



Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie
Département des Sciences de la Matière

MÉMOIRE DE MASTER

Domaine des Sciences de la Matière
Filière de Chimie
Spécialité Chimie Pharmaceutique
Réf : /

Présenté et soutenu par :
ASLI FAIZA

Le : Dimanche 20 Septembre 2020

Étude de docking moléculaire: application au récepteur du facteur de croissances épidermique

Jury :

<i>Pr. BELAIDI Salah</i>	<i>Professeur</i>	<i>Université Mohamed Khider de Biskra</i>	<i>Président</i>
<i>Dr. HARKATI Dalal</i>	<i>M.C.A</i>	<i>Université Mohamed Khider de Biskra</i>	<i>Rapporteuse</i>
<i>Dr. OUASSAF. Mebarka</i>	<i>M.C.B</i>	<i>Université Mohamed Khider de Biskra</i>	<i>Examinatrice</i>

Année universitaire : **2019-2020**

DEDICACE

Je dédié ce travail A ma chère maman , pour leur amour, leur soutien et tous leurs sacrifices

A mes frères, A mes très chères sœurs Nadia, Merieme, Hanane, et Afaf Pour leurs amours et leurs encouragements,

*Je vous adresse mes vœux de bonheur et d'un avenir radieux
A mes amis les plus fidèles Hamadi, Hakim, Hamida et Leila .*

A tous les gens qui ont cru en moi et qui me donnent l'envie d'aller en avant.

Je vous remercie tous vos encouragements et votre soutien me donnent la force de continuer.

Remerciements

En premier lieu, je tiens à remercier notre dieu, qui m'a donné la force pour accomplir ce travail

*Je remercie sincèrement, mon encadreur, **Dr Dallal HARKATI**, de m'avoir donné la possibilité de réaliser ce mémoire de Master, orienté, conseillé et encouragé tout au long de la réalisation de ce travail.*

*Nos vifs remerciements vont également les membres de jury **Pr BELAIDI Salah** et **Dr OUASSAF Mebarka** pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de juger notre travail*

Enfin, nous remercions nos familles, nos amis et tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin à la réussite de ce travail et qui n'ont pas pu être cités

SOMMAIRE

SOMMAIRE

DEDICACE	I
REMERCIEMENTS	II
SOMMAIRE	III
Liste des tableaux.....	VI
Liste des figures.....	X
Liste des abréviations.....	XIII
Introduction générale	1
Référence bibliographique.....	3

CHAPITRE I

Aperçu bibliographique sur le docking moléculaire

1. Introduction.....	4
2. Les cibles des médicaments.....	4
2.1. Les différents types de cibles thérapeutiques.....	5
2.2. Mécanisme d'action des médicaments sur les récepteurs.....	6
3. Découverte de médicaments assistée par ordinateur.....	7
4. Docking moléculaire.....	8
4.1. Principe générale de docking moléculaire.....	9
4.2. Types de docking moléculaire.....	9
4.3. Le processus de docking moléculaire.....	10
4.3.1. Détermination du site actif.....	10
4.3.2. La recherche conformationnelle.....	10
4.4. Les paramètres de docking moléculaire.....	11
4.4.1. Le RMSD (Root Mean Square Deviation)	11
4.4.2. Le "scoring"	12
4.5. Les interactions intermoléculaires « médicament-cible »	12
4.5.1. Interactions ioniques (interactions charge-charge)	12

4.5.2. Interactions ion-dipôle.....	13
4.5.3. Interactions dipôle-dipôle.....	14
4.5.4. Interactions dipolaires induites par les ions.....	14
4.5.5. Liaison à l'hydrogène.....	15
4.5.6. Interactions π - π	15
5. Conclusion.....	16
Référence bibliographique.....	17

CHAPITRE 11

Aperçu bibliographique sur le cancer et les récepteurs à activité tyrosine kinase

1. Introduction	19
2. Généralité sur le cancer	19
2.1. Définition.....	20
2.1.1. Selon l'organisation mondiale de la Santé.....	20
2.1.2. Selon Larousse médical.....	20
2.2. Types de cancer.....	20
2.2.1. Classification selon le type de tissu attaqué.....	20
2.2.2. Classification selon l'organe touché.....	21
2.3. Cancer de la peau.....	21
2.4. Traitement des cancers.....	21
2.4.1. Chirurgie.....	22
2.4.2. Radiothérapie	22
2.4.3. L'hormonothérapie.....	22
2.4.4. La chimiothérapie.....	22
2.4.5. <i>La thérapie ciblée</i>	22
3. Les Récepteurs à activité Tyrosine Kinase (RTKs).....	23
3.1. Généralités sur les RTKs.....	24
3.2. Structure des RTKs.....	25
3.2.1. Le domaine extracellulaire.....	25

3.2.2	Le domaine transmembranaire.....	25
3.2.3	Le domaine intracellulaire.....	26
3.3.	Activation des RTKs.....	26
3.4.	La famille des récepteurs de facteur de croissance épidermique.....	27
3.5.	L'activation du récepteur EGFR (ErbB).....	28
3.5.1.	EGFR(ErbB1).....	28
3.5.2.	ErbB2.....	29
3.5.3.	ErbB3.....	29
3.5.4.	ErbB4.....	29
3.6.	Les ligands des récepteurs EGFR.....	30
3.7.	Les inhibiteurs des récepteurs EGFR.....	30
3.7.1.	Le Gefitinib.....	31
3.7.2.	Lapatinib.....	31
3.7.3.	L'Erlotinib.....	32
3.7.4.	L'afatinib.....	32
3.7.5.	Le PKI166.....	33
4.	Conclusion.....	33
	Référence bibliographique.....	34

CHAPITRE III

Matériels et Méthodes

1.	Introduction.....	39
2.	Protocole générale.....	39
2.1.	Matériels utilisé	40
2.1.1.	Micro-ordinateur	40
2.1.2.	Logiciels.....	40
2.2.	Méthodes.....	40
2.2.1.	Préparation des molécules.....	40
2.2.2.	Préparation de récepteur.....	41

2.2.2.1. Choix d'une structure cristallographique.....	41
2.2.2.2. La résolution.....	43
3. Conclusion.....	43
Référence bibliographique.....	44

CHAPITRE VI

Résultats et Discussion

1. Introduction.....	46
2. Résultats énergétiques de docking moléculaire.....	47
2.1. Les énergies d'interactions des inhibiteurs	47
2.2. Etude des interactions enzyme-ligand (1M17- Erlotinib)	52
3. Conclusion.....	67
Référence bibliographique.....	68
Conclusion générale.....	69

Résumé

Annexes 1

Annexes 2

LISTE DES TABLEAUX

CHPITRE II

Tableau 1 : Les ligands des récepteurs de la famille EGFR	30
--	----

CHPITRE VI

Tableau 1 : Résultats énergétiques de docking moléculaire.....	48
Tableau 2 : Energies de Score et le RMSD de L'Erlotinib	52
Tableau 3 : S-score, IC ₅₀ et les interactions entre les résidus du site actif et les atomes des ligands.....	54
Tableau 4 : Résultats des énergies de L'Erlotinib.....	55
Tableau 5 : Distances stériques entre les résidus de site actif et les atomes des ligands	56
Tableau 6 : Distances stériques entre les résidus de site actif et les atomes de ligand L ₁₄₈	57
Tableau 7 : Distances stériques entre les résidus de site actif et les atomes de ligand L ₁₇₇	58
Tableau 8 : Distances stériques entre les résidus de site actif et les atomes de ligand L ₁₉₈	58
Tableau 9 : Distances stériques entre les résidus de site actif et les atomes de ligand L ₁₄₀	59
Tableau 10 : Distances stériques entre les résidus de site actif et les atomes de ligand L ₁₄₃	59
Tableau 11 : Distances stériques entre les résidus de site actif et les atomes de ligand L ₁₃₈	60
Tableau 12 : Distances stériques entre les résidus de site actif et les atomes de ligand L ₁₆₁	60
Tableau 13 : Distances stériques entre les résidus de site actif et les atomes de ligand L ₁₅₀	61
Tableau 14 : Distances stériques entre les résidus de site actif et les atomes de ligand L ₁₆₄	61
Tableau 15 : Distances stériques entre les résidus de site actif et les atomes de ligand L ₁₃₆	62

LISTE DES FIGURES

CHAPITRE I

Figure 1 : Action d'une molécule active sur une membrane cellulaire	6
Figure 2 : Les différents processus de conception de médicaments assistée par ordinateur	7
Figure 3 : Représentation schématique du docking moléculaire	8
Figure 4 : La recherche conformationnelle	11
Figure 5 : Interactions ioniques (Interactions charge-charge)	13
Figure 6 : Interactions ion-dipôle	13
Figure 7 : Interactions dipôle-dipôle	14
Figure 8 : Interactions dipolaires induites par les ions	14
Figure 9 : Liaison à l'hydrogène	15
Figure 10 : Interactions π - π	15

CHAPITRE II

Figure 1 : Classification des récepteurs à activité tyrosine kinase, répartis en 20 familles différentes	24
Figure 2 : Structure générale des récepteurs à activité tyrosine kinase	25
Figure 3 : L'activation des récepteurs à activité tyrosine kinase	27
Figure 4 : Les quatre membres de la famille EGFR (ErbB).....	27
Figure 5 : L'activation (dimérisation) des récepteurs EGFR (ErbB).....	28
Figure 6 : Structure de Gefitinib (ZD1839)	31
Figure 7 : Structure de Lapatinib (GW 572016)	31
Figure 8 : Structure de l'erlotinib (CP-358-774 et OSI-774)	32
Figure 9 : Structure de l'Afatinib	32
Figure 10 : Structure du PKI166	33

CHAPITRE III

Figure 1 : Protocole générale de docking moléculaire.....	39
Figure 2 : Les structures de base de la quinazoline et quinoléine	41
Figure 3 : La structure 3D de l'EGFR (1M17) non simplifié	41
Figure 4 : Structure de l'inhibiteur Erlotinib	42

Figure 5 : l'EGFR (1M17) simplifié	43
---	-----------

CHAPITRE VI

Figure 1 : Principe général d'un programme de docking	46
Figure 2 : La structure 3D de l'EGFR (1M17) non simplifié	47
Figure 3 : Les interactions entre les résidus de site actif de l'1M17 avec l'erlotinib	53
Figure 4 : Les interaction entre L₁₄₈ et les résidus de site actif	57
Figure 5 : Les interaction entre L₁₇₇ et les résidus de site actif	58
Figure 6 : Les interaction entre L₁₉₈ et les résidus de site actif	58
Figure 7 : Les interaction entre L₁₄₀ et les résidus de site actif	59
Figure 8 : Les interaction entre L₁₄₃ et les résidus de site actif	59
Figure 9 : Les interaction entre L₁₃₈ et les résidus de site actif	60
Figure 10 : Les interaction entre L₁₆₁ et les résidus de site actif	60
Figure 11 : Les interaction entre L₁₅₀ et les résidus de site actif	61
Figure 12 : Les interaction entre L₁₆₄ et les résidus de site actif	61
Figure 13 : Les interaction entre L₁₃₆ et les résidus de site actif	62
Figure 14 : Les interaction entre L₁₄₈ et les résidus de site actif	63
Figure 15 : Les interaction entre L₁₇₇ et les résidus de site actif	64
Figure 16 : Les interaction entre L₁₉₈ et les résidus de site actif.....	65
Figure 17 : Les interaction entre (L₁₄₀,L₁₄₃ L₁₃₈,L₁₆₁ et L₁₅₀ , L₁₆₄,L₁₃₆) et les résidus de site actif	67

LISTE DES ABREVIATIONS

2D 2- Dimension
3D 3-Dimension
Nm Nanomètre
Mm Micro molaire.

A

AA Acide Aminée.
A° Ångström (unité de longueur).
ADN Acide Désoxyribonucléique
AM1 Austin Model 1
ARN Acide ribonucléique
ATP Adénosine Triphosphate
AR Amphiréguline

B

BTC Beta-Celluline

E

EGF Epidermal Growth Factor
ErbB ErbB2 Receptor Tyrosine Kinase
EGFR Epidermal Growth Factor Receptor
EPR Epiréguline

F

FDA Food and Drug Administration
FGFR Fibroblast Growth Factor Receptor .facteurs de croissance des fibroblastes
FNIII Fibronectine III

G

G0/G1 Gigaoctet / phase G1(gap) ou intervalle 1 du cycle cellulaire

H

HBA Accepteurs de liaisons hydrogène
HBD Donneurs de liaison hydrogène
HER Human Epidermal Growth Factor Receptor

I

IgD Domaines de type Immunoglobuline
IC₅₀ Concentration Inhibitrice Médiane.

K

KDa Kilodalton

L

LRD Domaine riche en leucine.

M

Marvin Sketch est un éditeur chimique

MOE Molecular Operating Environment

N

NRG Neuréguline

P

PDB Protein Data Bank

R

RCPG Récepteur couplé aux protéines G

RTK Récepteur Tyrosine Kinase

RMN Résonance Magnétique Nucléaire

RMSD Root-Mean-Square Derivation

RX Rayons X

T

TGF- α Transforming Growth Factor α

TK Tyrosine Kinase

TM Transmembranaire

U

UV Ultraviolet

V

V.d.W Van der Waals



Introduction Générale

Introduction Générale

Le cancer représente la première cause de mortalité dans le monde. Cette maladie est caractérisée par la prolifération anarchique et incontrôlée de certaines cellules de l'organisme qui échappent aux mécanismes de contrôle.

Les traitements comme l'hormonothérapie ou la chimiothérapie cytotoxique...etc., ralentissent efficacement la croissance tumorale, leur utilisation est souvent mal tolérée du fait de leur forte toxicité. A l'heure actuelle, les thérapies anticancéreuses (ciblées) visent principalement les cellules tumorales pour éviter ces effets secondaires. Les thérapies ciblées, plus récentes sont dirigées contre des cibles thérapeutiques (enzymes, récepteurs, protéines) spécifiquement impliquées dans l'oncogénèse. Ces nouvelles thérapies agissent notamment sur des protéines surexprimées par les cellules tumorales, telles que les récepteurs aux facteurs de croissance à activité tyrosine kinase [1-4].

Plusieurs familles de récepteurs à activité tyrosine kinase sont considérées comme des cibles thérapeutiques potentielles pour concevoir de nouveaux composés anticancéreux. Notre travail a porté essentiellement sur le récepteur : l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) impliqué dans la prolifération cellulaire. Ceci démontre l'importance d'approfondir l'étude sur ce type de récepteur dans le but de mieux comprendre le mécanisme d'action et contribuer au développement de nouveaux inhibiteurs par les nouvelles approches de modélisation moléculaire. Plus précisément le docking moléculaire (plus souvent connu sous le terme amarrage moléculaire). Celui-ci consiste à prédire et à reproduire les interactions protéine-ligand [5-7].

L'objectif du présent travail est l'étude de docking moléculaire pour sélectionner des agents pharmacologiques ciblés dérivés de la quinazoline et quinoline en tant que inhibiteurs, capables d'inhiber le récepteur EGFR (ID :1M17) impliqué dans la prolifération cellulaire[8].

Dans ce cadre, nous nous intéressons à déterminer le mode d'interaction, lors de la fixation de l'inhibiteur à l'enzyme durant la formation du complexe [EGFR-Inhibiteur], avec une meilleure complémentarité par le calcul de l'affinité du complexe formé. Le composé qui aura la plus grande affinité est celui qui présentera la meilleure activité et par la suite une meilleure inhibition. Ces résultats aideront probablement au développement d'un outil thérapeutique efficace pour lutter contre le développement du cancer.

Introduction Générale

La présentation générale de notre travail sera la suivante :

- Dans le premier chapitre, un aperçu bibliographique sur le docking moléculaire
- Au cours du deuxième chapitre, nous avons donné un aperçu bibliographique décrira une définition sur cancer, un rappel sur les récepteurs à tyrosine kinase (RTK) et particulièrement la EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) , ainsi qu'un aperçu sur l'intérêt biologique des dérivés de quinoline et quinazoline.
- Dans le troisième chapitre, nous avons présenté les différents matériels et méthodes utilisés dans cette étude.
- Enfin nous exposons l'essentiel de nos résultats et une discussion

Introduction Générale

Références Bibliographique

- [1] Hunter, Tony. "Tyrosine phosphorylation: thirty years and counting." *Current opinion in cell biology* 21.2 (2009) 140-146.
- [2] Fickova, Maria. "Structure and activation of EGF receptor minireview." *Endocr Regul* 36.2 (2002) 87-93.
- [3] Hanahan, Douglas, and Robert A. Weinberg. "The hallmarks of cancer." *cell* 100.1 (2000) 57-70.
- [4] Minotti, Giorgio, et al. "Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity." *Pharmacological reviews* 56.2 (2004) 185-229.
- [5] Okines, Alicia, David Cunningham, and Ian Chau. "Targeting the human EGFR family in esophagogastric cancer." *Nature reviews Clinical oncology* 8.8 (2011) 492.
- [6] Roskoski Jr, Robert. "The ErbB/HER receptor protein-tyrosine kinases and cancer." *Biochemical and biophysical research communications* 319.1 (2004): 1-11.
- [7] Hynes, Nancy E., and Gwen MacDonald. "ErbB receptors and signaling pathways in cancer." *Current opinion in cell biology* 21.2 (2009) 177-184.
- [8] Rukazenzov, Yuri, et al. "Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: similar but different. *Anti-cancer drugs* 20.10 (2009) 856-866.



Chapitre I :

Aperçu bibliographique sur le docking moléculaire

1. Introduction

L'identification de molécules à visée thérapeutique est un long processus, faisant intervenir de très nombreuses connaissances scientifiques dans les domaines de la chimie organique, bio-organique, la pharmacognosie, la pharmacologie, et de la pharmacie clinique....etc. Le XIXe siècle a été marqué par l'essor de la chimie organique qui a permis de poser les bases pour le développement d'une nouvelle chimie appliquée aux substances actives, la chimie thérapeutique (également appelée chimie médicinale ou la pharmacochimie). Cette dernière a pour objectif de découvrir et de mettre au point de nouvelles molécules bioactives qui seront progressivement optimisées vers l'obtention de candidats médicaments.

Le lancement d'un programme de recherche ayant pour objectif la mise au point d'une nouvelle molécule à visée thérapeutique va dépendre d'un grand nombre de paramètres et de connaissances scientifiques. Il sera primordial de prendre en compte certains d'entre eux pour élaborer leur projet de recherche. Par exemple, ils seront amenés à :

- choisir une maladie ;
- choisir une cible ;
- identifier des ligands d'un récepteur ;
- bénéficier de la mise au point d'un test biologique
-

Cette liste n'est pas limitative et intègre d'autres données importantes. De toute manière, le point de départ d'un projet de recherche n'est pas standardisé et dans tous les cas une extrême flexibilité est requise pour analyser l'ensemble des données préliminaires obtenues et ainsi définir la meilleure stratégie pour rechercher la molécule (candidat médicament) [1].

2. Les cibles des médicaments

Lorsque l'on parle d'un médicament, c'est en réalité le principe actif qui a un effet thérapeutique. Ce principe actif est la molécule qui va interagir avec la cible. Pour qu'un principe actif engendre un effet thérapeutique, c'est-à-dire pour qu'il soit efficace, il faut tout d'abord qu'il y ait rencontre entre ce principe actif et sa

cible. L'action des médicaments est souvent liée à un effet direct sur une fonction cellulaire. Mais la modification de l'activité d'un système de transport peut aussi contrôler une fonction cellulaire ou bien les substances peuvent avoir une action intracellulaire directe, en inhibant ou en activant une enzyme. Les événements se déroulant dans le noyau peuvent également être modifiés (cas de l'ADN). D'un point de vue biologique, les deux classes de cibles les plus importantes sont les récepteurs membranaires des médiateurs (45% des cibles) et les enzymes (28%). Les canaux ioniques (5%) et les récepteurs nucléaires (2%) et d'autres cibles potentielles des médicaments. Les médiateurs sont des substances assurant les interactions entre les différents types cellulaires. Les médicaments se lient à des sites spécifiques appelés récepteurs. Ils interagissent avec ces récepteurs des médiateurs et entraînent une réponse cellulaire par un ensemble de processus biochimiques intracellulaires appelés voie de signalisation. Ils vont ainsi pouvoir modifier, bloquer ou inverser le message transmis habituellement par le médiateur à sa cible [2].

2.1. Les différents types de cibles thérapeutiques

Les principes actifs des médicaments ont pour cible des macromolécules biologiques [3].

- *Des acides nucléiques (ARN, ADN)* : ils sont très utilisés comme cibles d'anti-tumoraux.
- *Des protéines* : Ces cibles protéiques peuvent être :
 - Des canaux ioniques.
 - Des transporteurs.
 - Des enzymes
 - Des récepteurs : récepteurs nucléaires récepteurs couplés aux protéines G (RCPG), les récepteurs à tyrosine kinase (RTK).
- *Des sucres* : glycanes bactériens (cible de la pénicilline G par exemple), molécules d'adhésion, ...etc.
- *Des lipides* : prostaglandines, thromboxanes, céramides, sphingolipides...etc.

2.2. Mécanisme d'action des médicaments sur les récepteurs

Les récepteurs sont les plus nombreux et généralement les mieux connus. Ce sont généralement soit : des neuromédiateurs ou neurosecrètes (c'est-à-dire des substances secrétées par les neurones, qui agissent pendant un temps court sur des cellules très proches du neurone d'origine), soit des hormones (qui sont des substances secrétées par l'organisme, circulant dans le sang).

La membrane cellulaire (**Figure1**) est une bicouche de phospholipides (a) d'environ 8 nm. Elle contient certaines protéines et glycoprotéines membranaires. Les protéines des récepteurs permettent, à partir d'un signal extracellulaire (b) dû à l'interaction avec une molécule activatrice (e), de transmettre un signal intracellulaire (c). Le récepteur (d) interagit spécifiquement avec un messager (hormone, neurotransmetteur) en modifiant sa conformation. Cela provoque une cascade de réactions à l'intérieur de la cellule, la transduction. Selon le signal extracellulaire, l'activité de la cellule est modifiée. Pour obtenir un tel résultat, il faut que la molécule médicamenteuse possède une taille adaptée au site de fixation et des groupements distribués de manière à provoquer le même changement de conformation que l'hormone d'origine [4].

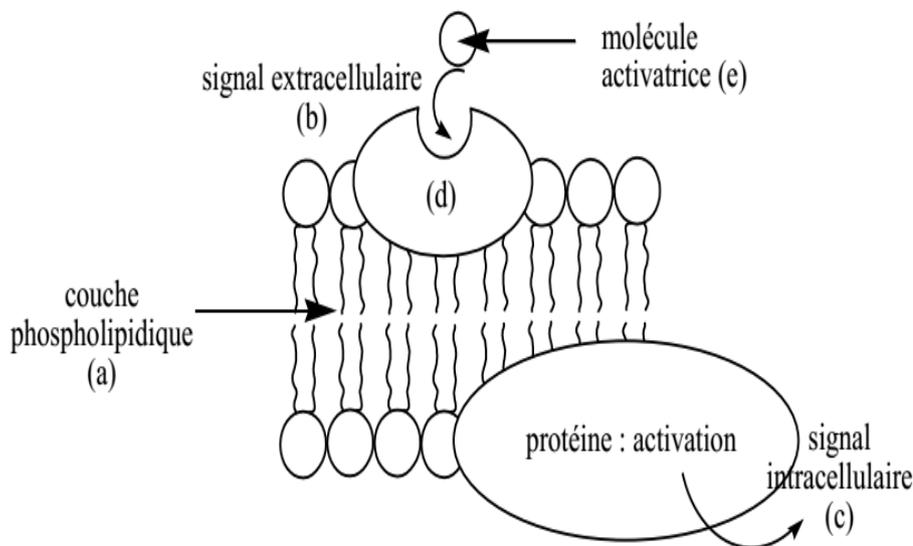


Figure 1. Action d'une molécule active sur une membrane cellulaire.

3. Découverte de médicaments assistée par ordinateur

La conception assistée par ordinateur est une technologie largement utilisée, pour estimer la force de l'interaction entre la petite molécule et sa cible biologique. Ces méthodes sont également utilisées pour prédire la conformation de la petite molécule et de modéliser les changements conformationnels dans la cible qui peut se produire lorsque la petite molécule se lie à elle. Les méthodes informatiques peuvent nous aider à rechercher de nouveaux résultats dans la découverte de médicaments, à sélectionner simultanément de nombreux composés non pertinents et à étudier la relation structure-activité des molécules de médicaments.

Les stratégies traditionnelles pour découvrir un nouveau médicament commencent généralement par prendre une structure de molécule candidat, puis développent un programme chimique pour trouver une molécule analogique qui peut présenter les propriétés biologiques souhaitées. Le processus impliquait souvent un long cycle et un grand nombre d'expériences, dans lesquelles le chimiste utilisant son expérience et son intuition pour finalement sélectionner un candidat pour un développement ultérieur. L'ensemble du processus est laborieux, coûteux et inélégant. Contrairement aux méthodes traditionnelles de conception de médicaments, la conception assistée par ordinateur (**Figure 2**) a été utilisée comme un outil très efficace pour l'évaluation systématique des candidats potentiels avant qu'ils ne soient synthétisés et testés. De cette façon, cela permet d'économiser du temps et de l'argent dans la découverte de médicaments [5].

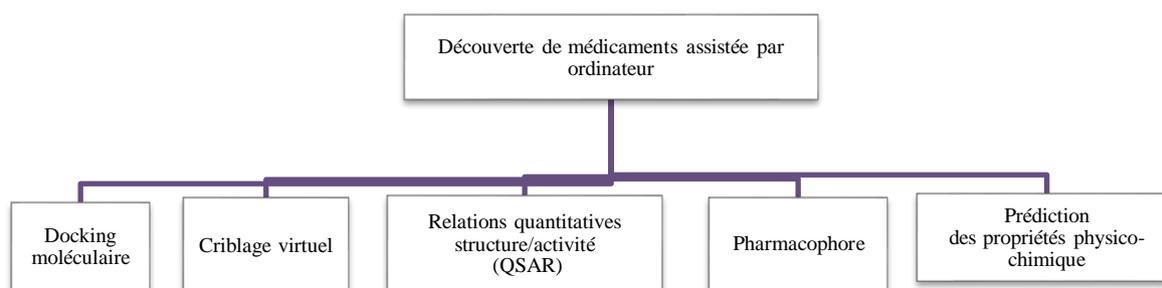


Figure 2. Les différents processus de conception de médicaments assistée par ordinateur

4. Docking moléculaire

Le docking (ancrage, amarrage ou arrimage moléculaire), vise à prédire la structure d'un complexe formé par deux molécules (cible et ligand) dans la figure 3, la formation de ces complexes est fondée sur la reconnaissance de la structure tridimensionnelle d'un ligand par un site récepteur et contrôle de l'activité de nombreuses molécules. Le plus souvent, le récepteur est une protéine qui possède un ou plusieurs sites actifs spécifiques, plus ou moins accessibles selon les cas. Le ligand, est généralement une molécule flexible étrangère de petite taille. La liaison entre le ligand et le récepteur introduit un signal biologique qui peut avoir diverses formes [6].

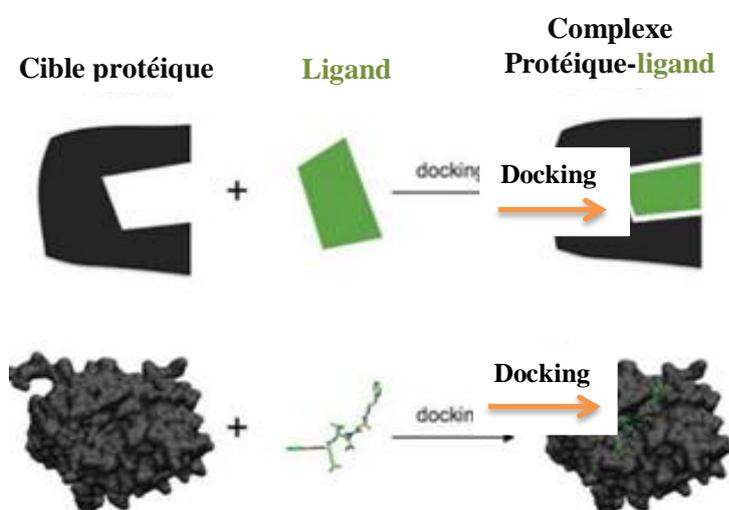


Figure 3. Représentation schématique du docking moléculaire

Le docking moléculaire a pour but de déterminer le mode d'interaction d'un complexe formé de deux ou plusieurs molécules, en cherchant des orientations dans l'espace et des conformations favorables pour la fixation d'un ligand à un récepteur [7].

4.1. Principe générale de docking moléculaire

Le docking moléculaire consiste à :

- chercher la position optimale pour le ligand dans le site de liaison d'un récepteur ;
- optimiser les interactions avec un récepteur ;
- évaluer les interactions ligand-récepteur ;
- prédire la structure tridimensionnelle intermoléculaire du complexe formé par le ligand et le récepteur ;
- calculer l'énergie de liaison (ligand-récepteur) ;
- aider à décider quel ligand candidat interagira le mieux avec un récepteur.

Le docking se divise en deux étapes distinctes. La première section consiste en algorithmes de recherche, ces algorithmes sont capables de générer un grand nombre de structures possibles et de déterminer le mode de liaison. La deuxième section est consacrée au scoring, qui sont des méthodes mathématiques, utilisées pour estimer la puissance d'interaction et l'affinité de liaison entre deux molécules après avoir été passées par l'étape de docking. Le meilleur résultat pour le docking et le complexe protéine-ligand avec la plus faible énergie [8].

4.2. Types de docking moléculaire

Il existe différents algorithmes de docking. Les critères de choix sont le plus souvent le nombre de molécules à tester et la précision souhaitée, critères directement liés au temps de calcul et aux moyens nécessaires [9].

La catégorie de docking rigide, les molécules sont considérées comme rigides. Méthode plus rapide est sans aucun doute le docking rigide, historiquement le premier conçu.

Le docking semi-flexible, permet des résultats plus précis. Le docking semi-flexible, les molécules considérées comme flexible et le récepteur comme rigide. Ce docking est constitué de deux étapes principales. La première, dite de docking, permet aux petites molécules testées d'explorer l'espace conformationnel autour de la protéine. La molécule adopte plusieurs conformations et plusieurs positions autour de la protéine. La deuxième étape, dite de scoring, permet d'évaluer les poses rencontrées lors de la première étape pour ne retenir que la meilleure. Cette étape donne lieu à un score. *Le docking flexible* où les deux constituées comme flexibles.

4.3. Le processus de docking moléculaire

Le processus de docking consiste à faire interagir une petite molécule organique avec un récepteur. Ce processus passe par deux étapes importantes :

4.3.1. Détermination du site actif

Une étape fondamentale dans le docking moléculaire est l'identification des résidus d'acides aminés pouvant intervenir dans le processus de reconnaissance du ligand. Un ligand cristallisé avec le récepteur est susceptible de renseigner sur l'emplacement du site actif. Malgré tout, cette information doit être interprétée avec prudence car, pour un même récepteur, le site actif peut être différent selon le profil pharmacologique de la molécule (agoniste, antagoniste) [10].

4.3.2. La recherche conformationnelle

Dans cette étape, une orientation du ligand dans le site de récepteur. La principale préoccupation de l'opération de docking est la recherche conformationnelle la plus exhaustive possible de la molécule organique. La génération et le choix de l'ensemble de conformères peuvent être effectués de plusieurs manières (**Figure4**).

L'approche la plus classique regroupe les méthodes selon lesquelles un jeu de conformères est généré sans prendre en compte explicitement les acides aminés du site actif. Par contre, afin de mimer l'intérieur de la protéine, la molécule à analyser est explorée dans certaines conditions physico-chimiques d'hydrophile et de lipophile. La difficulté est de définir les proportions en caractère hydrophile ou lipophile à l'intérieur du site actif, qui varient selon la protéine étudiée. Ceci rend donc l'optimisation des paramètres délicate pour la recherche de conformères de plus basse énergie. Un autre élément à prendre en compte est le degré de flexibilité de la molécule étudiée. Plus celui-ci augmente, moins la recherche conformationnelle est exhaustive [11].

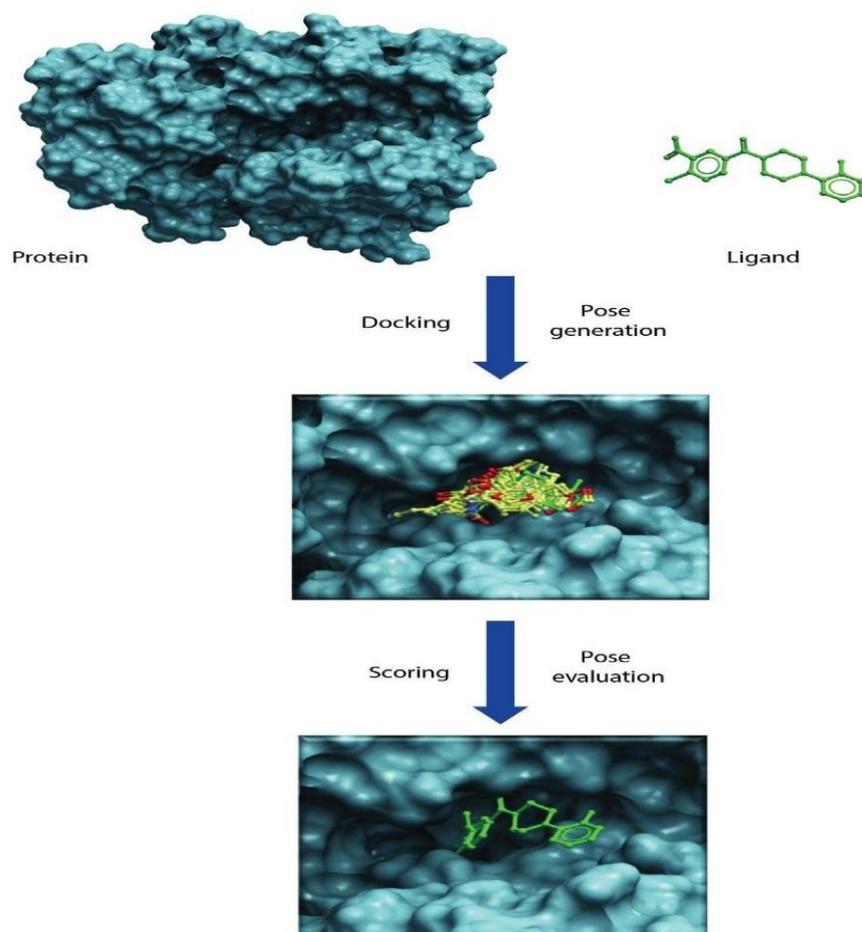


Figure 4. La recherche conformationnelle

4.4. Les paramètres de docking moléculaire

4.4.1. *Le RMSD (Root Mean Square Deviation)*

Les performances d'un programme de docking sont évaluées en termes de capacité à reproduire le mieux possible des complexes expérimentaux. Le mieux possible signifie que la valeur du RMSD (Root Mean Square Deviation) entre la pose du ligand calculée par le logiciel et la conformation dans le complexe expérimental est la plus petite possible. Le positionnement, c'est-à-dire l'identification correcte du site de liaison sur la protéine, l'orientation et la conformation du ligand influent sur la valeur du RMSD [12]. Toutes les valeurs de $\text{RMSD} \leq 2 \text{ \AA}$ sont considérées comme positives.

4.4.2. Le “scoring”

Les résultats du docking consistent le plus souvent en différentes poses du ligand dans le site d'interaction, correspondant à plusieurs conformations favorables que le ligand peut adopter. Les méthodes de “scoring” permettent d'évaluer l'énergie de liaison du complexe formé et de donner un score aux poses obtenues lors de la phase de docking. Ce score permettra d'une part de retenir la meilleure pose parmi toutes celles proposées, mais également de classer la meilleure pose de différents ligands pour identifier les meilleurs d'entre eux. En général, le score est une donnée numérique utile pour quantifier le degré avec lequel un ligand se complexe à un récepteur. C'est globalement une approximation de l'énergie libre résultant du passage de la forme libre de la protéine et du ligand à l'association sous forme de complexe [13.14].

4.5. Les interactions intermoléculaires [médicament-cible]

Les médicaments se lient à leurs cibles dans des régions appelées sites de liaison. La plupart des médicaments interagissent avec leurs cibles par de liaisons intermoléculaires à une faible énergie (généralement comprise entre 4 et 30 kJ/mol), elles peuvent se rompre et se rétablir très facilement à la température physiologique, permettant ainsi des interactions temporaires entre molécules. Cependant, certains médicaments forment des liaisons covalentes avec leurs cibles (par exemple, les agents alkylants). Les liaisons covalentes sont généralement fortes, nécessitant environ 80 à 440 kJ mol⁻¹ pour rompre ces liaisons. Ces liaisons sont essentielles pour expliquer les propriétés des molécules [8].

4.5.1. Interactions ioniques (*Interactions charge-charge*)

- L'attraction électrostatique entre les ions de charges opposées
- Au pH physiologique, les environnements cationiques sont fournis par des chaînes latérales basiques protonées d'acides aminés dans des protéines telles que l'arginine.
- Les environnements anioniques sont généralement fournis par des chaînes latérales acides d'acides aminés tels que l'acide aspartique.
- Les molécules de médicament peuvent contenir des groupes acides et / ou basiques

- La force d'une liaison ionique est inversement proportionnelle à la distance entre les charges.

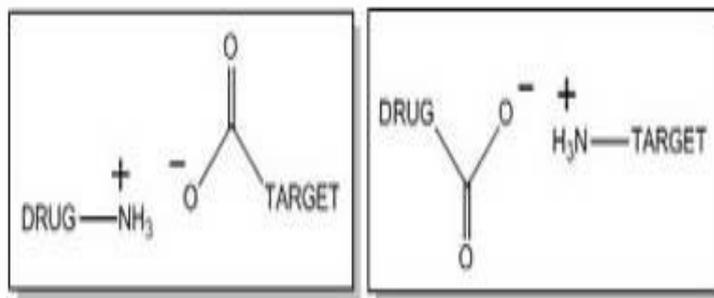


Figure 5 : Interactions ioniques (Interactions charge-charge)

4.5.2. Interactions ion-dipôle

- Les groupes moléculaires tels que les carbonyles (C=O) ont un moment dipolaire permanent qui est dû aux différentes électronégativités des atomes du groupe.
- Les interactions ion-dipôle sont des interactions électrostatiques entre un ion et un groupe neutre avec un dipôle.
- Le dipôle est représenté par la flèche croisée. L'extrémité transversale représente l'extrémité positive tandis que la pointe de flèche représente l'extrémité négative du dipôle.

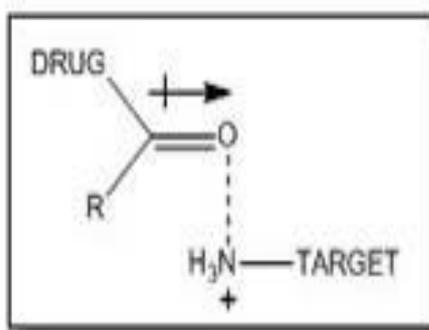


Figure 6 : Interactions ion-dipôle

4.5.3. Interactions dipôle-dipôle

- Les interactions dipôle-dipôle sont les interactions électrostatiques entre dipôles permanents

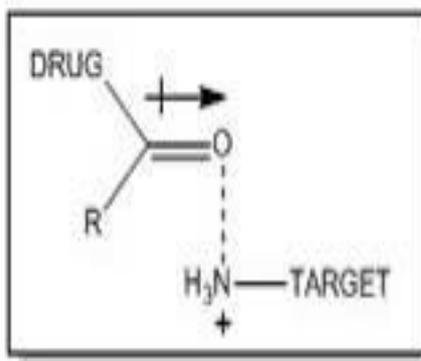


Figure 7 : Interactions *dipôle-dipôle*

4.5.4. Interactions dipolaires induites par les ions

- Les interactions dipolaires induites par les ions se produisent lorsque : Le champ électrique d'un ion induit un dipôle dans une molécule non polaire.

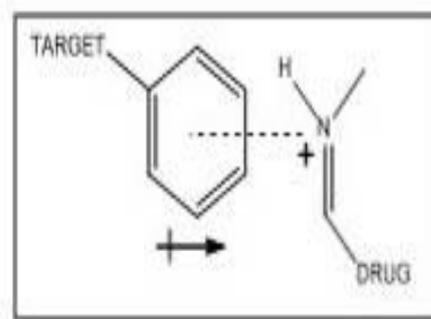


Figure 8 : Interactions dipolaires induites par les ions

4.5.5. Liaison à l'hydrogène

Les interactions de liaison hydrogène sont des interactions attrayantes impliquant deux groupes :

- **Donneurs de liaison hydrogène (HBD)** : groupe fonctionnel qui contient l'hydrogène déficient en électrons lié de manière covalente à un atome électronégatif.
- **Accepteurs de liaisons hydrogène (HBA)** : groupe fonctionnel qui contient l'hétéroatome riche en électrons et est le destinataire de la liaison hydrogène.

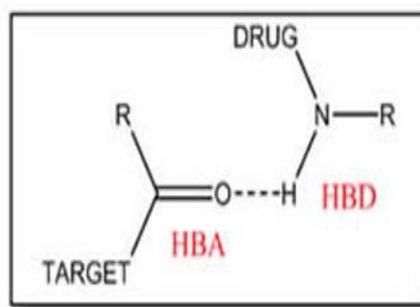


Figure 9 : Liaison à l'hydrogène

4.5.6. Interactions π - π

- Ce sont des interactions non covalentes attrayantes qui se produisent entre les cycles aromatiques
- Se produit généralement en coopération avec les forces de dispersion
- Les interactions π - π et la liaison hydrogène sont très présentes dans les acides nucléiques.

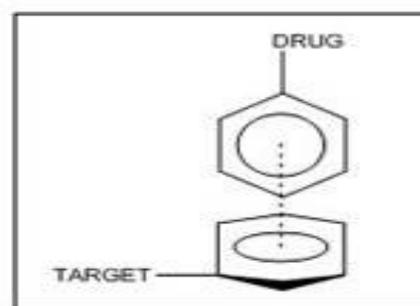


Figure 10 : Interactions π - π

5. Conclusion

Dans ce chapitre nous a éclairés sur quelques notions fondamentales sur les cibles médicamenteuses, la découverte des médicaments assistés par ordinateur qui a été utilisée comme un outil très efficace pour l'évaluation systématique des candidats potentiels avant qu'ils ne soient synthétisés et testés. De cette façon, cela permet d'économiser du temps et de l'argent dans la découverte de médicaments et le docking moléculaire qui vise à prédire la structure d'un complexe formé par deux molécules (cible et ligand) dans la figure 3, la formation de ces complexes est fondée sur la reconnaissance de la structure tridimensionnelle d'un ligand par un site récepteur et contrôle de l'activité de nombreuses molécules.

Le docking est un sujet essentiel pour but la mise au point d'une nouvelle molécule à visée thérapeutique va dépendre d'un grand nombre de paramètres et de connaissances scientifiques.

Références Bibliographique

- [1] https://www.editionsllipses.fr/index.php?controller=attachment&id_attachment=31703
« Chapitre 1 Qu'est-ce qu'un médicament ? »pdf
- [2] https://www.editionellipses.fr/index.php?controller=attachment&id_attachment=33598
« Chapitre 1 Qu'est-ce qu'un médicament ? »pdf
- [3] Patrick, Graham L. An introduction to medicinal chemistry. Oxford university press, (2013) .
- [4] Initiation à la connaissance des médicaments-UE6, PACES ; 2e édition, Y. Landry, EdiScience, Paris, 2012/2013.
- [5] Cavasotto, Claudio N., María Gabriela Aucar, and Natalia S. Adler. "Computational chemistry in drug lead discovery and design." *International Journal of Quantum Chemistry* 119.2 (2019): e25678.
- [6] Van Gunsteren, Wilfred F., and Herman JC Berendsen. "Computer simulation of molecular dynamics: methodology, applications, and perspectives in chemistry." *Angewandte Chemie International Edition in English* 29.9 (1990): P 992-1023 .
- [7] Bamborough et F. E. Cohn, Modeling protein-ligand complexes, University of California, San Fransisci, 1995.- Thèse Etude de l'interaction enzyme-substrat par modélisation moléculaire
- [8] F. Louacheni, Docking protéine-ligand avec AutoDock, Mémoire de Master, Département d'informatique, Francophone Institute for computer sciences, Hanoi, (2014). F. Louacheni, Docking protéine-ligand avec AutoDock, Mémoire de Master, Département d'informatique, Francophone Institute for computer sciences, Hanoi, (2014).
- [9] Mannhold, Raimund, Hugo Kubinyi, and Gerd Folkers. Protein-ligand interactions: from molecular recognition to drug design. Vol. 19. John Wiley & Sons, 2006.
- [10] Morris, Anne Louise. MacArthur, M.W. Hutchinson, E.G. Thornton, J.M. "Stereochemical quality of protein structure coordinates." *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics* 12.4 (1992): 345-364.
- [11] Stratégies de docking-scoring assistées par analyse de données. Application au criblage virtuel des cibles thérapeutiques COX-2 et PPAR gamma par Alban Arrault

- [12] Kramer, Bernd, Matthias Rarey, and Thomas Lengauer. "Evaluation of the FLEXX incremental construction algorithm for protein–ligand docking." *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics* 37.2 (1999): 228-241.
- [13] [Thésésups.ups-tlse.fr/279/1/Hazan_Corinne.pdf](https://thesesups.ups-tlse.fr/279/1/Hazan_Corinne.pdf)
- [14] Kollman, P.A. Massova, I. Reyes, C. Kuhn, B. Huo, S. Chong, L. Lee, M.Lee, T.Duan, Y. Wang, W. Domini, O. Cieplak, P. Srinivasan, J. Case, D.A. Cheatham, T.E.« Calculating structures and free energies of complex molecules : combining molecular mechanics and continuum models Acc ». *Chem. Res.* 33.12 (2000): 889-897.

Chapitre II :

**Aperçu bibliographique sur le cancer et
les récepteurs à activité tyrosine kinase**

1. Introduction

Le cancer est une famille de maladies caractérisée par une dérégulation des mécanismes de division cellulaire d'un organisme. La croissance cellulaire incontrôlée qui en résulte parasite le fonctionnement normal de la machinerie biologique, et peut aboutir à des déficiences graves d'un ou plusieurs organes vitaux (principalement reins, foie et poumons). Ainsi, la plupart des cancers humains peuvent causer la mort, et il s'avère que les cancers sont devenus la première cause de mortalité dans les pays développés [1].

Les premiers traitements de cancers sont la chirurgie et la radiothérapie qui guérissent la plupart des cancers localisés. Viennent ensuite la chimiothérapie, l'hormonothérapie et les biothérapies (thérapie génique, immunothérapie, greffes) qui ont une action plutôt générale et s'adressent aux cancers généralisés. Les thérapies ciblées, plus récentes sont dirigées contre des cibles thérapeutiques (enzymes, récepteurs, protéines) spécifiquement impliquées dans l'oncogenèse. La thérapie ciblée est par définition plus spécifique des cellules tumorales. En pratique, elle est souvent associée à la chimiothérapie cytotoxique. Elle a permis d'augmenter l'efficacité des traitements sans en majorer la toxicité de façon trop importante [2].

Glivec® (Imatinib mésylate) C'est le premier médicament dirigé contre une protéine kinase spécifique des cellules tumorales. Il marque le début de la thérapie ciblée dans les traitements antinéoplasiques [3].

Ce chapitre décrit sur le cancer et les récepteurs tyrosine kinase comme le principale cible thérapeutique anticancéreuse actuellement en cours d'investigation ou validées par le développement d'un médicament.

2. Généralité sur le cancer

Le cancer est un groupe hétérogène de maladies : plus de 100 sous-types de cancers sont connus chez l'humain, dont plusieurs peuvent affecter un même organe. Il est associé à une croissance anormale des cellules, qui présentent une dérégulation des processus de prolifération et de mort cellulaire. Ces cellules peuvent acquérir de nouvelles capacités, telle la propriété d'envahir les tissus adjacents et de former des métastases à d'autres tissus ou organes, pouvant

Chapitre II : Aperçu bibliographique sur le cancer et les récepteurs tyrosine à activité kinase

ainsi entraîner la morbidité ou la mort de l'hôte. Dans plusieurs cas, les causes exactes du cancer sont inconnues, mais il reste clair qu'il s'agit de l'action conjuguée de facteurs environnementaux et génétiques agissant ensemble pour l'initiation (modification initiale de l'ADN) ou la promotion (prolifération des cellules initiées) du cancer [4].

2.1. Définition

2.1.1. Selon l'organisation mondiale de la Santé

Le cancer est un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une de ces caractéristiques est la prolifération rapide de cellules anormales qui peuvent essaimer dans l'autre organe, formant ce qu'on appelle des métastases [5].

2.1.2. Selon Larousse médical

Le cancer est l'ensemble de cellules indifférenciées qui, échappant au contrôle de l'organisme, se multiplient indéfiniment, envahissent les tissus voisins en les détruisant, et se répandent dans l'organisme en métastases ; la maladie qui en résulte [6].

2.2. Types de cancer

Les pathologies cancéreuses sont d'abord classées selon la localisation du début de leur prolifération. Une fois la première cellule maligne formée et divisée, formant une tumeur primaire constituée de cellules clonales, l'organe est attaqué. La classification se fait selon le type de tissu attaqué ou selon l'organe affecté [7].

2.2.1. Classification selon le type de tissu attaqué

- *Les cancers hématopoïétiques* : qui touchent les cellules sanguines.
- *Les sarcomes* : qui évoluent dans les tissus conjonctifs (les os).
- *Les carcinomes* : qui prolifèrent dans l'épithélium (surface composée de cellules uniquement).

2.2.2. Classification selon l'organe touché

- Le cancer du poumon.
- Le cancer du sein.
- Le cancer du côlon.
- Le cancer du foie.
- Le cancer du pancréas.
- Le cancer du sang ou leucémie.
- Le cancer de la moelle osseuse ou myélome multiple.
- Le cancer des vaisseaux sanguins ou sarcome de Kaposi.
- Lymphomes maladie de Hodgkin et lymphomes non-hodgkinien

Parmi les cancers, les plus recensés de nos jours, c'est le cancer de la peau

2.3. Cancer de la peau

Le cancer de la peau, ou mélanome, est une maladie qui se développe à partir de cellules spécialisées de l'épiderme de la peau : les mélanocytes (sont les cellules de la peau qui synthétisent la mélanine) [8].

Les principaux facteurs de risque sont les expositions aux rayonnements ultraviolets du soleil et des cabines de bronzage. Le type de peau et les antécédents familiaux jouent aussi un rôle. Il est important de noter que l'exposition aux rayons UV a des effets cumulatifs. En effet, les dommages causés à la peau commencent en bas âge, et même s'ils ne sont pas visibles ou ressentis, s'amplifient au cours de l'existence. Le contact prolongé de la peau avec des produits chimiques, notamment dans le cadre d'un travail, peut aussi être facteur de cancer de la peau [9].

2.4. Traitement des cancers

Le traitement du cancer nécessite d'associer plusieurs techniques pour réduire le risque de récurrence locale et de diffusion métastatique. Chacune de ces techniques a bénéficié d'avancées spectaculaires tout au long de ces dernières décennies. La stratégie thérapeutique se définit en assemblée collégiale et dépend de plusieurs facteurs (type de tumeur, histologie, extension de la maladie, état général du patient) [10-11] .

2.4.1. Chirurgie

La chirurgie est un traitement utilisé lorsque la tumeur est localisée. Elle concerne les tumeurs solides (sein, poumon, prostate...). L'acte chirurgical consiste à retirer la tumeur et une marge de tissu sain l'entourant ainsi que les ganglions avoisinants. Pour améliorer son efficacité, la chirurgie est souvent associée à une autre thérapie telle que la radiothérapie ou la chimiothérapie.

2.4.2. Radiothérapie

La radiothérapie est également un traitement local. Elle a pour but d'exposer les cellules cancéreuses d'une tumeur à des rayonnements qui altèrent le matériel génétique des cellules, rendant ainsi toute multiplication cellulaire impossible. Des tissus sains proches de la tumeur peuvent également être atteints, ce qui entraîne de nombreux effets secondaires.

2.4.3. L'hormonothérapie

Certains cancers ont leur croissance favorisée par des hormones, ils sont dits hormonosensibles ou hormonodépendants comme le cancer du sein ou prostate. Le principe de l'hormonothérapie consiste à bloquer les hormones qui influencent la multiplication des cellules cancéreuses.

2.4.4. La chimiothérapie

La chimiothérapie anticancéreuse est utilisée dans un grand nombre de cancers le plus souvent en association avec la chirurgie et/ou la radiothérapie. Les cellules tumorales seront plus sensibles à la chimiothérapie que les cellules saines car elles présentent des caractères de forte prolifération. Les chimiothérapies consistent en une association de médicaments administrés par voie veineuse et par voie orale à intervalle défini. Plusieurs classes thérapeutiques d'anticancéreux se distinguent suivant leur mode d'action.

2.4.5. La thérapie ciblée

Les thérapies ciblées désignent des thérapies dirigées contre des cibles moléculaires présentes sur la cellule cancéreuse et supposées jouer un rôle dans sa transformation ou sa

Chapitre II : Aperçu bibliographique sur le cancer et les récepteurs tyrosine à activité kinase

prolifération néoplasique. Les cibles moléculaires concernées peuvent être des anomalies moléculaires responsables de la transformation néoplasiques ou des anomalies moléculaires contribuant à la progression tumorale. Une cellule devient cancéreuse suite à l'accumulation d'altération génétique (d'origine héréditaire ou environnementale). Ces altérations concernent des gènes codant des protéines de régulation de la croissance cellulaire. Ces gènes sont :

- soit des oncogènes, ce qui aboutit à une protéine hyperactive ou surexprimé.
- soit des gènes suppresseurs, ce qui aboutit à une protéine inactive ou absente.

Au niveau cellulaire, les protéines de régulation se fixent à des récepteurs membranaires aux niveaux de la membrane cytoplasmique : récepteur de tyrosines kinases. Cette liaison entraîne l'activation de seconds messagers puis la transduction du signal au niveau de cytoplasme et la repense au niveau du noyau.

Les inhibiteurs des récepteur de tyrosines kinases, en bloquant l'activité de ces récepteurs spécifiques aux cellules tumorales, bloquent la transduction du signal et donc la croissance tumorale.

3. Les récepteurs à activité tyrosine kinase (RTKs)

Les cellules cancéreuses proviennent d'un dérèglement des mécanismes de contrôle de l'organisme leur assurant une immortalité et un pouvoir de prolifération indéfini. Pour permettre leur prolifération, ces cellules tumorales ont besoin d'envoyer des signaux de croissance jusqu'au noyau intracellulaire afin de provoquer leur division cellulaire. De nombreuses protéines et substrats sont impliqués dans cette cascade d'événements suivant différentes voies de transduction. Ces mécanismes sont très complexes et font l'objet d'études approfondies dans de nombreux laboratoires de recherche.

Parmi les protéines de signalisation décrites, *les protéines kinases* et *les phosphatases* sont les plus impliquées. Les protéines kinases sont donc impliquées dans la prolifération cellulaire normale mais également dans la transformation maligne : une augmentation ou une altération de leur activité est responsable du développement tumoral de nombreux cancers.

Parmi ces protéines kinases, les récepteurs aux facteurs de croissance de l'épiderme EGFR

Chapitre II : Aperçu bibliographique sur le cancer et les récepteurs tyrosine à activité kinase

(Epidermal Growth Factor Receptor). De ce fait, des composés inhibant l'activité tyrosine kinase de ce récepteur est donc des composés potentiellement intéressants d'un point de vue thérapeutique, comme nouveaux agents anticancéreux dans le traitement de cancer [12].

3.1. Généralités sur les RTKs

Les récepteurs à activité tyrosine kinase sont des glycoprotéines présentant une organisation commune à savoir : un domaine extracellulaire portant le site de fixation d'un ligand polypeptidique, un unique segment transmembranaire et une portion cytoplasmique siège de l'activité tyrosine kinase et portant des sites d'interaction protéine-protéine. Les RTK possèdent une activité TK intrinsèque stimulée par la liaison d'un ligand. Cette activité enzymatique est localisée dans le cytoplasme et permet le transfert du phosphate γ de l'ATP vers l'hydroxyle des tyrosines des protéines cibles et/ou du récepteur lui-même. Ce processus est appelé autophosphorylation. Il peut aussi y avoir une trans-autophosphorylation des résidus tyrosine des récepteurs. Les RTK permettent la transmission d'un signal de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule et jouent ainsi un rôle important dans le contrôle de nombreux processus biologiques, tels que le cycle cellulaire, la migration cellulaire, le métabolisme, la prolifération et la différenciation cellulaire [13].

Ils sont classés en une vingtaine de familles (ou classes), présentées sur la figure 1, selon la structure de leurs domaines extracellulaire et intracellulaire. Parmi ces différentes familles, on distingue les récepteurs aux facteurs de croissance de l'épiderme (EGFR)

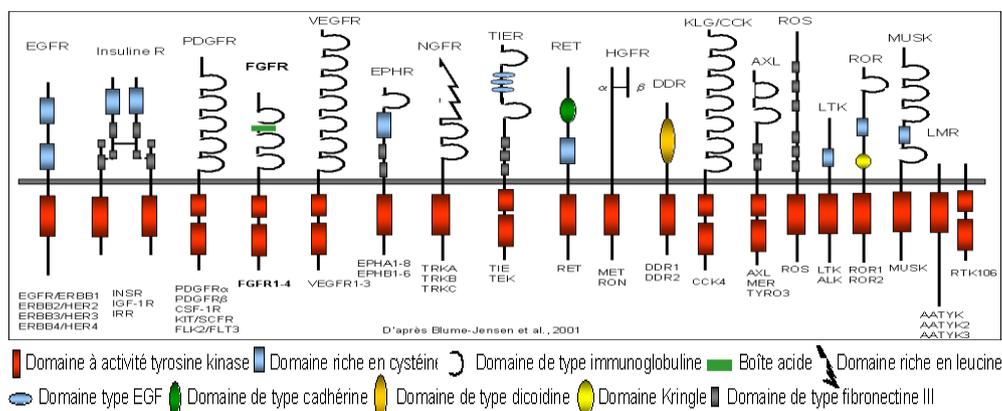


Figure 1. Classification des récepteurs à activité tyrosine kinase, répartis en 20 familles différentes.

3.2. Structure des RTKs

Schématiquement, les RTKs se caractérisent par une région extracellulaire comportant le site de fixation du ligand reliée par une unique région transmembranaire (TM) à une partie intracytoplasmique douée d'une activité enzymatique de phosphorylation sur des résidus tyrosine [14].

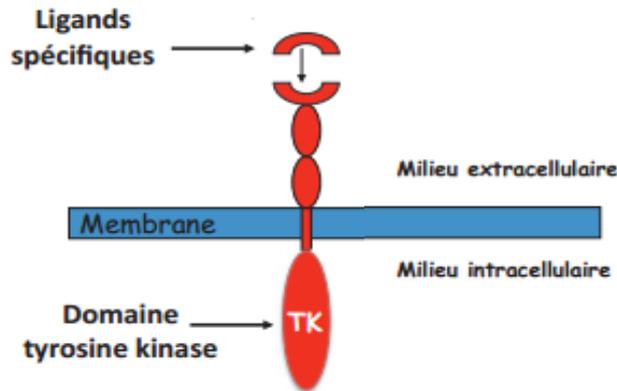


Figure 2. Structure générale des récepteurs à activité tyrosine kinase.

3.2.1. Le domaine extracellulaire

Le domaine extracellulaire des RTK, qui permet la fixation de ligands est très diversifié et très glycosylé. Ce domaine extracellulaire présente une variété d'éléments conservés tels que les domaines de type immunoglobuline (IgD), de type fibronectine III (FNIII), de type facteur de croissance épidermique (EGFD), riche en cystéine et riche en leucine. Ces différents domaines déterminent la spécificité de la liaison au ligand. En effet, la liaison du ligand au domaine extracellulaire provoque des changements conformationnels qui induisent et stabilisent la dimérisation du récepteur [15].

3.2.2. Le domaine transmembranaire

Le domaine transmembranaire est constitué d'un seul segment de 22 à 26 acides aminés, organisé en une seule hélice. Le domaine transmembranaire est caractérisé par une séquence hydrophobe dont la fonction est l'ancrage du récepteur à la membrane.

Chapitre II : Aperçu bibliographique sur le cancer et les récepteurs tyrosine à activité kinase

Des mutations ont été identifiées dans les domaines transmembranaires d'au moins deux familles de RTK, Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) et Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) aboutissant à une activation constitutive du récepteur par une dimérisation indépendante du ligand. Même si ce domaine ne joue pas un rôle dans l'activation du récepteur, il pourrait jouer un rôle au niveau de sa conformation et de la stabilisation des récepteurs dimériques [16].

3.2.3. Le domaine intracellulaire

Le domaine intracellulaire se compose d'une région juxta-membranaire suivie par le domaine catalytique tyrosine kinase et terminé par la région carboxy-terminale. Ces régions contiennent des sous-domaines régulateurs influençant négativement ou positivement la liaison du substrat et la phosphorylation, ainsi que les sous-domaines impliqués dans la dimérisation et/ou dans les changements structuraux pendant l'activation de la kinase après la liaison du ligand. La longueur et la séquence des domaines juxta-membranaire et carboxy-terminal varient suivant les RTK et contiennent des sites de phosphorylation tyrosine et sérine/thréonine. Ces sites peuvent être phosphorylés par le récepteur lui-même (autophosphorylation) ou par des protéines kinases [17].

3.3. Activation des RTKs

L'activation des RTKs est régulée suivant un processus commun. Les kinases possèdent une séquence appelée "boucle d'activation" dont le positionnement par rapport au site de fixation de l'ATP, conditionne l'activité du récepteur. La boucle d'activation doit être phosphorylée pour que la kinase soit active. Dans la conformation dite "ouverte", il y a fixation de l'ATP et transphosphorylation. Dans la conformation dite "fermée", la boucle masque le site de liaison de l'ATP, réduisant ainsi l'activité catalytique du récepteur. Ce mécanisme d'auto-inhibition, commun à de nombreuses kinases est fréquemment perturbé dans les cancers. La répression normale des domaines catalytiques est alors inhibée formant des protéines constitutivement actives. Considérant la complexité des cascades de transduction à l'intérieur d'une cellule avec les nombreuses connexions entre les différentes voies, il est clair que la dérégulation de l'activation d'un RTK peut avoir de graves conséquences sur les réponses biologiques finales [18].

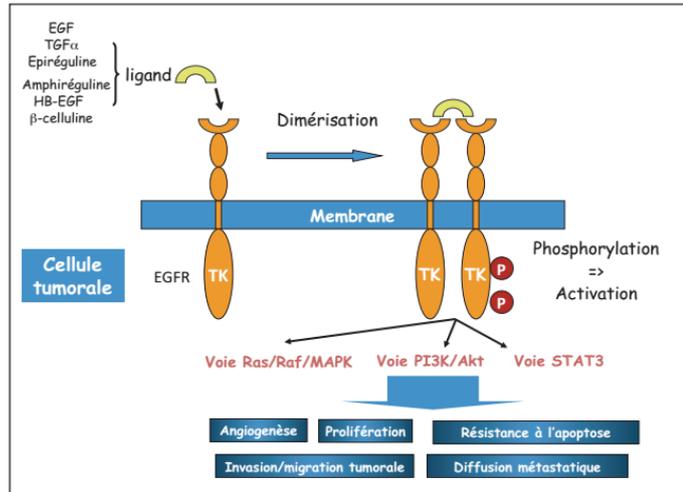


Figure 3. L'activation des récepteurs à activité tyrosine kinase.

3.4. La famille des récepteurs de facteur de croissance épidermique

La famille des EGFR, appelée aussi la famille des ErbB, se compose de quatre membres ErbB1 (EGFR), ErbB2, ErbB3 et ErbB4. Ce sont des protéines transmembranaires de type I dont la taille est comprise entre 170 kDa à 185 kDa. Elles transduisent les signaux extracellulaire en signaux intracellulaires grâce à leur organisation en trois principaux segments : un large segment extracellulaire qui contient un domaine de liaison au ligand et un domaine de dimèrisation, un segment transmembranaire et un large segment intracellulaire qui contient le domaine kinase et une queue carboxy-terminale pouvant lier des effecteurs cytoplasmiques (Figure 4) [19-20] .

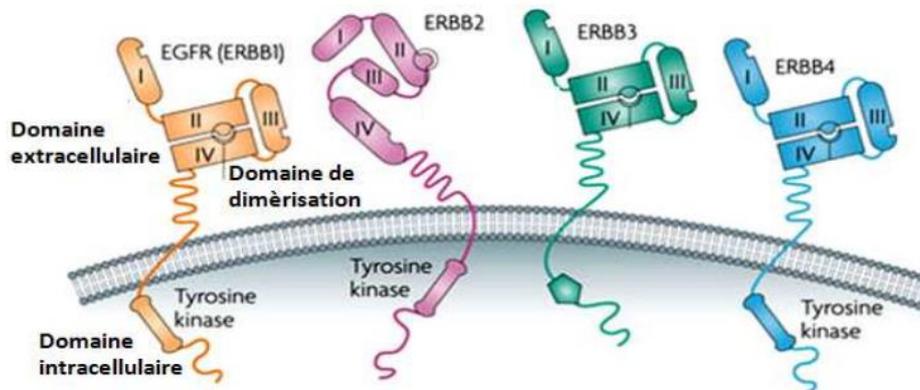


Figure 4. Les quatre membres de la famille EGFR (ErbB).

3.5. L'activation du récepteur EGFR (ErbB)

Chaque récepteur est composé de trois domaines fonctionnels l'extracellulaire responsable de l'interaction avec le ligand, un segment transmembranaire et un domaine intracellulaire qui catalyse une activité tyrosine kinase et contient des résidus permettant l'interaction avec d'autres molécules de signalisation.

ErbB1/3/4 existent en conformation fermée dans laquelle le domaine de dimérisation est caché. L'interaction avec le ligand induit leur ouverture en exposant le domaine de dimérisation. ErbB2 n'a pas de ligand connu, cependant celui-ci existe en conformation ouverte, il est de ce fait disponible pour la dimérisation en permanence. Cette dimérisation est requise pour l'activation fonctionnelle des ErbB [21].

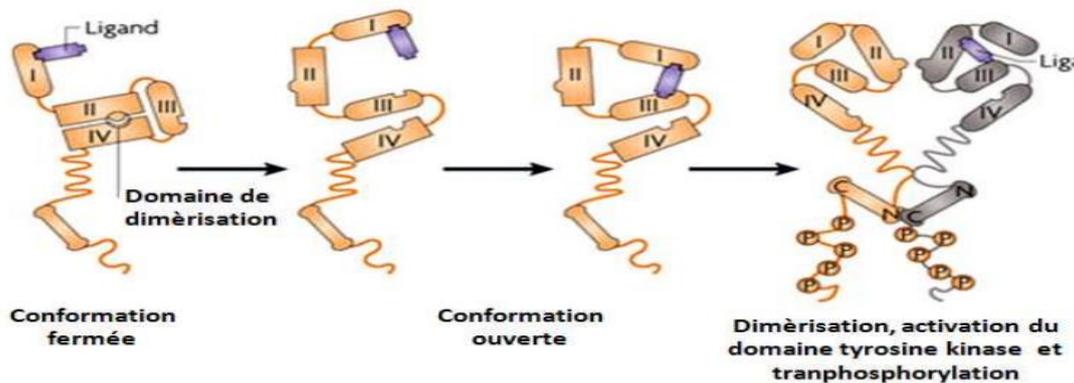


Figure 5. L'activation (dimérisation) des récepteurs EGFR (ErbB).

3.5.1. EGFR(ErbB1)

ErbB1 nommé communément EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) fut le premier récepteur à tyrosine kinase caractérisé [22.23], ainsi que l'un des premiers proto-oncogènes identifiés [24]. L'EGFR a été détecté dans le noyau de nombreuses lignées cellulaires où il peut fonctionner comme un facteur de transcription pour l'activation de gènes impliqués dans le processus de prolifération. Lin et al. (2001) ont montré qu'après la stimulation par l'EGF à la surface cellulaire, l'EGFR migre dans le noyau où il peut lier une séquence consensus riche en AT et augmenter ainsi la transcription de gènes par une région riche en proline. En utilisant

Chapitre II : Aperçu bibliographique sur le cancer et les récepteurs tyrosine à activité kinase

la technique d'immuno-précipitation de la chromatine, ils ont montré que l'EGFR est associé à la région promotrice du gène codant pour la cycline D1 (cycle cellulaire) in vivo, une protéine qui peut jouer un rôle clef dans la mitogenèse [25].

3.5.2. *ErbB2*

L'oncogène HER-2/neu code pour une protéine transmembranaire de 185 kDa, possédant une activité tyrosine kinase intrinsèque, la protéine HER-2. Ce récepteur, surexprimé dans de nombreux cancers tels que le cancer du sein, de la prostate, de l'endomètre, du côlon et du poumon, possède une homologie structurale de 82% avec l'EGFR, mais aucun ligand n'a été identifié à ce jour.⁸¹ Son activité intracellulaire est très importante et il a une grande affinité avec les autres récepteurs du groupe HER, en particulier avec l'EGFR.

Il joue le rôle de « co-récepteur » en se comportant comme un amplificateur de signaux de croissance cellulaire des récepteurs ErbB. L'amplification et la surexpression du gène sont mises en cause dans le développement du cancer. Elles entraînent une augmentation de la production d'ARNm qui multiplie le nombre de récepteurs ErbB-2 par dix. Un taux élevé de ces récepteurs provoque une progression plus agressive de la maladie et une durée de vie limitée du patient [26].

3.5.3. *ErbB3*

Le troisième membre de la famille HER est l'ErbB-3. Bien que ce récepteur possède un domaine tyrosine kinase fortement similaire aux autres membres HER, son activité kinase est très limitée (voire nulle) malgré sa stimulation par des ligands tels que les neuregulin (NRG). Cette protéine ErbB-3 est surexprimée dans les cancers du sein, de la prostate, de l'estomac et du côlon [27- 28].

3.5.4. *ErbB4*

Ce récepteur est surexprimé dans les cancers du sein et de l'ovaire et possède la particularité d'avoir de nombreux ce qui lui confère des différences lors du recrutement ou de l'interaction avec des seconds messagers du domaine intracellulaire [29].

3.6. Les ligands des récepteurs EGFR

Les récepteurs ErbB sont activés par la liaison d'une famille de ligands contenant un domaine EGF-like [30]. Douze ligands sont actuellement connus pour ces quatre récepteurs offrant un grand nombre de combinaisons possibles aboutissant ainsi à une grande diversité des voies de signalisation [31]. Les ligands des récepteurs ErbB peuvent être divisés en trois groupes (Tabl.1).

Tableau 1. Les ligands des récepteurs de la famille EGFR.

EGFR (ErbB1)	Erb2	Erb3	ErbB4
EGF	HB-EGF	NRG1	NRG1
TGF α	BTC	NRG2	NRG2
AR	EPR		NRG3
			NRG4

Le premier groupe comporte 3 ligands spécifiques de l'EGFR qui sont l'epidermal growth factor (EGF), le transforming growth factor α (TGF- α) et l'amphiréguline (AR). Le second groupe comporte la beta-celluline (BTC), l'heparin-binding epidermal growth factor (HB-EGF) et l'épiréguline (EPR), qui montrent une spécificité double en liant l'EGFR et ErbB-4. Le troisième groupe est composé des neurégulines (NRGs) et peut être sub-divisé en trois sous-groupes basés sur leur capacité à lier ErbB-3 et ErbB-4 (NRG-1 et NRG-2) ou seulement ErbB-4 (NRG-3 et NRG-4) [32]. On ne connaît pas de ligand se fixant au domaine extracellulaire du récepteur ErbB2. L'EGF est parmi les premiers facteurs de croissance à avoir été découvert. L'EGF a été initialement isolé des glandes sous-maxillaires des souris [33].

3.7. Les inhibiteurs des récepteurs EGFR

Depuis quelques années, la recherche d'inhibiteurs de récepteurs de facteurs de croissance à activité tyrosine kinase a connu un développement exponentiel. A l'heure actuelle un grand nombre de ces inhibiteurs ont été synthétisés et sont en études cliniques ou déjà sur le marché. Dans cette partie, nous allons passer en revue les différentes familles «chimiques» d'inhibiteurs du site ATP du domaine tyrosine kinase des récepteurs de facteur de croissance.

3.7.1. Le Gefitinib

Le gefitinib, connu aussi sous le nom de ZD1839 est une petite molécule dérivée des quinazolines, qui inhibe de façon réversible l'activité tyrosine kinase d'EGFR, par compétition avec le site de fixation de l'ATP au niveau intracellulaire [34]. Le ZD 1839 inhibe l'autophosphorylation et la transphosphorylation d'EGFR. Il a une action antiproliférative et proapoptotique, seul ou en association avec différents cytotoxiques.

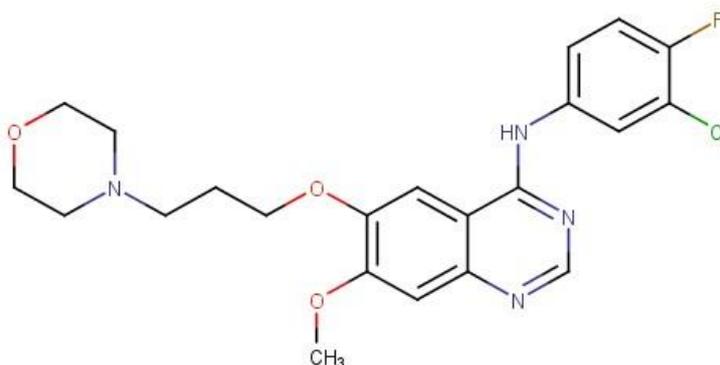


Figure 6. Structure de Gefitinib (ZD1839)

3.7.2. Lapatinib

Lapatinib (GW 572016) s'agit d'une petite molécule de la famille des 4-anilinoquinazolines, qui inhibe l'activité tyrosine kinase à la fois des récepteurs ErbB1 et ErbB2. Agissant au niveau de la tyrosine kinase, il peut agir que le récepteur extracellulaire soit actif ou non, et il pourrait agir sur plusieurs effecteurs intracellulaires [35].

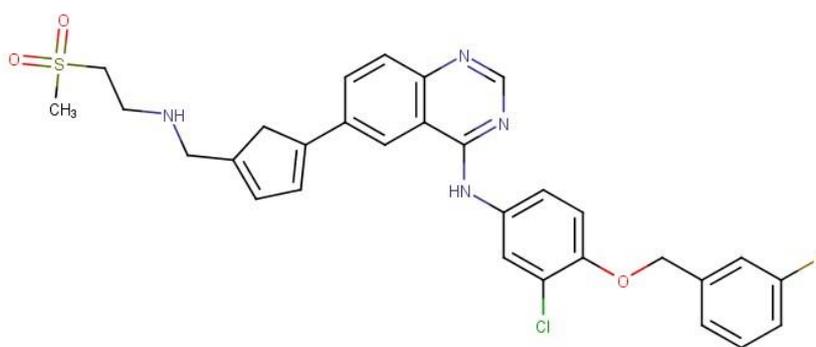


Figure 7. Structure de Lapatinib (GW 572016).

3.7.3. L'Erlotinib

L'Erlotinib (CP-358-774 et OSI-774) comme le Gefitinib est actif essentiellement chez les patients dont le cancer est porteur d'une mutation activatrice du gène EGFR. Tarceva® est une quinazoline orale, qui possède une activité inhibitrice TK réversible sur HER1. Des études précliniques ont montré qu'OSI-774 Tarceva® était un inhibiteur sélectif de l'autophosphorylation de l'activité tyrosine kinase des récepteurs à l'EGF et de la prolifération cellulaire [36]. Dans des modèles *in vitro* et de xénogreffes chez la souris. L'erlotinib bloque la croissance en phase G0/G1 du cycle cellulaire avec une accumulation de la protéine p27, inhibitrice de cycline, et une entrée des cellules tumorales en apoptose [36-37].

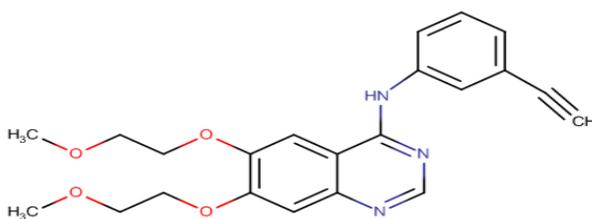


Figure 8. Structure de l'erlotinib (CP-358-774 et OSI-774)

3.7.4. L'afatinib

L'Afatinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase qui est une 4-anilinoquinazoline. Il est préparé avec le sel dimaleate. FDA approuvé le 12 juillet 2013 [38]. L'afatinib inhibe de façon irréversible les récepteurs de la famille ErbB, famille des récepteurs de facteurs de croissance épidermique (ErbB), eux-mêmes impliqués dans les mécanismes de signalisation intracellulaire contrôlant la croissance, la survie, l'adhésion, la migration ainsi que la différenciation de la cellule [39-40].

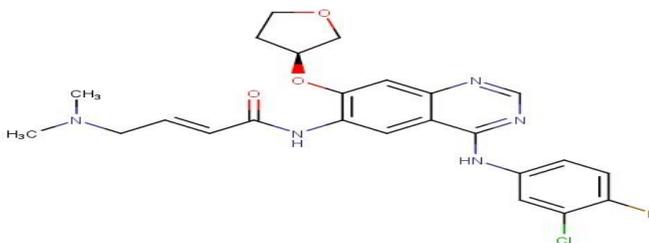


Figure 9. Structure de l'Afatinib

3.7.5. Le PKI166

Le PKI166 est un inhibiteur sélectif des EGFR avec une IC₅₀ de 1 nM sur EGFR purifié. Il montre aussi une grande sélectivité vis-à-vis des autres tyrosines kinases. La plus grande différence entre ce composé et les deux précédents est d'ordre structurelle : la structure de base du PKI166 est du type pyrrolo-pyrimidine alors que celles du gefitinib et de l'erlotinib est de type quinazoline (**Figure 10**) [41] .

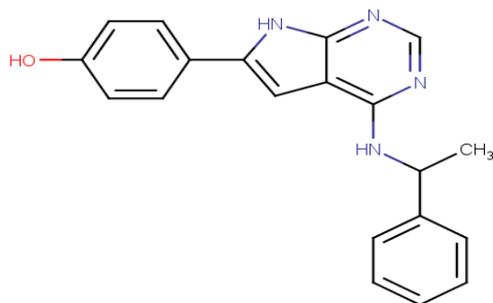


Figure 10. Structure du PKI166.

4. Conclusion

En conclusion, ce chapitre a pour but au ciblage thérapeutique des RTKs dans les cancers. Dans ce cadre nous avons clarifié que les protéines kinases sont des cibles de choix dans les thérapies actuelles, notamment en cancérologie et nous nous sommes, plus particulièrement intéressés aux récepteurs membranaires EGFR qui s'est révélé être des intermédiaires surexprimés dans le processus tumoral.

Ainsi que les inhibiteurs touchent une grande partie des récepteurs EGFR notamment Lapatinib, Afatinib, et Erlotinib...etc.

Références Bibliographique

- [1] Yoshizawa, Akihiko, et al. "Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases." *Modern pathology* 24.5 (2011): 653-664.
- [2] Delaney, Geoff, et al. "The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines." *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 104.6 (2005): 1129-1137.
- [3] Waks, Adrienne G., and Eric P. Winer. "Breast cancer treatment: a review." *Jama* 321.3 (2019): 288-300.
- [4] Desjardins, Sylvie. "Analyse de gènes candidats au cancer du sein impliqués dans les interactions avec BRCA1 et BRCA2." (2010).Thèse de doctorat en Physiologie-Endocrinologie, L'université Laval, Québec, Canada.
- [5] OMS, *Le cancer dans le monde*. IARC : Press Lyon, (2005).
- [6] https://www.chu-nantes.fr/medias/fichier/brochurenem2_2152009_1243866262753.pdf
LEXIQUE
- [7] Stéphane PUYO, thèse de doctorat. Recherche d'alternatives thérapeutiques aux taxanes dans les cancers de la prostate de hauts grades : Identification d'une signature prédictive de la réponse à l'oxaliplatine. Université Victor Segalen Bordeaux 2, (2011).
- [8] <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-peau/quest-ce-quun-cancer-peau#>
- [9] https://www.maxisciences.com/cancer-de-la-peau/cancer-de-la-peau-symptomes-traitement-definition-causes-comment-le-detecter_art35175.html
- [10] Conception, synthèse et évaluation pharmacologique à visée anticancéreuse le 10 juillet 2014 par Séverine RAVEZ .
- [11] Thèse Simulation du pouvoir antioxydant de deux anticancéreux de la famille des antimétabolites.
- [12] Ubersax, Jeffrey A., and James E. Ferrell Jr. "Mechanisms of specificity in protein phosphorylation." *Nature reviews Molecular cell biology* 8.7 (2007): 530-541.
- [13] Ullrich and Schlessinger, 1990; Zwick et al., 2002 - http://thesesups.ups-tlse.fr/213/1/Sampaio_Carla.pdf. Thèse rôle de Gabi dans l'interconnection entre les

Chapitre II : Aperçu bibliographique sur le cancer et les récepteurs tyrosine à activité kinase

- voies Ras /MAPK et PI3K en aval du récepteur de l'EGF présentée et soutenue par Carla SAMPALO le «31 mars 2008
- [14] Hunter, Tony. "Tyrosine phosphorylation: thirty years and counting." *Current opinion in cell biology* 21.2 (2009): 140-146.
- [15] Heldin, Carl-Henrik. "Dimerization of cell surface receptors in signal transduction." *Cell* 80.2(1995):213223.http://thesesups.upstlse.fr/213/1/Sampaio_Carla.pdf.Thèse rôle de Gabi dans l'interconnection entre les voies Ras /MAPK et PI3K en aval du récepteur de l'EGF présentée et soutenue par Carla SAMPALO le «31 mars 2008
- [16] Sternberg, M. J., and Gullick, W. J. (1989). Neu receptor dimerization. *Nature* 339, 587. Webster, M. K., and Donoghue, D. J. (1996). Constitutive activation of fibroblast growth factor receptor 3 by the transmembrane domain point mutation found in achondroplasia. *Embo J* 15, 520-527. Thèse rôle de Gabi dans l'interconnection entre les voies Ras /MAPK et PI3K en aval du récepteur de l'EGF présentée et soutenue par Carla SAMPALO le «31 mars 2008
- [17] Hubbard, S. R. (2002). Autoinhibitory mechanisms in receptor tyrosine kinases. *Front Biosci* 7, d330-340 - http://thesesups.ups-tlse.fr/213/1/Sampaio_Carla.pdf - Thèse rôle de Gabi dans l'interconnection entre les voies Ras /MAPK et PI3K en aval du récepteur de l'EGF présentée et soutenue par Carla SAMPALO le «31 mars 2008
- [18] Paul, Manash K., and Anup K. Mukhopadhyay. "Tyrosine kinase—role and significance in cancer." *International* .
- [19] Lemmon, Mark A., and Joseph Schlessinger. "Cell signaling by receptor tyrosine kinases." *Cell* 141.7 (2010): 1117-1134.
- [20] Schlessinger, Joseph. "Cell signaling by receptor tyrosine kinases." *Cell* 103.2 (2000): 211-225.
- [21] Roskoski Jr, Robert. "The ErbB/HER receptor protein-tyrosine kinases and cancer." *Biochemical and biophysical research communications* 319.1 (2004): 1-11.
- [22] Hubert P. [Growth factors of the EGF family and their receptors]. *Bull Cancer*. 2007;94(7 Suppl):F137-45 Thèses : Fonctionnalité de la signalisation en aval des récepteurs HER de Docteur de l'université Henri Poincaré le 20 juin 2011 page 15 .

Chapitre II : Aperçu bibliographique sur le cancer et les récepteurs tyrosine à activité kinase

- [23] Singh AB, Harris RC. Autocrine, paracrine and juxtacrine signaling by EGFR ligands. *Cell Signal*. 2005 Oct;17(10):1183-93 Thèses : Fonctionnalité de la signalisation en aval des récepteurs HER de Docteur de l'université Henri Poincaré le 20 juin 2011 page 15.
- [24] Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2004 May;4(5):361-70 Thèses : Fonctionnalité de la signalisation en aval des récepteurs HER de Docteur de l'université Henri Poincaré le 20 juin 2011 page 15
- [25] Fickova, (2002).; Lin et al., (2001).; Wong and Chang, (2001).
Thèse rôle de Gabi dans l'interconnection entre les voies Ras /MAPK et PI3K en aval du récepteur de l'EGF présentée et soutenue par Carla SAMPALO le «31 mars 2008
- [26] Lamy, Pierre-Jean. "HER-2 et Trastuzumab: un nouveau paradigme biologique et thérapeutique dans le cancer du sein." *Médecine nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique* 26(2002):46-50. Thèse Conception, synthèse et évaluation pharmacologique de nouveaux dérivés quinazoliniques à activité anticancéreuse potentielle , <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00423898/document> .
- [27] Roskoski Jr, Robert. "The ErbB/HER receptor protein-tyrosine kinases and cancer." *Biochemical and biophysical research communications* 319.1 (2004): 1-11. Thèse Conception, synthèse et évaluation pharmacologique de nouveaux dérivés quinazoliniques à activité anticancéreuse potentielle , <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00423898/document> .
- [28] Citri A. & al., The deaf and the dumb : the biology of ErbB-2 and ErbB-3. *Exp. Cell Res.*, 284, (2003): 54-65. Thèse Conception, synthèse et évaluation pharmacologique de nouveaux dérivés quinazoliniques à activité anticancéreuse potentielle , <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00423898/document> .
- [29] Wells A., The epidermal growth factor receptor (EGFR) - a new target in cancer therapy. *Signal : The journal of EGFR-targeted cancer therapy*, 2, (2001) 4-11. Thèse Conception, synthèse et évaluation pharmacologique de nouveaux dérivés quinazoliniques à activité anticancéreuse potentielle , <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00423898/document> .

Chapitre II : Aperçu bibliographique sur le cancer et les récepteurs tyrosine à activité kinase

- [30] Holbro and Hynes, (2004), http://thesesups.ups-tlse.fr/213/1/Sampaio_Carla.pdf- Thèse rôle de Gabi dans l'interconnection entre les voies Ras /MAPK et PI3K en aval du récepteur de l'EGF présentée et soutenue par Carla SAMPALO le «31 mars 2008
- [31] Gullick, (2001) http://thesesups.ups-tlse.fr/213/1/Sampaio_Carla.pdf Thèse rôle de Gabi dans l'interconnection entre les voies Ras /MAPK et PI3K en aval du récepteur de l'EGF présentée et soutenue par Carla SAMPALO le «31 mars 2008
- [32] Carraway et al., (1997); Harari et al., (1999); Normanno et al., 2006; Zhang et al., (1997). http://thesesups.ups-tlse.fr/213/1/Sampaio_Carla.pdf - Thèse rôle de Gabi dans l'interconnection entre les voies Ras /MAPK et PI3K en aval du récepteur de l'EGF présentée et soutenue par Carla SAMPALO le «31 mars 2008
- [33] Cohen, (1962), http://thesesups.ups-tlse.fr/213/1/Sampaio_Carla.pdf - Thèse rôle de Gabi dans l'interconnection entre les voies Ras /MAPK et PI3K en aval du récepteur de l'EGF présentée et soutenue par Carla SAMPALO le «31 mars 2008
- [34] Baselga, José, and Steven D. Averbuch. "ZD1839 ('Iressa') 1, 2 as an anticancer agent." *Drugs* 60.1 (2000): 33-40. Thèse Les Inhibiteurs de tyrosine kinase Donnees de la litterature PAR Mlle Hajar BAABBOU Née le 06 Janvier 1985 à Meknès .
- [35] Dreyer, C., E. Raymond, and S. Faivre. "Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides." *La Revue de médecine interne* 30.5 (2009): 416-424. Thèse Les Inhibiteurs de tyrosine kinase Donnees de la litterature PAR Mlle Hajar BAABBOU Née le 06 Janvier 1985 à Meknès .
- [36] Ciardiello, Fortunato, and Giampaolo Tortora. "A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor." *Clinical Cancer Research* 7.10 (2001): 2958-2970.-Thèse Les Inhibiteurs de tyrosine kinase Donnees de la litterature PAR Mlle Hajar BAABBOU Née le 06 Janvier 1985 à Meknès .
- [37] Slichenmyer, William J., and David W. Fry. "Anticancer therapy targeting the erbB family of receptor tyrosine kinases." *Seminars in oncology*. Vol. 28. WB Saunders, 2001. 67-79.-Thèse Les Inhibiteurs de tyrosine kinase Donnees de la litterature PAR Mlle Hajar BAABBOU Née le 06 Janvier 1985 à Meknès .
- [38] Sequist, L. V.; Yang, J. C.-H.; Yamamoto, N.; O'Byrne, K.; Hirsh, V.; Mok, T.; Geater,
- [39] Minkovsky, Natalie, and Alan Berezov. "BIBW-2992, a dual receptor tyrosine kinase inhibitor for the treatment of solid tumors." *Current opinion in investigational drugs*

Chapitre II : Aperçu bibliographique sur le cancer et les récepteurs tyrosine à activité kinase

(London, England: 2000) 9.12(2008):1336-1346.(PMID 19037840, résumé [archive]). - <https://fr.wikipedia.org/wiki/Afatinib>.

[40] Hickish T, Whitley D, Lin N et al. Use of BIBW 2992, a novel irreversible EGFR/HER1 and HER2 tyrosine kinase inhibitor to treat patients with HER2-positive metastatic breast cancer after failure of treatment with trastuzumab [archive], Cancer Research, vol. 69, Suppl 3(2009), p. 5060-5060 - <https://fr.wikipedia.org/wiki/Afatinib> .

[41] Smith, John K., Naila M. Mamoon, and Roy J. Duhé. "Emerging roles of targeted small molecule protein-tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy." Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics 14.4-5 (2003): 175-225.

Thèse Synthèse de composés possédant un motif de type oxindole, inhibiteurs potentiels du récepteur de facteur de croissance de fibroblastes (FGFR1) <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00683658/document>.



Chapitre III :

Matériels et Méthodes

1. Introduction

Le docking moléculaire, est un sujet d'étude fondamentale et appliquées, notamment dans le milieu de la recherche pharmaceutique. Pour cela différentes méthodes et algorithmes ont été mise au point pour l'élaboration de cette technique

Le rôle principal de cette technique est étudié puis prédire les interactions probables entre des ligands (substrat, activateur ou inhibiteur) et les acides aminés composant la structure de récepteur (protéine). Le docking moléculaire se déroule plusieurs étapes :

- Préparation des ligands
- Préparation de l'enzyme
- Positionner le ligand dans le site actif choisi de la protéine.
- Évaluation des interactions énergétiques potentielles entre le ligand et la protéine.

2. Protocole générale

Notre étude portera sur l'interaction entre le site actif de l'enzyme (1M17) et les inhibiteurs pour former un complexe stable est réalisée à l'aide du logiciel "MOE Molecular Operating Environment (MOE)"[1]. Alors nous avons, schématisé un protocole générale de docking moléculaire voir la (**Figure1**).

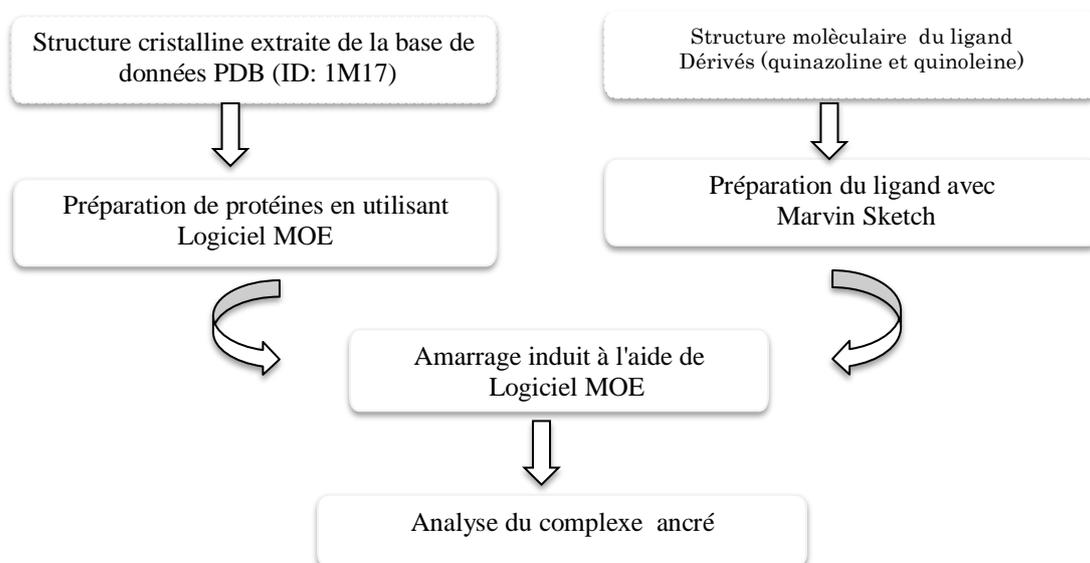


Figure 1 : Protocole générale de docking moléculaire

2.1. Matériels

2.1.1. Ordinateur

Dans cette étude, nous avons utilisé un micro-ordinateur ayant un Processeur Intel® Core™ i5 et une mémoire vive de 4 Go, sous le système d'exploitation Windows 7. 32 bits version 2010.

2.1.2. Logiciel utilisé

- *MOE (Molecular Operating Environment)*

MOE est un package, c'est-à-dire un ensemble de plusieurs logiciels destinés à la découverte et à la conception assistée par ordinateur de molécules biologiquement actives. Celui-ci permet d'effectuer plusieurs tâches pendant un temps très réduit. Il permet de dessiner les molécules, de les minimiser pour avoir les meilleures conformations de ces molécules. Il permet également de docker plusieurs ligands rassemblés dans une base de données dans le site actif d'une protéine de manière successive. MOE présente une forme de docking flexible dans lequel le récepteur et le ligand change de conformation et s'adaptent à l'environnement [1].

- *Marvin Sketch*

Un éditeur chimique complet pour rendre la science accessible sur toutes les plateformes. La suite Marvin est une boîte à outils de bureau chimiquement intelligente conçue pour vous aider à dessiner, éditer, publier, rendre, importer et exporter vos structures chimiques et vous permettre de convertir entre différents formats de fichiers chimiques et graphiques. Il est gratuit pour un usage individuel, académique et non commercial [2].

2.2. Méthodes

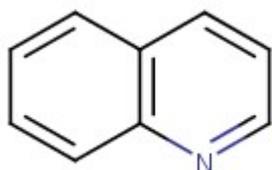
2.2.1. Préparation des molécules

Les inhibiteurs utilisés dans notre travail sont des dérivés de quinazoline et quinoléine (Figure 2), qui sont sélectionnés parmi 5 séries [3-7], avec un ensemble de 213 molécules qui sont dessinés en utilisant le logiciel Marvin Sketch, ils sont enregistrés sous forme MDL.

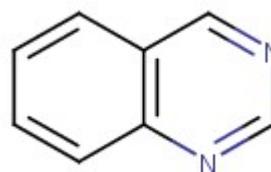
Chapitre III : Matériels et Méthodes

Nous avons utilisé le logiciel MOE pour l'optimisation des ligands par la méthode semi-empirique AM1 [8] .

Les structures 2D des 213 inhibiteurs sont représentées dans l'Annexe °N 01



Quinoline



Quinazoline

Figure 2 : Les structures de base de la quinazoline et quinoléine

2.2.2. Préparation de récepteur

2.2.2.1. Choix d'une structure cristallographique

Dans notre étude nous avons choisi un récepteur du facteur de croissance épidermique complexé avec l'inhibiteur l'erlotinib (**Figure 3**), qui a été tirés de la base de donnée PDB (Protein Data Bank) est identifiée par le code **ID : 1M17 (Figure3)**. Il s'agit d'une structure correctement définie avec une bonne résolution 2,6 Å [9-10]. Cette structure est équipée d'un volet ouvert recouvrant le site actif. Ceci est favorable pour une étude d'ancrage de ligand au sein des cavités de la macromolécule.

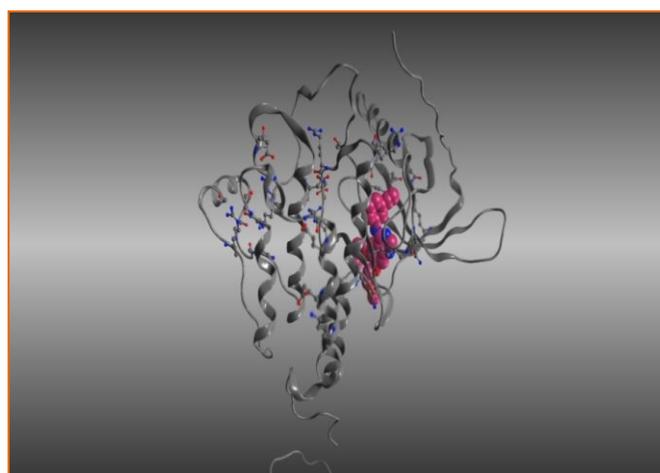


Figure 3 : La structure 3D de l'enzyme (ID :1M17) non simplifié.

Chapitre III : Matériels et Méthodes

La structure chimique du ligand co-cristallisé (Erlotinib) avec le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) est donnée dans la figure suivante (**Figure 4**) .

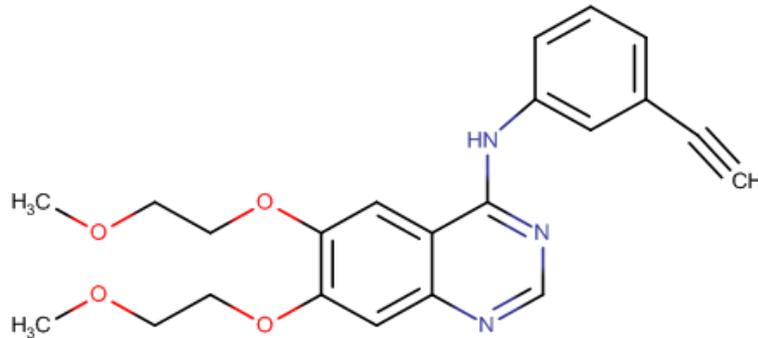


Figure 4 : Structure de l'inhibiteur Erlotinib.

La préparation de récepteur pour l'amarrage s'effectue comme suit :

- les molécules d'eau, les cofacteurs, et les ions ont été exclus ;
- les états de protonation (les ligands et la protéine) ont été placés au pH physiologique ;
- les ligands ont été placés pour être flexible ;
- et l'enzyme a été préparée comme corps rigide par le logiciel MOE.

Par l'élimination des molécules d'eau, nous permet d'obtenir un modèle simplifié de l'enzyme (**Figure5**). Notre étude est basée sur la simplification d'enzyme comme une étape clé et essentielle pour accélérer et simplifier les calculs. Avec l'effet réducteur de la modélisation moléculaire, le modèle des enzymes est simplifié.

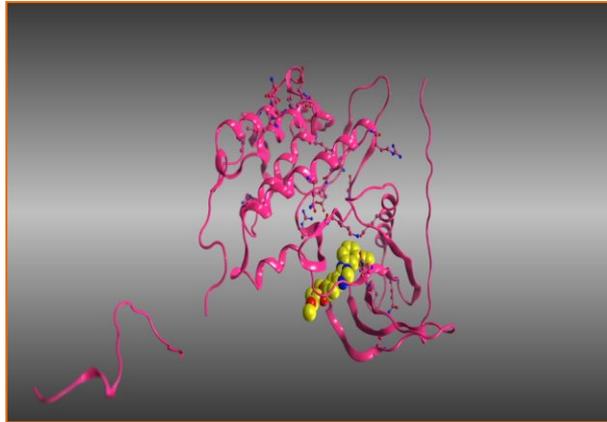


Figure 5 : l'EGFR (1M17) simplifié.

2.2.2.2. *La résolution*

La résolution en angström de la protéine est une des données reflétant la qualité des structures ayant permis de construire le modèle cristallographique. Généralement, la résolution est limitée par la manière dont les cristaux diffractent, le temps nécessaire pour collecter des données de meilleures résolutions, la dynamique de la protéine, la qualité de l'appareillage et la température du système. Une résolution proche de 1 Å permet de distinguer tous les atomes y compris les hydrogènes. Une résolution de l'ordre de 6 Å permet seulement de distinguer que des structures de types «hélice α » ou «feuille β » [11].

3. Conclusion

Dans ce chapitre nous a éclairés le processus de docking pour progresser dans la compréhension des mécanismes d'interactions moléculaires et pour le développement d'outils prédictifs dans le domaine de médecine. Dans ce cadre Nous avons présenté l'ordinateur, les logiciels et les différentes étapes de préparation du récepteur et les molécules que nous avons choisis.

Références bibliographique

- [1] Molecular Operating Environment (MOE), 2015.10 ; Chemical Computing Group Inc., 1010 Sherbooke St. West, Suite #910, Montreal, QC, Canada, H3A 2R7, 2015.
- [2] <https://chemaxon.com/products/marvin>
- [3] Wissner, Allan, et al. "4-Anilino-6, 7-dialkoxyquinoline-3-carbonitrile inhibitors of epidermal growth factor receptor kinase and their bioisosteric relationship to the 4-anilino-6,7-dialkoxyquinazoline inhibitors." *Journal of medicinal chemistry* 43.17 (2000) 3244-3256.
- [4] Tsou, Hwei-Ru, et al. "6-Substituted-4-(3-bromophenylamino) quinazolines as putative irreversible inhibitors of the epidermal growth factor receptor (EGFR) and human epidermal growth factor receptor (HER-2) tyrosine kinases with enhanced antitumor activity." *Journal of medicinal chemistry* 44.17 (2001) 2719-2734.
- [5] Wissner, Allan, et al. "Syntheses and EGFR and HER-2 kinase inhibitory activities of 4-anilinoquinoline-3-carbonitriles: analogues of three important 4-anilinoquinazolines currently undergoing clinical evaluation as therapeutic antitumor agents." *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 12.20 (2002) 2893-2897.
- [6] Wissner, Allan, et al. "Synthesis and structure activity relationships of 6, 7-disubstituted 4-anilinoquinoline-3-carbonitriles. The design of an orally active, irreversible inhibitor of the tyrosine kinase activity of the epidermal growth factor receptor (EGFR) and the human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2)." *Journal of medicinal chemistry* 46.1 (2003) 49-63.
- [7] Tsou, Hwei-Ru, et al. "Optimization of 6,7-disubstituted-4-(arylamino) quinoline-3-carbonitriles as orally active, irreversible inhibitors of human epidermal growth factor receptor-2 kinase activity." *Journal of medicinal chemistry* 48.4 (2005) 1107-1131.
- [8] méthode de calcul de chimie quantique développée par M. Dewar en 1985
- [9] <http://kinemage.biochem.duke.edu/software/reduce.php>
- [10] Word, J.M.; Lovell, S.C.; Richardson, J.S.; Richardson, D.C. Asparagine and glutamine: using hydrogen atom contacts in the choice of sidechain amide orientation *J. Mol. Biol.*, 285, (1999) ,1733-1745 .
- [11] Thèse de Stratégies de docking-scoring assistées par analyse de données. Application au criblage virtuel des cibles thérapeutiques COX-2 et PPAR gamma par Alban Arrault

de l'université d'Orléans

Chapitre VI :

Résultats et Discussion

1. Introduction

Les interactions protéine-ligand jouent un rôle clé dans l'organisation de systèmes biologiques. Ceci ouvre la voie à la prédiction de leur structure 3D constituée aujourd'hui un enjeu majeur pour l'industrie pharmaceutique dont l'intérêt réside dans la création de nouveaux médicaments [1]. Cependant, les outils informatiques ont pris place pour traiter le flot de données produites et optimiser ses avancées. Le docking moléculaire est l'une des méthodes *in silico* les plus récentes. Le docking moléculaire a pour but de maîtriser les interactions faites entre un ligand et un récepteur afin de former un complexe protéine-ligand par étude l'ensemble des mécanismes et interactions intervenant lors de la formation de complexes moléculaires, en balayant les orientations dans l'espace et les conformations favorables pour cette fixation ligand - récepteur [2].

Le docking comprend essentiellement deux sections complémentaires : le docking et le scoring.

- La première section (le docking) est l'étape de sélection, consistant à placer le ligand dans le site actif de la protéine et à échantillonner les conformations, positions et orientations (poses) possibles, en ne retenant que celles qui représentent les modes d'interactions les plus favorables [3].

- La deuxième section (le scoring) utilisées pour estimer la puissance d'interaction et l'affinité de liaison entre deux molécules après avoir été passées par l'étape de docking. C'est l'étape de classement, qui consiste à évaluer l'affinité entre le ligand et la protéine et de donner un score aux poses obtenues lors de la phase de docking. Ce score permettra de retenir la meilleure pose parmi toutes celles proposée. Le meilleur résultat pour le docking et le complexe protéine-ligand avec la plus faible énergie [4].

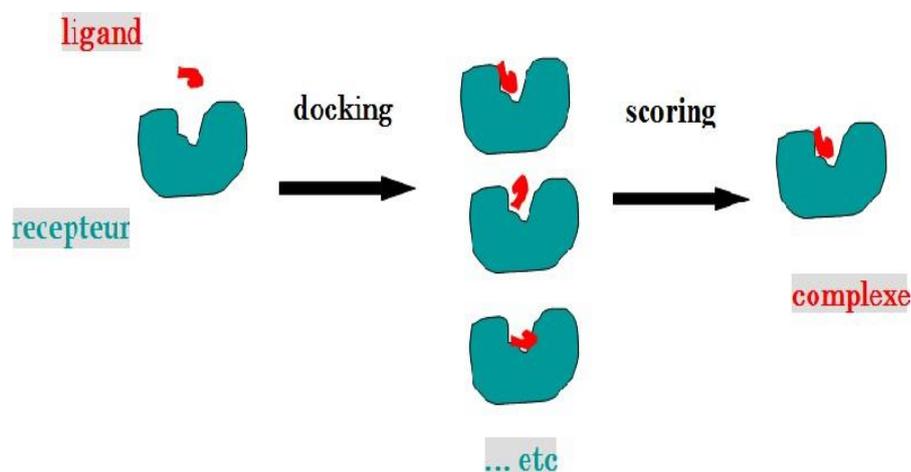


Figure.1 : Principe général de docking moléculaire.

Chapitre VI :Résultats et Discussion

Dans ce cadre nous avons réalisé une étude des interactions entre l'enzyme 1M17 et les dérivés de quinazoline et quinoléine par l'utilisation de logiciel MOE [5].

Dans notre étude nous avons téléchargé la structure de la protéine EGFR (Eepidermal Growth factor Receptor) (**Figure 2**) disponible dans la PDB (**ID : 1M17**) [6], co-cristallisée avec l'inhibiteur Erlotinib de la formule ([6,7-bis (2-methoxy ethoxy) quinazoline-4-yl]-(3-ethynylphenyl) amine : C₂₂ H₂₃ N₃ O₄) par l'utilisation de logiciel MOE [5].

Au cours de docking moléculaire les inhibiteurs sera orienté vers le site actif qui contient Erlotinib. Le «scoring» des poses est obtenue après 30 tours de recherche. Ce résultat permet de classer les meilleures poses en se basant sur leurs énergies d'interactions obtenues par le «E score». Le RMSD est un autre facteur peut générer d'une recherche conformationnelle puisse explorer l'espace conformationnelle possible, de façon efficace et exhaustive.

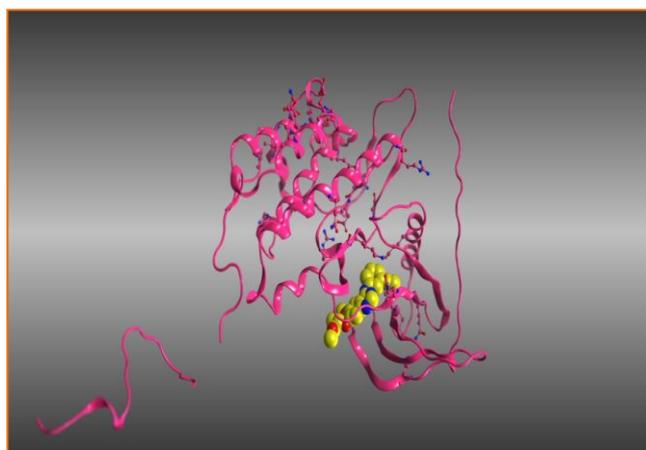


Figure 2 : La structure 3D de l'EGFR (1M17) non simplifié.

2. Résultats énergétiques de docking moléculaire

2.1 Les énergie d'interactions des inhibiteurs

Résultats du Docking moléculaire les dérivés de quinazoline et quinoléine sont reportés dans le (Tableau1) qui présente l'énergie d'interaction entre le ligand et la protéine qui présente l'énergie d'interaction entre le ligand et la protéine Ces 213 ligands représentent, du point de vue énergétique, une bonne affinité avec les résidus du site actif (**Tableau 1**).

Chapitre VI :Résultats et Discussion

Les valeurs des S-score, RMSD et les IC₅₀ obtenus par le logiciel MOE sont reportées dans le tableau suivant :

Tableau 1 : Résultats énergétiques de docking moléculaire.

N° Des ligands	Code	S-score (kcal mol)	RMSD (Å)	E_conf	IC ₅₀ (µM)	
					HER-2	EGFR
L1	S1-1	-7,4508	0,8944	6,1892	/	81.3
L2	S1-2	-7,4176	1,5582	-3,9418	/	0.42
L3	S1-3	-7,5388	1,8666	4,5253	/	0.98
L4	S1-4	-6,7590	1,2115	2,9998	/	0.19 ^e
L5	S1-5	-6,9461	1,0248	-0,1226	/	0.18
L6	S1-6	-7,1615	1,3604	36,7110	/	1.45
L7	S1-7	-7,5466	0,9891	14,4365	/	50.49
L8	S1-8	-7,0110	1,3338	3,0513	/	0.74
L9	S1-9	-6,9668	2,8274	10,3364	/	14.18
L10	S1-10	-6,6151	1,7224	8,5106	/	47.94
L11	S1-11	-7,5050	1,1405	3,9921	/	7.38
L12	S1-12	-6,9167	1,0974	-24,3712	/	0.82
L13	S1-13	-7,2431	1,8023	1,6654	/	0.85
L14	S1-14	-7,4505	1,9014	27,6602	/	0.87
L15	S1-15	-6,9046	1,4118	12,1856	/	0.54
L16	S1-16	-6,7861	1,0256	21,1045	/	13.85
L17	S1-17	-7,1164	0,9982	-13,3380	/	6.36
L18	S1-18	-6,8981	1,9323	-0,3736	/	2.73
L19	S1-19	-7,2867	1,5370	-25,9740	/	7.69
L20	S1-20	-7,1928	2,0137	3,2978	/	1.79
L21	S1-21	-7,2589	1,6930	3,8889	/	9.04
L22	S1-22	-7,2593	2,0710	6,6836	/	3.15
L23	S1-23	-7,2581	1,1271	4,7830	/	17.02
L24	S1-24	-7,2468	1,2291	2,3864	/	0.76
L25	S1-25	-7,3190	1,7607	14,5326	/	1.48
L26	S1-26	-6,8202	2,7826	24,1397	/	>91.2
L27	S1-27	-7,2441	1,3649	4,8029	/	0.23
L28	S1-28	-7,1652	0,8186	12,0868	/	0.36
L29	S1-29	-7,2191	2,0546	19,2319	/	62.32
L30	S1-30	-6,9397	2,0822	3,6999	/	6.65
L31	S1-31	-7,0085	1,9685	25,2939	/	4.18
L32	S1-32	-7,0831	2,2414	9,8244	/	0.16
L33	S1-33	-7,6095	2,1287	12,4444	/	0.84
L34	S1-34	-6,9860	1,8156	9,2256	/	0.62
L35	S1-35	-7,6172	1,7118	7,2639	/	2.21
L36	S1-36	-6,8563	1,2447	-55,9752	/	69.40
L37	S1-37	-7,1159	1,5530	-2,8677	/	21.19
L38	S1-38	-7,3525	1,8751	0,3934	/	33.02
L39	S1-39	-6,8454	1,7469	17,6203	/	>104.7

Chapitre VI :Résultats et Discussion

L40	S1-40	-7,0952	2,1670	20,9565	/	>102.2
L41	S1-41	-6,8858	1,6870	5,0709	/	3.37
L42	S1-42	-6,8369	1,4671	-20,4213	/	34.22
L43	S1-43	-7,0350	1,2067	-25,4197	/	15.17
L44	S1-44	-6,3173	2,0705	-21,8824	/	0.35
L45	S1-45	-7,8587	1,6083	3,5005	/	6.75
L46	S1-46	-7,7995	1,9144	25,8420	/	1.10
L47	S1-47	-6,5525	3,9755	2,0606	/	6.79
L48	S1-48	-7,2103	1,2437	21,2344	/	5.15
L49	S1-49	-6,7648	2,3131	-19,5502	/	70.84
L50	S1-50	-6,7400	1,6401	12,0050	/	0.07 ^f
L51	S1-51	-6,7055	2,0225	-18,2294	/	88.29
L52	S2-1	-7,1440	1,0689	-92,9265	0.378	0.008
L53	S2-2	-6,6770	1,0965	-92,4568	0.114	0.002
L54	S2-3	-7,2134	1,4325	-4,8874	0.014	0.006
L55	S2-4	-7,4389	1,4393	-99,5359	0.038	0.012
L56	S2-5	-7,9973	1,2490	-70,8566	0.177	0.062
L57	S2-6	-7,5733	0,9847	-101,9632	0.113	0.085
L58	S2-7	-7,8727	0,9283	-133,3110	0.162	0.097
L59	S2-8	-7,3145	0,9265	-0,0482	0.085	0.071
L60	S2-9	-7,6133	1,4052	-75,5920	0.073	0.057
L61	S2-10	-7,4401	1,6722	-44,7285	0.053	0.020
L62	S2-11	-8,5003	1,5982	-53,8808	0.124	0.095
L63	S2-12	-8,1399	1,6835	-61,5131	0.117	0.065
L64	S2-13	-7,7293	2,2325	-31,4304	0.183	0.065
L65	S2-14	-7,1080	1,6025	-87,1178	0.033	0.009
L66	S2-15	-7,6885	1,6571	-74,3309	0.116	0.065
L67	S2-16	-7,3657	2,2333	-12,1730	0.122	0.059
L68	S2-17	-7,4399	1,3895	-4,1685	0.016	0.002
L69	S2-18	-7,2418	1,6468	-79,5766	0.301	0.011
L70	S2-19	-7,5373	2,9202	-101,5784	1.164	0.073
L71	S2-20	-8,0429	1,9906	-77,7730	1.428	0.090
L72	S2-21	-7,5747	2,3403	-0,6056	1.559	0.106
L73	S2-22	-7,4947	1,3778	-49,8405	2.776	0.074
L74	S2-23	-7,6399	1,7471	-64,0090	2.808	0.203
L75	S2-24	-7,5930	2,8475	-70,2848	1.912	0.131
L76	S2-25	-7,7113	1,1617	-68,1371	0.733	0.085
L77	S2-26	-7,4258	1,3118	-62,6722	0.634	0.062
L78	S2-27	-7,5109	1,5915	-73,0194	0.414	0.014
L79	S2-28	-8,2004	1,9285	-108,3961	1.592	0.068
L80	S2-29	-8,0487	1,1488	-59,5151	15.624	1.124
L81	S2-30	-6,7781	1,4280	-87,2770	15.238	0.339
L82	S2-31	-7,0414	1,1912	-89,9788	91.325	0.236
L83	S2-32	-6,9733	3,0572	-98,8855	8.832	1.132
L84	S2-33	-7,0229	1,5055	-62,8035	5.042	0.115
L85	S2-34	-7,5252	1,9457	-34,4259	0.458	0.107
L86	S2-35	-7,0377	1,6562	-18,7670	25.710	0.250
L87	S2-36	-7,1882	1,5920	-53,7973	4.182	0.215

Chapitre VI :Résultats et Discussion

L88	S2-37	-6,7952	1,4286	-90,3993	21.657	0.269
L89	S2-38	-7,9317	1,6048	-77,8453	2.921	0.194
L90	S3-1	-7,6003	2,5566	3,6838	1.604	0.515
L91	S3-2	-7,5751	1,1903	17,8881	18.52	1.45
L92	S3-3	-7,9588	3,2323	-27,2676	0.529	0.074
L93	S3-4	-8,2566	1,6407	-7,0380	1.229	0.083
L94	S3-5	-7,7095	2,5471	60,8141	14.70	1.04
L95	S3-6	-8,3036	1,3637	17,0527	11.75	0.850
L96	S3-7	-8,4279	1,4268	32,7147	1.692	0.080
L97	S4-1	-8,2970	1,8261	4,2562	1.23	0.08
L98	S4-2	-7,2120	3,7864	-34,4275	3.87	0.94
L99	S4-3	-7,5435	1,5497	-29,2396	0.30	0.96
L100	S4-4	-8,1670	1,3668	-39,6636	0.45	0.93
L101	S4-5	-7,7113	2,3818	-18,7193	0.38	0.33
L102	S4-6	-7,8861	1,4085	2,5581	1.04	0.55
L103	S4-7	-8,1526	2,4620	-1,4917	1.22	0.15
L104	S4-8	-7,8856	2,0485	-17,2627	0.37	0.13
L105	S4-9	-7,5465	2,3800	-73,6422	0.32	0.25
L106	S4-10	-7,6011	2,3822	-27,5253	2.12	0.91
L107	S4-11	-7,8017	0,6487	5,2271	0.38	0.79
L108	S4-12	-7,9805	1,8186	-6,7423	0.18	0.09
L109	S4-13	-7,3094	1,1946	-24,8630	4.16	0.31
L110	S4-14	-7,9484	1,9641	-18,2563	5.66	0.79
L111	S4-15	-9,0019	1,8124	21,0014	34.13	3.83
L112	S4-16	-8,6367	2,0039	-16,8396	2.97	1.60
L113	S4-17	-8,8132	1,8461	18,4841	33.95	10.32
L114	S4-18	-7,7744	1,7224	-5,5743	9.35	2.88
L115	S4-19	-8,0994	3,0461	24,8771	23.59	5.39
L116	S4-20	-7,2007	1,4042	3,5768	1.95	0.65
L117	S4-21	-7,5386	1,4441	4,5560	8.74	2.29
L118	S4-22	-8,0842	1,2397	-8,0146	4.49	2.32
L119	S4-23	-8,3043	3,0209	-34,6011	7.80	1.91
L120	S4-24	-8,0746	1,2620	23,6025	31.43	13.57
L121	S4-25	-7,9943	2,0193	-11,4216	4.13	2.64
L122	S4-26	-8,1300	1,1833	-29,7184	11.82	5.22
L123	S4-27	-8,0468	1,8221	8,0785	9.58	4.84
L124	S4-28	-8,2661	2,6195	18,8439	33.95	0.59
L125	S4-29	-6,6571	1,0402	-31,0769	1.63	0.59
L126	S4-30	-7,1328	2,1708	-28,9390	4.68	0.81
L127	S4-31	-7,0306	2,0121	-30,7860	4.50	1.62
L128	S4-32	-7,5995	3,1303	-21,7012	21.51	7.50
L129	S4-33	-7,9211	2,1004	35,4317	4.39	2.70
L130	S4-34	-7,7988	1,4831	10,5352	1.21	0.56
L131	S5-1	-7,9783	2,2672	16,3865	0.80	0.77
L132	S5-2	-8,0644	1,8844	-19,8915	8.1	0.65
L133	S5-3	-8,2105	2,8027	12,9045	0.155	0.041
L134	S5-4	-7,6159	2,0689	8,5530	0.083	0.042
L135	S5-5	-8,1723	2,2893	2,9413	1.055	0.519

Chapitre VI :Résultats et Discussion

L136	S5-6	-8,1624	1,4415	0,5920	0.033	0.034
L137	S5-7	-8,7536	2,3246	14,5215	0.183	0.068
L138	S5-8	-8,6277	2,0115	21,2713	0.027	0.020
L139	S5-9	-9,0377	2,2972	64,6153	0.966	0.719
L140	S5-10	-8,8247	1,4567	-50,9117	0.028	0.030
L141	S5-11	-8,9981	1,5795	1,9768	0.104	0.098
L142	S5-12	-8,6506	2,1772	33,3823	0.171	0.151
L143	S5-13	-8,7421	1,5109	-6,4417	0.025	0.031
L144	S5-14	-8,3427	1,2987	-28,9435	0.169	0.221
L145	S5-15	-9,1886	1,9299	-8,3262	0.058	0.282
L146	S5-16	-8,3302	1,7745	-38,3211	0.412	0.247
L147	S5-17	-8,9516	2,3627	29,2218	0.059	0.020
L148	S5-18	-9,0419	1,9563	17,1850	0.029	0.016
L149	S5-19	-8,8869	1,9022	50,7920	0.540	0.360
L150	S5-20	-8,3727	1,6572	-9,3006	0.040	0.026
L151	S5-21	-8,8370	2,3699	124,2111	0.196	0.343
L152	S5-22	-9,0949	4,0173	59,3927	0.603	0.321
L153	S5-23	-8,1748	1,4491	45,4494	2.6	12.7
L154	S5-24	-8,0895	1,5420	-2,7047	0.076	0.053
L155	S5-25	-7,9929	1,7819	-44,7511	0.348	0.403
L156	S5-26	-8,6548	2,2425	19,2363	1.007	0.032
L157	S5-27	-8,4618	2,4744	6,3657	0.013	0.125
L158	S5-28	-8,6798	3,6323	30,9868	0.074	0.214
L159	S5-29	-8,6450	1,8476	26,1092	0.015	0.10
L160	S5-30	-8,4502	2,3799	47,1652	0.075	0.13
L161	S5-31	-8,3984	1,9097	1,5539	0.039	0.024
L162	S5-32	-8,6181	1,5458	9,2665	0.363	0.185
L163	S5-33	-8,7482	3,0249	-8,9460	0.081	0.110
L164	S5-34	-8,1837	1,7923	-2,3474	0.008	0.007
L165	S5-35	-8,8426	2,2234	-7,8027	0.044	0.031
L166	S5-36	-8,9962	1,6304	4,3524	3.775	0.574
L167	S5-37	-8,3908	2,6603	15,2547	0.131	0.277
L168	S5-38	-8,7333	2,2463	9,5392	2.1	0.38
L169	S5-39	-8,2715	3,2944	18,8543	9.8	0.40
L170	S5-40	-8,6701	1,4816	-12,9138	13.2	13
L171	S5-41	-8,3071	1,1372	12,6104	2.1	0.25
L172	S5-42	-8,7144	2,7147	17,6716	0.059	0.078
L173	S5-43	-8,2337	2,2695	1,4162	0.069	0.024
L174	S5-44	-8,3944	1,4000	13,0191	0.625	0.500
L175	S5-45	-8,1168	1,7506	-12,8897	0.23	0.34
L176	S5-46	-8,9883	3,1646	123,1751	0.025	0.082
L177	S5-47	-9,0158	1,2483	-5,8382	0.010	0.011
L178	S5-48	-8,7034	3,0005	2,6142	0.184	0.445
L179	S5-49	-8,5941	1,6383	-9,5533	0.498	0.345
L180	S5-50	-8,6405	1,7085	-11,5960	0.281	0.165
L181	S5-51	-8,4380	2,8732	0,4055	0.406	0.163
L182	S5-52	-8,3556	1,8324	-10,2312	1.134	0.768
L183	S5-53	-8,2388	2,6377	7,4349	0.732	0.401

Chapitre VI :Résultats et Discussion

L184	S5-54	-8,6901	3,0713	2,2039	0.078	0.064
L185	S5-55	-8,6970	2,1414	4,5780	1.331	0.362
L186	S5-56	-8,6061	2,2579	-8,1578	0.388	0.140
L187	S5-57	-8,3998	0,8853	-6,5740	0.024	0.051
L188	S5-58	-8,9146	1,1071	7,8820	0.161	0.195
L189	S5-59	-8,5947	1,2739	-5,3446	1.477	0.894
L190	S5-60	-8,3718	2,3388	-5,7267	0.132	0.111
L191	S5-61	-8,3536	2,8736	19,7973	0.028	0.285
L192	S5-62	-8,8217	1,6395	8,9096	0.059	0.092
L193	S5-63	-8,8095	1,9689	-4,4797	0.269	0.341
L194	S5-64	-8,3790	1,9392	23,5082	0.062	0.023
L195	S5-65	-8,8426	2,2234	-7,8027	0.044	0.031
L196	S5-66	-9,3541	1,8823	7,2221	1.184	0.238
L197	S5-67	-9,1654	3,3326	8,6739	0.020	0.010
L198	S5-68	-9,0054	1,6614	-1,3250	0.018	0.015
L199	S5-69	-8,4026	1,0835	1,6417	0.076	0.10
L200	S5-70	-8,5146	2,2910	12,8128	26	0.77
L201	S5-71	-8,1833	3,8533	-0,9161	0.103	0.045
L202	S5-72	-9,3352	2,5519	9,8153	0.083	0.034
L203	S5-73	-8,4653	2,0175	-10,9940	13	0.40
L204	S5-74	-8,6661	2,1087	1,4150	3.9	0.072
L205	S5-75	-8,3371	1,5279	-91,8961	1.1	0.21
L206	S5-76	-9,2439	1,1531	3,4018	1.134	0.990
L207	S5-77	-8,9616	1,9391	10,9557	1.391	1.569
L208	S5-78	-8,2245	3,4390	-19,9060	0.227	0.255
L209	S5-79	-7,8834	2,0293	-32,9765	0.061	0.045
L210	S5-80	-8,5537	2,1626	29,6214	0.246	0.223
L211	S5-81	-8,5626	1,6095	42,1191	0.089	0.075
L212	S5-82	-7,9151	1,4545	23,1791	3.781	1.191
L213	S5-83	-8,0911	1,5866	-12,2982	1.23	0.08

2.2 Etude des interactions enzyme-ligand entre(1M17 – erlotinib)

Une fois que le complexe [enzyme-Inhibiteur] est formé, celui-ci va adopter la conformation la plus stable correspondant au niveau énergétique le plus faible et prend RMSD comme valeur inférieur a 2 Å, et cette conformation recherchée lors des simulations , nous permet d'obtenir les résultats suivantes :

Tableau2 : Energétiques de Score et le RMSD de L'Erlotinib

Le ligand	S-score	RMSD
Erlotinib	-8.0480	1.4130

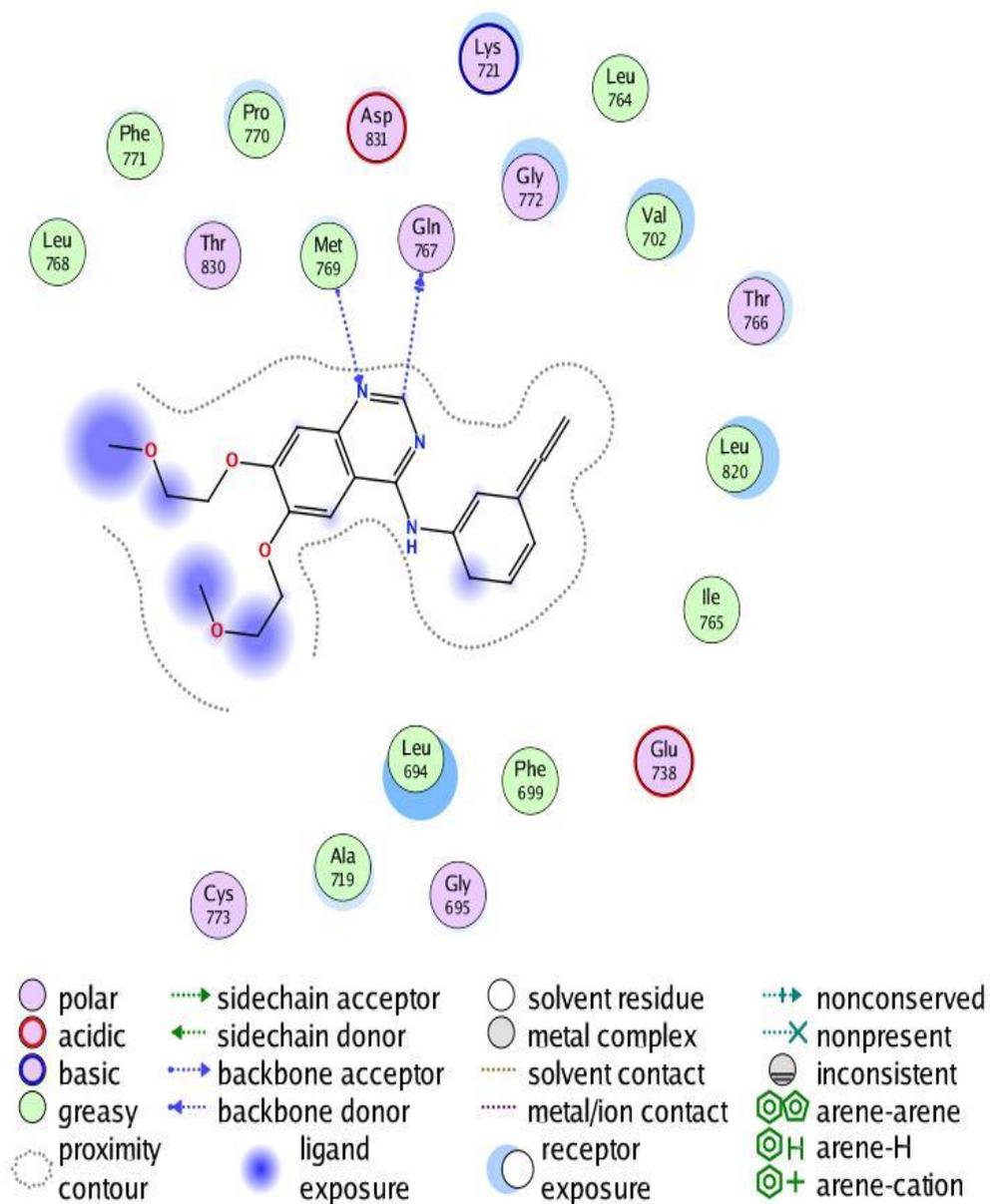


Figure 3 : Les interactions entre les résidus de site actif de l'1M17 avec l'erlotinib.

Chapitre VI :Résultats et Discussion

Tableau 3 : S-score, IC₅₀ et les interactions entre les résidus du site actif et les atomes des ligands pour IM17 (Résultats des énergies de meilleurs complexes formés)

N° Des ligands	IC ₅₀ (uM)	S-score (kcal mol)	RMSD (Å°)	Liaisons entre les atomes des composés et les résidus du site actif				
				Les atomes de composés	Les atomes de récepteur	Type d'interaction	Distance	Energies (kcal mol)
L196	0.238	-9,3541	1,8823	CL75	O	H-donor	3.06	-2.0
				6-ring	NZ	Pi-cation	4.13	-1.1
L206	0.990	-9,2439	1,1531	6-ring	NZ	pi-cation	4.10	-2.0
				6-ring	N	pi-H	4.35	-0.6
L145	0.282	-9,1886	1,9299	N10	OD1	H-donor	3.69	-0.9
				N19	NZ	H-acceptor	3.30	-1.2
				O43	NZ	H-acceptor	3.59	-1.8
				N52	CA	H-acceptor	4.13	-0.7
				6-ring	CG1	pi-H	4.30	-0.6
				6-ring	CG2	pi-H	4.30	-0.6
L148	0.016	-9,0419	1,9563	N10	OD2	H-donor	2.98	-5.1
				S18	CA	H-acceptor	3.83	-1.0
				N25	NZ	H-acceptor	3.71	-1.0
L177	0.011	-9,0158	1,2483	CL69	OD2	H-donor	3.33	-0.8
				CL70	O	H-donor	3.05	-0.8
				N43	CA	H-acceptor	3.63	-0.6
L198	0.015	-9,0054	1,66141	N12	NZ	H-acceptor	3.19	-0.7
				6-ring	CD	pi-H	3.90	-0.7
				6-ring	CD	pi-H	4.33	-0.7
				6-ring	CA	pi-H	3.54	-0.8
L141	0.098	-8,9981	1,5795	6-ring	CG1	pi-H	3.86	-0.7
L166	0.574	-8,9962	1,6304	/	/	/	/	/
L188	0.195	-8,9146	1,1071	CL71	O	H- donor	3.08	-1.8
				N70	N	H-acceptor	3.12	-1.8
				6-ring	CD	pi-H	3.95	-0.6
L149	0.360	-8,8869	1,9022	N10	OD2	H- donor	3.09	-4.4
				N18	OG1	H-acceptor	3.10	-1.9
L140	0.030	-8,8247	1,4567	CL67	OD1	H- donor	3.09	-2.2
				N12	OG1	H-acceptor	3.28	-0.9
L192	0.092	-8,8217	1,6395	N12	NZ	H-acceptor	3.22	-7.4
				N59	N	H-acceptor	3.15	-1.2
L193	0.341	-8,8095	1,9689	N10	OD1	H- donor	3.60	-0.9
				N12	NZ	H-acceptor	3.22	-8.3
				O34	NZ	H-acceptor	3.23	-1.8
L143	0.031	-8,7421	1,5109	6-ring	CG1	pi-H	3.82	-0.9
				6-ring	CD	pi-H	3.94	-0.7
				6-ring	N	pi-H	4.00	-0.9
L159	0.100	-8,6450	1,8476	N 10	OD2	H- donor	2.94	-7.0
				N 12	NZ	H-acceptor	3.42	-5.2
				N 43	CA	H-acceptor	3.57	-0.7
L180	0.165	-8,6405	1,7085	6-ring	CD	pi-H	3.83	-0.7
				6-ring	N	pi-H	4.24	-1.6
L112	1.600	-8,6367	2,0039	C22	O	H- donor	3.27	-0.9
				N24	N	H-acceptor	3.17	-2.2
L138	0.020	-8,6277	2,0115	N10	OD1	H- donor	3.51	-1.5
				O23	OD2	H- donor	3.16	-1.7
				N47	N	H-acceptor	3.47	-0.9
				6-ring	CD1	pi-H	4.25	-0.7
L162	0.185	-8,6181	1,5458	/	/	/	/	/
L189	0.894	-8,5947	1,2739	N10	OD2	H- donor	2.92	-6.9
				N12	NZ	H-acceptor	3.44	-4.2
L179	0.345	-8,5941	1,6383	N44	O	H- donor	3.27	-0.9
				6-ring	CD	pi-H	3.87	-0.6
L211	0.075	-8,5626	1,6095	/	/	/	/	/
L62	0.095	-8,5003	1,5982	N30	N	H-acceptor	3.10	-3.4
				6-ring	NZ	pi-cation	4.34	-1.3

Chapitre VI : Résultats et Discussion

L203	0.400	-8,4653	2,0175	CL52	O	H- donor	3.25	-0.6
				N40	CA	H-acceptor	3.62	-0.7
				6-ring	CD	pi-H	3.72	-0.6
L96	0.080	-8,4279	1,4268	C10	O	H- donor	3.27	-0.9
				N9	N	H-acceptor	3.08	-4.0
L199	0.100	-8,4026	1,0835	N12	NZ	H-acceptor	3.32	-4.9
L187	0.051	-8,3998	0,8853	CL70	O	H- donor	3.23	-0.5
				N33	N	H-acceptor	3.36	-2.7
				C56	6-ring	H-pi	4.34	-0.9
L161	0.024	-8,3984	1,9097	CL55	O	H- donor	3.05	-0.9
L174	0.500	-8,3944	1,4000	N10	OD1	H- donor	3.02	-5.6
				C66	SD	H- donor	4.10	-0.7
				CL70	O	H- donor	3.47	-1.7
				5-ring	OG1	pi-H	3.34	-1.5
L194	0.023	-8,3790	1,9392	/	/	/	/	/
L150	0.026	-8,3727	1,6572	N 24	N	H-acceptor	3.42	-1.8
				6-ring	CB	pi-H	3.71	-1.1
L182	0.768	-8,3556	1,8324	N33	N	H-acceptor	3.42	-2.4
				6-ring	CD	pi-H	3.67	-0.7
				6-ring	NH1	pi-cation	4.10	-1.0
L144	0.221	-8,3427	1,2987	O27	O	H- donor	3.08	-1.0
L205	0.210	-8,3371	1,5279	N10	OD2	H- donor	3.18	-3.3
				N12	OG1	H-acceptor	3.09	-2.0
				N40	CA	H-acceptor	3.64	-0.7
				6-ring	CD1	pi-H	4.05	-0.7
L146	0.247	-8,3302	1,7745	N10	OD2	H- donor	3.36	-3.2
				6-ring	N	pi-H	4.87	-0.6
L171	0.250	-8,3071	1,1372	N43	N	H-acceptor	3.05	-4.7
				6-ring	CG2	pi-H	3.69	-0.6
L95	0.850	-8,3036	1,3637	O45	OG1	H-acceptor	2.90	-1.5
L97	0.080	-8,2970	1,8261	C31	O	H- donor	3.30	-0.9
				N33	N	H-acceptor	3.21	-3.4
L93	0.083	-8,2566	1,6407	C10	O	H- donor	3.34	-0.8
				N9	N	H-acceptor	3.05	-2.1
				6-ring	NZ	pi-cation	4.54	-0.7
L79	0.068	-8,2004	1,9285	N18	N	H-acceptor	3.11	-4.0
				6-ring	NZ	pi-cation	4.29	-1.2
L164	0.007	-8,1837	1,7923	6-ring	CB	pi-H	3.74	-0.6
				6-ring	CB	pi-H	4.65	-0.6
L100	0.93	-8,1670	1,3668	C 4	SD	H- donor	3.79	-0.8
				6-ring	CD1	pi-H	3.70	-0.6
L136	0.034	-8,1624	1,4415	6-ring	N	pi-H	4.05	-0.6
L63	0.065	-8,1399	1,6835	6-ring	CD1	pi-H	3.58	-0.6
L175	0.340	-8,1168	1,7506	N10	OD2	H- donor	3.14	-3.7
				6-ring	CD2	pi-H	4.06	-0.7
				6-ring	CE2	pi-H	3.46	-0.6
L213	0.080	-8,0911	1,5866	C31	O	H- donor	3.32	-0.9
				N33	N	H-acceptor	3.12	-3.9
L154	0.053	-8,0895	1,5420	N33	N	H-acceptor	3.52	-1.8
				6-ring	CD	pi-H	3.73	-0.9
				6-ring	NH1	pi-cation	4.02	-0.8
L132	0.650	-8,0644	1,8844	N56	N	H-acceptor	3.41	-2.1
L71	0.090	-8,0429	1,9906	O9	N	H-acceptor	2.90	-4.0
				6-ring	N	pi-H	4.11	-1.6

Tableau 4 : Résultats des énergies de L'Erlotinib

Ligand	Code	IC50 value (uM)	S-score (kcal mol)	RMSD (Å°)	Liaisons entre les atomes des composés et les résidus du site actif				
					Les atomes de composés	Les atomes de récepteur	Type d'interaction	Distance	Energies (kcal mol)
Erlotinib	1M17	0.020	-8.0480	1.4130	N44	N	H-acceptor	3.13	-2.8

Chapitre VI : Résultats et Discussion

Les résultats obtenus montrent que 49 ligands formant un complexe avec l'enzyme 1M17. Toutes les interactions avec les résidus de sites actifs de la cible (1M17) sont représentées dans l'Annexe 2.

D'après les résultats obtenus, nous n'avons choisi que dix inhibiteurs. on remarque que les complexes formés par les ligands **L148**, **L177**, **L198**, **L140**, **L143**, **L138**, **L161**, **L150**, **L164**, et **L136** possèdent une énergie (Score) le plus faible possible par rapport aux autres ligands même par rapport au complexe qui est formé par le ligand de référence dans l'1M17.

Tableau 5 : Distances stériques entre les résidus de site actif et les atomes des ligands.

N° Des ligands	Code	IC ₅₀ (uM)	S-score (kcal mol)	RMSD (Å°)	Liaisons entre les atomes des composés et les résidus du site actif			
					Les atomes de composés	Les atomes de récepteur	Type d'interaction	Distance
L148	S5-18	0.016	-9,0419	1,9563	N10	OD2	H-donor	2.98
					S18	CA	H-acceptor	3.83
					N25	NZ	H-acceptor	3.71
L177	S5-47	0.011	-9,0158	1,2483	CL69	OD2	H-donor	3.33
					CL70	O	H-donor	3.05
					N43	CA	H-acceptor	3.63
L198	S5-68	0.015	-9,0054	1,6614	N12	NZ	H-acceptor	3.19
					6-ring	CD	pi-H	3.90
					6-ring	CD	pi-H	4.33
					6-ring	CA	pi-H	3.54
L140	S5-10	0.030	-8,8247	1,4567	CL67	OD1	H- donor	3.09
					N12	OG1	H-acceptor	3.28
L143	S5-13	0.031	-8,7421	1,5109	6-ring	CG1	pi-H	3.82
					6-ring	CD	pi-H	3.94
					6-ring	N	pi-H	4.00
L138	S5 -8	0.020	-8,6277	2,0115	N10	OD1	H- donor	3.51
					O23	OD2	H- donor	3.16
					N47	N	H-acceptor	3.47
					6-ring	CD1	pi-H	4.25
L161	S5-31	0.024	-8,3984	1,9097	CL55	O	H- donor	3.05
L150	S5-20	0.026	-8,3727	1,6572	N 24	N	H-acceptor	3.42
					6-ring	CB	pi-H	3.71
L164	S5-34	0.007	-8,1837	1,7923	6-ring	CB	pi-H	3.74
					6-ring	CB	pi-H	4.65
L136	S5 -6	0.034	-8,1624	1,4415	6-ring	N	pi-H	4.05
LRéf	1M17	0.020	-8.0480	1.4130	N44	N	H-acceptor	3.13

Les résultats obtenus montrent que les dix ligands **L148**, **L177**, **L198**, **L140**, **L143**, **L138**, **L161**, **L150**, **L164**, et **L136** formant un complexe avec le récepteur ID :1M17, et qui possèdent les plus petites énergies Score par rapport au molécule de référence, ceci montre que ces complexes sont plus stables.

Chapitre VI :Résultats et Discussion

D'autre part, on peut considérer que le **L_{Réf}** comme ligand de référence et on peut classer ces ligands selon l'ordre suivant :



D'après les résultats obtenus, on peut conclure que les interactions misent en jeu entre les résidus de site actif et les ligands **L₁₄₈**, **L₁₇₇**, **L₁₉₈**, **L₁₄₀**, **L₁₄₃**, **L₁₃₈**, **L₁₆₁**, **L₁₅₀**, **L₁₆₄**, et **L₁₃₆** peut former des complexes stables.

D'autre part, les IC_{50} des ligands : **L₁₄₈** ($IC_{50} = 0.016\mu M$) , **L₁₇₇** ($IC_{50} = 0.011\mu M$) , **L₁₉₈** ($IC_{50} = 0.015\mu M$) sont plus faible que la valeur de IC_{50} de l'Erlotinib ($IC_{50} = 0.020\mu M$) et plus proche les valeurs de IC_{50} des : **L₁₄₀** ($IC_{50} = 0.030\mu M$), **L₁₄₃** ($IC_{50} = 0.031\mu M$), **L₁₃₈** ($IC_{50} = 0.020\mu M$) , **L₁₆₁** ($IC_{50} = 0.024\mu M$) , **L₁₅₀** ($IC_{50} = 0.026\mu M$), **L₁₆₄** ($IC_{50} = 0.007\mu M$) et **L₁₃₆** ($IC_{50} = 0.034\mu M$).

On peut remarquer aussi les valeurs de Score sont très proche à la valeur du Score du ligand de référence.

Les distances mesurées entre ces résidus et les dix ligands sont regroupés dans les tableaux suivant :

Tableau 6 : Distances stériques entre les résidus de site actif et les atomes de ligand **L₁₄₈**.

Ligand L₁₄₈	Récepteur (A°)	Type d'interaction	Distance Stérique	E(kcal/mol)
N 10	OD2 ASP 831	H-donor	2.98	-5.1
S 18	CA GLY 833	H-acceptor	3.83	-1.0
N 25	NZ LYS 721	H-acceptor	3.71	-1.0

L₁₄₈

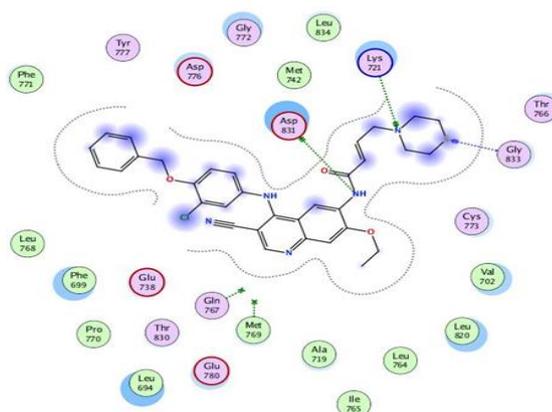


Figure 4: Les interactions entre **L₁₄₈** et les résidus de site actif.

Chapitre VI :Résultats et Discussion

Tableau 7: Distances stériques entre les résidus de site actif et les atomes de ligand **L177**.

Ligand L177	Récepteur (A°)	Type d'interaction	Distance Stérique	E(kcal/mol)
CL 69	OD2 ASP 831	H-donor	3.33	-0.8
CL 70	O GLN 767	H-donor	3.05	-0.8
N 43	CA PRO 770	H-acceptor	3.63	-0.6

L177

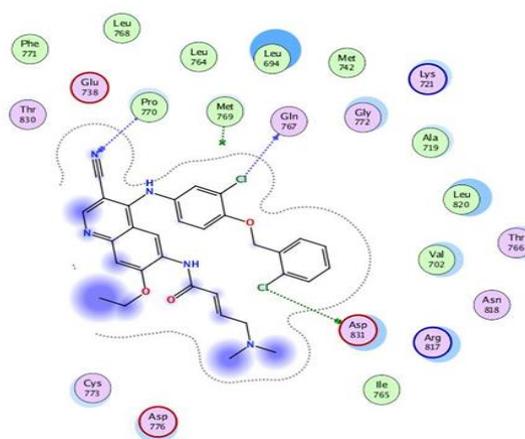


Figure 5: Les interactions entre **L177** et les résidus de site actif.

Tableau 8: Distances stériques entre les résidus de site actif et les atomes de ligand **L198**.

Ligand L198	Récepteur (A°)	Type d'interaction	Distance Stérique	E(kcal/mol)
N 12	NZ LYS 704	H-acceptor	3.19	-0.7
6-ring	CD LYS 721	pi-H	3.90	-0.7
6-ring	CD LYS 721	pi-H	4.33	-0.7
6-ring	CA GLY 772	pi-H	3.54	-0.8

L198

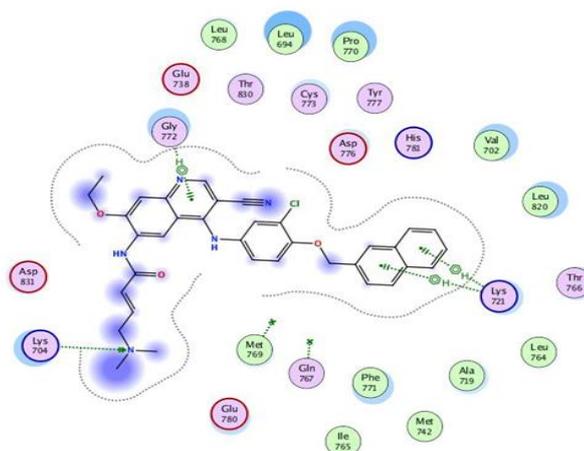


Figure 6: Les interactions entre **L198** et les résidus de site actif.

Chapitre VI :Résultats et Discussion

Tableau 9: Distances stériques entre les résidus de site actif et les atomes de ligand **L140**.

Ligand L140	Récepteur (A°)	Type d'interaction	Distance Stérique	E(kcal/mol)
CL 67	OD1 ASP 776	H-donor	3.09	-2.2
N 12	OG1 THR 766	H-acceptor	3.28	-0.9

L140

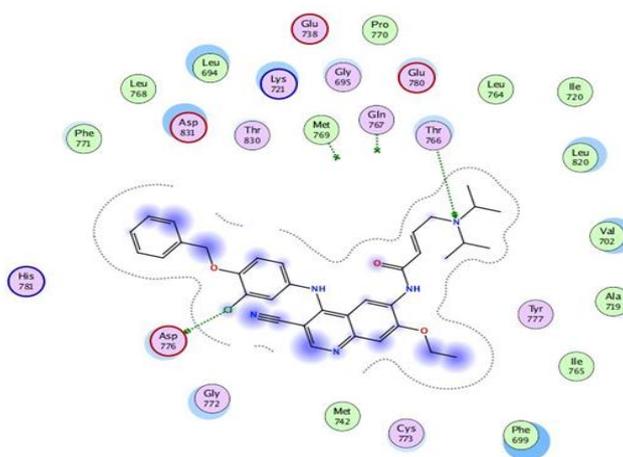


Figure 7: Les interactions entre **L140** et les résidus de site actif.

Tableau 10: Distances stériques entre les résidus de site actif et les atomes de ligand **L143**.

Ligand L143	Récepteur (A°)	Type d'interaction	Distance Stérique	E(kcal/mol)
6-ring	CG1 VAL 702	pi-H	3.82	-0.9
6-ring	CD LYS 721	pi-H	3.94	-0.7
6-ring	N CYS 773	pi-H	4.00	-0.9

L143

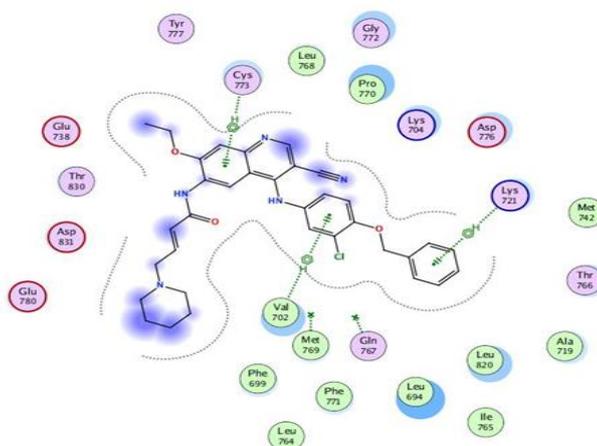


Figure 8: Les interactions entre **L143** et les résidus de site actif.

Tableau 11: Distances stériques entre les résidus de site actif et les atomes de ligand **L138**.

Ligand L138	Récepteur (A°)	Type d'interaction	Distance Stérique	E(kcal/mol)
N 10	OD1 ASP 831	H-donor	3.51	-1.5
O 23	OD2 ASP 813	H-donor	3.16	-1.7
N 47	N MET 769	H-acceptor	3.47	-0.9
6-ring	CD1 LEU 694	pi-H	4.25	-0.7

L138

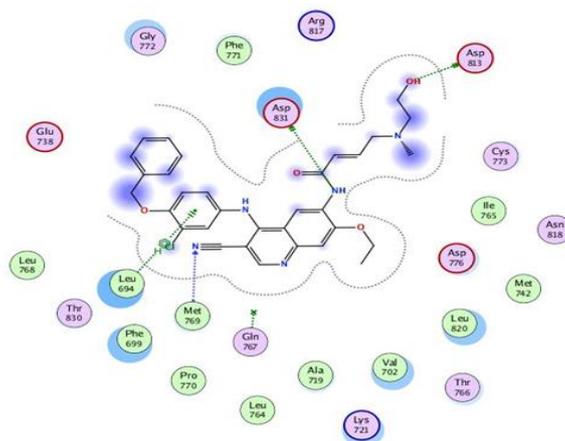


Figure 9: Les interactions entre **L138** et les résidus de site actif.

Tableau 12: Distances stériques entre les résidus de site actif et les atomes de ligand **L161**.

Ligand L161	Récepteur (A°)	Type d'interaction	Distance Stérique	E(kcal/mol)
CL 55	O GLN 767	H-donor	3.05	-0.9

L161

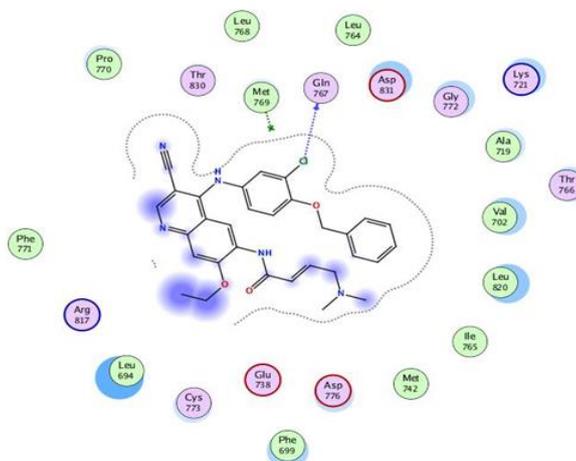


Figure 10: Les interactions entre **L161** et les résidus de site actif.

Chapitre VI :Résultats et Discussion

Tableau 13: Distances stériques entre les résidus de site actif et les atomes de ligand **L150**.

Ligand L150	Récepteur (A°)	Type d'interaction	Distance Stérique	E(kcal/mol)
N 24	N MET 769	H-acceptor	3.42	-1.8
6-ring	CB ARG 817	pi-H	3.71	-1.1

L150

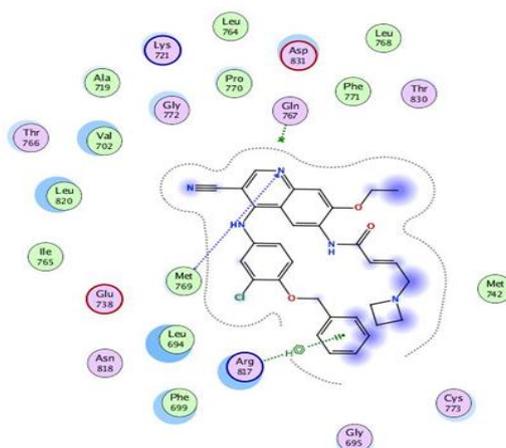


Figure 11: Les interactions entre **L150** et les résidus de site actif.

Tableau 14: Distances stériques entre les résidus de site actif et les atomes de ligand **L164**.

Ligand L164	Récepteur (A°)	Type d'interaction	Distance Stérique	E(kcal/mol)
6-ring	CB CYS 773	pi-H	3.74	-0.6
6-ring	CB CYS 773	pi-H	4.65	-0.6

L164

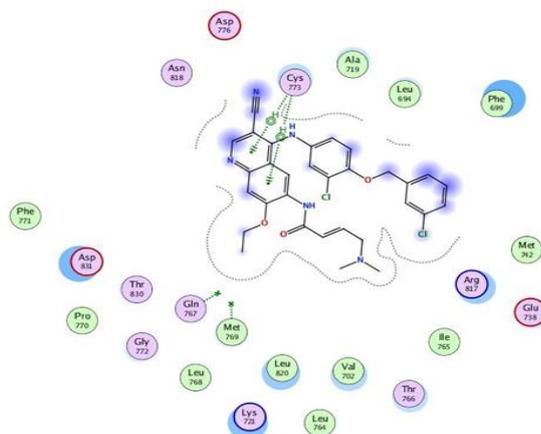


Figure 12: Les interactions entre **L164** et les résidus de site actif .

Chapitre VI :Résultats et Discussion

Tableau 15: Distances stériques entre les résidus de site actif et les atomes de ligand **L136**.

Ligand L136	Récepteur (Å°)	Type d'interaction	Distance Stérique	E(kcal/mol)
6-ring	N CYS 773	pi-H	4.05	-0.6

L136

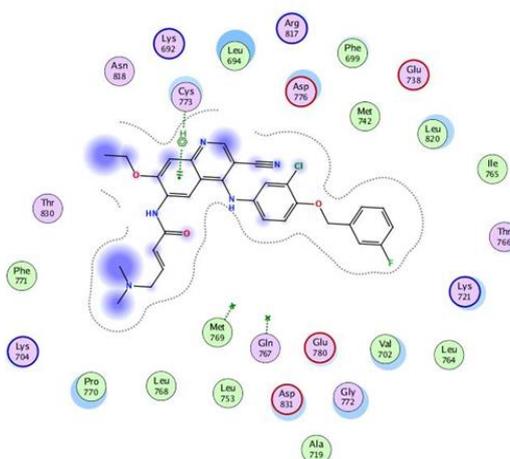
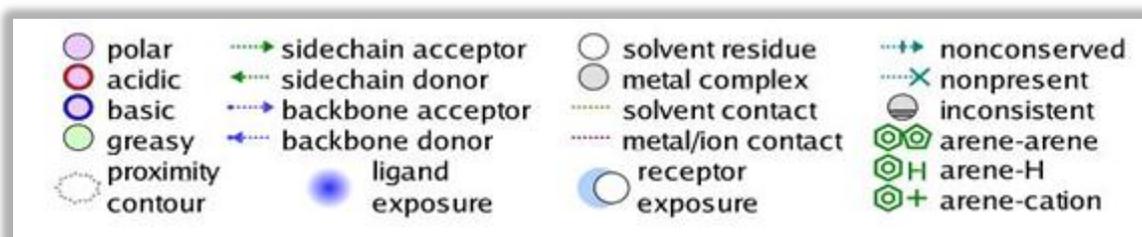


Figure 13: Les interactions entre **L136** et les résidus de site actif



Nous avons mesuré les distances entre les inhibiteurs et les acides aminés qui constituent le site actif. Les distances mesurées varient entre 2.98 Å et 4.65 Å pour tous les complexes étudiés.

D'après A. Imberty et al [7]. Les interactions comprises entre 2.5 Å et 3.1Å sont considérées comme fortes et celles comprises entre 3.1Å et 3.55Å sont supposées moyennes. Les interactions supérieures à 3.55Å sont faibles.

Chapitre VI :Résultats et Discussion

Le complexe formé par le ligand **L₁₄₈** code (S5-18) a une faible énergie de Score (-9,0419626 Kcal/mol) et forme trois interactions avec les résidus de site actif : la première de type H- donneur forte (entre l'atome N10 et le résidu ASP 831) avec une distance 2.98 Å ,

la deuxième de type H- accepteur faible (entre l'atome S18 et le résidu GLY 833) avec une distance 3.83 Å et la troisième de type H- accepteur faible (entre l'atome N25 et le résidu LYS 721) avec une distance 3.71 Å. Ce ligand possède une valeur moyenne de IC₅₀= 0.016 µM ce qui suggère qu'il peut inhiber fortement l'enzyme 1M17. (**Figure15**)

L₁₄₈

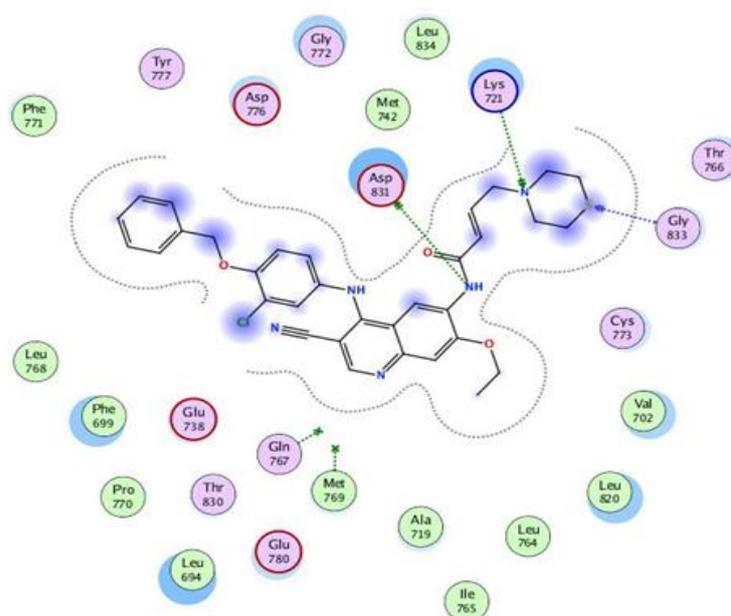


Figure 14: Les interactions entre L₁₄₈ et les résidus de site actif.

Chapitre VI :Résultats et Discussion

On observe aussi que le complexe formé par ligand **L177** a une faible énergie de Score (-9,0158892 Kcal/mol) et forme trois interactions avec les résidus de site actif, la première de type H- donneur moyenne (entre l'atome Cl69 et le résidu ASP 831) avec une distance 3.33 Å , la deuxième de type H-donor forte (entre l'atome Cl70 et le résidu GLN 767) avec une distance 3.05Å et la troisième de type H-acceptor faible(entre l'atome N 43 et le résidu PRO 770) avec une distance 3.63Å,

Ce ligand possède une valeur faible de $IC_{50}=0.011\mu M$ ce qui es proposé peut-être comme un deuxième inhibiteur de l'enzyme. (**Figure16**)

L177

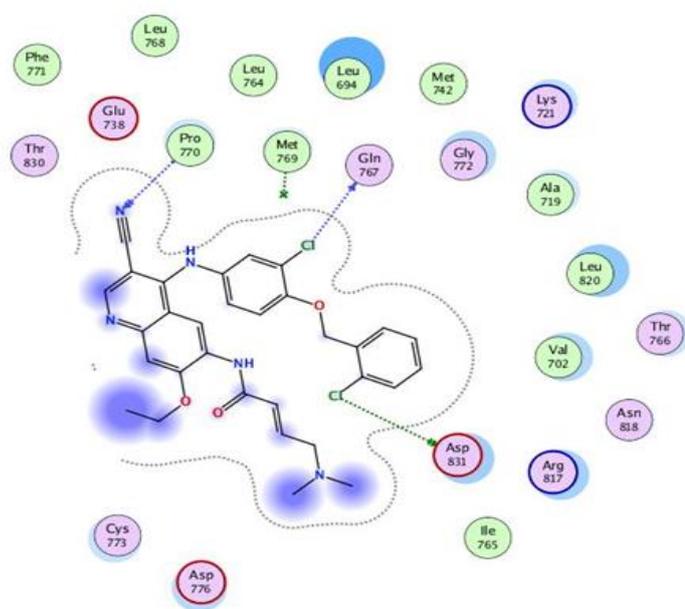


Figure 15: Les interactions entre L₁₇₇ et les résidus de site actif.

Chapitre VI :Résultats et Discussion

le ligand **L198** code (S5-68) a une faible énergie de Score (-9,0054464 Kcal/mol) et forme quatre interactions avec les résidus de site actif, la première de type H- accepteur (entre l'atome N12 et le résidu LYS 704) avec une distance 3.19 Å , la deuxième de type pi-H (entre l'atome CD et le résidu LYS 721) avec une distance 3.90 Å , la troisième de type pi-H (entre l'atome CD et le résidu LYS 721) avec une distance 4.33 Å et la quatrième de type pi-H (entre l'atome CA et le résidu GLY 772) avec une distance 3.54 Å

L198

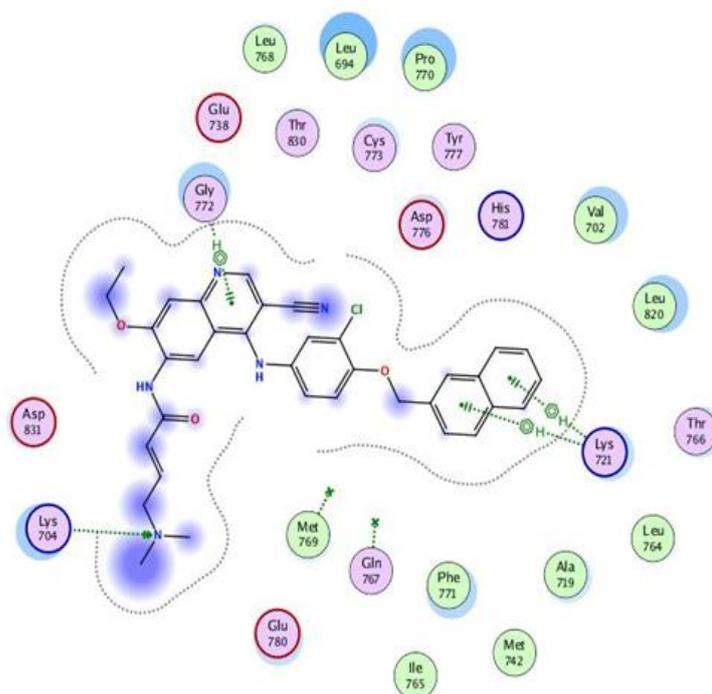
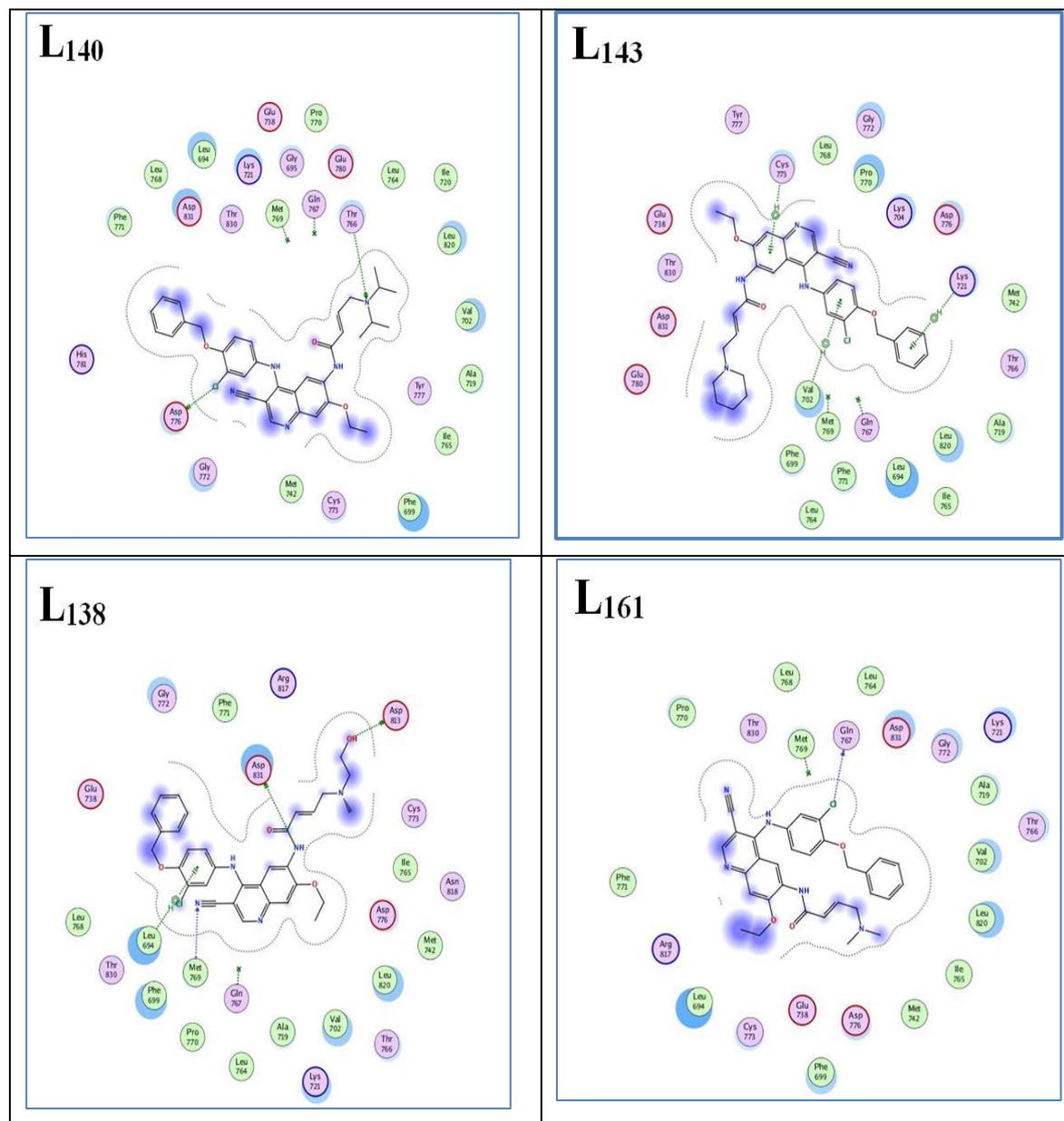


Figure 16: Les interactions entre L₁₉₈ et les résidus de site actif.

Chapitre VI :Résultats et Discussion

Les inhibiteurs **L140** code (S5-10) (-8,8247814Kcal/mol), **L143** code (S5-13) (8,7421417 Kcal/mol) , **L138** code (S5-8)(-8,6277866 Kcal/mol) , **L161** code (S5-31) (-8,3984995 Kcal/mol) **L150** code (S5-20) (-8,3727903 Kcal/mol) **L164** code (S5-34) (-8,1837978 Kcal/mol) et **L136** code (S5-6) (-8,1624002 Kcal/mol) ont des valeurs légèrement faible d'énergie score, ceci confirme que ces ligands forment des complexes moins stables que les complexes des ligands précédents.



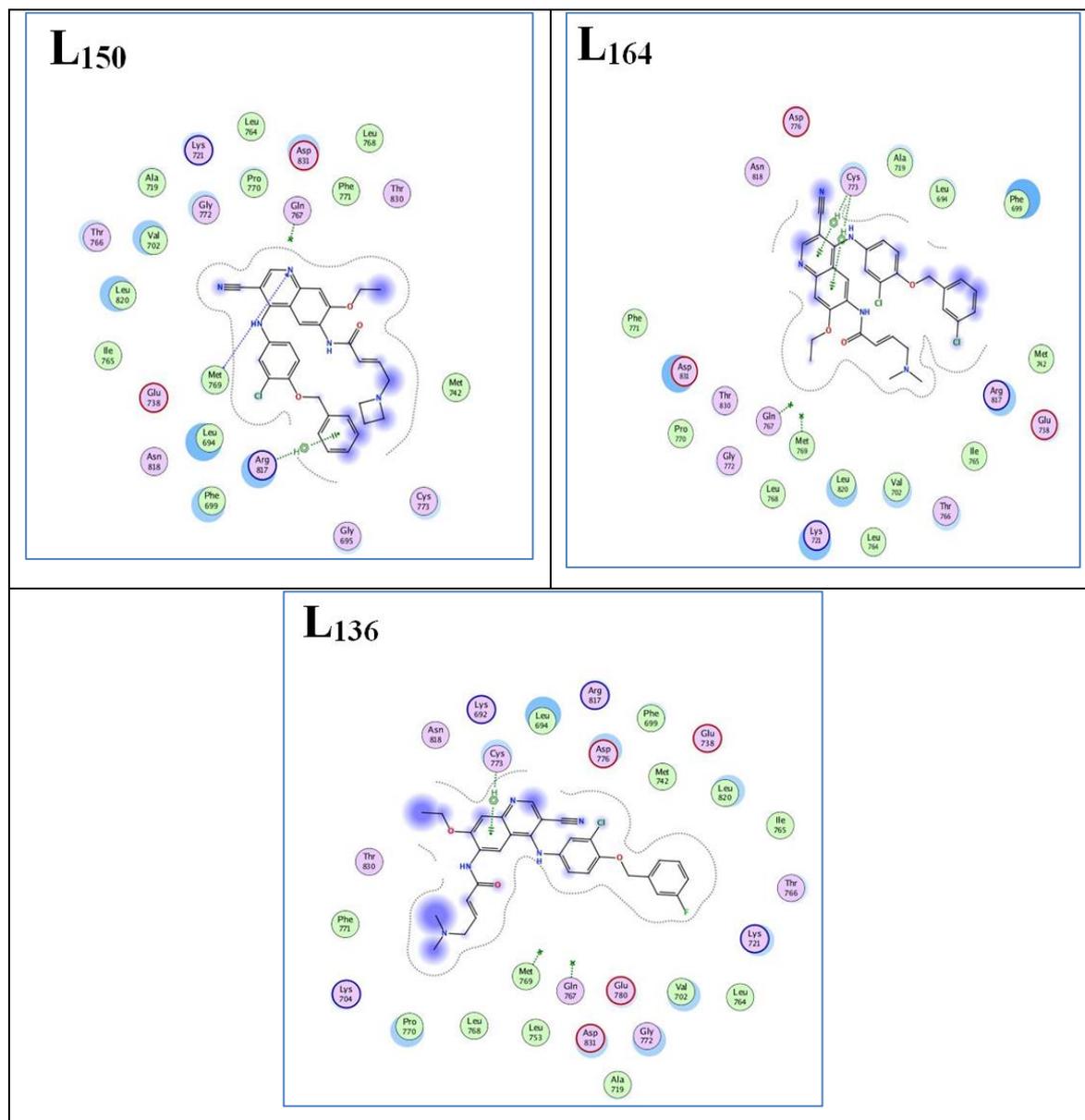


Figure 17: Les interactions entre (L140,L143 L138,L161 , L150 , L164,L136) et les résidus de site actif

3. Conclusion

D'après les résultats obtenus, on note que les valeurs sont considérer comme parfait pour les 10 ligands. Les valeurs des ligands **L₁₄₈** et **L₁₇₇** sont les meilleurs ligands pour inhiber l'activité de l'1M17 puisqu'il forme un complexe stable avec cette enzyme par une meilleure fixation sur le site actif.

Références bibliographique

- [1] MELLE Attaf Dalila., Résolution du docking moléculaire le prototype API-Dock
- [2] Chapitre 4, Modélisation moléculaire, Unspf, (2011).
- [3] BOUCHERIT H. Etude théorique des interactions intervenant dans l'inhibition de la méthionine aminopeptidase de mycobacterium tuberculosis par diverses molécules. Thèse de magister en biochimie. Constantine : Université Mentouri Constantine. Algérie. (2012) p71 .
- [4] M. Lafond, Docking et Scoring, (2014). [https://slideplayer.fr/slide/1562297/Thèse Simulation du pouvoir antioxydant de deux anticancéreux de la famille des antimétabolites](https://slideplayer.fr/slide/1562297/Thèse%20Simulation%20du%20pouvoir%20antioxydant%20de%20deux%20anticancéreux%20de%20la%20famille%20des%20antimétabolites)
- [5] Molecular Operating Environment (MOE), 2015.10 ; Chemical Computing Group Inc., 1010 Sherbooke St. West, Suite #910, Montreal, QC, Canada, H3A 2R7, (2015).
- [6] Stamos, J., Sliwkowski, M.X., Eigenbrot, C. , 2002, epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain with 4-anilinoquinazoline inhibitor erlotinib (2002) J Biol Chem **277**: 46265-46272
- [7] A.Imberty, K. D. Hardman, J.P. Carver, S. Perez:” Molecular of protein-carbohydrate interactions. Docking of monosaccharides in the binding site ofconcanavaline A”,G L Y C O B I O L O G Y , 1, 631–642. 1991.



Conclusion Générale

Conclusion général

Les inhibiteurs de tyrosine kinase constituent une nouvelle classe thérapeutique en oncologie. De très nombreux composés sont en cours de développement. Ils sont dirigés vers des cibles moléculaires spécifiquement exprimées ou surexprimées dans les tissus cancéreux. L'utilisation de ces agents thérapeutiques est indissociable d'un diagnostic moléculaire dont les critères sont encore mal définis.

Dans ce présent travail, nous nous sommes intéressés aux interactions moléculaires entre le récepteur du facteur de croissance épidermique abrégé en "EGFR" et les dérivés de quinazoline et quinoléine utilisés comme des futures inhibiteurs à l'aide du docking moléculaire pour mieux comprendre le mécanisme d'inhibition de ces enzymes.

Dans un premier lieu, nous avons conçu et préparé 213 dérivés de quinazoline et quinoléine, puis on a appliqué le docking moléculaire sur ces inhibiteurs avec l'enzyme EGFR (ID : 1M17), les résultats obtenus nous permettent de déterminer les meilleurs complexes stables formés.

Nos études sont basées sur le calcul des énergies d'interactions, le RMSD et les distances d'interaction entre les inhibiteurs et le récepteur. Selon les résultats obtenus on peut choisir le meilleur inhibiteur qui a une grande affinité à se lier avec l'enzyme.

Les résultats obtenus montrent que les dix ligands L₁₄₈, L₁₇₇, L₁₉₈, L₁₄₀, L₁₄₃, L₁₃₈, L₁₆₁, L₁₅₀, L₁₆₄, et L₁₃₆ forment un complexe avec le récepteur ID :1M17, et qui possèdent les plus petites énergies Score par rapport au molécule de référence, ceci montre que ces complexes sont plus stables. On peut les classer selon l'ordre suivant : L₁₄₈ < L₁₇₇ < L₁₉₈ < L₁₄₀ < L₁₄₃ < L₁₃₈ < L₁₆₁ < L₁₅₀ < L₁₆₄ < L₁₃₆. On conclure que les valeurs obtenus sont considérées comme parfaites pour les 10 ligands, et surtout les ligands L₁₄₈ et L₁₇₇ sont les meilleurs ligands pour inhiber l'activité de l'1M17 puisqu'il forme un complexe stable avec cette enzyme par une meilleure fixation sur le site actif.

Résumé

Avec le développement des outils informatiques dans les 20 dernières années, la modélisation moléculaire et plus précisément le docking moléculaire (arrimage moléculaire) a très vite pénétré dans le domaine de la recherche pharmaceutique. Notre travail consiste à étudier l'inhibition de l'enzyme EGFR (1M17) impliquée dans la maladie de cancer avec des dérivés inhibiteurs dérivés de quinazoline et quinoléine par le docking moléculaire. Les valeurs des ligands L₁₄₈ et L₁₇₇ sont les meilleurs ligands pour inhiber l'activité de l'1M17 puisqu'il forme un complexe stable avec cette enzyme par une meilleure fixation sur le site actif. Les résultats obtenus montre que les ligands L₁₄₈ et L₁₇₇ donnent des faibles interactions avec les résidus de site actifs EGFR(1M17) . Cette étude a permis d'identifier un futur candidat L₁₄₈ et L₁₇₇ qui stabilisent les complexes formés de ce ligands, ce qui donne une meilleure fixation au niveau du site actif, et un RMSD de L₁₄₈ [1,9563 Å] et de L₁₇₇ [1,2483 Å].

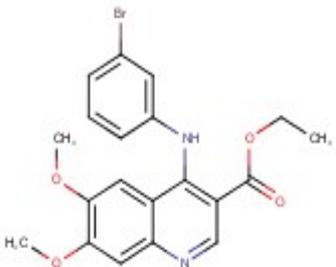
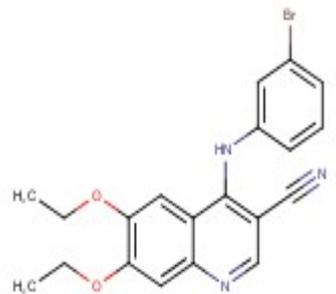
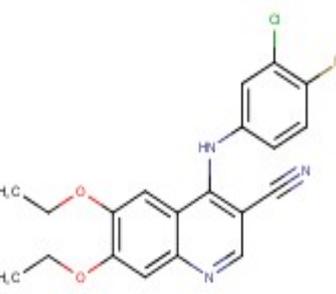
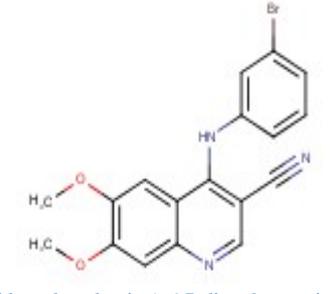
Mots clés : Docking, EGFR, Quinazoline et Quinoliène , MOE.

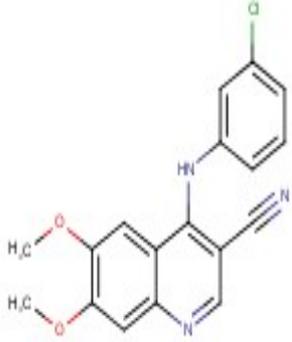
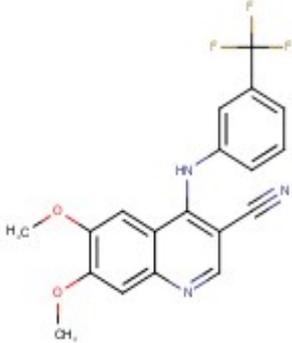
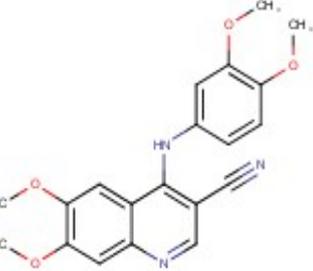
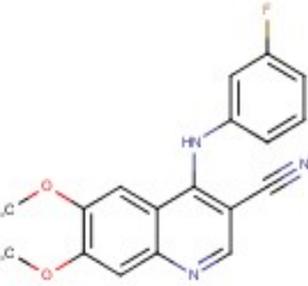
Abstract

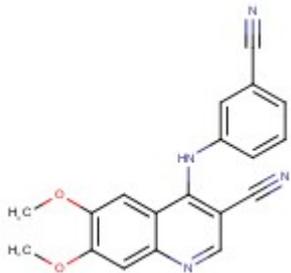
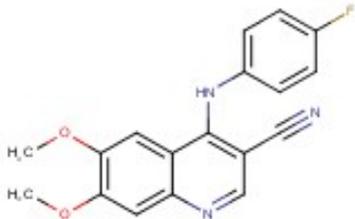
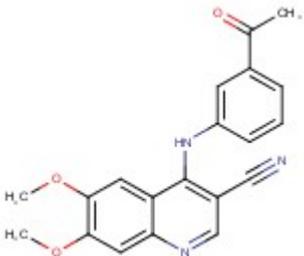
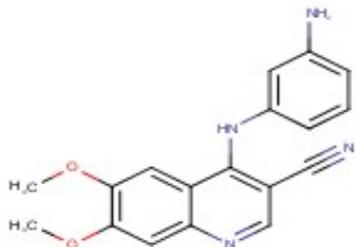
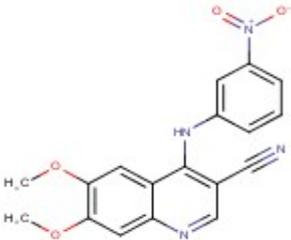
With the development of computer tools over the past 20 years, molecular modeling and more precisely molecular docking (molecular docking) has very quickly entered the field of pharmaceutical research. Our work consists of studying the inhibition of the enzyme EGFR (1M17) involved in cancer disease with deferent inhibitors derived from quinazoline and quinoline by molecular docking. The values of ligands L₁₄₈ and L₁₇₇ are the best ligands for inhibit the activity of 1M17 since it forms a stable complex with this enzyme by better binding to the active site. The results obtained show that the ligands L₁₄₈ and L₁₇₇ give weak interactions with the active site residues EGFR (1M17) which stabilize the complexes formed of this ligands, which gives a better binding at the level of the active site, and an RMSD of L₁₄₈ [1,9563 Å] and of L₁₇₇ [1,2483 Å]. [1, 9563, 1.2483] Å

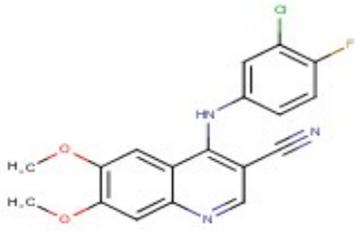
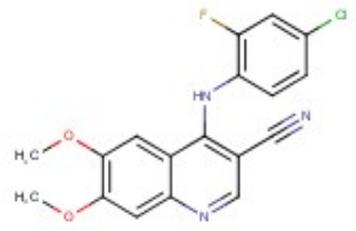
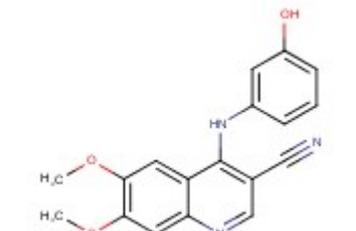
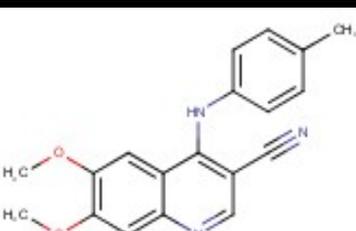
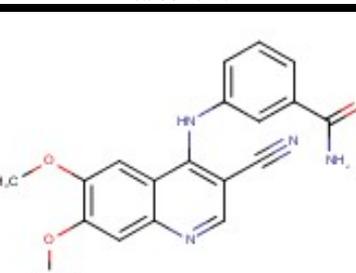
Key Words : Docking, EGFR, Quinazoline et Quinoliène , MOE.

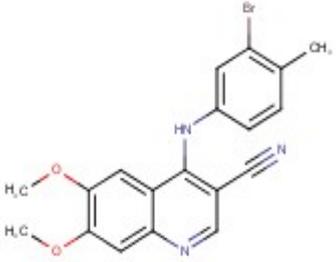
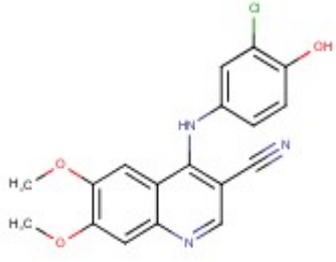
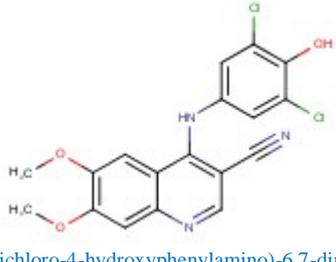
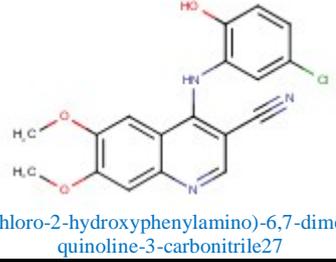
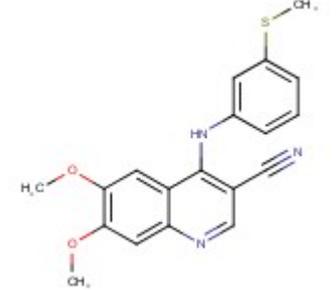
Annex1 : Structure de 2D

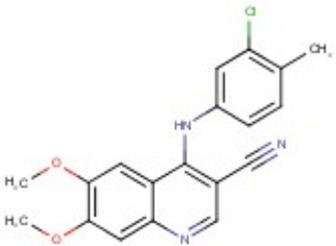
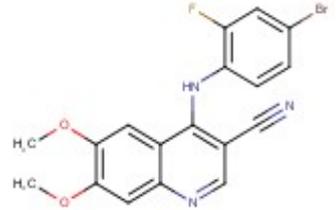
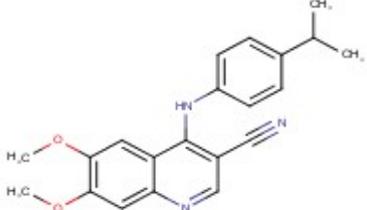
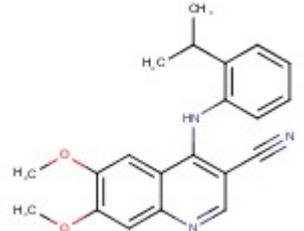
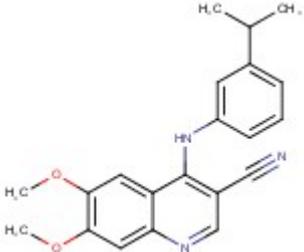
Ligand	Code	structure	IC50 (μM)				
			EGFR ^a	HER-2 ^b	A431 ^c	SKBR3 ^d	SW620 ^e
L1	S1-1	 <p>4-(3-Chloro-4-fluorophenylamino)-6,7-diethoxyquinoline-3-carbonitrile</p>	>81.3	/	3.01	6.21	6.93
L2	S1-2	 <p>4-(3-Bromophenylamino)-6,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile</p>	0.98	/	0.27	0.49	0.49
L3	S1-3	 <p>4-(3-Bromophenylamino)-6,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile</p>	0.98	/	0.27	0.49	0.49
L4	S1-4	 <p>4-(3-Chlorophenylamino)-6,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile</p>	0.19 ^e	/	0.78	0.48	3.72

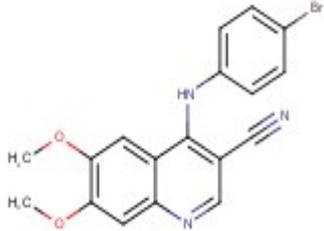
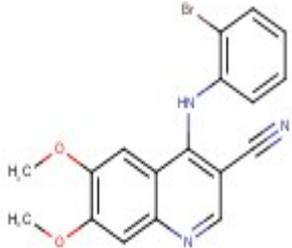
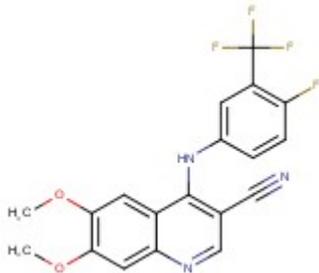
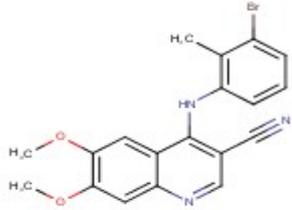
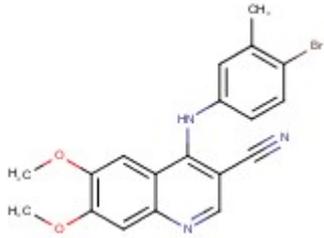
L5	S1-5	 <p>4-(3-Chlorophenylamino)-6,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile</p>	0.18	/	0.59	1.76	7.06
L6	S1-6	 <p>6,7-Dimethoxy-4-(3-trifluoromethylphenylamino)-quinoline-3-carbonitrile</p>	1.45	/	2.53	13.42	35.63
L7	S1-7	 <p>4-(3,4-Dimethoxyphenylamino)-6,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile</p>	50.49	/	5.28	13.16	8.76
L8	S1-8	 <p>4-(3-Fluorophenylamino)-6,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile</p>	0.74	/	3.07	8.29	13.52

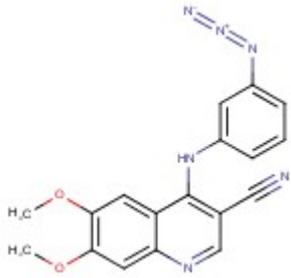
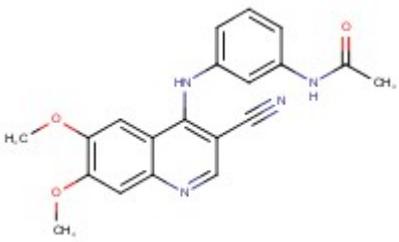
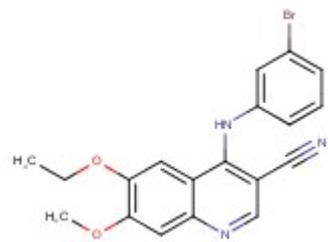
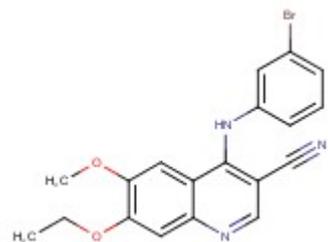
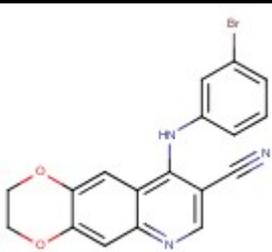
L9	S1-9	 <p>4-(3-Cyanophenylamino)-6,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile</p>	14.18	/	3.51	25.97	43.29
L10	S1-10	 <p>4-(4-Fluorophenylamino)-6,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile</p>	47.94	/	1.43	0.74	2.87
L11	S1-11	 <p>4-(3-Acetylphenylamino)-6,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile</p>	7.38	/	7.37	5.12	6.30
L12	S1-12	 <p>4-(3-Aminophenylamino)-6,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile</p>	0.82	/	6.62	2.45	14.33
L14	S1-14	 <p>4-(3-Nitrophenylamino)-6,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile</p>	0.87	/	2.14	2.00	17.27

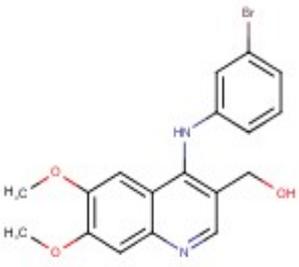
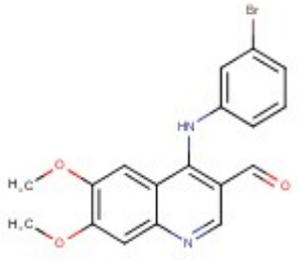
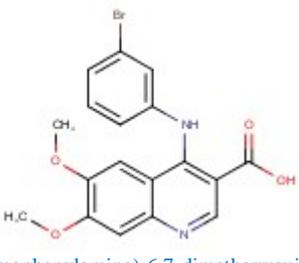
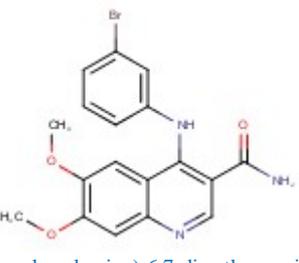
L15	S1-15	 <p data-bbox="451 443 794 491">4-(3-Chloro-4-fluorophenylamino)-6,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile</p>	0.54	/	0.70	0.47	2.3
L16	S1-16	 <p data-bbox="451 743 794 791">4-(4-Chloro-2-fluorophenylamino)-6,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile</p>	13.85	/	0.818	0.54	5.34
L17	S1-17	 <p data-bbox="451 1045 863 1094">4-(3-Hydroxyphenylamino)-6,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile</p>	6.36	/	1.52	0.95	7.8
L18	S1-18	 <p data-bbox="451 1348 858 1396">4-(4-Methylphenylamino)-6,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile</p>	2.73	/	0.96	0.64	60.43
L19	S1-19	 <p data-bbox="451 1692 850 1761">3-(3-Cyano-6,7-dimethoxyquinolin-4-ylamino)benzamide</p>	7.69	/	5.91	8.44	6.29

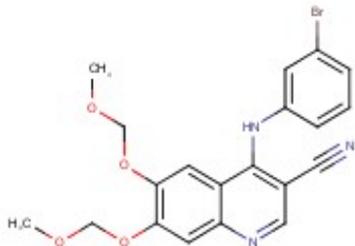
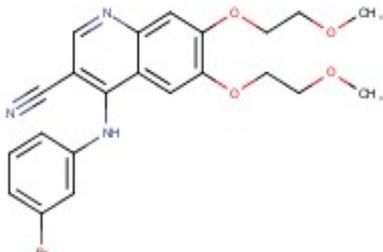
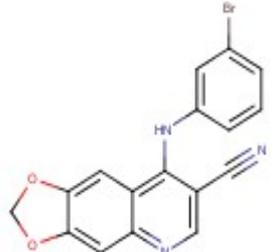
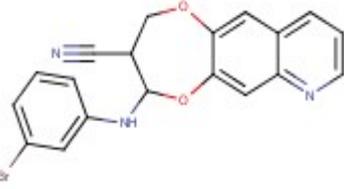
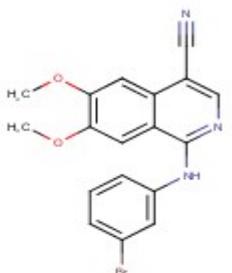
L20	S1-20	 <p>4-(3-Bromo-4-methylphenylamino)-6,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile</p>	1.79	/	0.75	0.55	2.89
L21	S1-21	 <p>4-(3-Chloro-4-hydroxyphenylamino)-6,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile</p>	9.04	/	3.01	1.29	2.75
L22	S1-22	 <p>4-(3,5-Dichloro-4-hydroxyphenylamino)-6,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile</p>	3.15	/	3.136	2.017	3.43
L23	S1-23	 <p>4-(5-Chloro-2-hydroxyphenylamino)-6,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile</p>	17.02	/	0.94	1.19	3.01
L24	S1-24	 <p>6,7-Dimethoxy-4-(3-methylthiophenylamino)quinoline-3-carbonitrile</p>	0.76	/	1.451	1.54	4.98

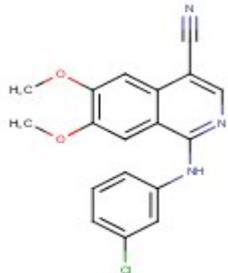
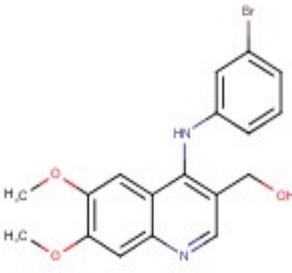
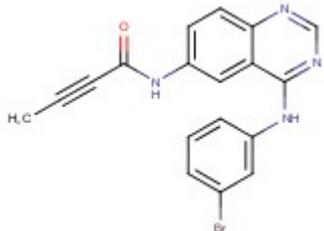
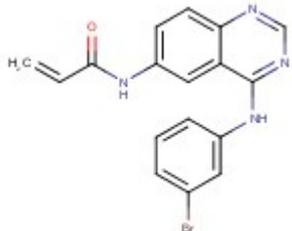
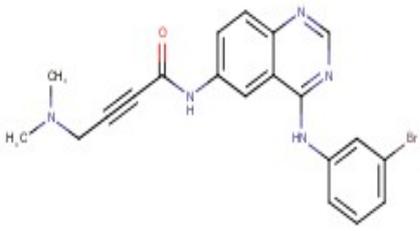
L25	S1-25	 <p>4-(3-Chloro-4-methylphenylamino)-6,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile</p>	1.48	/	0.93	0.94	24.96
L26	S1-26	 <p>4-(4-Bromo-2-fluorophenylamino)-6,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile</p>	>91.2	/	0.89	1.69	19.17
L27	S1-27	 <p>4-(4-Isopropylphenylamino)-6,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile</p>	0.23	/	3.02	2.91	3.51
L28	S1-28	 <p>4-(2-Isopropylphenylamino)-6,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile</p>	0.36	/	13.2	16.12	4.98
L29	S1-29	 <p>4-(3-Isopropylphenylamino)-6,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile</p>	62.32	/	4.35	6.74	3.80

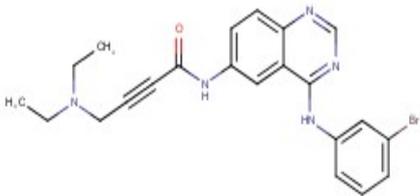
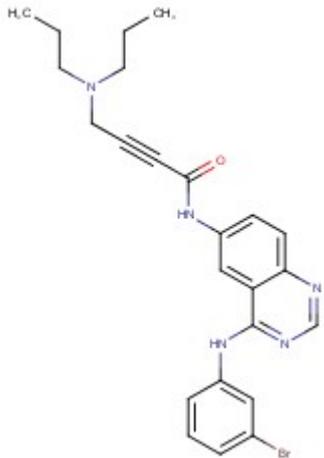
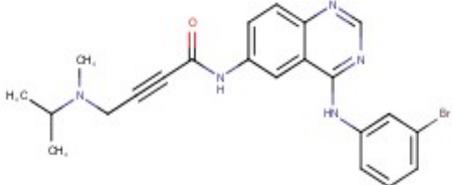
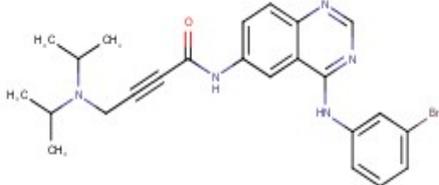
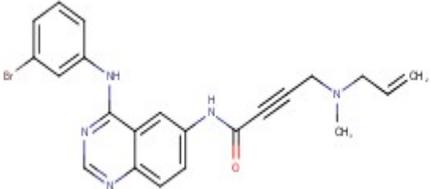
L30	S1-30	 <p>4-(4-Bromophenylamino)-6,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile</p>	6.65	/	0.76	1.47	3.76
L31	S1-31	 <p>4-(2-Bromophenylamino)-6,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile</p>	4.18	/	21.03	0.80	17.02
L32	S1-32	 <p>4-(4-Fluoro-3-trifluoromethylphenylamino)-6,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile</p>	0.16	/	7.72	0.52	29.53
L33	S1-33	 <p>4-(3-Bromo-2-methylphenylamino)-6,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile</p>	0.84	/	3.64	0.39	11.83
L34	S1-34	 <p>4-(4-Bromo-3-methylphenylamino)-6,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile</p>	0.62	/	0.73	1.38	3.09

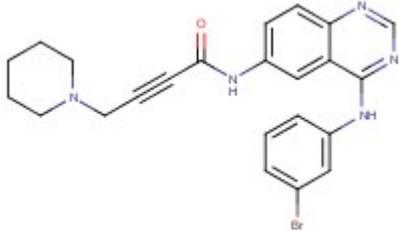
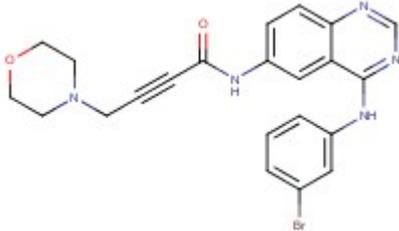
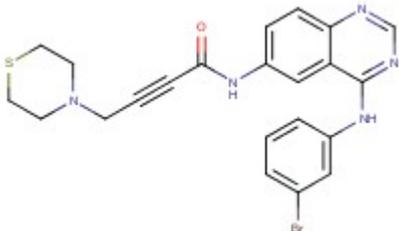
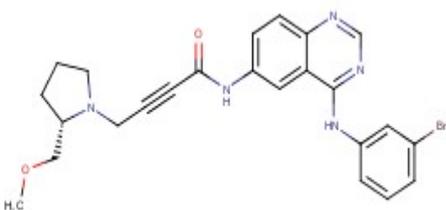
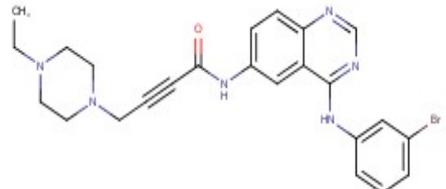
L35	S1-35	 <p>4-(3-Azidophenylamino)-6,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile</p>	2.21	/	1.48	1.16	4.74
L36	S1-36	 <p>N-[3-(3-Cyano-6,7-dimethoxyquinolin-4-ylamino)phenyl]acetamide</p>	69.40	/	2.62	1.55	2.74
L37	S1-37	 <p>4-(3-Bromophenylamino)-6-ethoxy-7-methoxyquinoline-3-carbonitrile</p>	21.19	/	0.57	0.64	4.24
L38	S1-38	 <p>4-(3-Bromophenylamino)-7-ethoxy-6-methoxyquinoline-3-carbonitrile</p>	33.02	/	0.14	0.06	0.06
L39	S1-39	 <p>9-(3-Bromophenylamino)-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-g]quinoline-8-carbonitrile</p>	>104.7	/	0.42	0.27	0.43

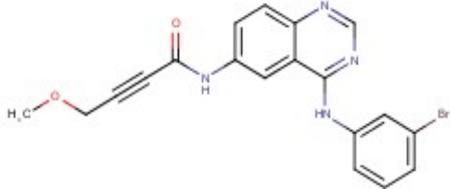
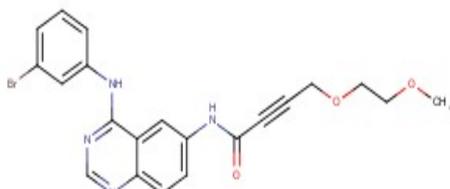
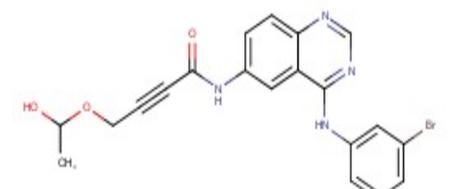
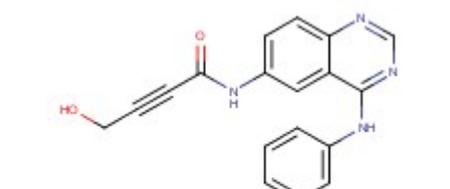
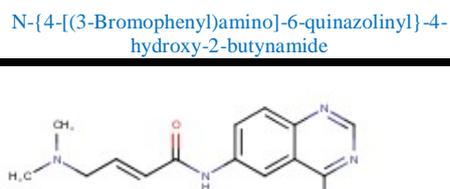
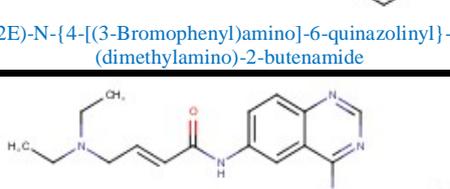
L40	S1-40	 <p>[4-(3-Bromophenylamino)-6,7-dimethoxyquinolin-3-yl]- méthanol</p>	>102.2	/	7.91	15.36	23.15
L41	S1-41	 <p>4-(3-Bromophenylamino)-6,7-dimethoxyquinoline-3- carbaldehyde</p>	3.37	/	1.95	2.97	5.24
L42	S1-42	 <p>4-(3-Bromophenylamino)-6,7-dimethoxyquinoline-3- carboxylic Acid</p>	34.22	/	18.23	35.71	53.82
L43	S1-43	 <p>4-(3-Bromophenylamino)-6,7-dimethoxyquinoline-3- carboxylic Acid Amide</p>	15.17	/	4.65	7.78	9.87
L44	S1-44	 <p>4-(3-Bromophenylamino)-6,7-dihydroxyquinoline-3- carbonitrile</p>	0.35	/	2.23	2.74	4.52

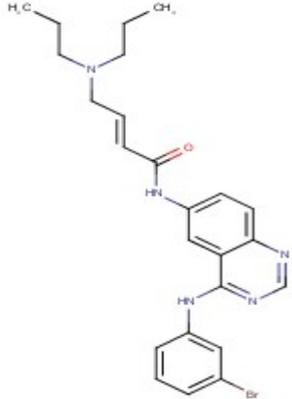
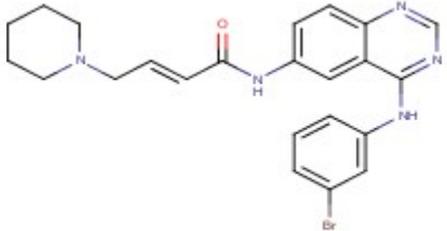
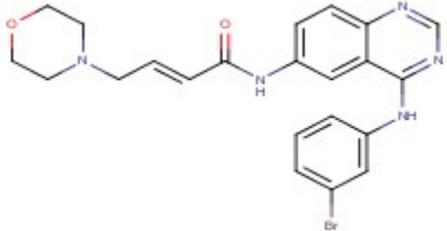
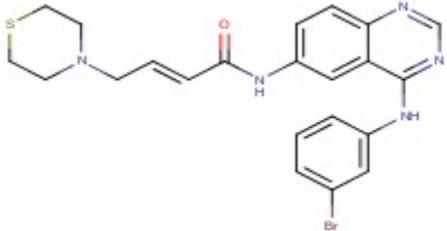
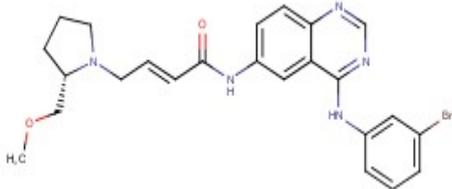
L45	S1-45	 <p>4-(3-Bromophenylamino)-6,7-bis(methoxymethoxy)-quinoline-3-carbonitrile</p>	6.75	/	14.50	14.20	9.79
L46	S1-46	 <p>4-(3-Bromophenylamino)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-quinoline-3-carbonitrile</p>	1.10	/	0.71	0.56	4.32
L47	S1-47	 <p>8-(3-Bromophenylamino)[1,3]dioxolo[4,5-g]quinoline-7-carbonitrile</p>	6.79	/	2.62	1.94	4.18
L48	S1-48	 <p>4-(3-Bromophenylamino)-3,4-dihydro-2H-[1,4]dioxepino[2,3-g]quinoline-3-carbonitrile</p>	5.15	/	2.08	5.07	2.90
L49	S1-49	 <p>1-(3-Bromophenylamino)-6,7-dimethoxyisoquinoline-4-carbonitrile</p>	70.84	/	18.76	24.96	48.49

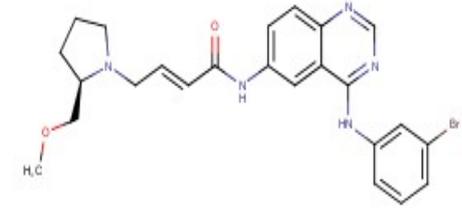
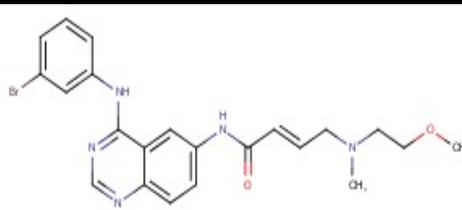
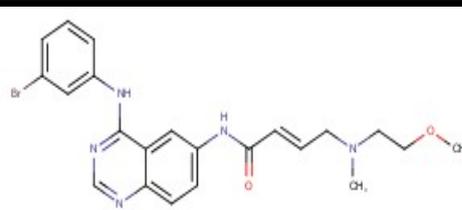
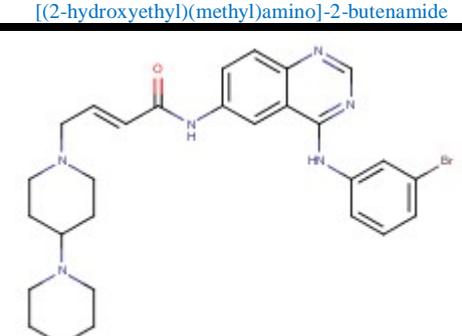
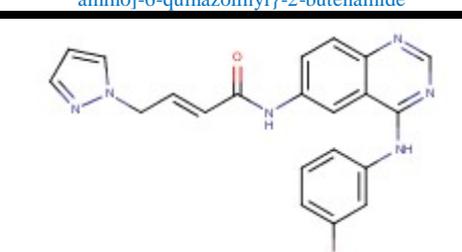
L50	S1-50	 <p>1-(3-Chlorophenylamino)-6,7-dimethoxyisoquinoline-4-carbonitrile</p>	88.29	/	26.13	27.67	64.45
L51	S1-51	 <p>4-(3-Bromophenylamino)-6,7-dimethoxyquinolin-3-yl]-methanol</p>	0.07 ^f	/	1.52	0.82	13.94
L52	S2-1	 <p>N-{4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny]-2-butynamide</p>	0.008	0.378	0.079	0.017	1.500
L53	S2-2	 <p>N-{4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny]-acrylamide</p>	0.002	0.114	0.095	0.015	4.133
L54	S2-3	 <p>N-{4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny]-4-(dimethylamino)-2-butynamide</p>	0.006	0.014	0.047	0.011	0.530

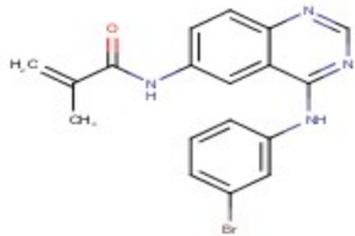
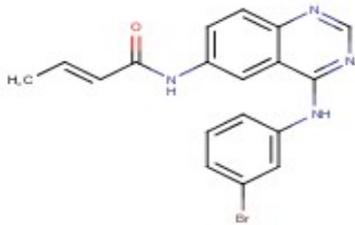
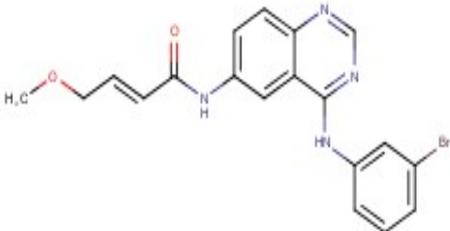
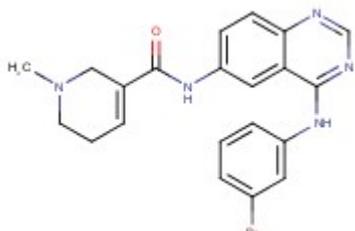
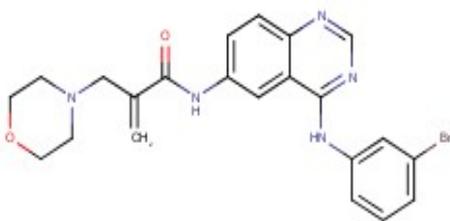
L55	S2-4	 <p>N-{4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny]-4-(diethylamino)-2-butyamide</p>	0.012	0.038	0.111	0.006	0.610
L56	S2-5	 <p>N-{4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny]-4-(dipropylamino)-2-butyamide</p>	0.062	0.177	0.042	0.002	0.198
L57	S2-6	 <p>N-{4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny]-4-[isopropyl(methyl)amino]-2-butyamide</p>	0.085	0.113	0.077	0.004	0.232
L58	S2-7	 <p>N-{4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny]-4-(diisopropylamino)-2-butyamide</p>	0.097	0.162	0.094	0.004	0.302
L59	S2-8	 <p>4-[Allyl(methyl)amino]-N-{4-[(3-bromophenyl)amino]-6-quinazoliny]-2-butyamide</p>	0.071	0.085	0.033	0.001	0.289

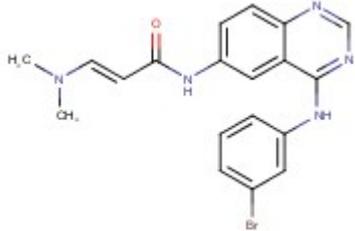
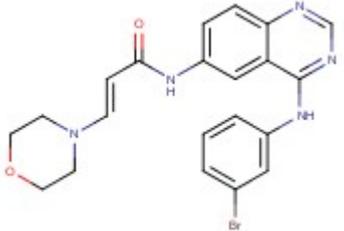
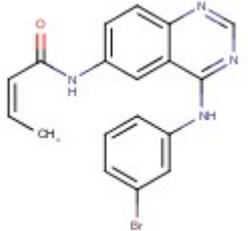
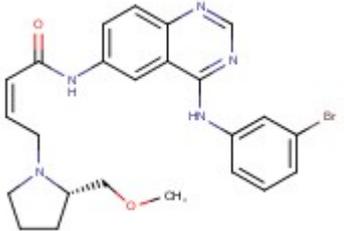
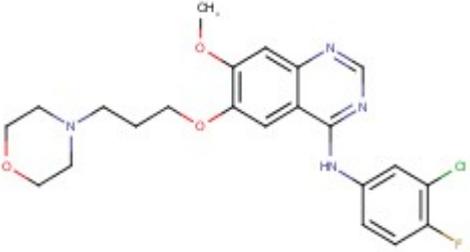
L60	S2-9	 <p>N-[4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny]-4-(1-piperidiny)-2-butyamide</p>	0.057	0.073	0.032	0.002	0.302
L61	S2-10	 <p>N-[4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny]-4-(4-morpholiny)-2-butyamide</p>	0.020	0.053	0.150	0.002	1.663
L62	S2-11	 <p>N-[4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny]-4-(4-thiomorpholiny)-2-butyamide</p>	0.095	0.124	0.083	0.002	0.581
L63	S2-12	 <p>N-[4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny]-4-[(2S)-2-(methoxymethyl)-1-pyrrolidiny]-2-butyamide</p>	0.065	0.117	0.081	0.002	0.324
L64	S2-13	 <p>N-[4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny]-4-(4-ethyl-1-piperaziny)-2-butyamide</p>	0.065	0.183	0.598	0.062	4.600

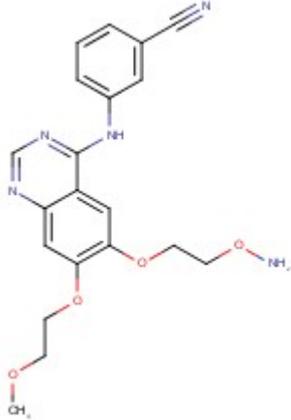
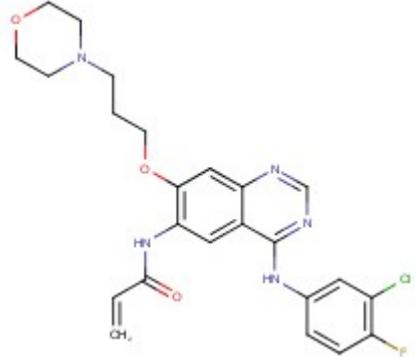
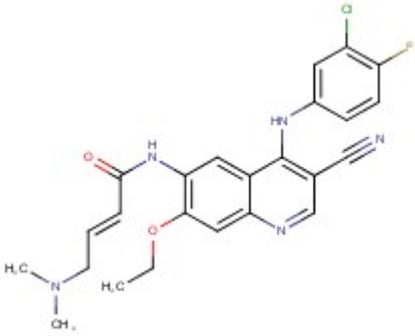
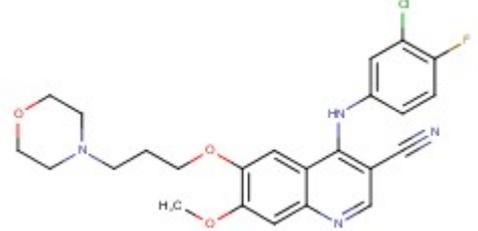
L65	S2-14	 <p>N-[4-(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny]-4-methoxy-2-butyamide</p>	0.009	0.033	0.268	0.046	1.730
L66	S2-15	 <p>N-[4-(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny]-4-(2-methoxyethoxy)-2-butyamide</p>	0.065	0.116	0.077	0.009	0.945
L67	S2-16	 <p>N-[4-(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny]-4-(methoxymethoxy)-2-butyamide</p>	0.059	0.122	0.306	0.092	2.080
L68	S2-17	 <p>N-[4-(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny]-4-hydroxy-2-butyamide</p>	0.002	0.016	0.315	0.043	1.400
L69	S2-18	 <p>(2E)-N-[4-(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny]-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	0.011	0.301	0.094	0.002	2.336
L70	S2-19	 <p>(2E)-N-[4-(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny]-4-(diethylamino)-2-butenamide</p>	0.073	1.164	0.194	0.002	2.387

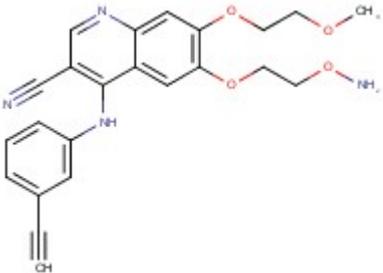
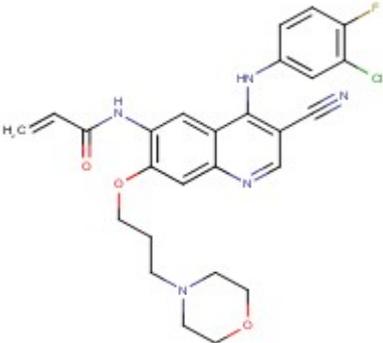
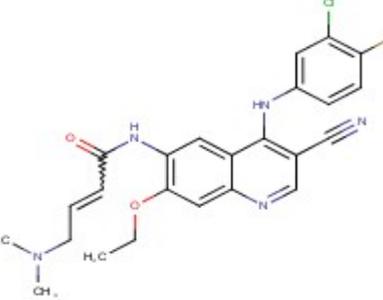
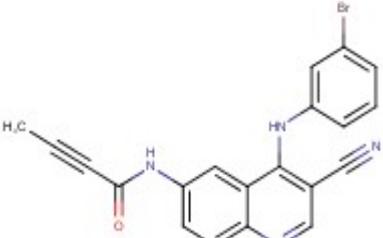
L71	S2-20	 <p>(2E)-N-(4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny)-4-(dipropylamino)-2-butenamide</p>	0.090	1.428	0.145	0.002	2.282
L72	S2-21	 <p>(2E)-N-(4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny)-4-(1-piperidiny)-2-butenamide</p>	0.106	1.559	0.182	0.004	2.680
L73	S2-22	 <p>(2E)-N-(4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny)-4-(4-morpholiny)-2-butenamide</p>	0.074	2.776	1.891	0.013	10.68
L74	S2-23	 <p>(2E)-N-(4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny)-4-(4-thiomorpholiny)-2-butenamide</p>	0.203	2.808	0.589	0.012	8.470
L75	S2-24	 <p>(2E)-N-(4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny)-4-[(2S)-2-(methoxymethyl)-1-pyrrolidiny]-2-butenamide.</p>	0.131	1.912	0.222	0.002	2.620

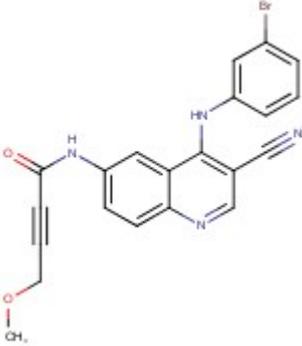
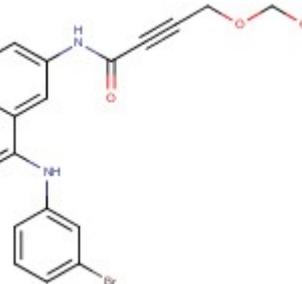
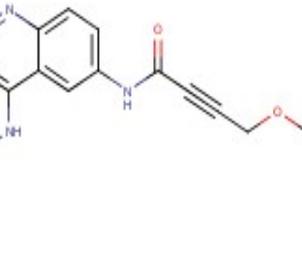
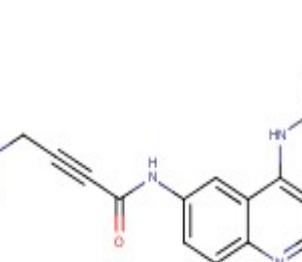
L76	S2-25	 <p>(2E)-N-(4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny)-4-[(2R)-2-(methoxymethyl)-1-pyrrolidin]-2-butenamide</p>	0.085	0.733	0.616	0.001	10.100
L77	S2-26	 <p>(2E)-N-(4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny)-4-[(2-methoxyethyl)(methyl)amino]-2-butenamide</p>	0.062	0.634	0.564	0.003	5.890
L78	S2-27	 <p>(2E)-N-(4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny)-4-[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]-2-butenamide</p>	0.014	0.414	0.329	0.003	7.530
L79	S2-28	 <p>(2E)-4-(1,4'-Bipiperidin-1'-yl)-N-(4-[(3-bromophenyl)amino]-6-quinazoliny)-2-butenamide</p>	0.068	1.592	0.756	0.010	4.150
L80	S2-29	 <p>(2E)-N-(4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny)-4-(1H-pyrazol-1-yl)-2-butenamide</p>	1.124	15.624	1.370	0.568	11.100

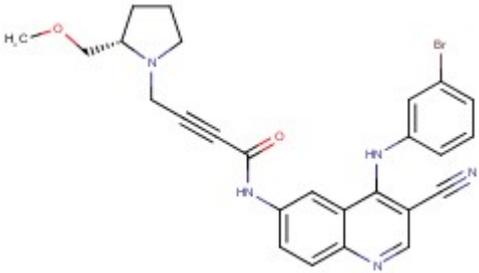
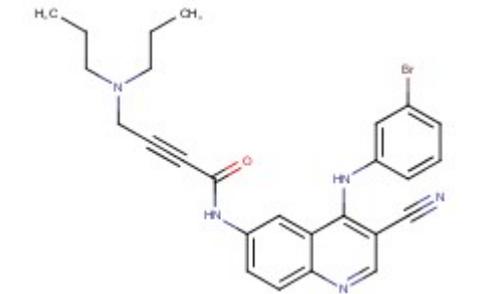
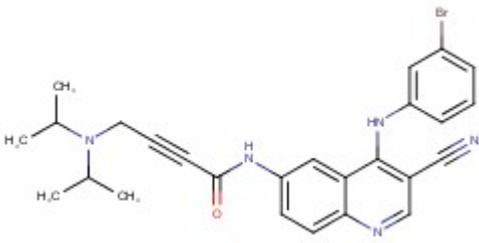
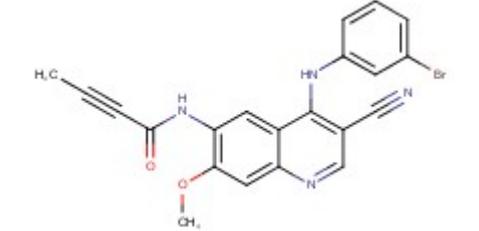
L81	S2-30	 <p>N-{4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny]-2-methylacrylamide</p>	0.339	15.238	1.310	2.220	20.700
L82	S2-31	 <p>(2E)-N-{4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny]-2-butenamide</p>	0.236	91.325	5.840	1.100	13.100
L83	S2-32	 <p>(2E)-N-{4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny]-4-methoxy-2-butenamide</p>	1.132	8.832	8.500	0.370	12.100
L84	S2-33	 <p>N-{4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny]-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydro-3-pyridinecarboxamide</p>	0.115	5.042	2.340	0.478	10.500
L85	S2-34	 <p>N-{4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny]-2-(4-morpholinylmethyl)acrylamide</p>	0.107	0.458	0.128	0.003	0.470

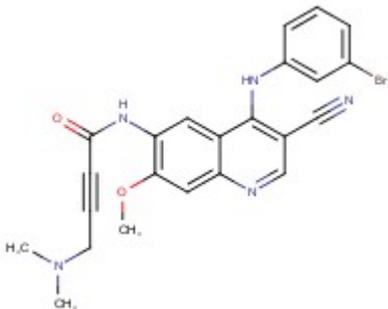
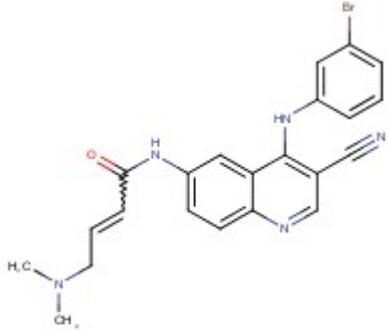
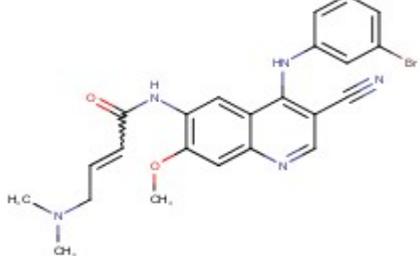
L86	S2-35	 <p>(2E)-N-(4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny)-3-(dimethylamino)-2-propenamide</p>	0.250	25.710	2.100	1.756	12.140
L87	S2-36	 <p>(2E)-N-(4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny)-3-(4-morpholinyl)-2-propenamide</p>	0.215	4.182	1.079	1.017	2.015
L88	S2-37	 <p>(2Z)-N-(4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny)-2-butenamide</p>	0.269	21.657	6.610	0.742	12.540
L89	S2-38	 <p>(2Z)-N-(4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-quinazoliny)-4-[(2S)-2-(methoxymethyl)-1-pyrrolidinyl]-2-butenamide</p>	0.194	2.921	0.353	0.013	2.860
L90	S3-1	 <p>N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]quinazolin-4-amine</p>	0.515	1.604	0.276	0.174	> 5

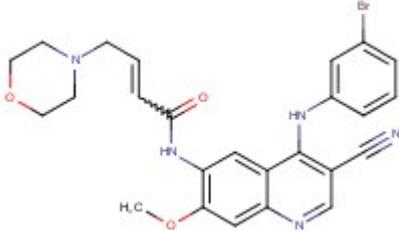
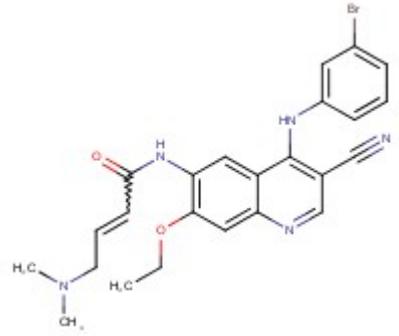
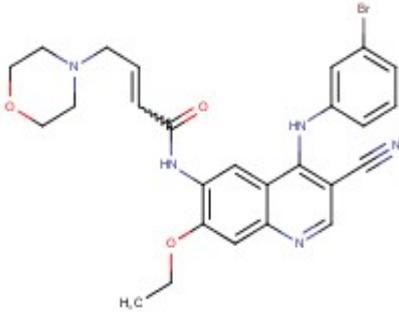
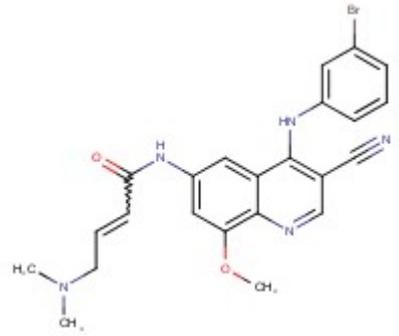
L91	S3-2	 <p>3-((6-(2-(aminooxy)ethoxy)-7-(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)amino)benzonitrile</p>	1.04	14.70	0.250	0.868	> 5
L92	S3-3	 <p>N-(4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]quinazolin-6-yl)prop-2-enamide</p>	1.45	18.52	0.608	0.102	>5
L93	S3-4	 <p>(2E)-N-(4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-3-cyano-7-ethoxyquinolin-6-yl)-4-(dimethylamino)but-2-enamide</p>	0.850	11.75	0.173	0.071	0.680
L94	S3-5	 <p>4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-methoxy-6-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]quinoline-3-carbonitrile</p>	0.074	0.529	0.083	0.102	1.450

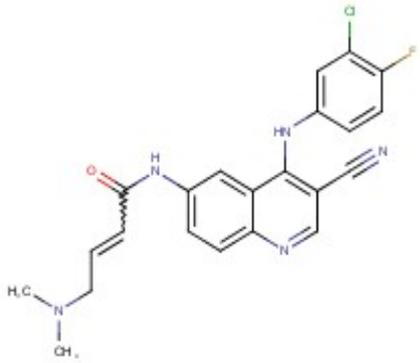
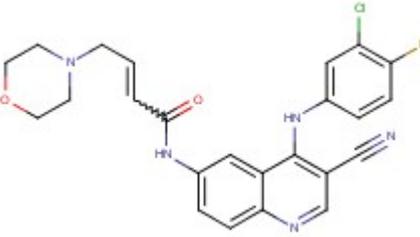
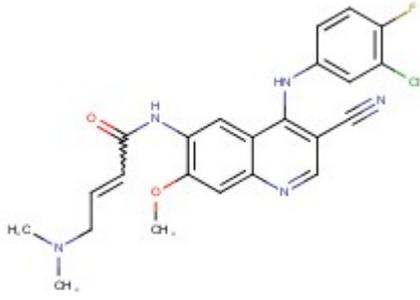
L95	S3-6	 <p data-bbox="379 495 866 541">6-[2-(aminooxy)ethoxy]-4-[(3-ethynylphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)quinoline-3-carbonitrile</p>	0.080	1.692	0.120	0.030	0.770
L96	S3-7	 <p data-bbox="379 921 866 968">N-{4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-3-cyano-7-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]quinolin-6-yl}prop-2-enamide</p>	0.083	1.229	0.030	0.007	0.317
L97	S4-1	 <p data-bbox="379 1310 866 1377">4-Dimethylaminobut-2-enoic Acid [4-(3-Chloro-4-fluorophenylamino)-3-cyano-7-ethoxyquinolin-6-yl]amide</p>	0.08	1.23	0.08	0.01	0.68
L98	S4-2	 <p data-bbox="379 1677 866 1719">But-2-ynoic Acid [4-(3-Bromophenylamino)-3-cyanoquinolin-6-yl]amide</p>	0.94	3.87	5.03	5.50	12.34

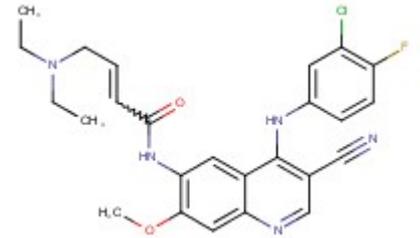
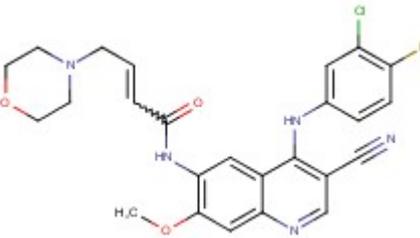
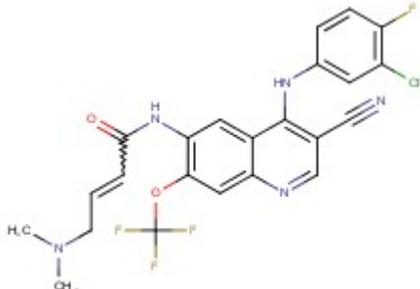
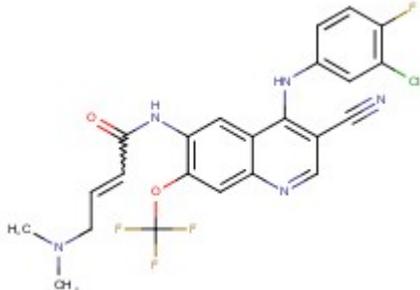
L99	S4-3	 <p>Methoxybut-2-ynoic Acid [4-(3-Bromophenylamino)-3-cyano-quinolin-6-yl]amide</p>	0.96	0.30	0.28	0.35	0.52
L100	S4-4	 <p>4-Methoxymethoxybut-2-ynoic Acid [4-(3-Bromophenylamino)-3-cyanoquinolin-6-yl]amide</p>	0.93	0.45	0.27	0.39	0.34
L101	S4-5	 <p>4-(2-Methoxyethoxy)-but-2-ynoic Acid [4-(3-Bromophenylamino)-3-cyanoquinolin-6-yl]amide</p>	0.33	0.38	0.17	0.23	0.23
L102	S4-6	 <p>4-Thiomorpholin-4-yl-but-2-ynoic Acid [4-(3-Bromophenylamino)-3-cyanoquinolin-6-yl]amide</p>	0.55	1.04	0.10	0.07	0.35

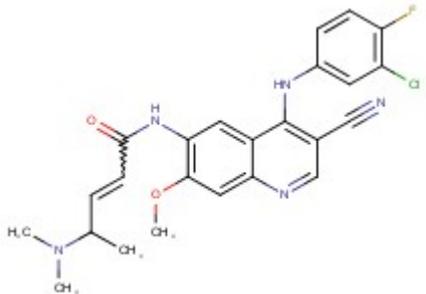
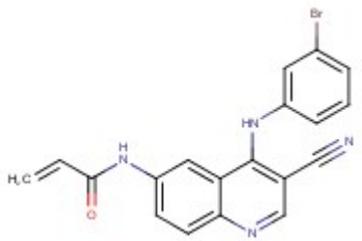
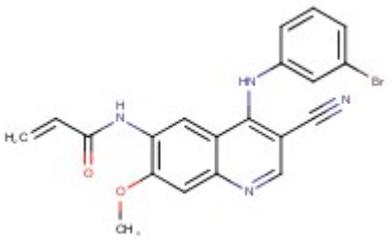
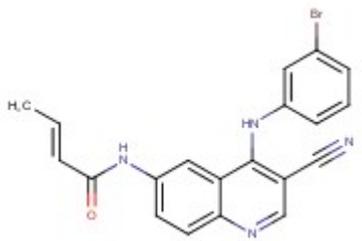
L103	S4-7	 <p>4-((2S)-2-Methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)but-2-ynoic Acid [4-(3-Bromophenylamino)-3-cyanoquinolin-6-yl]-amide</p>	0.15	1.22	1.20	0.54	4.14
L104	S4-8	 <p>4-Dipropylaminobut-2-ynoic Acid [4-(3-Bromophenylamino)-3-cyanoquinolin-6-yl]amide</p>	0.13	0.37	0.24	0.08	0.40
L105	S4-9	 <p>4-Diisopropylaminobut-2-ynoic Acid [4-(3-Bromophenylamino)-3-cyanoquinolin-6-yl]amide</p>	0.25	0.32	0.14	0.04	0.25
L106	S4-10	 <p>But-2-ynoic Acid [4-(3-Bromophenylamino)-3-cyano-7-methoxyquinolin-6-yl]amide</p>	0.91	2.12	5.12	8.36	7.58

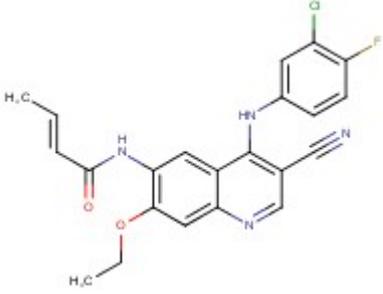
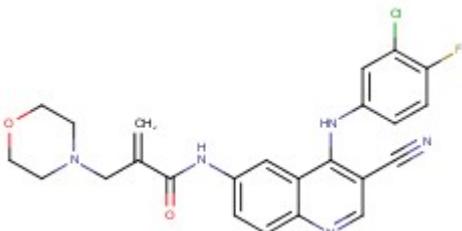
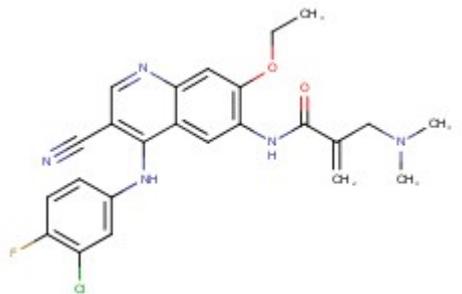
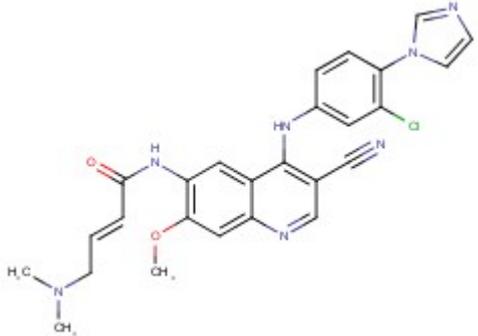
L107	S4-11	 <p data-bbox="379 531 863 579">4-Methoxybut-2-ynoic Acid [4-(3-Bromophenylamino)-3-cyano-7-methoxyquinolin-6-yl]amide</p>	0.79	0.38	0.73	0.29	1.77
L108	S4-12	 <p data-bbox="395 919 852 999">4-Dimethylaminobut-2-ynoic Acid [4-(3-Bromophenylamino)-3-cyano-7-methoxyquinolin-6-yl]amide</p>	0.09	0.18	0.11	0.12	0.30
L109	S4-13	 <p data-bbox="405 1360 839 1419">4-Dimethylaminobut-2-enoic Acid [4-(3-Bromophenylamino)-3-cyanoquinolin-6-yl]amide</p>	0.31	4.16	0.45	0.18	5.48
L110	S4-14	 <p data-bbox="395 1707 852 1780">4-Dimethylaminobut-2-enoic Acid [4-(3-Bromophenylamino)-3-cyano-7-methoxyquinolin-6-yl]amide</p>	0.79	5.66	0.14	0.03	1.17

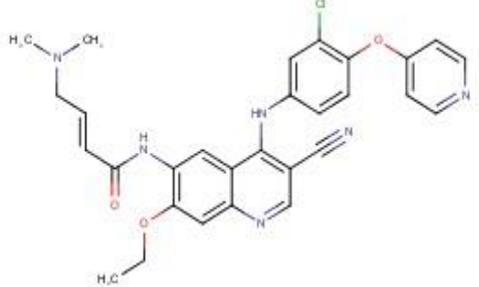
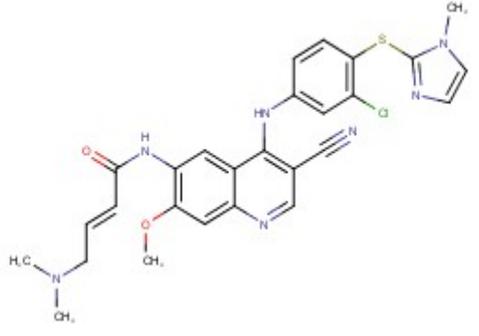
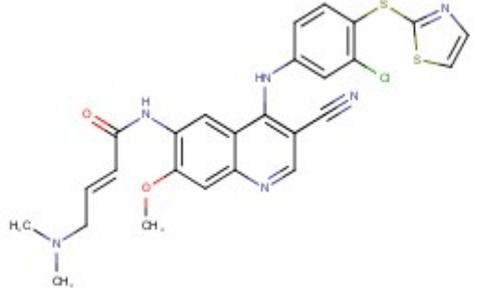
L111	S4-15	 <p>4-Morpholin-4-yl-but-2-enoic Acid [4-(3-Bromophenylamino)-3-cyano-7-methoxyquinolin-6-yl]amide</p>	3.83	34.13	0.16	0.12	5.38
L112	S4-16	 <p>4-Dimethylaminobut-2-enoic Acid [4-(3-Bromophenylamino)-3-cyano-7-ethoxyquinolin-6-yl]amide</p>	1.60	2.97	0.13	0.03	1.15
L113	S2-17	 <p>4-Morpholin-4-yl-but-2-enoic Acid [4-(3-Bromophenylamino)-3-cyano-7-ethoxyquinolin-6-yl]amide</p>	10.32	33.95	0.14	0.07	2.88
L114	S4-18	 <p>4-Dimethylaminobut-2-enoic Acid [4-(3-Bromophenylamino)-3-cyano-8-methoxyquinolin-6-yl]amide</p>	2.88	9.35	2.52	2.52	8.97

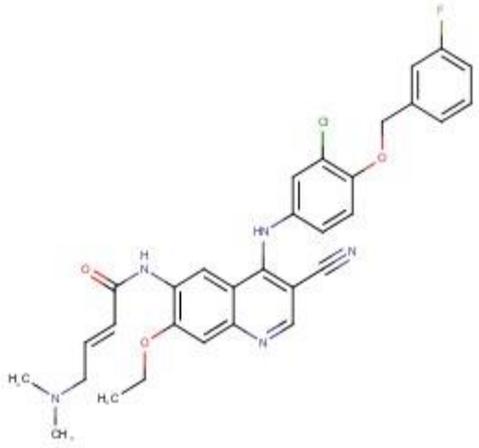
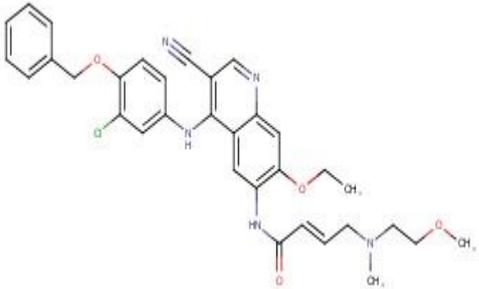
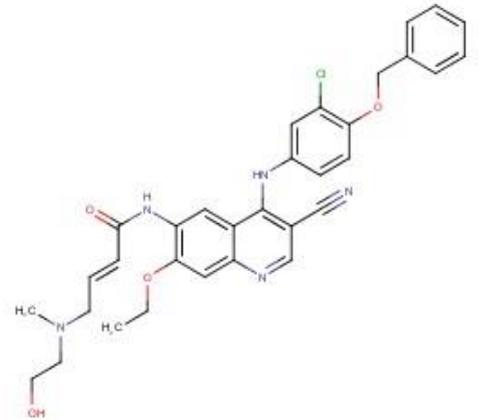
L115	S4-19	 <p data-bbox="395 478 855 548">4-Morpholin-4-yl-but-2-enoic Acid [4-(3-Bromophenylamino)-3-cyano-8-methoxyquinolin-6-yl]amide</p>	5.39	23.59	2.22	2.66	9.57
L116	S4-20	 <p data-bbox="395 947 855 995">4-Dimethylaminobut-2-enoic Acid [4-(3-Chloro-4-fluorophenylamino)-3-cyanoquinolin-6-yl]amide</p>	0.65	1.95	0.15	0.05	0.88
L117	S4-21	 <p data-bbox="395 1266 855 1314">4-Morpholin-4-yl-but-2-enoic Acid [4-(3-Chloro-4-fluorophenylamino)-3-cyanoquinolin-6-yl]amide</p>	2.29	8.74	0.41	0.22	6.33
L117	S4-22	 <p data-bbox="395 1644 855 1713">4-Dimethylaminobut-2-enoic Acid [4-(3-Chloro-4-fluorophenylamino)-3-cyano-7-methoxyquinolin-6-yl]amide</p>	2.32	4.49	0.06	0.04	0.91

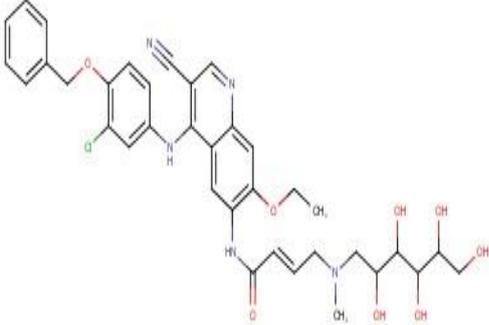
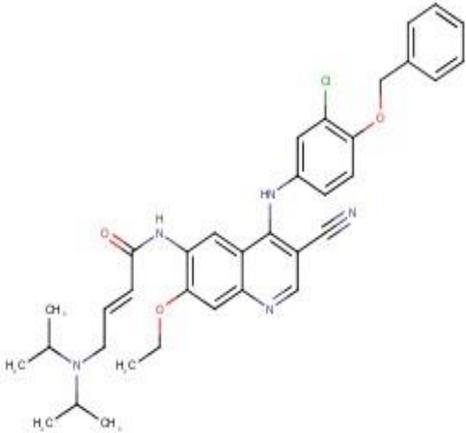
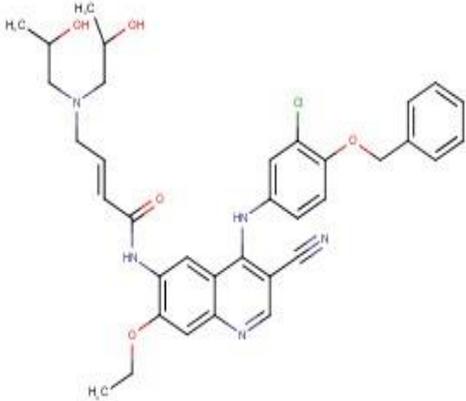
L119	S4-23	 <p>4-Diethylaminobut-2-enoic Acid [4-(3-Chloro-4-fluorophenylamino)-3-cyano-7-methoxyquinolin-6-yl]amide</p>	1.91	7.80	0.07	0.05	0.66
L120	S4-24	 <p>4-Morpholin-4-yl-but-2-enoic Acid [4-(3-Chloro-4-fluorophenylamino)-3-cyano-7-methoxyquinolin-6-yl]-amide</p>	13.57	31.43	0.12	0.11	6.67
L121	S4-25	 <p>4-Dimethylaminobut-2-enoic Acid [4-(3-Chloro-4-fluorophenylamino)-3-cyano-7-trifluoromethoxyquinolin-6-yl]amide</p>	2.64	4.13	0.47	0.30	1.46
L122	S4-26	 <p>4-Dimethylamino-pent-2-enoic Acid [4-(3-Chloro-4-fluorophenylamino)-3-cyano-7-methoxyquinolin-6-yl]-amide</p>	5.22	11.82	0.43	0.19	1.13

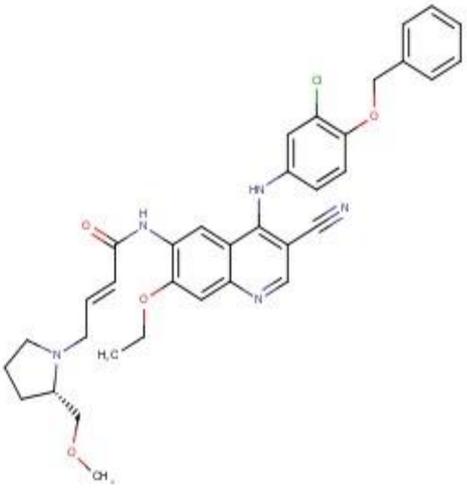
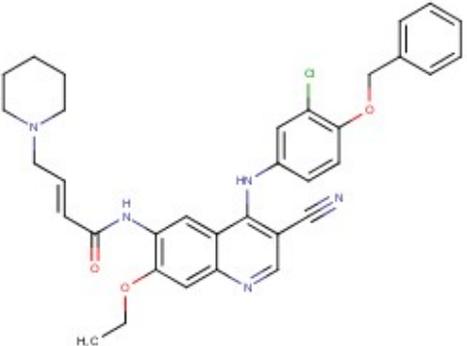
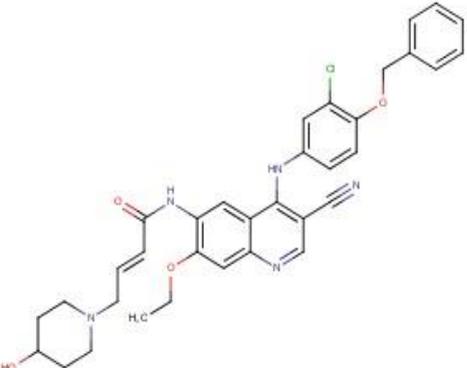
L123	S4-27	 <p>4-Dimethylamino-pent-2-enoic Acid [4-(3-Chloro-4-fluorophenylamino)-3-cyano-7-methoxyquinolin-6-yl]-amide</p>	4.84	9.58	0.38	0.31	0.88
L124	S4-28	 <p>4-Morpholin-4-yl-pent-2-enoic Acid [4-(3-Chloro-4-fluorophenylamino)-3-cyano-7-methoxyquinolin-6-yl]-amide</p>	0.59	33.95	0.59	0.20	4.94
L125	S4-29	 <p>N-[4-(3-Bromophenylamino)-3-cyanoquinolin-6-yl]acrylamide</p>	0.59	1.63	0.36	0.44	3.38
L126	S4-30	 <p>N-[4-(3-Bromophenylamino)-3-cyano-7-methoxyquinolin-6-yl]acrylamide</p>	0.81	4.68	0.31	0.12	1.88
L127	S4-31	 <p>(E)-But-2-enoic Acid [4-(3-Bromophenylamino)-3-cyanoquinolin-6-yl]amide</p>	1.62	4.50	4.40	10.12	12.28

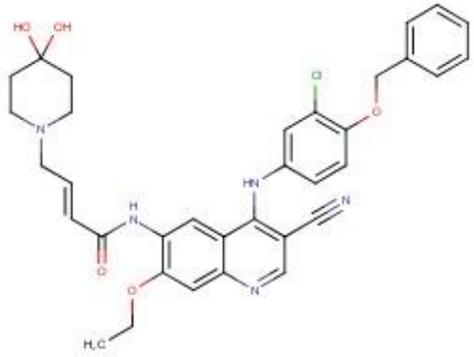
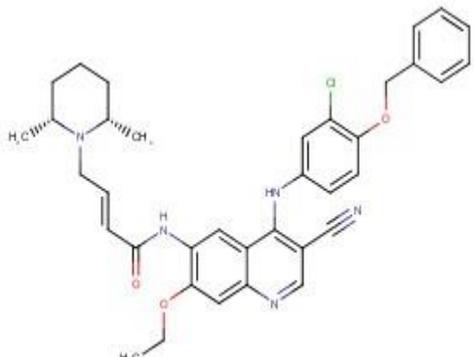
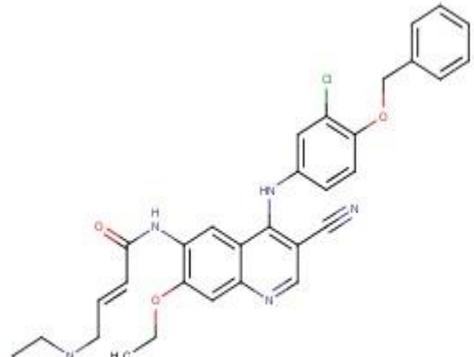
L128	S4-32	 <p>(E)-N-[4-(3-Chloro-4-fluoroanilino)-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl]-2-butenamide</p>	7.50	21.51	1.25	0.17	7.46
L129	S4-33	 <p>N-[4-(3-Chloro-4-fluorophenylamino)-3-cyanoquinolin-6-yl]-2-morpholin-4-ylmethylacrylamide</p>	2.70	4.39	0.26	0.22	0.49
L130	S4-34	 <p>N-[4-(3-Chloro-4-fluoroanilino)-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl]-2-[(dimethylamino)methyl]acrylamide</p>	0.56	1.21	0.18	0.09	0.32
L131	S5-1	 <p>(E)-N-[4-[3-Chloro-4-(1H-imidazol-1-yl)anilino]-3-cyano-7-methoxy-6-quinolinyl]-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	0.77	0.80	1.2	0.40	2.7

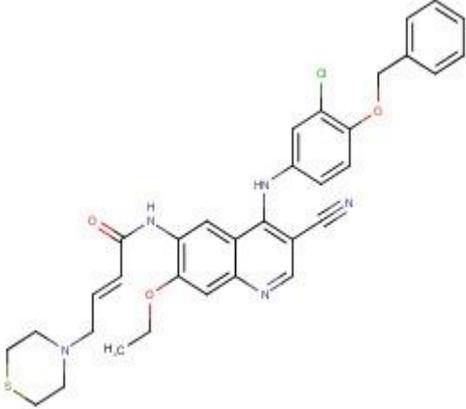
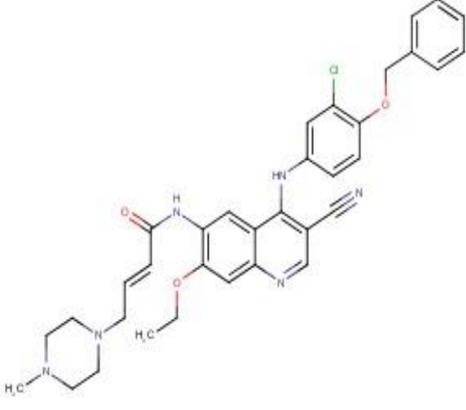
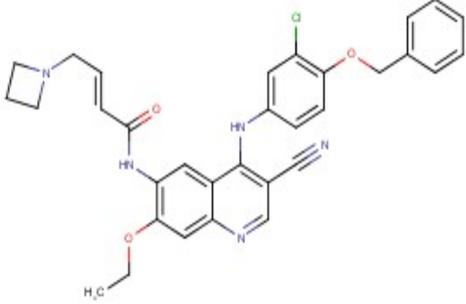
L132	S5-2	 <p>(E)-N-{4-[3-Chloro-4-(4-pyridinyloxy)anilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl}-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	0.65	8.1	6.0	2.8	>9
L133	S5-3	 <p>(E)-N-[4-({3-Chloro-4-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]phenyl}amino)-3-cyano-7-methoxy-6-quinolinyl]-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	0.041	0.155	0.132	0.0013	1.093
L134	S5-4	 <p>(E)-N-(4-{{3-Chloro-4-(1,3-thiazol-2-ylsulfanyl)phenyl}amino}-3-cyano-7-methoxy-6-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	0.042	0.083	0.516	0.0015	1.592
L135	S5-5	 <p>N-(4-{{3-chloro-4-(morpholin-4-yl)phenyl}amino}-7-ethoxy-3-ethynylquinolin-6-yl)-4-(dimethylamino)butanamide</p>	0.519	1.055	2.839	0.1094	5.48

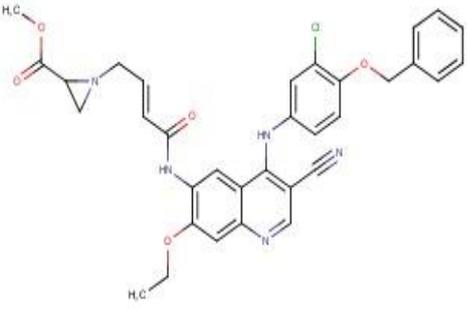
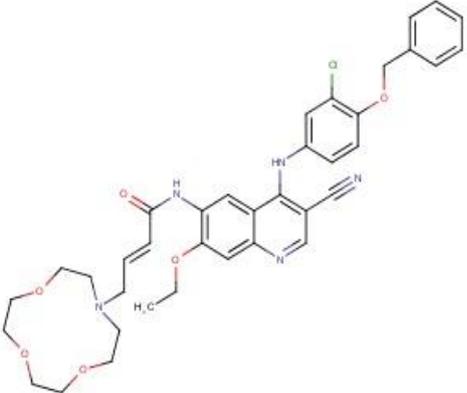
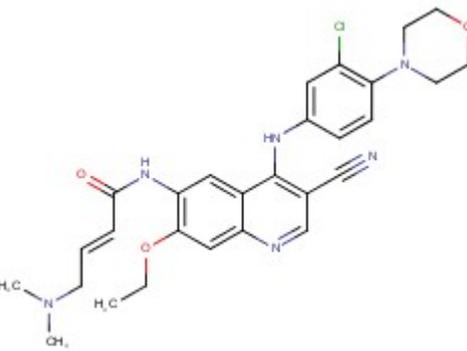
L136	S5-6	 <p>(E)-N-{4-[3-Chloro-4-(3-fluorobenzyloxy)-phenylamino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinoliny]-2-butenamide</p>	0.034	0.033	0.120	0.0025	0.511
L137	S5-7	 <p>(E)-N-{4-[4-(Benzyloxy)-3-chloroanilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinoliny]-4-[(2-methoxyethyl)(methyl)amino]-2-butenamide</p>	0.068	0.183	0.043	0.0057	0.817
L138	S5-8	 <p>(E)-N-{4-[4-(Benzyloxy)-3-chloroanilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinoliny]-4-[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]-2-butenamide</p>	0.020	0.027	0.072	0.0048	0.648

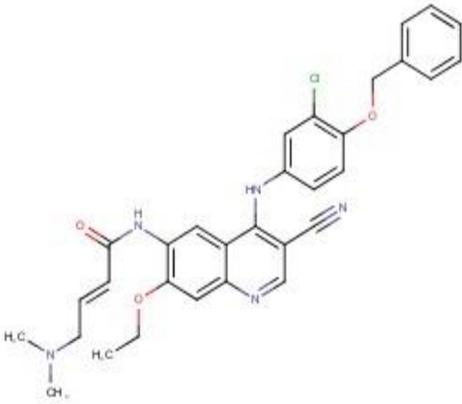
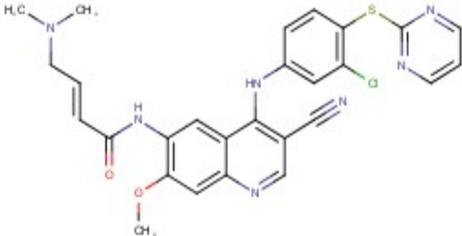
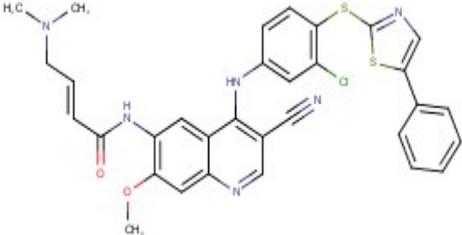
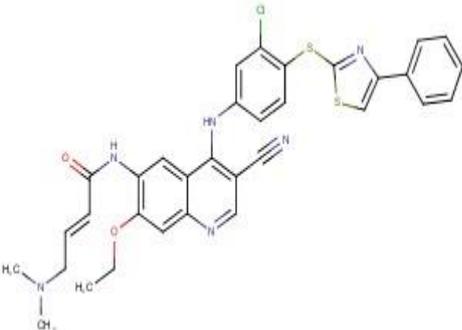
L139	S5-9	 <p>(E)-N-(4-[4-(Benzyloxy)-3-chloroanilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinoliny)-4-[methyl(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)amino]-2-butenamide</p>	0.719	0.966	3.115	0.1161	21.099
L140	S5-10	 <p>(E)-N-(4-[4-(Benzyloxy)-3-chloroanilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinoliny)-4-[diisopropylamino]-2-butenamide</p>	0.030	0.028	0.258	0.0043	0.461
L141	S5-11	 <p>(E)-N-(4-[4-(Benzyloxy)-3-chloroanilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinoliny)-4-[bis(2-hydroxypropyl)amino]-2-butenamide</p>	0.098	0.104	0.156	0.0027	1.638

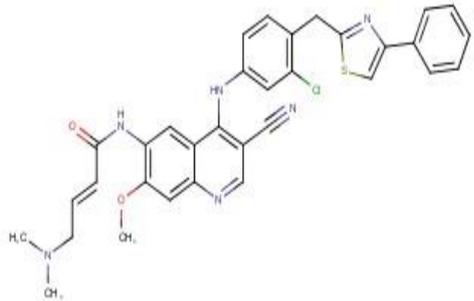
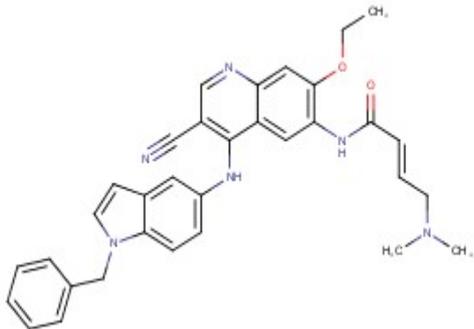
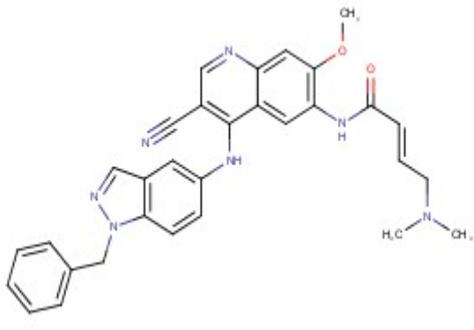
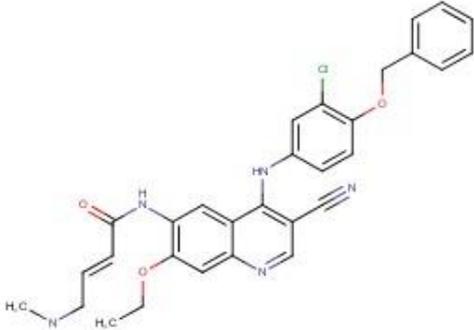
L142	S5-12	 <p data-bbox="391 703 858 783">(E)-N-[4-[4-(Benzyloxy)-3-chloroanilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl]-4-[(2S)-2-(methoxymethyl)pyrrolidinyl]-2-butenamide</p>	0.151	0.171	0.167	0.0034	0.807
L143	S5-13	 <p data-bbox="391 1155 858 1213">(E)-N-[4-[4-(Benzyloxy)-3-chloroanilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl]-4-(1-piperidiny)-2-butenamide</p>	0.031	0.025	0.244	0.0042	0.397
L144	S5-14	 <p data-bbox="391 1606 858 1688">(E)-N-[4-[4-(Benzyloxy)-3-chloroanilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl]-4-(4-hydroxy-1-piperidiny)-2-butenamide</p>	0.221	0.169	0.092	0.0017	0.792

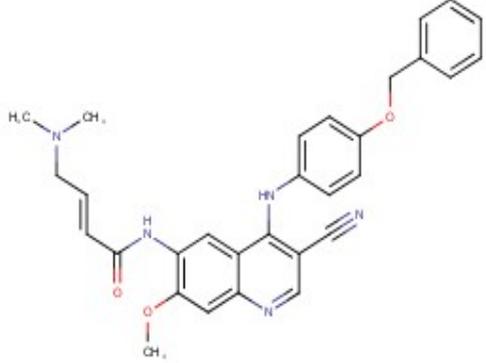
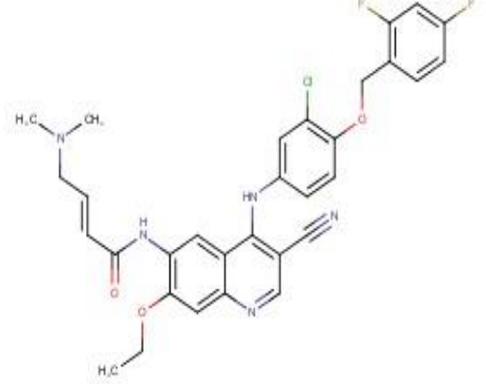
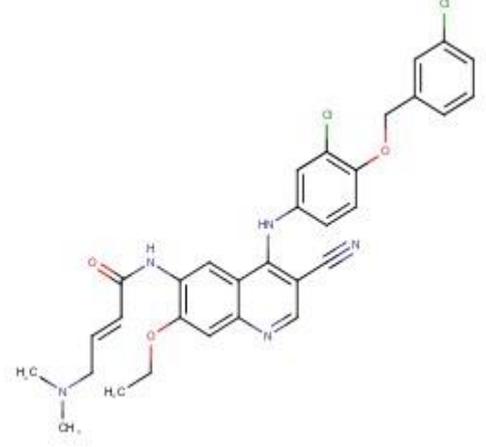
<p>L145</p>	<p>S5-15</p>	 <p>(2E)-N-[4-[4-(Benzyloxy)-3-chloroanilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl]-4-(4,4-dihydroxy-1-piperidinyl)-2-butenamide</p>	<p>0.282</p>	<p>0.058</p>	<p>0.063</p>	<p>0.0032</p>	<p>4.107</p>
<p>L146</p>	<p>S5-16</p>	 <p>(E)-N-[4-[4-(Benzyloxy)-3-chloroanilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl]-4-[(2R,6S)-2,6-dimethylpiperidinyl]-2-butenamide</p>	<p>0.247</p>	<p>0.412</p>	<p>0.737</p>	<p>0.0200</p>	<p>0.657</p>
<p>L147</p>	<p>S5-17</p>	 <p>(E)-N-[4-[4-(Benzyloxy)-3-chloroanilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl]-4-(4-morpholinyl)-2-butenamide</p>	<p>0.020</p>	<p>0.059</p>	<p>0.037</p>	<p>0.0099</p>	<p>2.842</p>

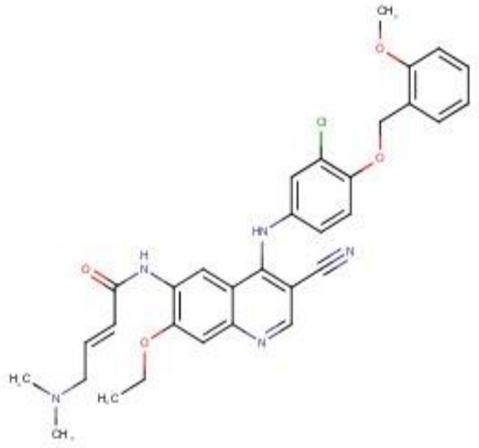
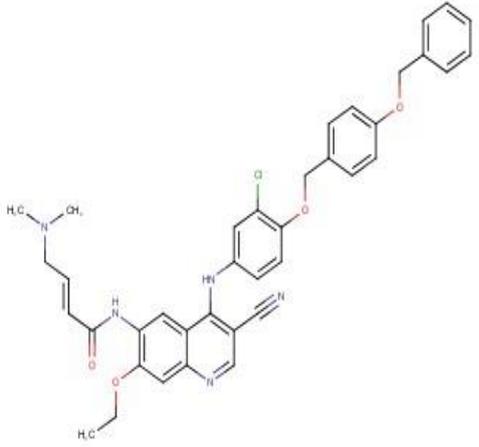
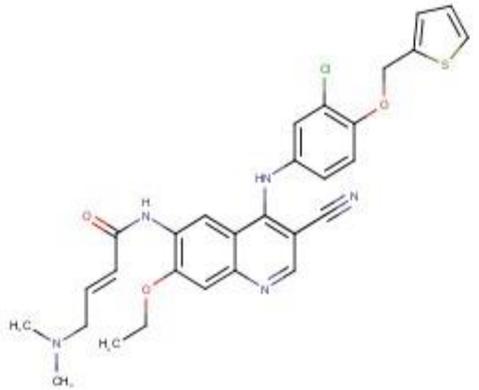
<p>L148</p>	<p>S5-18</p>	 <p>(E)-N-{4-[4-(Benzyloxy)-3-chloroanilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl}-4-(4-thiomorpholinyl)-2-butenamide</p>	<p>0.016</p>	<p>0.029</p>	<p>0.127</p>	<p>0.0456</p>	<p>5.862</p>
<p>L149</p>	<p>S5-19</p>	 <p>(E)-N-{4-[4-(Benzyloxy)-3-chloroanilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl}-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-2-butenamide</p>	<p>0.360</p>	<p>0.540</p>	<p>0.085</p>	<p>0.0327</p>	<p>1.162</p>
<p>L150</p>	<p>S5-20</p>	 <p>(E)-4-(1-Azetidinyl)-N-{4-[4-(benzyloxy)-3-chloroanilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl}-2-butenamide</p>	<p>0.026</p>	<p>0.040</p>	<p>0.158</p>	<p>0.0157</p>	<p>0.951</p>

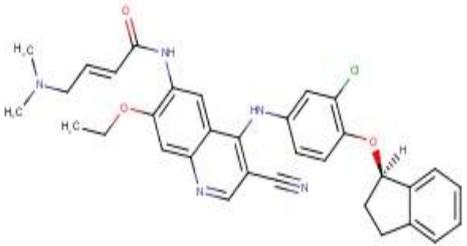
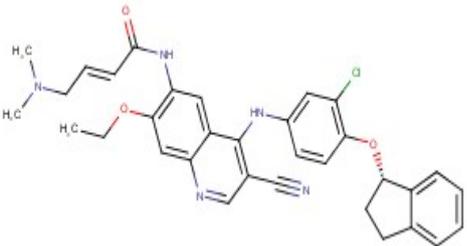
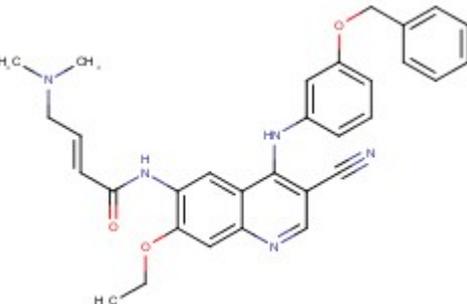
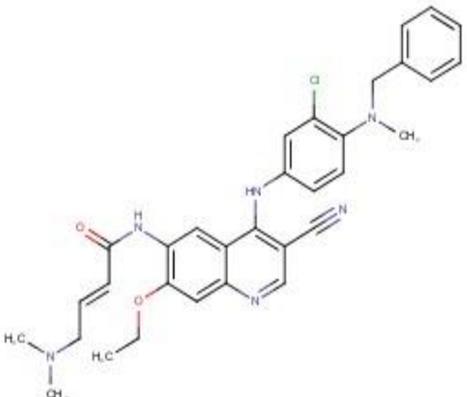
<p>L151</p>	<p>S5-21</p>	 <p>Methyl 1-[(E)-4-({4-[4-(benzyloxy)-3-chloroanilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl} amino)-4-oxo-2-butenyl]-2-aziridinecarboxylate</p>	<p>0.343</p>	<p>0.196</p>	<p>0.229</p>	<p>0.0196</p>	<p>2.451</p>
<p>L152</p>	<p>S5-22</p>	 <p>(E)-N-{4-[4-(Benzyloxy)-3-chloroanilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl}-4-(1,4,7-trioxa-10-azacyclododecan-10-yl)-2-butenamide</p>	<p>0.321</p>	<p>0.603</p>	<p>0.132</p>	<p>0.0032</p>	<p>0.306</p>
<p>L153</p>	<p>S5-23</p>	 <p>(E)-N-{4-[3-Chloro-4-(4-morpholinyl)anilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl}-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	<p>12.7</p>	<p>2.6</p>	<p>0.43</p>	<p>1.2</p>	<p>2.1</p>

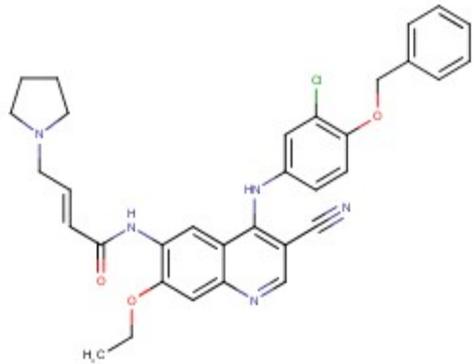
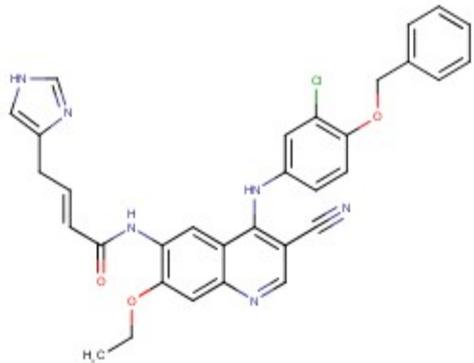
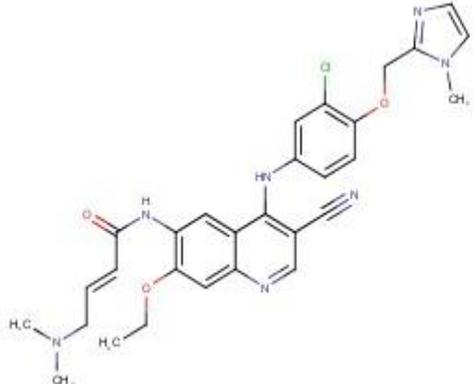
L154	S5-24	 <p data-bbox="375 619 869 672">(E)-N-[4-(4-Benzyloxy-3-chlorophenylamino)-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl]-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	0.053	0.076	0.108	0.0027	0.486
L155	S5-25	 <p data-bbox="375 934 869 1008">(E)-N-[4-[3-Chloro-4-(2-pyrimidinylsulfanyl)anilino]-3-cyano-7-methoxy-6-quinolinyl]-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	0.403	0.348	0.209	0.0156	1.300
L156	S5-26	 <p data-bbox="375 1281 869 1354">(E)-N-[4-[3-Chloro-4-(5-phenylthiazol-2-ylsulfanyl)phenylamino]-3-cyano-7-methoxy-6-quinolinyl]-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	0.032	1.007	0.574	0.0462	0.961
L157	S5-27	 <p data-bbox="375 1722 869 1795">(E)-N-[4-[3-Chloro-4-(4-phenyl-1,3-thiazol-2-ylsulfanyl)anilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl]-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	0.125	0.013	0.374	0.0094	0.842

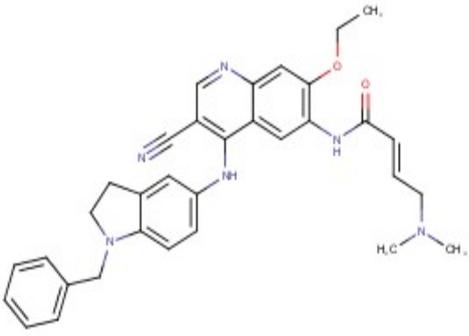
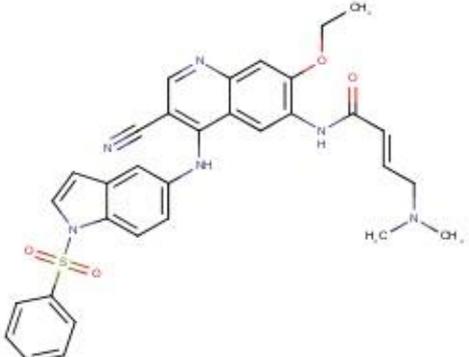
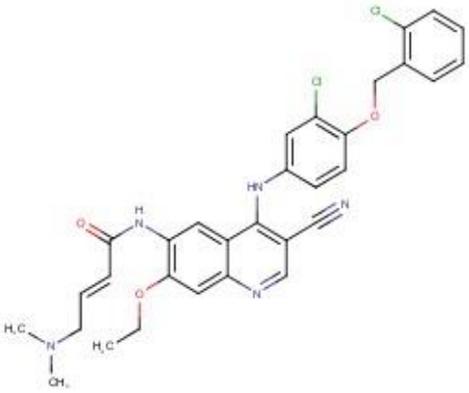
<p>L158</p>	<p>S5-28</p>	 <p>(E)-N-(4-{3-Chloro-4-[(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)-methyl]anilino}-3-cyano-7-methoxy-6-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	<p>0.214</p>	<p>0.074</p>	<p>0.082</p>	<p>0.0049</p>	<p>0.328</p>
<p>L159</p>	<p>S5-29</p>	 <p>(E)-N-[4-[(1-Benzyl-1H-indol-5-yl)amino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl]-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	<p>0.10</p>	<p>0.015</p>	<p>0.084</p>	<p>0.0014</p>	<p>0.74</p>
<p>L160</p>	<p>S5-30</p>	 <p>(E)-N-[4-[(1-Benzyl-1H-indazol-5-yl)amino]-3-cyano-7-methoxy-6-quinolinyl]-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	<p>0.13</p>	<p>0.075</p>	<p>0.1</p>	<p>0.0034</p>	<p>0.87</p>
<p>L161</p>	<p>S5-31</p>	 <p>(2E)-N-(4-[[4-(benzyloxy)-3-chlorophenyl]amino]-3-cyano-7-ethoxyquinolin-6-yl)-4-(dimethylamino)but-2-enamide</p>	<p>0.024</p>	<p>0.039</p>	<p>0.083</p>	<p>0.0038</p>	<p>1.120</p>

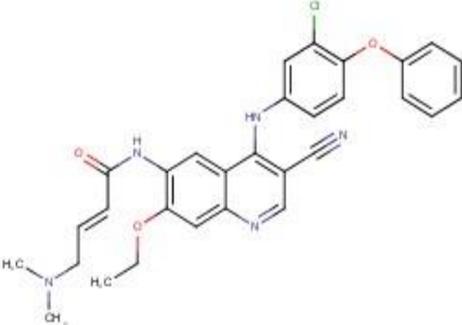
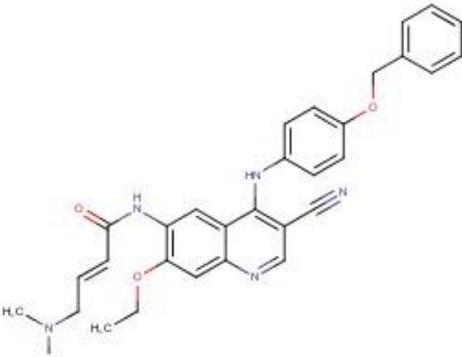
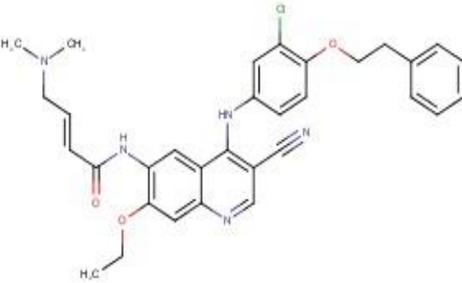
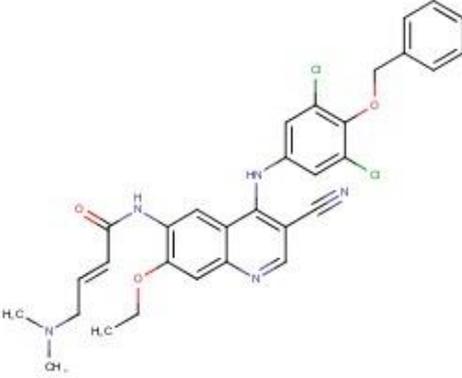
L162	S5-32	 <p>(E)-N-(4-{4-(Benzyloxy)anilino}-3-cyano-7-methoxy-6-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	0.185	0.363	0.108	0.0098	1.019
L163	S5-33	 <p>(E)-N-(4-{3-Chloro-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]anilino}-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	0.110	0.081	0.211	0.0033	0.549
L164	S5-34	 <p>(E)-N-(4-[3-Chloro-4-(3-chlorobenzoyloxy)phenylamino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	0.007	0.008	0.148	0.0012	0.965

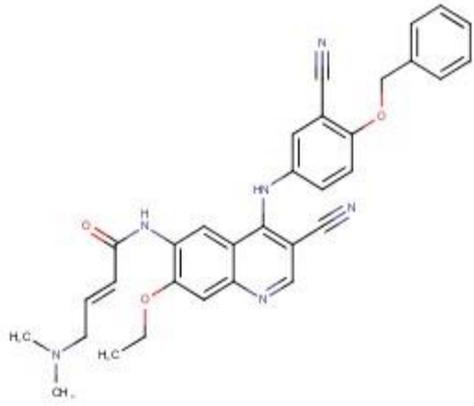
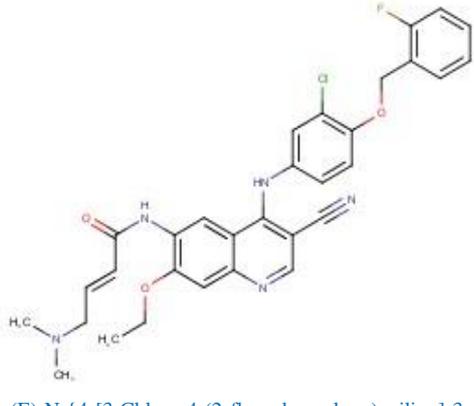
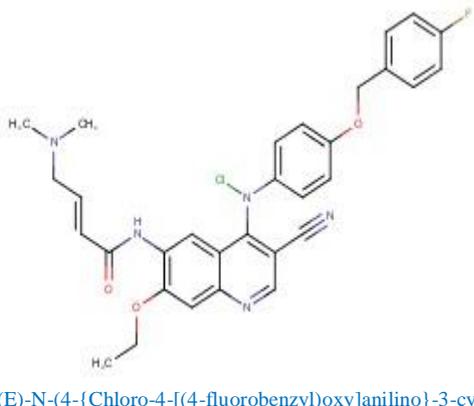
L165	S5-35	 <p>(E)-N-[4-[3-chloro-4-(2-methoxy-benzyloxy)-anilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinoliny]-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	0.031	0.044	0.307	0.0022	0.580
L166	S5-36	 <p>(E)-N-[4-(4-[[4-(Benzyloxy)benzyl]oxy]-3-chloroanilino)-3-cyano-7-ethoxy-6-quinoliny]-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	0.574	3.775	0.680	0.0800	1.404
L167	S5-37	 <p>(2E)-N-[4-[3-Chloro-4-(2-thienylmethoxy)anilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinoliny]-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	0.277	0.131	0.077	0.0033	0.307

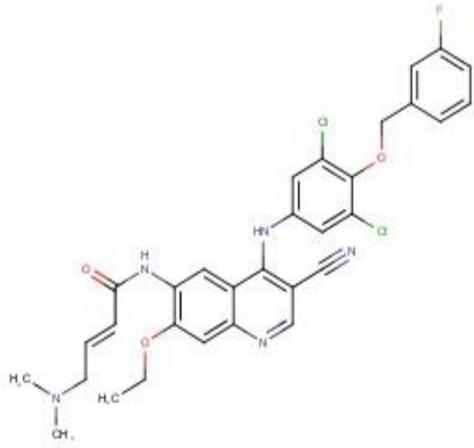
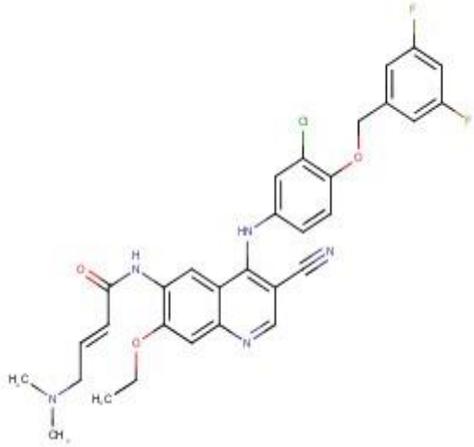
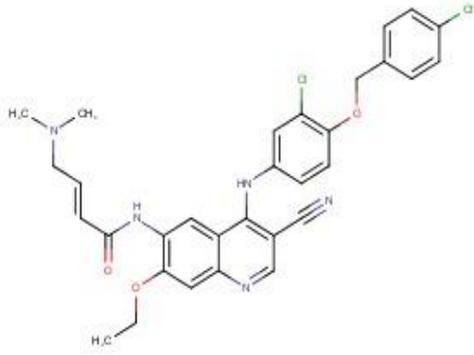
L168	S5-38	 <p>(E)-N-(4-(3-Chloro-4-[(1R)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yloxy]-anilino)-3-cyano-7-ethoxy-6-quinoliny)-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	0.38	2.1	0.069	0.0023	0.29
L169	S5-39	 <p>(E)-N-(4-(3-Chloro-4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yloxy]-anilino)-3-cyano-7-ethoxy-6-quinoliny)-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	0.40	9.8	0.11	0.0063	0.3
L170	S5-40	 <p>(E)-N-(4-[3-(Benzyloxy)anilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinoliny)-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	13	13.2	0.04	0.04	1.43
L171	S5-41	 <p>(E)-N-(4-[4-[Benzyl(methyl)amino]-3-chloroanilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinoliny)-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	0.25	2.1	0.37	0.034	-

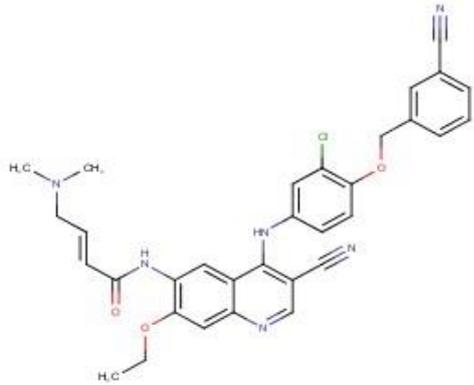
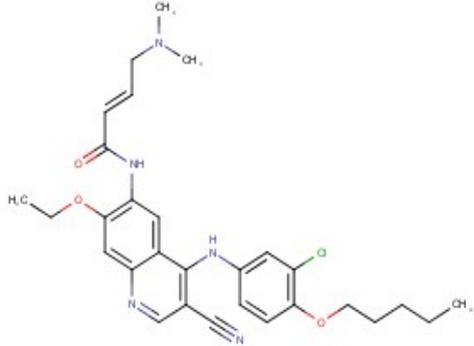
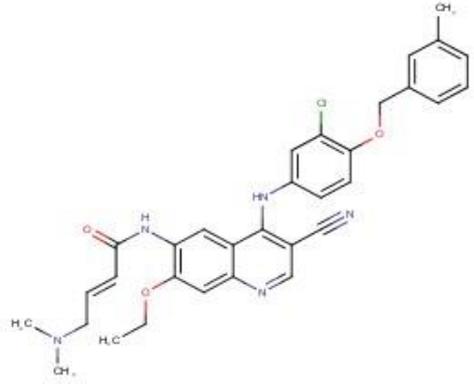
<p>L172</p>	<p>S5-42</p>	 <p>(E)-N-(4-[4-(Benzyloxy)-3-chloroanilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl)-4-(pyrrolidin-1-yl)-2-butenamide</p>	<p>0.078</p>	<p>0.059</p>	<p>0.125</p>	<p>0.0053</p>	<p>0.309</p>
<p>L173</p>	<p>S5-43</p>	 <p>(E)-N-(4-[4-(Benzyloxy)-3-chloroanilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl)-4-(1H-imidazol-4-yl)-2-butenamide</p>	<p>0.024</p>	<p>0.069</p>	<p>0.829</p>	<p>0.1485</p>	<p>1.727</p>
<p>L174</p>	<p>S5-44</p>	 <p>(E)-N-(4-[3-Chloro-4-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methoxy]anilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	<p>0.500</p>	<p>0.625</p>	<p>0.129</p>	<p>0.0021</p>	<p>0.993</p>

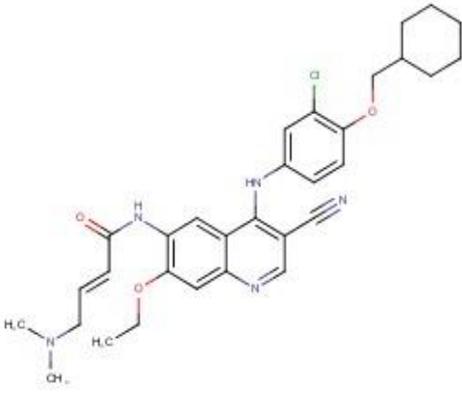
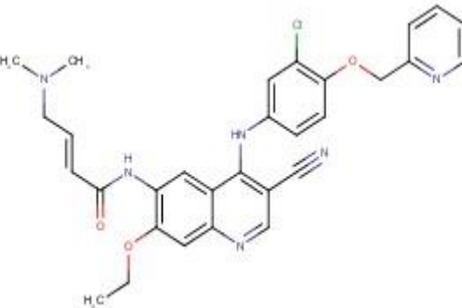
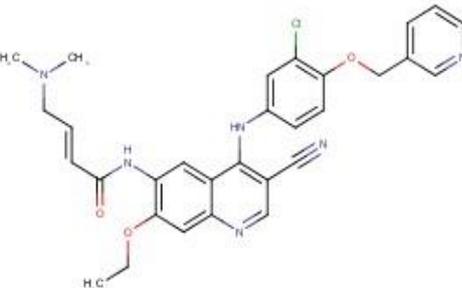
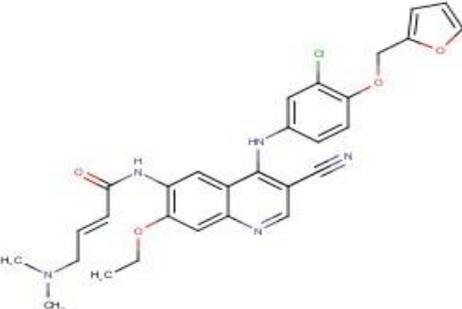
<p>L175</p>	<p>S5-45</p>	 <p>(2E)-N-(4-[(1-Benzyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)amino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	<p>0.34</p>	<p>0.23</p>	<p>0.23</p>	<p>0.028</p>	<p>2.1</p>
<p>L176</p>	<p>S5-46</p>	 <p>(E)-N-(3-Cyano-7-ethoxy-4-[(1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl)amino]-6-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	<p>0.082</p>	<p>0.025</p>	<p>0.17</p>	<p>0.015</p>	<p>1.1</p>
<p>L177</p>	<p>S5-47</p>	 <p>(E)-N-(4-[3-Chloro-4-(2-chlorobenzoyloxy)-phenylamino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	<p>0.011</p>	<p>0.010</p>	<p>0.120</p>	<p>0.0029</p>	<p>0.948</p>

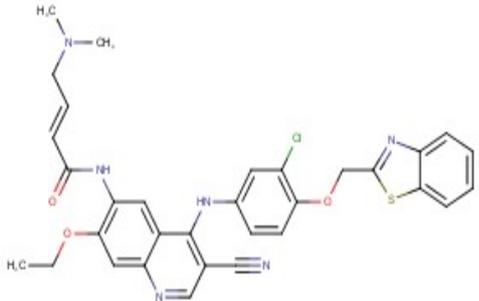
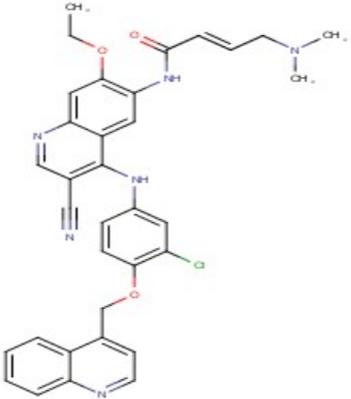
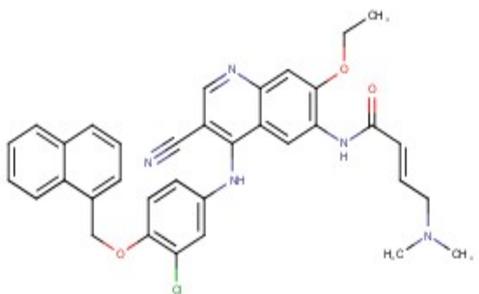
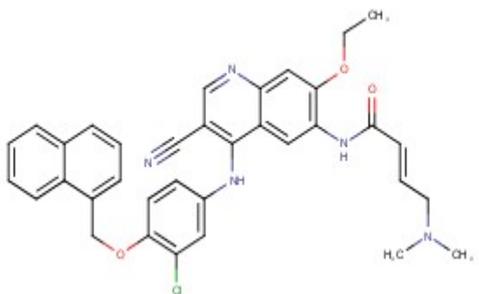
<p>L178</p>	<p>S5-48</p>	 <p>(E)-N-[4-(3-Chloro-4-phenoxyanilino)-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl]-4-(dimethylamino)-2-butenamid</p>	<p>0.445</p>	<p>0.184</p>	<p>0.052</p>	<p>0.0039</p>	<p>0.683</p>
<p>L179</p>	<p>S5-49</p>	 <p>(E)-N-[4-[4-(Benzyloxy)anilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl]-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	<p>0.345</p>	<p>0.498</p>	<p>0.136</p>	<p>0.0016</p>	<p>0.924</p>
<p>L180</p>	<p>S5-50</p>	 <p>(E)-N-[4-[3-Chloro-4-(2-phenylethoxy)anilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl]-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	<p>0.165</p>	<p>0.281</p>	<p>0.254</p>	<p>0.0319</p>	<p>0.500</p>
<p>L181</p>	<p>S5-51</p>	 <p>(E)-N-[4-[4-(Benzyloxy-3,5-dichlorophenylamino)-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl]-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	<p>0.163</p>	<p>0.406</p>	<p>0.423</p>	<p>0.0110</p>	<p>1.219</p>

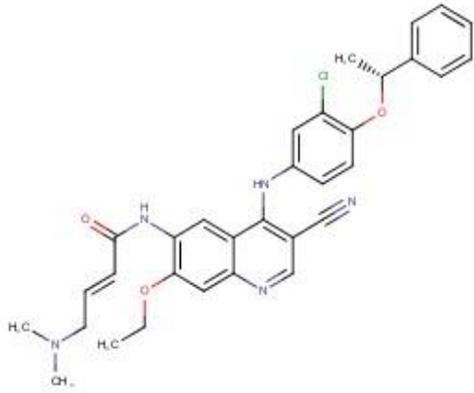
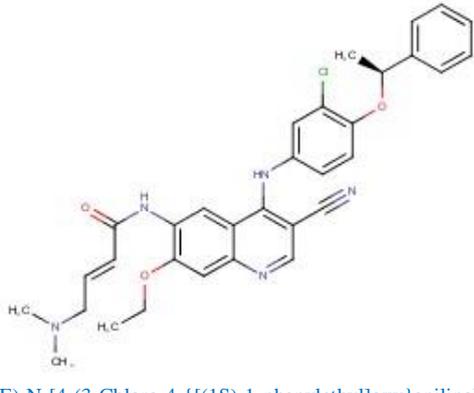
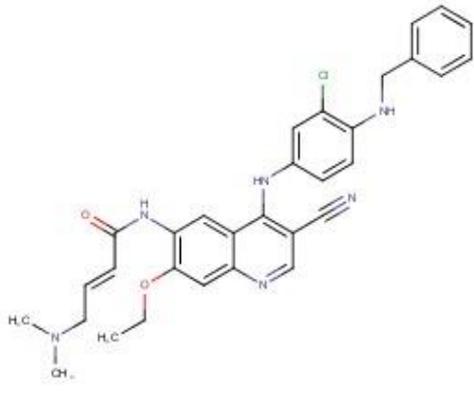
L182	S5-52	 <p>(E)-N-(4-[4-(Benzyloxy)-3-cyanoanilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	0.768	1.134	0.285	0.0059	0.540
L183	S5-53	 <p>(E)-N-(4-[3-Chloro-4-(2-fluorobenzyloxy)anilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	0.401	0.732	0.102	0.0028	1.472
L184	S5-54	 <p>(E)-N-(4-[Chloro-4-[(4-fluorobenzyl)oxy]anilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	0.064	0.078	0.970	0.0082	0.584

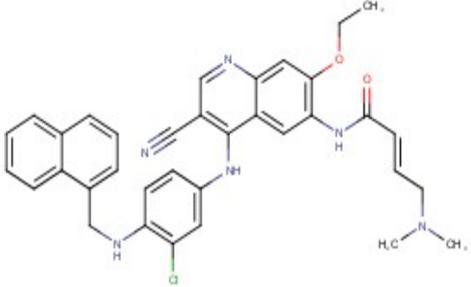
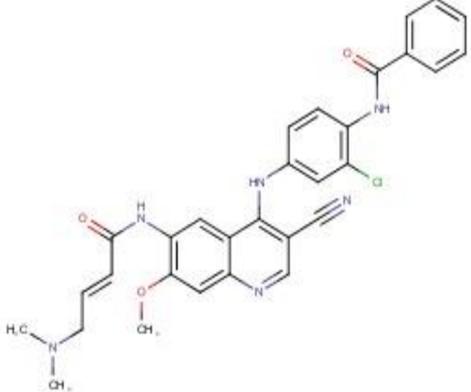
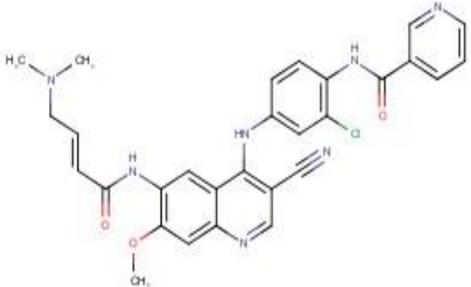
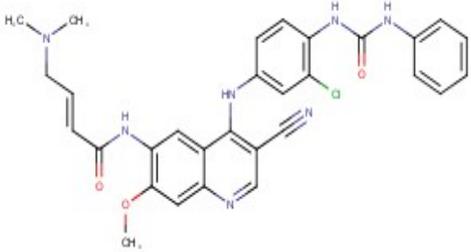
<p>L185</p>	<p>S5-55</p>	 <p>(E)-N-(4-[3,5-Dichloro-4-(3-fluorobenzyloxy)anilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	<p>0.362</p>	<p>1.331</p>	<p>0.262</p>	<p>0.0378</p>	<p>1.200</p>
<p>L186</p>	<p>S5-56</p>	 <p>(E)-N-(4-[3-Chloro-4-(3,5-difluorobenzyloxy)anilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	<p>0.140</p>	<p>0.388</p>	<p>0.069</p>	<p>0.0033</p>	<p>1.073</p>
<p>L187</p>	<p>S5-57</p>	 <p>(E)-N-(4-[3-Chloro-4-(4-chlorobenzyloxy)anilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	<p>0.051</p>	<p>0.024</p>	<p>0.071</p>	<p>0.0093</p>	<p>0.593</p>

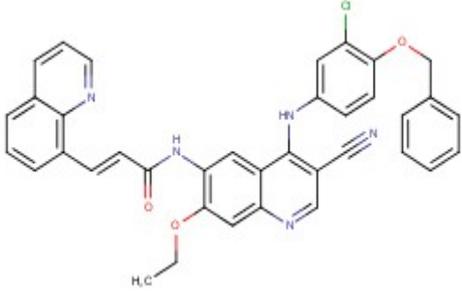
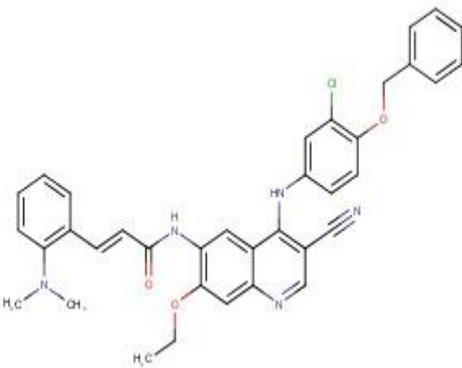
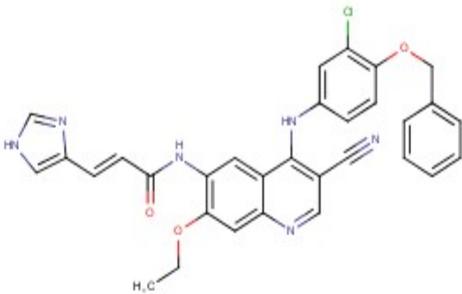
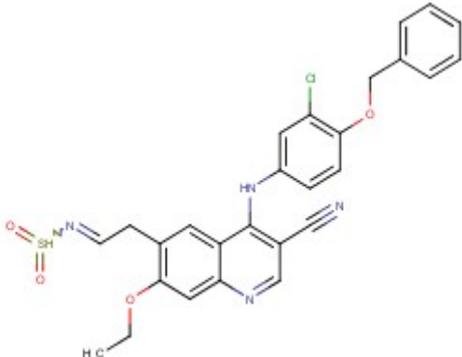
<p>L188</p>	<p>S5-58</p>	 <p>(E)-N-(4-[3-Chloro-4-(3-cyanobenzoyloxy)anilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	<p>0.195</p>	<p>0.161</p>	<p>0.114</p>	<p>0.0019</p>	<p>2.220</p>
<p>L189</p>	<p>S5-59</p>	 <p>(E)-N-(4-[3-Chloro-4-(pentylloxy)anilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	<p>0.894</p>	<p>1.477</p>	<p>0.052</p>	<p>0.0078</p>	<p>0.410</p>
<p>L190</p>	<p>S5-60</p>	 <p>(E)-N-(4-[3-Chloro-4-(3-methylbenzoyloxy)anilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	<p>0.111</p>	<p>0.132</p>	<p>0.151</p>	<p>0.0127</p>	<p>0.357</p>

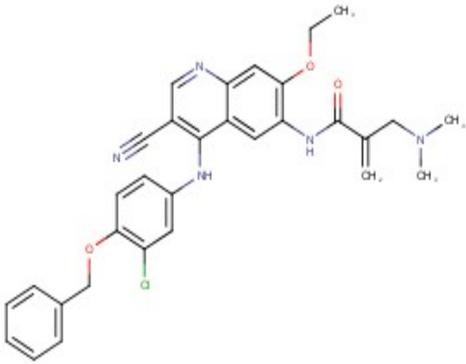
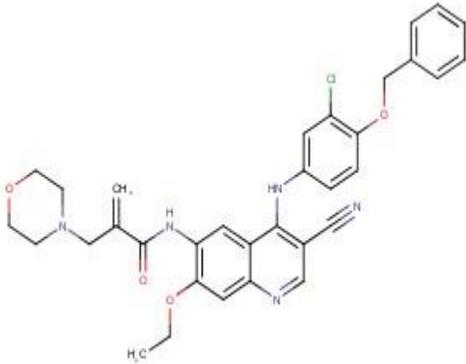
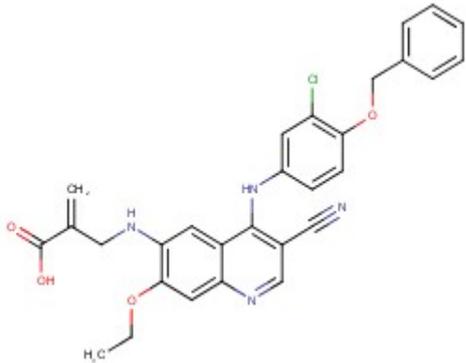
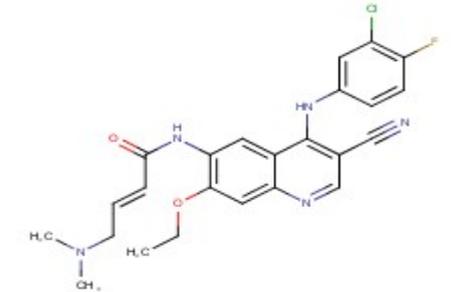
<p>L191</p>	<p>S5-61</p>	 <p>(E)-N-{4-[3-Chloro-4-(cyclohexylmethoxy)anilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl}-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	<p>0.285</p>	<p>0.028</p>	<p>0.086</p>	<p>0.0011</p>	<p>0.551</p>
<p>L192</p>	<p>S5-62</p>	 <p>(E)-N-{4-[3-Chloro-4-(2-pyridinylmethoxy)anilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl}-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	<p>0.092</p>	<p>0.059</p>	<p>0.056</p>	<p>0.0018</p>	<p>0.730</p>
<p>L193</p>	<p>S5-63</p>	 <p>(E)-N-{4-[3-Chloro-4-(3-pyridinylmethoxy)anilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl}-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	<p>0.341</p>	<p>0.269</p>	<p>0.089</p>	<p>0.0004</p>	<p>0.197</p>
<p>L194</p>	<p>S5-64</p>	 <p>(E)-N-{4-[3-Chloro-4-(2-furylmethoxy)anilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl}-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	<p>0.023</p>	<p>0.062</p>	<p>0.864</p>	<p>0.0037</p>	<p>0.366</p>

<p>L195</p>	<p>S5-65</p>	 <p>(E)-N-(4-[3-Chloro-4-(benzothiazol-2-ylmethoxy)anilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	<p>0.188</p>	<p>0.064</p>	<p>0.708</p>	<p>0.0110</p>	<p>2.147</p>
<p>L196</p>	<p>S5-66</p>	 <p>(E)-N-(4-[3-Chloro-4-(quinolin-4-ylmethoxy)anilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	<p>0.238</p>	<p>1.184</p>	<p>0.564</p>	<p>0.0631</p>	<p>3.261</p>
<p>L197</p>	<p>S5-67</p>	 <p>(E)-N-(4-[3-Chloro-4-(1-naphthylmethoxy)anilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	<p>0.010</p>	<p>0.020</p>	<p>0.564</p>	<p>0.0127</p>	<p>0.973</p>
<p>L198</p>	<p>S5-68</p>	 <p>(E)-N-(4-[3-Chloro-4-(2-naphthylmethoxy)anilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	<p>0.015</p>	<p>0.018</p>	<p>0.069</p>	<p>0.0280</p>	<p>0.775</p>

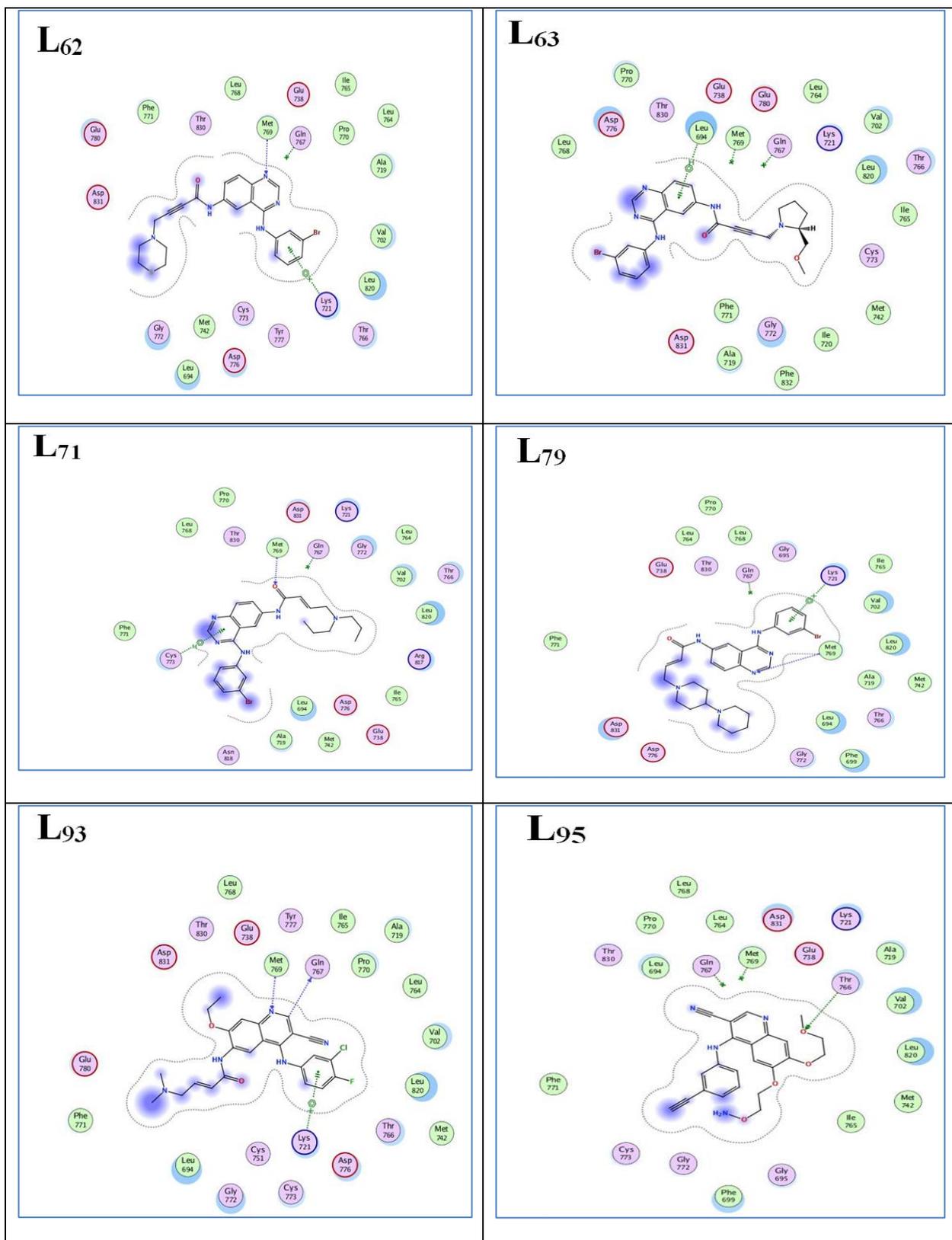
<p>L199</p>	<p>S5-69</p>	 <p>(E)-N-[4-(3-Chloro-4-[(1R)-1-phenylethyl]oxy)anilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl]-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	<p>0.10</p>	<p>0.076</p>	<p>0.053</p>	<p>0.0013</p>	<p>0.14</p>
<p>L200</p>	<p>S5-70</p>	 <p>(E)-N-[4-(3-Chloro-4-[(1S)-1-phenylethyl]oxy)anilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl]-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	<p>0.77</p>	<p>26</p>	<p>0.15</p>	<p>0.013</p>	<p>0.193.8</p>
<p>L201</p>	<p>S5-71</p>	 <p>(E)-N-[4-[4-(Benzylamino)-3-chloroanilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl]-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	<p>0.045</p>	<p>0.103</p>	<p>0.048</p>	<p>0.0020</p>	<p>0.578</p>

L202	S5-72	 <p>(E)-N-(4-{3-Chloro-4-[(1-naphthylmethyl)amino]anilino}-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	0.034	0.083	0.17	0.023	0.93
L203	S5-73	 <p>(E)-N-(4-{4-[(Benzoyl)amino]-3-chloroanilino}-3-cyano-7-methoxy-6-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	0.40	13	0.81	>5	0.62
L204	S5-74	 <p>(E)-N-(4-{3-Chloro-4-[(nicotinoyl)amino]anilino}-3-cyano-7-methoxy-6-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	0.072	3.9	0.1	0.086	2.7
L205	S5-75	 <p>(E)-N-(4-{4-[(Anilino-carbonyl)amino]-3-chloroanilino}-3-cyano-7-methoxy-6-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-butenamide</p>	0.21	1.1	2.6	0.50	>5

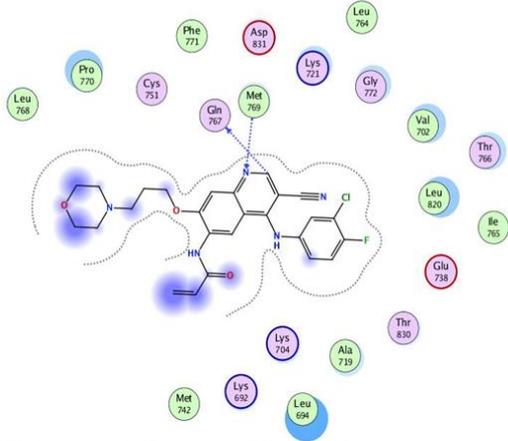
L206	S5-76	 <p>(E)-N-[4-[4-(Benzyloxy)-3-chloroanilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl]-3-(8-quinolinyl)-2-propenamide</p>	0.990	1.134	13.576	4.1526	28.749
L207	S5-77	 <p>(E)-N-[4-[4-(Benzyloxy)-3-chloroanilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl]-3-[2-(dimethylamino)phenyl]-2-propenamide</p>	1.569	1.391	14.398	7.6035	32.841
L208	S5-78	 <p>(E)-N-[4-[4-(Benzyloxy)-3-chloroanilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl]-3-(1H-4-imidazolyl)acrylamide</p>	0.255	0.227	>8.85	0.6371	>8.85
L209	S5-79	 <p>N-[4-[4-(Benzyloxy)-3-chloroanilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl]ethylenesulfonamide</p>	0.045	0.061	0.617	0.0673	1.495

L210	S5-80	 <p data-bbox="373 579 868 632">N-{4-[4-(Benzyloxy)-3-chloroanilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl}-2-[(dimethylamino)methyl]acrylamide</p>	0.223	0.246	0.360	0.1295	0.360
L211	S5-81	 <p data-bbox="373 1020 868 1073">N-{4-[4-(Benzyloxy)-3-chloroanilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl}-2-(morpholinylmethyl)acrylamide</p>	0.075	0.089	0.150	0.0069	0.401
L212	S5-82	 <p data-bbox="373 1465 868 1518">2-[(4-[4-(Benzyloxy)-3-chloroanilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl)amino)methyl]acrylic Acid</p>	1.191	3.781	6.522	2.265	15.501
L213	S5-83	 <p data-bbox="373 1839 868 1892">(E)-N-{4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-3-cyano-7-ethoxyquinolin-6-yl}-4-(dimethylamino)but-2-enamide</p>	0.08	1.23	0.08	0.01	0.68

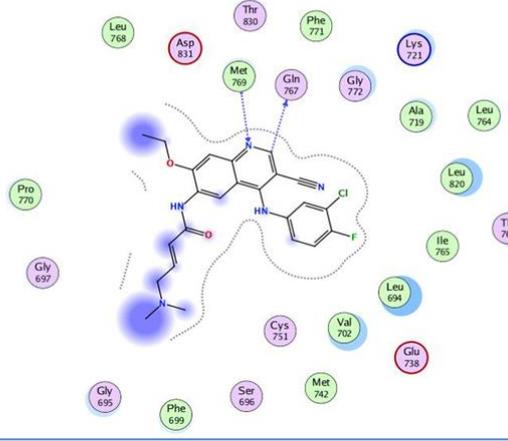
Annexe 2 : Les interactions entre les ligands et l'enzyme 1M17



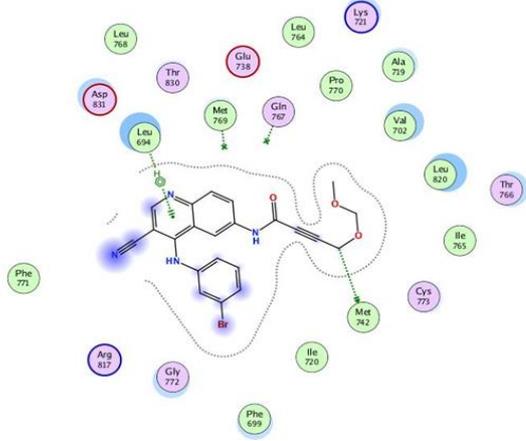
L96



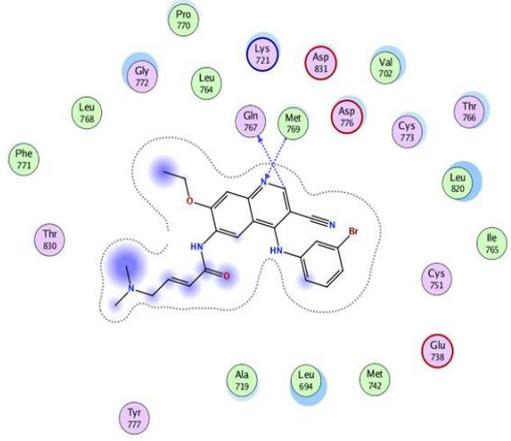
L97



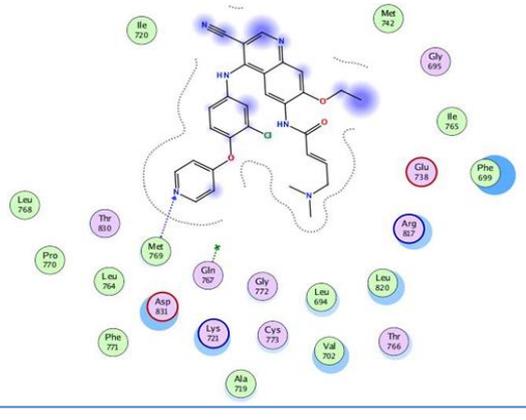
L100



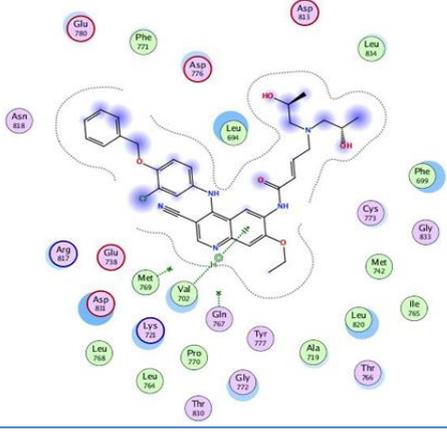
L112



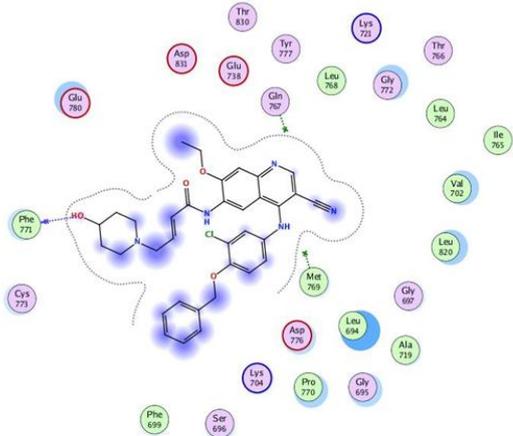
L132



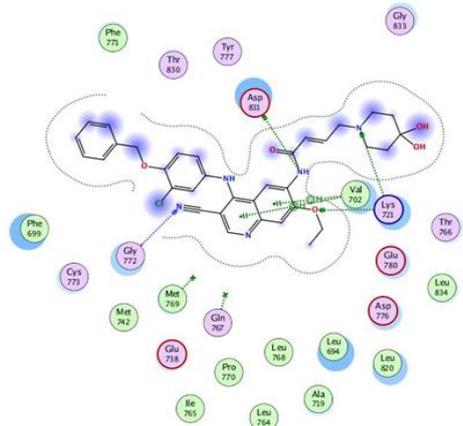
L141



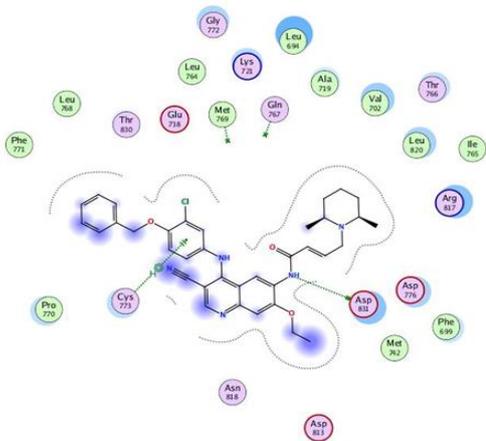
L144



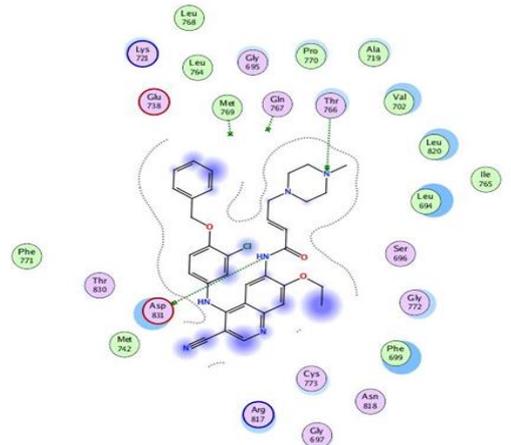
L145



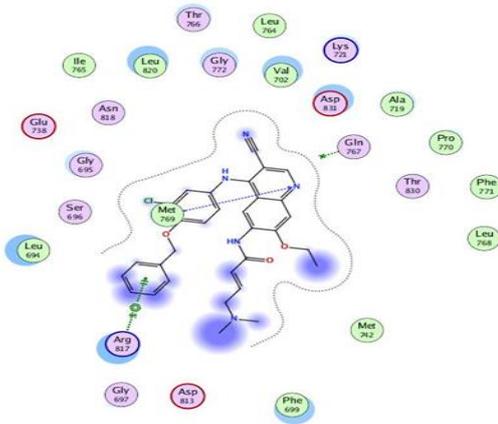
L146



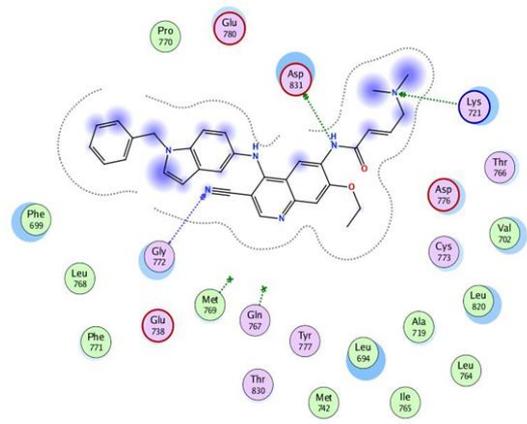
L149



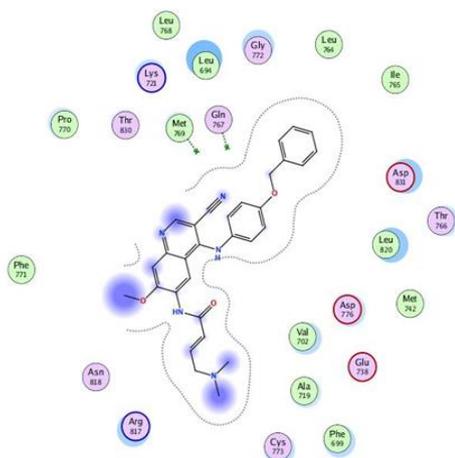
L154



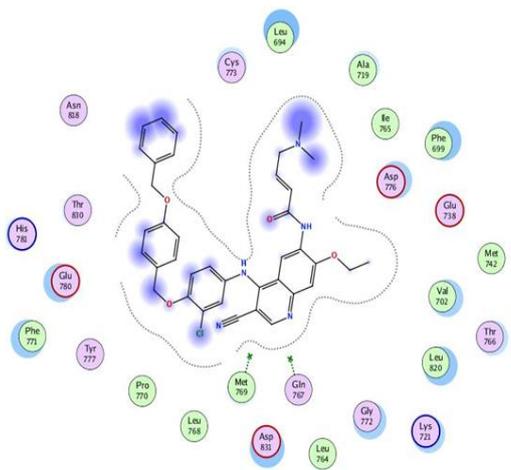
L159



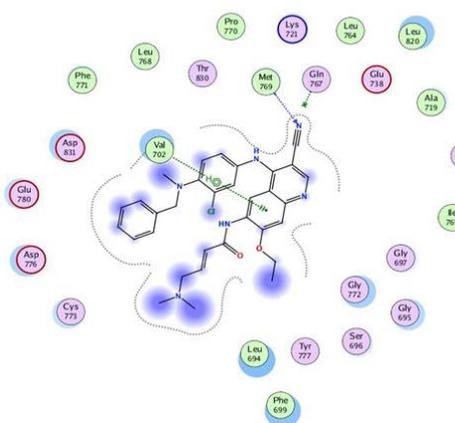
L162



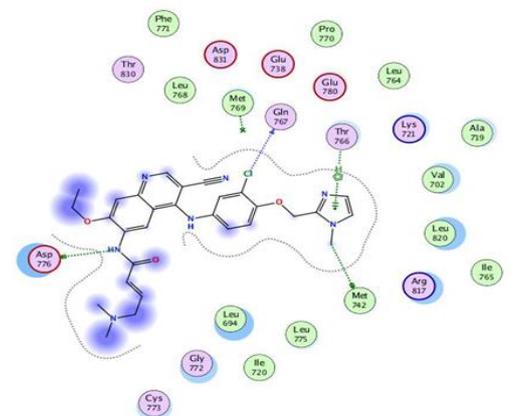
L166



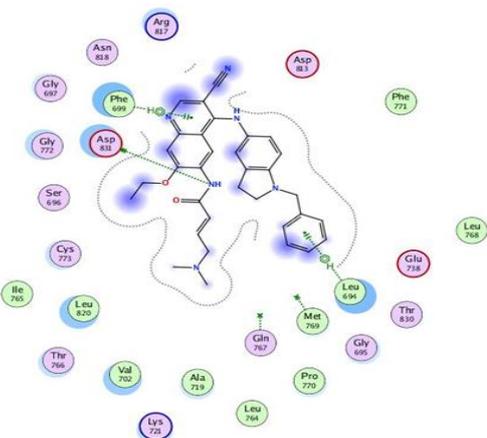
L171



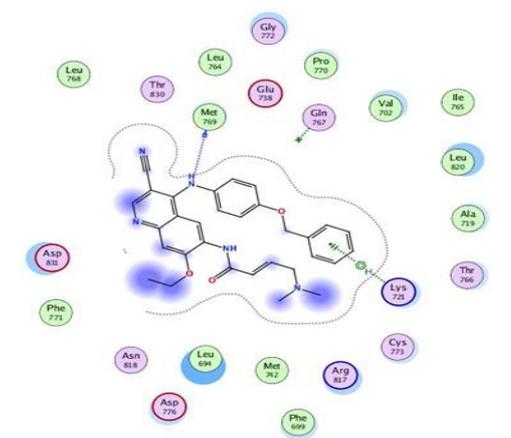
L174



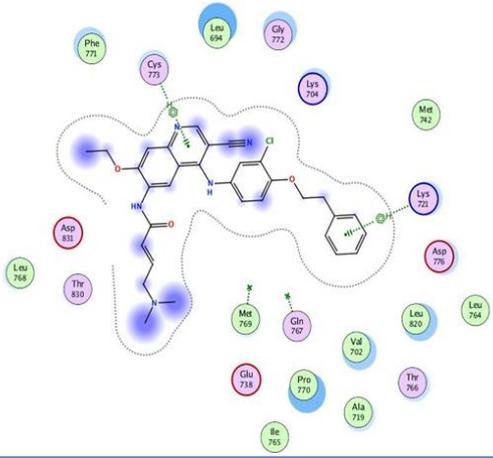
L175



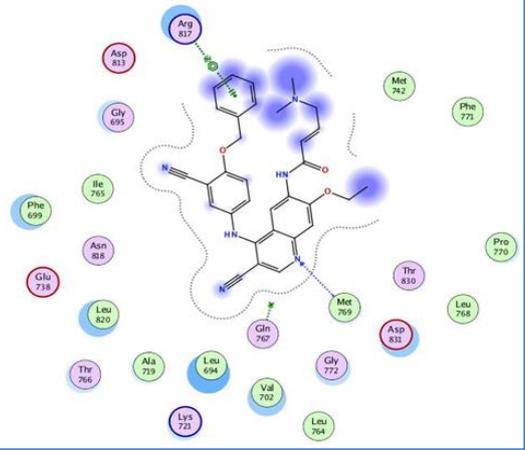
L179



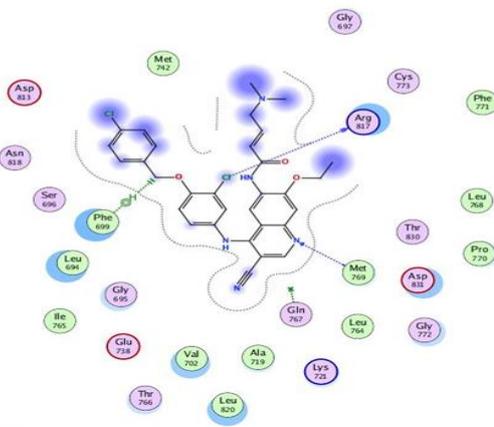
L180



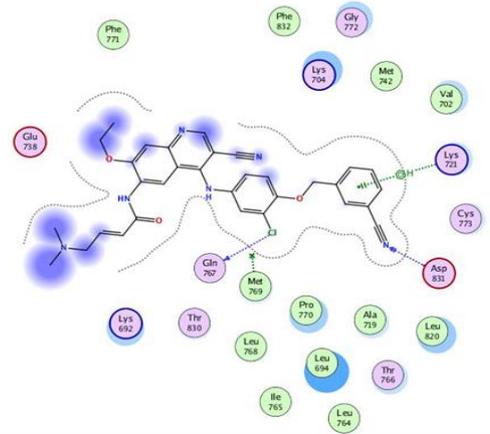
L182



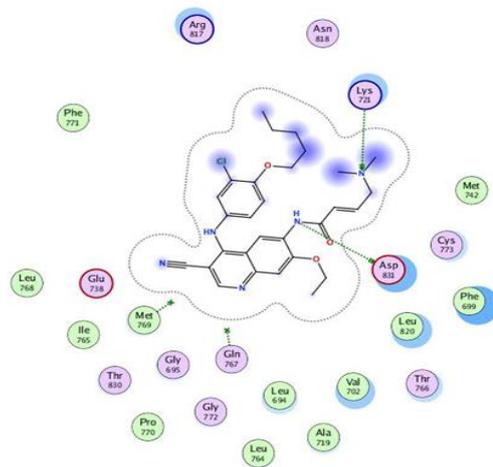
L187



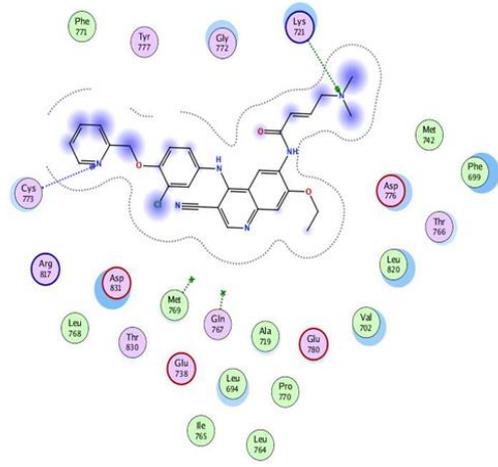
L188



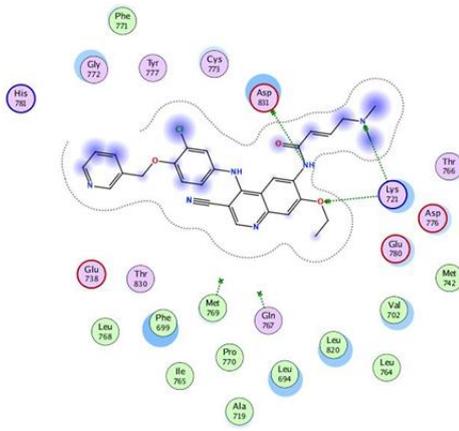
L189



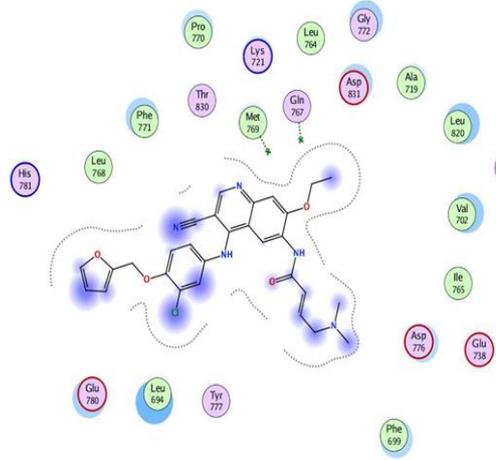
L192



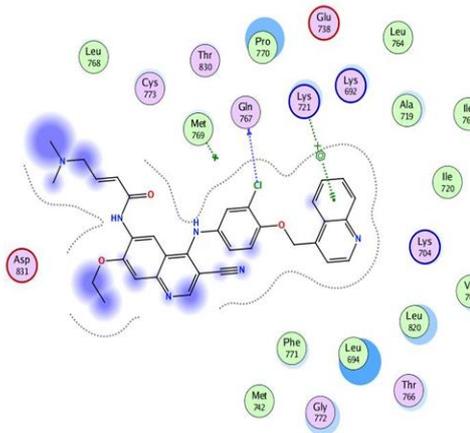
L193



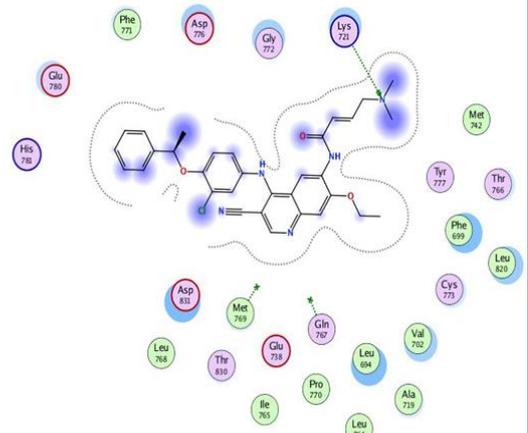
L194



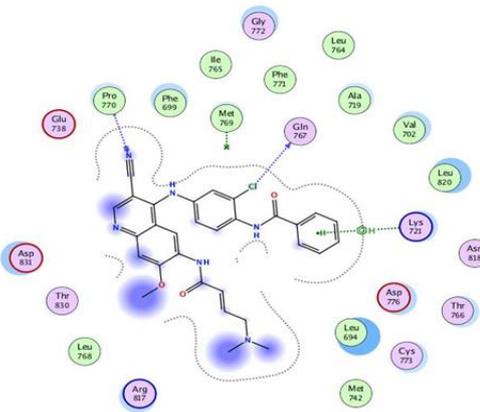
L196



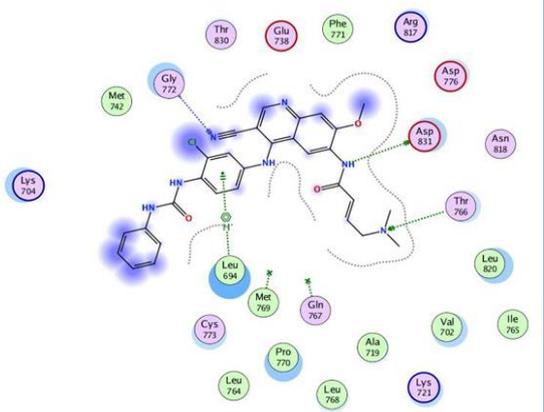
L199



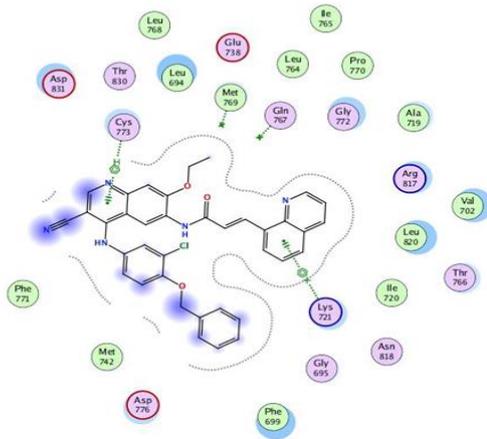
L203



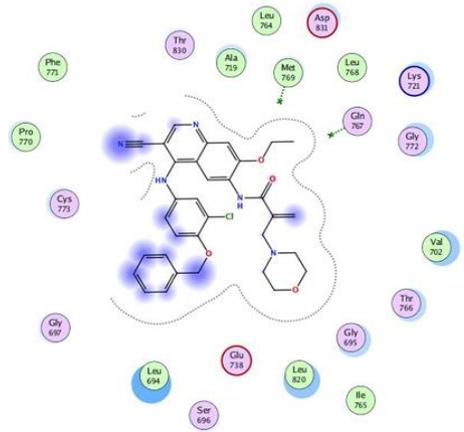
L205



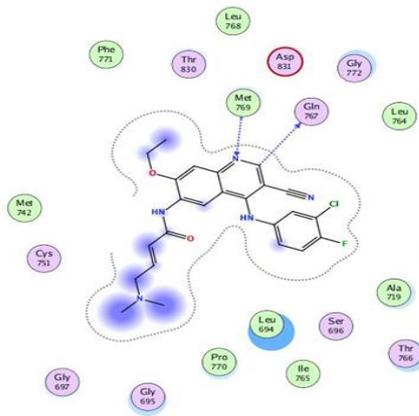
L206



L211



L213



- | | | | |
|---------------------|----------------------|---------------------|----------------|
| ○ polar | → sidechain acceptor | ○ solvent residue | → nonconserved |
| ● acidic | ← sidechain donor | ● metal complex | →× nonpresent |
| ● basic | → backbone acceptor | ○ solvent contact | ○ inconsistent |
| ● greasy | ← backbone donor | ○ metal/ion contact | ⊕ arene-arene |
| ○ proximity contour | ● ligand exposure | ○ receptor exposure | ⊕ arene-H |
| | | | ⊕ arene-cation |