

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة أبو بكر بلقايد – تلمسان

Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMCEM

كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et Sciences de la Terre et de
l'Univers

Département de Biologie



MÉMOIRE

Présenté par

MOUS Ibtissam

TABET AOUAL Fatima Zohra

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Sciences Biologiques,

Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2
dans l'insuffisance cardiaque : Etude in silico

Soutenu le 12 juin devant le jury composé de :

Président

Mme. SAHI-DALI YUCEF Majda

Pr Université de Tlemcen

Encadrant

Mme. BOUANANE Samira

Pr Université de Tlemcen

Examineur

Mr. CHERRAK Ahmed Sabri

MCA Université de Tlemcen

Année universitaire 2022/2023

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 (DT2) pose un risque important pour la santé, avec des taux de morbidité et de mortalité élevés, principalement attribués à des causes cardiaques et rénales **(Scheen et Paquot, 2015)**.

Par ailleurs, les cotransporteurs sodium-glucose (SGLT) sont des protéines importantes dans l'absorption du glucose à travers les membranes cellulaires apicales. SGLT1 assure la quasi-totalité de l'absorption de glucose dépendante du sodium dans l'intestin grêle, tandis que dans le rein, SGLT2 représente plus de 90% de la réabsorption du glucose à partir de l'ultrafiltrat glomérulaire **(Poulsen et al., 2015)**.

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose 2 (iSGLT2) sont une classe de médicaments qui agissent sur les récepteurs SGLT2 dans les reins pour diminuer la réabsorption du glucose. L'abaissement de glucose par les hypoglycémifiants aide principalement les personnes atteintes de DT2 **(Zurek et al., 2017)**.

En effet, SGLT2 peut être hyperactif chez les patients diabétiques, en particulier au stade précoce de la maladie. En tant que cible thérapeutique, SGLT2 a été engagé avec succès par des agents sélectifs actifs par voie orale. Initialement développés en tant que médicaments hypoglycémifiants, les inhibiteurs du SGLT2 (iSGLT2) ont déployé une gamme d'action in vivo **(Ferrannini, 2017)**. Leur essai initial chez des patients diabétiques à haut risque a fourni des preuves d'une réduction marquée du risque cardiovasculaire **(Ferrannini, 2017)**. Ils modifient la circulation sanguine dans les reins, ce qui permet de réduire jusqu'à 40% du risque d'insuffisance cardiaque et/ou rénale. Ces médicaments ont été principalement étudiés chez des personnes souffrant d'insuffisance cardiaque (IC).

Les iSGLT2 agissent sur plusieurs fronts : rénal, métabolique, cardiovasculaire ; leur mécanisme d'action passe par l'inhibition d'un transporteur de réabsorption du glucose et Na⁺ situé au sein du tube contourné proximal rénal (SGLT2) favorisant efficacement la glycosurie et la natriurèse **(Verbrugge et al., 2017)**. De plus, ils induisent une vasoconstriction des artérioles afférentes, ce qui entraîne une diminution de la pression intra glomérulaire, offrant ainsi des avantages néphroprotecteurs. Sur le plan métabolique, ces agents stimulent la cétogenèse hépatique, augmentant ainsi l'apport de corps cétoniques et réduisant le stress oxydatif myocardique. En conséquence, ils fonctionnent comme des fournisseurs d'énergie efficaces, tout en prévenant les arythmies mortelles **(Verbrugge et al., 2017)**.

De plus, les inhibiteurs les plus spécifiques du SGLT2, appelés gliflozines, sont disponibles sur le marché nord-américain depuis 2013 **(Simeon et al., 2015)**. La canagliflozine

(INVOKANA) a d'abord été homologuée au Canada en 2014, suivie par la dapagliflozine (FORXIGA) et l'empagliflozine (JARDIANCE), qui l'ont été en 2015 (Santé Canada, 2016).

Actuellement, ils deviennent l'un des traitements de base pour les patients atteints d'IC. Cette grande percée dans le traitement de l'IC est due surtout aux différents mécanismes d'action des gliflozines.

En ce qui concerne la classification chimique des médicaments et la relation entre leurs structures et leurs activités, la canagliflozine a une fraction thiényle reliant les deux anneaux phényle de l'aglycone pharmacophore, tandis que la dapagliflozine et l'empagliflozine ont un groupe méthylène à la place (Figure 1) (Hummel et al., 2012). Ces deux derniers contiennent également une substitution de chlore sur leur cycle phényle.

En revanche, la canagliflozine a une substitution fluorée sur l'un de ses cycles phényle. Enfin, l'empagliflozine, contrairement à la canagliflozine et à la dapagliflozine, possède un cycle tétrahydrofurane supplémentaire relié par une liaison éther au cycle phényle distant de son pharmacophore (Figure 1) (Chanson, et al., 2010 ; Ng et al., 2017).

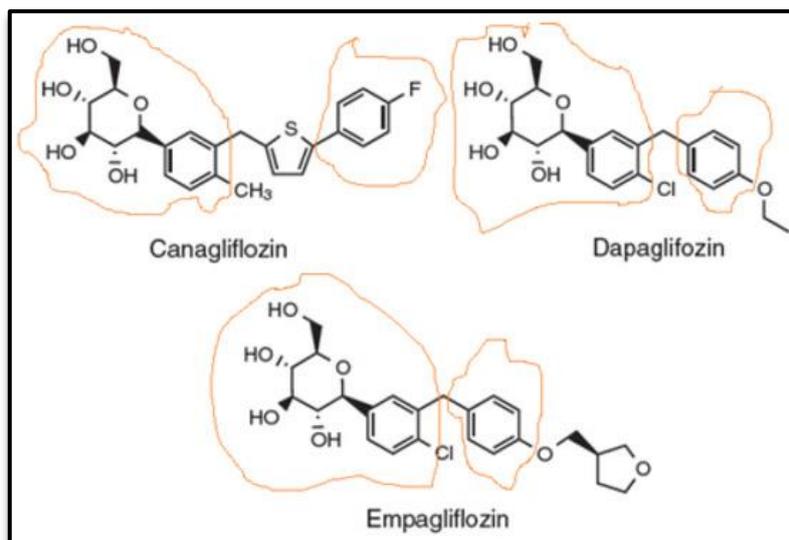


Figure 1 : Structure des trois inhibiteurs de SGLT2.

Avec le développement de l'outil informatique et la mise au point des structures 3D des différentes cibles thérapeutiques, la bio-informatique, particulièrement la modélisation par Docking moléculaire (in silico) s'est très vite incrustée dans le domaine de la recherche de nouveaux médicaments. Il s'agit d'une nouvelle approche consistant à prédire et à simuler la position la plus favorable d'un ligand au sein de son récepteur, ce qui est plus facile à mettre en

œuvre, plus rapide et moins onéreux que l'utilisation d'une méthode expérimentale (**Aurélien et al., 2015**).

C'est dans ce contexte que nous entamons notre travail, qui consiste à l'utilisation des iSGLT2 dans l'IC, et cela par une étude *in silico* par le biais du Docking moléculaire.

MATÉRIEL
ET
MÉTHODES

1. Préparation de la protéine

La structure tridimensionnelle cristallisée de la protéine **7VSI** a été téléchargée à partir de la banque de données des protéines <http://www.rcsb.org> Protein Data Bank (**Hayashi et al., 2012**). La protéine a été définie avec une bonne résolution 2.95 Å et ne possédait aucune mutation (**Figure 2**).

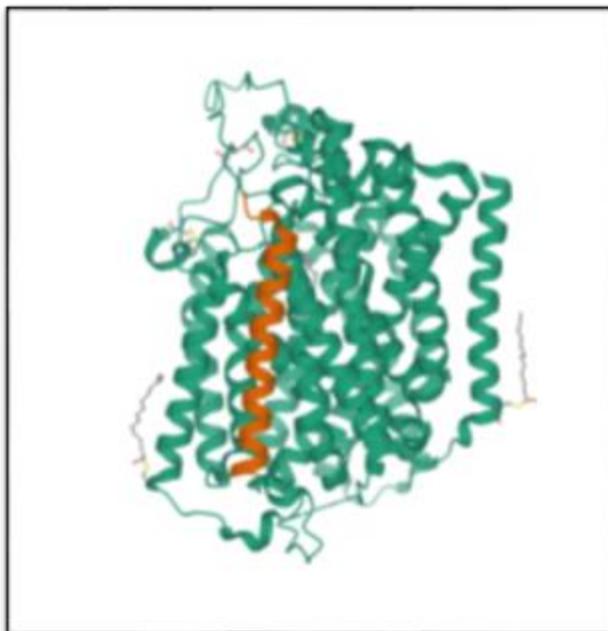


Figure 2 : Structure 3D de la protéine **7VSI**

2. Téléchargement des ligands

Le Centre National de l'Information Biotechnologie (NCBI) opère sous l'autorité de la National Institutes of Health (NCI), gère une base de données de molécules chimiques, connue sous le nom de **PubChem**. Cette base de données contient une collection de plus 94 millions de composés chimiques et offre des données détaillées sur chaque substance, y compris des informations chimiques, biochimiques, pharmacologiques, et etc.

Les structures 3D de ligands ont été téléchargées à partir de la base de données PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) en format sdf (PubChem).

3. L'amarrage moléculaire

Le docking consiste à étudier l'interaction entre la protéine et son ligand, qui permet à identifier les régions et les résidus clés pour optimiser l'affinité du ligand pour la protéine cible une fois que sa structure tridimensionnelle est établie (**Traore 2016**), en utilisant les logiciels Chimera 1.15 et PyRx.

Le docking a été exécuté composé par composé avec **7VSI** après réalisation du docking les meilleures molécules ayant les ΔG les plus faibles ont été sélectionnées.

4. Identification des interactions

Les 15 ligands sont importés directement l'une après l'autre dans le programme Discovery studio 2017 qui permet de visualiser en 2D l'interaction entre la meilleure conformation du ligand et du récepteur.

5. Détermination des paramètres pharmacocinétique

Après le docking, ont été estimées à l'aide de l'outil SwissADME sur le site <http://www.swissadme.ch/index.php> le calcul de descripteurs physicochimiques et les prédictions de paramètres ADME.

RÉSULTATS
ET
DISCUSSION

L'amarrage protéine-ligand est un processus qui consiste à prévoir les positions de liaison et la force d'attachement entre un ligand (flexible) et une cible de structure connue (**Mukherjee et al., 2010**).

Pour identifier les molécules ayant une liaison de haute affinité avec cette protéine principale **7VSI**, nous avons étudié les interactions protéine/ligand à l'aide de l'outil BIOVIA DISCOVER qui visualise les différentes interactions intermoléculaires telles que les liaisons hydrogènes, hydrophobes, Van der Waals (**Parida et al., 2020**).

En amont, le ΔG est un indice de stabilité de l'énergie de la liaison formée entre le récepteur et le ligand. Plus l'énergie de liaison (kcal/mol) est faible, plus l'efficacité de la liaison est élevée et, donc, plus l'inhibition est considérable.

Le tableau 1 ci-dessous représente l'énergie de liaisons de 15 ligands.

Tableau 01 : Noms et énergies de quinze ligands

CODE	NOMS	ΔG kcal/mol
138958263	[(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-[[5-(4-fluorophenyl)thiophen-2-yl]methyl]-4-methylphenyl]-3,4,5-trihydroxyoxan-2-yl]methyl acetate	-11.9
162655886	(2S,3R,4R,6R)-2-[5-(1-benzothiophen-2-ylmethyl)-4-chloro-2-hydroxyphenyl]-5,5-difluoro-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4-diol	-11.6
24812758	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-[[5-(4-fluorophenyl)thiophen-2-yl]methyl]-4-methylphenyl]-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4,5-triol	-11.4
52913524	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylmethyl)-4-ethylphenyl]-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4,5-triol	-11.4
46228980	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-chloro-3-[[5-(5-phenylfuran-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]methyl]phenyl]-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4,5-triol	-11.3

60169229	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-[4-chloro-3-[[4-[(3-fluorooxetan-3-yl)methyl]phenyl]methyl]phenyl]-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4,5-triol	-11.1
58786231	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-[3-(azulen-2-ylmethyl)-4-methoxyphenyl]-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4,5-triol	-11.1
49846647	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-(hydroxymethyl)-6-[3-[(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methyl]phenyl]oxane-3,4,5-triol	-11.1
69624867	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-[4-chloro-3-[(5-pyridin-3-ylthiophen-2-yl)methyl]phenyl]-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4,5-triol	-10.9
46229293	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-[4-chloro-3-[(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methyl]phenyl]-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4,5-triol	-10.9
9864271	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2-(hydroxymethyl)-6-[3-[3-(4-methylphenyl)propyl]phenyl]oxane-3,4,5-triol	-10.9
58843413	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-[3-(1,3-benzoxazol-2-ylmethyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4,5-triol	-10.8
9863600	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2-(hydroxymethyl)-6-[3-(3-phenylpropyl)phenyl]oxane-3,4,5-triol	-10.4
46229292	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-[4-chloro-3-[(5-cyclopentyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methyl]phenyl]-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4,5-triol	-10.2
53318600	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-2-[4-chloro-3-[[5-(furan-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl]phenyl]-6-(2-hydroxypropan-2-yl)oxane-3,4,5-triol	-8.0

Dans cette étude, les résultats des composés portant les codes **138958263** et **162655886** au sein du site actif de la protéine **7VSI** donnent une énergie d'interaction $\Delta G = -11.9$ kcal/mol et -11.6 kcal/mol, plus faible cela indique que ces composés ont une très grande affinité, et donc elles présentent une meilleure inhibition. En outre, il a été constaté que les composées **24812758** et **52913524** présentent une même énergie de liaison de -11.4 kcal/mol qui est considérée

comme faible et présente ainsi une meilleure inhibition. De même pour le composé **46228980** avec $\Delta G = -11.3$ kcal/mol

De plus les trois composés **60169229**, **58786231** et **49846647** ayant le même $\Delta G^\circ = -11.1$ kcal/mol possèdent une bonne affinité. Le contraire est observé pour le dernier composé **53318600** qui a une énergie relativement moins faible comparée avec les premiers inhibiteurs.

Enfin, plus l'énergie de liaison est réduite, plus la force de la liaison est élevée. Pour cela, les 6 meilleurs ligands choisis portent les codes suivants : 138958263, 162655886, 24812758 52913524, 46228980, 60169229, parmi les 15 ligands.

Les composés ayant présenté les plus faibles énergies de liaisons ont été visualisé par le logiciel Discovery Studio pour identifier des diverses liaisons entre les ligands et la protéine.

Tableau 02 : Interactions des 6 ligands les mieux ancrés contre le site actif de la protéine 7VSI

Composés	Les acides aminés impliqués	Types de liaisons
138958263	GLU A : 99	Liaison hydrogène conventionnelle
	ASN A : 75	Liaison hydrogène conventionnelle
	TYR A : 526	Liaison hydrogène conventionnelle
	SER A : 287	Liaison hydrogène carbone
	SER A : 460	Liaison hydrogène carbone
	ASP A : 454	Liaison halogène (fluorine)
	TRP A : 291	Liaison défavorable donneur - donneur
	TYR A : 290	Liaison Pi-Sigma
	PHE A : 98	Pi sulfur + Pi-Pi stacked + Pi-Pi T-shaped
	PHE A : 453	Pi-Pi stacked + Pi-Pi T-shaped + Alkyl +Pi-Alkyl
	HIS A : 80	Pi-Pi stacked + Pi-Pi T-shaped
	LEU A : 84	Alkyl +Pi-Alkyl
	VAL A : 95	2 Alkyl +Pi-Alkyl
VAL A : 175	2 Alkyl +Pi-Alkyl	
162655886	TYR A : 290	Liaison hydrogène conventionnelle

	GLN A : 457	2 Liaison hydrogène conventionnelle Halogène (Cl, Br, I) + Halogène (fluorine)
	SER A : 287	Liaison carbone hydrogène Défavorable accepteur –accepteur
	GLU A : 79	Halogen (Cl, Br, I) + Halogen (fluorine)
	VAL A : 286	Halogen (Cl, Br, I) + Halogen (fluorine)
	PHE A : 98	Défavorable accepteur –accepteur
	PHE A : 453	2 Pi-Pi+ stacked Alkyl +Pi-Alkyl
	HIS A : 80	Pi-Pi stacked
	LEU A : 84	Alkyl + Pi Alkyl
	VAL A : 95	Alkyl + Pi Alkyl
24812758	GLN A : 457	2 Liaisons hydrogène conventionnelles
	PHE A : 98	Pi – sulfur 2 Pi-Pi stacked +Pi-Pi -shaped
	HIS A : 80	Liaison hydrogène conventionnelle Pi-Pi stacked + Pi-Pi T-Shaped
	ASP A : 454	Liaison halogène (fluorine)
	LYS A : 321	Défavorable donneur –donneur
	PHE A : 435	Pi-Pi stacked + Pi-Pi –shaped Alkyl + Pi –Alkyl
	PHE A : 98	Liaison hydrogène conventionnelle
	TYR A : 526	Liaison hydrogène conventionnelle
	VAL A : 157	2Alkyl + Pi Alkyl
	VAL A : 95	2Alkyl + Pi Alkyl
LEU A : 84	Alkyl + Pi Alkyl	
52913524	GLN A : 457	Liaison hydrogène conventionnelle Défavorable donneur –donneur
	SER A : 287	Liaison carbone hydrogène Défavorable donneur –donneur
	VAL A : 95	Alkyl + Pi –Alkyl
	LEU A : 84	Alkyl + Pi –Alkyl
	PHE A : 98	Pi-Pi stacked + Pi-Pi –shaped

	PHE A : 453	Alkyl + Pi –Alkyl Pi-Pi stacked + Pi-Pi –shaped
	HIS A : 80	Pi-Pi stacked + Pi-Pi –shaped Alkyl + Pi –Alkyl
	VAL A : 157	Alkyl + Pi –Alkyl
46228980	PHE A : 98	Liaison hydrogène conventionnelle Pi-Pi stacked + Pi-Pi –shaped
	GLN A : 457	Liaison hydrogène conventionnelle Défavorable donneur –donneur
	GLU A : 79	Halogène (Cl, Br, I)
	HIS A : 80	Pi-Pi stacked + Pi-Pi –shaped
	VAL A : 95	Alkyl + Pi –Alkyl
	VAL A : 157	2 Alkyl + Pi –Alkyl
	PHE A : 453	Alkyl + Pi –Alkyl
60169229	GLN A : 457	Liaison hydrogène conventionnelle Défavorable donneur –donneur
	PHE A : 98	Liaison hydrogène conventionnelle Pi-Pi stacked + Pi-Pi –shaped
	GLY A : 79	Halogène (Cl, Br, I)
	HIS A : 80	Pi-Pi stacked + Pi-Pi –shaped
	PHE A : 453	Pi-Pi stacked + Pi-Pi –shaped Alkyl + Pi –Alkyl
	VAL A : 95	Alkyl + Pi –Alkyl
	LEU A : 84	Alkyl + Pi –Alkyl

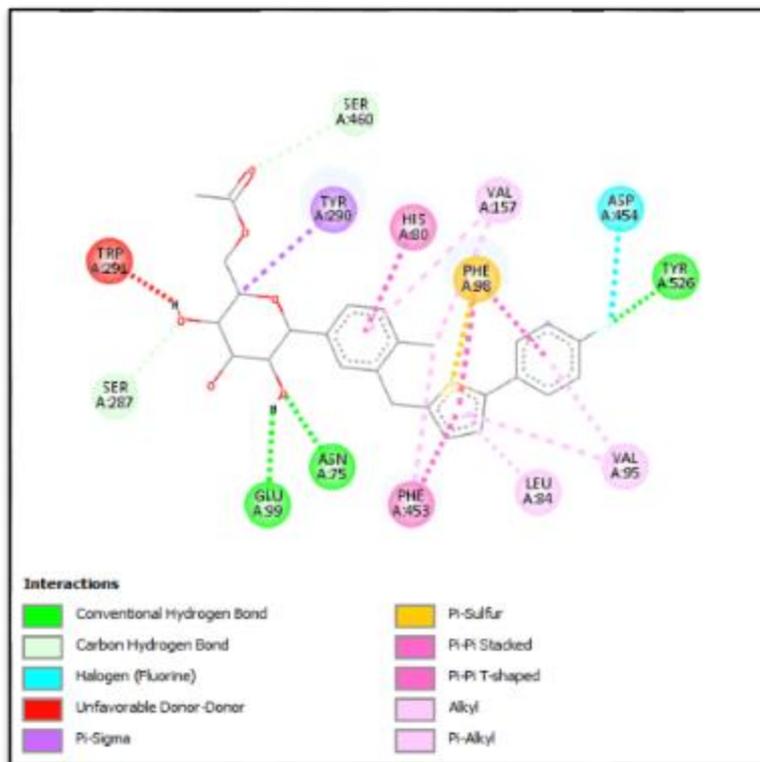


Figure 3 : Interaction 2D de composé portant le code 138958263 avec la protéine 7VSI

- Le composé **138958263** a présenté le meilleur score de liaison de **-11.9 kcal/mol**, une plus faible énergie avec la création de trois liaisons Hydrogène avec les acides aminés GLU99, ASN75, TYR 526 et deux liaisons hydrogène carbone avec les acides aminés SER287, SER460, une liaison défavorable donateur-donateur avec l'acide aminé TRP291, une liaison Pi-Sigma avec l'acide aminé TYR290, une liaison Pi sulfur + Pi-Pi stacked + Pi-Pi T-shaped avec l'acide aminé PHE98 et une liaison Pi-Pi stacked + Pi-Pi T- shaped + Alkyl +Pi- Alkyl avec l'acide aminé PHE453, une liaison Pi-Pi stacked + Pi-Pi T-shaped avec l'AA His80 et cinq liaisons Alkyl + Pi-Alkyl avec les acides aminés LEU84, VAL95 et VAL175 (**figure 3 et tableau 2**).

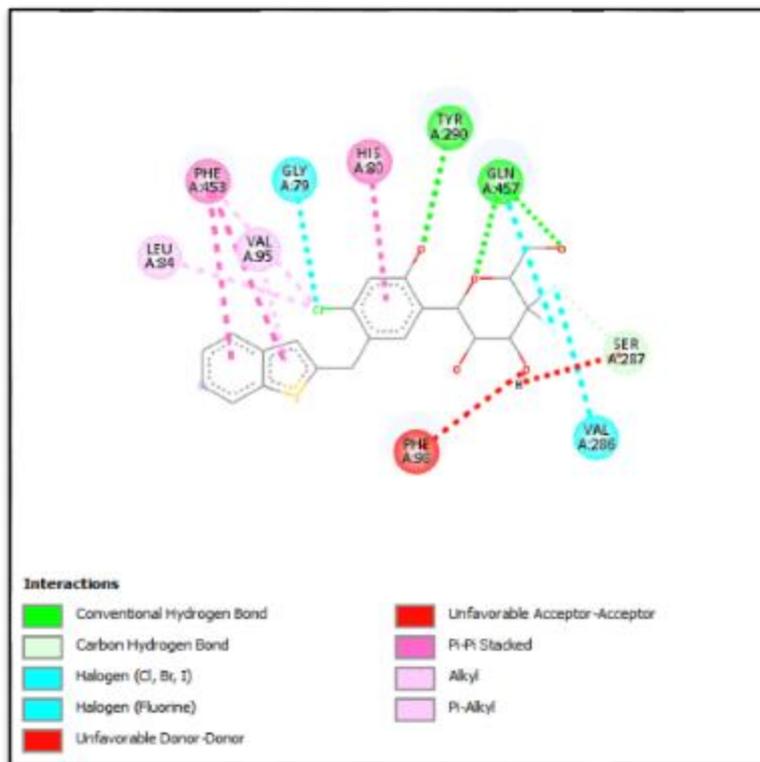


Figure 4 : Interaction 2D de composé portant le code 162655886 avec la protéine 7VSI

- Le deuxième composé **162655886** a également une meilleure énergie de liaison de **-11.6 kcal/mol** avec la création de trois liaisons hydrogène conventionnelles avec les acides aminés TYR290, GLN457, trois liaisons Halogène (Cl, Br, I) + Halogène (fluorine) avec les acides aminés GLN457, GLU79, VAL286, deux liaisons défavorables accepteur-accepteur avec les acides aminés SER287, PHE98, une liaison carbone hydrogène avec l'acide aminé SER287, deux liaisons Pi-Pi stacked avec les acides aminés PHE453, HIS80 et trois liaisons Alkyl+ Pi-Alkyl avec les acides aminés PHE453, LEU84 et VAL95 (**figure 4 et tableau 2**).

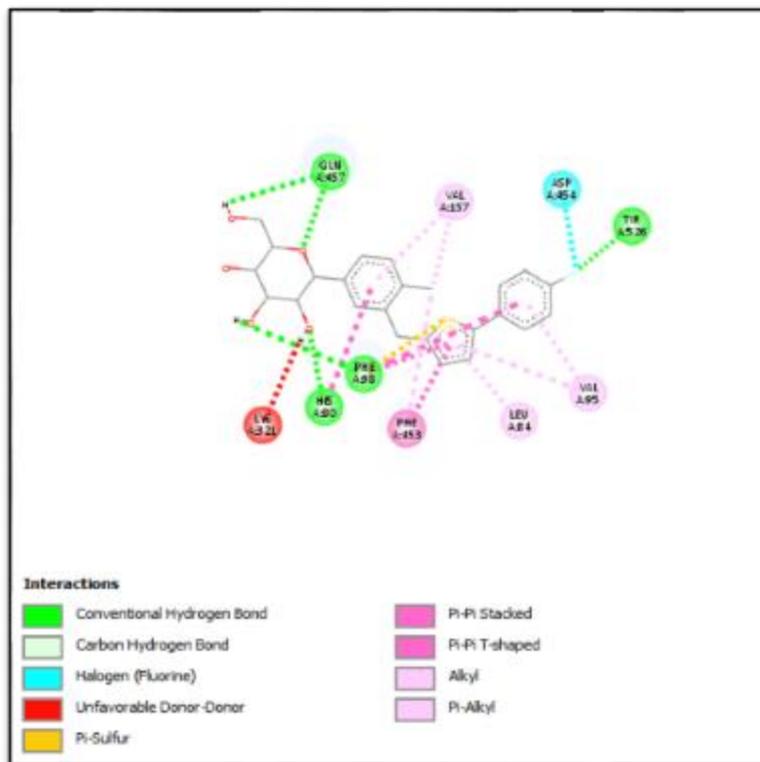


Figure 5 : Interaction 2D de composé portant le code 24812758 avec la protéine 7VSI

- Le composé **24812758** a présenté une bonne affinité de $\Delta G^{\circ} = - 11.4 \text{ Kcal/mol}$ avec la création de cinq liaisons hydrogène conventionnelles avec les acides aminés GLN457, HIS80, PHE98 , TYR526 , une liaison halogène (fluorine) avec l'acide aminé ASP454 et quatre liaisons Pi-Pi stacked + Pi-Pi T-shaped avec les acides aminés PHE98, HIS80 PHE435 et une liaison défavorable donateur-donateur avec l'acide aminé LYS321 et six liaisons Alkyl+ Pi-Alkyl avec les acides aminés PHE453, LEU84, VAL95 et VAL175, et une Liaison Pi-Sulfur avec l'acide aminé PHE98 (**figure 5 et tableau 2**).

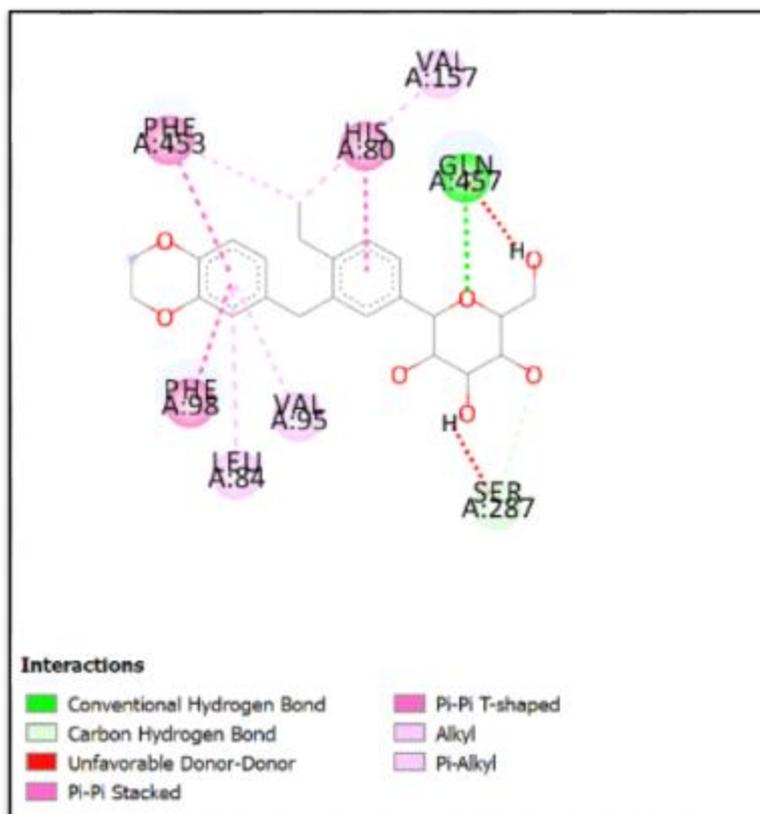


Figure 6 : Interaction 2D de composé portant le code 52913524 avec la protéine 7VSI

- Le composé **52913524** a présenté un score de liaison - **11.4 Kcal/mol**, SER 287 avec une liaison carbone hydrogène, deux liaisons défavorables donateur-donateur avec l'acide aminé GLN 457, SER A :287, une liaison hydrogène conventionnelle avec l'acide aminé GLN A457, cinq liaisons Alkyl+ Pi-Alkyl avec les acides aminés VAL95, LEU84, PHE453, HIS80, VAL157 et trois Pi-Pi stacked + Pi-Pi –shaped avec les acides aminés PHE98, PHE453, HIS 80 (**figure 6 et tableau 2**).

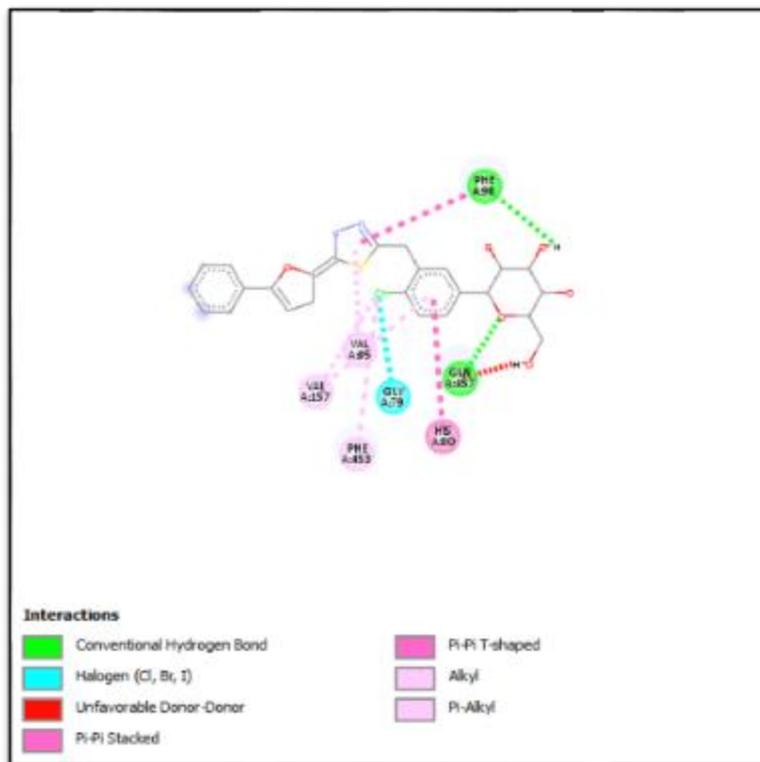


Figure 7 : Interaction 2D de composé portant le code 46228980 avec la protéine 7VSI

- Le composé **46228980** a présenté un score de liaison **- 11.3 Kcal/mol** avec la création de deux liaisons hydrogène conventionnelles avec les acides aminés PHE98, GLN 457 et une liaison défavorable donateur-donateur avec l'acide aminé GLN457, et une liaison Halogène (Cl, Br, I) avec l'acide aminé GLU79, quatre liaisons avec les acides aminés VAL 95, VAL157, PHE453et deux liaisons Pi-Pi stacked + Pi-Pi –shaped avec les acides aminés PHE A 98, HIS80 (**figure 7 et tableau 2**).

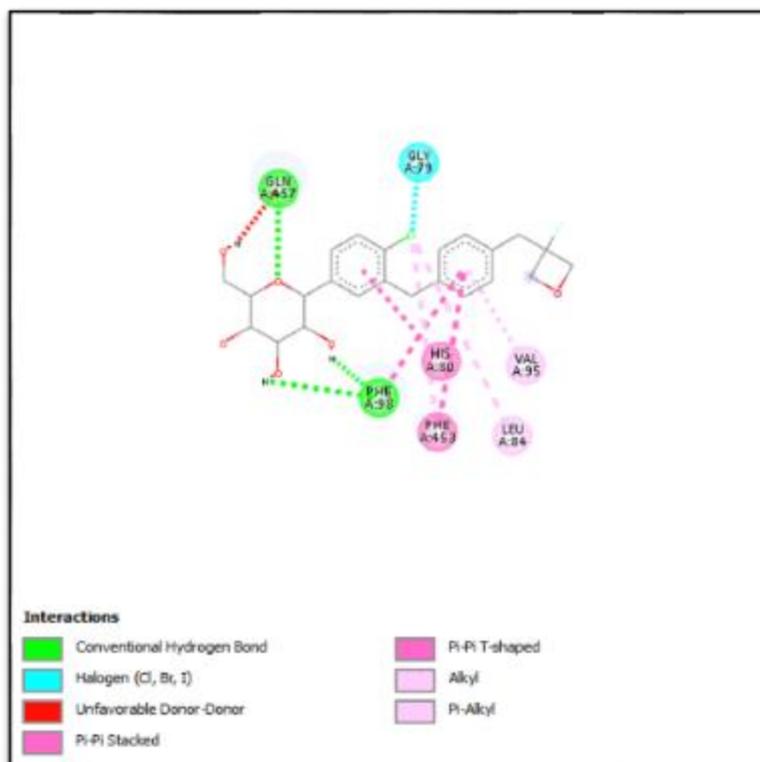


Figure 8 : Interaction 2D de composé portant le code 60169229 avec la protéine 7VSI

- Le composé **60169229** présente un score de liaison de **-11.1 Kcal/mol** avec la création de deux liaisons hydrogène conventionnelles avec les acides aminés GLN457, PHE98, une liaison défavorable donateur-donateur avec l'acide aminé GLN475, trois liaisons Pi-Pi stacked + Pi-Pi T-shaped avec les acides aminés PHE98, HIS80, PHE453, une liaison halogène (Cl Br I) avec l'acide aminé GLY79, et trois liaisons Alkyl + Pi-Alkyl avec les acides aminés PHE453, VAL95, LEU84 (**figure 8 et tableau 2**).

Grâce à une comparaison de la structure du site actif de la protéine cible 7VSI et des interactions de chaque complexe protéine-ligand obtenu dans notre étude, on voit que les acides aminés en commun dans les interactions entre la protéine 7VSI et les composés amarrés sont : PHE 98, HIS 80, LEU 84, VAL95. Ce sont donc ces acides aminés qui sont appartenent au site actif de la protéine.

De plus, presque les mêmes résultats sont aussi retrouvés dans l'étude récente de **Kong et al. (2022)**, qui montre que l'inhibiteur ZINC85594065 se fixe au centre du site actif par des résidus (PHE 98, HIS 80, LEU 84, VAL95).

Les interactions entre molécules sont à la base de la plupart des mécanismes biologiques. Ils se caractérisent particulièrement par des groupements hydrophobes et des liaisons

hydrogène, qui jouent un rôle important dans la prédiction et l'évaluation de la force de liaison entre le complexe (ligand-protéine) (Pushpendra, 2018).

Par suit, nous avons évalué les propriétés pharmacocinétiques (ADME) des 6 principaux ligands par le serveur SwissADME

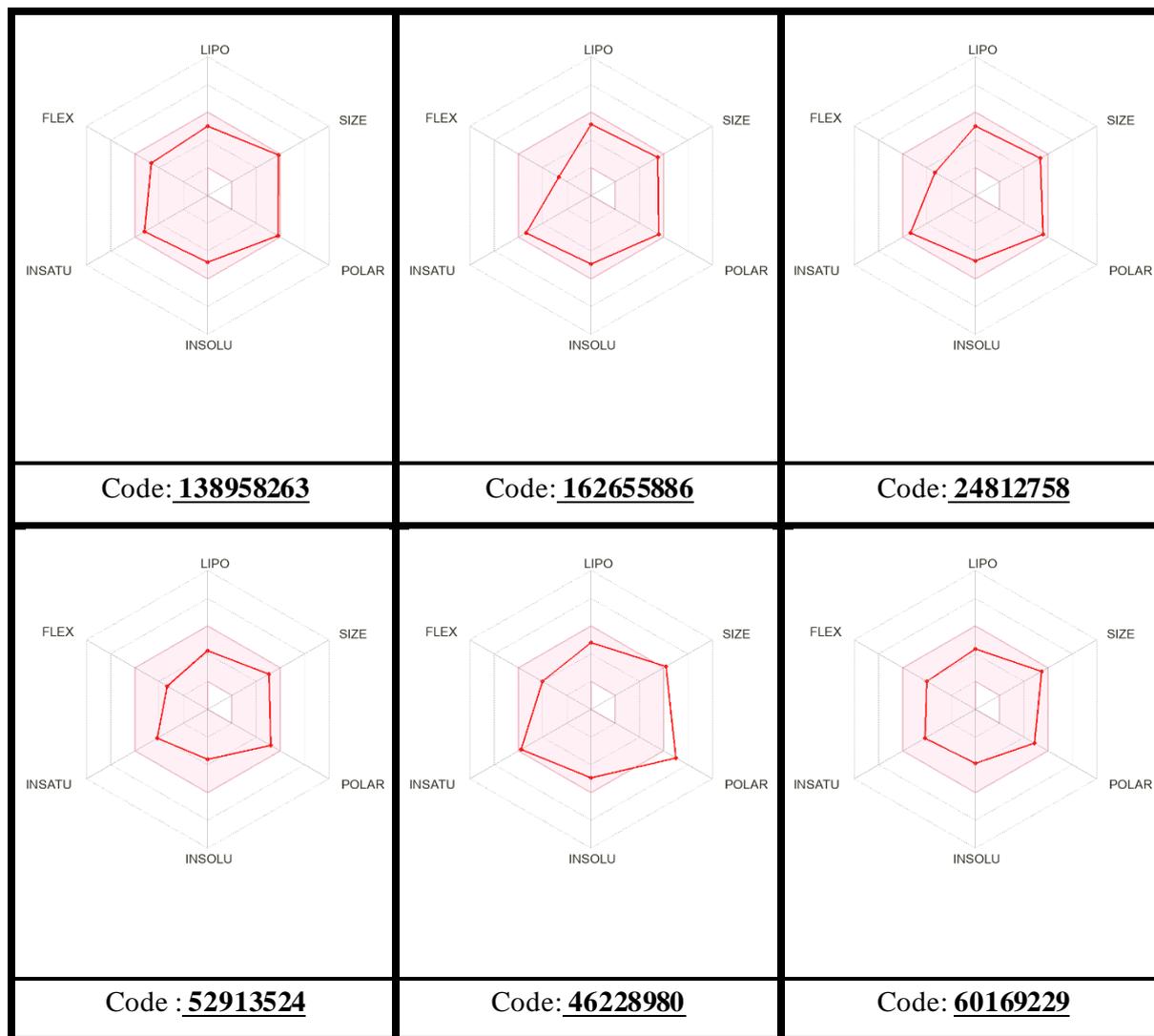


Figure 9 : Les propriétés ADME des 6 principaux ligands avec les codes : 138958263, 162655886, 24812738 52913524, 46228980, 60169229.

Tableau 03 : Les propriétés physio chimiques et pharmacocinétiques.

Formules moléculaires	PubChem id	Lipo - 0,7<XLOGP3<+5,0	Masse moléculaire (g/mol) 150<MV<500	Polaire 20A ^{o2} <TPSA<130A ^{o2}	Insolu - 6<LogS(ESOL)<0	Insatu 0.25<Fraction Csp3<1	Flex 0 <Num.rotatable bonds<9
C₂₆H₂₇FO₆S	138958263	3.25	486,55	124.46	-4.81	0.35	7
C₂₄H₂₅FO₅S	24812758	3.23	444.52	118.39	-4.71	0.33	5
C₂₃H₂₈O₇	52913524	1.90	416.46	108.61	-3.59	0.48	5
C₂₃H₂₆ClFO₆	60169229	2.13	452.90	99.38	-3.88	0.48	6
C₂₀H₂₁NO₆	58843413	1.26	371.38	116.18	-3.08	0.35	4
C₂₂H₂₂ClNO₅S	69624867	2.32	447.93	131.28	-4.17	0.32	5
C₂₂H₂₄ClNO₆S	53318600	2.46	465.95	144.42	-4.33	0.41	5
C₂₂H₂₈O₅	9864271	2.58	372.45	90.15	-3.71	0.45	6
C₂₄H₂₆O₆	58786231	2.34	410.46	99.38	-3.92	0.33	5
C₂₅H₂₃ClN₂O₆S	46228980	2.91	514.98	157.31	-4.94	0.28	6
C₂₀H₂₅ClN₂O₅S	46229292	2.15	440.94	144.17	-3.88	0.60	5
C₂₁H₁₉ClF₂O₅S	162655886	3.45	456.89	118.39	-4.95	0.33	4
C₂₁H₂₁ClN₂O₅S	46229293	2.15	448.92	144.17	-4.07	0.33	5
C₂₁H₂₆O₅	9863600	2.22	358.43	90.15	-3.41	0.43	6
C₂₁H₂₂N₂O₅S	49846647	1.52	414.47	144.17	-3.47	0.33	5

La **Règle de Lipinski**, également connue sous le nom de règle 5 ou même **Lipinski règle 5** qui a été élaborée en 1997 par Christopher Lipinski, permet de décrire les propriétés pharmacocinétiques d'un composé liées à l'absorption, digestion, métabolisme et excrétion **ADME** pour estimer la biodisponibilité de ce composé par voie orale (**Lipinski et al., 1997**).

Les diagrammes radar illustrant la biodisponibilité ont été examinés pour évaluer leurs caractéristiques liées aux médicaments. La masse moléculaire (entre 150 et 500 g/mol), la lipophilie (XLOGP3 entre -0,7 et +5,0), la polarité (entre 20Å et 130Å), la flexibilité (entre 0 et 9), l'insaturation (fraction Csp3 entre 0.25 et 1) et l'insolubilité ($-6 < \text{LogS(ESOL)} < 0$).

De plus, les 6 meilleurs composés portant les codes : 138958263, 162655886, 24812738 52913524, 46228980, 60169229 répondent aux règles de Lipinski et respectent les paramètres pharmacocinétiques, ainsi ils sont capables d'être proposés comme nouveaux inhibiteurs de l'IC chez les patients diabétiques 2 en utilisant comme médicaments biodisponibles par voie orale.

CONCLUSION

De nos jours, des études d'amarrage moléculaire ont été menées pour la découverte des médicaments par des études *in silico* permettant d'identifier de nouveaux composés à activité thérapeutique. Pour cela, nous avons choisi le Docking moléculaire pour prédire le mode d'interaction des iSGLT2 avec la protéine 7VSI.

En outre, cet amarrage a été réalisé par les deux logiciels PYREX et CHIMERA, et DISCOVERY STUDIO VISALIZER pour prédire les interactions entre la protéine et son ligand. Ensuite, nous avons déterminé les paramètres physicochimiques et pharmacocinétiques de chaque molécule par SwissADME pour qu'elles deviennent biodisponibles par voie orale.

D'après les résultats obtenus dans notre étude, il s'agit de l'inhibiteur [(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-6-[3-[[5-(4-fluorophenyl)thiophen-2-yl]methyl]-4-methylphenyl]-3,4,5-trihydroxyoxan-2-yl] methyl acétate porte le code **138958263** présente la meilleure énergie de liaison (-11.9 kcal/mol) par rapport aux autres inhibiteurs. De même, cet inhibiteur a des propriétés pharmaceutiques intéressantes ce qui indique que ce composé est un bon candidat médicament et peut être donc proposé comme inhibiteur de l'insuffisance cardiaque chez les patients diabétiques de type 2.

Ainsi, il serait vraiment intéressant de poursuivre cette étude *in vivo* et/ou *in vitro* pour confirmer les résultats théoriques obtenus *in silico*.

ANNEXES

Tableau 04 : Interactions des ligands les moins ancrés contre le site actif de la protéine 7VSI

Composés	Les acides aminés impliqués	Types de liaisons
58786231	VAL A : 286	Liaison hydrogène conventionnelle
	GLN A : 457	2 Liaisons hydrogène conventionnelles
	SER A : 287	Liaison carbone hydrogène
	PHE A : 453	2 Pi-Pi stacked + Pi-Pi -shaped
	PHE A : 98	2 Pi-Pi stacked + Pi-Pi -shaped
	HIS A : 80	Pi-Pi stacked + Pi-Pi -shaped
	VAL A : 95	Pi -Alkyl
49846647	ASP A : 454	Van der Waals
	PHE A : 98	Pi-Pi stacked + Pi-Pi -shaped + Amide-Pi Stacked Pi - sulfur Liaison hydrogène conventionnelle
	GLN A : 457	Liaison hydrogène conventionnelle Défavorable donateur - donateur
	HIS A : 80	Liaison Carbone hydrogène Pi-Pi stacked + Pi-Pi -shaped + Amide-Pi Stacked
	SER A : 287	Liaison carbone hydrogène
	TYR A : 290	Défavorable donateur - donateur
	PHE A : 453	2 Pi-Pi stacked + Pi Pi -shaped + Amide-Pi Stacked
	VAL A : 157	Pi -Alkyl
	VAL A : 95	Pi -Alkyl
	LEU A : 84	Pi -Alkyl
69624867	LYS A : 321	Liaison hydrogène conventionnelle

	PHE A : 98	Liaison hydrogène conventionnelle
	GLN A : 457	3 Liaison hydrogène conventionnelle
	HIS A : 80	Pi-Pi stacked
	VAL A : 157	Pi -Alkyl
46229293	ASP A : 454	Van der Waals
	GLN A : 457	Liaison hydrogène conventionnelle
	SER A : 287	Liaison hydrogène conventionnelle
	HIS A : 80	Pi-Pi stacked + Pi-Pi -shaped + Amide-Pi Stacked Liaison carbone hydrogène
	GLY A : 79	Halogène (Cl, Br, I)
	TYR A : 290	Défavorable donateur – donateur
	PHE A : 98	Pi-Pi stacked + Pi-Pi -shaped + Amide-Pi Stacked Pi -sulfur
	PHE A : 453	2 Pi-Pi stacked + Pi-Pi -shaped + Amide-Pi Stacked Alkyl + Pi -Alkyl
	LEU A : 84	Alkyl + Pi -Alkyl
	VAL A : 95	Alkyl + Pi -Alkyl
		VAL A : 157
9864271	PHE A : 98	Alkyl + Pi -Alkyl Pi- Pi stacked + Pi- Pi -shaped Liaison hydrogène conventionnelle
	LYS A : 321	Liaison hydrogène conventionnelle
	GLN A : 457	Défavorable donateur – donateur
	PHE A : 453	Pi- Pi stacked + Pi -Pi -shaped

	HIS A : 80	Pi- Pi stacked + Pi -Pi -shaped
	VAL A : 157	Alkyl + Pi -Alkyl
	VAL A : 95	Alkyl + Pi -Alkyl
58843413	GLN A : 457	3 Liaison hydrogène conventionnelle
	LYS A : 321	Liaison hydrogène conventionnelle
	PHE A : 98	Liaison hydrogène conventionnelle
	HIS A : 80	Pi- Pi stacked
	VAL A : 157	Pi -Alkyl
9863600	PHE A : 98	Liaison hydrogène conventionnelle
	LYS A : 321	Liaison hydrogène conventionnelle
	GLN A : 457	Liaison hydrogène conventionnelle
	SER A : 287	Défavorable Accepteur – Accepteur
	TYR A : 290	Pi-donateur hydrogène
	HIS A : 80	Pi- Pi stacked + Pi -Pi -shaped
	PHE A : 453	Pi- Pi stacked + Pi -Pi -shaped
	VAL A : 157	Pi -Alkyl
VAL A : 95	Pi -Alkyl	
46229292	TRP A : 291	Liaison hydrogène conventionnelle
	LYS A : 321	Liaison hydrogène conventionnelle
	HIS A : 80	Pi- Pi stacked Alkyl + Pi -Alkyl
	GLY A : 79	Halogène (Cl, Br, I)
	ASN A : 75	Défavorable donateur – donateur
	TYR A : 290	Liaison Pi-Sigma
	PHE A : 98	Alkyl + Pi -Alkyl

		Pi- Pi stacked Pi – sulfur
	VAL A : 157	Alkyl + Pi –Alkyl
	PHE A : 453	Alkyl + Pi –Alkyl
53318600	ASN A : 75	Liaison hydrogène conventionnelle
	TYR A : 290	Liaison hydrogène conventionnelle 2 Pi- Pi stacked
	PHE A : 98	Liaison hydrogène conventionnelle
	TRP A : 291	Liaison hydrogène conventionnelle
	SER A : 287	Liaison hydrogène conventionnelle
	GLN A : 457	Pi-donateur hydrogène

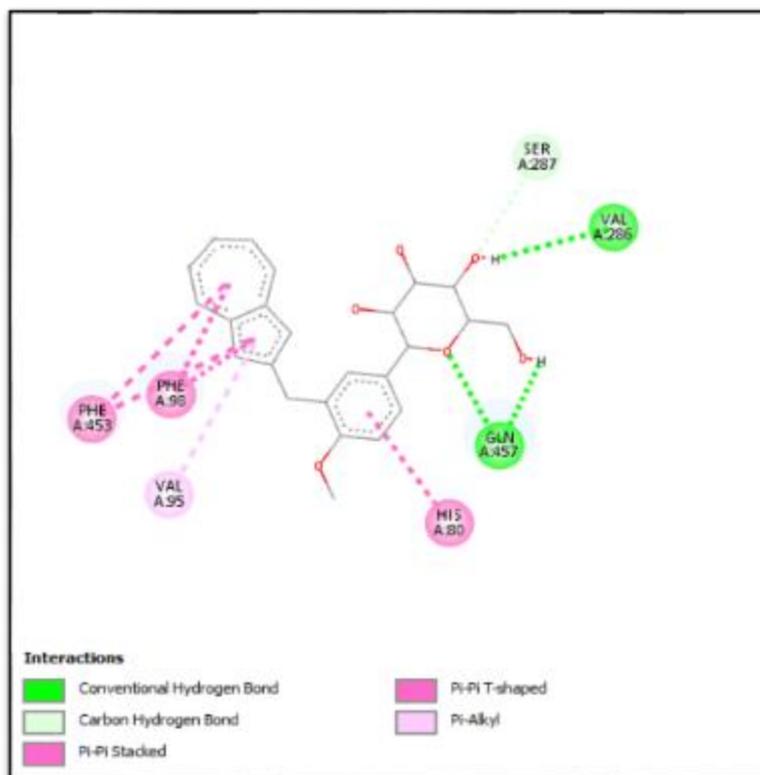


Figure 10 : Interaction 2D de composé portant le code 58786231 avec la protéine 7VSI

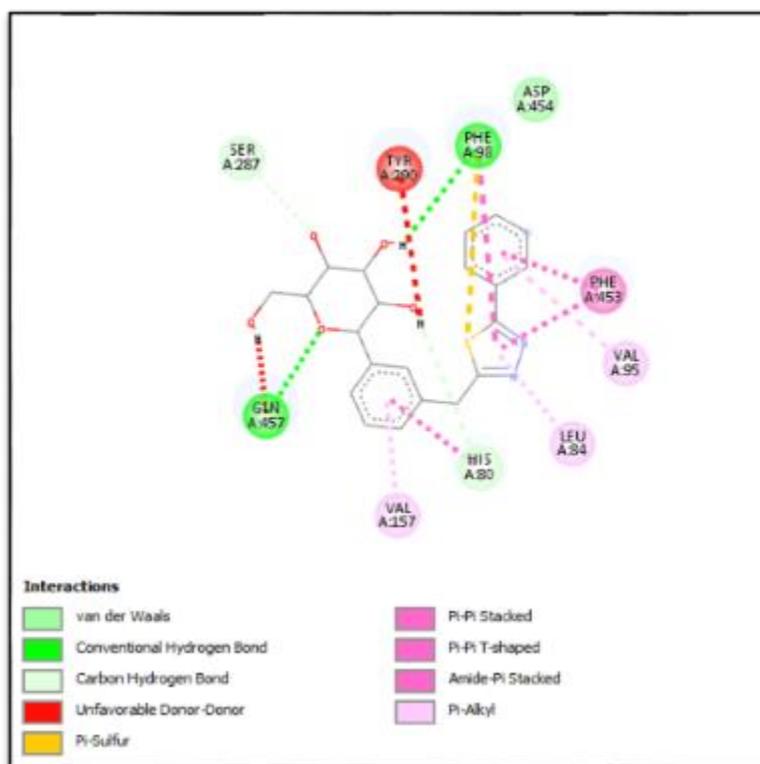


Figure 11 : Interaction 2D de composé portant le code 49846647 avec la protéine 7VSI

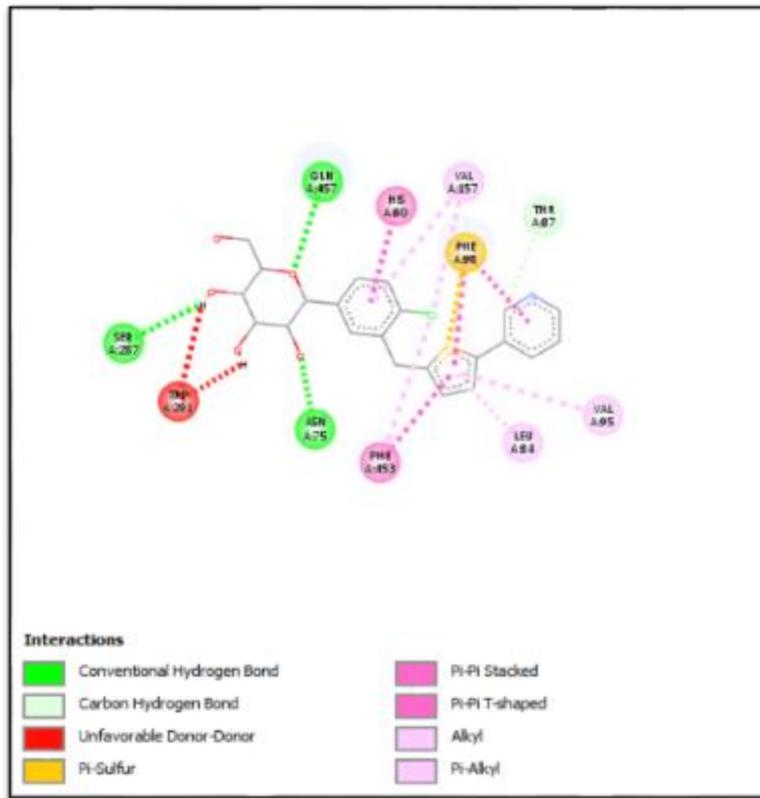


Figure 12 : Interaction 2D de composé portant le code 69624867 avec la protéine 7VSI

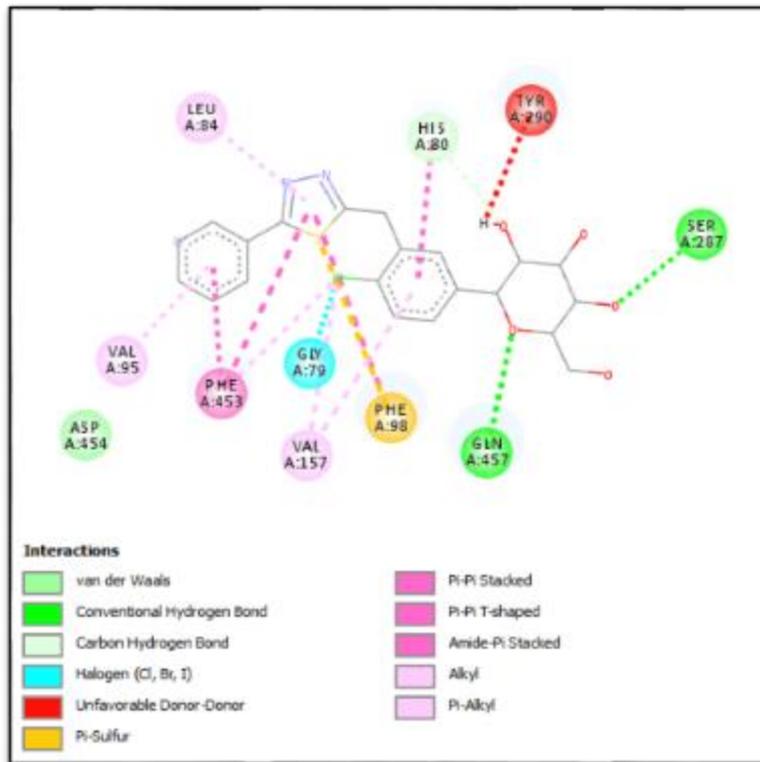


Figure 13 : Interaction 2D de composé portant le code 46229293 avec la protéine 7VSI

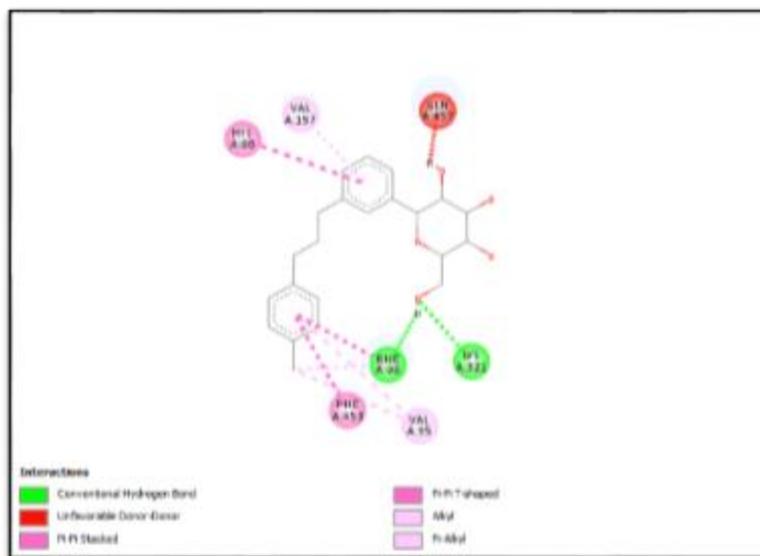


Figure 14 : Interaction 2D de composé portant le code 9864271 avec la protéine 7VSI

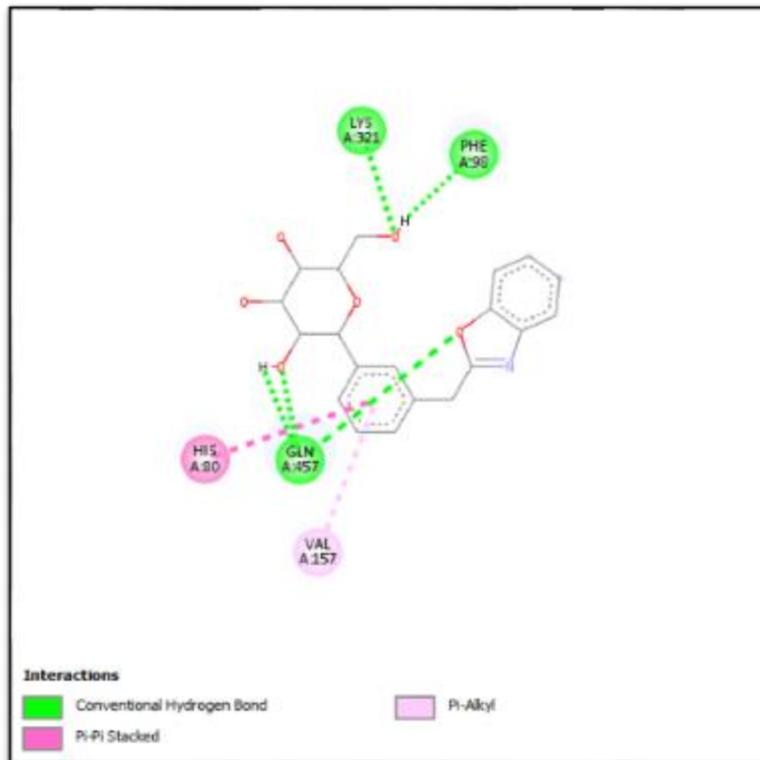


Figure 15 : Interaction 2D de composé portant le code 58843413 avec la protéine 7VSI

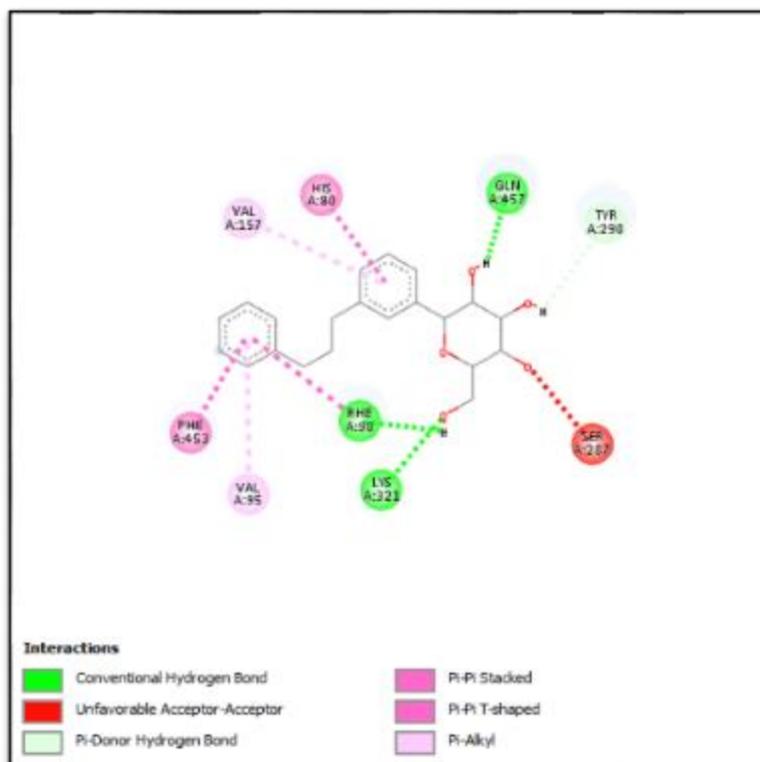


Figure 16 : Interaction 2D de composé portant le code 9863600 avec la protéine 7VSI

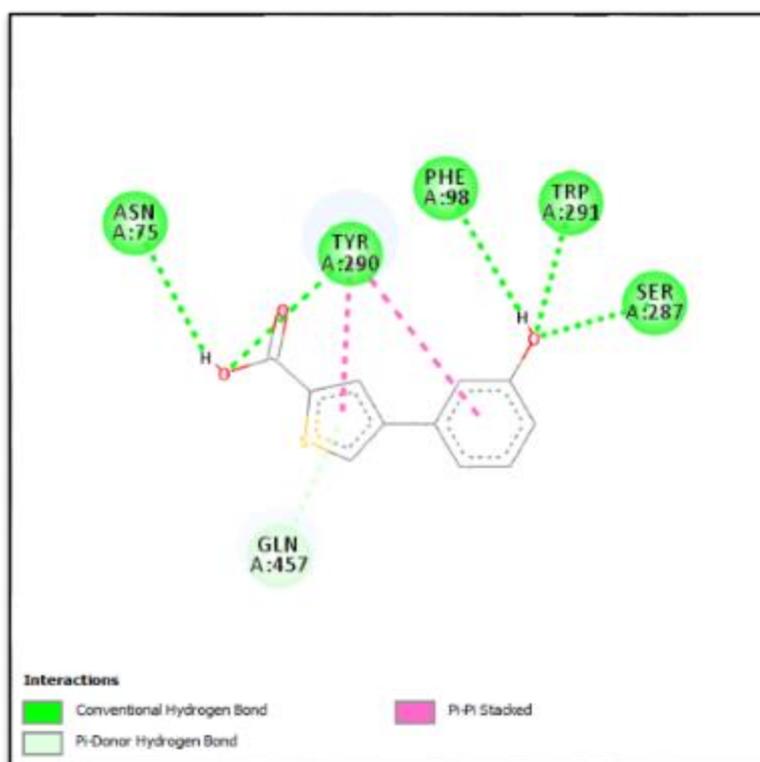


Figure 17 : Interaction 2D de composé portant le code 46229292 avec la protéine 7VSI

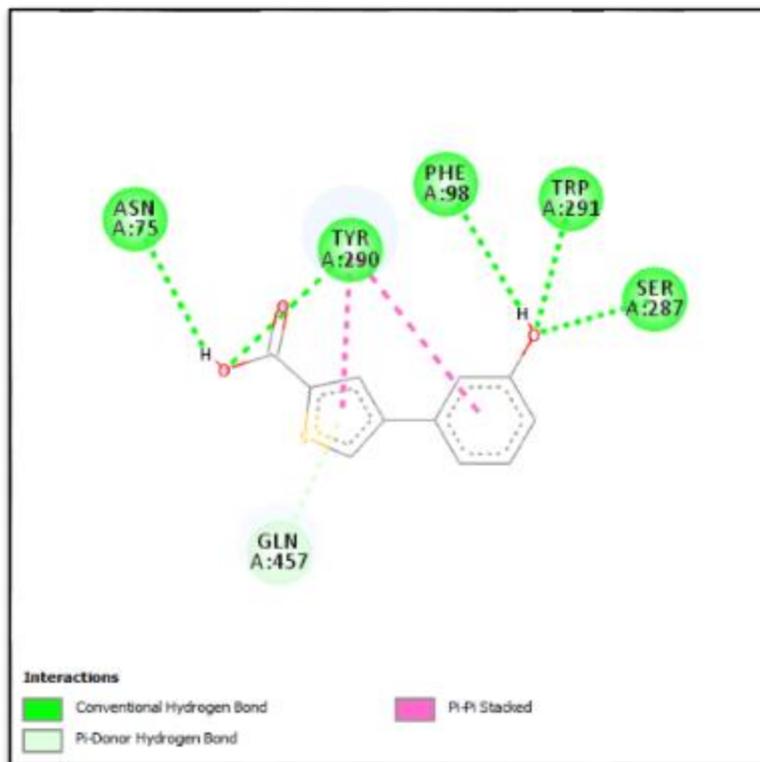


Figure 18 : Interaction 2D de composé portant le code 53318600 avec la protéine 7VSI

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Aurélien, G. (2015).** Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives [Doctoral dissertation, Joseph Fourier University]. Grenoble, France.
- **Bank, R. P. D.** RCSB PDB: Homepage. Retrieved June 24, 2022, from <https://www.rcsb.org/>
- **Chanson, K. S., Lee, S. H., Kim, M. J., Seo, H. J., Lee, J., Lee, S. H., Jung, M. O. I., Fils, E. J., Lee, M., Kim, J., et al. (2010).** Synthèse et SAR du thiazolyméthylphényl glucoside en tant que nouveaux inhibiteurs du C-aryl glucoside SGLT2. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 2(3), 182-187.
- **Ferrannini, E. (2017).** Sodium-Glucose Co-transporters and Their Inhibition: Clinical Physiology. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.011>
- **Hummel, C. S., Lu, C., Liu, J., Ghezzi, C., Hirayama, B. A., Loo, D. D. F., ... Wright, E. M. (2012).** Structural selectivity of human SGLT inhibitors. *American Physiological Society*. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00328.2011>
- **Kong, J., Li, L., Yuan, H., Bai, F., Yang, K., Zhao, L., & Xu, S. (2022).** In silico discovery of potential sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors from natural products for treatment of heart failure via molecular docking and molecular dynamics simulation approach. Informa UK Limited. <https://doi.org/10.1080/07391102.2022.2130983>
- **Lipinski, C. A., Lombardo, F., Domini, B. W., & Feney, 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
- **Mukherjee, S., Balius, T. E., & Rizzo, R. C. (2010).** Docking Validation Resources: Protein Family and Ligand Flexibility Experiments. *American Chemical Society (ACS)*. <https://doi.org/10.1021/ci1001982>
- **Ng, W.-L., Li, H.-C., Lau, K.-M., Chan, A. K. N., Lau, C. B.-S., & Shing, T. K. M. (2017).** Concise and Stereodivergent Synthesis of Carbasugars Reveals Unexpected Structure-Activity Relationship (SAR) of SGLT2 Inhibition. *Springer Science and Business Media LLC*. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05895-9>
- **Parida, S., Nayak, S., Suvadarsini, S., Panigrahi, G. K., Swain, S., & Bhattacharyay, D. (2020).** *Alpinia galanga* Derived Phytochemicals against Shikimate Dehydrogenase Causing Peptic Ulcer. *Sciencedomain International*. <https://doi.org/10.9734/jpri/2020/v32i630504>
- **Poulsen, S. B., Fenton, R. A., & Rieg, T. (2015).** Sodium-glucose cotransport. *Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health)*. <https://doi.org/10.1097/mnh.000000000000152>

- **PubChem. (n.d.).** <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Retrieved April 30, 2023.
- **Pushendra, S., Kushwaha, P. P., & Shashank, K. (2018).** Novel Potent Inhibitors of Plasmodium vivax Dihydrofolate Reductase: An in silico Antimalarial Drug Discovery. EManuscript Technologies. <https://doi.org/10.5530/ijper.52.1.14>
- **Scheen AJ, Paquot N. (2015).** Actualisation du traitement de l’hyperglycémie dans le diabète de type 2. Rev Med Suisse ; 11:1518–25.
- **SwissADME.** SwissADME. Retrieved May 2, 2023, from <http://www.swissadme.ch>
- **Traore, M. (2016).** Synthèse et études de modélisation moléculaire dans l’optimisation de la sélectivité de nouveaux agents antiparasitaires inspirés de produits naturels. (Thèse de doctorat en Génétique). Université Grenoble Alpes, France.
- **Verbrugge, F. H. (2017).** Role of SGLT2 Inhibitors in Patients with Diabetes Mellitus and Heart Failure. Current Heart Failure Reports, 14(4), 275-283. doi: 10.1007/s11897-017-0338-7
- **Verbrugge, F. H., Martens, P., & Mullens, W. (2017).** SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Implications for the Kidneys. Current Heart Failure Reports, 14(4), 331-337. doi: 10.1007/s11897-017-0342-y
- **Zurek, A. M., Yendapally, R., & Urteaga, E. M. (2017).** A Review of the Efficacy and Safety of Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: A Focus on Diabetic Ketoacidosis. American Diabetes Association. <https://doi.org/10.2337/ds16-003>

Résumé

Le diabète de type 2 (DT2) et l'insuffisance cardiaque (IC) sont des pathologies massives qui touchent des centaines de millions de patients. Certaines substances, dont les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose2 (iSGLT2), sont une nouvelle classe médicamenteuse efficace dans le traitement du DT2, qui sont actuellement appliquées aussi pour traiter l'IC. Dans notre étude, l'objectif principal consiste à découvrir de nouveaux iSGLT2, cibles thérapeutiques de l'IC in silico. Pour cela, nous avons utilisé le Docking moléculaire à l'aide d'un logiciel PYRX associé avec le programme UCSF Chimera pour étudier l'interaction entre la protéine 7VSI et ses 15 ligands.

Enfin, nous avons étudié les propriétés pharmacocinétiques par SwissADME pour prédire les meilleurs inhibiteurs. Comme résultats, les six composés portant les codes 138958263, 162655886, 24812758, 52913524, 46228980, 60169229, ont montré les grandes affinités (-11.9, -11.6, -11.4, -11.3, -11.1 kcal/mol), particulièrement le composé 138958263 qui possède la plus forte énergie de liaison 11.9 kcal/mol. Par conséquent, le composé 138958263 peut être considérée comme un nouvel inhibiteur de l'IC, des études ultérieures pourrait confirmer ces résultats.

Mots clés : Le diabète 2, SGLT2, IC, in silico, Docking moléculaire.

Abstract

Type 2 diabetes (T2D) and heart failure (HF) are massive pathologies that affect hundreds of millions of patients. Some substances, including the sodium-glucose cotransporter2 (iSGLT2) inhibitors, are a new drug class that is effective in the treatment of T2D, and are currently also used to treat HF.

In our study, the main objective is to discover new iSGLT2, therapeutic targets of IC in silico. For this, we used molecular docking using PYRX software associated with the UCSF Chimera program to study the interaction between the 7VSI protein and its 15 ligands.

Finally, we studied the pharmacokinetic properties of SwissADME to predict the best inhibitors. As a result, the six compounds with codes 138958263, 162655886, 24812758, 52913524, 46228980, 60169229 showed the great affinities (-11.9, -11.6, -11.4, -11.3, -11.1 kcal/mol), particularly compound 138958263 which has the highest binding energy 11.9 kcal/mol. Therefore, the 138958263 compound can be considered a novel inhibitor of HF, further studies could confirm these results.

Keywords: Diabetes 2, SGLT2, HF, in silico, Molecular docking.

ملخص

يعد مرض السكري من النوع 2 (TD2) وفشل القلب (IC) من الأمراض الخطيرة التي تؤثر على مئات الملايين من المرضى. تعتبر بعض المواد، بما في ذلك مثبطات الناقل المشترك للصوديوم والجلوكوز 2 (iSGLT2)، فئة دوائية جديدة فعالة في علاج TD2، والتي يتم تطبيقها حاليًا أيضًا لعلاج IC في دراستنا الهدف الرئيسي هو اكتشاف أهداف علاجية iSGLT2 جديدة لـ IC في السيليكو. لهذا، استخدمنا الالتحام الجزيئي باستخدام برنامج PYRX المرتبط ببرنامج UCSF Chimera لدراسة التفاعل بين البروتين 7 VSI ومستقبلاته . 15

أخيرًا، درسنا الخصائص الحركية الدوائية لـ SwissADME للتنبؤ بأفضل المثبطات. نتيجة لذلك، أظهرت المركبات الستة ذات الرموز 138958263، 162655886، 24812758، 52913524، 46228980، 60169229 ارتباطات قوية، خاصة المركب 138958263 الذي يحتوي على أعلى طاقة ربط 11.9 كيلو كالوري / مول. لذلك، يمكن اعتبار المركب 138958263 مثبطًا جديدًا لـ IC، ويمكن للدراسات اللاحقة أن تؤكد هذه النتائج.

الكلمات المفتاحية: السكري من النوع 2، SGLT2، IC، في السيليكو، الالتحام الجزيئي.
