

Évaluation in vitro du potentiel antidiabétique de l'extrait méthanolique des feuilles de *Anisophyllea laurina* R.Br. ex Sabine (Anisophylleaceae), employées en médecine traditionnelle en Guinée

ONIVOGUI Gbago^{1,2,*}, DIABY Mohamed², XU Baojung³, SONG Yuanda⁴, TRAORE Mohamed Sahar^{1,2}.

¹ Institut de Recherche en Biologie Appliquée de Guinée(IRBAG), Guinée.

² Université Gamal Abdel Nasser de Conakry (UGANC), Guinée.

³Beijing Normal-Hong Kong Baptist University, China

⁴ Shandong University of Technology, Zibo, China.

Date de réception : 29 Septembre 2025 ; Date de révision : 25 Novembre 2025 ; Date d'acceptation : 27 Décembre 2025.

Résumé :

En Guinée, *Anisophyllea laurina* est utilisée en médecine traditionnelle pour ses effets antidiabétiques supposés, bien que ses principes actifs et leurs mécanismes d'action soient encore peu documentés. Cette étude avait pour objectif d'évaluer le potentiel inhibiteur enzymatique des fractions méthanol-eau (8:2, v/v) issues de l'extrait méthanolique des feuilles de *Anisophyllea laurina*, afin d'identifier les composés responsables de l'activité antidiabétique. Un fractionnement bio-guidé des extraits de feuilles a été effectué afin d'évaluer les activités inhibitrices des enzymes impliquées dans la signalisation de l'insuline. La sous-fraction Fr5 a montré forte une inhibition des enzymes digestives (α -glucosidase et α -amylase) allant de 60 à 94 %. Trois ellagittannins : Sténophyllanine A (1), Casuarinin (2) et Ptérocarinine A (3) isolés de cette sous-fraction ont présenté une activité inhibitrice significative, avec des valeurs IC₅₀ comprises entre 0,23–0,30 µg/mL pour l' α -glucosidase et 0,44–0,68 µg/mL pour l' α -amylase. Ces composés ont également inhibé les phosphatasées PTP1B (IC₅₀ : 0,033–0,11 µg/mL), TCPTP (0,18–0,23 µg/mL), SHP-1 (0,94–1,22 µg/mL) et SHP-2 (0,12–0,36 µg/mL), avec des taux d'inhibition supérieurs à 92 % pour PTP1B et TCPTP, et atteignant 98 % pour SHP-1. Comparés aux inhibiteurs de référence, ces trois ellagittannins ont démontré une activité significativement plus élevée (P < 0,05) sur PTP1B et TCPTP que l'acide oléanolique, tandis que les composés (1) et (2) surpassaient le Na₃VO₄ sur SHP-1 et SHP-2. Ainsi, ces résultats mettent en évidence le potentiel pharmacologique des feuilles de *Anisophyllea laurina* comme source naturelle de composés bénéfiques pour la gestion du diabète de type 2.

Mots clés : *Anisophyllea laurina*, feuilles, Antidiabétique, médecine traditionnelle.

In vitro evaluation of the antidiabetic potential of methanolic extract from the leaves of *Anisophyllea laurina* R.Br. ex Sabine (Anisophylleaceae), used in traditional medicine in Guinea

Abstract:

In Guinea, *Anisophyllea laurina* is traditionally used in medicine for its presumed antidiabetic effects, although its active principles and mechanisms of action remain poorly documented. This study aimed to evaluate the enzymatic inhibitory potential of the methanol-water fractions (8:2, v/v) derived from the methanolic extract of *Anisophyllea laurina* leaves, in order to identify the compounds responsible for its antidiabetic activity. A bio-guided fractionation of the leaf extracts was carried out to assess the inhibitory activities of enzymes involved in insulin signaling. The sub-fraction Fr5 exhibited strong inhibition of the digestive enzymes α -glucosidase and α -amylase, with inhibition rates ranging from 60% to 94%. Three ellagittannins: Stenophyllanin A (1), Casuarinin (2), and Pterocarin A (3) isolated from this sub-fraction showed significant inhibitory activity, with IC₅₀ values ranging from 0.23–0.30 µg/mL for α -glucosidase and 0.44–0.68 µg/mL for α -amylase. These compounds also inhibited the phosphatasases PTP1B (IC₅₀: 0.033–0.11 µg/mL), TCPTP (0.18–0.23 µg/mL), SHP-1 (0.94–1.22 µg/mL), and SHP-2 (0.12–0.36 µg/mL), with inhibition rates above 92% for PTP1B and TCPTP, reaching up to 98% for SHP-1. Compared to reference inhibitors, the three ellagittannins displayed significantly higher activity (P < 0.05) on PTP1B and TCPTP than oleanolic acid, while compounds (1) and (2) outperformed Na₃VO₄ on SHP-1 and SHP-2. These findings highlight the pharmacological potential of *Anisophyllea laurina* leaves as a natural source of bioactive compounds beneficial for the management of type 2 diabetes.

Keywords: *Anisophyllea laurina*, leaves, antidiabetic, traditional medicine.

Introduction

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique chronique caractérisée par une hyperglycémie résultant d'une production insuffisante d'insuline ou d'une résistance à son action (Diabetes Atlas, 2025). Ce trouble est une cause majeure de morbidité et de mortalité, notamment chez les personnes âgées, pouvant entraîner des complications graves comme l'insuffisance rénale, la cécité, les amputations, les accidents

vasculaires cérébraux ou les crises cardiaques (Ali et al., 2017, Tomou et al., 2023, Utí et al., 2025).

Malgré l'utilisation de traitements conventionnels tels que l'insuline et les hypoglycémiants oraux, certaines limites subsistent, notamment en ce qui concerne la prise en charge de la résistance à l'insuline et de l'hypertension artérielle (Behl et al., 2022).

(*Correspondance : Onivogui G. ; e-mail : onivoguigbago@gmail.com ; tél. : (+224) 626554248..

Ces insuffisances justifient l'exploration de nouvelles approches thérapeutiques, parmi lesquelles les extraits ou les composés naturels issus des espèces végétales offrent des perspectives particulièrement prometteuses. De nombreuses plantes médicinales sont utilisées en médecine traditionnelle contre le diabète. Elles agissent notamment en réduisant l'absorption du glucose, en inhibant les enzymes digestives clés (α -amylase et α -glucosidase), et en améliorant la sensibilité à l'insuline (Feunaing et al., 2022). Ces effets sont généralement attribués à la présence de tanins hydrolysables, d'acides phénoliques, de flavonoïdes, de glycosides et de terpénoïdes (Behl et al., 2022, Feunaing et al., 2022). Ces composés bioactifs exercent leurs effets à travers divers mécanismes cellulaires et moléculaires, dont la modulation de certaines enzymes telles que les phosphatases à tyrosine.

La dérégulation des phosphatases à tyrosine (PTP), en particulier la protéine tyrosine phosphatase 1B (PTP1B), est impliquée dans la pathogénèse du diabète, de l'obésité, du cancer et des maladies auto-immunes. La PTP1B et l' α -glucosidase sont des cibles majeures de la voie de signalisation de l'insuline, et leur inhibition simultanée représente une approche thérapeutique prometteuse contre le diabète de type 2 (Behl et al., 2022, Zhao et al., 2025).

La famille des Anisophyllaceae regroupe entre 29 et 34 espèces d'arbres et d'arbustes, que l'on retrouve principalement dans les forêts de plaine et les zones marécageuses d'Afrique tropicale, d'Asie et d'Amérique du Sud (Juncosa and

Tomlinson, 1988). Ces espèces sont réparties en quatre genres, géographiquement disjoints, dont *Anisophyllea*, qui compte à lui seul entre 25 et 30 espèces réparties en Amérique du Sud, en Afrique et en Malaisie (Zhang et al., 2007). En Guinée, les feuilles de *Anisophyllea laurina* R. Br. ex Sabine sont particulièrement connues pour leur usage en médecine traditionnelle contre le paludisme (Traore et al., 2014).

Des études antérieures ont révélé que les extraits éthanoliques et méthanoliques des feuilles de *Anisophyllea laurina* R. Br. ex Sabine présentent un potentiel antibactérien et antifongique, ainsi qu'une activité inhibitrice notable sur les enzymes digestives α -glucosidase et α -amylase (Kargbo. et al., 2015, Onivogui et al., 2015). Toutefois, l'identification des ellagitannins spécifiques présents dans ces extraits et principalement responsables des effets inhibiteurs n'avait pas encore été réalisée.

Dans la présente étude, il a été formulé l'hypothèse selon laquelle des extraits purifiés riches en ellagitannins issus des feuilles de *Anisophyllea laurina* pourraient agir comme inhibiteurs puissants des enzymes digestives, contribuant ainsi à ralentir ou à réduire la dégradation des glucides. Pour vérifier cette hypothèse, un fractionnement bio-guidé des extraits méthanol-eau (8:2, v/v) des feuilles a été réalisé, suivi d'une évaluation de l'activité inhibitrice des composés isolés sur les principales enzymes humaines impliquées dans la digestion des glucides, à savoir l' α -amylase et l' α -glucosidase.

1. Matériel et méthodes

1.1. Collecte des matières premières

Des feuilles matures et fraîches de *Anisophyllea laurina* R. Br. ex Sabine ont été récoltées dans la localité de Coyah, située dans la région de Kindia (Guinée). L'identification botanique a été réalisée au Centre de Recherche et de Valorisation des Plantes Médicinales de Dubréka, où un spécimen témoin a été déposé à l'herbier sous le numéro 5HK4.

1.2. Extraction et isolement par la méthode de fractionnement bio-guidé

Une masse de 387 g de feuilles sèches de *Anisophyllea laurina* a été extrait par macération dans un mélange méthanol-eau (8:2, v/v ; 500 mL) pendant 24 heures à température ambiante. Après filtration, l'homogénat a été concentré sous vide à une température inférieure à 45 °C, pour conduire à 164 g d'extrait brut. Celui-ci a ensuite

été soumis à une extraction liquide-liquide séquentielle avec l'éthanol (EtOH), l'acétate d'éthyle (AcOEt), le n-butanol (n-BuOH) et l'eau (H₂O), produisant respectivement : EtOH (43,12 g), AcOEt (15,03 g), n-BuOH (35,56 g) et H₂O (20,71 g). L'extrait éthanolique (43,12 g), qui a montré une activité inhibitrice notable contre l' α -glucosidase (CI₅₀ = 5,65 µg/mL), a été soumis à une chromatographie sur colonne utilisant du gel MCI (3 × 30 cm, 70-230 mesh, Merck, Allemagne), préconditionnée avec du dichlorométhane (CH₂Cl₂). L'élution a été effectuée avec des mélanges MeOH/CH₂Cl₂ de proportions croissantes : F1 (7:3), F2 (1:1), et F3 (1:9, v/v). L'extrait de MeOH/CH₂Cl₂ (70:30 v/v ; 9,87g) élue a montré une inhibition dose-dépendante puissante de l' α -glucosidase, avec une CI₅₀ de 1,07 mg/mL à 4 mg/mL. L'extrait concentré (9,87g) a ensuite été purifié par

chromatographie sur colonne de gel de Sephadex LH-20 avec un système d’élution méthanol-eau (v/v), produisant 5 sous-fractions : Fr1 (1:9 ; 70,56 mg), Fr2 (3:7 ; 67 mg), Fr3 (1:1 ; 31 mg), Fr4 (7:3 ; 78 mg) et Fr5 (9:1 ; 276 mg). Parmi celles-ci, la sous-fraction Fr5, issue de MeOH/CH₂Cl₂ (7:3 v/v), a montré l’activité la plus marquée contre l’α-glucosidase ($CI_{50} = 0,67 \mu\text{g/mL}$) justifiant ainsi sa sélection comme fraction majoritaire riche en ellagitannins. Elle a été soumise à une analyse par LC-MS, suivie d’une purification à l’aide d’un système AutoPurification sur colonne XBridge™ Prep C18.

1.3. Activités inhibitrices de l’α-amylase et de l’α-glucosidase

L’inhibition de l’α-amylase a été déterminée en utilisant du Worthington Enzyme Manual (Wan et al., 2013). En effet, 100 µL d’extraits de feuilles dissous dans du DMSO (v/v 1:1) de l’extrait éthanolique à 80 % ont été mélangés avec 100 µL de l’enzyme α-amylase, suivis d’une incubation pendant 30 minutes à 37 °C. Une solution d’amidon à 1 % a ensuite été ajoutée aux mélanges, puis incubée pendant 1 heure à 37 °C. La réaction a été arrêtée à l’aide de 200 µL de réactif coloré DNS (acide dinitrosalicylique) après avoir été placée dans de l’eau bouillante pendant 5 minutes, puis refroidie à température ambiante. L’acarbose a été utilisée comme contrôle positif, tandis que le pourcentage d’inhibition de tous les extraits a été obtenu en comparant les résultats d’absorbance mesurés à 540 nm entre les échantillons testés et le témoin. Les concentrations finales des extraits pour la détermination de CI_{50} étaient de 0,001 ; 0,005 ; 0,01 ; 0,05 ; 0,1 ; 0,5 et 1 mg/mL.

D’autre part, l’essai d’inhibition de l’α-glucosidase a été réalisé selon le protocole de (Apostolidis et al., 2007, Wan et al., 2013). De manière similaire à l’α-amylase, 50 µL de différents extraits de feuilles de plantes aux concentrations finales de 0,001 ; 0,005 ; 0,01 ; 0,05 ; 0,1 ; 0,5 et 1 mg/mL ont été ajoutés dans des plaques à 96 puits contenant 10 µL d’α-glucosidase (1 U/ml) et 125 µL de tampon phosphate (pH 6,8), puis incubés pendant 20 minutes à 37 °C. Après les 20 minutes, 20 µL de pNPG 1 M (4-Nitrophényl-D-glucopyranoside), utilisé comme substrat, ont été ajoutés, suivis d’une incubation de 30 minutes. Ensuite, 50 µL de Na₂CO₃ 0,1 N ont été ajoutés pour arrêter la réaction, tandis que la densité optique de chaqueLa densité optique de chaque puits a été mesurée à l’aide d’un lecteur de microplaques à une longueur d’onde de 405 nm. Une fois de plus, l’acarbose a été utilisée comme contrôle

positif (Fang et al., 2014) et l’activité de l’α-glucosidase des extraits a été calculée à l’aide de l’équation suivante :

$$\% \text{ Inhibition} = \frac{(\text{Abs.contrôle} - \text{Abs.extrait})}{\text{Abs.contrôle}} \times 100.$$

Où, Abs.contrôle : absorbance du contrôle et
Abs.extrait : absorbance de l’échantillon.

1.4. Activités inhibitrices de la PTP1B et de la TC-PTP

Le test enzymatique de la PTP1B et le criblage d’inhibition ont été réalisés avec de la PTP1B humaine recombinante (Sigma-Aldrich, St, Louis, MO, USA) selon le protocole précédemment publié par Pham et al., 2025. Un test colorimétrique pour mesurer l’inhibition de la PTP1B a été effectué dans des plaques 96 puits. Les composés testés ont été solubilisés dans du DMSO et dilués en série pour les essais d’inhibition. Les tests ont été réalisés dans un volume final de 100 µL contenant : 50 mM MOPS (pH 6,5), 50 mM NaCl, 2 mM DTT, 2 mM EDTA, 2 mmol/L p-nitrophénol phosphate (pNPP), 30 nmol/L glutathion-S-transférase-protéine tyrosine phosphatase 1B (GST-PTP1B) et 2 % DMSO. La réaction a été initiée par l’ajout de 88 µL de pNPP 2 mmol/L à 2 µL du composé testé, puis arrêtée par l’ajout de 10 µL de GST-PTP1B 30 nmol/L. L’hydrolyse du pNPP a été suivie en continu à 405 nm pendant 3 minutes à 37 °C à l’aide d’un lecteur SpectraMax 340.

La valeur de CI_{50} a été calculée par ajustement non linéaire de la courbe « % inhibition » en fonction de la concentration de l’inhibiteur, selon l’équation :

$$\% \text{ inhibition} = 100 / [(\text{inhibition} + CI_{50}) / \text{inhibition}]^k,$$

Où, k est le coefficient de Hill ; Le test d’inhibition pour la TC-PTP a été effectué dans les mêmes conditions que pour la PTP1B. L’acide oléanolique (20 µg/mL) a été utilisé comme contrôle positif. Chaque test a été effectué en triple exemplaire et l’activité inhibitrice calculée selon l’équation ci-dessus.

1.5. Activités inhibitrices de SHP2 et de SHP-1

L’activité phosphatase de SHP-2 a été mesurée selon les protocoles utilisés par Zhao and Jiang, 2025 en utilisant comme substrat 10 µmol/L de 3-O-méthylfluorescéine phosphate (OMFP) à 30 °C, dans un tampon Tris 50 mM (pH 6,0) contenant 2 mM EDTA, 2 mM DTT, avec une force ionique ajustée à 10 mM par NaCl.

Le composé testé a été criblé dans un format 384 puits, à une concentration de 20 µg/mL. La réaction a été initiée par l’ajout de 20 µL d’enzyme recombinante 20 nmol/L à 10 µL du

composé testé et arrêtée après 10 minutes par l'ajout de 20 µL de substrat OMFP 10 µmol/L. La déphosphorylation de l'OMFP a été suivie par détection du produit à une longueur d'onde d'excitation de 485 nm et une émission à 530 nm à l'aide d'un lecteur « En Vision multilabel » (Perkin-Elmer Life Sciences, Boston, MA, USA). Le test d'inhibition pour SHP-1 a été réalisé dans les mêmes conditions que pour SHP-2. Le métavanadate de sodium (NaVO_4) 20 µg/mL a été utilisé comme contrôle positif.

1.6. Chromatographie Liquide - Spectrométrie de Masse (LC-MS)

L'analyse des fractions a été réalisée par chromatographie liquide ultra-performante couplée à la spectrométrie de masse (UPLC-MS) à l'aide du système Waters ACQUITY, piloté par le logiciel MassLynx 4.1 (Waters Corp., Milford, USA). Le dispositif était équipé d'une pompe binaire, d'un échantilleur automatique, d'un dégazeur et d'un détecteur à barrette de diodes (DAD), surveillé entre 200 et 600nm.

La séparation chromatographique a été effectuée sur une colonne UPLC™ BEH AMIDE C18 (2,1 mm × 100 mm, 1,7 µm) avec un gradient linéaire de solvants : A (100 % acétonitrile) et B (0,1 % acide formique), à un débit de 0,3 mL/min selon le programme suivant : 0-17 min (5 % A), 17-20min (5-60 % A), 20-22 min (60-100% A), 22-22,1min (100-5 % A), 22,1-25 min (5 % A). La température de la colonne était maintenue à 45 °C, et le volume d'injection fixé à 0,5 µL.

Les analyses de masse ont été réalisées en mode V avec le spectromètre Q-TOF (WATERS MALDI SYNAPT Q-TOF MS), collectant les données dans une plage de m/z 100 à 1900.

Les conditions optimisées étaient : gaz de désolvatation à 500 L/h à 400°C, gaz du cône à

50 L/h, température de la source à 100 °C, tensions du capillaire et du cône fixées à 3 kV et 30 V respectivement. Les masses exactes et les structures des ions précurseurs et de leurs fragments ont été déterminées à l'aide du logiciel MassLynx 4.1.

1.7. Isolement et purification par système d'auto-purification

La séparation et la purification de la fraction Fr5 (9:1, v/v) ont été effectuées à l'aide d'un système AutoPurification Waters, équipé d'une colonne préparative XBridge™ Prep C18 à quatre canaux (19×250 mm i.d., 5 µm). L'élution a été réalisée selon le même gradient décrit en section 1.7, avec un débit de 10 ml/min. La détection UV, fixée à 280nm, a été utilisée comme déclencheur pour la collecte des fractions. Chaque canal recevait une injection de 100 µL. Un liquide d'appoint composé de 50 % d'acétonitrile dans une solution aqueuse à 0,1 % d'acide formique était introduit via le répartiteur à un débit de 10ml/min. La collecte était automatiquement déclenchée lorsque l'intensité du signal dépassait le seuil de 1000 unités, débutant à 25 % de la pente ascendante du pic et s'arrêtant à 85 %, selon un algorithme intégré.

1.8. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS (version 19). Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± écart type (ET) à partir de mesures effectuées en triplicat. Les différences significatives entre les groupes pour des comparaisons multiples ont été déterminées par une analyse de variance à un facteur (ANOVA), suivie du test de Duncan. Une valeur de p inférieure à 0,05 ($p < 0,05$) a été considérée comme statistiquement significative.

2. Résultats et Discussion

2.1. Composés détectés dans l'extrait méthanolique

La chromatographie sur colonne réalisée à l'aide d'un système d'autopurification équipé d'une colonne XBridge™ Prep C18 (19 × 250 mm, 5 µm) a permis d'obtenir, à partir de la sous-fraction Fr5 (méthanol/eau 9:1, v/v) des feuilles de *Anisophyllea laurina*, deux tanins hydrolysables majoritaires collectés dans les flacons correspondants (Figure 1).

Comme indiqué dans le Tableau I, l'autopurification de cette sous-fraction (9:1, v/v) a conduit à l'isolement de trois tanins hydrolysables : la Sténophyllanine A (1) 6 mg, la Casuarinine (2) 5,24 mg, et la Ptérocarinine A (3), dont la masse n'a pas pu être déterminée en

raison de sa très faible quantité. La purification a été effectuée à l'aide d'un système d'AutoPurification avec détection entre 220 et 280 nm.

Le composé C1 ($t_R = 10,35$ min ; $\lambda = 223-360$ nm) a été identifié comme étant une ellagittanine monomère liée à une unité flavan-3-ol, présentant une structure proche de celle de la sténophyllanine A dérivé galloyl-hexahydroxydiphényl-glucose ($[\text{M}-\text{H}]^-$ à m/z 1207,1 ; formule moléculaire $(\text{C}_{56}\text{H}_{40}\text{O}_{31})$ (Onivogui et al., 2017), déjà identifiée dans *Quercus stenophylla* et *Quercus phillyraeoides* (Fagaceae) par Nonaka et al., (1985), et à partir des racines de *Geum urbanum* L. par Piwowarski et al., (2014). Les ions fragments détectés incluent

m/z 917 (perte d'un résidu catéchine, -289), m/z 602 (deux ellagitanins), m/z 289 (catéchine déprotonée), m/z 275 (perte de CH₂), et m/z 125 (issu de l'acide gallique à m/z 169 après perte de CO₂).

Le composé C2 (tR = 10,98 min ; λ = 223–360 nm) a été identifié comme Casuarinine, un galloyl-bis-hexahydroxydiphényl-glucose ([M-H]⁻ à m/z 935,01 ; formule moléculaire C₄₁H₂₈O₂₆) (Onivogui et al., 2017). Les ions fragments obtenus (m/z 633, 467, 301, 275, 169 et 125) résultent de la perte de groupements hexahydroxydiphénique (HHDP) et galloyl-

glucose. L'ion m/z 125 résulte de la décarboxylation de l'acide gallique.

La casuarinine, appartenant également à la classe des ellagitanins monomères, a été également isolée des noix de *Juglans regia* (Farazi et al., 2025) et dans *G. japonicum* par Wang et al., 2024.

Le composé 3, un isomère de pterocarinine A ([M-H]⁻ à m/z 1067), a également été détectée, mais l'élucidation structurale a été limitée à la spectrométrie LC-ESI-MS en raison de sa très faible concentration obtenue lors de la purification via un système AutoPurification de la sous-fraction Fr5.

Tableau I: Composés majoritaires identifiés dans la sous fraction Fr5 (9:1, v/v) des feuilles de *Anisophyllea laurina* R.Br

Composés	t _R	Hauteur	Air	% Air	Formule	[M-H](m/z)	Fragments
1	10,35	183565	6636	57,0	C ₅₆ H ₄₀ O ₃₁	1207	917, 865, 785, 575, 301, 289
2	10,98	127162	4423	37,99	C ₄₁ H ₂₈ O ₂₆	935,2	785, 633, 467, 301, 275
3	11,93	11511	583,6	5,01	C ₅₅ H ₃₄ O ₃₄	1237	935, 917, 785, 577, 301, 275

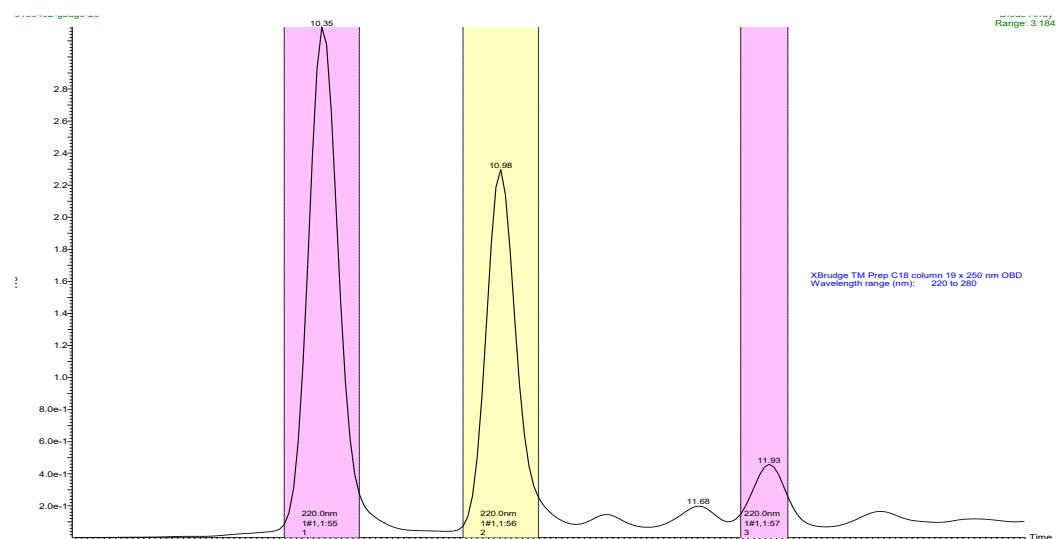


Figure 1: Pics de rétention et de séparation des composés sur une colonne analytique XBridge™ C18

2.2. Activités inhibitrices de α -Glucosidase et de α -amylase des feuilles de *Anisophyllea laurina*

Les activités inhibitrices de α -Glucosidase et de α -amylase par les extraits à l'éthanol, à l'acétate d'éthyle, au n-butanol et à l'eau de feuilles de *Anisophyllea laurina* sont présentées au Tableau II. Les extraits éthanologiques se sont révélés les plus actifs, avec des valeurs des CI₅₀ de 5,65 µg/mL pour l' α -glucosidase et 12,89 µg/mL pour l' α -amylase. En revanche, les fractions obtenues à l'acétate d'éthyle (CI₅₀ α -glucosidase = 434,54 µg/mL ; CI₅₀ α -amylase = 857,61 µg/mL), au n-butanol (CI₅₀ α -glucosidase = 68,54 µg/mL ; CI₅₀

α -amylase = 130,43 µg/mL) et à l'eau (CI₅₀ α -glucosidase = 894,45 µg/mL ; CI₅₀ α -amylase = 1307,78 µg/mL) ont présenté une activité inhibitrice nettement plus faible sur les deux enzymes.

De plus, l'étude des activités inhibitrices des extraits éthanologiques de *Anisophyllea laurina* sur l' α -glucosidase a montré une inhibition trois fois supérieure à celle de l'acarbose, médicament de référence, avec une valeur CI₅₀ de 16,78 µg/mL. Dans des études précédentes, l'éthanol a été identifié comme solvant optimal pour l'extraction des tanins hydrolysables, des polyphénols, des glycosides et des flavonoïdes à partir de

Anisophyllea laurina R. Br ex Sabine (Onivogui et al., 2017). Par ailleurs, Ali et al., 2017, Feunaing et al., 2022 et Dar et al., 2024 ont rapporté que l'extrait éthanolique de *Pterocarpus erinaceus* Poir, *Sargassum serratifolium* et *Capsella bursa-pastoris* Linn respectivement, présentaient une forte inhibition de l'α-amylase et de l'α-glucosidase. De nombreuses plantes médicinales (*Dillenia indica*, *Momordica charantia*, *Glycyrrhiza glabra*, *Asparagus racemosus*) riches en tanins, flavonoïdes et coumarines ont démontré une efficacité

thérapeutique contre le diabète grâce à leurs effets protecteurs et régénératrices sur les cellules β pancréatiques productrices d'insuline (Malheiro et al., 2012, Trasca et al., 2025). Les enzymes α-glucosidase et α-amylase représentent des cibles prometteuses pour limiter la dégradation des glucides en sucres simples, contribuant ainsi à la régulation de la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 2 (Feunaing et al., 2022).

Tableau II: Inhibition de l'α-glucosidase et de l'α-amylase par les extraits de feuilles

	Feuilles	
	α-Glucosidase IC_{50} (µg/mL)	α-Amylase IC_{50} (µg/mL)
80% éthanol	5,65±0,33	12,89±0,12
Acetate d'éthyl	434,54±0,18	857,61±0,36
n-butanol	68,54±0,33	130,43±0,09
Eau	894,45±0,03	1307,78±0,03
Acarbose	16,78±0,21	36,3±0,21

Les valeurs représentent la moyenne ± l'écart-type n= 3 répétitions.

Les figures 2 et 3 présentent respectivement les activités inhibitrices de l'α-glucosidase et de l'α-amylase par les 5 sous-fractions de méthanol-eau (v/v). (Fr1 à Fr5). Comparativement aux autres sous-fractions, l'extrait Fr5 (9:1) a montré les activités inhibitrices les plus élevées contre l'α-glucosidase variant de 60 % ($IC_{50} = 0,19 \mu\text{g}/\text{mL}$) à 94 % ($IC_{50} = 1,50 \mu\text{g}/\text{mL}$) et contre l'α-amylase de 60 % ($IC_{50} = 0,19 \mu\text{g}/\text{mL}$) à 87 % ($IC_{50} = 1,50 \mu\text{g}/\text{mL}$).

La sous fraction Fr5 a montré une inhibition significativement plus forte ($P < 0,05$) que celle du contrôle positif (acarbose) sur l'α-glucosidase ($IC_{50}= 0,67 \mu\text{g}/\text{mL}$) et l'α-amylase ($IC_{50}= 1,38 \mu\text{g}/\text{mL}$). Cependant, les sous-fractions Fr1, Fr2,

Fr3 et Fr4 dont le pourcentage d'inhibition allant de 20% à 60 % sur l'α-glucosidase était inférieur à celui du contrôle positif (acarbose). Ces observations confirment les travaux de Kargbo et al., 2015, qui ont également démontré des activités inhibitrices significative des extraits de feuilles de *Anisophyllea laurina* R. Br ex Sabine à 80 % d'éthanol contre les enzymes α-glucosidase et α-amylase.

Chez d'autres plantes médicinales telles que *Capsella bursa-pastoris* Linn et *Quercus coccifera* (Oak tree), les extraits éthanologiques et méthanoliques présentaient une forte activité inhibitrice sur l'α-amylase et de l'α-glucosidase (Dar et al., 2024, Links et al., 2015, Jaber, 2023).

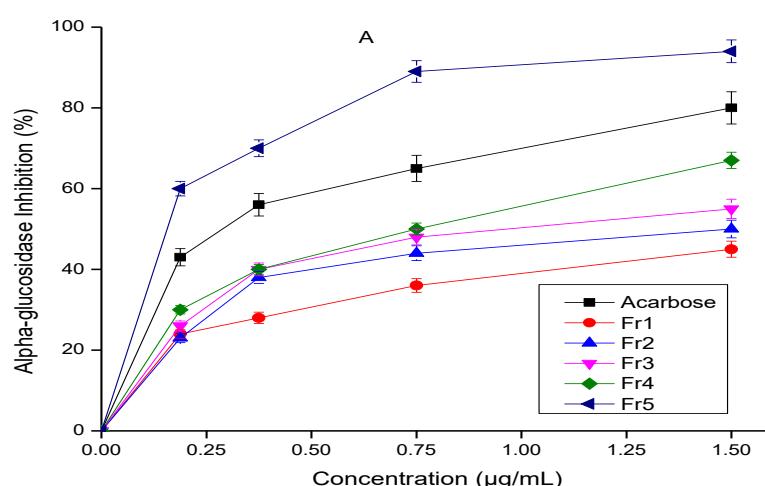


Figure 2: Activité inhibitrice de l'α-glucosidase des sous fractions

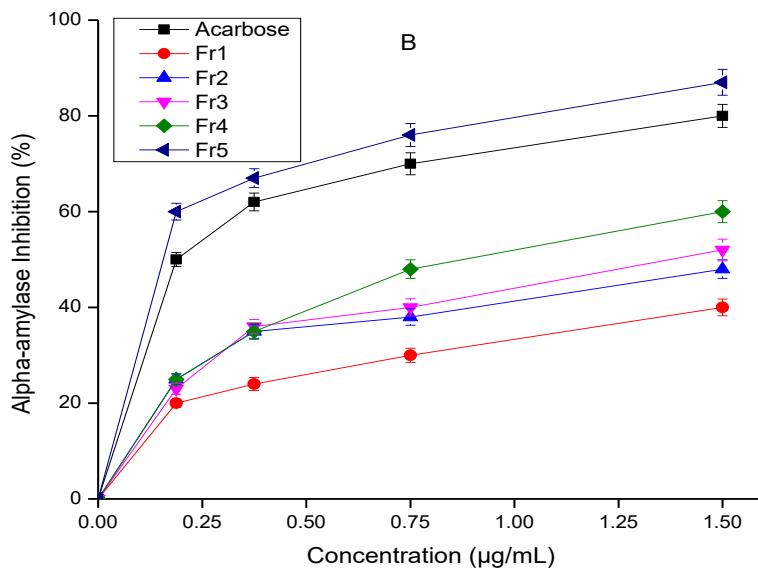


Figure 3: Activité inhibitrice de l’α-amylase des sous fractions

Les composés 1, 2 et 3 isolés de la sous fraction Fr5 (9:1, v/v) ont révélé une forte activité inhibitrice à l’égard des enzymes α-glucosidase et α-amylase, comme indiqué dans le Tableau III. Les valeurs de CI_{50} obtenues pour l’α-glucosidase étaient respectivement de 0,30 µg/mL (composé 1), 0,23 µg/mL (composé 2) et 0,30 µg/mL (composé 3), tandis que les valeurs de CI_{50} de l’α-amylase des composés 1, 2 et 3 s’élevaient respectivement à 0,46 µg/mL, 0,30 µg/mL et 0,58 µg/mL. Ces composés ont également montré des pourcentages d’inhibition élevés, variant de 95,65 % à 96,12 % pour l’α-glucosidase et de 93,74 % à 95,32 % pour l’α-amylase.

En outre, le composé 1 (Sténophyllanine A) a présenté une activité inhibitrice significativement plus forte ($P < 0,05$) contre l’α-glucosidase et l’α-amylase que les composés 2 et 3. Tous les composés isolés ont par ailleurs montré une inhibition significativement supérieure ($P < 0,05$) à celle de l’acarbose, dont la CI_{50} est de 1,47 µg/mL.

De plus, l’activité inhibitrice sur l’α-glucosidase de ces composés isolés dépasse celle d’autres ellagitannines extraites des feuilles de *Macaranga tanarius* (Gunawan-Puteri and Kawabata, 2010), de *Geum japonicum* var. (Wang et al., 2024) et de *Capsella bursa-pastoris* Linn (Dar et al., 2024).

Tableau III: Activités inhibitrices des composés 1, 2 et 3 isolés de la sous fraction Fr5

Composés	α-glucosidase		α-amylase	
	% Inhibition	CI_{50} (µg/mL)	% Inhibition	CI_{50} (µg/mL)
1	95,65±0,29 ^b	0,23±0,03 ^b	93,74±0,29 ^b	0,44±0,01 ^a
2	96,05±0,46 ^a	0,30±0,01 ^a	95,32±0,46 ^b	0,68±0,02 ^b
3	96,12±0,36 ^a	0,30±0,02 ^a	93,90±0,36 ^b	0,61±0,01 ^c
Acarbose	86,89±0,23 ^b	1,47±0,32 ^{ab}	80,9±0,76 ^b	3,95±0,03 ^b

Composé 1=Sténophyllanine A ; Composé 2=Casuarinine ; Composé 3 = Pterocarinine A isomère

Les valeurs représentent la moyenne ± l’écart-type n= 3 répétitions. La présence de lettres en exposant différentes sur une même ligne indique que les valeurs sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Concernant les phosphatases à tyrosine protéique (PTPs), les valeurs de CI_{50} obtenues pour ces composés sur la PTP1B et la TCPTP sont présentées au Tableau IV. Les composés 1, 2 et 3 se sont révélés être de puissants inhibiteurs de la PTP1B avec des CI_{50} respectives de 0,03 µg/mL, 0,11 µg/mL et 0,04 µg/mL, ainsi que de la TCPTP avec des CI_{50} de 0,17 µg/mL, 0,23 µg/mL et 0,18 µg/mL. À une concentration de 20

µg/mL, ces composés ont montré une inhibition élevée de la PTP1B (entre 92,39 % et 95,11 %) et de la TCPTP (entre 94,76 % et 96,19 %).

Par ailleurs, les composés 1, 2 et 3 ont montré une inhibition significativement supérieure ($P < 0,05$) à celle de l’acide oléanolique ($CI_{50} = 2,07$ µg/mL), sur PTP1B et TCPTP.

Le composé 1 a également présenté une inhibition de la TCPTP ($CI_{50} = 0,17$ µg/mL)

comparable à celle du composé 2 ($CI_{50} = 0,18 \mu\text{g/mL}$).

Ces résultats mettant en évidence l'efficacité élevée des inhibiteurs de PTP1B et de TCPTP sont en accord avec les travaux de Dodd et al. (2019) et de Derkach et al. (2023), qui ont montré que l'augmentation de l'expression de PTP1B et de TCPTP altère la signalisation hypothalamique

de la leptine et de l'insuline, contribuant ainsi au maintien de l'obésité. À l'inverse, des déficiences en PTP1B et en TCPTP au niveau cérébral renforcent la signalisation de l'insuline et de la leptine et préviennent l'obésité induite par l'alimentation, le diabète de type 2 (DT2) ainsi que la stéatose hépatique (Zhang et al., 2015).

Tableau IV: Activités inhibitrices de la PTP1B et de la TCPTP par les composés isolés de la sous fraction Fr5

	PTPIB		TCPTP	
	% Inhibition	$CI_{50} (\mu\text{g/mL})$	% Inhibition	$CI_{50} (\mu\text{g/mL})$
Sous Fraction Fr5	96,38±0,28 ^a	0,03±0,01 ^a	95,88±0,68 ^a	0,04±0,02 ^c
1	96,19±0,60 ^a	0,03 ±0,01 ^c	92,39±6,51 ^c	0,17±0,02 ^b
2	94,76±1,05 ^b	0,11±0,02 ^b	95,11±0,24 ^a	0,23±0,01 ^a
3	95,8±0,17 ^a	0,04±0,00 ^c	94,77±0,31 ^b	0,18±0,04 ^b
Acide Oléanolique	76,89±0,23 ^c	2,071±0,31 ^a	70,68±0,67 ^d	4,92±1,37 ^a

Composé 1=Sténophyllanine A ; Composé 2=Casuarinine ; Composé 3 = Pterocarinine A isomère

Les valeurs représentent la moyenne ± l'écart-type n= 3 répétitions. La présence de lettres en exposant différentes sur une même ligne indique que les valeurs sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Les effets inhibiteurs des composés isolés des extraits sur les enzymes phosphatases SHP-1 et SHP-2 sont présentés au Tableau V. Les composés bioactifs 1, 2 et 3 ont montré des taux d'inhibition élevés sur SHP-1 (allant de 98,21 % à 99,26 %) et sur SHP-2 (variant de 67,95 % à 90,79 %). Ces composés ont également affiché une inhibition puissante, avec des valeurs des CI_{50} comprises entre 0,94 et 1,22 $\mu\text{g/mL}$ pour SHP-1, et entre 0,12 $\mu\text{g/mL}$ et 0,36 $\mu\text{g/mL}$ pour SHP-2. En outre, les composés 1 et 2 ont inhibé les phosphatases SHP-1 et SHP-2 à des taux compris entre 85 % et 98 %, à l'exception du composé 3,

qui ne présentait qu'un effet inhibiteur de 67 %. Parmi les composés testés, le composé 1 a montré l'activité inhibitrice la plus élevée sur SHP-1 ($CI_{50} = 0,94 \mu\text{g/mL}$). En revanche, SHP-2 s'est révélée plus sensible aux composés 1 et 2 que SHP-1. De plus, les effets inhibiteurs des composés 1 et 2 sur SHP-1 et SHP-2 étaient significativement supérieurs ($P < 0,05$) à ceux du contrôle positif Na_3VO_4 . Néanmoins, les activités inhibitrices des composés isolés à partir des extraits sur les phosphatases SHP-1 et SHP-2 demeuraient globalement inférieures à celles observées sur PTP1B et TCPTP.

Tableau V: Activités inhibitrices de SHP-1 et SHP-2 par les composés isolés

	SHP1		SHP2	
	% Inhibition	$CI_{50} (\mu\text{g/mL})$	% Inhibition	$CI_{50} (\mu\text{g/mL})$
Sous Fraction Fr5	99,45±0,15 ^a	0,04±0,01 ^c	98,32±0,35 ^b	0,02±0,01 ^c
1	99,26±0,38 ^a	0,94±0,27 ^d	85,23±1,15 ^b	0,15±0,05 ^c
2	98,50±0,13 ^b	1,01±0,11 ^c	90,79±7,68 ^a	0,12±0,03 ^d
3	98,21±0,08 ^c	1,23±0,05 ^b	67,95±11,68 ^d	0,36±0,28 ^b
NA3VO4	80,37 ±2,43 ^d	1,4±0,38 ^a	65,68±2,45 ^c	5,40±1,91 ^a

Composé 1=Sténophyllanine A Composé 2=Casuarinine , Composé 3 = Pterocarinin A isomère

Les valeurs représentent la moyenne ± l'écart-type n=3répétitions. La présence de lettres en exposant différentes sur une même ligne indique que les valeurs sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Les phosphatases SHP-1 et SHP-2, toutes deux cytosoliques, partagent environ 60 % d'identité globale au niveau de leur séquence et jouent des rôles clés dans la régulation cellulaire.

L'expression et l'activation de SHP-1 contribuent à un phénotype tumorigène en favorisant un microenvironnement propice à la croissance tumorale (Lim et al., 2023).

Conclusion

Dans le cadre de l'exploration des propriétés antidiabétiques de *Anisophyllea laurina*, le potentiel inhibiteur enzymatique des fractions méthanol-eau (8:2, v/v) a été évalué. Le

fractionnement bio-guidé de l'extrait méthanolique a permis de mettre en évidence une sous-fraction active (Fr5), présentant une forte inhibition des enzymes digestives clés

impliquées dans l'hyperglycémie postprandiale notamment l' α -glucosidase et l' α -amylase, présentant des valeurs de IC_{50} comprises entre 0,19 $\mu\text{g}/\text{mL}$ et 1,50 $\mu\text{g}/\text{mL}$. L'identification de la sténophyllanine A (1), de la casuarinine (2) et de la ptérocarinine A (3) ont confirmé que ces ellagitannins constituent les principaux responsables de l'activité biologique observée. Les ellagitannins identifiés ont montré une activité inhibitrice remarquable sur les enzymes digestives, Les valeurs de IC_{50} pour l'inhibition de l' α -glucosidase étaient de 0,30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ pour la sténophyllanine A, 0,23 $\mu\text{g}/\text{mL}$ pour la casuarinine et 30,30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ pour la ptérocarinine A. Concernant l' α -amylase, les IC_{50} étaient respectivement de 0,46 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 0,30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ et 0,58 $\mu\text{g}/\text{mL}$, des valeurs nettement inférieures à celles de l'acarbose (1,47 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

Remerciements

Les auteurs remercient sincèrement la Fondation nationale des sciences naturelles de Chine (n° 31271812) ainsi que l'Institut de recherche en biologie appliquée de Guinée pour le soutien financier apporté à cette étude.

Références

- Ali M.Y., Kim D.H., Seong S.H., Kim H.R., Jung H.A., Choi J.S., 2017. Alpha-Glucosidase and Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitory Activity of Plastoquinones from Marine Brown. *Alga Sargassum serratifolium* Marine drugs, **15**(12), 368.
- Apostolidis E., Kwon Y.I., Shetty K., 2007. Inhibitory potential of herb, fruit, and fungal-enriched cheese against key enzymes linked to type 2 diabetes and hypertension. Innovative Food Science & Emerging Technologies, **8**(1), 46-54.
- Behl T., Gupta A., Sehgal A., Albarrati A., Albratty M., Meraya A.M., 2022. Exploring protein tyrosine phosphatases (PTP) and PTP-1B inhibitors in management of diabetes mellitus. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **153**, 113405.
- Dar M.A., Siddiqui N.A., MIR S.R., Akbar S., Mothana R.A., MasoodI M.H., 2024. Anti-diabetic activity-guided isolation of α -amylase and α -glucosidase inhibitory terpenes from *Capsella bursa-pastoris* Linn. *Open Chemistry*, **22**(1), 25.
- Derkach K.V., Gureev M.A., Babushkina A.A., Mikhaylov V.N., Zakharova I.O., Bakhtyukov, A. A. Sorokoumov V. N., Novikov A.S., Krasavin M., Shpakov A.O., Balova I.A., 2023. Dual PTP1B/TC-PTP Inhibitors: Biological Evaluation of 3-(Hydroxymethyl)cinnoline-4(1H)-Ones. *International journal of molecular sciences*, **24**(5), 4498.
- Diabetes Atlas 11th Edition 2025. Available online : <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025/>.
- Dodd G.T., Xirouchaki C.E., Eramo M., Mitchell C.A., Andrews Z.B., Henry B.A., Cowley M. A., Tiganis, T., 2019. Intranasal Targeting of Hypothalamic PTP1B and TCPTP Reinstates Leptin and Insulin Sensitivity and Promotes Weight Loss in Obesity. *Cell reports*, **28**(11), 2905-2922 e5.
- Fang L., Cao J., Duan L., Tang Y., Zhao Y., 2014. Protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) and α -glucosidase inhibitory activities of Schisandra chinensis (Turcz.) Baill. *Journal of Functional Foods*, **9**, 264-270.
- Farazi M., Houghton M.J., Murray M., Cardoso B.R., Williamson G., 2025. Inhibition of human maltase-glucoamylase, sucrase-isomaltase and alpha-amylases by gallotannins and ellagitannins. *International journal of biological macromolecules*, **314**, 144204.
- Feunaing R.T., Tamfu A.N., Gbaweng A.J.Y., Mekontso M.L., Ntchapda F., Henoumont C., 2022. In Vitro Evaluation of alpha-amylase and alpha-glucosidase Inhibition of 2,3-Epoxyprocyanidin C1 and Other Constituents from *Pterocarpus erinaceus* Poir. *Molecules*, **28**(1), 126..
- Gunawan-Puteri M.D.P.T., Kawabata J., 2010. Novel α -glucosidase inhibitors from Macaranga tanarius leaves. *Food Chemistry*, **123**(2), 384-389.
- Jaber S.A., 2023. In vitro alpha-amylase and alpha-glucosidase inhibitory activity and in vivo antidiabetic activity of *Quercus coccifera* (Oak tree) leaves extracts. *Saudi journal of biological sciences*, **30**(7), 103-688.
- Juncosa A.M., Tomlinson P.B., 1988. A historical and taxonomic synopsis of Rhizophoraceae and

Par ailleurs, ces composés ont montré une inhibition élevée des phosphatases PTP1B et TCPTP (96,19 %), deux cibles majeures de la signalisation insulinique. Les composés 1 et 2 ont également exercé une inhibition significativement supérieure de SHP-1 (99,26 %) et de SHP-2 (90,79 %) par rapport au contrôle positif Na_3VO_4 (80,37 %), SHP-2 s'étant révélée globalement plus sensible. Bien que l'inhibition de SHP-1 et SHP-2 soit moins marquée que celle observée pour PTP1B et TCPTP, l'ensemble de ces résultats suggère une modulation multi-cibles de la voie de signalisation de l'insuline.

Ces données soutiennent l'intérêt de *Anisophyllea laurina* comme source naturelle prometteuse pour le développement de nouveaux agents antidiabétiques.

Contributions des auteurs

Tous les auteurs ont lu et approuvé le manuscrit final.

Conflit d'intérêts

Les auteurs ne déclarent pas de conflits d'intérêts.

- Anisophylleaceae. *Annals of Missouri Botanical Garden.*, 75, 1278-1295.
- Kargbo M.R., Onivogui G., Song Y., 2015.** In vitro anti-diabetic activity and phenolic compound profile of ethanol extracts of *Anisophyllea laurina* R. Br. ex Sabine leaves and stem bark. *European Academic Research*, 16089-16106.
- Lim S., Lee K.W., Kim J.Y., Kim K.D., 2023.** Consideration of SHP-1 as a Molecular Target for Tumor Therapy. *International journal of molecular sciences*, 25(1), 331.
- Links M.R., Taylor J., Kruger M.C., Taylor J.R.N., 2015.** Sorghum condensed tannins encapsulated in kaifirin microparticles as a nutraceutical for inhibition of amylases during digestion to attenuate hyperglycaemia. *Journal of Functional Foods*, 12, 55-63.
- Malheiro R., Sá O., Pereira E., Aguiar C., Baptista P., Pereira J.A., 2012.** Arbutus unedo L. leaves as source of phytochemicals with bioactive properties. *Industrial Crops and Products*, 37(1), 473-478.
- Nonaka G., Nishimura H., Nishioka I., 1985.** Tannins and related compounds. Part 26. Isolation and structures of stenophyllanins A, B, and C, novel tannins from *Quercus stenophylla*. *Journal of the Chemical Society*, 163-172.
- Onivogui G., Diaby M., Chen X., Zhang H., Kargbo M.R., Song Y., 2015.** Antibacterial and antifungal activities of various solvent extracts from the leaves and stem bark of *Anisophyllea laurina* R. Br ex Sabine used as traditional medicine in Guinea. *Journal of Ethnopharmacology*, 168, 287-90.
- Onivogui G., Zhang X., Diaby M., Maomy C.G., Song Y., 2017.** Potential nutritional and antioxidant activity of various solvent extracts from leaves and stem bark of *Anisophyllea laurina* R. Br ex Sabine used in folk medicine. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 53(2), e16040.
- Pham T.L., Ha M.T., Min B.S., Kim J.A., 2025.** PTP1B Inhibitory Activity of Flavonoids from the Roots of *Astragalus membranaceus* Bunge. *Natural Product Sciences*. 31(1), 62-73.
- Piwowarski JP, Granica S, Kosiński M, Kiss AK, 2014. Secondary metabolites from roots of *Geum urbanum* L. *Biochemical Systematics and Ecology*, 53, 46-50.
- Tomou E.M., Papakyriakopoulou P., Saitani E.M., Valsami G., PIPPA N., SKALTSA H., 2023.** Recent Advances in Nanoformulations for Quercetin Delivery. *Pharmaceutics*, 15(6), 1656.
- Trasca D.M., Dop D., Stoica G.A., Adrian N.S., Carmen N.E., Varut R.M., 2025.** The Antidiabetic Activity of Wild-Growing and Cultivated Medicinal Plants Used in Romania for Diabetes Mellitus Management: A Phytochemical and Pharmacological Review. *Pharmaceutics*, 18(7), 1035.
- Uti D.E., Atangwho I.J., Alum E.U., Egba S.I., Ugwu O.P-C., Ikechukwu G.C., 2025.** Natural Antidiabetic Agents: Current Evidence and Development Pathways from Medicinal Plants to Clinical use. *Natural Product Communications*, 20(3), 100285.
- Wan L.S., Chen C.P., Xiao Z.Q., Wang Y.I., Min Q.X., Yue Y., 2013.** In vitro and in vivo anti-diabetic activity of *Swertia kouitchensis* extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 147(3), 622-30.
- Wang W., Yang X., Tang Y., Zhang Y., Yue S., 2024.** The total tannins of *Geum japonicum* Thunb. var. chinense extracted by green and natural deep eutectic solvent: Extraction optimization, component identification and hypoglycemic activity. *Industrial Crops and Products*, 222, 119679.
- Zhang L.B., Simmons M.P., Renner S.S., 2007.** A phylogeny of Anisophylleaceae based on six nuclear and plastid loci: ancient disjunctions and recent dispersal between South America, Africa, and Asia. *Molecular phylogenetics and evolution*, 44(3), 1057-67.
- Zhang Z.Y., Dodd GT, Tiganis T., 2015.** Protein Tyrosine Phosphatases in Hypothalamic Insulin and Leptin Signaling. *Trends in pharmacological sciences*, 36(10), 661-74.
- Zhao Y., Jiang L., 2025.** Targeting SHP1 and SHP2 to suppress tumors and enhance immunosurveillance. *Trends in Cell Biology*, 35(8), 667-677.
- Zhao Y., Peng Z., Wang G., 2025.** Design, synthesis, kinetic analysis, molecular docking, and mechanistic studies of novel coumarin-oxadiazole derivatives as alpha-glucosidase and PTP1B inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 129, 118321.