

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SALAH BOUBNIDER CONSTANTINE 3



FACULTE DE GENIE DES PROCEDES
DEPARTEMENT DE GENIE PHARMACEUTIQUE

Mémoire de Master

Filière : Génie des procédés

Spécialité : Génie Pharmaceutique

THEME

**Conception *in silico* des nouveaux inhibiteurs en vue d'une application
antidiabétique**

Dirigé par :

Dr. HAMLAOUI IKRAM

Présenté par :

- BELHIMEUR RANDA
- BOUGHERARA AYA
- CHOUGUI RIM

Année Universitaire 2024/2025

Sommaire

Liste des tableaux.....	V
Liste des figures	VI
Liste des abréviations	VIII
INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	1
CHAPITRE I: <i>DIABÉTE SUCRÉ ET LES INHIBITEURS DE SGLT2</i>	
I.1. Diabète sucré.....	4
I.1.1. Introduction	4
I.1.2. Définition	4
I.2.Types du diabète	5
I.2.1. Diabète de type 1.....	5
I.2.2. Diabète de type 2.....	5
I.2.3. Diabète gestationnel	5
I.2.4. Autres types du diabète	6
I.2.4.1. Diabète MODY (MaturityOnsetDiabetes of the Young) :.....	6
I.2.4.2. Diabète LADA (Latent Auto-immune Diabètes in Adults) :	6
I.2.4.3. Diabète secondaire:	6
I.3. Traitement du diabète.....	6
I.3.1. Traitement du diabète de type 1	6
I.3.2. Traitement du diabète type 2	7
I.3.3. Inhibiteurs de SGLT2	8
I.3.3.1. Définition.....	8
I.3.3.2. Gliflozines et inhibition du SGLT2	8
I.3.3.3. Mode d'action des inhibiteurs de SGLT2 sur le rein.....	9
I.3.3.4. Impact des inhibiteurs des SGLT2 sur les complications du diabète de type 2 - Bénéfices cardiaques et rénaux :	10
CHAPITRE II : <i>ETUDE IN SILICO</i>	
II.1. Introduction	13
II.2. Criblage virtuel.....	13
II.2.1. Définition.....	13
II.2.2. Approche du criblage virtuel	14

II.2.2.1. Approche basée sur la structure "Structure-Based Virtual Screening (SBVS)"	14
II.2.2.2. Approche basée sur le ligand "Ligand-Based Virtual Screening (LBVS)"	14
II.2.2.3. D'autres approches en développement.....	15
II.3. Docking moléculaire	15
II.3.2. Processus de dockingmoléculaire	16
II.3.2.1. <i>Searching</i>	16
II.3.2.2. <i>Scoring</i>	17
II.3.3. Principaux algorithmes de docking moléculaire	18
II.3.3. Types d'interactions protéine-ligand dans le processus de docking	20
II.3.3.1. Interactions de Van Der Waals	20
II.3.3.2. Liaison hydrogène.....	20
II.3.3.3. Interactions ioniques	21
II.3.3.4. Interactions hydrophobes	22
II.3.4. Types de docking moléculaire.....	22
II.3.4.1. Docking rigide	23
II.3.4.2. Docking semi- flexible	23
II.3.4.3. Docking flexible	23
II.3.5. Récepteurs et ligands : éléments fondamentaux du docking moléculaire	24
II.3.5.1. Récepteur	24
II.3.5.2. Ligand	24
II.3.6. Programme du docking moléculaire.....	25
II.4. Dynamique Moléculaire.....	26
II.4.1. Introduction.....	26
II.4.2. Logiciels utilisés en dynamique moléculaire	27
II.4.3. Etapesd'une simulation de dynamiquemoléculaire	27
II.4.3.1. Préparation du système	28
II.4.3.2. Minimisation de l'énergie	28
II.4.3.3. Équilibration	28
II.4.3.4. Phase de production	28
II.4.3.5. Analyse des trajectoires et interprétation des résultats.....	29

Chapitre III: *MATERIEL ET METHODE*

III.1. Introduction	32
III.2. Matériels utilisés	32
III.2.1. Microordinateur	32
III.2.2. Bases de données	32
III.2.2.1. Base de données PDB	32
III.2.2.2. Pubchem	33
III.2.3. Logiciels utilisés	34
III.2.3.1. AutoDock Vina	34
III.2.3.2. Discovery Studio Visualizer	35
III.2.3.3. Open Babel	35
III.3. Méthodes utilisées	36
III.3.1. Criblage virtuel	36
III.3.2. Docking moléculaire	37
III.3.2.1. Préparation du récepteur	37
III.3.2.2. Préparation des ligands	37
III.3.2.3. Définition de la boîte de docking (GridBox)	38
III.3.2.4. Lancement de l'exécution du docking	38
III.3.2.5. Identification des interactions	39
III.3.3. Dynamique moléculaire	39
III.3.4. Prédiction des propriétés ADMET des composés étudiés	39
Chapitre IV: <i>RESULTATS ET DISCUSSION</i>	
IV.1. Descriptifs des ligands	41
IV.1.1. Dapagliflozine	41
IV.1.2. Canagliflozine	41
IV.1.3. Empagliflozine	42
IV.1.4. Sotagliflozine	42
IV.2. Validation du protocole de docking moléculaire (Re-docking)	42
IV.3. Résultats du docking des quatre inhibiteurs références	43
IV.4. Etude des interactions des inhibiteurs de référence-SGLT2	45
IV.4.1. Interaction Dapagliflozine-SGLT2	45

IV.4.2. Interaction Canagliflozine-SGLT2.....	45
IV.4.3. Interaction Sotagliflozine-SGLT2	46
IV.4.4. Interaction Empagliflozine-SGLT2.....	47
IV.5. Criblage virtuel.....	47
IV.5.1. Criblage virtuel des similaires de la Dapagliflozine	48
IV.5.2. Criblage virtuel des similaires de la Sotagliflozine.....	50
IV.5.3. Criblage virtuel des analogues de la Canagliflozine	53
IV.5.4. Criblage virtuel des similaires de l'Empagliflozine.....	55
IV.6. Résultats de la dynamique moléculaire	58
IV.6.1. Analyse du RMSD des protéines au cours de la simulation dynamique moléculaire	59
IV.6.2. Analyse du RMSD des ligands au cours de la simulation dynamique moléculaire	60
IV. 6.3. Évaluation de la stabilité énergétique des complexes formés.....	62
IV.7. Propriétés ADMET	62
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	65
Références bibliographiques	Erreur ! Signet non défini.

Résumé :

Ce mémoire a eu pour objectif de trouver de nouveaux inhibiteurs du transporteur SGLT2, utilisé dans le traitement du diabète de type 2. Pour cela, Nous avons mené une étude *in silico* à partir des structures de gliflozines déjà connues. Des molécules similaires ont été recherchées dans la base de données PubChem, puis testées virtuellement par docking moléculaire. Les résultats ont montré que plusieurs analogues étaient plus stables que les médicaments de référence, notamment un analogue de la Sotagliflozine. Une simulation de dynamique moléculaire a confirmé la stabilité de ce complexe. Enfin, grâce à des outils d'intelligence artificielle (Machine Learning), nous avons évalué les propriétés ADMET de ces composés, qui se sont révélées très positives. Ce travail montre que l'approche utilisée est

Prometteuse pour découvrir de nouveaux médicaments, mais des tests expérimentaux sont encore nécessaires pour valider les résultats.

Mots clés : Inhibiteurs SGLT2, Diabète de type 2, Gliflozines ,Etude *in silico* ,Docking moléculaire , Simulation dynamique moléculaire , Intelligence artificielle , Propriétés ADMET

Abstract :

The aim of this thesis was to identify new inhibitors of the SGLT2 transporter, a therapeutic target used in the treatment of type 2 diabetes. To achieve this, we conducted an *in silico* study based on the known structures of marketed gliflozins. Similar molecules were searched in the PubChem database and virtually tested through molecular docking. The results showed that several analogues formed more stable complexes than the reference drugs, particularly one analogue of Sotagliflozin. A molecular dynamics simulation confirmed the stability of this complex. Finally, using artificial intelligence tools (Machine Learning), we evaluated the ADMET properties of these compounds, which proved to be very favorable. This work highlights the potential of the approach used for discovering new drug candidates, although experimental validation is still required.

Key words: SGLT2 Inhibitors, Type 2 diabetes , Gliflozins , Molecular Docking, Molecular Dynamics , ADMET Properties.

الملخص :

تهدف هذه المذكرة إلى اكتشاف مثبطات جديدة لناقل الجلوكوز والصوديوم من النوع الثاني (SGLT2)، والذي يُستخدم كهدف علاجي في علاج داء السكري من النوع الثاني. لتحقيق ذلك، أجرينا دراسة حاسوبية (*in silico*) الاعتماد على البنى المعروفة لمركبات الجليفلوزين التجارية. تم البحث عن جزيئات مشابهة في قاعدة البيانات PubChem، ثم تم اختبارها افتراضياً باستخدام تقنية الإرساء الجزيئي (docking moléculaire). أظهرت النتائج أن عدة نظائر كوّنت معقدات أكثر استقراراً من الأدوية المرجعية، لا سيما نظير السوتاجليفلوزين. وقد أكدت محاكاة الديناميكا الجزيئية استقرار هذا المعقد. وأخيراً، وباستخدام أدوات الذكاء الاصطناعي (التعلم الآلي)، قمنا بتقييم الخصائص الدوائية والسُممية (ADMET) لهذه المركبات، وقد أظهرت نتائج إيجابية للغاية. تُبين هذه الدراسة أن المنهجية المعتمدة واعدة في اكتشاف أدوية جديدة، إلا أن هناك حاجة إلى تجارب مخبرية إضافية لتأكيد هذه النتائج.

الكلمات المفتاحية : مثبطات SGLT2، داء السكري من النوع الثاني، الجليفلوزينات، الترصيف الجزيئي، الديناميكية الجزيئية، الخصائص الدوائية والسُممية (ADMET).