



République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
جامعة أبو بكر بلقايد – تلمسان
Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMCEN
كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la Terre
et de l'Univers
Département de Biologie



MÉMOIRE

Présenté par

ALLALI Sahar & ARKOUB Nour El Houda

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Sciences Biologiques,

Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème

Etude in silico des mutations du R-GLP1 associées à la
résistance aux agonistes chez les patients obèses

Soutenu le 18 juin devant le jury composé de :

Présidente	SAKER Meriem	Professeur	Université de Tlemcen
Encadrant	BOUANANE Samira	Professeur	Université de Tlemcen
Examineur	CHERRAK Ahmed Sabri	Professeur	Université de Tlemcen

Année universitaire 2025/2026

Remerciements

Avant tout, nous remercions Allah de nous avoir donné la force et la capacité d'accomplir ce travail.

Nous exprimons notre profonde gratitude à notre encadrante, **Madame S. Bouanane**, pour ses précieux conseils, ses encouragements et son soutien constant tout au long de notre parcours universitaire.

Nos remerciements s'adressent également aux **membres du jury** qui ont accepté d'évaluer et d'examiner notre travail.

Nous tenons à remercier chaleureusement **Monsieur Cherrak** pour ses informations précieuses et ses partages sur le Docking moléculaire, qui ont grandement contribué à la qualité de notre recherche.

Enfin, nous remercions toutes les personnes qui, de près ou de loin, nous ont soutenues et aidées à finaliser ce projet

Dédicace

Je dédie ce travail tout spécialement à mes chers parents.

À ma mère, **BOUKADA Amina**, pour son amour inconditionnel, son soutien de chaque instant, ses précieux conseils et tous les sacrifices qu'elle a faits pour ma réussite. Que Dieu la bénisse et la protège.

À mon père, **Reda**, pour son amour, sa patience infinie et son soutien indéfectible. Merci d'avoir toujours été un modèle de force et de persévérance pour moi, et de croire en mes projets. Que Dieu lui accorde une longue et heureuse vie, pleine de santé et de fierté.

À mes frères, **Sidahmed** et **Chiheb**, ainsi qu'à mes sœurs, **Malek** et **Rabia**, pour leur présence, leur soutien moral et leurs encouragements permanents.

ARKOUB Nour El Houda

Dédicace

Je dédie ce travail, avec toute ma gratitude, à mes chers parents.

À ma mère, **BEKHTAOUI Zoulikha**, qui m'a guidée par son amour inconditionnel, ses précieux conseils et ses innombrables sacrifices. Que Dieu la bénisse, la protège et lui accorde une place au Paradis.

À mon père, **Reda**, mon modèle de force et de persévérance. Merci d'avoir toujours cru en moi, pour ta patience infinie et ton soutien indéfectible. Que Dieu t'accorde une longue vie pleine de santé et de fierté.

À mon frère, **Ghouti**, et à ma sœur, **Amira**, pour leur complicité, leur soutien moral et leurs encouragements constants tout au long de ce parcours.

ALLALI Sahar

Liste des figures

Figure 1:Structure du GLP-1R	4
Figure 2:Distribution tissulaire des GLP-1R	7
Figure 3:Les étapes de signalisation du GLP-1	8
Figure 4:Structure 3D de la protéine 6VCB	13
Figure 5:Les propriétés ADME de 5 ligands (121335164, 10625562, 5329412, 5329338, 835690)	26

Liste des tableaux

Tableau 1:Codes, noms, formules et énergies de 18 ligands	16
Tableau 2:Interaction des 5 ligands les mieux ancrés contre le site actif de la protéine 6 VCB	19
Tableau 3: Les propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques	27

Liste des analogues

Analogue 1:121335164.....	21
Analogue 2:10625562	22
Analogue 3:5329412	23
Analogue 4:5329338	24
Analogue 5:835690	25

Tables des matières

Remerciements.....	
Dédicace.....	
Résumé.....	
Liste des abréviations.....	
Liste des figures	
Tables des matières	
Introduction	1
Synthèse bibliographique	4
Chapitre 1 :	4
1- Structure et biologie du GLP-1R.....	4
1-1-Nature et classification :	4
1-2-Distribution tissulaire	5
1-2-1- Pancréas	5
1-2-2- Système nerveux central	5
1-2-3- Tube digestif	5
1-2-4- Système cardiovasculaire	5
1-2-5- Rein.....	6
1-2-6- Poumon.....	6
1-2-7- Système immunitaire	6
1-2-8- Tissu adipeux.....	6
Chapitre 2 :	8
2- Signalisation intracellulaire	8
2-1-Activation des voies de signalisation et l'effet biologique	8
2-2-Mutation sur récepteur	9
2-3-Les agonistes :	9
Matériel et méthodes.....	1
1. Préparation de la protéine :	13
2. Téléchargement des ligands :	13
3. L'amarrage moléculaire :	14
4. Identification des interactions :	14

Résultats et discussion	15
Conclusion	29
Références bibliographiques.....	31

Introduction

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), l'obésité est considérée comme une « maladie chronique complexe », en raison des limites des méthodes diagnostiques, qui ne permettent pas toujours une évaluation précise.

Constituant ainsi un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale, l'obésité est fortement liée à divers troubles chroniques, notamment le diabète de type 2, les affections cardiovasculaires, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, certaines sortes de cancer, la stéatose hépatique non alcoolique et même certains troubles neurodégénératifs. Sur le plan physiopathologique, l'obésité s'accompagne par des troubles métaboliques à l'origine d'une inflammation systémique chronique, une résistance à l'insuline et une perturbation de la gestion hormonale de l'appétit et de la satiété (**Carruba et al., 2021**).

Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) est une incréline, hormone peptidique dérivée du proglucagon. Produit par les cellules L intestinales, principalement localisées dans l'iléon et le colon, il est libéré en période postprandiale. Sa sécrétion est directement déclenchée par l'arrivée de nutriments (glucose, lipides et protéines) dans le tube digestif.

Le GLP-1 agit via son récepteur spécifique (GLP-1R) présent dans divers organes (pancréas, estomac, cœur, cerveau), ce qui lui confère une action globale au-delà de la simple fonction endocrine. Son rôle est déterminant pour l'équilibre glycémique : il favorise la production d'insuline par le pancréas en fonction du taux de sucre, tout en bloquant la sécrétion de glucagon et contrôler l'appétit (la satiété). Ce mécanisme combiné permet de réguler efficacement la glycémie postprandiale.

Le récepteur du GLP-1 (GLP-1R) appartient à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (GPCR). Il est exprimé à la surface de nombreuses cellules dans différents organes, ce qui explique la diversité des effets physiologiques du GLP-1.

Par ailleurs, les modèles de souris knock-out (KO) pour le récepteur du GLP-1 ont permis de confirmer son caractère indispensable au maintien de l'équilibre métabolique. En effet, l'absence du GLP-1R provoque un dérèglement systémique se manifestant par une altération hormonale des réponses de l'insuline et du glucagon, entraînant une rupture de l'homéostasie glycémique, un déséquilibre énergétique par augmentation de la prise alimentaire et du poids corporel, confirmant l'influence du récepteur sur les centres de la satiété dans le système nerveux central, et des atteintes cardiovasculaires et cognitives. Ainsi, le GLP-1R apparaît

comme un acteur clé non seulement dans le métabolisme glucidique, mais aussi dans la régulation énergétique globale et les fonctions neuroendocriniennes (**Eissele et al., 1992**).

Par ailleurs, le diabète de type 2 (DT2) se définit par la combinaison d'une insulino-résistance et d'une déficience de la fonction sécrétoire des cellules bêta. Cette pathologie s'accompagne fréquemment d'une réduction de l'effet incrétine, ce qui exacerbe l'hyperglycémie. Par conséquent, l'axe GLP-1/GLP-1R constitue une cible thérapeutique prioritaire. Le recours aux agonistes des récepteurs du GLP-1 et aux inhibiteurs de l'enzyme DPP-4 (Dipeptidyl peptidase-4) permet de restaurer une sécrétion d'insuline glucose-dépendante, tout en offrant des bénéfices complémentaires tels que la régulation de la satiété et la gestion pondérale.

En effet, l'analyse structurale du complexe GLP-1/GLP-1R est un pilier de la recherche pharmacologique contemporaine. En décryptant les interactions moléculaires et les mécanismes d'activation de ce récepteur, les chercheurs peuvent identifier des sites cibles cruciaux pour la signalisation cellulaire. Ces données structurales sont indispensables à l'ingénierie d'agonistes de nouvelle génération, plus stable et performante, permettant ainsi d'affiner la précision thérapeutique tout en minimisant les effets indésirables dans le traitement du DT2 et de l'obésité (**Eissele et al., 1992 ; Marzook et al., 2021**).

Pour cela, l'objectif de ce travail est de comprendre, à l'aide d'une approche *in silico*, le rôle de l'axe GLP-1/GLP-1R dans la régulation métabolique et d'évaluer l'intérêt thérapeutique des agonistes du GLP-1 dans le traitement de l'obésité et du diabète de type 2.

Synthèse bibliographique

Chapitre 1 :

1- Structure et biologie du GLP-1R

1-1- Nature et classification :

Le récepteur du GLP-1 (GLP-1R) appartient à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (GPCR), plus précisément à la classe B (figure 1). Chez l'être humain, le GLP-1R est composé de 463 acides aminés, couplé à la protéine G α s, ce qui entraîne l'activation de l'adénylate cyclase, aussi activer d'autres voies de signalisation.

Cependant, le GLP-1 a une durée de vie très courte, car il est rapidement dégradé par l'enzyme DPP-4, généralement en une à deux minutes, ce qui limite ses effets dans la circulation sanguine (Mayendraraj et al., 2022).

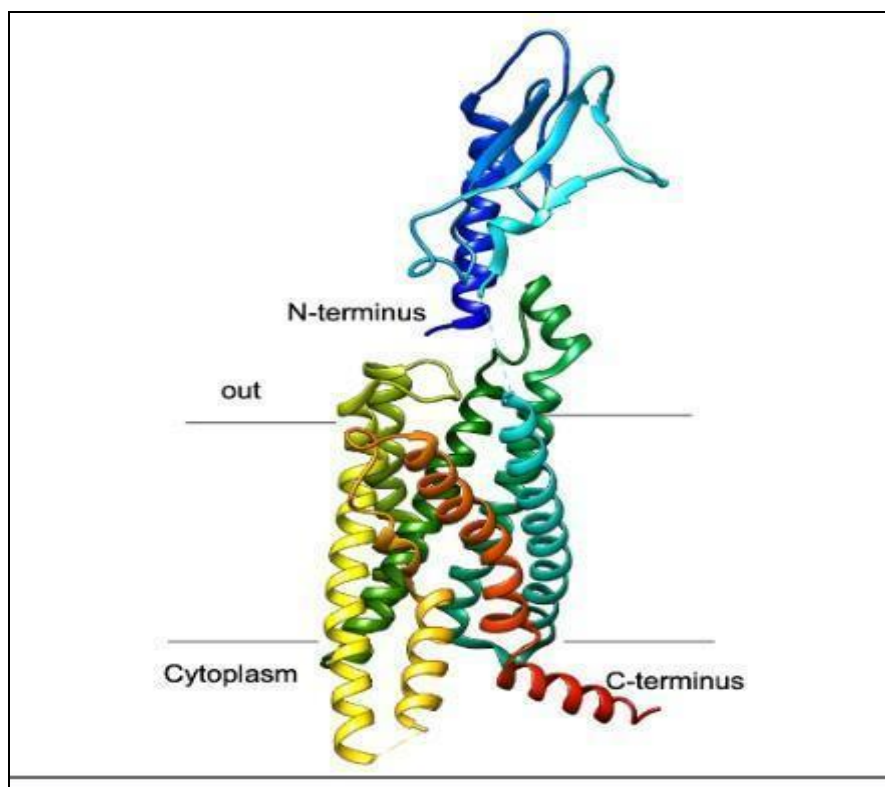


Figure 1: Structure du GLP-1R (Mayendraraj et al., 2022)

1-2-Distribution tissulaire

Le récepteur GLP-1R est exprimé dans plusieurs tissus, où il exerce des effets spécifiques selon le type cellulaire (figure 2).

1-2-1- Pancréas

- Cellules β pancréatiques (forte expression)
- Cellules δ pancréatiques
- Faible proportion de cellules α
- Contrôle de la sécrétion d'insuline et de glucagon

1-2-2- Système nerveux central

- Hypothalamus
- Tronc cérébral (noyau du tractus solitaire)
- Area postrema
- Autres régions impliquées dans la régulation de l'appétit
- Contrôle de la satiété et de la prise alimentaire

1-2-3- Tube digestif

- Neurones du système nerveux entérique
- Estomac
- Muqueuse intestinale
- Neurones vagues afférents
- Régulation de la vidange gastrique et de la motilité intestinale

1-2-4- Système cardiovasculaire

- Cardiomyocytes auriculaires
- Tissus vasculaires
- Cellules endothéliales (expression limitée)
- Régulation de la fonction cardiovasculaire

1-2-5- Rein

- Vascularisation rénale
- Certaines populations cellulaires rénales
- Régulation de l'équilibre hydro-sodé

1-2-6- Poumon

- Tissus pulmonaires
- Cellules associées aux voies respiratoires

1-2-7- Système immunitaire

- Certaines populations de cellules immunitaires
- Modulation des réponses inflammatoires

1-2-8- Tissu adipeux

- Expression faible et variable
- Participation indirecte au métabolisme énergétique (**McLean et al., 2021**)

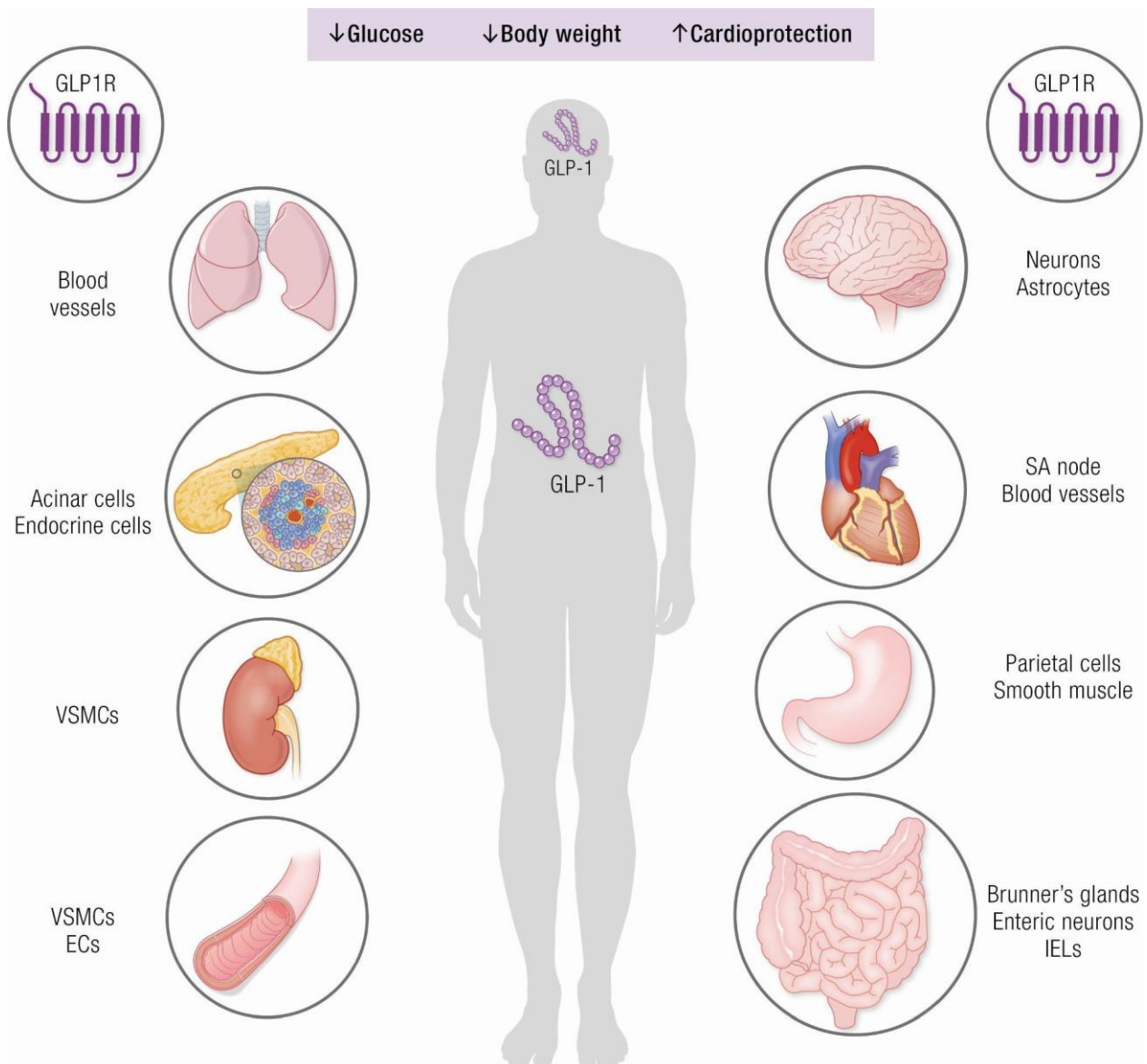


Figure 2: Distribution tissulaire des GLP-1R (McLean et al., 2021)

Chapitre 2 :

2- Signalisation intracellulaire

2-1- Activation des voies de signalisation et l'effet biologique

La liaison de l'hormone GLP-1 à son récepteur amplifie la production et la libération d'insuline par les cellules β du pancréas en réaction à une hausse du taux de sucre dans le sang. Le récepteur GLP-1R a une importance cruciale dans les chaînes de signalisation qui aboutissent à la sécrétion d'insuline en réaction à une hausse du niveau de glucose dans le sang. Les étapes clés de la signalisation du GLP-1 sont indiquées dans la figure 3 :

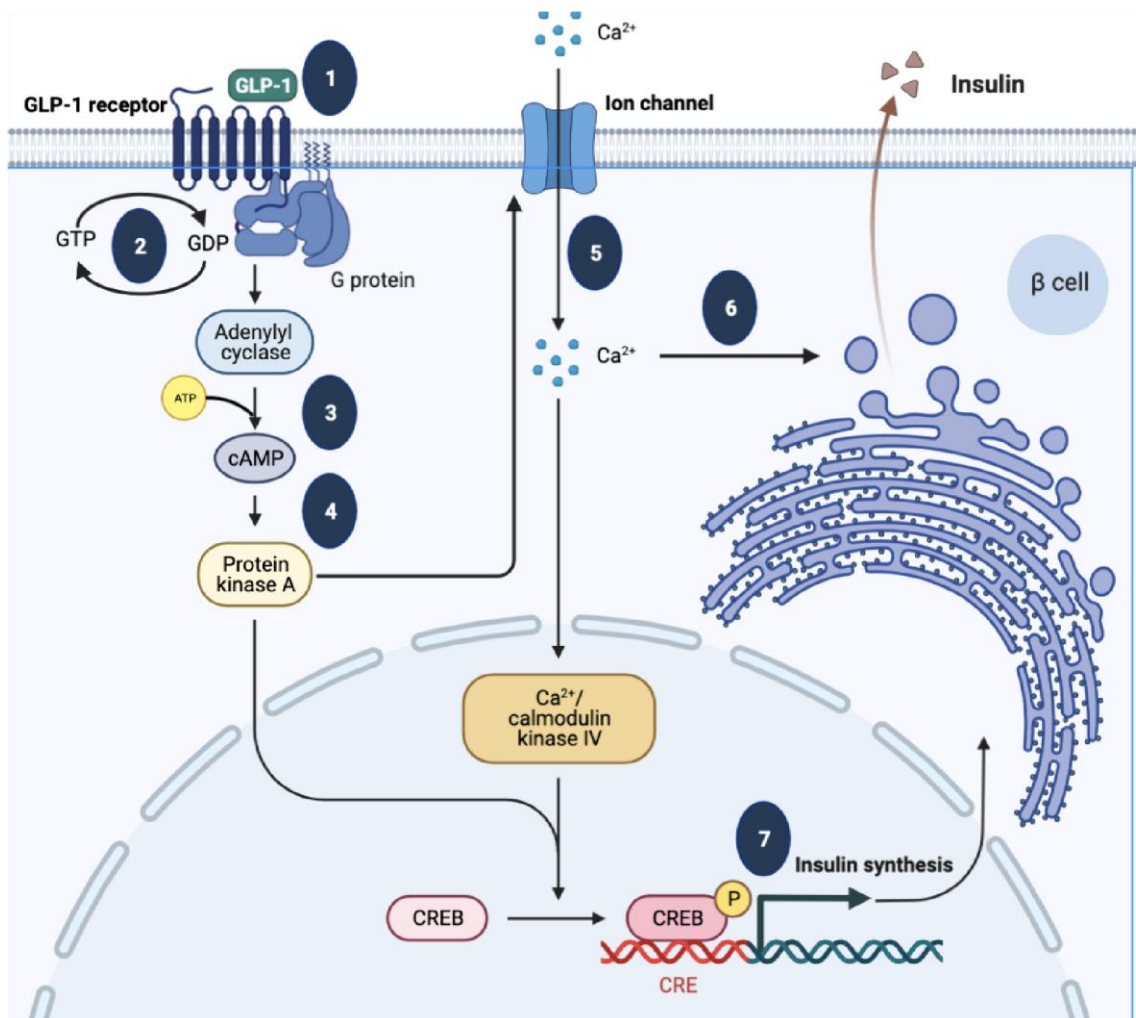


Figure 3: Les étapes de signalisation du GLP-1 (Mayendraraj et al., 2022)

Le ligand GLP-1 se fixe au récepteur GLP-1R, qui est un récepteur associé aux protéines G. Le récepteur GLP-1R interagit avec la protéine $G_{\alpha s}$. L'activation de l'adénylate cyclase génère alors une grande quantité d'AMP cyclique (AMPC) à partir de l'ATP contenu dans la

cellule. L'AMPC se lie ensuite à des protéines cibles telles que la protéine kinase A (PKA) et les active, ce qui entraîne la phosphorylation de certaines protéines au sein de la cellule par le biais d'une cascade de signalisation.

L'activation de la PKA facilite la dépolarisation membranaire, ce qui entraîne l'ouverture des canaux calciques, permettant ainsi un afflux d'ions Ca^{2+} .

L'augmentation des concentrations intracellulaires de Ca^{2+} déclenche la fusion des granules contenant de l'insuline avec la membrane plasmique et la sécrétion d'insuline par les cellules β . L'augmentation des taux de Ca^{2+} favorise également la transcription du gène de la proinsuline, augmentant ainsi la teneur en insuline de la cellule β (**Mayendraraj et al., 2022**).

2-2- Mutation sur récepteur

Le variant rs10305420 du gène GLP1R a été associé à une modification de la réponse aux agonistes du récepteur GLP-1. Cependant, certaines études ont rapporté des résultats divergents concernant son effet. Ces différences pourraient être liées à la taille limitée des échantillons étudiés, aux caractéristiques des patients, au type de traitement utilisé ou aux méthodes d'analyse employées. Malgré cela, la validation des résultats dans une cohorte indépendante renforce la fiabilité de cette association.

Par ailleurs, le variant rs1800437 du gène GIPR correspond à une mutation faux-sens (p.Glu354Gln) entraînant une diminution partielle de la fonction du récepteur. Les porteurs de l'allèle Gln présentent un risque plus élevé de nausées et de vomissements lors d'un traitement par tirzépatide. Cet effet pourrait s'expliquer par une réduction de l'action du GIP, qui contribue normalement à limiter les effets indésirables provoqués par l'activation du récepteur GLP-1. Des études précliniques ont montré que l'activation des récepteurs GIP dans le système nerveux central peut réduire les nausées et les vomissements induits par les agonistes du GLP-1 (**Ryan et al., 2020**).

2-3- Les agonistes :

- **Sémaglutide**, appelé couramment **Ozempic**, est un agoniste du GLP-1R à action prolongée qui est administré une fois par semaine afin d'améliorer le contrôle glycémique chez les patients atteints de DT2.

Par rapport à la structure du GLP-17-37 humain, le sémaglutide comporte dans sa séquence d'acides aminés de l'acide diamino isobutyrique en position 8, de l'arginine en position 34 et de la lysine acylée en position 26.31. Le sémaglutide présente une chaîne

aliphatique plus longue et une hydrophobicité accrue, mais la modification de la chaîne courte par du PEG renforce considérablement son hydrophilie.

La DPP-4 modifiée permet à la fois de masquer le site d'hydrolyse enzymatique de la DPP-4 et de se lier étroitement à l'albumine afin de réduire l'excrétion rénale (**Dhillon, 2018**).

- **Dulaglutide** : La FDA a approuvé le dulaglutide en 2014 pour traiter le DT2. Il s'agit d'un agoniste du récepteur du GLP-1 à action prolongée qui est administré une fois par semaine. Par rapport à la structure du GLP-1 humain (7-37), le dulaglutide possède une glycine à la position 8, un acide glutamique à la position 22 et une glycine à la position 36.113 Il a ensuite été joint à la région constante (Fc) d'une immunoglobuline G4 (**Chang et al., 2020**).
- **L'Exénatide** : est un médicament de la famille des agonistes du peptide semblable au glucagon 1 (GLP-1RA). Il s'agit d'une synthèse de l'hormone exendine-4, présente dans la salive du monstre de Gila, lézard venimeux du sud-ouest des États-Unis. L'exénatide est constitué de 39 acides aminés et possède une identité séquentielle de 53 % avec le GLP-1 humain. À la deuxième position de son extrémité N-terminale se trouve la glycine (alanine dans le GLP-1), qui ne se dégrade pas facilement avec l'enzyme DPP-4. Par rapport au GLP-1, la queue C-terminale de sa séquence d'acides aminés possède 9 résidus d'acides aminés supplémentaires (**PSSGAPPPS**) (**Su-yuan et al., 2020**).
- **Liraglutide** : est une molécule qui mime une hormone naturelle de notre corps pour réguler l'appétit et le sucre. Elle existe sous deux formes : **Victoza®** (dosé à 1,8 mg par jour), approuvé depuis 2010 pour aider les personnes atteintes de DT2 en complément d'un mode de vie sain, et **Saxenda®** (dosé à 3,0 mg par jour). Cette version plus forte a été développée après que des études ont prouvé l'efficacité de la molécule pour maigrir. Aujourd'hui, Saxenda® est officiellement validé comme traitement à long terme pour les personnes souffrant d'obésité ou de surpoids associé à d'autres problèmes de santé (comme l'hypertension) (**Astrup et al., 2009 ; Monami, 2012 ; Novo Nordisk, 2015**).

D'après des études récentes, il a été montré que l'incidence des effets indésirables graves était d'environ 8,9 % pour le sémaglutide et de 6,2 % pour le liraglutide. Étant donné que les effets indésirables mineurs peuvent évoluer vers des complications plus importantes, telles qu'une insuffisance rénale aiguë (IRA), et dans de rares cas, vers des effets indésirables graves (EIG), une surveillance étroite de ces effets reste indispensable.

Par ailleurs, la collecte de données détaillées chez les patients présentant des effets indésirables graves, notamment des cancers de la thyroïde ou d'autres types de cancers, une IRA, etc., devrait être une priorité afin de mieux comprendre les facteurs de risque et d'identifier les populations à haut risque. D'autres complications potentielles, comme la pancréatite aiguë, doivent également être prises en considération. Enfin, des études complémentaires, en tenant compte et en excluant les autres médicaments susceptibles d'introduire des biais, sont nécessaires pour affiner ces observations **(Singh et al., 2023)**.

Matériel et méthodes

1. Préparation de la protéine :

La structure de la protéine (PDB ID: 6VCB) a été téléchargée à partir du site Web de la banque de données sur la protéine (Proteine Data Bank) <https://www.rcsb.org>.

La protéine 6VCB possède une très bonne résolution de 3,30 Å. Nous l'avons préparé à l'aide du logiciel UCSF Chimera pour enlever les éléments inutiles, comme les molécules d'eau et les ligands (Q7W). Enfin, nous avons enregistré la structure 3D propre de la protéine au format PDB (figure 4).

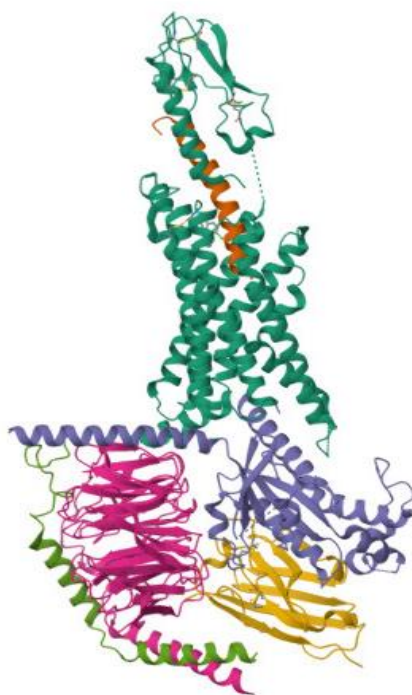


Figure 4: Structure 3D de la protéine 6VCB

https://cdn.rcsb.org/images/structures/6vcb_assembly-1.jpeg

2. Téléchargement des ligands :

PubChem, constitue la plus grande bibliothèque de chimie gratuite au monde. Elle est gérée par la Bibliothèque américaine de médecine (la NLM), qui rassemble les informations de centaines de sites différents pour tout mettre au même endroit.

Sur PubChem, chercher n'importe quelle molécule par son nom ou sa structure en 3D est rendu possible. Pour s'y retrouver facilement, tout est bien classé par catégories : les substances, les composés chimiques, les tests biologiques, et même les gènes ou les protéines.

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

3. L'amarrage moléculaire :

Le Docking (ou amarrage moléculaire) est une méthode qui permet de modéliser l'interaction entre une protéine cible et un ligand au niveau atomique. L'objectif est de comprendre comment une petite molécule se comporte dans le site de liaison et d'identifier les résidus clés pour optimiser son affinité.

En pratique, après avoir récupéré la structure 3D de notre protéine [6VCB], nous avons réalisé le Docking composé par composé avec notre série de [20] molécules en utilisant le logiciel AutoDock Vina connecté à Chimera.

À la fin de cette étape, nous avons analysé les résultats et sélectionné les meilleures molécules, c'est-à-dire celles qui présentaient les énergies de liaison (ΔG) les plus basses et donc la meilleure compatibilité.

4. Identification des interactions :

Les 20 ligands de la protéine 6VCB ont été importés un par un dans le programme Discovery Studio Visualizer, afin de visualiser en 2D les interactions entre les ligands et le site actif de la protéine.

Résultats et discussion

L'amarrage moléculaire protéine-ligand est une approche utilisée pour prédire le mode de liaison ainsi que l'affinité d'un ligand flexible avec une protéine cible dont la structure tridimensionnelle est connue (**Mukherjee et al., 2010**).

Dans le but d'identifier les molécules présentant la meilleure affinité pour la protéine **6VCB**, nous avons étudié les interactions protéine-ligand à l'aide du logiciel BIOVIVA Discovery Studio. Cet outil permet de visualiser et d'analyser les différentes interactions intermoléculaires impliquées dans la formation du complexe, notamment les liaisons hydrogène, les interactions hydrophobes et les forces de Van der Waals (**Parida et al., 2020**).

Par ailleurs, l'énergie libre de liaison (ΔG) constitue un paramètre essentiel pour évaluer la stabilité du complexe formé entre le ligand et le récepteur. Plus la valeur de ΔG est faible (négative), plus l'interaction entre les deux molécules est considérée comme stable et favorable. Le tableau 1 ci-dessous représente l'énergie de liaisons de 18 ligands.

Tableau 1: Codes, noms, formules et énergies de 18 ligands

Code	Nom	Formule Moléculaire	ΔG kcal/mol
121335164	1-[3-(2,4-dichlorophenoxy)propyl]-6-(4-fluorophenyl)benzimidazol-2-amine	C₂₂H₁₈Cl₂FN₃O	-8,5
10625562	2-[(4-chlorophenoxy)methyl]-4-methyl-1-(3-piperidin-3-ylpropyl)benzimidazole	C₂₃H₂₈ClN₃O	-8,4
5329412	1-phenyl-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)phenyl]benzimidazole	C₂₆H₂₇N₃O	-8,3
5329338	5-(4-methoxyphenyl)-1-phenylbenzimidazole	C₂₀H₁₆N₂O	-8,0
835690	3-chloro-N-[2-(cyclohexen-1-yl)ethyl]benzamide	C₁₅H₁₈ClNO	-7,9
25105311	4-chloro-6-[2-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]ethyl]-	C₂₀H₂₃ClN₄O	-7,8

Code	Nom	Formule Moléculaire	ΔG kcal/mol
	1 <i>H</i> -benzimidazole		
168271198	2-[5-[2-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)ethyl]-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl]-6-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1 <i>H</i> -benzimidazole	C₂₆H₃₀Cl₂N₆O₂	-7,6
11408062	6- <i>tert</i> -butyl-2-[3-chloro-4-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]phenyl]-1 <i>H</i> -benzimidazole	C₂₅H₃₃ClN₄O	-7,5
2566401	<i>N</i> -[(3-chlorophenyl)methyl]-2-methylbenzamide	C₁₅H₁₄ClNO	-7,5
121335129	1-[3-(2,4-dichlorophenoxy)propyl]-5-(4-fluorophenyl)benzimidazol-2-amine	C₂₂H₁₈Cl₂FN₃O	-7,4
789726	3-chloro- <i>N</i> -[(2-methylphenyl)methyl]benzamide	C₁₅H₁₄ClNO	-7,4
4550033	3-chloro- <i>N</i> -[(2-fluorophenyl)methyl]benzamide	C₁₄H₁₁ClFNO	-7,4
854247	<i>N</i> -benzyl-3,5-dichlorobenzamide	C₁₄H₁₁Cl₂NO	-7,2
2597671	4-chloro- <i>N</i> -[(4-chlorophenyl)methyl]benzamide	C₁₄H₁₁Cl₂NO	-7,1
2679693	<i>N</i> -[(3-chlorophenyl)methyl]-4-fluorobenzamide	C₁₄H₁₁ClFNO	-7,1
347073	<i>N</i> -benzyl-2-chlorobenzamide	C₁₄H₁₂ClNO	-7,1
110481924	<i>N</i> -[(3,5-dichlorophenyl)methyl]benzamide	C₁₄H₁₁Cl₂NO	-7,1
692233	2-chloro- <i>N</i> -(2-phenylethyl)benzamide	C₁₅H₁₄ClNO	-7,0

Dans cette étude, le composé portant le code **121335164** a présenté la plus faible énergie de liaison ($\Delta G = -8,5 \text{ kcal/mol}$) au niveau du site allostérique de la protéine 6VCB, ce qui indique une meilleure affinité de liaison et une forte interaction avec la protéine.

Les composés **10625562** et **5329412** ont également montré de bonnes affinités avec des énergies de liaison respectives de **-8,4 kcal/mol** et **-8,3 kcal/mol**. De même, le composé **5329338** a présenté une énergie de liaison de **-8,0 kcal/mol**, et le composé **835690** de **-7,9 kcal/mol**, traduisant une interaction favorable avec la protéine.

L'analyse a aussi révélé que les composés **121335129**, **789726** et **4550033** possèdent la même énergie de liaison (**-7,4 kcal/mol**), indiquant une affinité satisfaisante envers la protéine 6VCB.

En outre, le composé **692233** a montré une énergie de liaison moins faible que les précédents, ce qui suggère une affinité relativement plus faible.

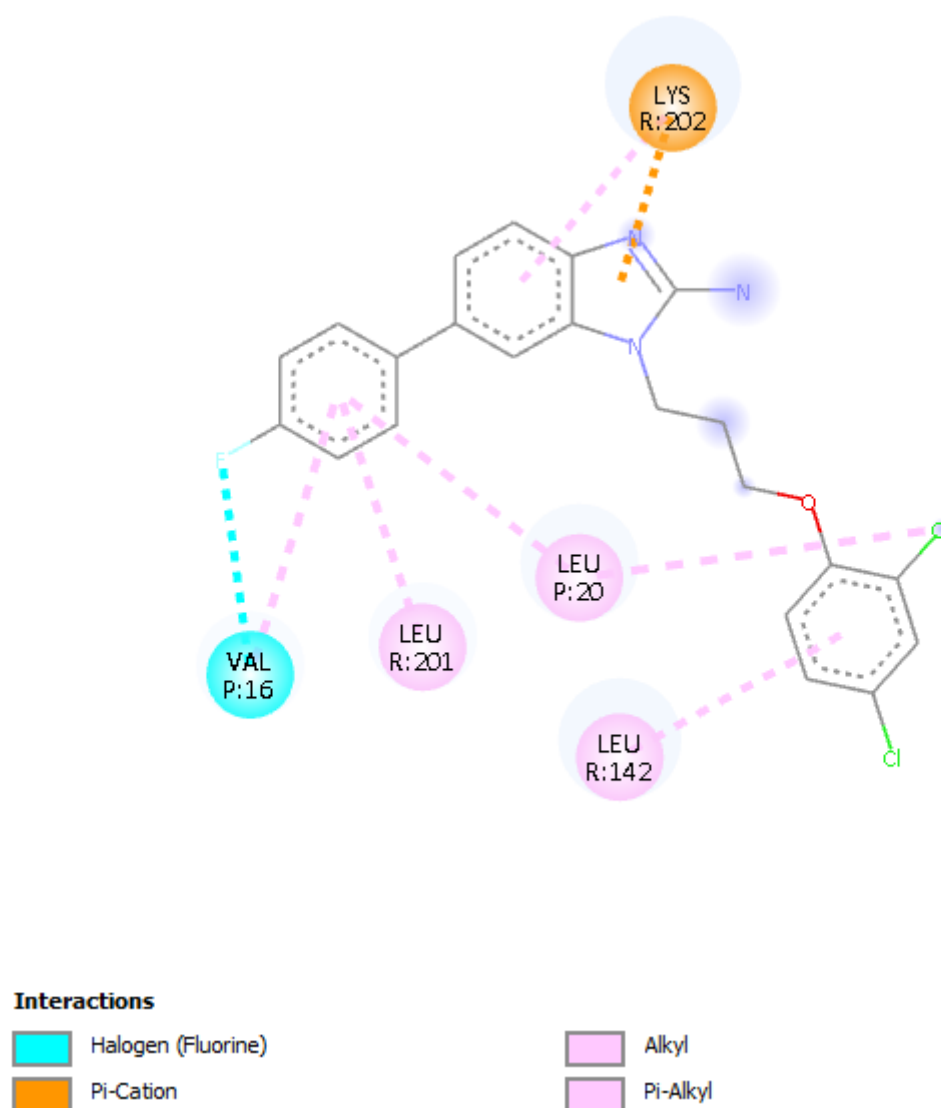
En général, plus l'énergie de liaison est faible, plus l'interaction entre le ligand et la protéine est forte et stable. Ainsi, les composés ayant présenté les meilleures affinités au cours de cette étude sont **121335164**, **10625562**, **5329412**, **5329338** et **835690**.

Afin de mieux comprendre les interactions entre ces ligands et la protéine, les composés les plus performants ont été analysés en détail à l'aide du logiciel [Discovery Studio Visualizer](#) (tableau 2).

Tableau 2: Interaction des 5 ligands les mieux ancrés contre le site actif de la protéine 6 VCB

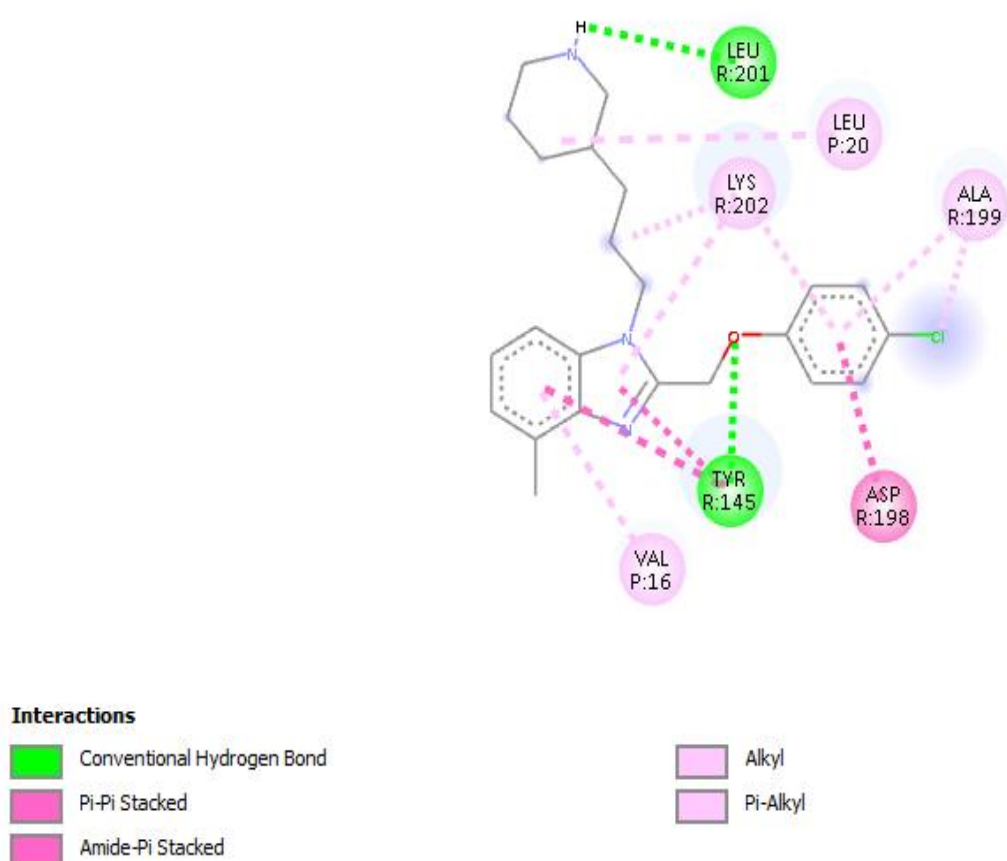
Les composés	Les acides aminés impliqués	Types de liaisons
121335164	LEU P : 20	Alkyl + Pi-Alkyl
	LEU R : 201	Alkyl + Pi-Alkyl
	LEU R : 142	Alkyl + Pi-Alkyl
	VAL P : 16	Halogen (fluorine)
	LYS R : 202	Pi-cation
10625562	LYS R : 202	Alkyl + Pi-Alkyl
	LEU P : 20	Alkyl + Pi-Alkyl
	ALA R : 199	Alkyl + Pi-Alkyl
	VAL P : 16	Alkyl + Pi-Alkyl
	ASP R : 198	Amide-Pi Stacked + Pi-Pi Stacked
	LEU R : 201	hydrogène conventionnelle bond
	TYR R : 145	hydrogène conventionnelle bond
5329412	VAL P : 16	Alkyl + Pi-Alkyl
	LEU R : 202	Alkyl + Pi-Alkyl
	ALA R : 199	Alkyl + Pi-Alkyl
	ASP R : 198	Amide-Pi Stacked + Pi-Pi Stacked
	PHE R : 195	Pi-sigma

	LYS R : 202	Pi-cation
	TYR R : 145	Pi-donor hydrogen bond
5329338	LEU R : 142	Alkyl + Pi-Alkyl
	LEU P : 20	Alkyl + Pi-Alkyl
	VAL P : 16	Alkyl + Pi-Alkyl
	TYR R : 145	Pi-donor hydrogen bond
	LYS R : 202	Pi-cation
835690	LEU R : 201	Alkyl + Pi-Alkyl
	LEU R : 142	Alkyl + Pi-Alkyl
	LEU P : 20	Alkyl + Pi-Alkyl
	VAL P : 16	Alkyl + Pi-Alkyl



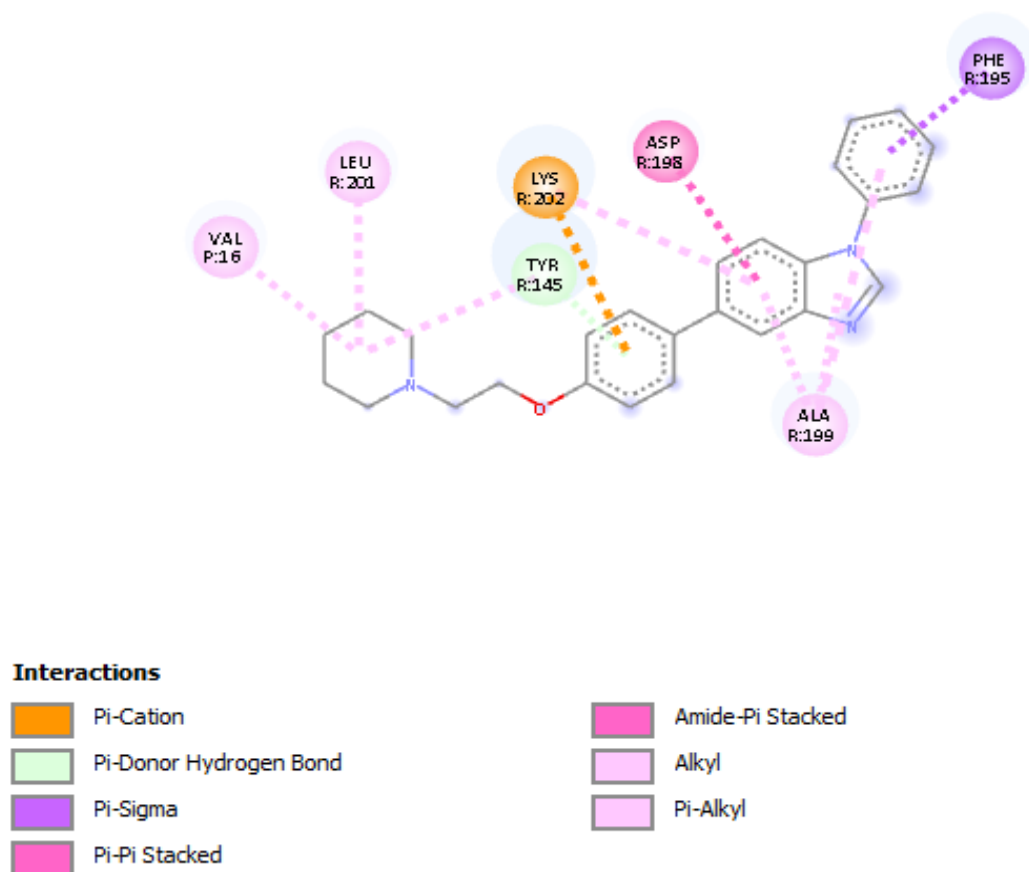
Analogue 1:121335164

Le composé **121335164** présente une meilleure énergie de liaison de -8,5 kcal/mol, avec la présence de 3 interactions hydrophobes de type Alkyl et Pi-Alkyl impliquant les acides LEU 201, LEU 20, LEU 142, et une interaction Pi - cation avec LYS 202, et une seule liaison Halogen (fluorine) avec l'acide aminé VAL 16.



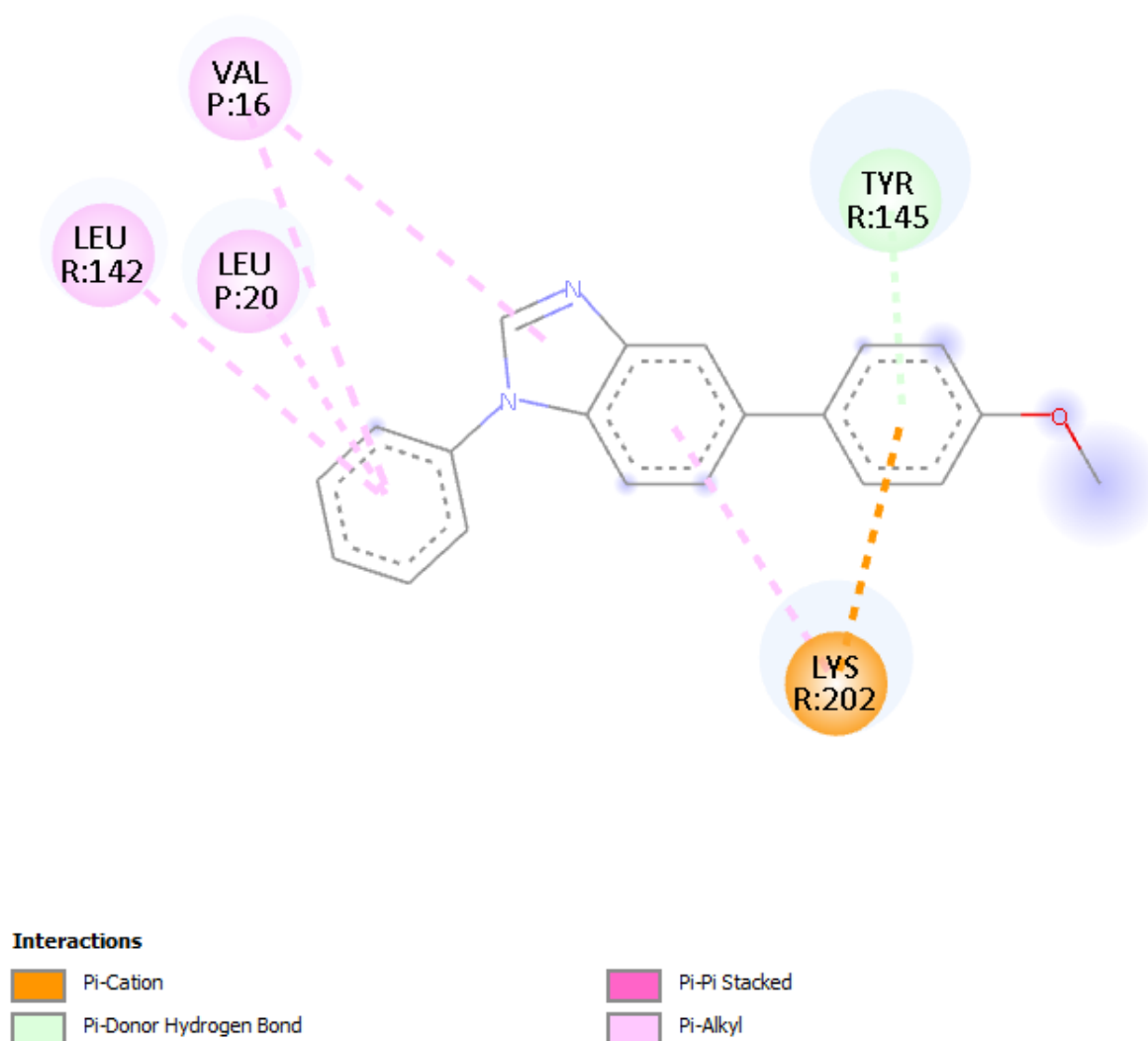
Analogue 2:10625562

Le deuxième composé, dont le code est **10625562**, a également une meilleure énergie de liaison de -8,4 kcal/mol. Cette molécule a indiqué deux liaisons hydrogène conventionnelles avec les acides aminés LEU 201, TYR 145, et une seule liaison Amide-Pi Stacked et Pi-Pi Stacked avec l'acide aminé ASP 198, et quatre interactions hydrophobes de type Alkyl et Pi-Alkyl avec les acides aminés VAL 16, LYS 202, LEU 20, ALA 199.



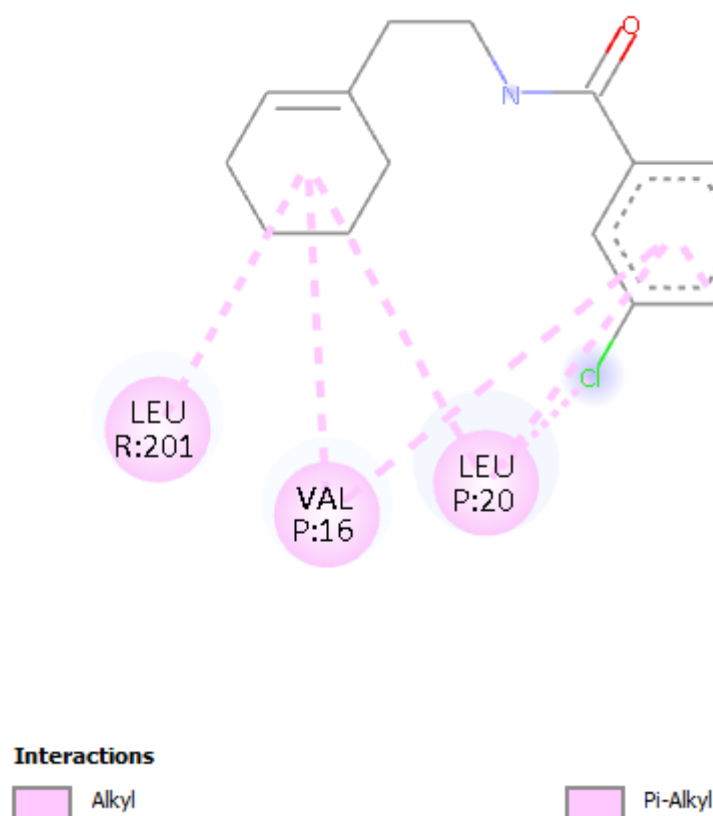
Analogue 3:5329412

Le composé **5329412** a présenté une bonne affinité de $\Delta G^\circ = -8,3$ kcal/mol. La stabilité de la molécule est due à la présence des interactions hydrophobes de type Alkyl et Pi-Alkyl avec les résidus LEU 201, VAL 16, ALA 199, une liaison Pi- cation LYS 202, une liaison Amide-Pi Stacked et Pi-Pi Stacked avec acide aminé ASP 198, une seule liaison Pi-sigma PHE 195 et la dernière Pi-donor hydrogen avec l'acide aminé TYR 145.



Analogue 4:5329338

La molécule portant le code **5329338** a indiqué un score de liaisons de -8,0 kcal/mol, avec établissement de trois interactions : Alkyl et Pi-Alkyl avec les acides aminés LEU 20, LEU 142, VAL 16, une seule liaison Pi-cation avec l'acide aminé LYS 202 et une dernière liaison Pi-donor hydrogen avec l'acide aminé TYR 145.



Analogue 5:835690

La cinquième molécule étudiée, **835690** a montré un score de liaisons de -7,9 kcal/mol avec la création de quatre interactions Alkyl et Pi-Alkyl avec l'acide aminé LEU 201, VAL 16, LEU 20, LEU 142.

En analysant la structure du site allostérique de la protéine 6 VCB et en comparant les interactions des différents complexes protéine-ligand obtenus dans cette étude, nous avons observé que les acides aminés VAL 16 sont fréquemment impliqués dans les interactions avec les tous les ligands et LYS 202, LEU 20 sont impliqués dans seulement 4 interactions. Ces résidus appartiennent au site allostérique de la protéine et jouent un rôle important dans la stabilisation des complexes formés. Leur implication répétée suggère qu'ils pourraient contribuer à la modulation de l'activité de la protéine.

Afin d'étudier les propriétés pharmacocinétiques des composés sélectionnés, une analyse ADME a été réalisée. Cette étude permet d'évaluer l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion des molécules. Pour cela, l'outil informatique [SwissADME](#) a été utilisé afin de prédire leur potentiel (figure 5, tableau 3).

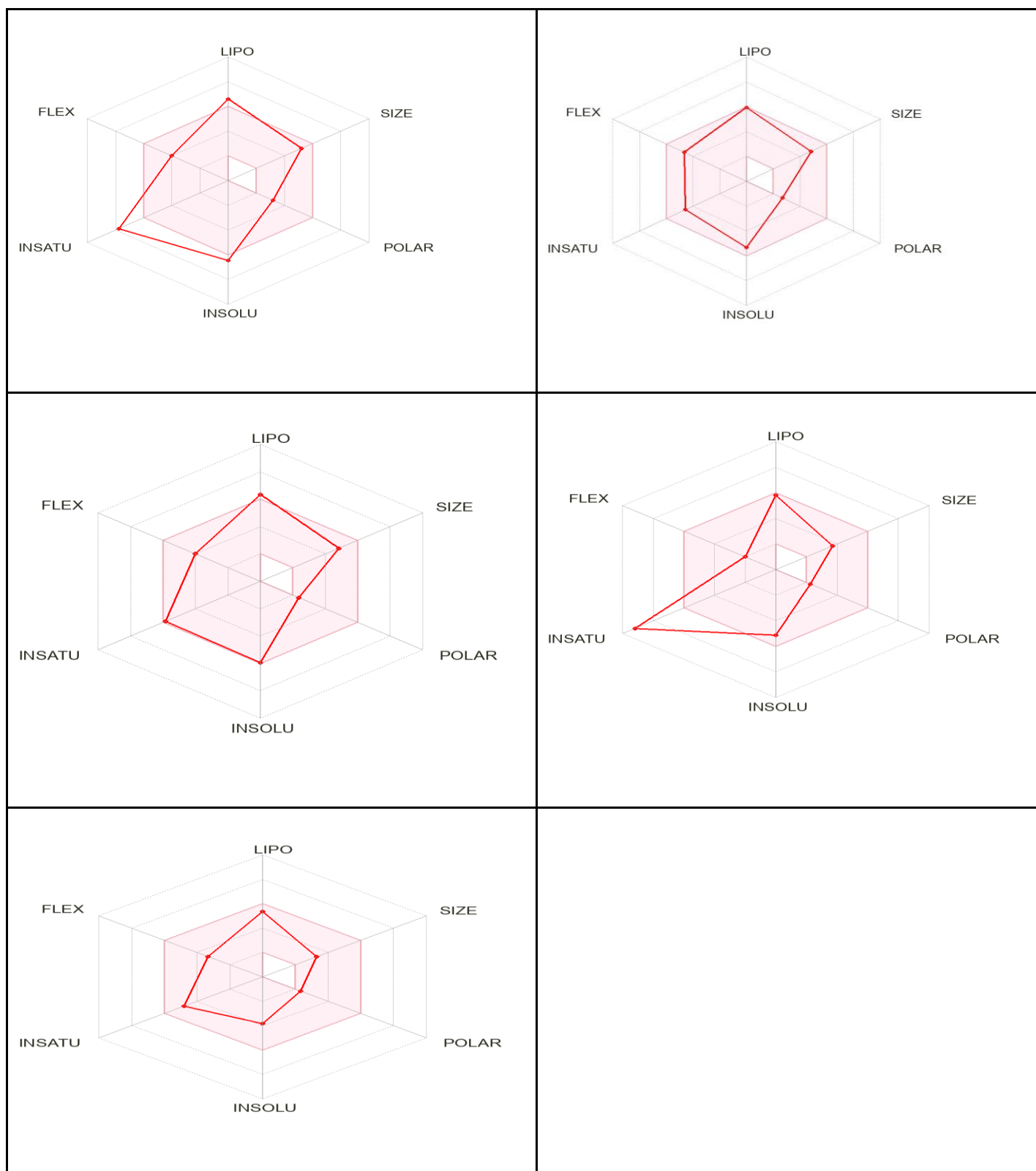


Figure 5: Les propriétés ADME de 5 ligands (121335164, 10625562, 5329412, 5329338, 835690) <https://www.swissadme.ch/index.php>

Tableau 3: Les propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques

Propriétés Moléculaires			Propriétés Physico-chimiques				
CODE	Masse Moléculaire (g/mol)	XLOGP3 (0.7<XLOGP3 < +5.0)	POLAR (TPSA Å ²)	INSOLU (ESOL/SILICOS (ou SILICOS-IT Log S))	INSTATU (Fsp3)	FLEX (Rotatable)	Lipinski
121335164	430.30 g/mol	6.03	53.07 Å ²	-9.12	0.14	6	YES 1 violation: MLOGP>4.15
10625562	397.94	4.90	39.08 Å ²	-8.10	0.43	7	YES ; 0 violation
5329412	397.51	5.58	30.29 Å ²	-8.32	0.27	6	YES ; 0 violation
5329338	300.35	4.69	27.05 Å ²	-7.24	0.05	3	YES ; 0 violation
835690	263.76	3.87	29.10 Å ²	-5.24	0.40	5	YES ; 0 violation

La règle des cinq de Lipinski est un concept largement utilisé en découverte de médicaments. Elle permet de prédire si une molécule active biologiquement possède les propriétés chimiques et physiques nécessaires pour être administrée par voie orale et être bien absorbée par l'organisme. Cette règle relie les propriétés pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) à certaines caractéristiques physicochimiques de la molécule (Lipinski et al., 2016).

La zone rose représente l'intervalle optimal pour chaque propriété, taille (MW entre 150 et 500 g/mol), lipophilie (XLOGP3 entre -0,7 et +5,0), solubilité (log S inférieur ou égal à 6), polarité (TPSA entre 20 et 130Å²), flexibilité (pas plus de 9 liaisons rotatives) et saturation (fraction des carbones dans l'hybridation sp³ pas moins de 0,25).

Parmi les composés étudiés, cinq molécules se sont distinguées par leurs bonnes affinités de liaison avec le récepteur GLP-1R (6VCB), à savoir : **121335164**, **10625562**, **5329412**, **5329338** et **835690**. Ces composés ont présenté les valeurs de ΔG les plus faibles ainsi que des interactions stables avec plusieurs résidus clés du site de liaison. De plus, l'analyse ADME a montré que la majorité de ces molécules respectent les critères de la règle de Lipinski et possèdent des propriétés pharmacocinétiques favorables. Ces résultats suggèrent que ces composés pourraient constituer des candidats prometteurs pour le développement de nouveaux agonistes du GLP-1R. Dans le contexte de l'obésité, où certaines mutations du récepteur peuvent être associées à une diminution de la réponse aux agonistes, ces molécules pourraient représenter une piste intéressante pour améliorer l'efficacité des traitements et mieux prendre en charge les patients présentant une résistance thérapeutique.

Conclusion

Pour explorer l'importance du récepteur GLP1-R dans la prise en charge de l'obésité et du diabète de type 2, nous avons réalisé une étude *in silico* des mutations du GLP1-R dans le but de trouver de nouvelles molécules pour les patients obèses. Grâce à leur potentiel d'amélioration du contrôle glycémique et de soutien à la perte de poids, les agonistes du GLP-1 se présentent actuellement comme une approche thérapeutique efficace. Cependant, certaines mutations ou variants génétiques du récepteur GLP-1R peuvent modifier la réponse à ces traitements et contribuer à une résistance thérapeutique chez certains patients.

L'analyse moléculaire réalisée sur la structure 6VCB a mis en évidence plusieurs composés présentant une bonne affinité de liaison, notamment les composés 121335164, 10625562 et 5329412, qui ont montré les valeurs de ΔG les plus faibles. Les interactions observées avec des résidus clés tels que VAL16, LEU20 et LYS202 suggèrent leur rôle dans la stabilisation du complexe ligand-récepteur.

Cette recherche met donc en avant l'importance des démarches de bio-informatique pour comprendre davantage l'effet des mutations du GLP-1R sur l'efficacité des agonistes, et pour découvrir de nouvelles substances pouvant optimiser le traitement des patients obèses. Il est cependant indispensable de réaliser des études expérimentales supplémentaires pour valider ces découvertes.

Références bibliographiques

Astrup A, Rossner S, Gaal LV, Rissanen A, Niskanen L, et al. (2009). Effects of liraglutide in the treatment of obesity : a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* ; 375(9719) : 984.

Carruba MO, Busetto L, Bryant S, Caretto A, Farpourt-Lambert NJ, et al. (2021). The european association for the study of obesity (EASO) endorses the Milan charte on urban obesity. *Obes Facts* ; 14(1) : 163-168.

Chang KC et al. (2020). Comparative effectiveness of dulaglutide versus liraglutide in Asian type 2 diabetes patients : a multi-institutional cohort study and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* ; 19 : 172.

Dhillon S. (2018). Semaglutide : First global approval. *Drugs* ; 78 : 275–284.

Eissele R, Göke R, Willemer S, et al. (1992). Glucagon-like peptide-1 cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rat, pig and man. *Eur J Clin Invest* ; 22 : 283–291.

Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ (2016). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev* ; 46(1-3) : 3-26.

Marzook A, Tomas A, Jones B (2021). The Interplay of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Trafficking and Signalling in Pancreatic Beta Cells. *Front Endocrinol* ; 12 : 1-12.

Mayendraraj A, Rosenkilde MM, Gasbjerg LS (2022). GLP-1 and GIP receptor signaling in beta cells - A review of receptor interactions and co-stimulation. *Peptides* ; 151 : 170749.

McLean BA, Wong CK, Campbell JE, Hodson DJ, Trapp S, Drucker DJ (2021). Revisiting the complexity of GLP-1 action from sites of synthesis to receptor activation. *Endocrine Reviews*; 42(2): 101-132.

Monami M, Dicembrini I, Marchionni N, Rotella CM, Mannucci E (2012). Effects of glucagon-like peptide -1 receptor agonists on body weight : a meta-analysis. *Exp Diabetes Res* ; 2012 : 8 pages.

Mukherjee S, Balius TE, Rizzo RC (2010). Docking validation resources : protein family and ligand flexibility experiments. *J Chem Inf Model* ; 50(11) :1986-2000.

Parida, S., Nayak, S., Suvadarshini, 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/v32i630504l>

Ryan DH, Lingvay I, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, et al. (2020). Semaglutide effects on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity (SELECT) rationale and design. *Am Heart J* ; 229 : 61-69.

Singh S, Kohli A, Trivedi S, Kanagala SG, Anamika FNU, Garg N, Patel MA, Munjal RS, Jain R (2023). The contentious relationship between artificial sweeteners and cardiovascular health. *Egypt J Intern Med* ; 35 : 43.

Su-yuan C, Xiao-jing L, & Jian-hui L (2020). Research progress of glucagon-like receptor agonists. *Chin. J. New Drugs* ; 29 : 2580–2585.

Sites:

<https://www.swissadme.ch/index.php>

<https://www.rcsb.org/structure/6VCB>

[Discovery Studio Visualizer](#)

Résumé

L'obésité est une maladie chronique souvent associée au diabète de type 2. Le récepteur du GLP-1 (GLP-1R) joue un rôle essentiel dans la régulation de la glycémie, de l'appétit et du poids corporel. Des variations génétiques de ce récepteur peuvent influencer la réponse aux traitements basés sur les agonistes du GLP-1.

Dans cette étude, une approche *in silico* a été utilisée afin d'évaluer l'interaction entre la structure 6VCB du récepteur GLP-1R et plusieurs ligands sélectionnés à partir de la base de données PubChem. L'amarrage moléculaire a été réalisé à l'aide du logiciel AutoDock Vina, puis les interactions ont été analysées avec Discovery Studio Visualizer.

Les résultats ont montré que le composé 121335164 présente la meilleure affinité de liaison avec une énergie de -8,5 kcal/mol, suivi des composés 10625562 (-8,4 kcal/mol) et 5329412 (-8,3 kcal/mol). Les interactions observées impliquent principalement les résidus VAL16, LEU20 et LYS202, suggérant leur importance dans la stabilité des complexes formés.

Cette étude met en évidence le potentiel de certains composés à interagir efficacement avec le GLP-1R et souligne l'intérêt des outils bio-informatiques dans le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques contre l'obésité et le diabète de type 2.

Mots clés : obésité ; GLP-1 ; GLP-1R; étude *in silico*

Abstract

Obesity is a chronic disease frequently associated with type 2 diabetes. The glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) plays a key role in the regulation of blood glucose levels, appetite, and body weight. Genetic variations in this receptor may influence the response to GLP-1 receptor agonist therapies.

In this study, an *in silico* approach was used to investigate the interactions between the GLP-1R structure (6VCB) and several selected ligands obtained from the PubChem database. Molecular docking was performed using AutoDock Vina, and ligand–receptor interactions were analyzed using Discovery Studio Visualizer.

The results showed that compound 121335164 exhibited the best binding affinity with a docking score of -8.5 kcal/mol, followed by compounds 10625562 (-8.4 kcal/mol) and 5329412 (-8.3 kcal/mol). The main interactions involved residues VAL16, LEU20, and LYS202, highlighting their importance in complex stabilization.

These findings suggest that some compounds may effectively interact with GLP-1R and demonstrate the usefulness of bioinformatics tools in the search for new therapeutic strategies against obesity and type 2 diabetes.

Keywords: obesity; GLP-1; GLP-1R; *in silico* approach.

الملخص

دوراً مهماً في تنظيم (GLP-1R) 1- تُعد السمنة مرضاً مزمناً يرتبط غالباً بداء السكري من النوع الثاني. ويلعب مستقبل الببتيد الشبيه بالغلوكاغون مستوى السكر في الدم والشهية ووزن الجسم. كما أن بعض المتغيرات الجينية في هذا المستقبل قد تؤثر في الاستجابة للعلاجات المعتمدة على GLP-1. ناهضات

مع مجموعة من GLP-1R الخاصة بمستقبل 6VCB لدراسة تفاعل البنية (*In Silico*) في هذه الدراسة تم استخدام مقارنة معلوماتية حيوية ثم تم تحليل التفاعلات بواسطة AutoDock Vina أُجري الإرساء الجزيئي باستعمال برنامج PubChem. اللواقط المختارة من قاعدة بيانات Discovery Studio Visualizer. برنامج

أظهرت النتائج أن المركب 121335164 يمتلك أفضل ألفة ارتباط بطاقة قدرها -8.5 كيلو كالوري/مول، يليه المركبان 10625562 تلعب دوراً VAL16 و LEU20 و LYS202 و 5329412 بقيم -8.4 و -8.3 كيلو كالوري/مول على التوالي. كما تبين أن الأحماض الأمينية مهماً في استقرار المعقدات المتشكلة

مما قد يساهم مستقبلاً GLP-1R تؤكد هذه النتائج أهمية الأدوات المعلوماتية الحيوية في اكتشاف مركبات جديدة قادرة على التفاعل مع مستقبل في تطوير استراتيجيات علاجية جديدة لمكافحة السمنة وداء السكري من النوع الثاني