

4.3. Inhibiteurs des glycosidases :

Les rôles catalytiques critiques des glycosidases ont mis en avant le développement de leurs inhibiteurs qui peuvent présenter plusieurs types d'activité pharmacologique. Isolés ou synthétisés, les stratégies de développement de ces inhibiteurs sont généralement orientées vers des structures mimant le substrat ou son état de transition⁴⁸. Pour certains composés, l'activité inhibitrice est parfois attribuée à de fortes interactions avec le site actif sans correspondre à un mimétisme du substrat ou son état de transition.⁴⁹

Dans cette partie, nous avons choisi de présenter quelques exemples d'inhibiteurs significatifs de glycosidases sous forme de familles regroupés selon leurs propriétés structurales en deux catégories: les inhibiteurs mimétiques et les inhibiteurs non-mimétiques.

4.3.1. Les inhibiteurs mimétiques :

4.3.1.1. L'acarbose et ses analogues :

L'acarbose est un pseudotétracosaccharide, isolé dans les années 70 d'une souche bactérienne d'Actinoplanes. Ce composé qui mime le maltotetraose, possède une unité aminocyclitol insaturée liée à un aminodidésoxyglucose, lui-même lié à un maltose (Figure 17) connu comme un puissant inhibiteur d' α -glucosidases intestinales⁵⁰. A ce titre, au début des années 1990 il a été le premier inhibiteur d' α -glucosidases commercialisé sous le nom Glucor® ou Glucobay® par la société Bayer pour le traitement du diabète de type II⁵¹.

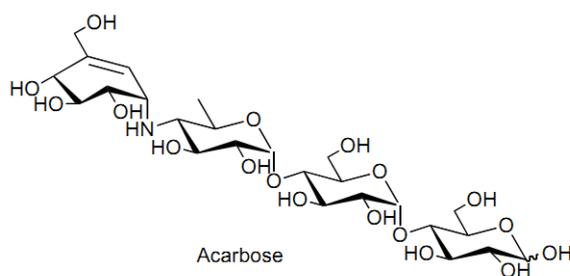


Figure I. 17. Structure chimique de l'acarbose.

La présence de plusieurs caractéristiques en commun entre l'unité aminocyclitol insaturée de l'acarbose et l'état de transition du substrat permet une haute affinité avec le site actif ce qui est à l'origine de l'activité inhibitrice importante de ce composé vis-à-vis l' α -glucosidase. Cet aminocyclitol insaturé appelé valiénamine (figure 18) isolés d'une souche de *Streptomyces lygroscopicus*, est lui même un bon inhibiteur d' α -glucosidases intestinales⁵². Des composés analogues de la valiénamine tels que la validamine et la valioline, isolés

Chapitre I : Les glycosidases et leurs inhibiteurs

de la même fermentation de microorganismes ont également présenté une bonne activité inhibitrice, (figure 18)⁵³. Il existe également d'autres analogues synthétisés tel que le Voglibose (figure 18) qui est un inhibiteur puissant d' α -glucosidases et actuellement commercialisé sous le nom Basen® par la société Takeda pour le traitement du diabète de type II^{54, 55}.

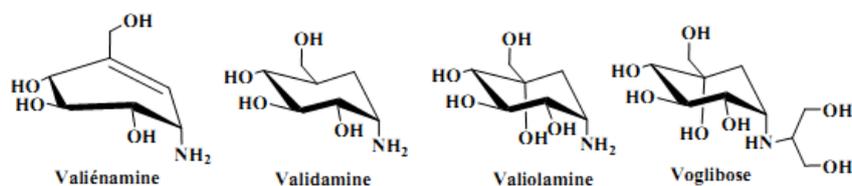


Figure I. 18. Structures chimiques de Valiénamine, Validamine, Valiolamine et de Voglibose.

De même, certains pseudooligosaccharide analogues de l'acarbose ont été étudiés, tels que, la validoxylamine A, la validamycine A et l' α -méthylacarviosine (figure 19). Ce dernier a montré une excellente activité inhibitrice vis-à-vis des α -glucosidases intestinales^{54, 56}.

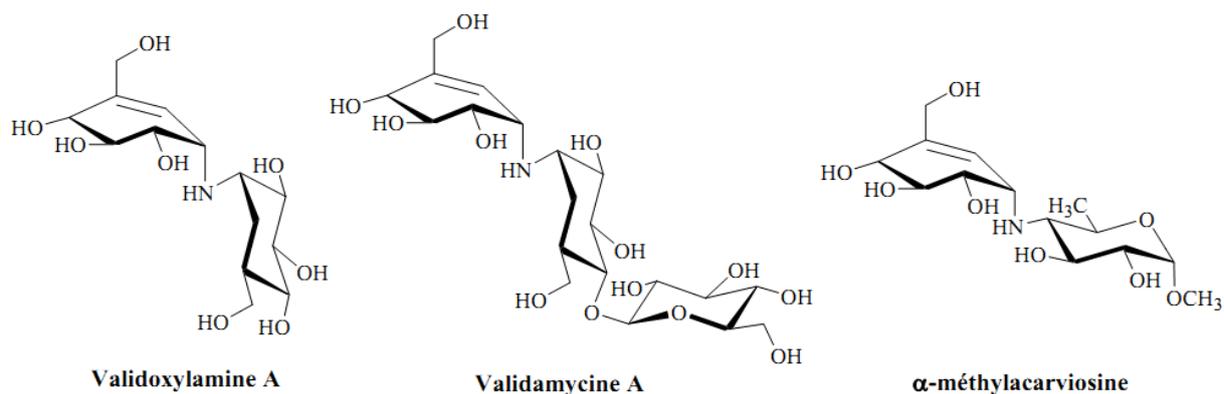


Figure I. 19. Structures chimiques de validoxylamine A, validamycine A et de l' α -méthylacarviosine.

4.3.1.2. Les aminosucres et leurs analogues :

Partant du même principe de mimisme, la classe des inhibiteurs à base d'aminosucres a été développée en remplaçant l'oxygène endocyclique d'un monosaccharide par un atome d'azote qui sera protoné en mimant l'état de transition du substrat à pH physiologique lors du processus catalytique⁵⁷. En 1967, la nojirimycine (figure 20) isolée d'une souche de *Streptomyces nojiriensis*, a été découverte en tant qu'un premier aminosucre naturel présentant une bonne inhibition pour les α - et les β -glucosidases. Cependant ce composé est instable à cause de la présence du groupement hydroxyle porté par le carbone C1^{49, 58}.

Chapitre I : Les glycosidases et leurs inhibiteurs

Depuis, plusieurs "désoxynojirimicine" ont été isolés et synthétisés pour former une nouvelle classe "d'aza-glycomimétiques" ayant une bonne activité inhibitrice vis-à-vis de certaines glycosidases^{24, 59-61}. Parmi ces composés, la N-hydroxyéthyl-1-désoxynojirimycine ou "Miglitol" (figure 20) en tant qu'un inhibiteur puissant d' α -glucosidases intestinales⁶², a été mis sur le marché sous le nom Diastabol® par la société Sanofi-Aventis pour le traitement du diabète de type II. On peut également citer le Zavesca/Miglustat, un analogue du miglitol possédant une chaîne butyle, prescrit pour combattre la maladie de Gaucher en inhibant la glycosyltransférase⁶³.

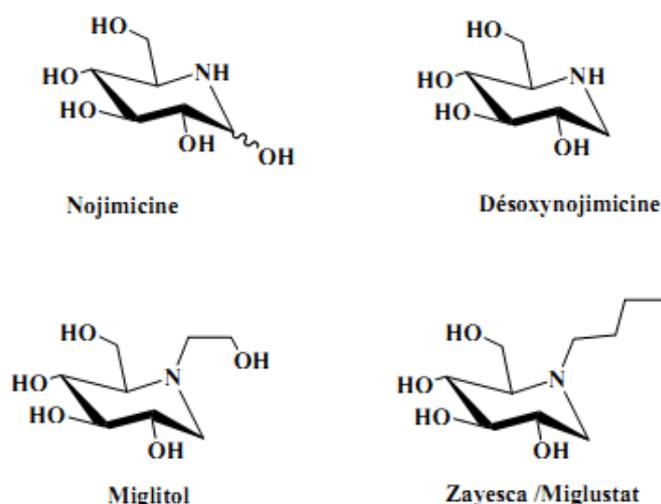


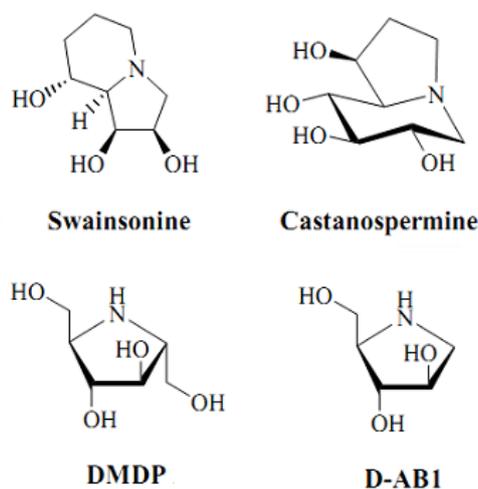
Figure I. 20. Structures chimiques de quelques aminosucres et analogues inhibiteurs de glycosidases.

Les aminosucres inhibiteurs de glycosidases existent également sous d'autres formes, autre que forme pyranique. A titre d'exemple, on peut citer le swainsonine et le castanospermine (figure 21) ayant une forme bicyclique, le premier est un bon inhibiteur d' α -mannosidase II impliquée dans la maturation des glycoprotéines^{64, 65}, et le deuxième est un inhibiteur d' α -glucosidase⁶⁶ qui se révèle très intéressant contre la maladie de *dengue* en inhibant l' α -glucosidase de réticulum endoplasmique ce qui pourrait empêcher la propagation du virus⁶⁷.

En revanche, quelques composés glycomimétiques sous forme furaniques ont également prouvé leur effet inhibiteur sur certaines glycosidases sélectives pour les sucres à six chaînons. A titre d'exemples, nous citons la 2,5-dihydroxyméthyl-3, 4-dihydroxypyrrolidine "DMDP" (figure 21), un très bon inhibiteur d' α -glucosidases et de β -

Chapitre I : Les glycosidases et leurs inhibiteurs

galactosidases⁶², connue principalement pour son inhibition de fructofuranosidases⁶⁸, de même, le 1,4-didésoxy-1,4-imino-D-arabinitol "D-AB1" analogue de D-arabinofuranose (figure 21), qui est également un excellent inhibiteur d' α -glucosidases avec une meilleure sélectivité que la DMDP⁶².



FigureI. 21. Structures chimiques de quelques aminosucres et analogues inhibiteurs de glycosidases avec des formes bicyclique et furanique.

4.3.1.3. Salacinol et katalanol :

Le Salacinol, le Katalanol (figure 22) ont été isolés à partir de certaines plantes médicinales de Salacia : *Salacia reticulata*, *Salacia oblonga* et *Salacia chinensis*, prescrites depuis longtemps dans la phytothérapie pour le traitement de plusieurs maladie telle que le diabète⁶⁹. Ces composés et leurs dérivés isolés et synthétisés sont identifiés comme une nouvelle classe d'inhibiteurs puissants de glycosidases avec une excellente sélectivité vis-à-vis des α -glucosidases^{70,71}. Cette sélectivité à été expliquée par leur structure zwitterionique comprenant un ion sulfonium endocyclique, qui peut être considéré comme mimant l'oxygène endocyclique de l'état de transition chargé positivement en réagissant de la même façon qu'une amine déportonnée (chez les inhibiteurs aza-glycomimétique) avec les résidus du site actif⁷².

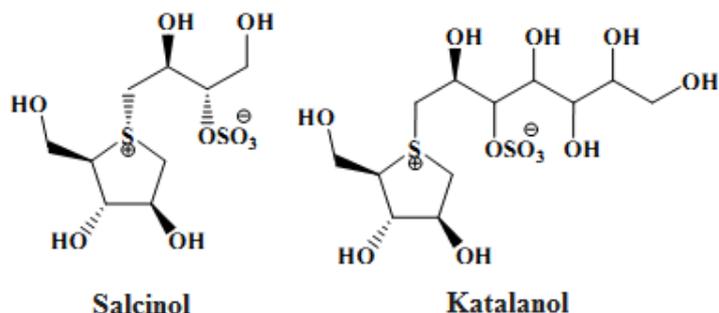


Figure I. 22. Structures chimiques de salacinol et katalanol.

4.3.2. Les inhibiteurs non-mimétiques :

4.3.2.1. Flavonoïdes :

Les flavonoïdes sont des substances très répandues dans la nature ayant principalement un effet antioxydant⁷³⁻⁷⁵. Leurs structures sont représentées avec un squelette de base polyphénol, dont un noyau benzénique est fusionné avec un pyrane hétérocyclique ou un noyau pyrone, qui en position 2 ou 3 porte un anneau de phényle (figure 23). L'identification de milliers de dérivés de flavonoïdes isolés à partir des plantes, a permis la répartition de ces composés en plusieurs sous-familles selon leurs structures chimiques, telles que les flavonols, les flavanones, les flavones et isoflavones et les anthocyanes (figure 23)⁷⁶.

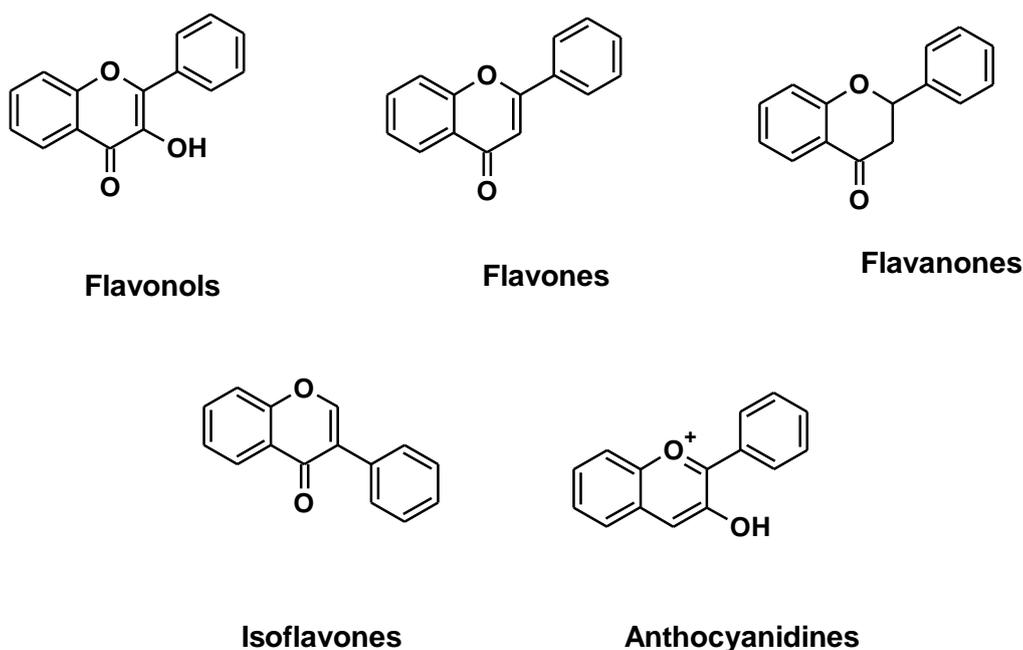


Figure I. 23. Structures chimiques des principales sous-familles de flavanoïdes.

Chapitre I : Les glycosidases et leurs inhibiteurs

Mis à part leur effet antioxydant, certains flavonoïdes isolés et synthétisés ont suscité un grand intérêt en raison de leur effet bénéfique prouvé sur la santé humaine en présentant des propriétés pharmacologiques variées telles que : l'effet anti-inflammatoire⁷⁷, antitumorale^{78, 79}, oestrogénique⁸⁰ et notamment dans le traitement de certains troubles métaboliques comme l'obésité et le diabète⁸¹.

Cet effet antidiabétique a été interprété dans la littérature par le pouvoir inhibiteur de ces composés et de leurs dérivés vis-à-vis des glycosidases et notamment l'inhibition des α -glucosidases intestinales par certains flavonoïdes tels que le vitexine et l'isovitexine (figure 24), isolés à partir de l'extrait éthanolique du haricot Azuki (*vignaangularis*)⁸² ainsi que le dolichandroside et l'aloèsaponrine, isolés à partir de *dolichanronefalcata* qui ont montré une activité inhibitrice à la fois sur l' α -glucosidase intestinale et sur celle de levure⁸³.

Par contre, d'autres dérivés tel que le coumestrol, identifié dans les feuilles de soja, ayant un effet inhibiteur puissant sur l' α -glucosidase de levure, pour lequel aucune donnée n'a été signalée prouvant son pouvoir inhibiteur sur les α -glucosidases intestinales⁸⁴.

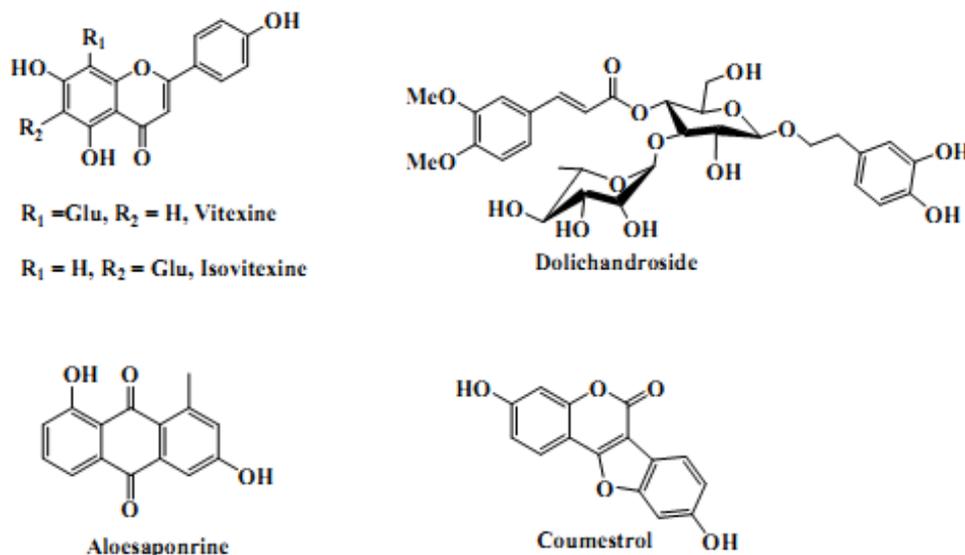


Figure I. 24. Structures chimiques de quelques dérivés de flavanoïdes d'origine naturelle inhibiteurs d' α -glucosidases

Il existe également des précurseurs de flavonoïdes abondants dans les plantes comme les chalcones⁸⁵. Ces composés présentent plusieurs effets pharmacologiques, telles que l'activité anti-inflammatoire⁸⁶, anticancéreuse⁸⁷, anti-HIV⁸⁸ ainsi qu'une activité inhibitrice puissante sur l' α -glucosidase. Certains chalcones isolés à partir des plantes comme

Chapitre I : Les glycosidases et leurs inhibiteurs

l'Angelicakeiskei, le xanthoangelol, le isobavachalcone et le 4-hydroxyderricine (figure 24) ont montré une inhibition sélective pour la maltase de levure^{84, 89}. De même, des chalcones synthétisés tels que les aminochalcones (figure 25) ont également constitué une classe d'inhibiteurs de glycosidases ayant le pouvoir d'agir spécifiquement sur l' α -glucosidase, l' α -amylase et la β -amylase⁹⁰. En particulier, les chalcones sulfonamides avaient montré des activités inhibitrices de l' α -glucosidase plus puissantes que celles des chalcones aminés ce qui a permis de construire une nouvelle classe d'inhibiteurs d' α -glucosidase hautement spécifiques à base de chalcones^{90, 91}.

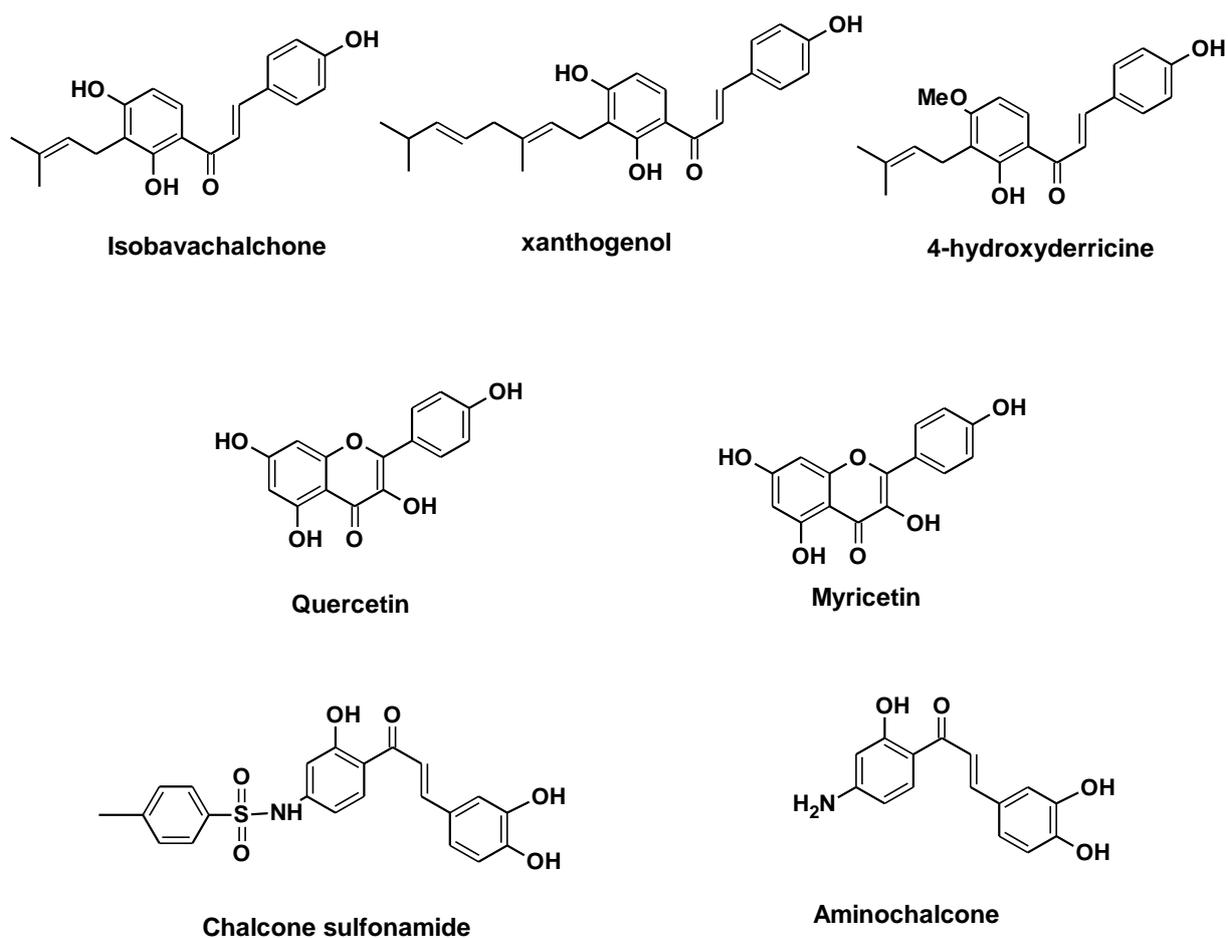


Figure I. 25. Structures chimiques de quelques dérivés de Chalcones inhibiteurs d' α -glucosidases.

4.3.2.1. Les xanthonés :

Les xanthonés et leurs dérivés sont largement répandus dans la nature et sont isolés à partir de plusieurs sources naturelles telles que les lichens, les champignons et d'autres

Chapitre I : Les glycosidases et leurs inhibiteurs

plantes⁹²⁻⁹⁴. Ils représentent une classe de polyphénols hétérocycliques possédant un dibenzo- γ -pyrone comme squelette de base (figure 26).

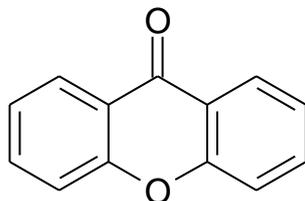


Figure I. 26. Structure chimique du squelette de base des xanthones.

Ces dernières années, le développement des dérivés de xanthones a fait l'objet de plusieurs travaux de recherche dans le but d'isoler et de synthétiser de nouveaux dérivés biologiquement actifs⁹⁵. Ces composés ont manifesté plusieurs effets biologiques et médicaux très importants tels que l'activité antioxydante^{96, 97}, antibactérienne⁹⁸, anti-inflammatoire⁹⁹, anticancéreuse^{100, 101}, anti-coagulant/anti-plaquette¹⁰², anti-champignons¹⁰³ et sont notamment connus en tant qu'anti-hyperglycémique grâce à leur potentiel d'agir sur l' α -glucosidase¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

Les xanthones synthétisés ainsi que ceux isolés des plantes et des champignons peuvent être classés, selon leurs structures chimiques, en quelques sous famille. Principalement, les xanthones oxygénés, les benzo-xanthones, les xanthones glycosides, les xanthones prenylated et les xanthonolignoids⁹⁵.

4.3.2.1.1. Les xanthones oxygénés :

Comme l'indique leur nom, ces composés possèdent un ou plusieurs substituants oxygénés dont les plus étudiés sont les xanthones polyhydroxylés pour leur large distribution dans plusieurs plantes médicinales comme l'hypericum chinense, *Garcinia xanthochynus*, *Polygala japonica*, *Polygala crotalarioides*, *Securidaca inappendiculata* et *Garnica cowa*⁹⁵. Etant isolés ou synthétisés, ces dérivés mono, di ou poly-oxygénés, ont montré plusieurs effets biologiques intéressants tels que, à titre d'exemple (figure 27), l'effet thérapeutique sur des maladies cardiovasculaire du 1,3,6,7-Tetrahydroxy xanthone¹⁰⁷, l'effet antidiabétique du Bellidifolin¹⁰⁶, l'effet antioxydant du 1,7-dihydroxy-2,3,8-trimethoxyxanthone¹⁰⁸, l'effet hépato-protectif du 3,4-dihydroxy-2-methoxyxanthone et 2,3-dihydroxy-4-methoxyxanthone¹⁰⁹ ainsi que l'activité anti plaquette et anti hypertensive de certains alkoxy-xanthones¹¹⁰.

Chapitre I : Les glycosidases et leurs inhibiteurs

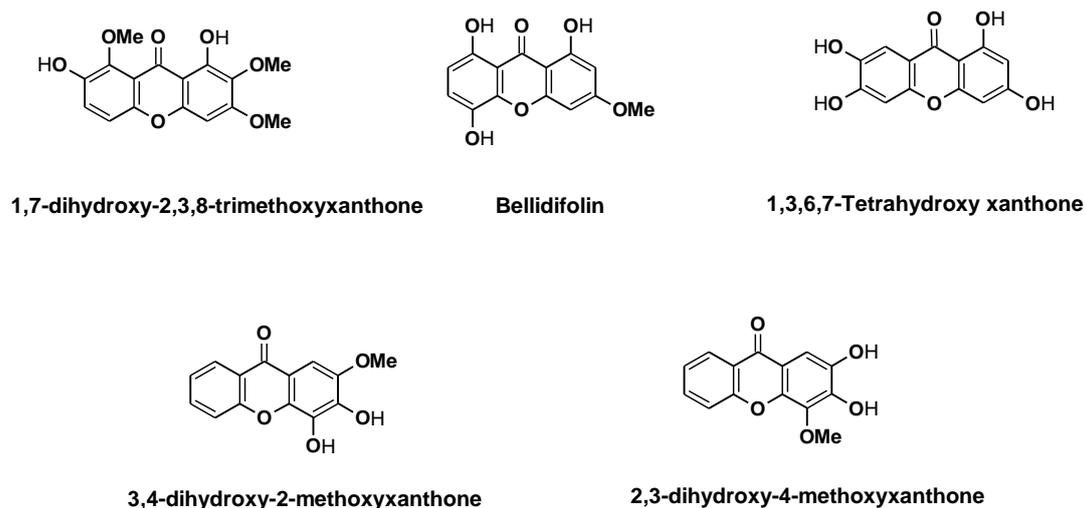


Figure I. 27. Structures chimiques de quelques xanthonnes oxygénés biologiquement actifs

En 2006, le potentiel de certains flavonoïdes d'agir de manière sélective sur l' α -glucosidase ainsi que la similarité structurale entre ces derniers et les xanthonnes ont inspiré Yan Liu et ses collègues pour synthétiser une série de xanthonnes oxygénés y compris plusieurs xanthonnes hydroxylés (figure 28), afin d'évaluer leurs activité inhibitrice vis-à-vis de l' α -glucosidase. Cet étude a montré une activité inhibitrice excellente des xanthonnes polyhydroxylés par rapport à celle des autres xanthonnes oxygénés qui s'est révélée moins intéressante¹⁰⁴. Ces résultats ont été confirmés ultérieurement par des études évaluant la relation quantitative structure-activité (QSAR)^{94, 111}.

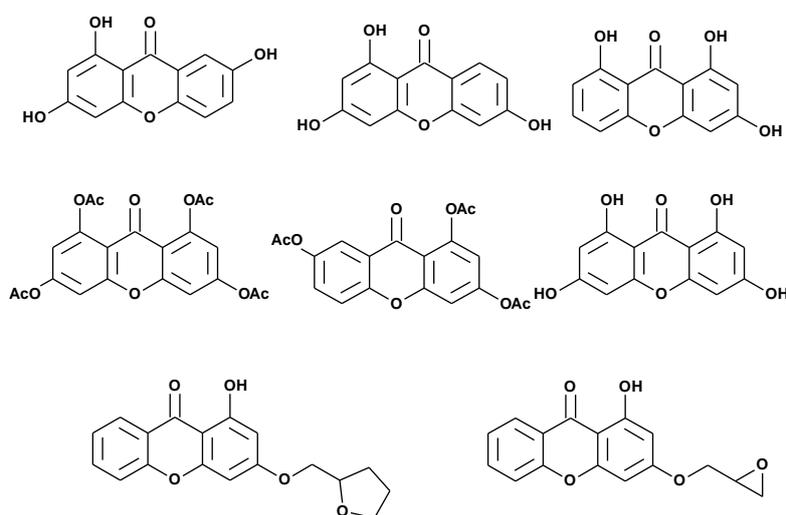
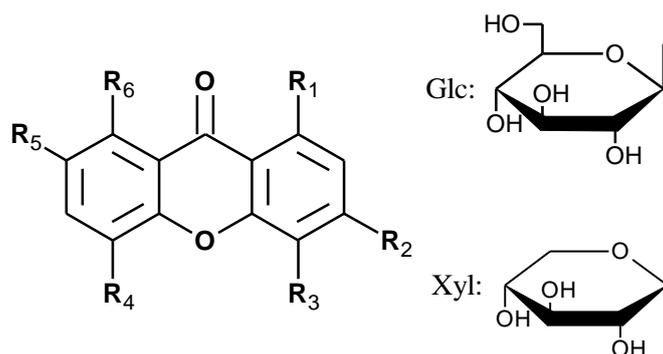


Figure I. 28. Structures chimiques de quelques xanthonnes oxygénés inhibiteurs d' α -glucosidase.

4.3.2.1.2. Les xanthone glycosides :

Largement répandus dans la nature, ces composés sont isolés principalement à partir des plantes médicinales manifestant plusieurs activités pharmacologiques. Les xanthones glycosides peuvent être distingués, selon la nature de la liaison xanthone-glycoside, en xanthones O-glycosides et xanthones C-glycosides.

- **Les xanthones O-glycosides :** Ces composés isolés à partir des plantes possèdent une partie glycoside attachée au squelette dibenzo- γ -pyrone par une liaison C-O. Certains xanthones O-glycosides tels que les Kouitchensides (1-4) (figure 29), étant facilement hydrolysables dans un milieu acide ou enzymatique, ont montré de bonne à excellente affinité vis-à-vis l' α -glucosidase. Ces composés ont été isolés de la plante médicinale *Swertia Kouitchensis Franch (Gentianaceae)* largement répandue en chine et connue en médecine traditionnelle pour son effet antidiabétique grâce à sa capacité de contrôler l'hyperglycémie postprandiale en inhibant l' α -glucosidase¹¹².



Kouitchenside 1 (R₁: O-glc(6-1)-xyl, R₂: OCH₃, R₃: OCH₃, R₄: H, R₅: OCH₃, R₆: OCH₃)

Kouitchenside 2 (R₁: O-glc(6-1)-xyl, R₂: OCH₃, R₃: H, R₄: OCH₃, R₅: H, R₆: OCH₃)

Kouitchenside 3 (R₁: O-glc(6-1)-xyl, R₂: OCH₃, R₃: H, R₄: OCH₃, R₅: OCH₃, R₆: OCH₃)

Kouitchenside 4 (R₁: OH, R₂: O-glc(6-1)-xyl, R₃: OCH₃, R₄: OCH₃, R₅: H, R₆: OH)

Kouitchenside 5 (R₁: OH, R₂: OCH₃, R₃: H, R₄: OH, R₅: H, R₆: O-glc)

Figure I. 29. Structures chimiques de quelques xanthones O-glycosides inhibiteurs d' α -glucosidases.

- **Les xanthones C-glycosides :** sont des analogues stables des xanthones O-glycosides ayant plus de résistance pour l'hydrolyse en milieu acide ou enzymatique, dont le substituant glycosidique est attachée au squelette dibenzo- γ -pyrone par une liaison C-C. Mangiferin et ses analogues isomangiferin et homomangiferin (figure 30) ont été les premiers xanthones C-glycosides extraits à partir de *Mangifera indica (Anacardiaceae)*¹¹³⁻¹¹⁵, à montrer plusieurs

Chapitre I : Les glycosidases et leurs inhibiteurs

effets pharmacologiques (antioxydant, anti-inflammatoire, anti-tumoral, antimicrobien, antiviral, et antidiabétique) avec de très faibles toxicités^{116, 117}, ce qui a favorisé le profil pharmacologique des xanthones C-glycosides pour être considérés comme une classe importante de médicaments candidats. Ces xanthones C-glycosides et d'autres analogues ont été synthétisés¹¹⁶ ou identifiés à partir d'autres plantes médicinales, comme la *Swerita Kouitchensis*, *Hypericum canariense* L (*Hypericaceae*) et l'*Aquilaria sinensis*, en tant qu'excellents inhibiteurs d' α -glucosidases^{105, 112, 118, 119}.

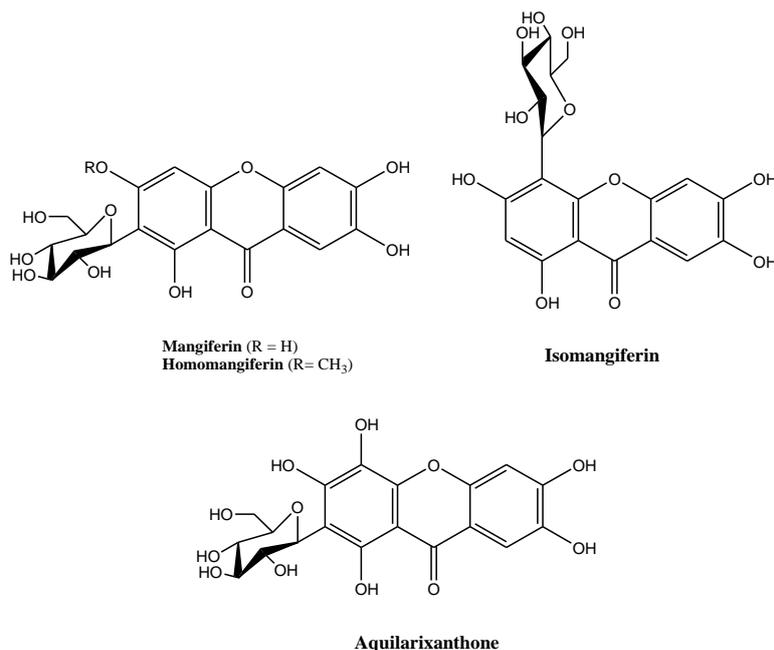


Figure I. 30. Structures chimiques de quelques xanthones C-glycosides inhibiteurs d' α -glucosidases.

4.3.2.1.2. Prenylated xanthones :

Cette classe de xanthones regroupe les xanthones substitués par des groupements de pentényle et geranyle, les oxyprenylated xanthones, pyrano-xanthones et les furano-xanthones¹²⁰. Les analogues synthétisés ainsi que ceux isolés ont été identifiés comme des composés prometteurs pour le développement de nouveaux agents thérapeutiques et notamment le développement des anti cancéreux¹²¹.

En 2011, Hyung Won Ryu et ses collègues ont identifié une série de prenylated xanthones à partir des fruits de *Garcinia mangostana* manifestant une activité anti-hyperglycémique par la diminution de l'absorption postprandiale ce qui a été confirmé avec l'évaluation de leur potentiel d'agir sur l' α -glucosidase¹²². Un an plus tard, une autre série de

Chapitre I : Les glycosidases et leurs inhibiteurs

prenylated xanthones inhibiteurs d' α -glucosidases a été identifié à partir des tiges de *Garcinia nobilis*¹²³.

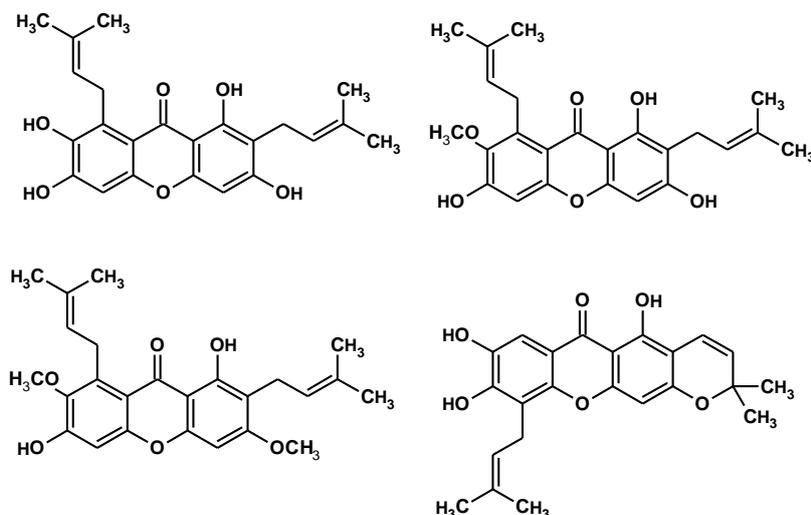


Figure I. 31. Structures chimiques de quelques prenylated xanthenes inhibiteurs d' α -glucosidase.

4.3.2.1.2. Les benzoxanthenes :

Ces composés possèdent un ou plusieurs noyaux benzéniques fusionnés avec le squelette dibenzo- γ -pyrone conduisant à une extension du système conjugué, cette extension a été identifié à l'origine de l'excellente inhibition des benzoxanthenes vis-à-vis de l' α -glucosidase^{124, 125}.

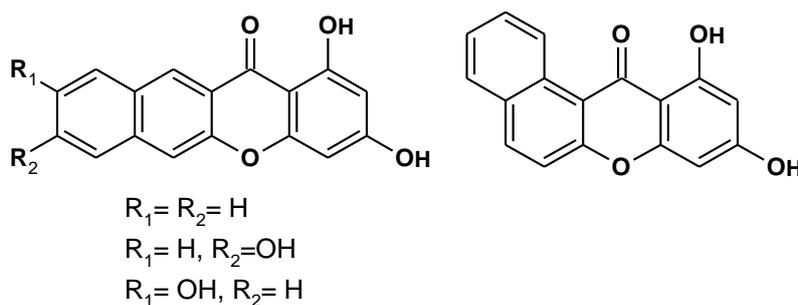


Figure I. 32. Structures chimiques de quelques benzoxanthenes inhibiteurs d' α -glucosidases

Références Bibliographiques

1. Hansch, *Acc. Chem. Res*, 1969, **2**, 232-239.
2. L. Stryer, 1992, **Médecine-Sciences Flammarion**.
3. S. David, *Chimie moléculaire et supramoléculaire des sucres*, 1995, **InterEditions / CNRS Editions**, 58-61.
4. A. Quaroni and G. Semenza, *J Biol Chem*, 1976, **10**, 3250-3253.
5. N. G. Asp, *Am J Clin Nutr*, 1995, **61**, 930-937.
6. Lennarz, *W. J. Biochemistry*, 1987, **26**, 7205-7210.
7. D. E. Koshland, *Biological Reviews*, 1953, **28**, 416-436.
8. M. L. Sinnott, *Chem. Rev*, 1990, **90**, 1171-1202.
9. A. Vasella, G. J. Davies and M. Böhm, *Curr. Opin. Chem. Biol*, 2002, **6**, 619-629.
10. E. MONTEL, Thèse de doctorat, Université Joseph FOURIER - Grenoble 1, France, 2006.
11. S. W. J. McCarter, *CurrOpin. Struct. Biol*, 1994, **4**, 885-892.
12. B. H. G. Davies, *Structure*, 1995, **3**, 853 - 859.
13. F. C. BRES, Thèse de Doctorat, Université BLAISE PASCAL, France, 2010.
14. R. G. Q. Wang, D. Trimbur, R. A. J. Warren, S. G. Withers,, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 11594-11595.
15. B. E. J. Davies, M. Jenney, J. Gregory, *J. Clin. Endocrinol.Metab*, 2003, **88**, 6088-6097.
16. D. J. V. B. L. Mark, S. Knapp, B. L. Triggs-Raine, S. G. Withers, *J. Biol. Chem*, 2001, **276**, 10330-10337.
17. S. W. C. Rye, *Curr.Opin. Chem. Biol*, 2000, **4**, 573-580.
18. B. Saha, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol*, 2003, **30**, 279-291.
19. A. V. V. Yip, G. Davies, S. Rajan, X. Yang, J. Thompson, W. Anderson, S. Withers, *J. Am. Chem. Soc*, 2004, **126**, 8354- 8355.
20. V. M.-A. D. G. J. Davies, A. Varrot, D. L. Zechel, *Biochem. Soc. Trans*, 2003, **31**, 523-527.
21. L. M. G. J. Davies, A. Varot, M. Dauter, A. M. Brzozowski, M. Schülein, S. G. Withers, *Biochemistry*, 1998, **37**, 11707-11713.
22. E. B. M. R. Stam, P.M. Coutinho, B. Henrissat, *Carbohydr. Res*, 2005, **340**, 2728-2734.
23. G. D. R. V.V.S. Rajendra Prasad, D. Appaji, G.J. Peters, Y.C. Mayur, *J. Mol. Graph. Model*, 2013, **40**, 116-124.
24. G. Placier, Thèse doctorat. Université de Nantes, France, 1999.
25. M. R. Stam, Thèse doctorat de l'Université Aix-Marseille1, France,, 2006.
26. M. C. B. Henrissat, P. Tomme, L. Lemesle, J. P. Mornon, *Gene* 1989, **81**, 83-95.
27. Y. Saihi, thèse de doctorat. Aniversité Badji Mokhtar, Annaba, Algérie, 2015.
28. B. Henrissat, *Biochem. J*, 1991, **280**, 309-316.
29. A. M. L. C. Chothia, *EMBO. J*, 1986, **5**, 823-826.
30. A. B. B. Henrissat, *Biochem J*, 1993, **293**, 781-788.
31. S. E. H. B. Henrissat, M. D. Yoder, S. E. Lietzke, F. Jurnak, *Plant Physiol*, 1995, **107**, 963-976.
32. B. H. P. D. Kim, B. W. Jung, M. k. Kim, S. I. Hong, D. S. Lee *Int. J. Mol. Sci*, 2006, **7**, 571-589.

Chapitre I : Les glycosidases et leurs inhibiteurs

33. E. G. J. D. M. R. Stam, C. Rancurel, P. M. Coutinho, B. Henrissat, *Prot. Engineering Design Selection*, 2006, **19**, 555-562.
34. Y. L. G. D. Brayer, S. G. Withers, *Protein Sci*, 1995, **4**, 1730-1742.
35. S. J. E. A. MacGregor, B. Svensson, *Biochim Biophys Acta*, 2001, **1546**, 1-20.
36. H. A. B. E. H. Van Beers, R. J. Grand, A. W. Einerhand, J. Dekker, *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1995, **30**, 197-262.
37. E. A. B. H. J. Flint, M. T. Rincon, R. Lamed, B. A. White, *Nat Rev Microbiol*, 2008, **6**, 121-131.
38. M. L. M. L. Michaelis, *Biochem J*, 1993, **49**, 333-369.
39. C. M. G. R. GARRETT, « *Biochimie* » De Boeck, 2ème Edition américaine. Paris, 2000.
40. M. J. A. CORNISH-BOWDEN, V. SAKS, « *Cinétique enzymatique* » Grenoble Science, Portland press, Ltd. London, . 2004.
41. A. RAISONNIER, « *Enzymologie élémentaire* » PCEM2, Université Pierre et Marie Curie, 2002.
42. I. S. G. Bjelaković, G. B. Bjelaković, D. Pavlović, G. Kocić, A. Daković, *Med. Bio*, 2002, **9**, 201 - 206.
43. C. d. i. d. r. e. (<http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/4EnzymologieLicence/3CoursINHIBITEURS/1CoursInhibition.h and c. l. f. tm>).
44. h. c. b.-l. w. c. Cours de cinétique enzymatique, consulté le 18 février 2016. .
45. M. DIXON, *Biochem. J*, 1953, **55**, 170-171.
46. B. TOUSSAINT, 2010.
47. D. Z. K. M. B. Čolović, T. D. Lazarević-Pašti, A. M. Bondžić, V. M. Vasić, *Curr. Neuropharm*, 2013, **11**, 315-335.
48. H. H. J. V. H. Lillelund, X. Liang, M. Bols, *Chem. Rev*, 2002, **102**, 515-553.
49. M. N. S. G. Withers, R. Mosi, dans *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors* Stütz, A. E., 1999, **Wiley-VCH**, 188-206.
50. W. F. E. Truscheit, B. Junge, L. Müller, D. D. Schmidt, W. Wingender, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*, 1981, **20**, 744-761.
51. A. J. S. P.J. Lefebvre, *Eur. J. Clin. Invest*, 1994, **24**, 40-44.
52. Y. F. X. Chen, Y. Zheng, Y. Shen, , *Chem. Rev*, 2003, **103**, 1955-1977.
53. N. A. Y. Kameda, M. Yoshikawa, M. Takeuchi, T. Yamaguchi, K. Matsui, S. Horii, H. J. Fukase, *Antibiot*, 1984, **37**, 1301-1307.
54. H. F. S. Horii, T. Matsuo, Y. Kameda, N. Asano, K. Matsui, *J. Med. Chem*, 1986, **29**, 1038-1046.
55. N. Asano, *Glycobiology*, 2003, **13**, 93-104.
56. M. T. N. Asano, Y. Kameda, K. Matsui, Y. J. Kono, *Antibiot*, 1990, **43**, 722-726.
57. G. W. J. F. A. A. Watson, N. Asano, R. J. Molyneux, R. J. Nash, *Phytochemistry*, 2001, **56**, 265-295.
58. T. T. S. Inouye, T. Ito, T. Niida *Tetrahedron*, 1968, **24**, 2125-2144.
59. E. J. G. Legler, *Carbohydr. Res*, 1984, **128**, 61-72.
60. K. O. N. Asano, H. Kizu, K. Matsui, *J. Med. Chem*, 1994, **37**, 3701-3706.
61. I. S. H. Paulsen, K. Heyns *Chem. Ber*, 1967, **100**, 802-811.
62. H. K. K. Yasuda, T. Yamashita, Y. Kameda, A. Kato, R. J. Nash, G. W. J. Fleet, R. J. Molyneux, , N. Asano, *N. J. Nat. Prod*, 2002, **65**, 198-202.

Chapitre I : Les glycosidases et leurs inhibiteurs

63. G. R. N. F. M. Platt, R. A. Dwek, T. D. Butters, *J. Biol. Chem*, 1994, **269**, 8362-8365.
64. T. M. H. D. R. P. Tulsiani, O. Touster, *J. Biol. Chem* 1982, **257**.
65. M. J. G. G. Fleet, P. W. Smith, *Tetrahedron Lett*, 1984, **25**, 1853-1856.
66. L. E. F. R. J. Nash, G. Dring, G. W. J. Fleet, A. Girdhar, N. G. Ramsden, J. M. Peach *Phytochemistry*, 1990, **29**, 111-114.
67. T. C. P. K. Whitby, B. Geiss, K. Lane, E. Engle, Y. Zhou, R. W. Doms, M. S. Diamond, *J. Virol*, 2005, **79**, 8698-8706.
68. M. H. F. C. W. Ekhart, P. Hadwiger, E. Mlaker, A. E. Stütz, A. Tauss, T. M. Wrodnigg, *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors* ;, 1999, **Wiley-VCH**, 253-390.
69. T. M. H. Matsuda, K. Yashiro, J. Yamahara, M. Yoshikawa, *Chem. Pharm. Bull*, 1999, **47**, 1725-1729.
70. N. M. W. d. A. M. H. S. ayawardena, V. Hettigoda, D. J. S. Fernando, *J. Ethnopharmacology*, 2005, **97**, 215-218.
71. H. H. J. B. D. Johnston, B. M. Pinto *J. Org. Chem*, 2006, **71**, 1111-1118.
72. D. R. R. Slim. L, *Biochemistry*, 2010, **49**, 443-451.
73. M. H. Pan, C. S. Lai, C. T. andHo, *Food. Funct*, 2010, **1**, 15-31.
74. H. C. J. B. Xiao, Y. F. Wang, K. Yamamoto, X. L. Wei, *Mol. Nutr. Food. Res*, 2010, **54**, S253-S260.
75. T. T. C. J. B. Xiao, H. Cao, L. Chen, F. Yang, *Mol. Nutr. Food Res*, 2011, **55**, 310-317.
76. B. P. W. Brand, P. J. van Bladeren, G. Williamson, I. M. C. M. Rietjens, *54*, 2010, **Mol. Nutr. Food Res**, 851-860.
77. J. C. D. E. Papa, *P. Gramatica Chemospher*, 2007, **67** 351-358.
78. S. A. M. . Université de Constantine, 2003.
79. C. E. Cassidy and W. N. Setzer, *J. Mol. Model*, 2010, **16**, 311- 326.
80. H. K. M. Kitaoka, M. Sugano, A. Ichakawa; M. Taki, S. Takaishi, Y. Iijima, S. Tsutsumi, M. Boriboom, T. Akiyama, *Planta Medica*, 1998, **64**, 511-515.
81. M. A. Z. S. I. Rizvi, *Clinic. Chim. Acta*, 2005, **354**, 59-67.
82. X. Z. C. Y. Yao, L. X. Wang, S. H. Wang, G. X. Ren, *Inter. J. Mol. Sci*, 2011, **12**, 6445-6451.
83. A. K. T. P. Aparna, P. V. Srinivas, A. Z. Ali, V. Anuradha, , J. M. Rao, *Phytother. Res*, 2009, **23**, 591-596.
84. L. H. J. Yuk, M. J. Curtis-Long, J. W. Lee, Y. S. Kim, , H. W. Ryu, *Food Chem*, 2011, **126**, 1057-1063.
85. A. W. T. J. F. Stevens, G. B. Nickerson, Ivancic, J. Henning, A. Haunold, M. L. Deinzer, *Phytochemistry*, 2000, **53**, 759-775.
86. M. K. K. V. Sashidhara, R. K. Modukuri, R. Sonkar, G. Bhatia, A.K. Khanna, S. Rai, R. Shukla, , *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 2011, **21**, 4480-4484.
87. I. V. I. S. Aljančić, M. Jadrantin, M. Pešić, I. Đorđević, A. Podolski-Renić, S. Stojković, N. Menković, V. E. Vajs, S. M. Milosavljević, *Phytochemistry*, 2014, **98**, 90-196.
88. S. P. M. Abdel-Aziz, G. El-Din, A.A. Abuo-Rahma, M. A. Sayed, Y. Kwon, *Euro. J. Med. Chem.*, 2013, **69**, 427-438.
89. R. W. L. Luo, X. Wang, Z. Ma, N. Li, *Food Chem*, 2012, **131**, 992-998.
90. J. H. K. W. D. Seo, J. E. Kang, H. W. Ryu, M. J. Curtis-Long, H. S. Lee, M. S. Yang, K. H. Park, *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 2005, **15**, 5514-5516.

Chapitre I : Les glycosidases et leurs inhibiteurs

91. k. Bharatham, N. Bharatham, K. H. Park and K. W. Lee, *J. Mol. Graph. Model*, 2008, **26**, 1202-1212.
92. V. Peres and T. J. Nagem, *Phytochemistry*, 1997, **44**, 191.
93. V. Peres, T. J. Nagem and F. F. d. Oleveira, *Phytochemistry*, 2000, **55**, 683.
94. Y. Liu, Z. F. Ke, J. F. Cui, W. H. Chen, L. Ma and B. Wang, *Bioorg. Med. Chem*, 2008, **16** 7185 – 7192.
95. C. H. Yang, L. Ma, Z. P. Wei, F. Han and J. Gao, *Chinies Herbal Medecines*, 2012, **4**, 87-102.
96. H. A. Jung, B. N. Su, W. J. Keller, R. G. Mehta and A. D. Kinghorn, *J. Agri. Food. Chem*, 2006, **54**, 2077.
97. B. W. Lee, J. H. Lee, S. T. Lee, H. S. Lee, W. S. Lee, T. S. Jeong and K. H. Park, *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 2005, **15**, 5548.
98. A. E. Nkengfack, P. Mkounga, M. Meyer, Z. Fomum and B. Bodo, *Phytochemistry* 2002, **61** 181-187.
99. M. I. C. C. N. Lin, S. J. Liou, T. H. Lee, J. P. Wang, *J. Pharm. Pharmacol*, 1996, **48**, 532-538.
100. Q. G. Su, Y. Liu, Y. Cai, Y. L. Sun, B. Wang and L. J. Xian, *Invest. New Drug*, 2011, **29**, 1230-1240.
101. Y. Na, *J Pharm pharmacol*, 2009, **61**, 707-712.
102. M. Correia-da-Silva, E. Sousa, B. Duarte, F. Marques, F. Carvalho and M. M. Pinto, *J Med Chem*, 2011, **54**, 5373-5384.
103. E. Pinto, C. Afonso, S. Duarte, L. Vale-Silva, E. Costa, E. Sousa and M. Pinto, *Chem. Biol. Drug. Des*, 2011, **77**, 212-222.
104. Y. Liu, L. Zou, L. Ma, W. H. Chen, B. Wang and Z. L. Xu, *Bioorg. Med. Chem*, 2006, **14**, 5683 –5690.
105. H. W. Ryu, J. K. Cho, M. J. Curtis-Long, H. J. Yuk, Y. S. Kim, S. Jang and B. W. Lee, *Phytochemistry*, 2011, **72**, 2148-2154.
106. P. Basnet, S. Kadota, M. Shimizu, Y. Takata, M. Kobayashi and T. Namba, *Planta. Med*, 1995, **61**, 402-405.
107. F. N. Ko, C. N. Lin, S. S. Liou, T. F. Huang and C. M. Teng, *Eur. J. Pharmacol*, 1991, **192**, 133-139.
108. J. S. Zhang, X. M. Wang, Y. T. Gao and G. P. Li, *Asian. J. Chem*, 2011, **23**, 1966-1968.
109. E. R. Fernandez, F. L. Carvalho, F. G. Remiao, M. L. Bastos, M. M. Pinto and O. R. Gottlieb, *Pharm. Res*, 1995, **12**, 1756-1760.
110. K. W. Lin, S. W. Fang, C. F. Hung, B. J. Shieh and S. C. Yang, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci*, 2009, **342**, 19-26.
111. K. Kraim, D. Khatmi, Y. Saihi, F. Ferkous and M. Brahimi, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 2009, **97**, 118-126.
112. L. S. Wan, Q. X. Min, Y. L. Wang, Y. D. Yue and J. C. Chen, *J. Nat. Prod*, 2013, **76**, 1248-1253.
113. W. Wiechowski, *Lotos*, 1908, **56**, 61.
114. P. E. Nott and J. C. Robert, *Phytochemistry*, 1967, **6**, 1597.
115. V. K. Bhatla and T. R. Seshadri, *Tetrahedron Lett*, 1968, **14**, 1741.
116. Z. Wu, G. Wei, G. Lian and B. Yu, *J. Org. Chem*, 2010, **75**, 5725-5728.
117. M. Correai-da-Silva, E. Sousa, B. Duarte, F. Marques, F. Carvalho, L. M. Cunha-Ribeiro and M. M. M. Pinto, *J. Med. Chem*, 2011, **54**, 5373-5384.
118. J. G. Diaza, P. P. d. Paz and W. Herz, *Phytochemistry Letters*, 2010, **3**, 171-175.
119. B. Prado, R. M. Rabanal and C. C. Sanchez-Mateo, *Phytother. Res*, 2002, **16**, 740-744.

Chapitre I : Les glycosidases et leurs inhibiteurs

120. R. Castanheiro, M. Pinto, S. Cravo, D. Pinto, A. Silva and A. Kijjoa, *Tetrahedron*, 2009, **65**, 3848-3857.
121. N. Anantachoke, P. Tuchinda, C. Kuhakarn, M. Pohmakort and V. Reutrakul, *Pharm. Biol.*, 2012, **50**, 78-91.
122. H. W. Ryu, J. K. Cho, M. J. Curtis-Long, H. J. Yuk, S. Jung, Y. S. Kim and B. W. Lee, *Phytochemistry*, 2011, **72**, 2148-2154.
123. H. Fouotsa, A. M. Lannang, C. D. Mbazoas, S. Rasheed, B. P. Marasini, Z. Ali, K. P. Devkota and A. E. Kengfack, *Phytochemistry. Lett.*, 2012, **5**, 236-239.
124. Y. Liu, L. Zou, L. Ma, W. H. Chen, B. Wang and Z. L. Xu, *Bioorg. Med.Chem.*, 2007, **15**, 2810 –2814.
125. G. L. Li, J. Y. He, A. Q. Zhang, Y. Q. Wan, B. Wang and W. H. Chen, *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, **46**, 4050– 4055.