



UNIVERSITÉ
DE BISKRA

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

MÉMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la nature et de la vie
Filière : Sciences biologiques
Spécialité : Biochimie appliquée

Réf. :

Présenté et soutenu par :
Houhou Nehla et Djouama Sirine

Le : Dimanche 25 juin 2023

Thème

*Evaluation in silico des interactions moléculaires entre
l'alpha-amylase, alpha-glucosidase et certains
flavonoïdes extraits du Ginkgo biloba*

Jury :

Mme. Boukharouba Khadidja	Grade	Université de Biskra	Président
M. Rebai Redouane	Grade	Université de Biskra	Rapporteur
Mme. Achour Hanane	Grade	Université de Biskra	Examinatrice

Année universitaire : 2022/2023

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 **Rania, Riham, Amina** et mon frère **Salah Eddine**, qui ont été mes partenaires de vie votre soutien inconditionnel m'a permis de surmonter les moments difficiles. Merci pour tous.*

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

*À mes très chers amies **Sara, Nada, Lamis** pour votre amitié, confiance et les moments inoubliables.*

Enfin, à toute ma famille et tous ce qui m'ont aidée de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.

NEHLA

Je dédie ce modeste travail :

À ma très chère mère, quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit.

À mon très cher père, tu as toujours été à mes côtés Our me soutenir et m'encourager. Que ce travail ma gratitude et mon affection.

*À mes belles-sœurs **Soumia et Maria** et mes chers frères **Mouhssen, Oussama et Lokmane**,
Puissiez-vous recevoir de dieu santé, bonheur, courage et surtout réussite.*

À ma famille, mes proches et à ceux qui me donnent de l'amour et de la vivacité.

*À mes belles copines **Nehla, Wissem, Malak et Zeineb**, je vous souhaite bonne chance, succès et bonheur. Je prie pour que Dieu perpétue notre belle amitié.*

*Je souhaite remercier mon binôme **Nehla Houhou** pour sa contribution exceptionnelle à ce travail. Ses idées et son dévouement ont grandement contribué à l'aboutissement de ce travail.*

SIRINE

Table des matières

Liste des tableaux	I
Liste des figures	II
Liste des abréviations.....	III
Introduction Générale.....	1

Partie bibliographique

Chapitre 1 : Diabète sucré et la cible enzymatique

1. Définition	3
2. Classification du diabète	3
2.1. Le diabète de type 1 :	3
2.2. Le diabète de type 2 :	3
2.3. Le diabète gestationnel :	3
2.4. Autres types du diabète	3
3. Physiopathologie du diabète :	4
a. Diabète de type 1	4
b. Diabète de type 2	4
4. Traitement actuel du diabète.....	4
4.1. Traitement du diabète type 1	4
□ L'insulinothérapie	4
4.2. Traitement du diabète type 2 :	4
4.2.1. Traitements non médicamenteux :	5
4.2.2. Traitements médicamenteux :	5
4.2.2.1. Antidiabétiques oraux :	5
a. Insulinosensibilisateurs	5
b. Insulinosécréteurs	5
4.2.2.2. Les médicaments qui réduisent l'absorption des sucres.....	5
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase :	5
4.2.2.3. Les médicaments qui agissent par le biais des incrétines	5
a) Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (ou gliptines)	5
b) Analogues de la glucagon-like peptide (GLP-1).....	6
4.2.2.4. Les médicaments qui favorisent l'élimination des sucres	6
□ L'insulinothérapie.....	6
1. La cible enzymatique	6

1.1. Alpha amylase	6
1.2. Alpha-glucosidase	6
Chapitre 2 : Les flavonoïdes et <i>Ginkgo biloba</i>	
1. Définition et structure chimique des flavonoïdes.....	8
2. Les activités biologiques des flavonoïdes	8
3. Généralité sur <i>Ginkgo biloba</i>	8
Chapitre 3 : Le docking moléculaire	
1. Docking moléculaire	10
2. Les Types de docking moléculaire	10
2.1. Docking rigide	10
2.2. Docking semi-flexible.....	10
2.3. Docking flexible.....	10
3. Les algorithmes de recherche	10
3.1. Les algorithmes de recherche systématique.....	10
3.2. Les algorithmes de recherche aléatoire ou stochastique	10
3.3. Les algorithmes de recherche déterministe ou de simulation	11
4. Fonctions de score.....	11
5. Evaluation des méthodes de criblage virtuel.....	11
Chapitre 4 : Matériel et méthodes	
1. Les molécules biologiques	12
2. Docking moléculaire	12
2.1. Matériel.....	12
A. Micro-ordinateur	12
B. Programme.....	12
<input type="checkbox"/> PyRx	12
<input type="checkbox"/> Discovery Studio 2016 client	13
<input type="checkbox"/> Excel 2016.....	13
C. Banques de Données et les sites utilisés	13
<input type="checkbox"/> Protein Data Bank (PDB)	13
<input type="checkbox"/> SwissADME.....	14
2.2. Méthodes.....	14
2.2.1. Préparation du récepteur.....	14
<input type="checkbox"/> Alpha amylase :	14
<input type="checkbox"/> Alpha glucosidase :.....	14
2.2.2. Préparation des ligands.....	15

2.2.3. Calcul des grilles de potentiel et l'arrimage moléculaire :	15
3. Les principaux composés phénoliques de l'espèce <i>Ginkgo biloba</i>	16
4. Méthodes d'évaluation in silico des Propriétés ADMET	17
4.1. Les propriétés physico-chimiques	17
4.1.1. Règles des cinq de Lipinski : (Lipinski <i>etal.</i> , 1997).....	18
4.1.2. La règle de Veber :	18
Chapitre 05 : Résultats et Discussion	
1. Validation de la fiabilité du logiciel de docking	19
2. Résultats de docking moléculaire	19
3. Étude des interactions protéines- ligands	20
3.1. Interaction enzyme – l'acarbose	20
3.2. Etude d'interaction 1B2Y- quercétine	22
3.3. Etude d'interaction 1B2Y- kaempherol	23
3.4. Etude d'interaction 1B2Y-rutine.....	24
3.5. Etude d'interaction 5NN8-ligands	25
4. Discussion générale.....	27
5. Analyse <i>in silico</i> des paramètres de biodisponibilité et d'ADMET des inhibiteurs de l'alpha-amylase et alpha-glucosidase :	29
Conclusion et Perspectives.....	32
Bibliographie.....	35

Les annexes

Résumé

Liste des tableaux

Table 1. Les méthodes d'indentification des flavonoïdes. (Liu <i>et al.</i> , 2015).....	12
Table 2. Les caractéristiques enzymatiques d'alpha amylase et alpha glucosidase.....	14
Table 3. Les paramètres de Grid Box pour les deux protéines (alpha-amylase et alpha-glucosidase).....	15
Table 4. Formes canoniques Smilles et l'identification des molécules testées récupérées à partir du site PubChem.....	17
Table 5. Résultats de re-docking des complexes protéines-inhibiteurs.....	19
Table 6. Profil ADME-T des flavonoïdes de Ginkgo biloba à partir du serveur SwissADME.	29

Liste des figures

Figure 1. Structure de base des flavonoïdes (Saidi, 2019).	8
Figure 2. Ginkgo biloba. (Brachet, 2023).....	9
Figure 3. Le Grid box pour la structure d'alpha-amylase	16
Figure 4. Le Grid box pour la structure d'alpha-glucosidase.....	16
Figure 5. (A1) Structure 3D de complexe 1B2Y-acarbose ; (A2) Structure 2D de complexe 1B2Y-acarbose.....	21
Figure 6. (A1) Structure 3D de complexe 5NN8-acarbose ; (A2) Structure 2D de complexe 5NN8-acarbose.....	21
Figure 7. Les différentes interactions trouvées entre la quercétine et les résidus de site actif de 1B2Y.	22
Figure 8. (A1) Structure 3D de complexe 1B2Y-quercétine ; (A2) Structure 2D de complexe 1B2Y-quercétine.	22
Figure 9. Les différentes interactions trouvées entre kaempferol et les résidus de site actif de 1B2Y.	23
Figure 10. (A1) Structure 3D de complexe 1B2Y-kaempferol ; (A1) Structure 2D de complexe 1B2Y-kaempferol.	23
Figure 11. Les différentes interactions trouvées entre la rutine et les résidus de site actif de 1B2Y. ..	24
Figure 12. (A1) Structure 3D de complexe 1B2Y-rutine ;(A2)Structure 2D de complexe 1B2Y-rutine.	24
Figure 13. Les différentes interactions trouvées entre la rutine et les résidus de site actif de 5NN8. ..	25
Figure 14. (A1) Structure 3D de complexe 5NN8-rutine ;(A2)Structure 2D de complexe 5NN8-rutine.	25
Figure 15. (A1) Structure 3D de complexe 5NN8-quercetin-3-O-β-D-glucopyranoside-(4-1)-α -L-rhamnoside ;(A2) Structure 2D de complexe 5NN8-quercetin-3-O-β-D-glucopyranoside-(4-1)-α -L-rhamnoside.	26
Figure 16. Les différentes interactions trouvées entre le quercetin-3-O-β-D-glucopyranoside-(4-1)-α -L-rhamnoside et les résidus de site actif de 5NN8.	26
Figure 17. (A1) Structure 3D de complexe 5NN8-kaempferol ; (A2) Structure 2D de complexe 5NN8-kaempferol.	27

Liste des abréviations

ADMET: Absorption, Distribution, Métabolite, Excrétion et Toxicité

α : alpha

ARG: Arginine

ASP: Aspartame

β : beta

DNID: Diabète Non Insulinodépendant

DT2: Diabète Type 2

DPP-4:dipeptidylpeptidase-4

DS: Discovery Studio

Etc.: Et cetera

EC: Commission Enzyme

FID: Fédération Française des Diabétiques

GLP-1: Glucagon-Like Peptide-1

GLN: Glutamine

GLU: Glutamate

Gly: Glycine

HPLC–UV: High-Performance Liquid Chromatography-Ultraviolet

HPLC–FD:High-PerformanceLiquid chromatography with fluorescence detection

HPLC–CL: High-performance Liquid ChromatographySeperation and chemiLuminescence

HIS: Histidine

LEU: Leucine

Lys: Lysine

MD: Molecular dynamics

MODY: MaturityOnset Diabètes of the Young

MET: Méthionine

NIH: National Institutes of Health

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

OH: Oxygen, Hydrogen

PDB: Protein Data Banck

PRO: Proline

Phe: phenylalanine

PM : Poids Moléculaire

RMN: Résonance Magnétique Nucléaire

SGLT2: Co-Transporteur Sodium/Glucose Type 2

SER: Serine

SA : Synthesis Accessibility

TRP: Tryptophane

THR: Thréonine

TYR: Tyrosine

TPSA: topological polar surface area

UHPLC–QQQ-MS: ultra high-performance liquid chromatography coupled with triple quadrupole mass spectrometry

VAL: Valine

Introduction Générale

Dans la conception de médicaments, l'approche classique de la mise au point de médicaments exige beaucoup d'expériences et d'erreurs *in vitro* et *in vivo*, ce qui exige des efforts considérables en termes de temps, de ressources, d'énergie et de coûts (Reker, 2019 ; Casalini, 2021 ; Zhang *et al.*, 2023). Cela a permis aux scientifiques d'innover des méthodes sécuritaires évolutives qui sont efficaces, pratiques et économiques, permettant aux chercheurs de découvrir un grand nombre de nouveaux médicaments (Rotella, 2016).

La modélisation moléculaire est une technique qui révolutionne la recherche en découverte de médicaments. Bien que vaste, elle comprend trois composants principaux : l'amarrage moléculaire, la simulation MD et la modélisation ADMET. Ces composants sont largement utilisés et ont facilité l'identification de pistes pour les tests expérimentaux *in vivo* et *in vitro*. (Adelusi *et al.*, 2022). Notre étude se focalisera sur l'utilisation du Docking moléculaire pour identifier des nouveaux inhibiteurs puissants de l'alpha-amylase et de l'alpha-glucosidase, deux enzymes impliquées dans la régulation de la glycémie. En trouvant des inhibiteurs efficaces de ces enzymes, nous pourrions aider à développer de nouveaux traitements pour le diabète.

Le diabète sucré est une maladie métabolique courante qui peut gravement menacer la santé humaine. (Li *et al.*, 2023). Il est classé en deux types : type 1 et type 2. Le diabète type 1 se caractérise par une production insuffisante d'insuline par le pancréas, ce qui entraîne une accumulation de sucre dans la circulation sanguine. Le diabète type 2 c'est le plus courant caractérise par une production d'insuline médiocre qui ne peut pas fonctionner correctement, entraînant une augmentation de la glycémie. (Joshua *et al.*, 2023). Les antidiabétiques oraux sont des médicaments utilisés pour traiter le diabète types 2 parmi eux, certains jouent un rôle dans l'inhibition des enzymes spécifiques, qui sont les inhibiteurs d'alpha-amylase et alpha-glucosidase (Scheen, 2015). L'alpha-amylase est un enzyme essentiel qui décompose les glucides alimentaires tels que l'amidon en disaccharides simple dans le système digestif. Ces disaccharides sont ensuite dégradés en glucose par des alpha-glucosidase et absorbés dans la circulation sanguine. (Alqahtani *et al.*, 2019).

Les flavonoïdes sont une classe importante de métabolites secondaires largement présents dans les plantes, favorisant la croissance et le développement des plantes, en plus ayant des applications importantes dans l'alimentation et la médecine (Liu *et al.*, 2021). Ils sont capables de moduler l'activité de certaines enzymes et modifier le comportement de plusieurs systèmes cellulaires, ce qui suggère qu'ils pourraient avoir de nombreuses activités biologiques, tels que les propriétés antidiabétiques, antioxydants, antiallergiques, anti-

inflammatoires... (Ghedira, 2005). L'activité antidiabétique serait due à l'inhibition de l'alpha-amylase et l'alpha-glucosidase par les flavonoïdes (Ghedadba, 2018). Nous avons choisi quatre composés de la plante *Ginkgo biloba* qui sont : la rutine, la quercétine, le kaempferol et le quercetin-3-O- β -d-glucopyranoside-(4-1) - α -l-rhamnoside.

Le but cette étude consiste à examiner comment certains flavonoïdes sélectionnés de la plante *Ginkgo biloba* interagissent avec les enzymes alpha-amylase et alpha-glucosidase dans le contexte de développer une prise en charge du diabète type 2 en utilisant le docking moléculaire pour évaluer le mode et l'énergie de liaison de ces flavonoïdes.

Ce travail est scindé en cinq chapitres :

Le premier chapitre : nous avons mené une recherche bibliographique sur quelques généralités de la maladie du diabète sucré et les cible enzymatique alpha-amylase et alpha-glucosidase.

Le deuxième chapitre : englobe une définition, la composition chimique et les activités biologiques des flavonoïdes, ainsi que des généralités sur l'espèce *Ginkgo biloba*.

Le troisième chapitre : comprendre une vue générale sur le docking moléculaire, qui rend possible de déterminer les interactions les plus favorables entre le ligand et son récepteur.

Le quatrième chapitre : inclut les techniques et les méthodes utilisé pour effectuer le docking moléculaire et l'analyse ADMET.

Le cinquième chapitre : nous clôturerons la recherche par une discussion des résultats obtenus.

Enfin nous avons exprimé notre travail par une conclusion générale qui résume l'ensemble des résultats obtenus.

Partie

Bibliographique

Chapitre 1 : Diabète sucré et la cible enzymatique

1. Définition

Selon l'OMS le diabète est une maladie chronique grave qui se déclare lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline, ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit.

L'insuline c'est une hormone essentielle à la régulation de la glycémie, son rôle consiste à transporter le glucose depuis la circulation sanguine vers les muscles, le foie ou le tissu adipeux. Un Déficit en insuline ou incapacité des cellules du corps de réagir correctement, se traduit par une élévation prolongée du glucose sanguine "l'hyperglycémie"(Debbab, 2021).

Le nombre de personnes diabétiques dans le monde âgé de 20 à 79ans est estimé à 537 millions d'adultes, représentant 10,5% de la population mondiale (FID, 2021).

2. Classification du diabète

2.1. Le diabète de type 1

Anciennement appelé insulino-dépendant ou juvénile (OMS, 2022). Caractérisé par une carence importante en sécrétion d'insuline, provoquée par la destruction progressive, sélective et irréversible des cellules insulino-sécrétrices : les cellules β des îlots de Langerhans (Debbab, 2021).

2.2. Le diabète de type 2

Le diabète non insulino-dépendant, c'est l'une des formes de diabète sucré les plus courantes dans le monde (FID, 2019). Cette maladie survient lorsqu'il ya un manque de sécrétion d'insuline par rapport aux besoins de l'organisme "insulinopénie" et/ou lorsqu'il y a un défaut d'utilisation de l'insuline par l'organisme "insulino-résistance" (Breyton, 2020). Il diffère beaucoup du diabète type 1 sur le plan clinique, car l'apparition de la maladie est lente et généralement à un âge plus avancé (Dardari, 2021).

2.3. Le diabète gestationnel

Aux premiers stades de grossesse, la masse et la fonction de la cellule bêta pancréatique maternelle sont déjà augmentées avant l'élévation physiologique de la résistance à l'insuline. Pour compenser l'augmentation de la résistance à l'insuline, en cas d'inefficacité de l'insuline une hyperglycémie maternelle et s'ensuit, c'est-à-dire un diabète sucré gestationnel (Huhtala *et al.*,2023).

2.4. Autres types du diabète

- Le diabète MODY (MaturityOnset Diabètes of the Young) (Laver, 2022).

- Le diabète LADA (Latent Auto-immune Diabète in Adults) (Vich-Pérez, 2023).
- Diabète médicamenteux (Diaga, 2020).
- Diabète secondaire (klein, 2009).

3. Physiopathologie du diabète

a. Diabète de type 1

C'est une maladie auto-immune (Interférence avec le système immunitaire contre le pancréas provoquant la destruction des cellules bêta des îles Langerhans qui produisent l'insuline). Cela entraîne une carence en insuline, qui empêche le sucre de pénétrer dans les cellules pour produire de l'énergie. Les niveaux élevés de sucre dans le sang peuvent causer des dommages aux vaisseaux sanguins, aux nerfs et aux organes, et peuvent entraîner des complications de santé graves (Traore, 2020).

b. Diabète de type 2

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

4. Traitement actuel du diabète

4.1. Traitement du diabète type 1

● L'insulinothérapie

Les personnes atteintes de diabète de type 1 ont besoin d'insulinothérapie pour survivre. Il existe différents types d'insuline selon le début de son effet, du moment de son intensité maximale et de sa durée : (Insuline à action rapide, Insuline à action intermédiaire, Insuline à action prolongée, Combinaisons d'action intermédiaire ou longue avec action rapide). (Dardari, 2021).

4.2. Traitement du diabète type 2

Le traitement est basé sur une éducation thérapeutique, des règles hygiéno-diététiques surveillance régulière des sujets atteints de diabète et l'administration de médicaments (Kamissoko, 2017).

4.2.1. Traitements non médicamenteux

Le traitement non médicamenteux du DT2 peut avoir des effets positifs sur le contrôle glycémique par : les mesures diététiques et l'activité physique.

4.2.2. Traitements médicamenteux

4.2.2.1. Antidiabétiques oraux

a. Insulinosensibilisateurs

- **Les biguanides**

Ce sont des antidiabétiques oraux qui améliorent l'efficacité de l'insuline (Vidal, 2021). La metformine est le seul représentant actuel de cette classe (Valentine, 2020). Il fait baisser le taux de glucose dans le sang en inhibant la glycogénolyse hépatique, améliore la sensibilité à l'insuline ainsi qu'en augmentant l'absorption périphérique du glucose dans le tissu musculaire squelettique, sans affecter la glycogénolyse (Zhang *et al.*, 2023).

b. Insulinosécréteurs

Deux familles agissent en stimulant la libération de l'insuline par le pancréas en grande quantité : les sulfamides hypoglycémisants et les glinides (Vidal, 2021). Les sulfamides hypoglycémisants comme : gliclazide, glimépiride et glibenclamide ainsi que les glinides tels que : repaglinide, stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules bêta pancréatiques. Les sulfamides hypoglycémisants ont une action plus prolongée que les glinides, qui ne couvrent que la période postprandiale. Cependant il est important de noter que les deux médicaments peuvent entraîner d'hypoglycémies et favorisent la prise de poids (Vatier et Bourcigaux, 2023).

4.2.2.2. Les médicaments qui réduisent l'absorption des sucres

- **Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase**

L'acarbose c'est un inhibiteur de α -glucosidase bactérien utilisé cliniquement dans le traitement des patients diabétiques de type 2 (Tsunoda *et al.*, 2022).

4.2.2.3. Les médicaments qui agissent par le biais des incrétines

Deux familles d'antidiabétiques agissent par le biais des incrétines :

a) **Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (ou gliptines)**

Elle est pour rôle d'inhiber l'activité de la DPP-4, une enzyme détruisant le GLP-1, augmentation de l'insulinosécrétion en fonction de la glycémie en plus de diminuer la glycémie postprandiale (Diaga, 2020).

b) Analogues de la glucagon-like peptide (GLP-1)

Elle est pour rôle d'augmentation la sécrétion d'insuline liée à la glycémie, réduction de la sécrétion de glucagon, ralentissement de la vidange gastrique, en plus le renforcement de la satiété, et diminution des prises alimentaires (Diaga, 2020).

4.2.2.4. Les médicaments qui favorisent l'élimination des sucres

Les inhibiteurs du co-transporteur sodium glucose de type 2 (SGLT2) ou gliflozines, ces dernières bloquent l'action du co-transporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT2), une protéine qui participe dans la réabsorption rénale du glucose. De cette manière, ils favorisent l'élimination du glucose dans l'urine, par conséquent réduit les niveaux de sucre sanguin (Vidal, 2021).

- **L'insulinothérapie**

Lorsque les traitements oraux ne sont pas suffisamment efficaces pour contrôler le taux de sucre dans le sang, le médecin peut prescrire des injections d'insuline (Vidal, 2021).

5. La cible enzymatique

5.1. Alpha amylase

A- amylases, α -1,4-glucan-4-glucanohydrolase (EC 3.2.1.1) (Tiwari *et al.*, 2015). Est une end amylase de la classe des hydrolases, elle catalyse l'hydrolyse de l'amidon et d'autres polysaccharides dans le maltose, le maltotriose et les maltodextrines (Lagea *et al.*, 2007). Elle est principalement catalysent la coupure les liaisons (α -1,4) et (α -1,6) des polymères alpha-D-glucose (Tiwari *et al.*, 2015). Bien que ses origines différent, il a très peu de séquences d'acides aminés identiques, Mais il a une similarité dans sa structure tridimensionnelle et l'organisation de son site actif. Il contient trois domaines qui organisent leur chaîne peptidique, le domaine (a) former un tonneau de huit segments beta entouré par huit hélices d'alpha. Le nombre de résidus de glucose pouvant accueillir dans le groupe de sites actifs varie selon l'origine de l'enzyme (Ajandouz, 1993).

5.2. Alpha-glucosidase

Alpha-glucosidase, EC 3.2.1.20; α -D-glucoside glucohydrolase. Sont des exo-carbohydrolases (Ernst *et al.*, 2006), qui catalysent l'hydrolyse des liaisons α -glycosidiques à l'extrémité non réductrice terminale de leur substrat (principalement les liaisons (α -1,2) et (α -1,4) et (α -1,6) pour libérer le glucose et le fructose) (Piotr *et al.*, 2012). Cette famille a les mêmes caractéristiques que les alpha-amylases (Chia *et al.*, 2003). Leur structure tertiaire

contient trois domaines, domaine N terminale replié en super sandwich β , suivi par un tonneau (β/α) qui forme le domaine catalytique A et finit par un domaine C-terminal formant un feuillet β . (Dejob, 2013).

**Chapitre 2 : Les
flavonoïdes et *Ginkgo
biloba***

1. Définition et structure chimique des flavonoïdes

Les flavonoïdes sont une classe de composés polyphénoliques largement distribués dans le règne végétal qui on les trouve dans les fruits, les graines, les écorces, les racines et les fleurs (Pessel, 2013).

Les flavonoïdes sont classés en différentes catégories dont les principaux sont : les flavones, les flavanols, les flavonols, les isoflavones, les flavanones, et les anthocyanes. Ces dernières se trouvent en forme libre, mais sont très souvent liés aux sucres (Saffidine, 2018).

La structure chimique des flavonoïdes est caractérisée par un squelette carboné en C6-C3-C6 de type phényl-2-benzopyrane. Elle est constituée de squelette à 15 atomes de carbone qui distribué sur 2 noyaux de benzène A et B. Elles sont liées par une chaîne linéaire de 3 atomes de carbone qui construisent un hétérocycle après condensation avec un OH phénolique du noyau A (Saidi, 2019).

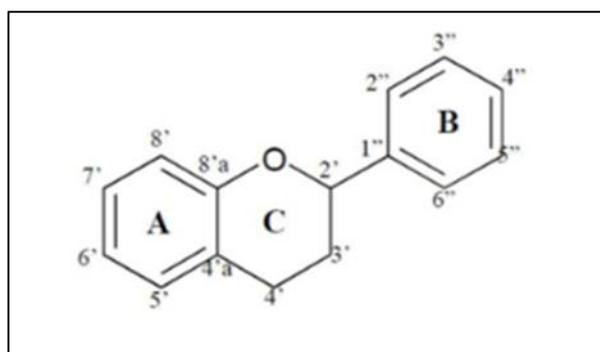


Figure 1. Structure de base des flavonoïdes (Saidi, 2019).

2. Les activités biologiques des flavonoïdes

En plus de la principale propriété antioxydant, les flavonoïdes possèdent également de nombreuses activités biologiques variées qui doivent aux aspects de la santé humaine. Ces activités sont, par exemple, anti-inflammatoires, antiulcéreuses, antivirales, anticancéreuses, antidiabétiques et cytotoxiques, etc. (Karak, 2019).

3. Généralité sur *Ginkgo biloba*

Le ginkgo (*Ginkgo biloba*), également connu sous le nom de l'arbre aux mille écus, est un arbre peu commun. Il peut survivre plus d'un millier d'années et existe depuis plus de 300 millions d'années, On dirait un fossile vivant. Natif d'Asie, il est actuellement présent dans de nombreux pays. (Vidal, 2021). C'est le seul arbre représentant de la famille Ginkgoaceae qui peut mesurer à peu près d'une trentaine de mètres. Ses feuilles bilobées caractéristiques sont

dépourvues de nervure centrale. Il peut vivre jusqu'à mille ans. La drogue végétale utilisée est la feuille (Natacha, 2023).



Figure 2. *Ginkgo biloba*. (Natacha, 2023).

L'une des plantes médicinales naturelles les plus utilisées, grâce à ses activités biologiques fiables et remarquables. Les études des feuilles de Ginkgo montrer qu'il contient certains nombres de métabolites secondaires, notamment des terpénoïdes, des polyphénols, des allylphénols. Cependant, les flavonoïdes et les trilactones terpéniques sont estimer comme les principaux bioactifs (Singh *et al.*, 2008 ; Liu *et al.*,2015 ; Vidal, 2021).

Chapitre 3 : Le docking moléculaire

1. Docking moléculaire

Le docking moléculaire ou (l'amarrage moléculaire) est une approche de modélisation qui permet d'ancrer de petites molécules dans une poche ou un site actif où la molécule d'intérêt pourrait éventuellement se lier. Les affinités de liaison sont prédites en utilisant des méthodes simples de calcul de l'énergie libre pour aider à la sélection des molécules potentielles dans le cadre du criblage virtuel de grandes bases de données (Tanguenyongwatana *et al.*, 2016 ; Leonhart *et al.*, 2019).

2. Les Types de docking moléculaire

Nous distinguons trois niveaux de docking :

2.1. Docking rigide

C'est le plus simple et encore souvent utilisé pour l'amarrage protéique. (Bouchagra, 2018).

2.2. Docking semi-flexible

Est asymétrique et généralement utilisé pour l'amarrage protéine-ligand, le ligand étant considéré comme flexible, la protéine gardée rigide. (Bouchagra, 2018).

2.3. Docking flexible

Les structures de la protéine et du ligand soient modifiées au cours du processus docking moléculaire pour optimiser l'interaction entre les deux entités. (Thiriote, 2009).

3. Les algorithmes de recherche

Pour éviter les calculs, que les machines ne peuvent résoudre ou seulement dans beaucoup trop de temps, Il existe plusieurs approximations possibles. Les algorithmes de recherche de la flexibilité du ligand peuvent être classifiés dans trois catégories principales : (Bouchagra, 2018)

3.1. Les algorithmes de recherche systématique

Viser à explorer tous les degrés de liberté du ligand en faisant pivoter de 0° à 360° de toutes les liaisons rotatives à l'aide d'un pas incrémental choisi. (Lagarde, 2014).

3.2. Les algorithmes de recherche aléatoire ou stochastique

Les méthodes stochastiques explorent l'espace conformationnel au hasard, ils ne renvoient donc pas toujours le même résultat pour une simulation identique exécutée plusieurs fois, puisque le temps de simulation est insuffisant et la taille de l'espace de recherche. (Hoffer, 2013).

3.3. Les algorithmes de recherche déterministe ou de simulation

Représenté par la minimisation de l'énergie qui sert principalement à optimiser la géométrie d'un système mais cette stratégie ne permettant pas de franchir de grandes barrières énergétiques, elle est souvent employée dans des approches de docking en combinaison avec d'autres méthodes de recherche comme la dynamique moléculaire qui peut simuler l'évolution d'un système à long terme dans des conditions thermodynamiques prédéfinies (température, pression et volume) (Chevrollier, 2019).

4. Fonctions de score

Les fonctions de score servent à calculer l'affinité de liaison entre un ligand et un récepteur ainsi que noter et classer les interactions stériques et électrostatiques entre 2 molécules (Leonhart *et al.*, 2019).

Il joue un rôle important dans l'amarrage moléculaire. Bien que les programmes d'amarrage utilisent diverses méthodes de recherche, l'évaluation et le filtrage des conformations candidates sont basés sur l'aptitude correspondante donnée par la fonction de score dans le processus de recherche. Elles peuvent être classées en 3 groupes : champ de force, potentiel basé sur l'empirie et basé sur la connaissance (Zhou *et al.*, 2023).

5. Evaluation des méthodes de criblage virtuel

Les résultats de criblage virtuel ne sont que des prédictions et leur fiabilité incertaine, donc l'évaluation des méthodes de criblage virtuel est essentielle pour s'assurer leurs performances ainsi que la validation de résultats. Aussi l'évaluation guider les bioinformaticiens à choisir du meilleur outil, ou tout du moins de l'outil le mieux adapté, pour réaliser un criblage virtuel sur une cible donnée (Lagarde, 2014).

Partie Expérimentale

Chapitre 4 : Matériel et méthodes

L'objectif essentiel de ce travail est d'évaluer les interactions moléculaires de quelques flavonoïdes extraits de la plante *Ginkgo biloba* vis-à-vis de l'alpha amylase et l'alpha glucosidase qui constituent une éventuelle cible dans le traitement du diabète type 2 à l'aide d'une méthode de modélisation, le docking moléculaire.

1. Les molécules biologiques

Les composés sélectionnés sont un ensemble des molécules de 4 flavonoïdes (la rutine, la quercétine, le kaempferol, le quercetin-3-O- β -D-glucopyranoside-(4-1)- α -L-rhamnoside) a été sélectionnés à partir de l'étude de Liu et ses collaborateurs en 2015. Ces composés ont été extraits des feuilles de *Ginkgo biloba*, l'analyse quantitative et qualitative de ces métabolites secondaire (flavonoïdes) est réalisée par divers méthodes.

Table 1. Les méthodes d'indentification des flavonoïdes. (Liu *et al.*, 2015).

Composés chimiques	Méthode analytique
La rutine	HPLC-UV
La quercétine	HPLC-FD
Le kaempferol	HPLC-CL
La quercetin-3-O- β -D-glucopyranoside-(4-1)- α -L-rhamnoside	UHPLC-QQQ-MS

2. Docking moléculaire

2.1. Matériel

A. Micro-ordinateur

Dans cette étude, nous avons utilisé, 2 micros ordinateurs :

- Pc SAMSUNG avec une mémoire RAM 4 GO et un processeur Intel(R) Core(TM) i3-3240 CPU @ 3,40GHz. Windows 11 professionnel.
- Pc ACER avec une mémoire RAM 2 GO et un processeur Intel (R) Celeron (R) CPU N2840 @ 2,16GHz 2,16 GHz. Windows 7.

B. Programme

Dans cette étude, nous avons utilisé les programmes suivants :

➤ PyRx

Un outil de docking moléculaire avec un accès libre, utilise des algorithmes sophistiqués pour prédire comment les molécules interagissent, permet de simuler la liaison entre une protéine et un petit composé. De plus, PyRx est un logiciel très utile pour la

recherche en pharmacologie et pour la découverte de nouveaux médicaments. Il est facile à utiliser et compatible avec de nombreux formats de fichier. Cela peut aider les chercheurs à économiser du temps et de l'argent en évitant de synthétiser des composés qui ne fonctionneront pas (Mustafa *et al.*, 2023).

➤ **Discovery Studio 2016 client**

C'est un outil de visualisation graphique pour la visualisation, le partage et l'analyse des protéines et des données de modélisation (Cascades, 2016).

➤ **Excel 2016**

Un logiciel tableur de la suite bureautique Microsoft Office développé et distribué par l'éditeur Microsoft. Utilisé pour créer des feuilles de calcul, des listes, des budgets et des graphiques (Quirk, 2016).

C. Banques de Données et les sites utilisés

➤ **Protein Data Bank (PDB)**

Est une base de données pour la structure 3D de grandes molécules biologiques, comme les protéines et les acides nucléiques. Les données, généralement obtenues par cristallographie aux rayons X, spectroscopie RMN ou, de plus en plus, microscopie Cryo électronique, et soumises par des biologistes et biochimistes du monde entier (Rose *et al.*, 2012 ; Cascades, 2016).

➤ **PubChem**

Une base de données de chimie ouverte des National Institutes of Health (NIH). « Ouvert » signifie que vous pouvez mettre vos données scientifiques dans PubChem et que d'autres peuvent les utiliser. Depuis son lancement en 2004, PubChem est devenu une ressource d'information clé pour les scientifiques, les étudiants et le grand public. Il contient principalement de petites molécules, mais aussi des molécules plus grosses comme les nucléotides, les glucides, les lipides, les peptides et les macromolécules chimiquement modifiées, et recueille des informations sur les structures chimiques, les identifiants, les propriétés chimiques et physiques, les activités biologiques, brevets, santé, sécurité, données sur la toxicité et bien d'autres. (kim *et al.*, 2019).

➤ **Pkcsn**

Est une plateforme intégrée pour évaluer rapidement des propriétés ADMET centrales pour le développement de médicaments (Pires *et al.*, 2015).

➤ **SwissADME**

Nous avons utilisé le serveur SwissADME (URL : <http://www.swissadme.ch/index.php>), qui est un outil d'apprentissage automatique qui prédit rapidement et avec précision un ensemble de modèles prédictifs pour les propriétés physicochimiques, la pharmacocinétique, la similarité des médicaments et la disponibilité des produits chimiques médicaux. La prédiction des propriétés de l'ADMET (Absorption, Distribution, Métabolite, Excrétion et Toxicité) joue un rôle important dans le processus de conception des médicaments parce que ces propriétés expliquent l'échec d'environ 60% de tous les médicaments dans les phases cliniques. Les principaux processus liés à la pharmacocinétique sont l'absorption, la distribution et les deux voies d'élimination des médicaments, le métabolisme et l'excrétion (Daina *et al.*, 2017).

2.2. Méthodes

2.2.1. Préparation du récepteur

● **Alpha amylase**

Dans notre étude, la structure 3D d'alpha amylase a été téléchargée à partir de banque de données protéine (PDB : <https://www.rcsb.org/structure/1B2Y>). Cette source offre plusieurs structures tridimensionnelles parmi lesquelles nous avons sélectionné le code 1B2Y, il s'agit d'une structure avec une résolution égale à 3,20 Å. tout d'abord la protéine est séparée de son ligand pour obtenir un récepteur avec un site actif libre, ensuite les molécules d'eau et les cofacteurs ont été éliminés et des molécules d'hydrogène sont ajoutées via l'utilisation de Discovery studio. Enfin la structure de récepteur est sauvegardée sous forme pdb.

● **Alpha glucosidase**

La cristallographie d'alpha glucosidase est obtenue via la banque de données protéine. Nous avons sélectionné le code 5NN8 (résolution : 2,45 Å) qu'il s'agit d'une structure contenant une seule chaîne A. Cette structure est complexée avec un ligand, donc la même méthode que la première est utilisée pour 5NN8 et sauvegardée sous forme pdb en utilisant Discovery studio.

Table 2. Les caractéristiques enzymatiques d'alpha amylase et alpha glucosidase.

Protéine	Code PDB	Les chaînes	Résolution	Classification
Alpha amylase	1B2Y	A	3,20 Å	HYDROLASE
Alpha glucosidase	5NN8	A	2,45 Å	HYDROLASE

2.2.2. Préparation des ligands

Tous les ligands ont été téléchargés via la banque de données américaines des molécules chimiques PubChem (URL : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Ensuite à l'aide d'Open Babel PyRx ils ont subi une minimisation d'énergie pour réduire l'énergie potentielle globale ensuite elles sont transformées en format en pdbqt.

2.2.3. Calcul des grilles de potentiel et l'arrimage moléculaire

Afin d'obtenir une population de conformations et d'orientations éventuelles de ligand dans le site de liaison, nous avons procédé à l'amarrage moléculaire. Pour cela nous avons utilisé le PyRx, un programme qui permet de réaliser un docking de plusieurs ligands au même temps. Ce logiciel utilise une grille de potentiel tridimensionnelle (Grille Box) donc permet l'évaluation rapide d'énergie d'interaction générée par le ligand et les acides aminés qui se trouve dans cette grille, alors que tous les calculs de docking ont été effectués au moyen de l'algorithme AutoDock Vina. Cette Grille englobe le site actif de protéine et permettant la rotation libre du ligand dans ce site, leur centre est défini par les coordonnées X et Y et Z alors que sa taille est augmentée ou réduite à l'aide d'un certain nombre de points (les dimensions X, Y, Z). Une fois les recherches effectuées ont sélectionné la meilleure conformation avec la plus faible énergie d'amarrage.

Table 3. Les paramètres de Grid Box pour les deux protéines (alpha-amylase et alpha-glucosidase).

	Alpha amylase	Alpha glucosidase
Center	X= -17,9887	X= 1,3372
	Y= 21,3080	Y=-26,5531
	Z=49,3207	Z=86,4441
Dimensions (Angstrom)	X=55,3914284897	X=83,1118876266
	Y=73,2158893776	Y=77,3649940109
	Z=53,9616529846	Z=82,4953909302

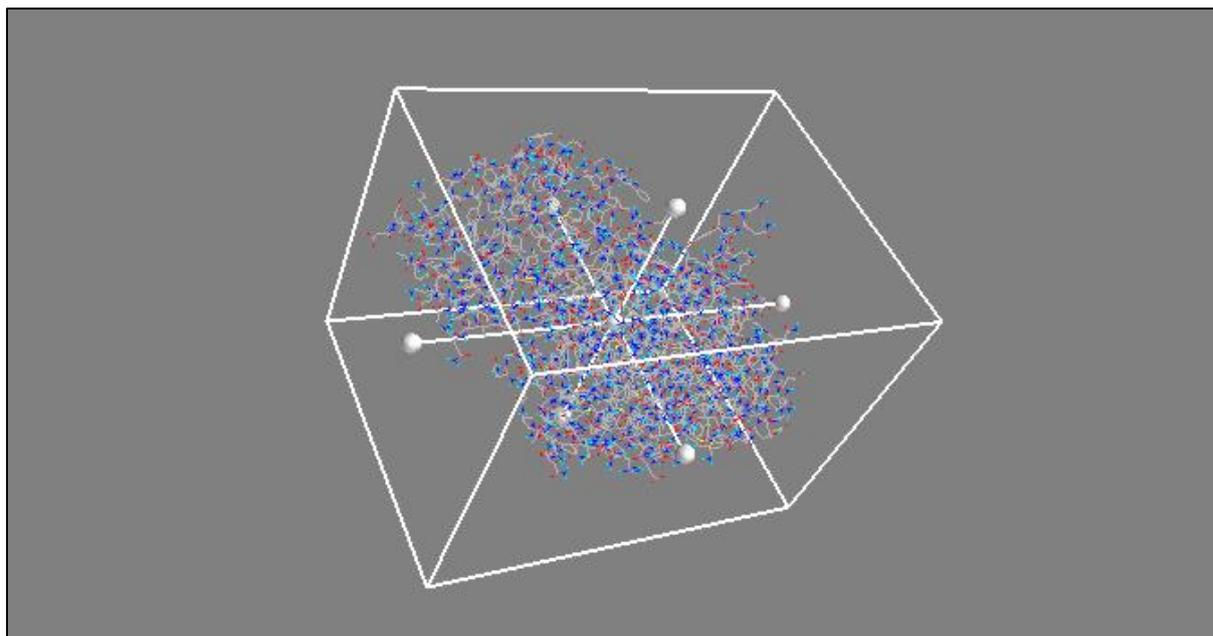


Figure 3. Le Grid box pour la structure d'alpha-amylase

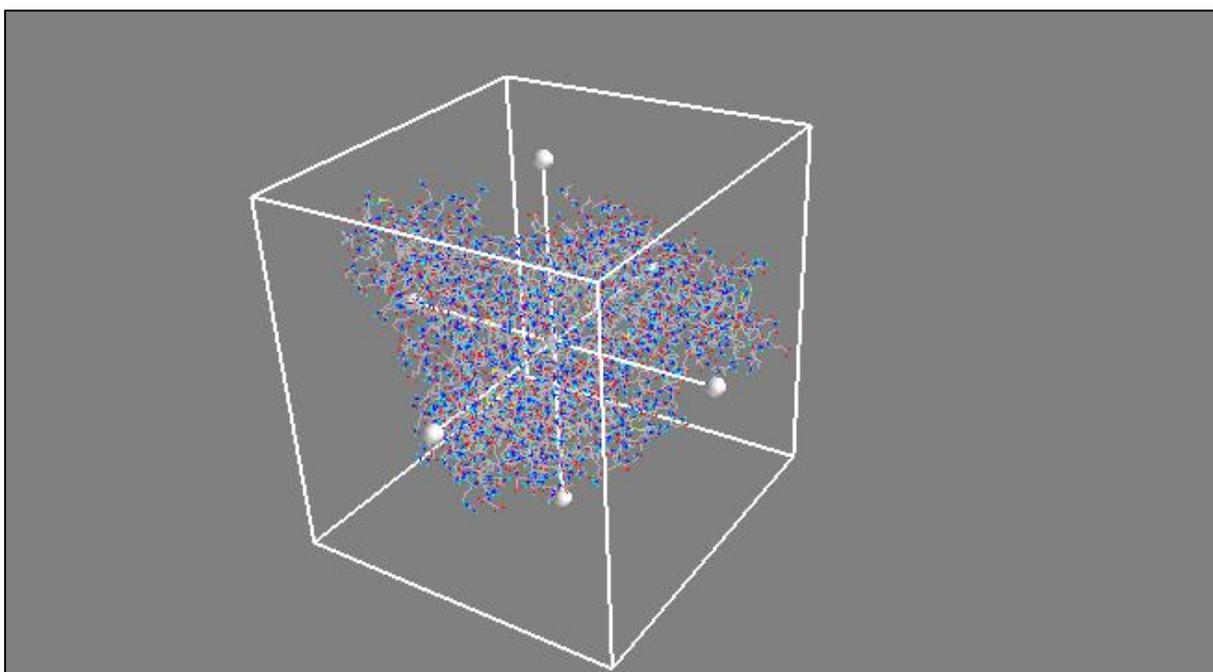


Figure 4. Le Grid box pour la structure d'alpha-glucosidase.

3. Les principaux composés phénoliques de l'espèce *Ginkgo biloba*

Quatre molécules parmi les principaux flavonoïdes de l'espèce *Ginkgo biloba* et un ligand de référence ont fait l'objet de l'étude du Profil ADME. La structure canonique SMILES de chacune de ces molécules a été copiée à partir de la base des données PubChem et introduite dans le serveur de prédiction (tableau 5).

Table 4. Formes canoniques Smilles et l'identification des molécules testées récupérées à partir du site PubChem.

Molécule	ID PubChem	Canoniques SMILES
L'acarbose	444254	<chem>C[C@@H]1[C@H]([C@@H]([C@H]([C@H](O1)O[C@@H]2[C@H](O[C@@H]([C@@H]([C@H]2O)O)O[C@@H]3[C@H](O[C@H]([C@@H]([C@H]3O)O)O)CO)CO)O)N[C@H]4C=C([C@H]([C@@H]([C@H]4O)O)O)CO</chem>
Rutine	5280805	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OC3=C(O)C4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)O)O)O</chem>
Quercetine	5280343	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O)O</chem>
Kaempherol	5280863	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O</chem>
Quercetin 3-O-D-glucopyranosyl-(1->2)-rhamnopyranoside	10167806	<chem>C[C@H]1[C@@H]([C@H]([C@H]([C@@H](O1)OC2=C(OC3=CC(=CC(=C3C2=O)O)O)C4=CC(=C(C=C4)O)O)O[C@H]5[C@@H]([C@H]([C@@H]([C@H]5(O5)CO)O)O)O)O</chem>

4. Méthodes d'évaluation in silico des Propriétés ADMET

L'évaluation des principaux processus des propriétés de l'ADMET liés à la pharmacocinétique qui sont l'absorption, la distribution, et les deux voies d'élimination des médicaments, le métabolisme, l'excrétion et la toxicité. Jouent un rôle clé dans la découverte et le développement des médicaments. (Dong *et al.*, 2018). L'outil Web SwissADME permet à l'utilisateur d'inclure les données SMILES de PubChem d'un ligand qui est étudié comme un médicament et fournit les paramètres tels que :

4.1. Les propriétés physico-chimiques

Les modèles mathématiques ont des dépendances qualitatives et quantitatives montrant la relation entre la structure des composés étudiés, leurs propriétés physiques et chimiques et leurs activités. Il existe de différentes règles pour prédire une bonne biodisponibilité et l'une des plus connues est la règle de Lipinski.

4.1.1. Règles des cinq de Lipinski (Lipinski *et al.*, 1997)

- Masse moléculaire ≤ 500 Da. Les molécules qui sont moins susceptibles d'être absorbés ont un poids élevé et donc d'atteindre le lieu d'action.
- Le coefficient de partition octanol/eau ($\log P$) ≤ 5 . Mesuré par le logarithme du coefficient de partage P, soit $\log P$ supérieur ou égal à -2 et inférieur ou égal à 5.
- Le nombre d'accepteurs de liaison hydrogène (O et N) ≤ 10 .
- Le nombre de donneurs de liaison hydrogène (OH et NH) ≤ 5 .
- Nombre de liaisons rotatives ≤ 15 . Ce paramètre est une mesure de la flexibilité moléculaire.

4.1.2. La règle de Veber

C'est une règle qui compare entre la biodisponibilité orale du composé et son perméabilité à la flexibilité moléculaire. TPSA ≤ 140 Å² et nombre de liaisons en libre rotation ≤ 10 , sont souvent employés en complément de la « règle des 5 ». (Veber *et al.*, 2002).

Chapitre 05 : Résultats et Discussion

1. Validation de la fiabilité du logiciel de docking

Afin de vérifier la fiabilité et la performance du programme de PyRx au cours de notre étude, ainsi de s'assurer de nos calculs et nos résultats de docking moléculaire obtenus. Nous avons effectuées une validation de procédure de docking moléculaire à l'aide de plateforme de docking Achilles Blind de docking server (URL : <https://bio-hpc.ucam.edu/achilles/>).

Ce test de validation est basé sur une comparaison d'énergie de liaison qui définit par la somme des interactions intermoléculaire entre le ligand et la protéine cible. Pour réaliser le re-docking, deux ligands ont été sectionnés en plus le ligand de référence. Les résultats des meilleurs scores pour chaque complexe sont présentés dans le tableau suivant :

Table 5. Résultats de re-docking des complexes protéines-inhibiteurs.

PDB_ID	Ligand	Energie de liaison (-Kcal/mol) "PyRx"	Energie de liaison (-Kcal/mol) "Blind de docking"
1B2Y	Quercétine	-9,1	-9,3
	Kaempferol	-8,8	-9,0
	Acarbose	-7,3	-7,3
5NN8	Quercétine	-7,1	-7,4
	Kaempferol	-7,1	-7,1
	Acarbose	-6,9	-7,0

Donc ce résultat nous a permis de dire que le PyRx est un outil de modélisation idéal pour l'étude *in silico* et simule de manière correcte et convenable les interactions protéine-ligand.

2. Résultats de docking moléculaire

Dans la présente étude, nous avons procédé un docking moléculaire pour les quatre flavonoïdes et en plus le ligand de référence "l'acarbose" avec les deux cibles enzymatiques alpha-amylase "1B2Y" et alpha-glucosidase "5NN8".

Il est possible d'étudier la position de chaque ligand sur le site actif de l'enzyme et donc de déterminer les interactions entre les résidus actifs du site et l'inhibiteur. Le meilleur inhibiteur est choisi en comparant les scores d'affinité avec l'inhibiteur de référence. Les

scores d'affinité les plus négatifs montrent une interaction plus élevée entre le ligand et la protéine.

Selon les résultats de docking, nous avons constaté que les composés : la quercétine, le kaempferol, la rutine et le quercetin-3-O- β -D-glucopyranoside-(4-1)- α -L-rhamnoside, ont des fortes énergies de liaison par rapport à l'inhibiteur de référence "l'acarbose" et donc une affinité plus grande avec l'alpha-amylase et l'alpha-glucosidase (Voir le tableau dans l'annexe n°1).

3. Étude des interactions protéines- ligands

Il est nécessaire d'analyser les résultats du docking moléculaire pour évaluer les interactions entre les résidus d'acides aminés d'enzyme et les atomes de ligand. Cette analyse peut aider à comprendre comment les molécules interagissent et comment cela peut affecter la fonction de l'enzyme. Les interactions clés analysées sont : les liaisons d'hydrogène, hydrophobes et les interactions électrostatiques. Ces connexions assurent la stabilité des complexes protéines-Ligands.

Nous avons sélectionné les trois meilleurs inhibiteurs pour chaque enzyme afin d'étudier les interactions en 2D et 3D intervenant dans la formation des complexes correspondants.

3.1. Interaction enzyme-acarbose

L'interaction de l'acarbose avec les résidus Gln63, Glu233 et Trp59 de la protéine réceptrice alpha amylase "1B2Y" implique uniquement des liaisons hydrogène (quatre au total), qui sont importantes pour stabiliser le complexe protéine-ligand. En revanche lorsque l'acarbose interagit avec alpha-glucosidase "5NN8", elle forme 5 liaisons d'hydrogène avec les acides aminés Arg608, Glu866, Val867, Ser864, His717 et une seule liaison hydrophobe de type "alkyl" avec l'Arg608.

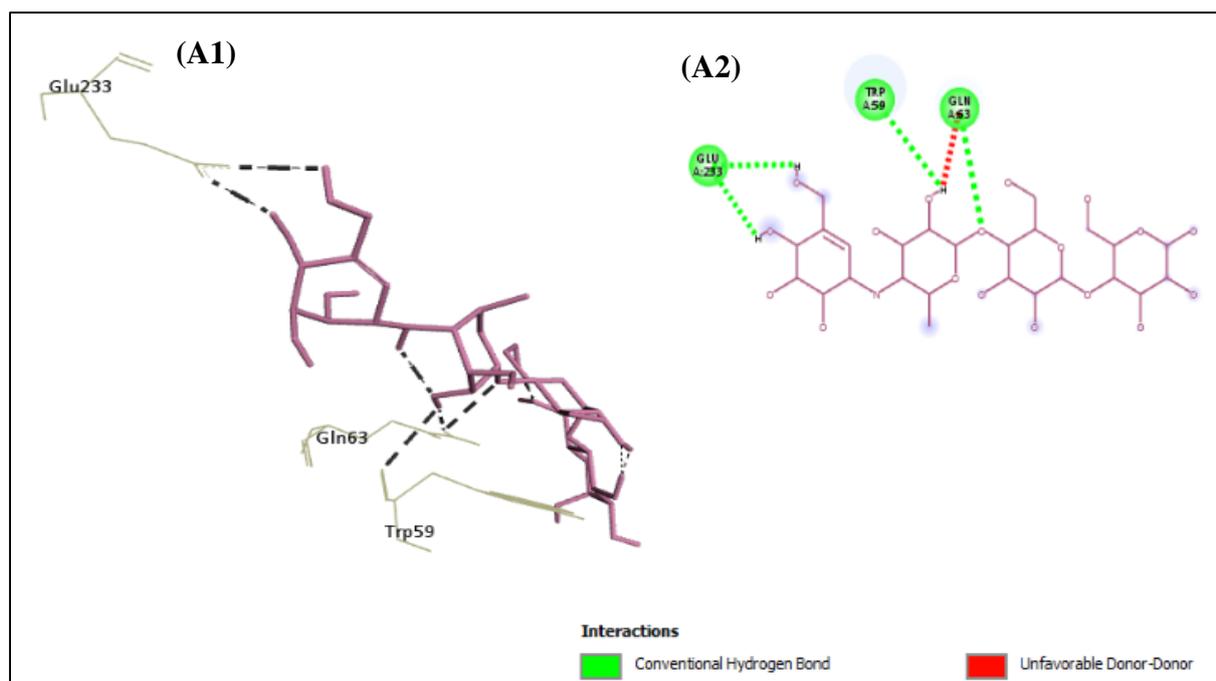


Figure 5. (A1) Structure 3D de complexe 1B2Y-acarbose ; (A2) Structure 2D de complexe 1B2Y-acarbose.

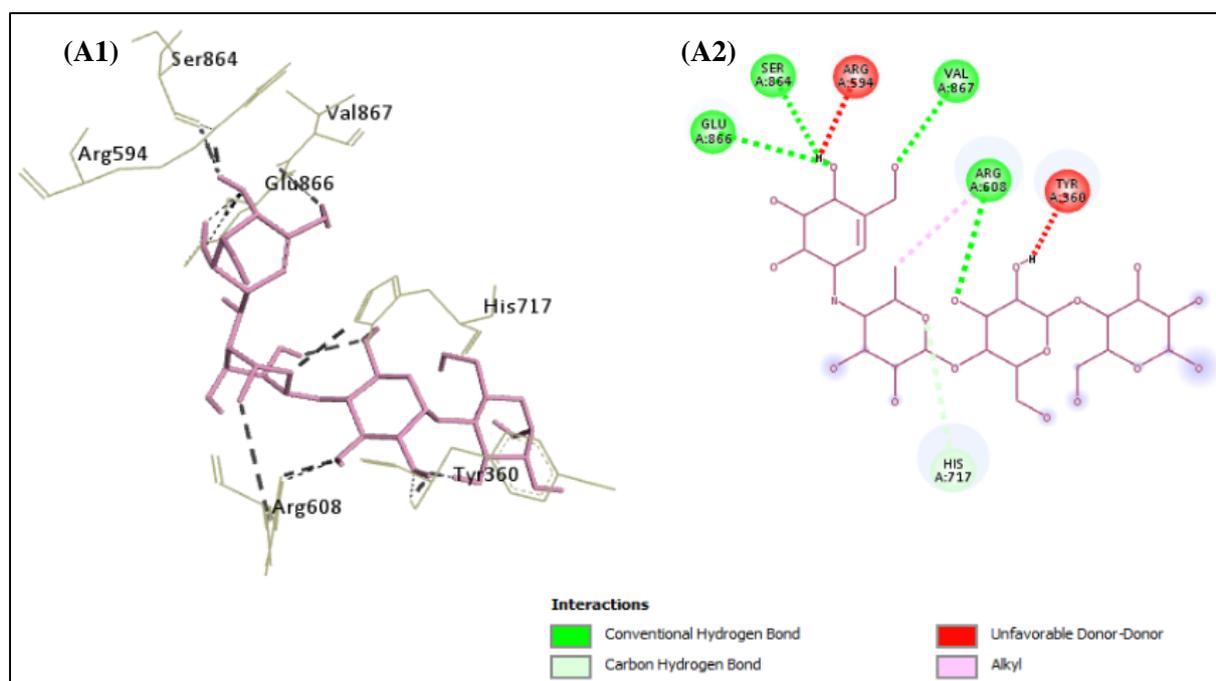


Figure 6. (A1) Structure 3D de complexe 5NN8-acarbose ; (A2) Structure 2D de complexe 5NN8-acarbose.

3.2. Etude d'interaction 1B2Y- quercétine

D'après les résultats de l'analyse 2D et 3D, nous avons noté que la quercétine se lie par six liaisons d'hydrogène avec les acides aminés de site actif de 1B2Y : Gln63, His299, Asp197, Glu233, Tyr62, His305 à des distances respectives de 2,30 Å ; 2,41 Å ; 2,26 Å ; 23,8 Å ; 2,42 Å et 3,58 Å. D'autres liaisons sont impliquées, notamment des liaisons hydrophobiques de type "Pi-Pi stacked" entre le complexe 1B2Y-quercétine (cinq au total), les acides aminés intervenant sont Trp59 et Tyr62 avec une distance variée entre de 4,03 Å et 5,84 Å.

	Name	Visible	Color	Parent	Distance	Category	Types	From	From Chemistry	To	To Chemistry
1	A:GLN63:...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	2,30351	Hydrogen Bond	Conventi...	A:GLN63:H...	H-Donor	N:UN...	H-Acceptor
2	N:UNK1:...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	2,41611	Hydrogen Bond	Conventi...	N:UNK1:H	H-Donor	A:HI...	H-Acceptor
3	N:UNK1:...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	2,26355	Hydrogen Bond	Conventi...	N:UNK1:H	H-Donor	A:AS...	H-Acceptor
4	N:UNK1:...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	2,38235	Hydrogen Bond	Conventi...	N:UNK1:H	H-Donor	A:GL...	H-Acceptor
5	N:UNK1:...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	2,42369	Hydrogen Bond	Conventi...	N:UNK1:H	H-Donor	A:TY...	H-Acceptor
6	A:HIS305...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	3,58189	Hydrogen Bond	Carbon H...	A:HIS305:...	H-Donor	N:UN...	H-Acceptor
7	A:TRP59 ...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	5,4549	Hydrophobic	Pi-Pi Stac...	A:TRP59	Pi-Orbitals	N:UNK1	Pi-Orbitals
8	A:TRP59 ...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	4,0342	Hydrophobic	Pi-Pi Stac...	A:TRP59	Pi-Orbitals	N:UNK1	Pi-Orbitals
9	A:TRP59 ...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	5,84758	Hydrophobic	Pi-Pi Stac...	A:TRP59	Pi-Orbitals	N:UNK1	Pi-Orbitals
10	A:TRP59 ...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	4,22705	Hydrophobic	Pi-Pi Stac...	A:TRP59	Pi-Orbitals	N:UNK1	Pi-Orbitals
11	A:TYR62 ...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	4,90739	Hydrophobic	Pi-Pi Stac...	A:TYR62	Pi-Orbitals	N:UNK1	Pi-Orbitals

Figure 7. Les différentes interactions trouvées entre la quercétine et les résidus de site actif de 1B2Y.

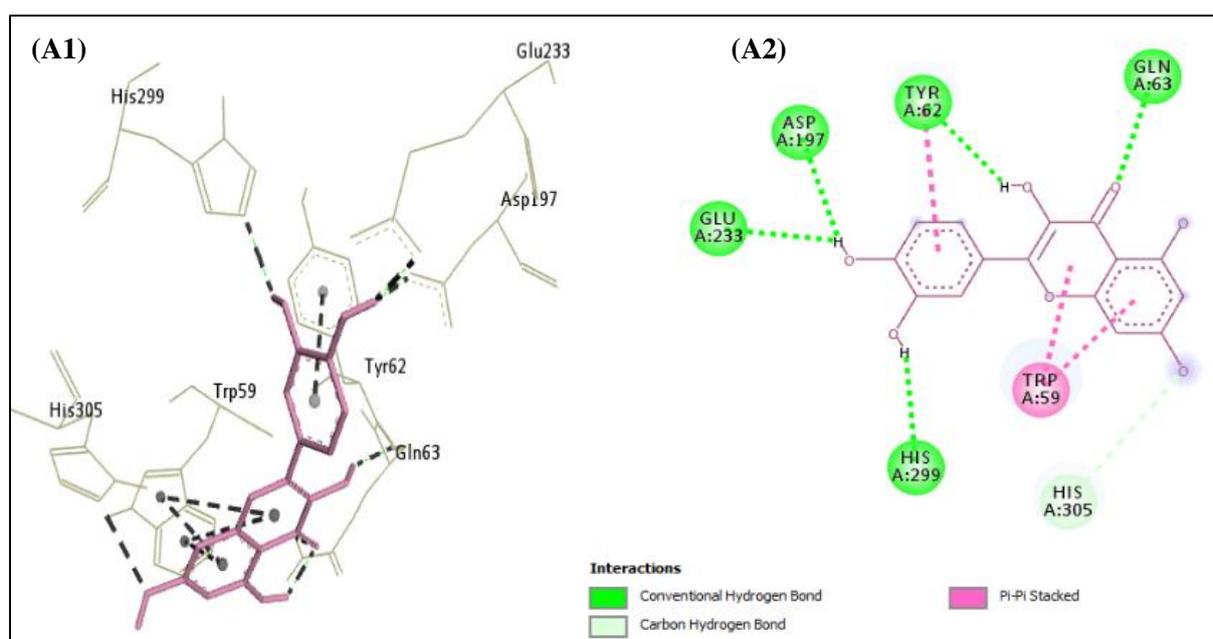


Figure 8. (A1) Structure 3D de complexe 1B2Y-quercétine ; (A2) Structure 2D de complexe 1B2Y-quercétine.

3.3. Etude d'interaction 1B2Y- kaempherol

Les résultats de l'étude montrent que le complexe "1B2Y-kaempherol " forme huit liaisons. Trois d'entre elles sont des interactions hydrogéniques entre les noyaux aromatiques de kaempherol et les acides aminés du site actif de l'enzyme : Gln63, Asp197, Glu233. Avec des distances respectivement 2,65 Å ; 2,27 Å ; 2,51 Å.

Il y a également quatre liaisons hydrophobiques de type " Pi-Pi Stacked" entre les orbitales pi de Trp59 et les orbitales pi du noyau aromatique de kaempherol, les distances entre les atomes impliqués varient de 3,94 Å à 5,94 Å. Enfin, il y a une interaction électrostatique de type "pi-anion" entre le kaempherol et le résidu d'acide aspartique Asp300, avec une distance de 3,93 Å.

	Name	Visible	Color	Parent	Distance	Category	Types	From	From Chemistry	To	To Chemistry
1	A:GLN63:...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	2,6512	Hydrogen Bond	Conventi...	A:GLN63...	H-Donor	N:UN...	H-Acceptor
2	N:UNK1:...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	2,27573	Hydrogen Bond	Conventi...	N:UNK1:H	H-Donor	A:AS...	H-Acceptor
3	N:UNK1:...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	2,51548	Hydrogen Bond	Conventi...	N:UNK1:H	H-Donor	A:GL...	H-Acceptor
4	A:TRP59 ...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	5,45361	Hydrophobic	Pi-Pi Stac...	A:TRP59	Pi-Orbitals	N:UNK1	Pi-Orbitals
5	A:TRP59 ...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	3,94616	Hydrophobic	Pi-Pi Stac...	A:TRP59	Pi-Orbitals	N:UNK1	Pi-Orbitals
6	A:TRP59 ...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	5,94927	Hydrophobic	Pi-Pi Stac...	A:TRP59	Pi-Orbitals	N:UNK1	Pi-Orbitals
7	A:TRP59 ...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	4,23963	Hydrophobic	Pi-Pi Stac...	A:TRP59	Pi-Orbitals	N:UNK1	Pi-Orbitals
8	A:ASP30...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	3,93367	Electrostatic	Pi-Anion	A:ASP30...	Negative	N:UNK1	Pi-Orbitals

Figure 9. Les différentes interactions trouvées entre kaempherol et les résidus de site actif de 1B2Y.

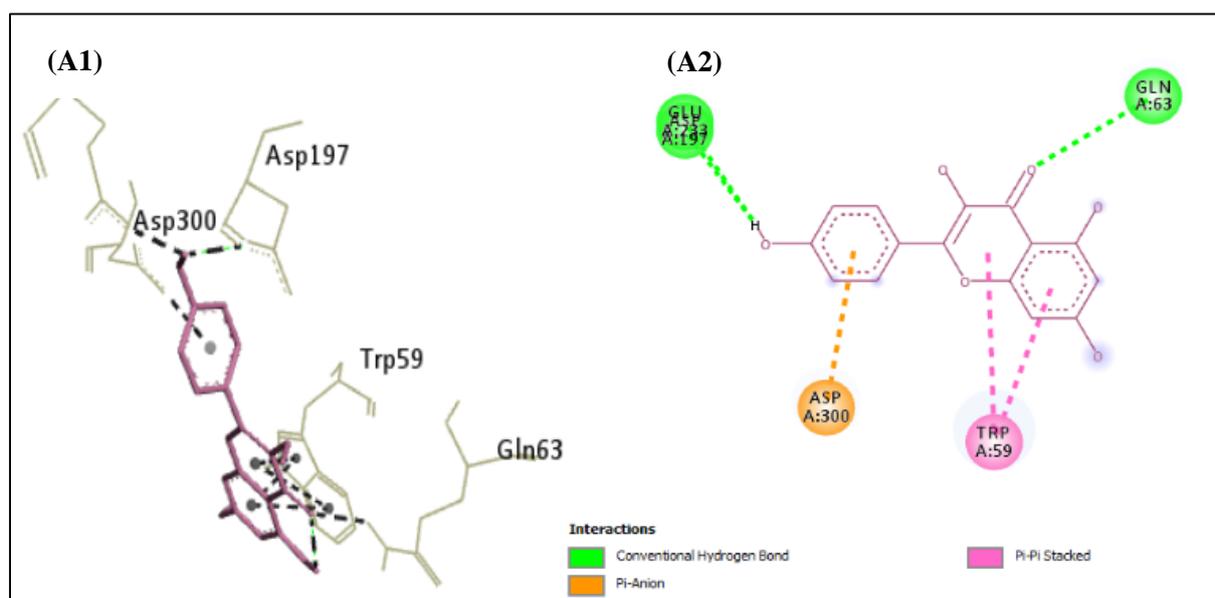


Figure 10.(A1) Structure 3D de complexe 1B2Y-kaempherol ; (A1) Structure 2D de complexe 1B2Y-kaempherol.

3.4. Etude d'interaction 1B2Y-rutine

Les résultats indiquent que les résidus : Arg398, Thr6, Arg10, Pro332, Arg252 de site actif de l'enzyme 1B2Y impliqués dans la formation de six liaisons d'hydrogènes avec des distances respectives : 2,51 Å ; 2,68 Å ; 2,25 Å ; 3,78 Å ; 3,43 Å ; 4 Å. En outre 3 liaisons hydrophobiques sont intervenir dans la stabilisation de complexe 1B2Y- la rutine, deux parmi eux de type " Pi-Alkyl " entre les cycles benzéniques A et C de la rutine et l'acide aminé Pro4 avec des distances : 5,07 Å ; 4,12 et une liaison de type "Alkyl" est formée entre l'atome de carbone de rutine et l'acide aminé Pro332 à une distance de 4,32 Å. De plus, une liaison électrostatique de type " Pi-Cation" ont été trouvée implique l'acide aminé : Arg252.

	Name	Visible	Color	Parent	Distance	Category	Types	From	From Chemistry	To	To Chemistry
1	A:ARG398	✓Yes	Green	Non-bond...	2,5167	Hydrogen Bond	Conventi...	A:ARG3...	H-Donor	N:UN...	H-Acceptor
2	N:UNK1:...	✓Yes	Green	Non-bond...	2,686	Hydrogen Bond	Conventi...	N:UNK1:H	H-Donor	A:TH...	H-Acceptor
3	N:UNK1:...	✓Yes	Green	Non-bond...	2,25648	Hydrogen Bond	Conventi...	N:UNK1:H	H-Donor	A:AR...	H-Acceptor
4	A:PRO332	✓Yes	Light Green	Non-bond...	3,78963	Hydrogen Bond	Carbon H...	A:PRO3...	H-Donor	N:UN...	H-Acceptor
5	N:UNK1:...	✓Yes	Light Green	Non-bond...	3,43822	Hydrogen Bond	Carbon H...	N:UNK1:C	H-Donor	A:PR...	H-Acceptor
6	A:ARG252	✓Yes	Light Green	Non-bond...	4,00468	Hydrogen Bond	Pi-Donor ...	A:ARG2...	H-Donor	N:UNK1	Pi-Orbitals
7	N:UNK1:...	✓Yes	Pink	Non-bond...	4,32235	Hydrophobic	Alkyl	N:UNK1:C	Alkyl	A:PR...	Alkyl
8	N:UNK1 - ...	✓Yes	Pink	Non-bond...	5,07106	Hydrophobic	Pi-Alkyl	N:UNK1	Pi-Orbitals	A:PR...	Alkyl
9	N:UNK1 - ...	✓Yes	Pink	Non-bond...	4,12139	Hydrophobic	Pi-Alkyl	N:UNK1	Pi-Orbitals	A:PR...	Alkyl
10	A:ARG252	✓Yes	Orange	Non-bond...	4,00468	Electrostatic	Pi-Cation	A:ARG2...	Positive	N:UNK1	Pi-Orbitals

Figure 11. Les différentes interactions trouvées entre la rutine et les résidus de site actif de 1B2Y.

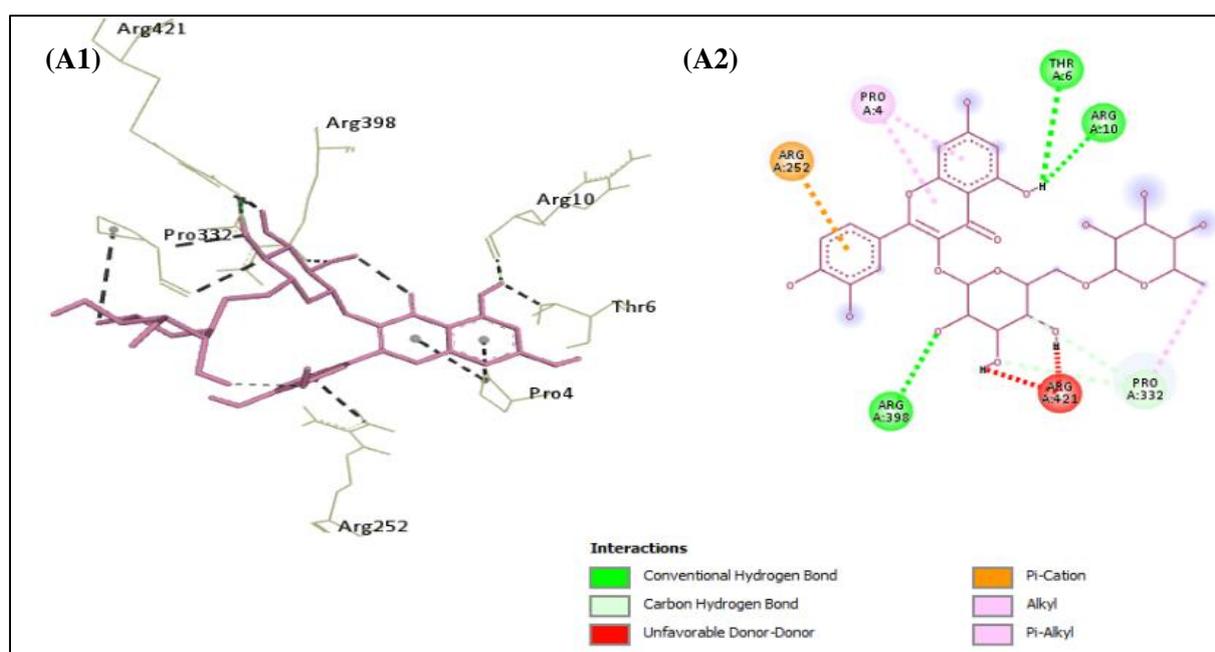


Figure 12.(A1) Structure 3D de complexe 1B2Y-rutine ;(A2)Structure 2D de complexe 1B2Y-rutine.

3.5. Etude d'interaction 5NN8-ligands

L'interaction de la rutine avec le site actif de 5NN8 montrent qu'il forme quatre liaisons d'hydrogène avec les acides aminés suivants : Arg608 (2,18 Å ; 2,31 Å), Asp860 (2,75 Å), Asp356 (2,49 Å). Des liaisons hydrophobes sont impliquées (sept au total), deux sont de type "Pi-Pi T-shaped" entre les Pi-Orbitales des noyaux aromatiques de rutine et His717(4,29Å ; 4,67 Å) ; et les cinq autres liaisons sont de type "Pi-Alkyl" qui fait l'intervention des acides aminés suivants : Leu868, Met363, Val867 à des distances entre 4,81 Å et 5,36 Å.

	Name	Visible	Color	Parent	Distance	Category	Types	From	From Chemistry	To	To Chemistry
1	A:ARG60...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	2,18876	Hydrogen Bond	Conventi...	A:ARG6...	H-Donor	N:UN...	H-Acceptor
2	A:ARG60...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	2,31031	Hydrogen Bond	Conventi...	A:ARG6...	H-Donor	N:UN...	H-Acceptor
3	N:UNK1:...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	2,75003	Hydrogen Bond	Conventi...	N:UNK1:H	H-Donor	A:AS...	H-Acceptor
4	N:UNK1:...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	2,49634	Hydrogen Bond	Conventi...	N:UNK1:H	H-Donor	A:AS...	H-Acceptor
5	A:HIS717...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	4,29155	Hydrophobic	Pi-Pi T-sh...	A:HIS717	Pi-Orbitals	N:UNK1	Pi-Orbitals
6	A:HIS717...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	4,67148	Hydrophobic	Pi-Pi T-sh...	A:HIS717	Pi-Orbitals	N:UNK1	Pi-Orbitals
7	N:UNK1 - ...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	4,90663	Hydrophobic	Pi-Alkyl	N:UNK1	Pi-Orbitals	A:LE...	Alkyl
8	N:UNK1 - ...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	5,36851	Hydrophobic	Pi-Alkyl	N:UNK1	Pi-Orbitals	A:ME...	Alkyl
9	N:UNK1 - ...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	4,81747	Hydrophobic	Pi-Alkyl	N:UNK1	Pi-Orbitals	A:VA...	Alkyl
10	N:UNK1 - ...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	5,0579	Hydrophobic	Pi-Alkyl	N:UNK1	Pi-Orbitals	A:LE...	Alkyl
11	N:UNK1 - ...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	5,00899	Hydrophobic	Pi-Alkyl	N:UNK1	Pi-Orbitals	A:LE...	Alkyl

Figure 13. Les différentes interactions trouvées entre la rutine et les résidus de site actif de 5NN8.

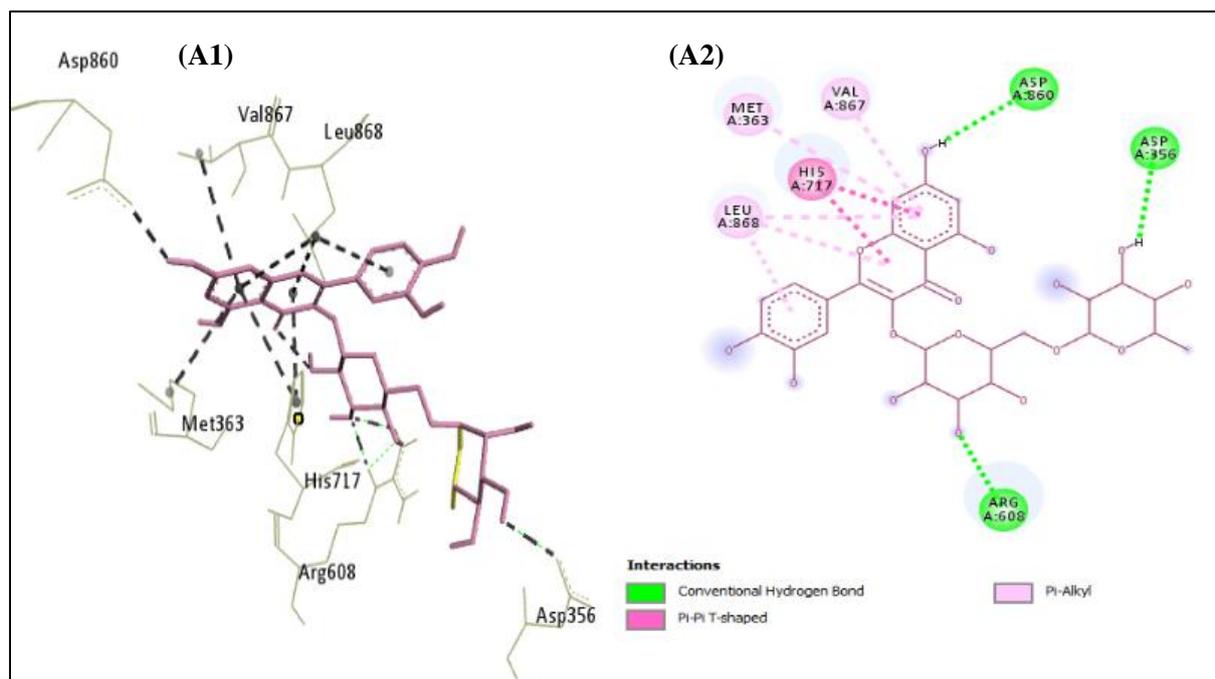


Figure 14.(A1) Structure 3D de complexe 5NN8-rutine ;(A2)Structure 2D de complexe 5NN8-rutine.

A partir des résultats nous avons également trouvé que la protéine 5NN8 interagir avec quercetin-3-O- β -D-glucopyranoside-(4-1) - α -L-rhamnoside par six liaisons d'hydrogène fait intervenir les acides aminés suivants : Trp126, Ile98, Gln115, Asp91, Gly123 avec des distances variées entre 1,98 Å et 3,45 Å, notamment cette complexe est stabilisé par des liaisons hydrophobes avec les résidus Trp126 (3,89 Å ;4,75Å) et Ala97 (4,01 Å).

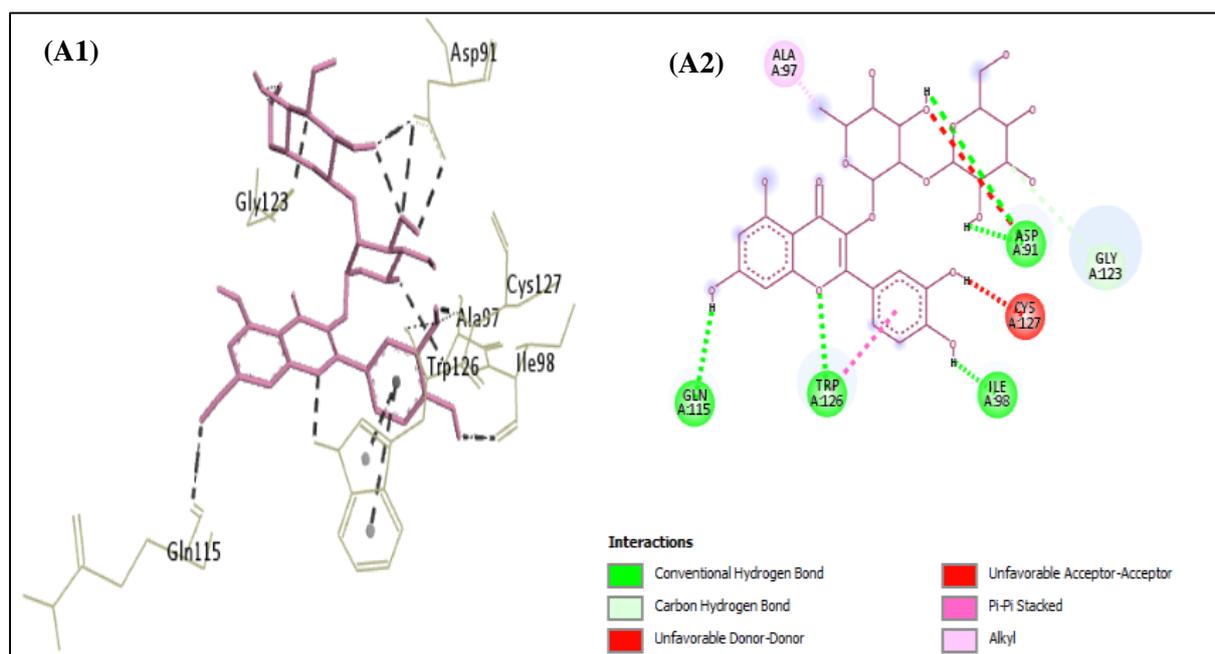


Figure 15. (A1) Structure 3D de complexe 5NN8-quercetin-3-O- β -D-glucopyranoside-(4-1)- α -L-rhamnoside ;(A2) Structure 2D de complexe 5NN8-quercetin-3-O- β -D-glucopyranoside-(4-1)- α -L-rhamnoside.

	Name	Visible	Color	Parent	Distance	Category	Types	From	From Chemistry	To	To Chemistry
1	A:TRP12...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	2,89985	Hydrogen Bond	Conventi...	A:TRP12...	H-Donor	N:UN...	H-Acceptor
2	N:UNK1:...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	2,49622	Hydrogen Bond	Conventi...	N:UNK1:H	H-Donor	A:ILE...	H-Acceptor
3	N:UNK1:...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	2,39956	Hydrogen Bond	Conventi...	N:UNK1:H	H-Donor	A:GL...	H-Acceptor
4	N:UNK1:...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	1,98444	Hydrogen Bond	Conventi...	N:UNK1:H	H-Donor	A:AS...	H-Acceptor
5	N:UNK1:...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	2,6164	Hydrogen Bond	Conventi...	N:UNK1:H	H-Donor	A:AS...	H-Acceptor
6	N:UNK1:...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	3,4588	Hydrogen Bond	Carbon H...	N:UNK1:C	H-Donor	A:GL...	H-Acceptor
7	A:TRP12...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	3,89422	Hydrophobic	Pi-Pi Stac...	A:TRP126	Pi-Orbitals	N:UNK1	Pi-Orbitals
8	A:TRP12...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	4,75917	Hydrophobic	Pi-Pi Stac...	A:TRP126	Pi-Orbitals	N:UNK1	Pi-Orbitals
9	A:ALA97 ...	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	■	Non-bond...	4,01603	Hydrophobic	Alkyl	A:ALA97	Alkyl	N:UN...	Alkyl

Figure 16. Les différentes interactions trouvées entre le quercetin-3-O- β -D-glucopyranoside-(4-1)- α -L-rhamnoside et les résidus de site actif de 5NN8.

Cependant, la molécule de liaison kaempferol favorise d'interagi avec 5NN8 par une liaison d'hydrogène unique et une seul liaison hydrophobe avec l'acide aminé His584, alors que les distances sont : 2,85 Å ; 2,80 Å respectivement.

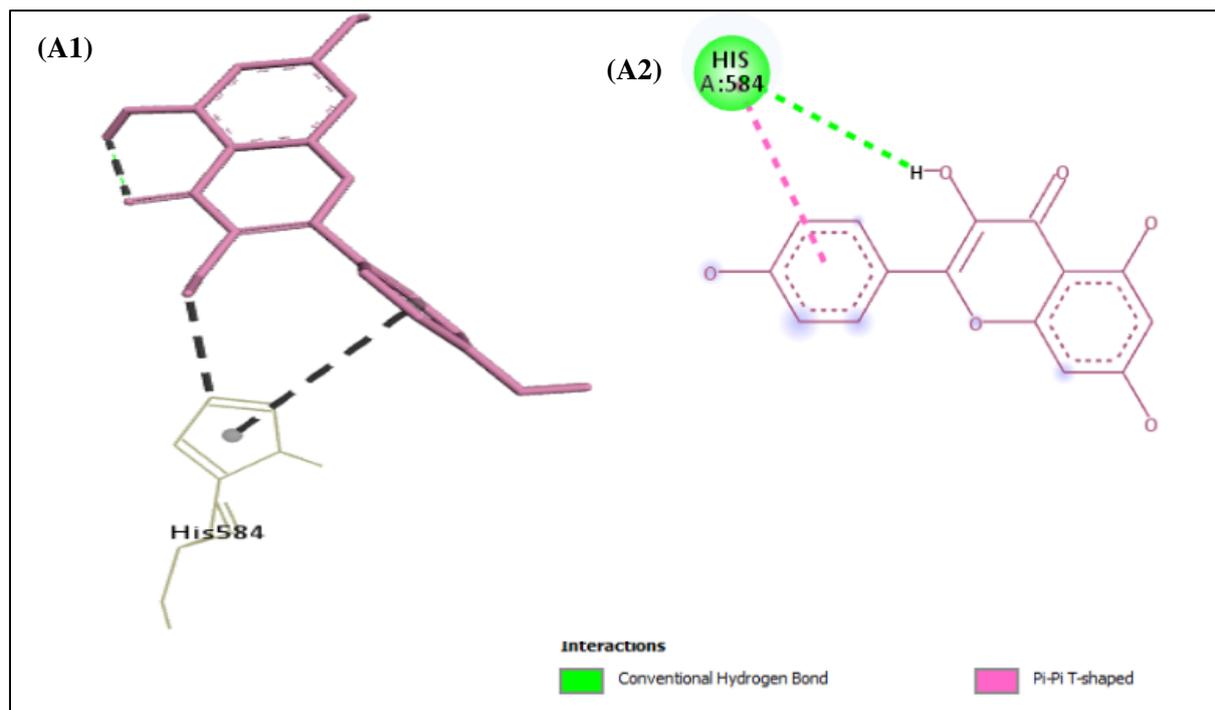


Figure 17.(A1) Structure 3D de complexe 5NN8-kaempferol ; (A2) Structure 2D de complexe 5NN8-kaempferol.

4. Discussion générale

Ginkgo biloba est une espèce végétale que l'on croit être bénéfique pour la santé des organismes vivants car elle contient beaucoup de composantes bioactives, ce qui en fait une plante chimiquement diversifiée (Das *et al.*, 2022). Notre étude cherche à évaluer l'action inhibitrice des composantes bioactives du *Ginkgo biloba* sur deux enzymes liées aux troubles diabétiques via l'utilisation de docking moléculaire.

Ces deux enzymes alpha-amylase et alpha-glucosidase sont responsables de la décomposition des hydrates de carbone. Par conséquent, l'inhibition de ces enzymes peut ralentir la digestion des glucides et donc réduire l'absorption du glucose. Ainsi, l'augmentation de la glycémie après un repas est réduite (Ahmed *et al.*, 2022).

Tout d'abord, même si on trouve que l'acarbose se lie moins fortement à l'alpha-amylase "-7,3 kcal/mol" et l'alpha-glucosidase "-6,9 kcal/mol" que d'autres ligands, il est important d'étudier ses interactions car il est un inhibiteur bien connu pour les deux enzymes. De plus l'étude de ces interactions peut aider à mieux comprendre les mécanismes d'inhibition et la conception des nouveaux inhibiteurs plus efficaces.

D'après les résultats on peut constater que la quercétine, le kaempferol et la rutine ont des fortes énergies de liaison envers le cible 1B2Y ($\Delta G = -9,1$ -8,8 et -8,7Kcal/mol) En outre,

l'étude des interactions montrent que les deux premiers favorisent d'interagir avec 1B2Y en établissant des liaisons d'hydrogène presque avec les mêmes acides aminés impliqués dans la liaison d'acarbose et 1B2Y, tels que : Gln63 et Glu233.

Bien que la rutine présente une forte énergie de liaison mais ont noté qu'il interagit avec d'autres d'acides aminés de 1B2Y pour former des liaisons d'H y compris : Arg398, Thr6, Arg10, Pro332, Arg252.

D'autre part, ce qui concerne l'alpha-glucosidase "5NN8" les meilleurs scores d'affinité c'était avec le kaempferol, la rutine et le quercétin-3-O-β-D-glucopyranoside-(4-1)-α-L-rhamnoside ($\Delta G = -7,1$ -8,4 et -8,3Kcal/mol) respectivement. Mais ce qui est intéressant que les interactions forment entre eux inclus des résidus d'acides aminés qui diffèrent entre ces inhibiteurs et qui se diffèrent aux acides aminés intervenant dans la liaison d'acarbose vis-à-vis 5NN8.

Paşayeva et al. (2022) dans leur étude qui porte sur l'analyse de la composition chimique, l'activité antioxydante et antidiabétique des fleurs de *Rhaponticoides iconiensis*, ils ont évalué *in silico* les interactions d'acarbose avec l'α-glucosidase (PDB ID : 5NN8) et l'α-amylase (PDB ID : 1B2Y) les deux enzymes clés liées au diabète de type 2. D'après le tableau (Voir le tableau 2 dans les annexes) ils ont constaté que le composé témoin acarbose se lie par des liaisons hydrogènes aux résidus du site actif de l'alpha-amylase "1B2Y" suivants : Gln63, Arg195, Lys200, His299, Glu240, Gly306, His20, Glu233, Asp300, His305, Trp59. En plus, des liaisons hydrophobes avec la participation des acides aminés suivants : Glu233, Asp300, Asp197, Gly306, His201, Thr163, Leu165. Pour l'alpha-glucosidase des liaisons hydrogènes sont formées avec (Trp481, Arg600, His674, Asp282, Asp282, Asp616, Asp404), notamment des liaisons hydrophobes comprennent : Asp282, Asp518, Asp616, Asp404, Trp376, Trp481, Phe649.

Les résultats de notre étude sont presque cohérents à ceux reportés par de Chaudhary et ses collaborateurs en 2022, dans une étude menée sur le Potentiel antidiabétique de la soie de maïs (*Stigma maydis*), où ils ont trouvé que la quercétine, le kaempferol et la rutine ont des énergies de liaisons avec 1B2Y respectives : -9,0 Kcal/mol ; -8,8 Kcal/mol ; -8,8 Kcal/mol (voir le tableau 3 dans les annexes). De plus, ils ont aussi constaté que ces composés forment des liaisons hydrogènes avec les acides aminés de site actif de 1B2Y comme suit : la quercétine (Asp197, Arg195, Glu233, Gln63), le kaempferol (Asp197, Gln63), la rutine (Arg10, Ser289, Gly403, Arg421) voir le tableau 4 dans les annexes.

Selon Swaraz et al. (2021), la rutine présentait une forte affinité (-8,60 kcal / mol) vis-à-vis de l'alpha-glucosidase "5NN8" en formant des interactions dans les résidus du site actif tel que la liaison hydrogène entre Asp860 et Arg608, une interaction pi entre le résidu His717 de cette enzyme et la liaison pi-alkyle avec Val867, Met363 et Leu868. Donc, ces données concordent avec nos résultats.

5. Analyse *in silico* des paramètres de biodisponibilité et d'ADMET des inhibiteurs de l'alpha-amylase et alpha-glucosidase

La recherche sur les médicaments vise à comprendre les propriétés moléculaires qui limitent la biodisponibilité orale concevoir de nouveaux candidats-médicaments viables. Une biodisponibilité orale élevée est importante pour le développement de molécules bioactives thérapeutiques. (Veber *et al.*, 2002). Les propriétés physicochimiques des médicaments oraux sont généralement considérées comme les principaux déterminant de leur biodisponibilité. (Barthe *et al.*, 1999). Les propriétés liées à l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'excrétion et la toxicité (ADMET) sont devenues des questions clés pour évaluer les effets ou les risques de nouveaux composés sur le corps humain. (Cheng *et al.*, 2013).

Les développeurs de médicaments craignent la toxicité du médicament candidat, surtout quand il entre dans la phase clinique. Les médicaments ayant des effets secondaires graves sont souvent abandonnés de façon permanente. Il est donc important de prévoir la toxicité du composé à partir de sa structure aux premiers stades du développement de la R&D. La toxicité peut être classée par organe affecté ou par mécanisme de toxicité. (Valerio, 2009).

Les propriétés ADME-T de 5 molécules étudiées a été prédit à l'aide de descripteur SwissADME et PkcsM (URL: <https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsM/>). Par la suite, le critère d'hépatotoxicité ont a prédits via le serveur pkcsM. Les résultats de l'analyse sont présentés dans le tableau ci-joint qui récapitule les résultats d'évaluation de profil ADME-T des composés d'intérêt.

Table 6. Profil ADME-T des flavonoïdes de *Ginkgo biloba* à partir du serveur SwissADME.

Propriété	L'acarbose	Rutine	Quercétine	Kaempherol	Quercetin-3-O- β-D- glucopyranoside -(4-1)-α-L- rhamnoside
PM (g/mol)	645,60 g/mol	610,52	302,24	286,24	610,52

Liaisons accepteur d'hydrogène	19	16	7	6	16
Liaisons donneur d'hydrogène	14	10	5	4	10
nombre des liaisons à libre rotation	9	6	1	1	6
Log P	-8,5645	-1,6871	1,988	2,2824	-1,6871
Log S	Hautement soluble	Modérément Soluble	Soluble	Soluble	Modérément Soluble
TPSA (Å²)	321,17	269,43	131,36	111,13	269,43
R.Lipinski	No	No	Oui	Oui	No
R.Veber	No	No	Oui	Oui	No
Accessibilité à la Synthèse	7,34	6,52	3,23	3,14	6,53
Hépatotoxicité	Non toxique	Non toxique	Non toxique	Non toxique	Non toxique

Les cinq molécules ont des poids moléculaires différents, deux inférieurs à 500(g/mol) sont la quercétine avec un PM 302,24(g/mol) et le kaempherol avec un PM 286,24(g/mol), et les trois autres molécules leurs poids moléculaires supérieur à 500(g/mol) qui sont l'acarbose avec un PM 645,60 g/mol, la rutine avec un PM 610,52 (g/mol) et la quercetin-3-O-β-D-glucopyranoside-(4-1)-α-L-rhamnoside avec un PM 610,52(g/mol). Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène 2 inférieurs à 5 et aussi le nombre d'accepteurs de liaisons d'hydrogène

est inférieur à 8 mentions (la quercétine et le kaempferol) et les autres supérieurs à la valeur définie.

Tous les composés de *Ginkgo biloba* ont des valeurs de log P inférieur à 5. Cela signifie que ces molécules ne sont pas lipophiles. De plus, ces composés sont solubles dans les milieux aqueux, mais ont des solubilités différentes. La solubilité est corrélée négativement avec Log P, ce qui signifie que plus la valeur de LogP est élevée, plus la solubilité est diminuée. La règle de Veber a introduit deux critères supplémentaires : le nombre de liaisons à libre rotation doit être inférieur à 10, et la surface polaire de la molécule (TPSA) doit être inférieure à 140 Å². Les différentes valeurs de la surface polaire topologique (TPSA) montrent que tous les composés ne répondent pas à la règle de Veber, sauf la quercétine et le kaempferol qui ont une valeur de 131,36 et 111,13 Å². Ce qui permet de prédire l'absorption intestinale.

Le score d'accessibilité à la synthèse (SA) mesure la facilité de synthèse d'un médicament. Les molécules ayant un score proche de 1 sont facilement synthétisables, tandis qu'un score proche de 10 indique la difficulté (Abdelli *et al.*, 2020). D'après nos résultats, toutes les valeurs de SA pour ces molécules sont inférieures à 10. La quercétine (AS= 3,23) et le kaempferol (AS=3,14) ayant un score proche de 1. Donc, ils sont les composés les plus faciles à synthétiser parmi les molécules testées. Après l'évaluation de la toxicité des composés étudiés, nous n'avons obtenu aucune molécule hépatotoxique.

D'après les résultats, les composés : la quercétine et le kaempferol ont un profil ADME satisfaisant et respectent la règle de Lipinski et sont solubles dans les milieux aqueux, ce qui indique une bonne biodisponibilité par voie orale et une facilité d'absorption ou de perméabilité dans le corps sans poser de problèmes.

Conclusion et Perspectives

L'objectif essentiel de ce travail est d'étudier les interactions moléculaires des flavonoïdes sélectionnées de la plante Ginkgo biloba et deux enzymes qui ont une importance majeure dans la lutte contre le diabète type 2 via une technique de modélisation "le docking moléculaire" qui permet de modéliser et d'analyser les interactions entre les enzymes et molécules testées.

Dans le cadre de cette étude, nous avons réalisé le docking moléculaire par l'utilisation de logiciel PyRx pour simuler l'interaction de quatre molécules naturelles avec les deux cibles enzymatiques en l'occurrence, l' α -amylase et l' α -glucosidase. Par la suite nous avons évalué la fiabilité de logiciel PyRx par un autre logiciel en ligne appelé "Achilles Blind docking sever".

Les résultats montrent que PyRx c'est un programme idéal et simule de manière correcte ces interactions.

En outre, pour évaluer les résultats obtenus, une comparaison a été effectuée démontre que la quercétine, kaempferol et la rutine représentent les trois qui donnent forte énergie de liaison par rapport à l'acarbose vis-à-vis de 1B2Y, varié entre -8,7 et -9,1. Alors que le kaempferol, la rutine et le quercétine-3-O- β -D-glucopyranoside-(4-1)- α -L-rhamnoside avaient donné des scores élevés avec 5NN8 ($\Delta G = -7,1$ -8,4 et -8,3Kcal/mol) respectivement.

D'un autre part, pour mieux comprendre comment les molécules interagissent et comment cela peut affecter la fonction de l'enzyme, une analyse des interactions en 2D et 3D a été effectuée sur ces dernières, montrent que la quercétine et le kaempferol favorisent d'interagir par des liaisons d'hydrogène à peu près avec les mêmes acides aminés intervient dans liaison d'acarbose et 1B2Y tels que : Gln63 et Glu233.

D'autres interactions a été identifier et qui intervient dans la stabilité des complexes tels que les interactions hydrophobiques de type (pi-pi stacked, Alkyl, Pi-Alkyl) et des interactions électrostatiques (Pi-Cation). En outre, toutes les interactions engagées dans la formation des complexes 5NN8-ligands inclus des acides aminés qui se diffère aux acides aminés intervenant dans la liaison d'acarbose vis-à-vis de 5NN8.

En effet, on pourrait dire que la quercétine et le kaempferol peuvent être devenir des inhibiteurs de l' α -amylase et l' α -glucosidase récents et donc des antidiabétiques efficaces et utiles.

Il conviendrait dans le prolongement de ces résultats, il serait indispensable de tester ces molécules expérimentalement et d'utiliser d'autres méthodes de modélisation pour valider nos

résultats de docking, à savoir le docking flexible (Induced Fit Docking) et la dynamique moléculaire surtout pour confirmer la stabilité de nos complexes protéines-inhibiteurs.

Bibliographie

Abdelli, I., Benariba, N., Adjdir, S., Fekhikher, Z., Daoud, I., Terki, M., ... & Ghalem, S. (2021). In silico evaluation of phenolic compounds as inhibitors of A-amylase and A-glucosidase. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(3), 816-822.

Adelusi, T. I., Oyedele, A. Q. K., Boyenle, I. D., Ogunlana, A. T., Adeyemi, R. O., Ukachi, C. D., ... & Abdul-Hammed, M. (2022). Molecular modeling in drug discovery. *Informatics in Medicine Unlocked*, 100880.

Ahmed, S., Ali, M. C., Ruma, R. A., Mahmud, S., Paul, G. K., Saleh, M. A., ... & Islam, M. R. (2022). Molecular Docking and Dynamics Simulation of Natural Compounds from Betel Leaves (*Piper betle* L.) for Investigating the Potential Inhibition of Alpha-Amylase and Alpha-Glucosidase of Type 2 Diabetes. *Molecules*, 27(14), 4526.

Ajandouz, E. H. (1993). Mode d'action des alpha-amylases d'orge et de pancréas de porc sur les substrats nitrophényles. Détermination des énergies de fixation des résidus de glucose aux sous-sites du centre actif (Doctoral dissertation, Aix-Marseille 3).

Alqahtani, A. S., Hidayathulla, S., Rehman, M. T., ElGamal, A. A., Al-Massarani, S., Razmovski-Naumovski, V., ... & AlAjmi, M. F. (2019). Alpha-amylase and alpha-glucosidase enzyme inhibition and antioxidant potential of 3-oxolupenal and katononic acid isolated from *Nuxia oppositifolia*. *Biomolecules*, 10(1), 61.

Barthe, L., Woodley, J., & Houin, G. (1999). Gastrointestinal absorption of drugs: methods and studies. *Fundamental & clinical pharmacology*, 13(2), 154-168.

Barth, N., & Lefebvre, B. (2016). How to get involved into physical activity, to learn how to manage with one's disease: example of two patients' experiences. *Sante Publique*, 1(HS), 109-116.

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

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).

CASCADES, E. R. (2016). X-RAY CRYSTALLOGRAPHY IN BIOVIA DISCOVERY STUDIO.

Casalini, T. (2021). Not only in silico drug discovery: Molecular modeling towards in silico drug delivery formulations. *Journal of Controlled Release*, 332, 390-417.

Cheng, F., Li, W., Liu, G., & Tang, Y. (2013). In silico ADMET prediction: recent advances, current challenges and future trends. *Current topics in medicinal chemistry*, 13(11), 1273-1289.

Chevrollier, N. (2019). *Développement et application d'une approche de docking par fragments pour modéliser les interactions entre protéines et ARN simple-brin* (Doctoral dissertation, Université Paris-Saclay (ComUE)).

Chia, J. S., Shiau, Y. S., Huang, P. T., Shiau, Y. Y., Tsai, Y. W., Chou, H. C., ... & Lou, K. L. (2003). Structural analysis of the functional influence of the surface peptide Gtf-P1 on *Streptococcus mutans* glucosyltransferase C activity. *Journal of Molecular Modeling*, 9, 153-158.

Chaudhary, R. K., Karoli, S. S., Dwivedi, P. S., & Bhandari, R. (2022). Anti-diabetic potential of Corn silk (*Stigma maydis*): An in-silico approach. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 21(1), 445-454.

Dardari, D. (2021). *Impact de la normalisation rapide de l'hyperglycémie chronique dans la physiopathologie de la neuroarthropathie de Charcot chez les patients vivant avec un diabète* (Doctoral dissertation, Université Paris-Saclay).

Das, R., Lami, M. S., Chakraborty, A. J., Mitra, S., Tallei, T. E., Idroes, R., ... & Emran, T. B. (2022). Ginkgo biloba: a treasure of functional phytochemicals with multimedicinal applications. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2022.

Dardari, D. (2021). *Impact de la normalisation rapide de l'hyperglycémie chronique dans la physiopathologie de la neuroarthropathie de Charcot chez les patients vivant avec un diabète* (Doctoral dissertation, Université Paris-Saclay).

Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, 7(1), 42717.

Da Lage, J. L., Danchin, E. G., & Casane, D. (2007). Where do animal α -amylases come from? An interkingdom trip. *FEBS letters*, 581(21), 3927-3935.

Dejob, M. (2013). *Études structurales et fonctionnelles d'alpha-glucosidases bactériennes* (Doctoral dissertation, Université Claude Bernard-Lyon I).

Debbab, L. (2021). Le diabète de type 2 à l'île de la Réunion : un enjeu majeur de santé publique.

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).

Dong, J., Wang, N. N., Yao, Z. J., Zhang, L., Cheng, Y., Ouyang, D., ... & Cao, D. S. (2018). ADMETlab: a platform for systematic ADMET evaluation based on a comprehensively collected ADMET database. *Journal of cheminformatics*, 10, 1-11.

Ernst, H. A., Leggio, L. L., Willemoës, M., Leonard, G., Blum, P., & Larsen, S. (2006). Structure of the *Sulfolobus solfataricus* α -glucosidase: implications for domain conservation and substrate recognition in GH31. *Journal of molecular biology*, 358(4), 1106-1124.

(FID). Fédération Internationale du Diabète. (2019). Atlas du diabète de la FID. 9^{ème} éditions. Disponible sur : https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-FRENCH-BOOK.pdf

(FID). Fédération Française des Diabétiques. (2021). Le diabète dans le monde [Consulté le 20 mars 2023]. Disponible sur : <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete/chiffres-monde>

GHEDADBA, N. (2018). *Contribution à l'étude de l'activité biologique des deux espèces de *Marrubium vulgare* L et *Marrubium deserti* de Noé in vitro et in vivo* (Doctoral dissertation, Université de Batna 2).

Ghedira, K., Goetz, P., & Le Jeune, R. (2012). Ginkgo biloba (Ginkgoaceae): ginkgo. *Phytothérapie*, 10, 194-201.

Hoffer, L. (2013). *Développement et validation du logiciel S4MPLE: application au docking moléculaire et à l'optimisation de fragments assistée par ordinateur dans le cadre du fragment-based drug design* (Doctoral dissertation, Université de Strasbourg).

Huhtala, M., Rönnemaa, T., & Terti, K. (2023). Insulin Resistance Is Associated with an Unfavorable Serum Lipoprotein Lipid Profile in Women with Newly Diagnosed Gestational Diabetes. *Biomolecules*, 13(3), 470.

Joshua, S. R., Abbas, W., Lee, J. H., & Kim, S. K. (2023). Trust Components: An Analysis in The Development of Type 2 Diabetic Mellitus Mobile Application. *Applied Sciences*, 13(3), 1251.

Kamissoko, K, F. (2017). Aspects thérapeutiques du diabète de type 2 dans le service de médecine interne et d'endocrinologie de l'hôpital du mali (*thèse de doctorat, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako*).

Karak, P. (2019). Biological activities of flavonoids: an overview. *Int. J. Pharm. Sci. Res*, 10(4), 1567-1574.

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.

Klein, F. (2009). *Relations entre le diabète sucré de type 2 et l'amyloïdose chez le chat : étude bibliographique* (Doctoral dissertation).

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).

Laver, T. W., Wakeling, M. N., Knox, O., Colclough, K., Wright, C. F., Ellard, S., ... & Patel, K. A. (2022). Evaluation of evidence for pathogenicity demonstrates that BLK, KLF11, and PAX4 should not be included in diagnostic testing for MODY. *Diabetes*, 71(5), 1128-1136.

Debbab, L. (2021). Le diabète de type 2 à l'île de la Réunion : un enjeu majeur de santé publique.

Leonhart, P. F., Spieler, E., Ligabue-Braun, R., & Dorn, M. (2019). A biased random key genetic algorithm for the protein–ligand docking problem. *Soft Computing*, 23, 4155-4176.

Leonhart, P. F., Narloch, P. H., & Dorn, M. (2019). A self-adaptive local search coordination in multimeme memetic algorithm for molecular docking. In *Computational Science–ICCS 2019: 19th International Conference, Faro, Portugal, June 12–14, 2019, Proceedings, Part III 19* (pp. 145-159). Springer International Publishing.

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.

Liu, X. G., Wu, S. Q., Li, P., & Yang, H. (2015). Advancement in the chemical analysis and quality control of flavonoid in Ginkgo biloba. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 113, 212-225.

Li, C., Qin, J., Liu, W., Lv, B., Yi, N., Xue, J., & Xue, Z. (2023). Profiling of Homocysteine Metabolic Pathway Related Metabolites in Plasma of Diabetic Mellitus Based on LC-QTOF-MS. *Molecules*, 28(2), 656.

Liu, W., Feng, Y., Yu, S., Fan, Z., Li, X., Li, J., & Yin, H. (2021). The flavonoid biosynthesis network in plants. *International journal of molecular sciences*, 22(23), 12824.

Mustafa, G., Younas, S., Mahrosh, H. S., Albeshr, M. F., & Bhat, E. A. (2023). Molecular Docking and Simulation-Binding Analysis of Plant Phytochemicals with the Hepatocellular Carcinoma Targets Epidermal Growth Factor Receptor and Caspase-9. *Molecules*, 28(8), 3583.

Natacha, B. (2023). Phytothérapie : principales indications et interactions médicamenteuses. *Sciences pharmaceutiques*.

(OMS) Organisation Mondiale de la santé. (2022). Rapport mondial sur le diabète. [Consulté le 21 mars 2023]. Disponible : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>

Paşayeva, L., Fatullayev, H., Celik, I., Unal, G., Bozkurt, N. M., Tugay, O., & Abdellatif, M. H. (2022). Evaluation of the Chemical Composition, Antioxidant and Antidiabetic Activity of *Rhaponticoides iconiensis* Flowers: Effects on Key Enzymes Linked to Type 2 Diabetes In Vitro, In Silico and on Alloxan-Induced Diabetic Rats In Vivo. *Antioxidants*, 11(11), 2284.

Pessel, F. (2013). *Synthèse éco-compatible de flavonoïdes fonctionnalisés par le glucose comme antioxydants potentiels* (Doctoral dissertation, Université Paris Sud-Paris XI).

Pires, D. E., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of medicinal chemistry*, 58(9), 4066-4072.

Piotr, T., Derek, H. (2012). *Advences in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*. 68, 59-436.

Quirk, T. J., Quirk, M. H., & Horton, H. F. (2016). *Excel 2016 for Biological and Life Sciences Statistics*.

Reker, D. (2019). Practical considerations for active machine learning in drug discovery. *Drug Discovery Today: Technologies*, 32, 73-79.

Rose, P. W., Bi, C., Bluhm, W. F., Christie, C. H., Dimitropoulos, D., Dutta, S., ... & Bourne, P. E. (2012). The RCSB Protein Data Bank: new resources for research and education. *Nucleic acids research*, 41(D1), D475-D482.

Rotella, D. P. (2016). The critical role of organic chemistry in drug discovery. *ACS Chemical Neuroscience*, 7(10), 1315-1316.

Saffidine, K. (2018). *Etude analytique et biologique des flavonoïdes extraits de carthamus caeruleus L. et de plantago major L* (Doctoral dissertation).

SAIDI, I. (2019). *Caractérisation et valorisation d'une plante de la famille des fabaceae: Gleditsia triacanthos de la région de Sidi Bel Abbès: Extraction des substances bioactives* (Doctoral dissertation).

Scheen, A. J. (2015). Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2: perspectives historique et médico-économique. *Médecine des maladies Métaboliques*, 9(2), 186-197.

Singh, B., Kaur, P., Singh, R. D., & Ahuja, P. S. (2008). Biology and chemistry of *Ginkgo biloba*. *Fitoterapia*, 79(6), 401-418.

Swaraz, A. M., Sultana, F., Bari, M. W., Ahmed, K. S., Hasan, M., Islam, M. M., ... & Raihan, M. O. (2021). Phytochemical profiling of *Blumea laciniata* (Roxb.) DC. and its phytopharmaceutical potential against diabetic, obesity, and Alzheimer's. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 141, 111859.

Tangyuenyongwatana, P., & Jongkon, N. (2016). Molecular docking study of tyrosinase inhibitors using ArgusLab 4.0. 1: A comparative study. *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences (TJPS)*, 40(1).

Thiriote, E. (2009). Modélisation de la reconnaissance et de la catalyse enzymatiques: Développements méthodologiques et détermination du mécanisme des Méthionine Sulfoxyde Réductases de classe A (Doctoral dissertation, Nancy 1).

Thiriote, E., & Monard, G. (2009). Combining a genetic algorithm with a linear scaling semiempirical method for protein–ligand docking. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 898(1-3), 31-41.

Tiwari, S. P., Srivastava, R., Singh, C. S., Shukla, K., Singh, R. K., Singh, P., ... & Sharma, R. (2015). Amylases: an overview with special reference to alpha amylase. *J Global Biosci*, 4(1), 1886-1901.

TRAORE, S., GUIRA, O., TIENO, H., SAGNA, Y., BOGNOUNOU, R., ZOUNGRANA, L., ... & DRABO, Y. J. (2019). Le diabète gestationnel en médecine interne à Ouagadougou (Burkina Faso). *Revue Africaine de Médecine Interne*, 6(1-3), 49-58.

Traoré, D. (2020). *Identification du risque podologique chez les diabétiques suivis en ambulatoire à l'Hôpital du Mali* (Doctoral dissertation, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako).

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

Vich-Pérez, P., Abánades-Herranz, J. C., Mora-Navarro, G., Carrasco-Sayalero, Á. M., Salinero-Fort, M. Á., Sevilla-Machuca, I., ... & LADA-PC Research Consortium. (2023). Development and validation of a clinical score for identifying patients with high risk of latent autoimmune adult diabetes (LADA): The LADA primary care-protocol study. *Plos one*, 18(2), e0281657.

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.*

Valerio Jr, L. G. (2009). In silico toxicology for the pharmaceutical sciences. *Toxicology and applied pharmacology*, 241(3), 356-370..

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), 2615-2623.

Vidal. (2021). Quels sont les médicaments du diabète de type 2 ? [Consulté le 19 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-2/medicaments.html>

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>

Vidal. (2021). Phytothérapie : Ginkgo. [Consulté le 1 mai 2023]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/ginkgo-biloba.html>

Zhang, Y., Zhou, F., Guan, J., Zhou, L., & Chen, B. (2023). Action Mechanism of Metformin and Its Application in Hematological Malignancy Treatments: A Review. *Biomolecules*, 13(2), 250.

Zhang, Y., Li, S., Xing, M., Yuan, Q., He, H., & Sun, S. (2023). Universal approach to de novo drug design for target proteins using deep reinforcement learning. *ACS omega*, 8(6), 5464-5474.

Zhou, J., Yang, Z., He, Y., Ji, J., Lin, Q., & Li, J. (2023). A novel molecular docking program based on a multi-swarm competitive algorithm. *Swarm and Evolutionary Computation*, 78, 101292.

Les annexes

Annexe N°1 : Résultats de docking moléculaire.

Ligands	Score d'affinité pour "1B2Y"(Kcal/mol)	Score d'affinité pour "5NN8" (Kcal/mol)
Quercétine	-9,1	7,1
Kaempferol	-8,8	-7,1
Rutine	-8.7	-8,4
Quercetin-3-O-β-d-glucopyranoside-(4-1) - α-l-rhamnoside	-8,5	-8,3
Acarbose	-7,3	-6,9

Annexe N°2 : Énergies d'interaction d'amarrage moléculaire (kcal/mol) de l'acarbose et des composés détectés avec l'analyse LC-MS du sous-extrait de TFE contre les enzymes cibles, l'α-amylase et l'α-glucosidase.

Compounds Name	PubChem ID	α-Amylase (PDB ID: 1B2Y)			α-Glucosidase (PDB ID: 5NN8)		
		Docking Score	Protein-Ligand Interactions		Docking Score	Protein-Ligand Interactions	
			Hydrogen Bond	Hydrophobic		Hydrogen Bond	Hydrophobic
Patuletin	5281678	-7.360	Gln63 (2.09 Å), His299 (2.30 Å), Asp300 (1.72 Å), Asp197 (1.58 Å)	Trp59, Tyr62	-5.274	His674 (1.86 Å), Asp282 (1.76 Å), Asp616 (1.89 Å), Asp404 (2.04 Å)	Asp518, Asp616, Trp376, Phe649, Trp481, Phe525
Patuletin 3,7-diglucoside	44259785	-7.227	Arg195 (2.28 Å), Lys200 (2.02 Å), Lys200 (2.84 Å), Asp197 (1.54 Å), Asp300 (1.80 Å), Asp197 (1.86 Å), Gly306 (2.06 Å), His305 (2.00 Å)	Glu233, Asp300, Glu233, Glu240, Tyr151, Leu162, Ile235, Leu162	-5.511	Ala284 (2.32 Å), His674 (2.21 Å), Asp616 (1.72 Å), Asp404 (2.47 Å and 1.88 Å) and Asp282 (2.35 Å)	Asp404, Asp616, Leu283, Ala284, Leu650
1,4-Dicaffeoylquinic acid	12358846	-5.763	Trp59 (2.64 Å), Gln63 (2.15 Å), Thr163 (2.95 Å), Lys200 (1.97 Å), Asp356 (1.62 Å), Asp356 (1.93 Å)	Ile235	-4.832	Ala284 (2.64 Å), Trp481 (2.39 Å), Gly651 (2.72 Å), Asp282 (1.95 Å), Asp518 (1.70 Å), Ser676 (1.89 Å), Asp404 (2.59 Å)	Leu283, Ser676, Asp282, Asp616, Arg600, Asp518, Leu650, Ala284
Acarbose	445421	-8.480	Gln63 (1.99 and 2.79 Å), Arg195 (2.62 and 2.19 Å), Lys200 (2.71 Å and 2.06 Å), His299 (2.99 Å), Glu240 (2.44 Å), Gly306 (1.97 Å), His201 (1.93 Å), Glu233 (1.91 Å), Asp300 (1.94 and 2.52 Å), His305 (2.02 Å and 2.61 Å), Trp59 (1.83 Å)	Glu233, Asp300, Asp197, Gly306, His201, Thr163, Leu165	-6.130	Trp481 (3.04 Å), Arg600 (2.21 Å), His674 (2.23 Å), Asp282 (2.00 Å), Asp282 (2.04 Å), Asp616 (1.86 Å), Asp404 (1.89 Å and 2.02 Å)	Asp282, Asp518, Asp616, Asp404, Trp376, Trp481, Phe649

Annexe N°3 : Affinité de liaison des bioactifs de la soie de maïs avec les cibles PTPN1B, GLUT1, DPP4, α -glucosidase et α -amylase.

S. No.	Ligands	Binding energy(kcal/mol)				
		PTPN1B	GLUT1	DPP4	α -glucosidase	α -amylase
1	Formononetin (7-hydroxy-4'-methoxyisoflavone) (1)	-7.6	-8.7	-7.4	-8	-8.2
2	Citronellol	-6	-5.7	-5	-6.3	-5.3
3	Trans-pinocamphone	-4.8	-5.8	-6	-6.3	-5.6
4	Eugenol	-6.2	-5.9	-5.5	-6.2	-5.9
5	cis-sabinene hydrate	-4.6	-5.2	-5.2	-5.7	-5.4
6	Para-aminobenzoic acid (PABA)	-6.1	-5.3	-5.6	-5.6	-5.4
7	Vanillic acid	-6.4	-5.9	-5.8	-6	-5.7
8	P-coumaric acid	-6.8	-6.3	-6.6	-6.6	-6.1
9	Chlorogenic acid	-6.9	-8.8	-8.7	-8.9	-7.6
10	Protocatechuic acid	-6.2	-5.8	-6.4	-5.8	-5.9
11	Caffeic acid	-6.9	-6.5	-7.1	-6.8	-6.5
12	Ferulic acid	-6.7	-6.6	-6.3	-6.9	-6.4
13	Hydroxycinnamic acid ester	-5.7	-6.6	-6.8	-7.6	-6.3
14	3-O-caffeoylquinic acid	-7	-8.3	-8.2	-8.9	-8
15	Catechin	-8.1	-8.6	-8.1	-8	-9
16	Quercetin	-7.2	-8.7	-8.2	-7.8	-9
17	Rutin	-7.9	-10.3	-9	-5.5	-8.8
18	Flavones	-8.5	-8.2	-7.9	-8.2	-9
19	Kaempferol	-8.3	-8.7	-7.9	-7.6	-8.8
20	β -Carotene	-8.4	-11.1	-8.8	-8.3	-9
21	Zeaxanthin	-7.5	-10.9	-8.8	-8.5	-9.1
22	Stigmasterol	-7.3	-10.2	-9.1	-6.9	-9.8
23	Beta-sitosterol	-6.7	-9.8	-8.7	-6.9	-9.2
24	Gallotannins	-7.8	-9.9	-10.7	-7.6	-9.4
25	Menthol	-6.3	-6.3	-5.6	-6.3	-5.7
26	Carvacrol	-6.7	-6.1	-6	-6.6	-6.4

Annexe N°4 : Les résidus de liaison hydrogène des bioactifs de la soie de maïs avec des cibles associées au diabète sucré.

Table 2 Hydrogen bond residues of bioactives from corn silk with targets associated to diabetes mellitus

S. No.	Ligands	Hydrogen bond residues				
		PTPN1B	GLUT1	DPP4	α -glucosidase	α -amylase
1	Formononetin (7-hydroxy-4-methoxyisoflavone) (1)	ARG221	GLN283, GLU380	TYR547, TYR631, TYR662, SER209	ARG400, THR226	ASP197, GLU233
2	Citronellol	PHE182	THR137	GLU205, GLU206	ARG400	ASP197
3	Trans-pinocampnone	NA	GLN283	NA	NA	NA
4	Eugenol	ARG221, PHE182	GLN282, GLN283	GLN123, GLN153	GLY228	ASP197, GLU233
5	cis-sabinene hydrate	NA	NA	NA	NA	NA
6	Para-aminobenzoic acid (PABA)	CYS215, GLN266, PHE182	LEU24	PRO510	ASP202, GLU271, GLY228	ASP300
7	Vanillic acid	CYS215, GLN266, PHE182	ASN415, GLN283	TYR195, TRP201, THR199	ASP202, GLU271	ASP197, GLU233
8	p-coumaric acid	ARG221, GLN266	ASN288, GLN283, THR137	GLN123, TYR128, THR129	ARG200	GLU233
9	Chlorogenic acid	ARG221, GLN226	ASN288, ASN411, THR137, GLN282, GLN283	ASP545, TYR547, TYR662, ASN710, GLU205, TRP629, GLY632	ARG400, ASN301, ASP333, ASP202, GLU271	THR6, ARG252, PRO332, ASP402, ARG421
10	Protocatechuic acid	ARG221, GLN226, PHE182	ASN415, GLN282, TRP388	ASN170, GLU204, GLN153	NA	ALA128, VAL129
11	Caffeic acid	ARG221, GLN266, GLN262	ASN317, TRP388, GLN282, GLU380	GLN123, THR129, THR199, TYR128	ASP202, GLY228, HIS332	TRP59, GLN63, GLU233
12	Ferulic acid	ARG221, PHE182, GLN266	ASN288, ASN415, TRP412, SER80, GLN283	TRP124, GLU204, GLN153	ASP333, ARG200	GLN63, TRP59, ASP300
13	Hydroxycinnamic acid ester	ASP48, GLN262	ASN288, ASN415, GLN283	ASN710, ARG125, TYR631, GLU205, HIS740	ARG400, ASP333, ARG200	HIS299
14	3-O-caffeoylquinic acid	CYS215, ARG47	ASN288, ASN415, GLN282, GLN283, TRP388	GLU205	ARG400, GLU271, ASP333, LEU227	ARG10, ARG252, ARG421, ASP402, GLY9, GLY334
15	Catechin	ARG221	GLN282, GLU380	THR199, GLU191	GLU271, LEU227	ARG195, ASP300, HIS299, GLU233, TYR62, GLN63
16	Quercetin	ARG156, GLN127, VAL113, SER151, LYS150	ASN411, GLU380	THR199, TRP201, ASN170	ARG400	ASP197, ARG195, GLU233, GLN63
17	Rutin	MET114, GLU147, LYS150, THR177	ASN411, ASN317, GLU380, GLN282, TRP388	ASP545, ASN562, TYR752, ARG125, TRP629, VAL546, LYS554, SER630, GLY741	TYR389, GLY228, LEU227, ARG400, ASP202	ARG10, SER289, GLY403, ARG421
18	Flavones	NA	ASN415	NA	NA	GLN63
19	Kaempferol	ARG221	ASN288	ASN170	ARG400	ASP197, GLN63
20	β -Carotene	NA	NA	NA	NA	NA
21	Zeaxanthin	NA	ASN317, GLU380	NA	NA	NA

Résumé

Le diabète type 2, un trouble métabolique et chronique, qui se caractérise par hyperglycémie dus à une augmentation de l'activité de deux enzymes clés dans le métabolisme de glucides : **α -amylase** et **α -glucosidase**. Ce travail à évaluer les interactions moléculaires entre certains **flavonoïdes** extraits de la plante *Ginkgo biloba* et ces deux enzymes qui peuvent être guéris le DT2 en utilisant un logiciel de **docking moléculaire**. Les résultats indiquent que quercétine, kaempferol et la rutine ont une forte énergie de liaison envers α -amylase ($\Delta G = -9,1 ; -8,8 ; -8,7$ Kcal/mol). Tandis que, avec α -glucosidase c'était le kaempferol, la rutine et le quercetin-3-O- β -d-glucopyranoside-(4-1) - α -l-rhamnoside qui donnent des scores d'affinité élevé ($\Delta G = -8,4 ; -7,1 ; -8,3$ Kcal/mol). L'étude **ADMET** fait savoir que la quercétine et le kaempferol ont une bonne biodisponibilité orale et ont le potentiel d'être des inhibiteurs efficaces.

Mot clés : α -amylase, α -glucosidase, Flavonoïdes, Diabète type2, Docking moléculaire, ADMET.

Abstract

Type 2 diabetes, a metabolic and chronic disorder, which is characterized by hyperglycemia due to an increase in the activity of two key enzymes in carbohydrate metabolism: **α -amylase** and **α -glucosidase**. This work to evaluate the molecular interactions between certain **flavonoids** extracted from the *Ginkgo biloba* plant and these two enzymes that can be cured T2D using **molecular docking** software. The results indicate that quercetin, kaempferol and rutin have a high binding energy towards α -amylase ($\Delta G = -9.1 -8.8; -8.7$ Kcal/mol). Whereas, with α -glucosidase it was kaempferol, rutin and quercetin-3-O- β -d-glucopyranoside-(4-1) - α -l-rhamnoside which gave high affinity scores ($\Delta G = -8.4; -7.1; -8.3$ Kcal/mol). The **ADMET** study reports that quercetin and kaempferol have good oral bioavailability and have the potential to be effective inhibitors.

Key words: type 2 diabetes, α -amylase, α -glucosidase, flavonoid, molecular docking, ADMIT.

ملخص

مرض السكري من النوع 2، وهو اضطراب استقلابي مزمن، يتميز بارتفاع سكر الدم بسبب زيادة نشاط إنزيمين رئيسيين في استقلاب الكربوهيدرات: **ألفا أميلاز** و**ألفا جلوكوزيداز**. يقيم هذا العمل التفاعلات الجزيئية بين بعض **الفلافونويد** المستخرجة من نبات *Ginkgo biloba* وهذين الإنزيمين اللذين يمكن علاجهما من مرض السكري من النوع 2 باستخدام برنامج **الالتحام الجزيئي**. تشير النتائج إلى أن **quercétine** و **kaempferol** و **rutine** لديها طاقة ربط عالية لألفا أميلاز ($\Delta G = -9.1 ; -8.8 ; -8.7$ Kcal/mol). بينما مع ألفا جلوكوزيداز كان **kaempferol** و **rutine** و **quercetin-3-O- β -d-glucopyranoside-(4-1) - α -l-rhamnoside** الذي أعطى درجات تقارب عالية ($\Delta G = -8.4 ; -7.1 ; -8.3$ Kcal/mol). تعترف الدراسة **ADMET** بأن **quercétine** و **kaempferol** لهما توافر حيوي جيد عن طريق الفم ولديهما القدرة على أن يكونا مثبطات فعالة.

الكلمات المفتاحية: مرض السكري نوع 2، ألفا اميلاز، ألفا جلوكوزيداز، الفلافونويد، الالتحام الجزيئي، ADMET