Translational Science*, 5(6), 632-644.

**Łukasiewicz, A., Cichoń, E., Kostecka, B., Kiejna, A., Jodko-Modlińska, A., Obrębski, M., & Kokoszka, A. (2022).** Association of higher rates of type 2 diabetes (T2DM) complications with psychological and demographic variables: results of a cross-sectional study. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 3303-3317.

**Madaan T, Akhtar Mohd, Najmi AK (2016).** Sodium glucose CoTransporter 2 (SGLT2) inhibitors: Current status and future perspective. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 93, 244-252.

**Napoli, C., Gabrielli, D., & Gronda, E. (2021).** Tandem positive action of SGLT2 inhibitors and ARNI in patients with heart failure. *Acta Diabetologica*, 58(11), 1579-1580.

**Nauck, M. A. (2014).** Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug design, development and therapy*, 1380-1380.

**Neal, B., Perkovic, V., de Zeeuw, D., Mahaffey, K. W., Fulcher, G., Ways, K., ... & CANVAS Trial Collaborative Group. (2015).** Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 38(3), 403-411.

**Padda, I. S., Mahtani, A. U., & Parmar, M. (2023).** Sodium-Glucose Transport Protein 2 (SGLT2) Inhibitors. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

**Pelletier, R., Ng, K., Alkabbani, W., Labib, Y., Mourad, N., & Gamble, J. M. (2021).** Adverse events associated with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: an overview of quantitative systematic reviews. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 12, 2042098621989134.

**Petersen M.C., Shulman G. (2023).** Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev.* 98: 2133–2223.

**Poulsen, S. B., Fenton, R. A., & Rieg, T. (2015).** Sodium-glucose cotransport. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 24(5), 463–469. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000152>

**Reed, J., Bain, S. et Kanamarlapudi, V. (2021).** Un examen des tendances actuelles en matière d'épidémiologie, d'étiologie, de pathogenèse, de traitements et de perspectives futures du diabète de type 2. *Diabète, syndrome métabolique et obésité*

**Ridderstråle, M., Andersen, K. R., Zeller, C., Kim, G., Woerle, H. J., & Broedl, U. C. (2014).** Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(9), 691-700.

**Rosenstock, J., Jelaska, A., Frappin, G., Salsali, A., Kim, G., Woerle, H. J., & Broedl, U. C. (2014).** Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes care*, 37(7), 1815-1823.

**Sanghera, D. K., & Blakett, P. R. (2012).** Type 2 diabetesgenetics:beyond GWAS. *Journal of diabetes&metabolism*, 3(198).

**Schoen, R. E., Weissfeld, J. L., Kuller, L. H., Thaete, F. L., Evans, R. W., Hayes, R. B., & Rosen, C. J. (2005).** Insulin-like growth factor-I and insulin are associated with the presence and advancement of adenomatous polyps. *Gastroenterology*, 129(2), 464-475.

**Tsunoda, T., Samadi, A., Burade, S., & Mahmud, T. (2022).** Complete biosynthetic pathway to the antidiabetic drug acarbose. *Nature Communications*, 13(1), 3455.

**Ursu O., Rayan A., Goldblum A., & Oprea T. I. (2011).** Understanding drug-likeness. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 1(5), 760-781

**Valentine, Z. (2020).** Stratégie thérapeutique dans le diabète de type 2 : Enquête de pratique sur l'attitude thérapeutique des médecins généralistes Français par rapport aux recommandations nationales. Thèse de doctorat en médecine, Université de Strasbourg, (118), 45.

**vanBommel EJM, Muskiet MHA, Tonneijck L, Kramer MHH, Nieuwdorp M, van Raalte DH. SGLT2 inhibition in the diabetic kidney-from mechanisms to clinical outcome. Clin J Am Soc Nephrol. (2017).12:700–10. doi: 10.2215/CJN.06080616**

**Vatier, C., & Bourcigaux, N. (2023).** Évolution de la stratégie thérapeutique hors insuline dans le diabète de type 2. *La Revue de Médecine Interne*.

**Veber D. F., Johnson S. R., Cheng H. Y., Smith B. R., Ward K. W., & Kopple K. D. (2002).** Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of medicinal chemistry*, 45(12), 2615-262.

**Vidal. (2021).** Quels sont les médicaments du diabète de type 2 ? [Consulté le 11 avril 2023]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-2/medicaments.html>

**Vijan, S. (2015).** À la clinique. Diabète de type 2. *Annales de médecine interne*, 162 (5), ITC1-16.

**Vigersky, R. A. (2011).** An overview of management issues in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 5(2), 245-250.

---

**Vlotides, G., et Mertens, P. R. (2014).** Sodium-glucose cotransport inhibitors: mechanisms, metabolic effects and implications for the treatment of diabetic patients with chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30(8), 1272-1276.

**Yanling W., Yanping D., Yoshimasa T., Wen Z. (2014).** Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention

**Yazdanpanah S., Rabiee M., Tahriri M., Abdolrahim M., Rajab A., Hossein E., Jazayeri & Lobat Tayebi. (2017).** Evaluation of glycated albumin (GA) and GA/HbA1c ratio for diagnostic of diabetes and glycemic control. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 54:4, 219-232, DOI : 10.1080/10408363.2017.1299684

**Wilding, J. P., Woo, V., Soler, N. G., Pahor, A., Sugg, J., Rohwedder, K., ... & Dapagliflozin 006 Study Group\*. (2012).** Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Annals of internal medicine*, 156(6), 405-415.

**Site web 1 :** <https://bioinfo-fr.net/la-modelisation-moleculaire>.

## Annexe 1 : codes Pubchem et SMILES de chaque ligand

Ligands	Code pubchem	Isomeric SMILES
Sulfuretin	<u>5281295</u>	<chem>C1=CC(=C(C=C1/C=C\2/C(=O)C3=C(O2)C=C(C=C3)O)O)O</chem>
Sakuranetin	<u>73571</u>	<chem>COC1=CC(=C2C(=O)C[C@H](OC2=C1)C3=CC=C(C=C3)O)O</chem>
Tiliroside	<u>5320686</u>	<chem>C1=CC(=CC=C1/C=C/C(=O)OC[C@@H]2[C@H]([C@@H]([C@H]([C@@H](O2)OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC=C(C=C5)O)O)O)O)O</chem>
Norlichexanthone	<u>5281657</u>	<chem>CC1=CC(=CC2=C1C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O</chem>
3',5'-Diprenylgenistein	<u>44257287</u>	<chem>CC(=CCC1=CC(=CC(=C1O)CC=C(C)C)C2=COC3=CC(=CC(=C3C2=O)O)O)C</chem>

## ملخص

يمثل مرض السكري من النوع الثاني الشكل الأكثر انتشارًا لمرض السكري، ويتزايد معدل الإصابة به في جميع البلدان حول العالم. ويشكل مشكلة صحية عامة كبيرة. نركز في عملنا على علاج مرض السكري من النوع الثاني باستخدام مثبطات SGLT2، التي تمنع امتصاص الجلوكوز عن طريق الكلى لدى مرضى السكري. للقيام بهذا العمل؛ باستخدام طريقة الفحص الافتراضي عن طريق الالتحام الجزيئي بواسطة برنامج Pyrex وبرنامج الاكتشاف الحيوي، تم استخدام هذا الأسلوب لدراسة تثبيط SGLT2 بواسطة مركبات مختلفة من أجل تحديد أفضلها واكتشاف مثبطات جديدة أكثر قوة في silico. سلطت هذه الدراسة الضوء على المركبات كعوامل جديدة مضادة لمرض السكر. أخيرًا، يوفر لنا تطبيق التوافر البيولوجي ومعلومات ADME معلومات إيجابية عن خصائص الذوبان والامتصاص والنفاذية لهذه الجزيئات المقترحة الجديدة.

الكلمات المفتاحية: SGLT2، مرض السكري من النوع 2، الالتحام الجزيئي، في السيليكو؛ أدمي

## Résumé

Le diabète de type 2 représente la forme la plus répandue de diabète, sa fréquence croit dans tous les pays de monde. Il constitue un problème majeur de santé publique. Dans notre travail, nous sommes focalisés sur le traitement du diabète de type 2 par les inhibiteurs de la SGLT2, qu'ils ils bloquent l'absorption du glucose par les reins des patients diabétiques. Pour réaliser ce travail ; en faisant appel à la méthode du criblage virtuel par docking moléculaire par le programme Pyrex et bioviadiscovery Cette approche a été utilisée pour étudier l'inhibition de la SGLT2 par divers composés afin d'identifier les meilleurs et pour découvrir in silico de nouveaux inhibiteurs plus puissants de la SGLT2. Cette étude a fait ressortir les composés et comme des nouveaux agents antidiabétiques. Enfin, l'application des paramètres de biodisponibilité et d'ADME nous renseigne de manière positive sur les propriétés de solubilité, d'absorption et de perméabilité de ces nouvelles molécules proposées.

**Mot clés:** SGLT2, Diabète type2, Docking moléculaire, in silico; ADME.

**Abstract:**

Type 2 diabetes represents the most common form of diabetes, its frequency is increasing in all countries around the world. It constitutes a major public health problem. In our work, we are focused on the treatment of type 2 diabetes with SGLT2 inhibitors, which block the absorption of glucose by the kidneys of diabetic patients. To carry out this work, we used the virtual screening method through molecular docking with the Pyrex and Biovia Discovery programs. This approach was used to study the inhibition of SGLT2 by various compounds in order to identify the best ones and to in silico discover new, more powerful SGLT2 inhibitors. This study eparameters informs us positively about the solubility, absorption, and permeability properties of these proposed new molecules.

**Keywords:** SGLT2, Type 2 diabetes, Molecular docking, in silico, ADME.