



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

# MÉMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la Matière  
Filière : Chimie  
Spécialité : chimie pharmaceutique  
Réf. :

---

Présenté et soutenu par :

*SEHIL Medjda*

*BENABDALLAH Ahlem*

Le : jeudi 8 Juillet 2021

## Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de la tyrosine kinase EGFR

---

### Jury :

<i>SRITI Fatma Zohra</i>	<i>MCA</i>	<i>Université Mohamed Khider de Biskra</i>	<i>President</i>
<i>KHAMOULI Saida</i>	<i>MCA</i>	<i>Université Mohamed Khider de Biskra</i>	<i>Rapporteur</i>
<i>HARKATI Dalal</i>	<i>MCA</i>	<i>Université Mohamed Khider de Biskra</i>	<i>Examineur</i>

Année universitaire : 2020/2021

# *Remerciements*

*C'est grâce à Dieu ﷻ, le tout puissant qui m'a donné et  
Le courage et La volonté pour achever ce modeste mémoire  
Mes plus sincères remerciements vont à mon encadreur*

*. Dr KHAMOULI Saida*

*Pour avoir accepté de diriger ma mémoire de Mastère  
Je lui remercie vivement pour le temps qu'il a consacré pour  
Ma mémoire.*

*Merci pour vos explications, pour vos conseils et pour votre patience.*

*Je remercie beaucoup Dr SRITI Fatma Zohra d'avoir accepté*

*De présider Le Jury de ma mémoire*

*Je remercie également Mme HARKATI Dalal d'avoir accepté*

*De juger mon travail*

# *Dédicace*

*À ma chère mère,*

*À mon cher père,*

*Qui n'ont jamais cessé, de formuler des prières à mon égard, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.*

*À mes frères, et à mes chères sœurs,*

*Pour ses soutiens moral et leurs conseils précieux tout au long de mes études.*

*À mon cher binôme, Ahlem*

*Pour sa entente et sa sympathie et pour aider et supporté dans les moments difficiles.*

*À mes chères amies,*

*Pour leurs aides et supports dans les moments difficiles.*

*À tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment*

*Medjda*

# *Dédicace*

**A**vant tout propos, je tiens à rendre grâce à **Allah** qui m'a guidé sur la bonne voie.

**J**e dédie ce modeste travail qui est le fruit de toutes mes années des études

tous d'abord :

**A** la lumière et symbole de la vie, à la source de tendresse « **Ma mère** » qui

m'encourage,

me reconforte et qui ne cesse de sacrifier pour assurer

mon épanouissement et mon bien être.

**A** mon secret de ma réussite, à mon adorable « **Mon père** » qui me soutient et qui est

toujours présent pour moi,

tes encouragements et ton motivation qui me réalise cette réussite.

**Q**ui Dieu vous garde en bonne santé et vous procure une longue vie.

A mes chers frères et A mes chères sœurs

A toute ma famille

A toute mes amies

**A** tous les étudiants de Science de la matière, surtout 2<sup>ème</sup> année Master et surtout Groupe

de **CHIMIE PHARMACEUTIQUE**

et tous les étudiants de l'université **MOHAMMED KHIEDER.**

*Ahlem*

# ***SOMMAIRE***

**Liste des tableaux**

**Liste des figures**

**Liste des abréviations**

**Introduction générale** 1

**Références Bibliographiques** 3

## **Chapitre I : Généralité sur le cancer et la tyrosine kinase EGFR**

I.1. Introduction	4
I.2. Définition	4
I.3. Causes du cancer	4
I.4. Propriétés des cellules cancéreuses	6
I.5. Les étapes de cancérisation	6
I.5.1. Phase d'initiation	6
I.5.2. Phase de promotion	7
I.5.3. Phase de progression	7
I.6. Les différents types de cancer et différentes classifications	7
I.7. Les Symptômes	8
I.7.1. Anxiété et dépression	8
I.7.2. Insomnie	9
I.7.3. Fatigue	9
I.7.4. Douleur	9
I.8. Traitements du cancer	10
I.9. Les différents traitements du cancer	10
I.9.1. La chirurgie	10
I.9.2. La radiothérapie	11

I.9.3. La chimiothérapie	11
I.9.4. Hormonothérapie	12
I.9.5. Immunothérapie	12
I.10. Récepteur tyrosine kinase EGFR	13
I.10.1. Introduction	13
I.10.2. La structure d'EGFR	13
I.10.3. Activation d'EGFR	14
I.10.4. EGFR et le cancer	16
I.10.5. Les modifications de l'EGFR impliquées dans le cancer	16
I.10.6. Inhibiteurs de tyrosine kinases EGFR	17
Références Bibliographiques	18

## Chapitre II : Aspects théorique et méthodologiques

II.1 Drug Discovery	22
II.1.1 Historique et développement	22
II.1.2 Choix d'une cible thérapeutique	24
II.1.3 Identification de hits	25
II.1.4 Génération et optimisation des leads	26
II.1.5 Les tests précliniques et cliniques	26
II.2 Docking moléculaire	28
II.2.1 Introduction	28
II.2.2 Principe de Docking	28
II.2.3 Les types de docking moléculaires	30
II.3 Les fonctions de score	31
II.3.1 Représentation géométrique	31
II.3.2 Représentation atomique	31
II.4 Le RMSD (Root Mean Square Deviation)	34
II.5 Les interactions de capture de ligand	35
II.5.1 La liaison hydrogène	35
II.5.2 Les interactions de Van Der Waals	35
II.5.3 Interactions hydrophobes	36

II.5.4 Les liaisons ioniques	36
II.6 ADMET	37
Références Bibliographiques	40

## **Chapitre III : Résultats et discussion**

III.1. Introduction	43
III.2. Matériels utilisé	45
III.2.1. Microordinateur	45
III.2.2. Logiciels utilisés	45
III.2.3. La banque de données protéiques (PDB)	46
III.2.4. Swiss ADME	47
III.3. Méthodologie des calculs	47
III.3.1. Préparation d'enzyme	47
III.3.2. Préparation de ligands	48
III.3.3. Détection de cavité	52
III.4. Résultats et interprétations	53
III.4.1. Les interactions protéine – ligand	53
III.4.2. ADME	62
Références Bibliographiques	65
<b>Conclusion générale</b>	<b>66</b>

# LISTE DES TABLEAUX

## CHAPITRE II

N°	Titre	Page
1	Les valeurs de RMSD données par le logiciel MOE	34

## CHAPITRE III

N°	Titre	Page
1	Structures chimiques 2D des ligands étudiés	49
2	Différentes propriétés de cavité détectée par MOE de EGFR	53
3	Résultats de SCORE de docking moléculaire	54
4	Le rapport d'interactions entre les résidus de site actif avec 4ZQ	55
5	Le rapport des interactions entre les résidus de site actif avec L6	56
6	Le rapport d'interactions entre les résidus de site actif avec le ligand 8	57
7	Le rapport d'interactions entre les résidus de site actif avec le ligand 19	58
8	Le rapport d'interactions entre les résidus de site actif avec le ligand 7	60
9	Le rapport d'interactions entre les résidus de site actif avec le ligand 37	60
10	Le rapport d'interactions entre les résidus de site actif avec le ligand 38	60
11	Propriétés physicochimiques des composés C6, C7, C8, C19, C37, C38 et 4ZQ	62
12	Druglikeness et biodisponibilité des composés C6, C7, C8, C19, C37, C38 et 4ZQ	63
13	Résultats pharmacocinétique des composés C6, C7, C8, C19, C37, C38 et 4ZQ	63



# LISTE DES FIGURES

## CHAPITRE I

N°	Titre	Page
1	Propriétés des cellules cancéreuses	6
2	Les étapes de cancérogénèse	7
3	Représentation schématique de l'EGFR	14

## CHAPITRE II

N°	Titre	Page
1	Quelques-unes des principales étapes de la découverte de médicaments aux XIXe et XXe siècles	23
2	Étapes du processus de développement de médicaments (R&D)	24
3	Représentation schématique du Docking de deux molécules	29
4	Principe générale d'un programme de Docking	29
5	La liaison hydrogénée	35
6	Interactions de Van Der Waals	36
7	Les interactions hydrophobes	36
8	La liaison ionique	37
9	Représentation schématique de devenir d'un médicament dans l'organisme	39

## CHAPITRE III

N°	Titre	Page
1	Protocole générale de calcul	44
2	La fenêtre de logiciel MOE	45
3	La fenêtre de logiciel Chem Draw Ultra 12.0	46
4	L'interface graphique du site web de base de données PDB	46

<b>5</b>	Page d'accueil du serveur SwissADME	47
<b>6</b>	La structure 3D de l'enzyme EGFR non simplifié	48
<b>7</b>	Structure chimique de ligand de référence (L ref) 4ZQ	52
<b>8</b>	Cavité 1 d'enzyme EGFR	53
<b>9</b>	L'interaction 3D, 2D de ligand de référence avec les résidus de site actif EGFR	56
<b>10</b>	Les interactions 3D, 2D de ligand 6 avec les résidus de site actif EGFR	57
<b>11</b>	Les interactions 3D, 2D de ligand 8 avec les résidus de site actif EGFR	58
<b>12</b>	Les interactions 3D, 2D de ligand 19 avec les résidus de site actif EGFR	59
<b>13</b>	Les interactions 3D, 2D de ligand 7 avec les résidus de site actif EGFR	60
<b>14</b>	Les interactions 3D, 2D de ligand 37 avec les résidus de site actif EGFR	61
<b>15</b>	Les interactions 3D, 2D de ligand 38 avec les résidus de site actif EGFR	61

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>2D</b>	: Deux dimensions
<b>3D</b>	: Trois dimensions
<b>4ZQ</b>	: Code du récepteur de EGFR sur la PDB
<b>Å</b>	: Angström
<b>ADMET</b>	: Absorption Distribution Métabolisme Elimination – Toxicité
<b>ADN</b>	: Acide Désoxy ribo Nucléique
<b>AMBER</b>	: Assisted Model Building with Energy Refinement
<b>AMM</b>	: Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ASP</b>	: Aspartique
<b>ASN</b>	: Asparagine
<b>ATP</b>	: Adénosine Tri-Phosphate
<b>BBB</b>	: Blood Brain Barrier
<b>BHE</b>	: Barrière Hémato-Encéphalique
<b>Cys</b>	: Cystéine
<b>EGFR</b>	: Epidermal Growth Factor Receptor
<b>GI</b>	: Gastro-Intestinale
<b>HER</b>	: Human Epidermal growth factor Receptor
<b>HIA</b>	: Humane Intestinale Absorption
<b>Log P</b>	: Coefficient de Partage Eau/Octanol
<b>Leu</b>	: Leucine
<b>Lys</b>	: Lysine
<b>Met</b>	: Méthionine
<b>MOE</b>	: Molecular Operating Environment
<b>PDB</b>	: Protein Data Bank (banque de donnée protéique)
<b>PKB/AKT</b>	: Protéine kinase B
<b>P-gp</b>	: Glycoprotéine P
<b>R&amp;D</b>	: Recherche et de développement
<b>RMN</b>	: Résonance magnétique nucléaire
<b>RMSD</b>	: Root-mean-square derivation : Ecart quadratique moyen
<b>SAR</b>	: Structure-Activity Relationship
<b>TK</b>	: Tyrosine Kinase
<b>TPSA</b>	: Topological Polar Surface Area

**Val** : Valine  
**VDW** : Van Der Waals  
 **$\Delta G$**  : Énergie d'activation

# Introduction générale

Le cancer est une cause majeure de morbidité et de mortalité dans le monde. Il constitue la première Cause de mortalité dans le monde entier [1]. Plusieurs facteurs sont responsables de cette maladie, parmi lesquelles on trouve l'utilisation des produits chimiques dans plusieurs domaines. La majorité de ces produits chimiques ont des propriétés carcinogène ou toxiques. Donc était considéré comme une maladie aiguë [2]. La chimiothérapie occupe une place importante dans le traitement clinique des cancers.

Les kinases représentent un groupe ubiquitaire d'enzymes qui sont impliquées dans un grand nombre de processus cellulaires. Par définition, le mot kinase est appliqué aux enzymes qui catalysent le transfert du groupement phosphate terminal de l'ATP vers un substrat qui peut être une petite molécule, un lipide ou une protéine. La plupart des kinases sont impliquées dans les différentes voies de transduction du signal, et en sont des composants essentiels. D'autres kinases ont un rôle important dans le métabolisme des glucides, des lipides, des nucléotides, des vitamines, etc..., d'autres encore participent à la régulation des gènes ou encore à la contraction musculaire. Du fait de leurs rôles dans les processus cellulaires, les kinases font partie des enzymes les plus étudiées au niveau structural, biochimique ainsi qu'au niveau cellulaire. Par exemple l'EGFR [3].

Les récepteurs du facteur de croissance épidermique EGFR (Epiderme Growth Factor Receptor) se trouvent à la surface des cellules tumorales et leur rôle consiste à envoyer un signal de croissance au noyau de la cellule. Une mutation de l'EGFR est associée à une croissance tumorale incontrôlée, ce qui peut accélérer la progression du cancer.

Les cellules tumorales porteuses de mutations de l'EGFR sont très sensibles aux traitements anticancéreux appelés « Thérapies ciblées » ou « Inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR ». Les tumeurs présentant une mutation activatrice de l'EGFR pourront être traitées par les inhibiteurs de tyrosine kinase, des traitements ciblés. Il est donc important d'identifier ces mutations pour apporter le traitement le plus approprié. Selon le statut mutationnel de la tumeur [4].

En se basant sur l'étude théorique par le biais de l'outil informatique, on a essayé d'expliquer et déterminer le mode d'interaction du complexe par la fixation de l'inhibiteur dans l'enzyme, avec une meilleure et forte complémentarité. Ces résultats aideront au développement d'un outil thérapeutique efficace pour lutter contre le développement de la maladie de cancer. La recherche en biologie ne peut, actuellement, se passer des outils

informatiques pour traiter le flot de données produites et optimiser ses avancées. L'un de ces outils est le Docking moléculaire, ADMET.....

Le rôle principal du "Docking" moléculaire est de prédire et reproduire des complexes protéine-ligand [5,6]. Le programme de Docking est utilisé pour placer des représentations générées par ordinateur d'une petite molécule appelé ligand dans une structure cible représentée le plus souvent par une protéine. Le ligand peut être aussi placé dans une partie de la cible définie par l'utilisateur. Par exemple, le site actif d'une enzyme dans lequel le ligands placera dans diverses positions, conformations et orientations [7].

Les tests ADME sont effectués pendant la phase préclinique du processus de découverte de médicaments et sont une partie nécessaire de tout essai clinique [8].

L'objectif de notre travail est de contribuer au développement de nouveaux inhibiteurs de la tyrosine kinase en faisant appel aux approches de modélisation des interactions enzyme inhibiteur par Docking moléculaire dans les maladies du cancer. Ces méthodes permettent de rechercher in silico le mode d'interaction le plus favorable d'un ligand au sein de son récepteur (cible thérapeutique) ce qui aide à la prédiction de molécules en un temps limité et surtout parfois sans avoir à synthétiser celles-ci, suivi par une filtration en utilisant les propriétés ADME.

Notre travail est divisé en trois chapitres.

- Le premier chapitre présente un aperçu général sur le Cancer, et la tyrosine kinase EGFR.
- Le deuxième chapitre nous détaillons sur les différentes méthodes de criblage virtuel (Docking moléculaire, ADMET).
- Le troisième chapitre est consacré à la méthodologie du travail réalisé dans cette mémoire, aux résultats obtenus et à leurs discussions.

Enfin une conclusion générale résume l'ensemble du travail réalisé.

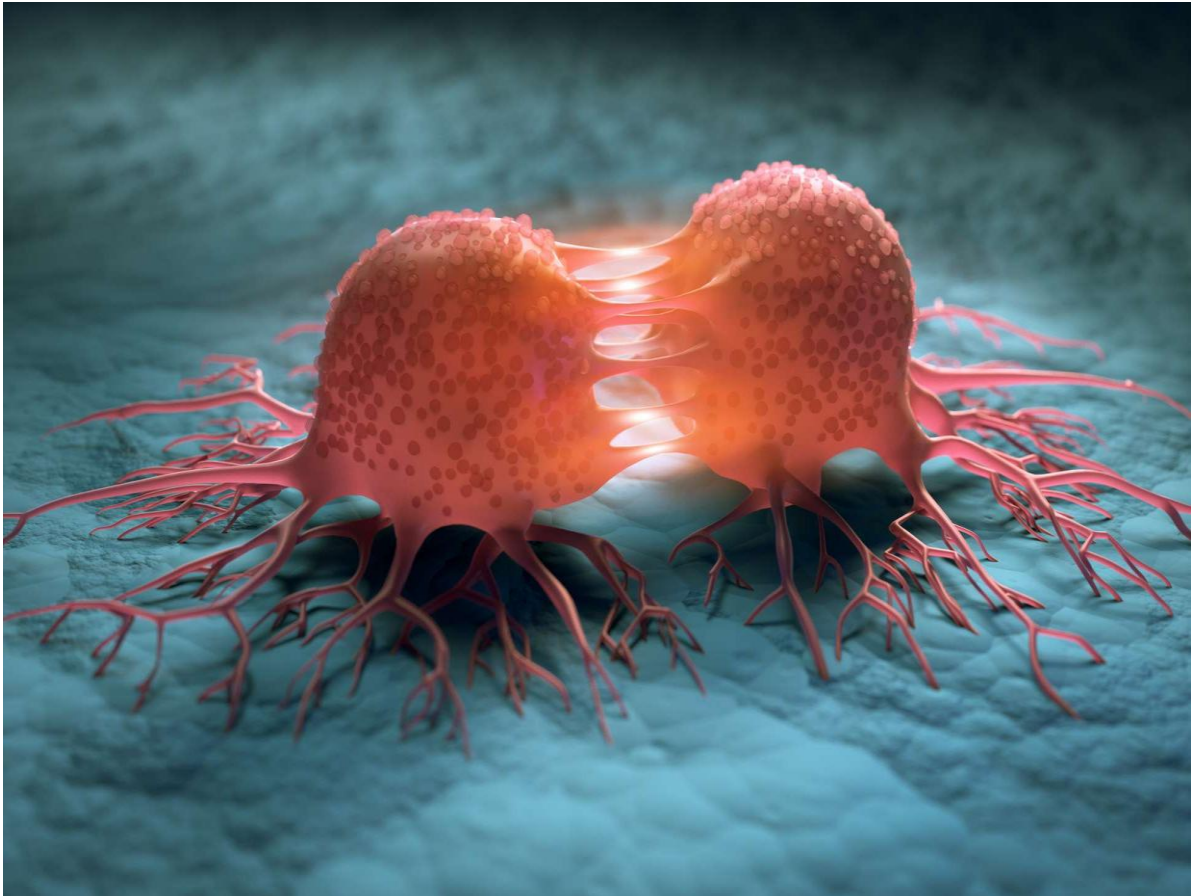
## Références Bibliographiques :

- [1] Meyenfeldt. V, M, Cancer-associated malnutrition: an introduction. *European Journal of Oncology Nursing*, 9, S35-S38, **2005**.
- [2] Laadjal.K ,thèse de master en Biochimie et Biologie Moléculaire. Une contribution à l'étude épidémiologique du cancer du sein dans la région de Biskra .Université Mohamed Khider Biskra, **2013**.
- [3] Bourotte. M, Thèse , Docteur de l'université louis pasteur. Synthèse d'inhibiteurs de protéineskinases : approches pharmacochimiques, **2004**.
- [4] <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/diagnostic-cancer/diagnostic-cancer-poumon/mutation-egfr.html>.
- [5] Levinthal.C, Wodak. S.J, Kahn. P, Dadvanian.A.K ,Hemoglobin interaction in sicklecellfibers. Theoreticalapproaches to the molecular contacts. *Proceedings of the NationalAcademy of Sciences. USA*,72: 1330–34, **1975**.
- [6] Kuntz.I.D, Blaney. J.M, Oatley. S.J, Langridge. R, Ferrin.T.E , A geometricapproachtomacromolecule-ligand interactions. *Journal of MolecularBiology*, 161: 269–88,**1982**.
- [7] Romano.T, Structure-Based Drug Design: Docking and Scoring. *CurrentProteinandPeptide Science*,8 : 312-328,**2007**.
- [8] [https://www.contractpharma.com/contents/view\\_glossary/2012-02-27/absorption-distribution-metabolism-and-excretion-t/](https://www.contractpharma.com/contents/view_glossary/2012-02-27/absorption-distribution-metabolism-and-excretion-t/).



# Chapitre I

## Généralités sur le cancer et la tyrosine kinase EGFR



### **I.1. Introduction :**

Le cancer est un problème majeur de santé publique. C'est la principale cause de décès dans le monde. De nombreux facteurs sont à l'origine de cette maladie, notamment l'utilisation de produits chimiques dans de nombreux domaines. La plupart de ces produits chimiques ont un caractère cancérigène ou toxique, il est donc considéré comme une maladie aiguë [1].

Le cancer est une maladie génétique, causée par l'acquisition de mutations qui peuvent être déclenchées par plusieurs substances ou agents. Ces facteurs peuvent être chimiques, physiques ou encore biologiques. Une susceptibilité génétique héréditaire est également mise en cause. Tous ces éléments font du cancer une maladie extrêmement complexe, multifactorielle et hétérogène [2].

### **I.2. Définition :**

Le cancer est un terme général qui s'applique à plus de 100 maladies qui peuvent affecter n'importe quelle partie du corps. L'une des caractéristiques du cancer est la prolifération rapide de cellules anormales qui dépassent leur plage normale et peuvent envahir les parties voisines du corps et semées dans d'autres organes pour former des métastases [3].

Le cancer est la prolifération incontrôlée de cellules appelées changements malins dus à certains caractères inhabituels. La diffusion peut être maintenue localisée à (tumeur) ou propagée à d'autres parties par la voie lymphatique (atteinte des ganglions lymphatiques) ou par la circulation sanguine (métastase) le cancer est une maladie de l'ADN. Il y a déjà des anomalies génétiques dans les œufs initialement pour les cancers héréditaires rares qui apparaissent dans certaines cellules de nombreux cancers acquis dans la vie. Cela signifie que les gènes de structure normale au début ont été modifiés. Le cancer est causé par des anomalies génétiques touchant la cellule. Effectuez généralement au moins deux révisions, généralement plus de révisions qu'initialement, il est nécessaire que les cellules deviennent malignes [4].

### **I.3. Causes du cancer :**

Principalement avec le vieillissement de la population et l'industrialisation, l'incidence du cancer a fortement augmenté [5]. Malgré l'amélioration des techniques de diagnostic et des traitements, le cancer reste une importante cause de décès à travers le

monde. Au Canada, c'est la première cause de décès avant même les maladies du cœur [6]. Le cancer le plus fréquent chez l'homme est celui du poumon et le cancer du sein chez la femme [5]. Ils sont également les plus mortels mondialement, mais le taux de mortalité pour un cancer donné dépend beaucoup du niveau d'industrialisation du pays. L'accès aux méthodes diagnostiques et aux traitements de pointe influence grandement l'issue d'un cancer. Par exemple, malgré le fait que le cancer du sein soit le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes canadiennes, elles ont 87 % de chance de survivre cinq ans et plus [7].

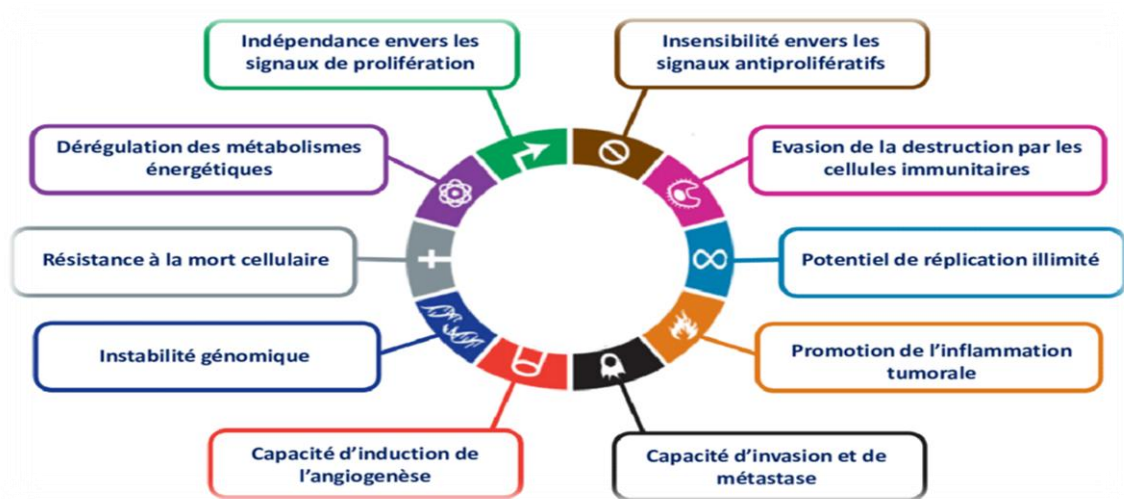
Il est difficile de cibler les causes exactes d'un cancer. Il s'agit d'un ensemble variant d'un individu à l'autre. Il existe plusieurs facteurs environnementaux bien connus [5,8] et certains facteurs génétiques [9,10]. Toutefois, l'importance de la génétique dans le développement du cancer ne fait pas consensus. Elle semble varier d'un cancer à l'autre et en fonction des gènes mutés. Beaucoup de variations génétiques constitueraient plutôt une prédisposition. Parmi les facteurs environnementaux, on retrouve plusieurs éléments reliés à notre mode de vie tels que la qualité de l'alimentation ainsi que le niveau d'activité physique [11]. En effet, l'embonpoint est responsable de près de 4 % des cancers mondialement, mais son implication peut atteindre jusqu'à 50 % dans certains cancers [12].

La consommation d'alcool et le tabagisme sont aussi d'importants facteurs [5]. Certaines infections chroniques, causées surtout par des virus affectant un organe spécifique, peuvent favoriser l'apparition d'une tumeur dans l'organe en question [5, 8]. On connaît, par exemple, le virus de papillome humain qui cause le cancer du col de l'utérus et les virus hépatiques qui favorisent le cancer du foie [5]. Certaines substances chimiques industrielles ainsi que des radiations, telles que les rayons ultra-violet, peuvent aussi causer un cancer en fonction du degré d'exposition [8]. Certains de ces facteurs environnementaux induisent des modifications directement dans notre ADN qui s'accumulent avec l'âge, et qui sont très similaires aux modifications retrouvées dans les tumeurs [13]. Le vieillissement de la population accentue l'accumulation de ces mutations ou des modifications épi génétiques.

Les dernières affectent les portions non-codantes des gènes. Il semble donc que nous ayons chacun un certain contrôle sur nos risques de développer un cancer à long terme.

### I.4. Propriétés des cellules cancéreuses :

- Insensibilité aux signaux extérieurs : perte de l'inhibition du contact.
- Formation anormale de vaisseaux : néo angiogenèse.
- Échappement aux défenses immunitaires.
- Potentiel de prolifération illimité « immortalisation ».
- Échappement à la mort cellulaire programmée.
- Prolifération incontrôlée : processus autocrine.
- Invasion des tissus et création de métastases [14].



**Figure. I.1:** Propriétés des cellules cancéreuses

### I.5. Les étapes de cancérisation :

Différentes étapes ont été identifiées dans le développement d'un cancer :

#### I.5.1. Phase d'initiation :

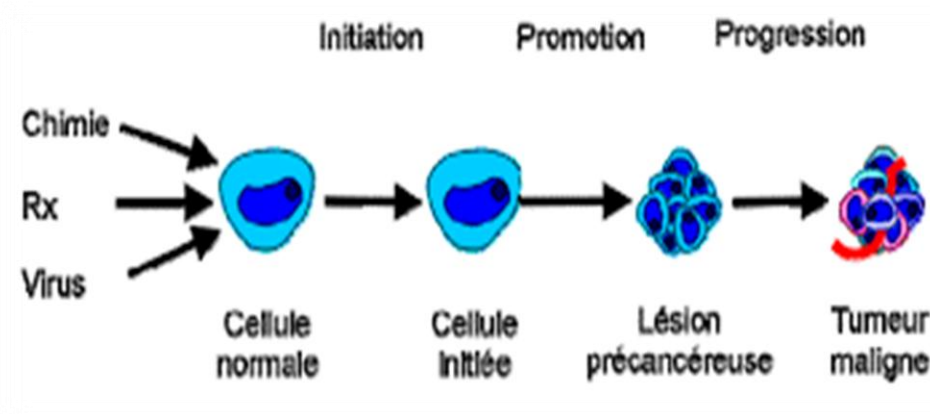
Apparition de cellules qui se transforment et qui possèdent des capacités cancéreuses.

### I.5.2. Phase de promotion:

La multiplication des cellules va en augmentant parallèlement Aux mutations de l'ADN du noyau.

### I.5.3. Phase de progression :

Etape finale dans le développement de cancer et le néoplasie et Cliniquement détectable [15].



**Figure. I.2:** Les étapes de cancérogenèse

## I.6. Les différents types de cancer et différentes classifications :

Les cancers sont généralement classés en 3 catégories, à savoir les carcinomes, les sarcomes et les tumeurs hématopoïétiques :

- **Le carcinome** : les cellules cancéreuses se développent dans les tissus qui recouvrent les organes. Les tissus externes (l'épiderme) peuvent aussi être touchés. Le tissu dans lequel les cellules cancéreuses se développent et appelé épithélium. Peut-être avez-vous déjà entendu parler d'adénocarcinomes ? Dans ce cas, les cellules cancéreuses se développent directement dans l'épithélium d'une glande comme cela peut-être le cas avec le sein ou encore la prostate.

- **Le sarcome** : ici, les cellules cancéreuses se développent dans les tissus de support que sont les os (ostéosarcome), la graisse (liposarcome) ou encore les muscles (rhabdomyosarcome).

- **Le cancer hématopoïétique** : cette dernière typologie concerne les cancers du sang (leucémie) ainsi que ceux qui touchent les organes lymphoïdes (lymphome).

Certains spécialistes du cancer distinguent aussi les tumeurs solides des tumeurs des cellules sanguines. Les tumeurs solides, qui sont les plus courantes, peuvent être repérées grâce au développement d'une masse. En ce qui concerne les tumeurs des cellules sanguines, la réalité est très différente : les cellules cancéreuses sont diffusées dans le sang et la moelle osseuse [16].

- La classification des cancers en fonction des organes touchés est la plus connue. Le plus commun est :
  - Cancer du poumon.
  - Cancer du sein.
  - Cancer du côlon.
  - Cancer du foie.
  - Cancer du pancréas.
  - Cancer du sang ou leucémie.
  - Cancer de la moelle osseuse ou myélome multiple.
  - Cancer vasculaire ou sarcome de Kaposi.
  - Lymphome hodgkinien et lymphome non hodgkinien [17].

## **I.7. Les Symptômes :**

### **I.7.1. Anxiété et dépression :**

Comme nous le savons tous, la détresse psychologique est une conséquence du cancer survient souvent. Plusieurs études ont été menées pour évaluer la prévalence des symptômes de dépression et d'anxiété chez les patients cancéreux. Déprimé, perte d'intérêt pour les activités de divertissement, le sentiment d'intériorité et le sentiment de difficulté à se concentrer sont les symptômes se retrouvant chez les patients souffrant de dépression. Problème en ce qui concerne l'anxiété, il se réfère surtout à l'inquiétude, à l'excitation, à l'irritabilité et tension musculaire [18].

### I.7.2. Insomnie :

L'insomnie est également l'un des problèmes les plus courants rapporté par des patients cancéreux. L'insomnie peut faire référence à difficulté à s'endormir avant de se coucher, à s'endormir ou à dormir la nuit se réveiller trop tôt sans s'endormir à nouveau. Cela peut aussi montrer se manifeste par un sommeil agité et peut être accompagné de déficience fonctionnelle (par exemple, fatigue, troubles de l'humeur, performances Réduire) ou détresse évidente. Bien que l'insomnie survienne Indépendant (insomnie primaire), peut également être autres troubles du sommeil (comme l'apnée) ou maladies psychopathologiques (comme dépression, anxiété) ou liés aux effets physiques d'une substance (comme la caféine), ou condition physique (p. Ex. Cancer). Ensuite, ces conditions font référence à l'insomnie Comorbidité [19].

### I.7.3. Fatigue :

Parmi les différentes difficultés liées au cancer, plusieurs auteurs soulignent que la fatigue est le symptôme le plus fréquemment rapporté [20,21]. Ce symptôme est défini comme subjectif et multidimensionnel, avec physique (par exemple, manque d'énergie), cognitif (par exemple, concentration) et les émotions (comme une diminution de la motivation [22-24]. La fatigue affecte également le processus de traitement, réduire l'observance du patient avec le traitement de la tumeur [23]. Plusieurs études montre que la fatigue liée au cancer est plus courante qu'on ne le trouve dans la population générale [25, 26].

### I.7.4. Douleur :

La douleur est un phénomène multidimensionnel, notamment :

Physique (par ex. Emplacement, fréquence, gravité), psychologique (par ex. Dépression ou anxiété liée à la douleur), cognition (par ex. Douleur, croyances liées à sa prise en charge) et socialisation [27]. La littérature Braibant, Park et Katz (2010) a souligné que la douleur associée au cancer symptômes douloureux souvent sous-diagnostiqués et mal gérés principaux facteurs de risque d'idées et de comportements suicidaires patient atteint de cancer.



## **I.8. Traitements du cancer :**

Le traitement du cancer est adapté en fonction de chaque situation. En effet, chaque patient atteint d'un cancer est un cas particulier et demande une prise en charge appropriée.

Le choix d'un traitement ou d'une combinaison de traitements dépend de plusieurs facteurs dont les plus importants sont :

- le type de cancer.
- le degré d'extension du cancer.
- la présence d'éventuelles autres maladies.
- l'âge de la personne.
- l'état général de la personne [28].

## **I.9. Les différents traitements du cancer :**

Système de stadification basé sur la taille et le degré de la tumeur La présence d'infiltration ganglionnaire et de métastases à distance permet classer la plupart des cancers. Une partie du plan de traitement selon le stade. En ce sens, des traitements dits locaux sont généralement envisagés. Traitement dit local du cancer précoce (c.-à-d. In situ, stade I) Convient aux cancers plus avancés (c.-à-d. Stade II et III) et aux types de traitement palliatif (c'est-à-dire prolonger la survie en traitant les symptômes liés aux symptômes suivants cancer, mais non guérissable) pour métastases ou stade avancé (c.-à-d. La quatrième étape). En plus du stade du cancer, il existe quelques indicateurs biochimiques dans les cas suivants, il est évident de prendre en compte l'âge et l'état de santé général du patient décidez du choix de la méthode de traitement des tumeurs [29]. Opération, radiothérapie et chimiothérapie.

### **I.9.1. La chirurgie :**

Chirurgie, soit pour enlever la tumeur locale, soit afin de poser ou de confirmer un diagnostic, une activité minimale est également définie utilisé pour le cancer du sein, le tube digestif, le système urinaire et la chirurgie du cancer thoracique, service de gynécologie, oto-rhino-laryngologie et maxillo-faciale. Le système est conçu pour garantir que tous patients, soins de qualité dans tout le pays. Ce le but de la chirurgie est d'enlever la tumeur et d'évaluer sa gravité et son étendue. Analysez immédiatement les ganglions



lymphatiques près de la tumeur. La technologie les procédures chirurgicales deviennent de moins en moins invasives et de plus en plus d'interventions sont retenues seule la tumeur est retirée, ainsi que la zone touchée. Cependant, cette approche est il ne peut exister que dans certaines régions, et parfois il n'est pas autorisé à supprimer toutes les cellules malades. Pour les petites tumeurs avec une bonne localisation, une chirurgie laparoscopique est nécessaire par exemple, vous pouvez faire de petits trous et réduire l'entraînement complications postopératoires. Une simple ablation peut être suffisante pour certains cancers, c'est comme si la peau se développait lentement. La plupart des opérations souvent suivi d'autres traitements, tels que la chimiothérapie ou la radiothérapie, dans l'ordre prévenir la survenue ou le développement de récurrences et de métastases [30].

### **I.9.2. La radiothérapie :**

Aide à détruire les cellules cancéreuses en irradiant et en modifiant les cellules cancéreuses La constitution génétique de la cellule empêche son développement. Elle pourrait être utilisé seul ou en association avec la chirurgie et la chimiothérapie. La dose délivrée doit pouvoir provoquer des lésions cutanées suffisamment importantes l'ADN des cellules cancéreuses, donc elles ne peuvent pas les réparer. Comme lors de la chirurgie, le principal inconvénient de la radiothérapie vient de la difficulté du traitement traitez les tumeurs situées dans des endroits difficiles d'accès sans dommage les organes qui les entourent. Pour plus d'efficacité et de sécurité, il ne peut être conçu que comme environnement technique très important.

L'équipement comprend :

-Scanner pour identifier le volume de la tumeur et les organes clés, dispositif de mise en forme, peut définir le contour de la peau sur le plan transversale ou sagittale.

-Simulateur, équipement de diagnostic radiologique, peut centrer le faisceau ; il Simule un équipement de traitement en lui permettant de voir chaque objet irradié faisceau, Système informatique utilisé pour effectuer la dosimétrie, qui peut être visualisé distribution spatiale de la dose et calcul du temps de traitement [30].

### **I.9.3. La chimiothérapie :**

La chimiothérapie consiste en plusieurs médicaments qui peuvent prévenir les cellules cancéreuses peuvent les développer ou les détruire. Parce que ces médicaments sont injection orale ou intraveineuse, et propagation à la plupart des parties du corps, en

revanche, l'effet de la chimiothérapie est systémique (c'est-à-dire général) la radiothérapie et la chirurgie ont des effets locaux. Mais c'est comme La radiothérapie, la chimiothérapie peuvent être utilisées en complément de la chirurgie afin d'éliminer les cellules cancéreuses résiduelles ou de réduire le taux de récurrence. Celui-là trois à quatre semaines entre les traitements contre le cancer (que ce soit ou non appelé « cycle »), il prend environ six mois [31]. L'hormonothérapie est considérée lorsque le cancer est considéré comme hormono-dépendant, ce qui signifie que la cellule les patients cancéreux, comme la plupart des gens, comptent sur les hormones pour proliférer cancer du sein et cancer de la prostate. Afin d'éviter la production d'hormones, il est possible ablation des organes reproducteurs (par exemple, testicules ou ovaires) ou fournir une hormonothérapie pharmacologique [32,33].

#### **I.9.4. Hormonothérapie :**

L'hormonothérapie est un traitement qui consiste à bloquer l'action ou la production d'hormones naturelles afin d'empêcher le développement des cellules cancéreuses. Contrairement à la chimiothérapie ou à la radiothérapie, qui cherchent à tuer rapidement les cellules cancéreuses, l'hormonothérapie vise à entraîner leur mort à plus long terme en créant un milieu hormonal qui leur est défavorable.

Le développement de certaines cellules cancéreuses est stimulé par des hormones qui se fixent sur des récepteurs à la surface de ces cellules. Ces récepteurs sont alors activés, déclenchant des réactions à l'intérieur de la cellule, comme par exemple une division cellulaire. On peut comparer l'hormone à une clef qui permet d'ouvrir une serrure (le récepteur hormonal) [28].

#### **I.9.5. Immunothérapie :**

Notre système immunitaire est entraîné à lutter contre les intrus venant de l'extérieur (bactéries, virus...), mais aussi contre les cellules cancéreuses. Pour ce faire, il doit cependant réussir à les distinguer des cellules saines.

Le terme générique « immunothérapie » englobe tous les traitements qui encouragent les défenses immunitaires du patient à attaquer le cancer. Contrairement à la chimiothérapie et à la radiothérapie, l'immunothérapie ne cible donc pas directement les cellules cancéreuses mais collabore avec le système immunitaire afin de les éliminer.

Il existe plusieurs formes d'immunothérapie et les chercheurs continuent à trouver de nouveaux moyens de renforcer le système immunitaire. La liste ci-après est donc

provisoire et reprend les principaux traitements disponibles à l'heure actuelle afin de favoriser une meilleure compréhension des différentes formes d'immunothérapie. D'autres viendront certainement s'y ajouter à l'avenir.

- Les anticorps monoclonaux.
- Les inhibiteurs de check point immunitaire.
- Les vaccins anticancéreux thérapeutiques.
- La thérapie TIL.
- La thérapie cellulaire CAR-T.
- Les cytokines [28].

## **I.10. Récepteur tyrosine kinase EGFR :**

### **I.10.1. Introduction :**

EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) est une recapture a la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique humain ou Human Epiderme Growth factor receptor (HER) sont parmi les premiers oncogènes identifiés. Ils font partie de la superfamille des récepteurs à tyrosine kinase, répartis-en 20 familles différentes.

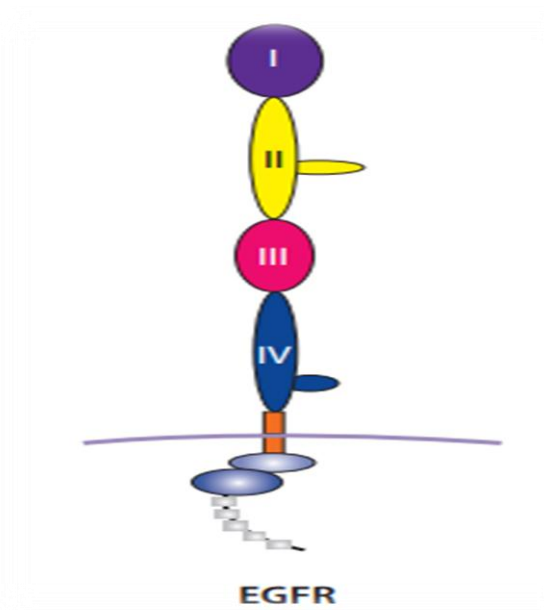
La famille des récepteurs HER comprend quatre récepteurs homologues : HER1 (Erb B1, EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor ), HER2 (Erb-B2), HER3 (Erb-B3), et HER4 (ErbB4). Ces récepteurs sont des récepteurs transmembranaires présentant un domaine N-terminal extracellulaire portant le site de fixation du ligand, un domaine transmembranaire et un domaine C-terminal intracellulaire qui porte l'activité tyrosine kinase. Ils sont exprimés à l'état physiologique dans de nombreux types de tissus d'origine épithéliale, mésenchymateuse ou encore neurale, dans lesquels ils jouent un rôle majeur dans le développement, la prolifération, la différenciation et le métabolisme cellulaire.

Les récepteurs HER sont surexprimés ou présentent des mutations activatrices dans de nombreux types tumoraux [34].

### **I.10.2. La structure d'EGFR :**

L'EGFR consiste en une seule chaîne polypeptidique de 1186 acides aminés, de 170 daltons (kDa), et est exprimé à la surface de la majorité des cellules normales.

Le récepteur ErbB1 ou EGFR comprend une partie extracellulaire de liaison avec les ligands et un domaine intra-cytoplasmique connecté par une hélice  $\alpha$  unique transmembranaire. La partie extracellulaire se compose de 4 domaines en tandem. Les domaines I et III forment le domaine de fixation du ligand et les domaines II et IV, riches en cystéines, permettent la dimérisation du récepteur. La partie intracellulaire comprend un domaine juxta-membranaire suivi d'un domaine tyrosine kinase et le domaine carboxyterminal contenant des séquences de régulation [35,36].



**Figure. I. 3:** Représentation schématique de l'EGFR

### I.10.3. Activation d'EGFR :

EGFR présente un rôle physiologique préférentiel dans le développement des tissus d'origine épithéliale. Activation du récepteur nécessite sa dimérisation (homodimérisation ou hétérodimérisation), consécutive à la fixation du ligand. La fixation des ligands au récepteur a pour conséquence la stabilisation du domaine extracellulaire dans une conformation favorable à sa dimérisation avec un second. Cette activation est définitive ; sans mécanisme de déphosphorylation actuellement connu, l'activité tyrosine-kinase du récepteur peut se poursuivre indéfiniment. Le récepteur peut être internalisé et être dégradé par la voie lysosomiale ou recyclé et réexprimé à la surface membranaire.

Cette dimérisation permet la transphosphorylation du domaine kinase intracellulaire au niveau de résidus tyrosine, permettant ainsi le recrutement de molécules de signalisation et l'activation des voies de signalisation. Il peut s'agir d'une homo- ou d'une hétérodimérisation [37].

Les ligands d'EGFR sont de type monomérique c'est-à-dire qu'ils induisent des complexes avec une stœchiométrie ligand/récepteur [38].

L'étude de la structure d'EGFR par cristallographie a révélé qu'il existe sous deux conformations distinctes [39]. La conformation fermée est inactive car les domaines II et IV sont attachés entre eux et empêchent les domaines I et III de se rassembler pour former le site de liaison au ligand. Cette conformation est en équilibre avec une conformation ouverte active du récepteur où les domaines II et IV s'éloignent des domaines I et III ce qui d'une part forme la poche de liaison au ligand et d'autre part expose la boucle du domaine II nécessaire à la dimérisation du récepteur. Les interactions entre les domaines II et IV modulent l'orientation des deux autres domaines et ainsi l'affinité aux ligands [40].

La dimérisation dépend d'interactions récepteur-récepteur induites par la fixation du ligand. Cette dimérisation est dite asymétrique puisque l'un des domaines kinase va agir comme un activateur allostérique du second domaine kinase et entraîne l'autophosphorylation en trans des résidus tyrosine kinase de la boucle d'activation et le début de la signalisation.

Plusieurs voies d'aval, activées par les récepteurs de la famille HER, sont décrites :

- la voie des MAP-kinases (pour Mitogène Activâtes Protéines), qui fait intervenir successivement RAS (dont KRAS est un iso forme), RAF (dont BRAF est un iso forme), MEK, ERK. Elle aboutit à la libération de facteurs transcriptionnels tels que Jun, Fos, Myc.
- la voie Pi3K/AKT (Pi3K = phosphatidylinositol-3-kinase), impliquée dans la résistance à l'apoptose et la prolifération cellulaire. Cette voie est négativement régulée par PTEN, par conséquent considéré comme un gène suppresseur de tumeur. AKT possède plusieurs cibles d'aval, qui peuvent être activées (notamment par mTOR) ou inhibées.
- la voie protéine kinase C/Jake/STAT [41].

#### I.10.4. EGFR et le cancer :

Les mutations, la surexpression ou l'amplification des gènes de la famille de l'EGFR sont fréquemment retrouvées dans les tumeurs solides en particulier les cancers du sein, de la tête et du cou, du colon, cérébraux et les cancers bronchiques non à petites cellules. Ces altérations jouent un rôle clé dans le développement des cancers favorisant la prolifération l'angiogenèse ainsi que l'invasion des cellules tumorales [42].

L'EGFR est un gène normal de la cellule (Epithelial Growth Factor Réception). Son rôle est de fabriquer un récepteur situé à la surface de la cellule. Lorsqu'il est activé, ce récepteur donne à la cellule l'ordre de se multiplier. Dans certains cancers (cancer non à petites cellules), le gène EGFR est anormal : on parle de mutation. Cette anomalie est responsable d'une activation permanente du récepteur ; en d'autres termes la cellule reçoit alors l'ordre de se multiplier en permanence et à l'infini, ce qui en fait une cellule cancéreuse [43].

Plusieurs modes d'activation oncogénique d'EGFR ont été décrits :

- augmentation de l'expression d'EGFR par divers mécanismes : augmentation de la transcription, stabilisation au niveau membranaire par inhibition de son internalisation ou de sa dégradation, ou encore amplification du gène.

- mutations d'EGFR ayant pour conséquence l'expression d'une forme du récepteur constitutionnellement active ; on distingue des mutations dans des domaines codant la partie extracellulaire du récepteur (EGFRvIII) ou sa partie intracellulaire (mutation T790M)

- augmentation de l'expression des ligands (TGF $\alpha$ ).

- auto activation par une boucle autocrine [44].

#### I.10.5. Les modifications de l'EGFR impliquées dans le cancer :

EGFR a été le premier récepteur tyrosine kinase à avoir été mis en cause dans des tumeurs humaines. EGFR est impliqué dans le développement de nombreux cancers humains. Il a été montré que les patients avec des altérations au niveau des récepteurs ont les maladies les plus agressives.

Dans les cellules cancéreuses, l'EGFR est constitutivement actif par plusieurs mécanismes, qui régulent normalement l'activité du récepteur (augmentation de

l'expression des ligands, voie en aval de l'EGFR déficiente ou des interactions avec les récepteurs couplés aux protéines G, les RTK ou des molécules d'adhésion).

L'EGFR est donc très important et est malheureusement répandu dans l'ensemble des cancers épithéliaux d'où la nécessité de comprendre comment il est modifié dans ces cancers et comment ces modifications peuvent induire le développement de cancer. Des études sur ce sujet sont en cours mais aucune ne permet de comprendre parfaitement les mécanismes mis en jeu [45].

#### **I.10.6. Inhibiteurs de tyrosine kinases EGFR :**

Le récepteur de l'épiderme growth factor (EGFR) exerçant un rôle important dans la croissance tumorale des cancers bronchiques non à petites cellules peut être bloqué par de petites molécules inhibant spécifiquement la phosphorylation des résidus tyrosine de son domaine intracellulaire [46].

Les inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK) sont désinhibent des protéines à activité tyrosine kinase, qu'il s'agisse de la partie intracellulaire d'un récepteur transmembranaire ou d'une protéine impliquée dans la transduction du signal en aval du récepteur [47].

L'EGFR peut être considéré comme un facteur de survie dans les cellules tumorales, Faire de cette voie de signalisation une cible attractive pour une intervention thérapeutique. De nombreux groupes de recherche recherchent des traitements ciblant ce récepteur pour éradiquer les tumeurs, mais les résultats ne sont pas encore satisfaisants. Deux principaux traitements anti-B sont utilisés : les anticorps bloquant la conformation le domaine extracellulaire stable est induit par liaison au récepteur et au ligand de l'inhibiteur de la tyrosine kinase à petite molécule, qui entre en compétition avec l'ATP pour le domaine intracellulaire de la tyrosine kinase [48].

**Références Bibliographiques :**

- [1] <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/mesures-analyses-th1/etudes-de-Structure-et-caracterisation-42386210/modelisation-moleculaire-et-conception-de-nouveaux-Ligands-d-interets-biologiques-pha1015/>. (S.d.)
- [2] Clark. T, Herdbook of Computationnel Chemistry. London, **1985**.
- [3] Debord. J, Introduction à la modélisation moléculaire, **2004**.
- [4] Holtzhausen., W. K, Chemisâtes Guide To Density Fonctionna Theory”. Weinheim, .: Wiles VCH, **2000**.
- [5] <https://bioinfo-fr.net/la-modelisation-moleculaire>. (S.d.).
- [6] Maritz, F, Développement d’une nouvelle méthode de Docking basée sur les Mécanismes enzymatiques et guidée par des groupes prosthétiques. Thèse de doctorat de L’université paris. Paris, **2007**.
- [7] BOUKLI-HACENE, F, Etude de l’interaction de quelques sels de Métaux avec les sucres en solution aqueuse par modélisation moléculaire. Thèse de doctorat, **2016**.
- [8] DUGAS .H, Principes de base en modélisation moléculaire. Montréal : quatrième édition, Librairie de l’Université de Montréal, **1996**.
- [9] BOYD, D. B, Moléculaire Mechanicus : The méthode and itsa Underlying philosophie. Journal of Chemical Education, vol. 59, no 4, p. 269, **1982**.
- [10] Cancels, E. C, Méthodes mathématiques en chimie quantique. Une Introduction. Springer Science & Business, **2006**.
- [11] Hadi, Chrysis, J., & Ancrai, M. P.-E, Mécanique quantique. Masson, **1997**.
- [12] HASSAINE.R, Etude QSAR basée sur la DFT conceptuelle des propriétés Cytotoxiques de certains dérivés de chacone. Mémoire de fin d’étude en Master, **2016**.
- [13] BOUNEHAS, R, Approche qualitative de la relation structure activité dans des dérivés Bioactives de 1,2,3-TRIAZINE. Mémoire de fin d’étude en Master, **2014**.



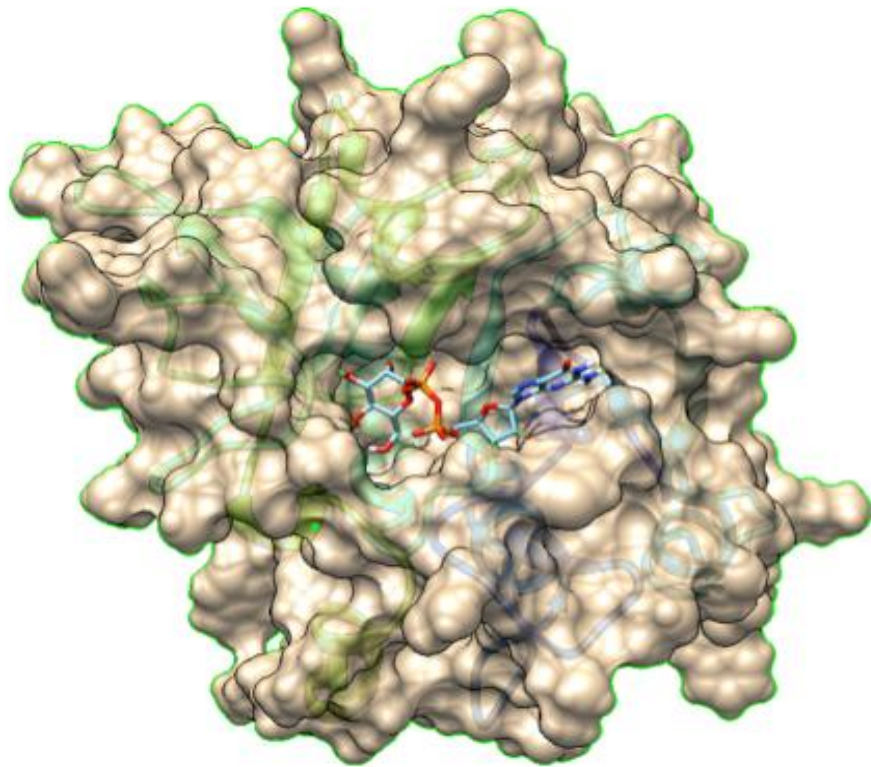
- [14] Roux, R, Etude probabiliste de systèmes de particules en interaction : applications à la simulation moléculaire. Doctoral dissertation, Université Paris-Est, **2010**.
- [15] Chenil. L, Acylation des flavonoïdes par les lipases de *Candida antarctica* et *Pseudomonas capacitata* : études cinétique, structurale et conformationnelle .Doctoral dissertation, Institut National Polytechnique de Lorraine, **2006**.
- [16] Biche, N. N, Modélisation de structures atomiques et électroniques. Thèse de Doctorat de l'UNIVERSITÉ DE CAEN Basse-Normandie. CAEN, **2010**.
- [17] Dirac. P.A.M, P. R, London A117. 610-624.London A118.351-361. London, **1928**.
- [18] POPLE, J. A, Approximante self-consistent Moléculaire orbital théorie. The Journal of Chemical Physics, vol.43, no 10, p. S129-S135, **1965**.
- [19] CHERMETTE, H, Density fonctionna théorie : à powerful Tool for théorétique studios in Coordination Chemistry. Coordination Chemistry reviens, **1998**.
- [20] SCHLEYER, V. R, Encyclopédisa of computationnel Chemistry. Wiles, **1998**.
- [21] Abiza. F, Etude par modélisation moléculaire l'activité cytotoxiques d'une série de Dérivés de Benz imidazole .QSAR et Docking moléculaire ,Mémoire de fin d'étude en Master, **2018**.
- [22] Assour. A, Thèse de doctorat. Université Paul Verlaine-Metz, 24-25, **2008**.
- [23] Young, Computationnel Chemistry : A parc tical guide for Ippling techniques to real World problèmes, Chapitre 10. Wiles : Wiles Inter-Science ,**2001**.
- [24] Leach, A, Empirisa force Field model : moléculaire Mechanicus, in Moléculaire modeling : Principles and applications. En gland : Longman, A.W, Harlow, **1996**.
- [25] Michael J.S. Dewar, E. G, J. Am. Che. Soc. Journal of the American Chemical Society, **1985**.
- [26] Allonger. N. A, Phys . Orge. Che, **1976**.
- [27] KARZAZI.Y ,Structure électronique et champ de forces moléculaire des Cycloimmonium ylures. Thèse de doctorat d'état, université des sciences et technologies de Lille, **1996**.

- [28] Thomas, L. H, The effet of the orbital Velocity of the électrons in Healy atomes on théier shopping of  $\alpha$ -particules. In *Mathematica Procédions of the Cambridge Philosophico Society*, Vol. 23, No. 6, pp. 713-716, Cambridge Université Pressa, **1927**.
- [29] BOUCHARÉB, L. F,Q ,Etude par modélisation moléculaire des mécanismes de complexation (Doctoral dissertation, **2016**.
- [30] LEDECQ. M, Thèse de doctorat, Université de Notre-Dame de la Paix, France, **2004**.
- [31] Allonger. N. L, X. Z, J.O. Structure. Teochew, **1994**.
- [32] Loumas, J. S, L'actualité chimique, La Mécanique Moléculaire, une méthode non quantique Pour le calcul de la structure et de l'énergie d'entité moléculaire, **1986**.
- [33] Lipchitz, K. B, Abuse of moléculaire Mechanicus : Paintballs to avoi. J. Che, **1995**.
- [34] Boissy.MSI, Discover, user guide., Ed. Boissy/MSI., S. Diego, **1995**.
- [35] Dineur. U, Hager. A, Reviens in computationnel Chemistry., (K. B. Lipchitz, D.B. Boyd, Ed). VCH, Weinheim. 2, 99, **1991**.
- [36] Allonger. N. L, Chen. K, Katzenellenbogen. J.A, Wilson. S.R , G.M ,ANSEA, J. Comp.Chem., 17, 747, **1996**.
- [37] Allonger. N.L, Jam, Chemisons, 99,8127.1977, **1977**.
- [38] Allonger.N.L. L, Y.H. Yu, J-H. Li, J. Am. Che. Soc, 111, 8522, **1989**.
- [39] Allonger. N.L, Chen. K, J-H. Li, J. Compo. Che., 17., 642, **1996**.
- [40] Jorgensen. W. L, J.T. Rives, J. Am. Che. Soc., 110, 1657, **1988**.
- [41] Van Gunitèrent, W. F., & Kar plus, M, Effet of constraints on the Dynamics of macromolécules. *Macromolécules*, 15(6), 1528-1544, **1982**.
- [42] Brooks. B. R, bricolier. R.E, Olaf son. B. D, States. D. J, Swaminathan. S, Kar plus. M, J. Comp.Chem. 4,187, **1983**.
- [43] Smith.J.S. S, Karplus.M, J. Am Che. Soc., 114, 805, **1992**.

- [44] Shimanouchi. T, Préappel. Che., 7, 131. F. Tristam, V. Durer, G. Ver goton, Journal Of Moléculaire Structure, 378, 249-259, **1996**.
- [45] Bourrou. A, Fath Allam, Blaivie, Gallo, J. Chem.Soc. Perkin Trans., 2, 1211-1214, **1990**.
- [46] Bourrou. A, Fath Allam, M'Henni, Blaivie, J.L. Rival., R. Gallo., Studios InPhysical and Theoretical Chemistry (Modeling of Moléculaire Structures and Propretés. Procédions of an International Meeting Nancy, France). 71, 381, **1989**.
- [47] Weiner. S.J, Kelman.P.A. A, Nguyen. T, Case.D.A, J, Comput. Hem. 230. P.7, **1986**.
- [48] Case.D.A, Perlman.D.A, Caldwell.J.W, Chatham III.T.E, J. Wang, W. Saros, C. L. Simmering, T. A. Dardent, K. M. Mer, R. V. Stanton, A. L. Cheng, J. J. Vincent, M. Crowley, V. Tsui, H. Gohelle, R. J. Rader, Y. Duan, J. Pietra, I. Masso va, G. L. Siebel, U. C. Singh, P. K.

# Chapitre II

## Aspects théorique et méthodologiques



## II.1 Drug discovery :

### II.1.1 Historique et développement :

Dans le passé, la diffusion des savoirs ancestraux en médecine traditionnelle a longtemps été un facteur déterminant dans la découverte d'un grand nombre de médicaments. Les principes actifs extraits de substances naturelles d'origine végétale, minérale ou animale ayant été identifiés, ces ingrédients ont été historiquement sélectionnés grâce à l'utilisation et à des observations empiriques de leurs effets sur le processus de la maladie, il est donc toujours important d'explorer ces savoirs ancestraux. La pharmacologie ethnique est une discipline en soi [1]. Par conséquent, la morphine a été séparée du pavot au début du XIXe siècle et Friedrich Wilhelm a décrit son rôle, ce qui a marqué un tournant historique dans la recherche de nouveaux médicaments [2].

Cinquante ans plus tard, le développement des médicaments synthétiques a commencé avec le développement de l'acide acétylsalicylique, qui a ensuite été commercialisé par Bayer Laboratoires sous la marque « Aspirine » [3]. Depuis, plusieurs médicaments ont également été identifiés, mais avec de nombreuses avancées dans les domaines de la synthèse chimique et de la pharmacologie, le besoin de développement rapide d'autres ressources de découverte et de mise en place de méthodes de recherche systématiques en permettant le « développement de nouveaux médicaments » est rapidement apparu. A une efficacité plus élevée [4]. Les découvertes de drogues les plus importantes ont eu lieu aux XIXe et XXe siècles et sont résumées à la **figure 1** [5].

Outre la chimie et la pharmacologie, les deux autres disciplines ont également révolutionné la recherche de nouveaux médicaments et conduit au procédé actuellement utilisé dans les premiers stades de la recherche et développement (R&D). C'est la génétique : en mettant en œuvre de nouveaux outils de découverte, des cibles biologiques définies au niveau moléculaire et bioinformatique peuvent être rationnellement sélectionnées et utilisées.

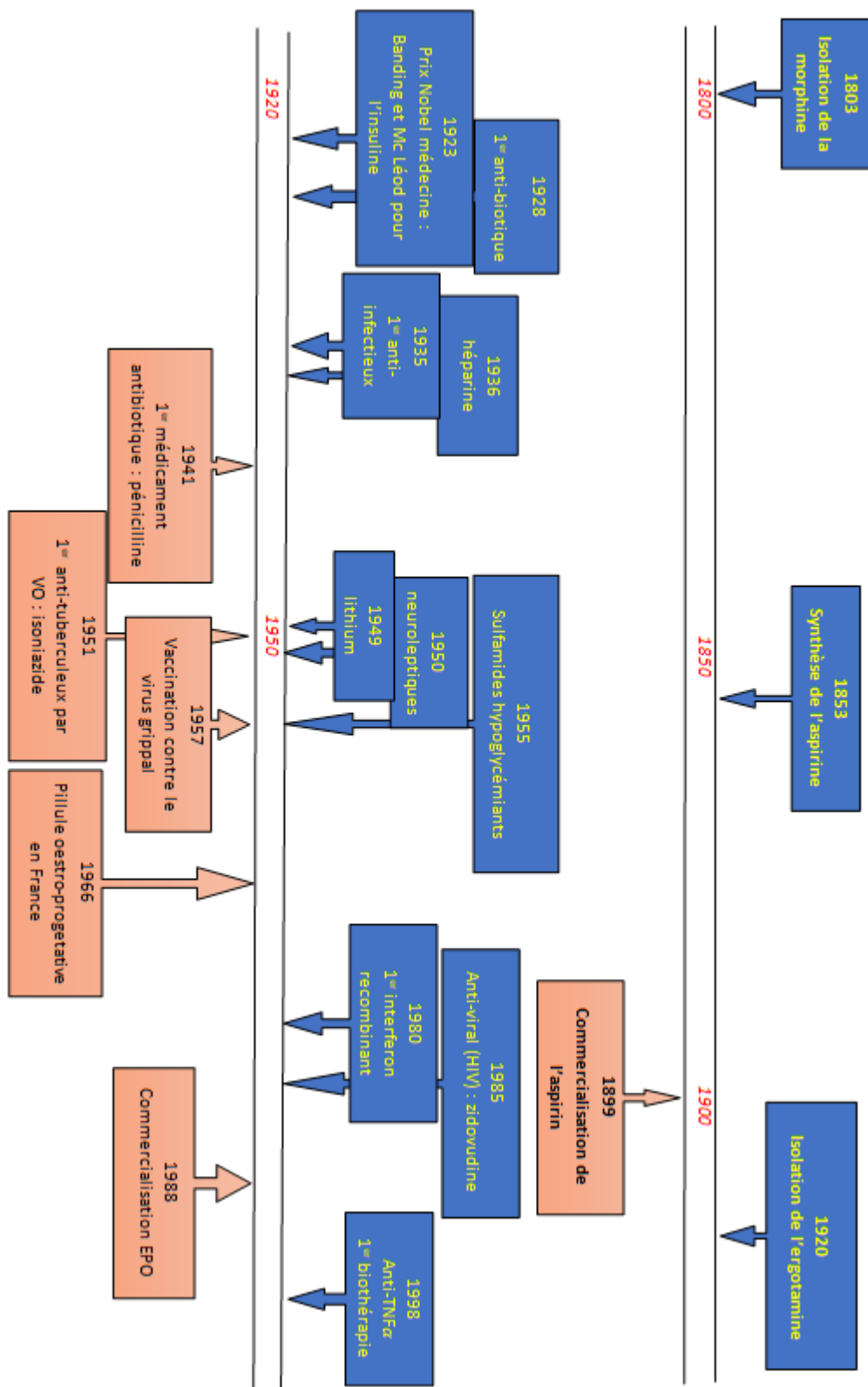
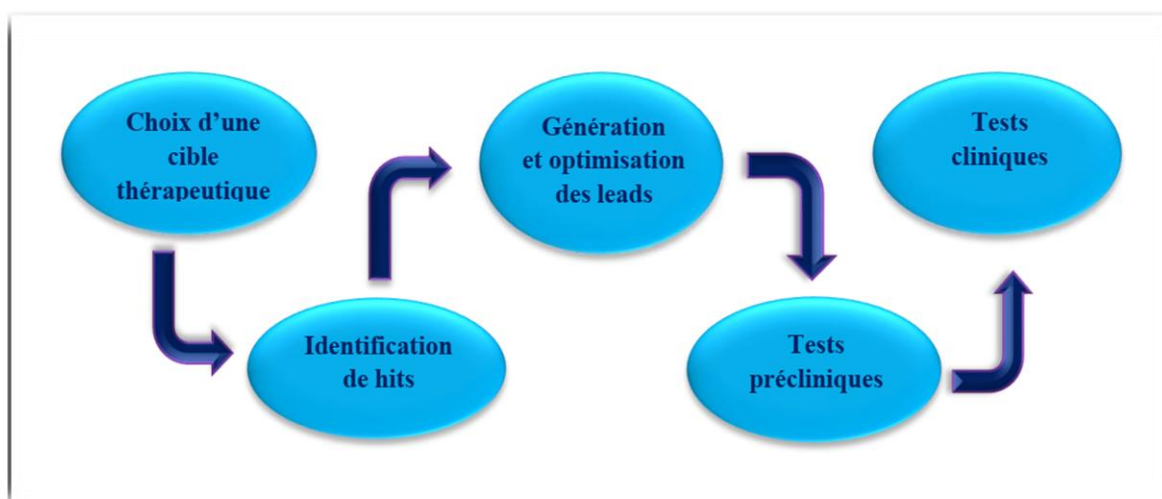


Figure. II.1 : Quelques-unes des principales étapes de la découverte de médicaments aux XIXe et XXe siècles

La découverte d'une molécule médicamenteuse « Drug Discovery » est un processus souvent extrêmement long, fastidieux et incertain (**Figure 2**). Pour chaque nouveau médicament, le temps s'écoulant entre la première étape, au cours de laquelle une cible biologique pertinente dans un processus pathologique donné est identifiée, jusqu'à la mise sur le marché d'un médicament est estimé à une moyenne de 12 à 14 ans avec un coût global minimum de 800 millions de dollars [6].



**Figure. II. 2 :** Étapes du processus de développement de médicaments (R&D)

En effet, le processus de (R&D), dans l'industrie pharmaceutique, n'est couronné de succès que pour environ une molécule sur 10000 testées. Les nouvelles méthodes permettant la découverte de nouveaux médicaments se doivent donc d'innover afin de mettre en évidence des molécules encore inconnues ayant un certain potentiel d'activité sur des cibles biologiques connues et les outils mis en place doivent être capables de guider les chimistes dans le choix des molécules à cribler et à synthétiser [4,7]. Ce processus suit les étapes suivantes :

### II.1.2 Choix d'une cible thérapeutique :

Le processus de découverte d'un nouveau médicament doit logiquement débiter par la définition d'une maladie pour laquelle le défaut de traitement adapté est efficace et engendre un réel besoin médical. Il s'agit le plus souvent de pathologies touchant une grande partie de

la population, largement étudiées et avec un fort potentiel commercial, comme par exemple les maladies cardiovasculaires, neuro dégénératives, les cancers, le diabète.

Une fois la maladie définie, une cible thérapeutique, à l'aide de données issues de la littérature, doit être identifiée. Cette cible est une biomolécule, en général une protéine ou un complexe protéique, impliquée dans un processus pathologique [8].

Avant de rechercher des molécules capables d'agir sur la cible biologique identifiée, il est nécessaire de procéder à la validation de cette cible. Cette validation consiste d'une part à s'assurer de l'effet bénéfique de la modulation de la cible sur la pathologie étudiée tout en vérifiant d'autre part que les conséquences de ces altérations ne seront pas néfastes. Ces paramètres régulent ce que l'on appelle la « dérogabilité » de la cible [9,10].

De nombreux outils *in vitro* et *in vivo* sont utilisés lors de cette étape de validation, parmi lesquels les animaux transgéniques, les petits ARN interférents (ou Small interféron RNA si RNA), les anticorps monoclonaux ou encore la chémogénomique (dont le but est de fournir une petite molécule pour chaque protéine codée par le génome pour explorer les fonctions cellulaires et guider la découverte de nouveaux médicaments) [11,12].

### II.1.3 Identification de hits :

Dans cette seconde étape, les effets de cible en question sont modulés pour pouvoir agir favorablement sur le processus pathologique en question, et ceci par interaction avec des molécules. Ces composés ayant la capacité d'interagir avec la cible et susceptibles de moduler ses effets sont appelés des « touches » ou « hits ». Les hits sont sélectionnés par le criblage « screening » de bibliothèques de composés « chimiothèques » ciblées ou d'autres non ciblées. Le screening s'effectue, soit par le biais des tests expérimentaux, qui nécessitent le plus souvent une connaissance approfondie des systèmes étudiés. Ce type de screening, peut s'avérer très compliqué à mettre en œuvre et parfois irréalisable au vu des coûts financiers et temporels très importants, surtout lors d'un criblage à haut débit HTS « High Throughput Screening » [13].

Pour pallier ces difficultés, des techniques de criblage virtuel sur ordinateur « *in silico* » ont été développées. Contrairement aux tests expérimentaux, est souvent plus aisé à mettre en œuvre, peu coûteux et relativement rapide. En revanche, ce criblage donne des résultats prédictifs qui doivent donc ensuite être impérativement validés par des tests expérimentaux, ceci représente l'inconvénient majeur de ce genre de screening [14].



Par conséquent la combinaison des deux approches de criblage est utilisée très fréquemment lors des processus actuels de R&D de nouveaux médicaments en considérant le criblage *in silico* en tant que premier filtre des chimiothèques afin d'identifier les molécules les plus prometteuses et restreindre le nombre de composés à cribler expérimentalement [15].

#### II.1.4 Génération et optimisation des leads :

A ce stade, parmi les hits précédemment choisis, quelques molécules se qualifient têtes de séries ou « leads ». Les leads idéaux sont des composés plus actifs et plus sélectifs que les hits dont ils sont issus, tout en présentant des propriétés pharmacocinétiques optimales, qui vont ensuite permettre de créer des séries de composés ayant une activité démontrée sur la cible choisie [12].

L'intervention des chimistes et des chimoinformaticiens est déterminante à cette étape pour obtenir ces leads, en effectuant de vastes études de relations structure-activité (SAR) basées principalement sur la variation et la modification des groupements fonctionnels tout en gardant leurs squelettes de bases des hits. L'analyse des résultats issus de ces études SAR sont actuellement assistés par des approches bio-informatiques [16], ce qui permet de guider la sélection de nouveaux leads en optimisant les propriétés favorables d'activité « Drug-like » (activité, sélectivité, toxicité, propriétés physico-chimiques,) [17]. Tout en tentant d'améliorer l'affinité avec la cible et de prouver que l'effet biologique observé est bien induit par interaction du composé avec la cible [18].

#### II.1.5 Le tests précliniques et cliniques :

Le rôle d'un chimiste au cours du processus R&D se limite dans les étapes précédemment décrites à identifier des médicaments candidats susceptibles de devenir un jour un médicament commercialisé<sup>10</sup>. Une fois les candidats identifiés, place aux tests précliniques et cliniques qui représentent les étapes les plus longues et les plus coûteuses, afin d'évaluer l'efficacité, la sélectivité et la sûreté de ces candidats.

Les tests précliniques s'effectuent sur les animaux, *in vivo*, pour assurer une analyse du métabolisme, de l'absorption et de la distribution du médicament et permettre également d'obtenir plus d'informations toxicologiques dans le but de prédire ces effets secondaires et déterminer les dosages adéquats pour les essais cliniques. De nos jours, pour épargner des vies animales, ces tests sont réalisés *in vitro* en remplaçant les modèles animaux par des cellules humaines dérivant de différents tissus et organes [12].

Cette étape est très importante puisque la poursuite ou non du développement des composés et leur entrée en phase clinique sont décidées à cette étape. Cette décision représente pour l'équipe de R&D une double prise de risque aux vues du grand coût financier de telles études mais aussi et surtout de la grande responsabilité incombée puisque les candidats médicaments vont être testés à l'échelle humaine.

Les tests à échelle humaine appelés « tests cliniques », constituent l'étape la plus critique et la plus longue de tout processus de R&D. Cette étape se passe en plusieurs phases en évaluant l'efficacité du candidat médicament chez l'homme, ainsi que sa pharmacocinétique et sa sécurité d'emploi pour une éventuelle mise du médicament sur le marché.

Dans une première phase, les tests sont effectués sur un faible nombre de volontaires sains pour s'assurer de la sécurité du médicament candidat en recherchant les effets secondaires qui apparaissent lors de l'administration croissante du candidat médicament et pour déterminer la dose minimale active et la dose maximale tolérable. Cette phase n'est pas autorisée quand il s'agit de molécules anticancéreuses et antibiotiques. Dans ces cas, les chercheurs passent directement à la phase II. Réalisée sur un groupe de patients malades pour évaluer l'efficacité (la biodisponibilité) du candidat, cette phase permet de déterminer la posologie du traitement et d'ajuster les dosages à prescrire en fonction des réponses obtenues des patients. Les premiers effets secondaires du médicament peuvent être également déterminés lors de cette phase, et si les effets secondaires sont trop importants le processus R&D est suspendu définitivement à cette phase; Par conséquent, seul un tiers des essais cliniques accèdent à la phase III. Celle-ci s'effectue sur une large population de malades et consiste à évaluer le potentiel thérapeutique réel du candidat médicament et établir le rapport bénéfices/risques. Les résultats sont ensuite comparés avec ceux d'un traitement de référence pour valider et confirmer l'efficacité du médicament [5].

A la fin de ces trois phases, toutes les informations et les résultats obtenus sont rassemblées dans un dossier déposé pour obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), et seul un candidat médicament sur dix entrent en phase clinique obtient une AMM et est commercialisé. Une fois le médicament commercialisé, une dernière phase IV débute et des tests de surveillance ou de pharmacovigilance sont mis en œuvre. Le médicament administré à une large population pour révéler les effets secondaires (indésirables ou non)

apparaissant plus tard dans la prise du médicament et inexplorés lors des phases précédentes pour garantir aux patients une plus grande sécurité d'utilisation [12].

## II.2 Docking moléculaire :

### II.2.1 Introduction :

Il y a plus de 30 ans, l'utilisation des méthodes de Docking moléculaire in silico dans le processus de conception de nouvelles molécules actives a débuté, afin d'étudier les modes d'interactions des ligands avec la cible biologique pour l'inhiber ou l'activer. Ce qui est considérablement plus facile à mettre en œuvre, moins cher et plus rapide que l'utilisation d'une méthode expérimentale [19].

Docking (ancrage ou amarrage en français) est le nom donné aux simulations moléculaires dans lesquelles différentes approches sont combinées pour étudier les modes d'interaction entre deux molécules. Dans la plupart des cas, il s'agit d'un récepteur macromoléculaire (cible de Docking) dont la structure tridimensionnelle est connue et d'une petite molécule (ligand). Le récepteur macromoléculaire étant le plus souvent une protéine, le terme Docking seul est couramment employé pour désigner un « Docking protéine-ligand » [20].

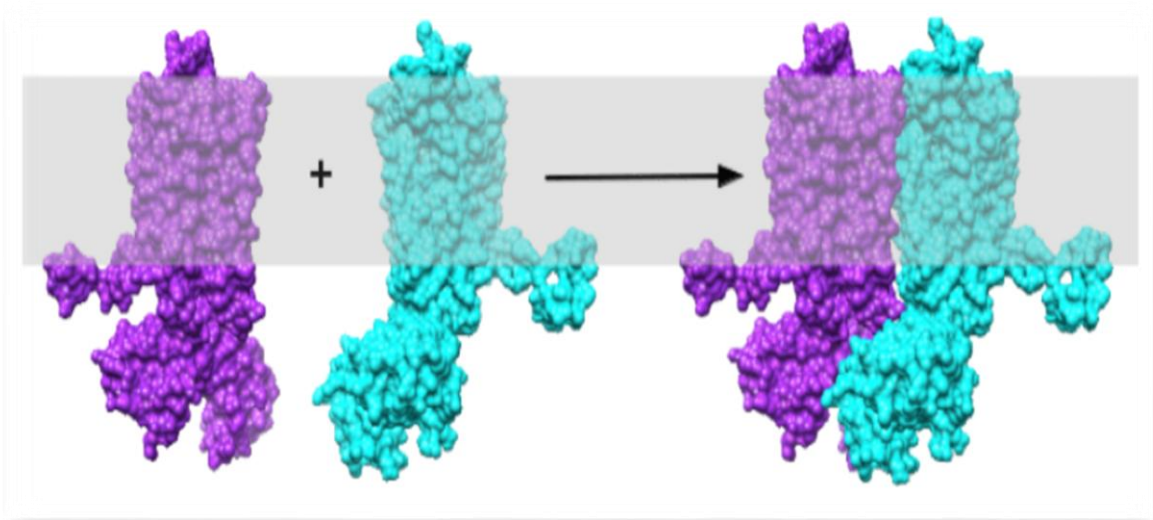
### II.2.2 Principe de Docking :

Le Docking est utilisé pour prédire la structure du complexe intermoléculaire résultant de l'association entre au moins deux molécules. Quand il s'agit de deux protéines, on parle de Docking protéine-protéine [21], par opposition au Docking protéine-ligand que nous avons utilisé pour ce travail.

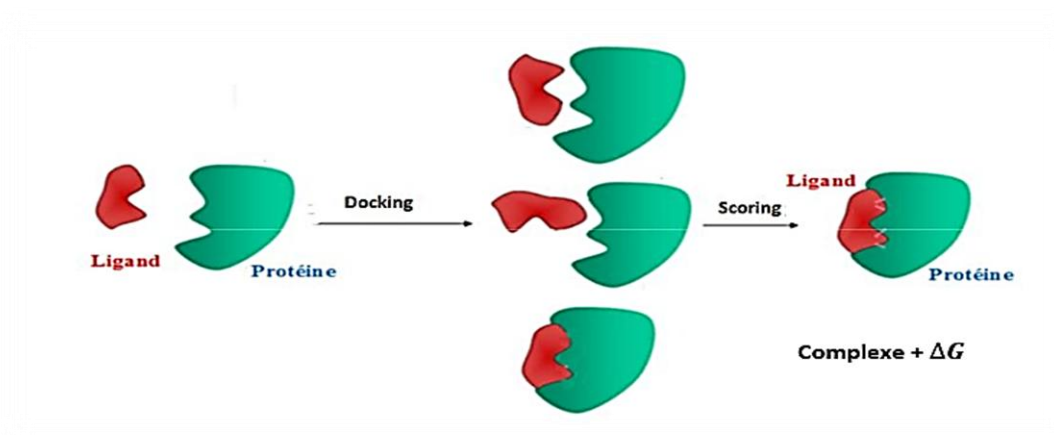
Le processus du Docking est itératif et chaque passe de calcul s'articule en deux étapes. Tout d'abord une portion limitée de l'espace des conformations du complexe protéine-ligand est explorée afin d'améliorer la pose (orientation et/ou conformation) du ligand dans le site actif de la protéine. L'étape suivante fait intervenir une fonction de score qui évalue la qualité de la pose générée [22]; Cette estimation in silico de l'affinité du ligand pour la cible est basée sur un examen simplifié des interactions entre les deux partenaires. La répétition du cycle de recherche associé à l'estimation du score guidant l'exploration de l'espace doit assurer la convergence de l'algorithme vers un état représentatif du minimum global de l'énergie libre d'associa.

• **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.

• **Le Soering** : 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 proposées.



**Figure. II.3** : Représentation schématique du Docking de deux molécules



**Figure. II.4** : principe générale d'un programme de Docking

### II.2.3 Les type de docking moléculaires :

- **Docking rigide**

Dans le cas des méthodes de Docking rigide, la recherche de la pose optimale se limite au positionnement. Cette opération consiste en la recherche exhaustive dans l'espace discrétisé des 6 degrés de liberté. Certains programmes, s'ils n'appartiennent pas à la famille des techniques de Docking rigide, utilisent plusieurs étapes successives d'optimisation dont les premières peuvent s'apparenter à du Docking rigide. Par exemple, le programme Glide, utilise initialement, dans son approche multi-étape, une recherche systématique pour positionner le ligand de façon approchée au sein du site actif de la protéine [23].

- **Docking flexible**

Lorsque les méthodes de Docking prennent en compte la flexibilité du ligand, deux étapes sont effectuées successivement pendant toute la durée du Docking. La première étape correspond à une exploration de l'espace conformationnel de manière à retrouver, parmi les conformations proposées, la conformation bioactive. Pendant la deuxième étape une fonction de score évalue ces conformations. Il existe plusieurs types d'algorithmes pour le traitement de la flexibilité du ligand : les méthodes systématiques (Fragmentation/reconstruction), les méthodes aléatoires, et les méthodes de simulation (dynamique moléculaire) [24].

- **Docking semi-flexible**

Lorsque l'espace conformationnel des ligands est exploré, le nombre de degrés de liberté de l'espace de recherche peut être conséquent dans le cas de molécules très flexibles. Dans un tel contexte, l'emploi de méthodes de recherche exhaustives apparaît souvent inapproprié car nécessitant des simplifications importantes au niveau de l'échantillonnage. D'autres algorithmes, dits de fragmentation, sont employés pour construire de façon incrémentielle le ligand au sein du site actif de la protéine. L'espace des conformations du ligand est alors restreint au voisinage d'un ensemble initial d'états simplifiés. Cette stratégie de recherche par construction, qui se présente sous diverses variantes, est notamment adoptée par les programmes DOCK, Flex, et Hammer Head [23].

### II.3. Les fonctions de score :

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. Le principe thermodynamique est le suivant :

$$\Delta G = \Delta G \text{ complexe} - \Delta G \text{ ligand} - \Delta G \text{ protéine}$$

Concrètement, le score est une estimation de l'affinité entre la macromolécule et la petite molécule organique. Un score ne prédit donc en rien une activité mais bien une affinité.

Un grand nombre de programmes (commerciaux ou non) de Docking moléculaire sont d'ores et déjà disponibles. Parmi ceux-ci, nous citerons par exemple AUTODOCK, FLEXX, GOLD, DOCK et SURFLEX etc. Ils diffèrent les uns des autres sur la manière de représenter le système moléculaire et la manière de déterminer le score de Docking (fonction de score). Deux approches sont principalement employées pour la modélisation du système protéine-ligand.

#### II.3.1 Représentation géométrique :

Cette première approche a conduit au développement de méthodes géométriques dites de complémentarité de forme (Shape complémentarité) où la protéine et le ligand sont décrits par des surfaces de descripteurs qu'il suffit d'apparier (Matching). La construction de la surface de descripteurs de chacune des deux entités prend en compte différentes caractéristiques telles que la surface moléculaire, la surface accessible au solvant, les propriétés hydrophobes, la formation éventuelle de liaisons hydrogène, etc.

Dans cette approche, la fonction de score mesure un taux d'appariement correct des descripteurs entre la protéine et le ligand pour chaque conformation à évaluer. Plus ce taux est grand, plus le score de Docking est élevé et plus la conformation du système protéine-ligand est optimale. Ces méthodes sont typiquement rapides et robustes. Elles sont choisies préférentiellement, par exemple, dans le cas d'un scan de plusieurs milliers de ligands pharmacophores.

#### II.3.2 Représentation atomique :

La seconde approche repose, quant à elle, sur une simulation du processus de Docking avec une description atomique du système protéine-ligand. La protéine et le ligand sont, au

début, éloignés à une certaine distance et le ligand doit, au fil de la simulation, trouver sa position optimale dans le site actif de la protéine après un certain nombre de déplacements dans l'espace configurationnel. Ces déplacements correspondent aux Translations et aux rotations du ligand, auxquelles on ajoute les changements de géométrie interne du ligand et de la protéine (principalement des angles de torsion) si on considère un Docking flexible. Le traitement explicite de la flexibilité est un avantage indéniable de cette approche par rapport à la précédente. Cette approche s'apparente aussi d'avantage à un problème de reconnaissance moléculaire.

Signalons qu'il existe des fonctions de score liées au traitement spécifique d'un type de Docking tel que protéine-ligand, protéine-protéine, ou protéine-ADN. Ces fonctions calculent généralement le score de Docking à partir d'une méthode paramétrée ou empirique [25]. Nous avons regroupé ces méthodes selon quatre grandes catégories :

- **Les fonctions de score basées sur un champ de force :**

Les champs de force dans leur forme standard évaluent la somme de deux énergies : l'énergie entre atomes liés au sein d'une molécule donnée (énergie interne) et l'énergie entre atomes non-liés. Ce deuxième terme correspond au terme principal de l'énergie d'interaction protéine-ligand dans le cas d'une application à un problème de Docking. La plupart du temps, les fonctions de score basées sur un champ de force ne considèrent qu'une conformation donnée de la protéine. Ainsi, si l'on compare l'activité de deux ligands par rapport à cette même conformation, cela permet de faire abstraction du terme d'énergie interne de la protéine qui s'annule dans l'expression de la différence d'énergie libre d'interaction entre les deux ligands.

De telles fonctions de score présentent certaines limitations qui s'ajoutent à celles induites par la représentation du système (p. ex. la non représentation explicite du solvant). En particulier, les effets d'entropie, qui peuvent varier d'un ligand à l'autre pour un site actif donné, aussi bien que pour un ligand donné d'un site actif à l'autre, ne sont pas pris en compte. Seule la contribution enthalpique de l'énergie libre d'interaction est ainsi prise en compte.

Les fonctions G-Score [26] (basée sur le champ de force de Tripos [26]) et celle implémentée dans Auto Dock [27] (basée sur le champ de force AMBER) sont des exemples de ce type de fonction de score.

- **Les fonctions de score empiriques :**

Ce type de fonction de score approxime l'énergie libre de liaison en sommant de façon pondérée différents termes d'interaction dérivés de paramètres structuraux. Les différents poids de la fonction de score sont ajustés pour reproduire en priorité des données expérimentales, telles que les constantes de liaison tirées d'un jeu d'entraînement de complexes protéine-ligand.

La plupart des programmes de Docking implémentent ce type de fonction de score témoignant de leur efficacité (en termes de rapport précision/rapidité). Cependant, le principal inconvénient de ces fonctions empiriques est leur forte dépendance aux données utilisées pour les calibrer qui, en cas de mauvaise paramétrisation, peut limiter leur transférabilité sur des systèmes différents. Parmi les principales fonctions de score empiriques, on peut citer : Lismore [28].

- **Les fonctions de score basées sur des connaissances statistiques :**

Ces fonctions de score sont construites à partir de règles fondées sur une analyse statistique des complexes protéine-ligand résolus expérimentalement. Elles partent du principe que les distances interatomiques les plus représentées statistiquement dans les complexes constituent des contacts énergétiques favorables et, qu'à l'inverse, les plus rares représentent des interactions moins stables. Ainsi, leur paramétrisation dépend de la quantité d'informations expérimentales disponibles et on doit leur apparition à la profusion de données structurales accessibles dans des bases de données telles que la PDB. Comme exemple populaire de ces fonctions de scores : Drugstore [29].

- **Les fonctions consensus :**

Ces fonctions hybrides combinent les résultats issus de diverses fonctions de score. On estime qu'il est possible de compenser partiellement les faiblesses intrinsèques de chacune des fonctions de score employées, évitant leurs erreurs individuelles et ainsi d'augmenter la probabilité d'identifier des composés actifs [30]. Cependant, si les termes des différentes fonctions de score sont fortement corrélés, l'intérêt du consensus devient limité car il peut entraîner une amplification des erreurs, au lieu d'elles atténuer. Ces fonctions consensus ont récemment fait l'objet d'une revue [31].



En plus de la conformation optimale, l'objectif d'un programme de Docking moléculaire est idéalement de déterminer l'enthalpie libre ( $\Delta G$ ) de formation en solution du complexe [P : L] entre la protéine P et le ligand L, selon :



Quelle que soit l'approche utilisée, les fonctions précédentes nous donnent le score de Docking sous la forme d'une valeur, souvent abstraite, représentative de la conformation obtenue du système protéine-ligand. Cette valeur n'est pas reliée directement à une grandeur énergétique du système, sauf dans le cas de l'utilisation d'un champ de forces où le score est donné par les énergies d'interaction intermoléculaire. Des calculs supplémentaires sont donc nécessaires, à partir des conformations optimales, pour déterminer la valeur de l'enthalpie libre de formation [25].

#### II.4 Le RMSD (Root Mean Square Deviation):

Correspond à la moyenne de la déviation de chacun des atomes par rapport à ceux de la molécule d'origine. Le mieux possible signifie que la valeur du RMSD entre la pose du ligand calculée par le logiciel et la conformation dans le complexe expérimental est le plus petit 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 [32].

Le RMSD entre deux poses est une mesure géométrique de la distance entre les positions atomiques de deux structures. Plus la prédiction du positionnement est précise, plus les différences entre les deux structures sont faibles, plus la valeur du RMSD est basse. La valeur de RMSD indique une bonne cohérence dans le tableau suivant :

**Tableau .II .1 :** Les valeurs de RMSD données par le logiciel MOE.

RMSD	RMSD < 1.5	1.5 < RMSD < 3.5	3.5 < RMSD < 6	6 < RMSD
Structure	<b>Parfait</b>	<b>Acceptable</b>	<b>Inadequate</b>	<b>Inacceptable</b>

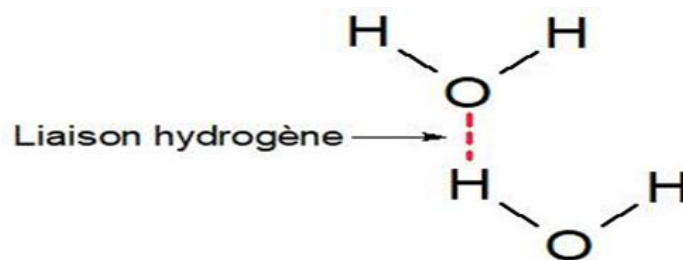
## II.5 Les interactions recapture ligand :

Au niveau du site actif, le processus d'interaction se fait par liaison complémentaire du ligand avec la structure protéique. Les forces intervenant dans la formation du complexe peuvent être de nature stérique électronique ou les deux avec des contributions différentes [33].

De nombreux type d'interaction non covalente, ont été mis en évidence dans les complexes protéine- ligand. Parmi les interactions qui peuvent exister entre le ligand, qui est considéré comme une petite molécule organique, et la protéine on cite celles de type polaire (liaisons hydrogène, liaisons ioniques) et celles de type hydrophobe qui résultent d'un contact entre des groupements hydrophobe.

### II.5.1 La liaison hydrogène :

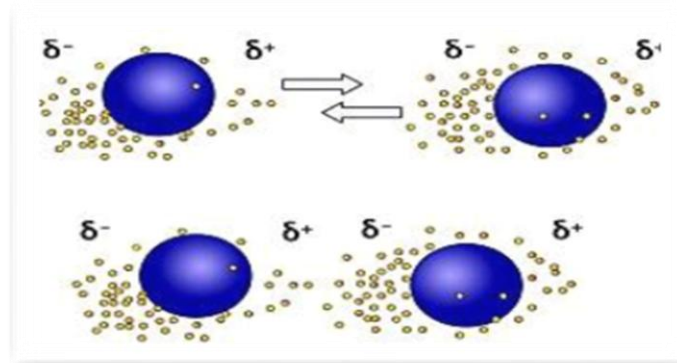
Une liaison hydrogène résulte de l'interaction électrostatique entre un atome d'hydrogène (H), lié par covalence à un atome électronégatif (O, N, S) (donneur) et un deuxième atome électronégatif possédant une paire d'électrons non partagée (accepteur)



**Figure. II.5 :** La liaison hydrogénée

### II.5.2 Les interactions de Van Der Waals :

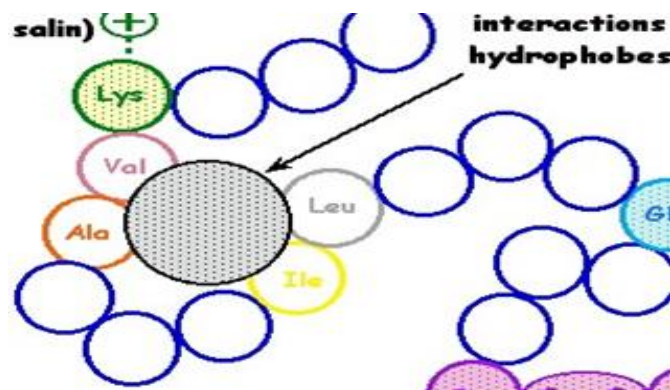
Ce sont des interactions entre atomes, molécules, ou entre une molécule et un cristal. Ces interactions Van Der Waals s'appliquent à très courte distance et ne concernent donc que les atomes de surface. Elles sont nombreuses et contribuent essentiellement dans la recherche de la concordance stérique entre le ligand et la protéine réceptrice [34].



**Figure. II.6 :** Interactions de Van Der Walls

### II.5.3 Interactions hydrophobes :

Les acides aminés dont le radical est hydrophobe et apolaire ont la propriété d'empêcher la formation des liaisons hydrogène entre les molécules d'eau. Ils forment dans la structure des protéines des zones hydrophobes où les molécules d'eau ne peuvent échanger aucune liaison avec les radicaux d'acides aminés [35].



**Figure. II.7 :** les interactions hydrophobes

### II.5.4 Les liaisons ioniques :

Les liaisons ioniques représentent une force de liaison assez importante entre des groupes fonctionnels qui sont porteurs de charges opposées. Les énergies de ces liaisons environ 20 kJ mol<sup>-1</sup>.

Une liaison ionique peut par exemple se former entre l'ion carboxylate d'un résidu acide, tel celui de l'acide aspartique, et l'ion ammonium d'un résidu basique tel celui qui provient de la lysine (figure) [36].

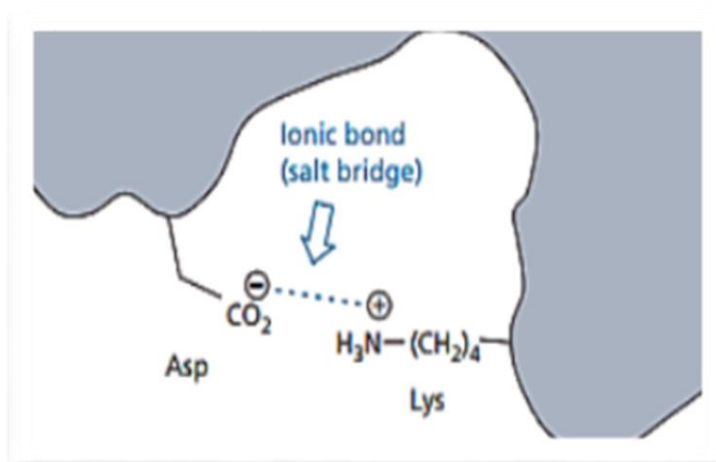


Figure. II.8 : La liaison ionique

## II.6 ADMET :

Pour être efficace en tant que médicament, une molécule puissante doit atteindre sa cible dans le corps en concentration suffisante, et y rester sous une forme bioactive suffisamment longtemps pour que les événements biologiques attendus se produisent. Le développement de médicaments implique l'évaluation de l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME) de plus en plus tôt dans le processus de découverte.

Une grande variété de méthodes *in silico* partagent l'objectif de prédire les paramètres ADME à partir de la structure moléculaire. À noter, le travail pionnier de Ilinski et al examiné des composés actifs par voie orale pour définir des intervalles physicochimiques pour une probabilité élevée d'être un médicament oral. (C'est-à-dire la ressemblance médicamenteuse). C'est ce que l'on appelle la Rule-of-Delve qui définit la relation entre les paramètres pharmacocinétiques et physicochimiques.

En outre, la pharmacocinétique (comme l'absorption, gastro-intestinale) et la pharmacorésistance prédiction telles que les règles d'Ilinski, et le score de biodisponibilité. Le Ilinski est une règle appliquée pour évaluer la Drug liens pour prédire si un composé est susceptible d'être bioactif selon certains paramètres importants tels que le poids moléculaire, Log, le nombre de HPA et HBD. L'outil suisse ADME a utilisé le vecteur algorithme de machine (SVM) avec de grands ensembles de données soigneusement nettoyés d'inhibiteurs /

non-inhibiteurs connus ainsi que substrats / non-substrats. ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité) dépistage aide probabilité de drogue de composés. Le format SMILES des ligands a été chargé Wissam, et ADME le criblage a été effectué aux paramètres par défaut [37].

- **Absorption**

L'absorption est le processus par lequel le médicament inchangé passe de son site d'administration à la circulation générale. La voie d'administration du médicament influence cette première phase : la voie intraveineuse est la voie de référence puisque par définition, à la différence des autres voies (orale par exemple) toute la dose administrée atteint la circulation générale.

- **La distribution**

La distribution est fonction de la capacité du médicament à franchir les barrières qui séparent les différents compartiments de l'organisme et à s'y accumuler ou à en être exclu. Ceci implique le passage de barrières membranaires qui peuvent être franchies par diffusion passive ou par l'action de transporteurs.

- **Métabolisme**

Le terme de métabolisme fait référence à la transformation, par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs au plan pharmacologique. De nombreux tissus peuvent réaliser cette transformation (peau, poumon, rein, intestin...). Néanmoins le principal site de biotransformation est situé au niveau hépatique, dans les enzymes des microsomes.

- **Elimination**

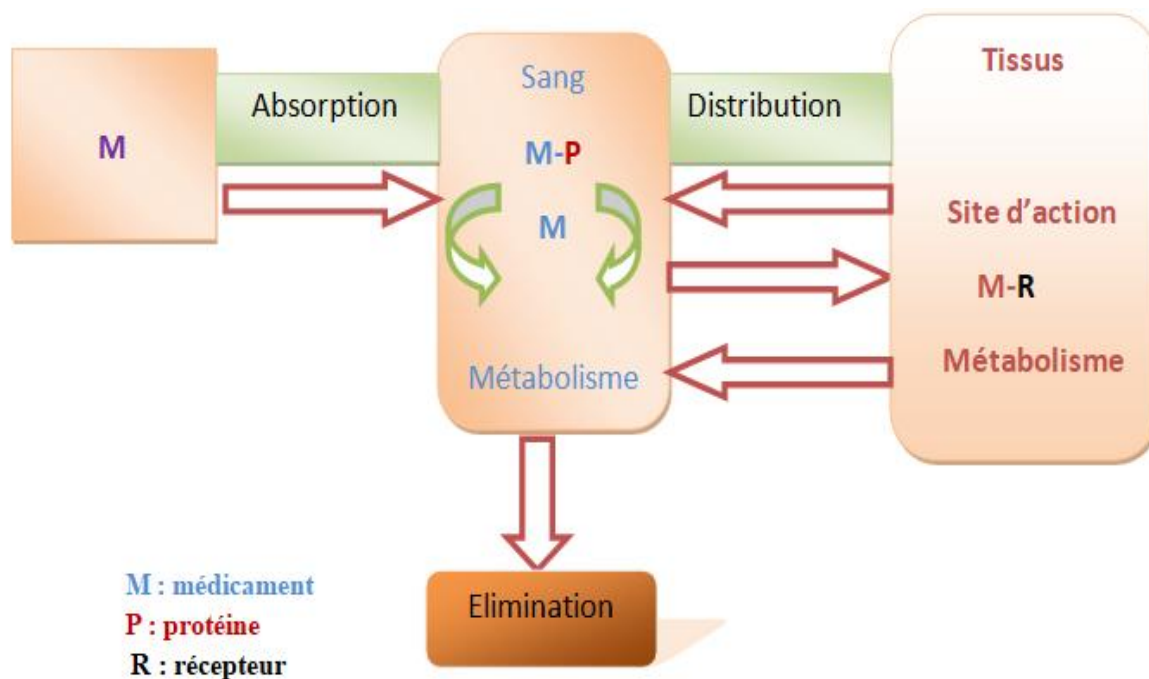
Elimination se définit comme le volume de plasma contenant la quantité de médicament éliminée par unité de temps. Si, stricto sensu, la clairance d'un médicament peut être le résultat de n'importe quelle voie d'élimination, les éliminations hépatique et rénale sont, habituellement, les deux principales à prendre en compte dans l'étude des médicaments [38].

- **Toxicité**

On peut définir la toxicité comme la mesure du degré à partir duquel un composé est toxique pour un organisme vivant. Cette toxicité peut s'appliquer à un organisme entier ou uniquement à un groupe cellulaire (cytotoxicité) ou bien encore à un organe particulier (organotoxicité). La toxicité

peut être aiguë ou chronique. La toxicité aiguë est définie comme celle qui résulte de l'exposition unique et massive à un agent toxique entraînant des dommages corporels pouvant conduire à la mort. La toxicité chronique est le résultat de l'exposition prolongée à plus ou moins faible dose à un xénobiotique toxique dont les effets néfastes ne se font sentir que quelques mois à quelques années plus tard.

L'approche par modèle biochimique est très appropriée pour l'étude de la toxicité de composés chimiques notamment par modélisation moléculaire. Ces techniques sont fréquemment utilisées lors de la création de molécules, elles évaluent les interactions des ligands se fixant sur les sites actifs de leurs récepteurs. Par extension, les outils informatiques de modélisation moléculaire permettent de détecter et d'évaluer de nouveaux composés actifs sur différentes cibles (*Docking*). Ces mêmes techniques peuvent être appliquées à la toxicologie, afin de résoudre des mécanismes réactionnels et de prédire ainsi la toxicité liée à des interactions ligand-récepteur ou la formation de composés toxiques (par exemple après métabolisation) [39].



**Figure. II .9 :** Représentation schématique de devenir d'un médicament dans l'organisme

## Références Bibliographiques

- [1] Niki ma .K.D.J.B, J. Simorre Ethnopharmacologie,43, 47-51 ,**2009**.
- [2] Schmitz. R .(1985). Pharm . Hist,27, 61-74, **1985**.
- [3] Lafont. O,94, 209-216, **2007**.
- [4] Lombardien. J.A.L.G, Nat Revu Drug Disco, 3, 853-862, **2004**.
- [5] LAGARDE.N,ECOLE DOCTORALE Abbé Grégoire ,**2014**.
- [6] Morgan. S, Grootendorst. P and Litchi. J,Heath Policy, 100, 4-17, **2011**.
- [7] Davis.A.M , Tague. S. J and Kleywegt .G.J, Ange. Che. Int. Ed. Engel, 42, 2718-2736, **2003**.
- [8] Corer.P.W,(2009).NationalAcademy Presa (US)., Institute of Medicine (US) Committee on Conflict of Interest in Medical Resaca, Editor,**2009**.
- [9] Cheng.A.C, Coleman.R.G and Smyth.K.T,Nat Bioethanol, 25,71-75,**2007**.
- [10] Vistula.G, Petretti.A and Testa.B, Drug Disco. Toray, 13, 285-294, **2008**.
- [11] Zanders.E.D, Bailey.D.S and Dean.P.M,(2002).Drug Disco Toray,7,711-718, **2002**.
- [12] Hughes.J.P, Rees.S. and Kalindjian.S.B, Br J Pharmacy, 162, 1239-1249, **2011**.
- [13] Tuccinardi.T,Coombe. Che. High Throughput Screen, 12, 303-314, **2009**.
- [14] Moitissiez.N, Englosienne.P. and Lee.D,Br J. Pharmaco, 153 S7-26, **2008**.
- [15] Tanrikulu.Y, Kruger.B and Poche.E,18, 358-364, **2013**.
- [16] Pelota son.L and Majorant.J ,Future Med Che, 1, 451-466, **2009**.
- [17] Hubbard.R.E ,Mol. Biosystem, 1,391-406, **2005**.
- [18] Duffy.B.C, Zhu.L and Dicones.H ,Borg Med Che, 20, 5324-5342, **2012**.

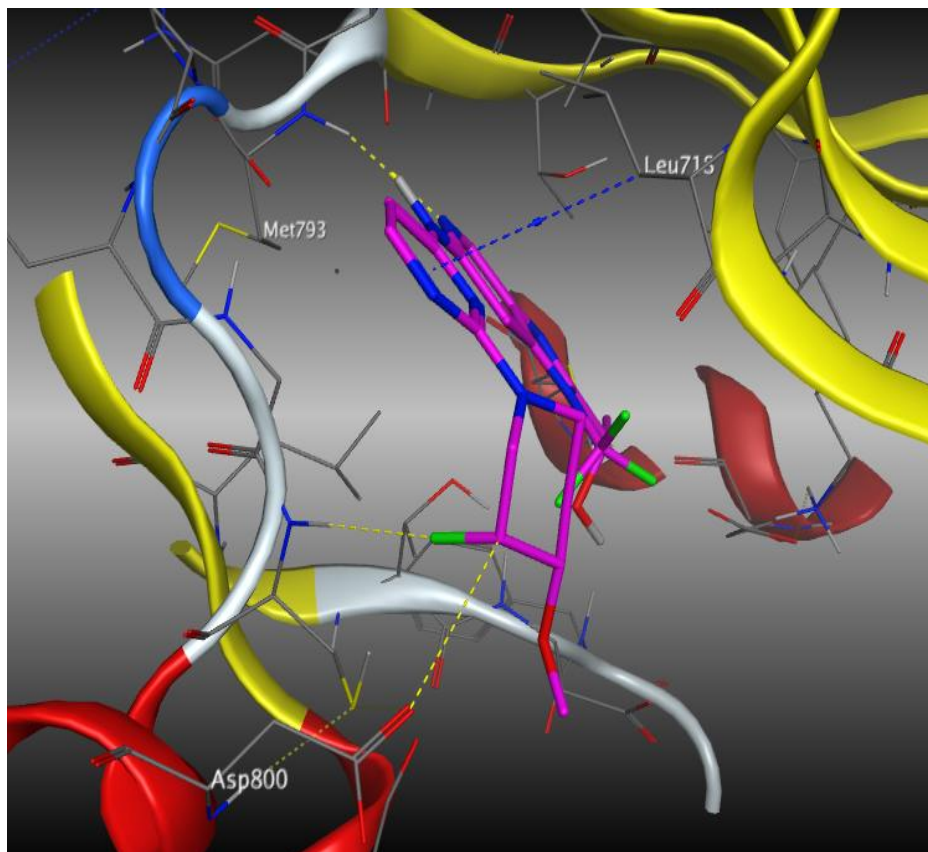
- [19] Rahman A, Phys. Revu, 136, A 405, **1964**.
- [20] Warren.G.L, Webster.Andrews.C, Cappelli.A.M, Clark.B, Lalonde.J, Lambert.M.H, LundVal.M, Nevis.N, Semis.S.F, Singer.S, Tesco.G, Wall.I.D, Wohlen.J.M, Eickhoff.C.E, Head.M.S, A critical assessment of docking programs and scoring functions. J. Med. Chem. 49, 5912-5931, **2006**.
- [21] McQuarrie D.A, Statuesque Thermodynamiques, Harper Row Public., New York, **1973**.
- [22] Atkins P. W, Physical Chemistry, Ch. 20, 2nd Edition, Freeman W.H., Co, San Francisco, **1982**.
- [23] Alexandre Beau trait, thèse doctorat en Chimie Informatique, et Théorique Développement et validation de la plateforme de criblage virtuel VSM-G et étude du Domaine fat de la kinase d'adhérence focale FAK. Université Henri Poincaré, **2008**.
- [24] Mahmoud Dar.A, and Sharia Mir, Molecular Docking: Approaches, Types, Applications and Basic Challenges. J Anal Bio Anal Tech, **2017**.
- [25] Tenor, Soumya, and Bensegueni.A, Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de la Topoisomérase I de cellules cancéreuses, **2011**.
- [26] Kramer.B., Rare.M., Léger. T, Evaluation of the Flex incremental construction algorithm for protein-ligand Docking. Proteins: Struct, Fun CT, Genet, 37(2), 228-241, **1999**.
- [27] Gödel D. S., Morris G. M., Olson A. J, Automate Docking of flexible ligands: applications of Auto Dock. J. Mol. Precognitive, 9(1), 1-5, **1996**.
- [28] Kramer A., Kirchhoff P. D., Jiang X., Venkatachalam C. M, Widman M., 2. Lismore: a novel starting function for prediction binding affinities. J.O. Graph. Model, 23(5), 395-407, **2005**.
- [29] Gohlke.H., Heydrich. M., Kleber, Knowledge-based starting function to predict protein-ligand interactions. J. Mol. Biol, 295(2), 337-356, **2000**.



- [30] Harrison P. S., Corkery J. J., Marco M. A., Walters W. P, Consensus starting: A method for training improve hit rates from Docking data masses of three-dimensional structures into proteins. *J. Med. Che*, 42 (25), 5100-5109, **1999**.
- [31] Fehr .M, Consensus starting for protein-ligand interactions. *Drug Disco. Toray*, 11(9-10), 421-428, **2006**.
- [32] Kramer, Bernd, Matthias Rarefied, and Thomas Lindauer,Evaluation of the FLEXX incremental Construction algorithm for protein–ligand Docking.*Proteins: Structure, Function, and Bio- Infirmities* 37.2: 228-24,**1999**.
- [33] BEN MOHAMED.I., M.H, Mémoire de Master. Synthèse et étude Docking moléculaire de Quelques dérivés de chacones. Université Mohamed Khider de Biskra, **2019**.
- [34] Teno.S, Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de la topoisomérase I de Cellules cancéreuses. Magat : Technologie des Explorations Biochimiques : Université M’entourai Constantine, **2012**.
- [35] SALAH.I.D, Mémoire de Master. Modélisation de la structure d’une protéine Impliquée dans le cancer et de ses interactions avec quelques ligands. Université Mouloud Mammeri Tizi Ouzo, **2014**.
- [36] PATRICK, Graham .L,Chimie pharmaceutique. De Boeck Supérieur, **2002**.
- [37] Tian .S, et al. Ke application of in silico drug-liKeness predictions in pharmaceutical research., *Adv Drug Deliv Kev* 86, 2–10 ,**2015**.
- [38] Valerio, L.G., Jr. In silico toxicology for the pharmaceutical sciences. *Toxicol Appl Pharmacol*, **241**(3): p. 356-70, **2009**.
- [39] Jacob.A, Contribution de la modélisation à l’étude de la toxicité et l’hydrosolubilité de molécules organiques, Doctoral dissertation, Evry-Val d’Essonne, **2012**.

# Chapitre III

## Résultats et discussions



### III.1. Introduction

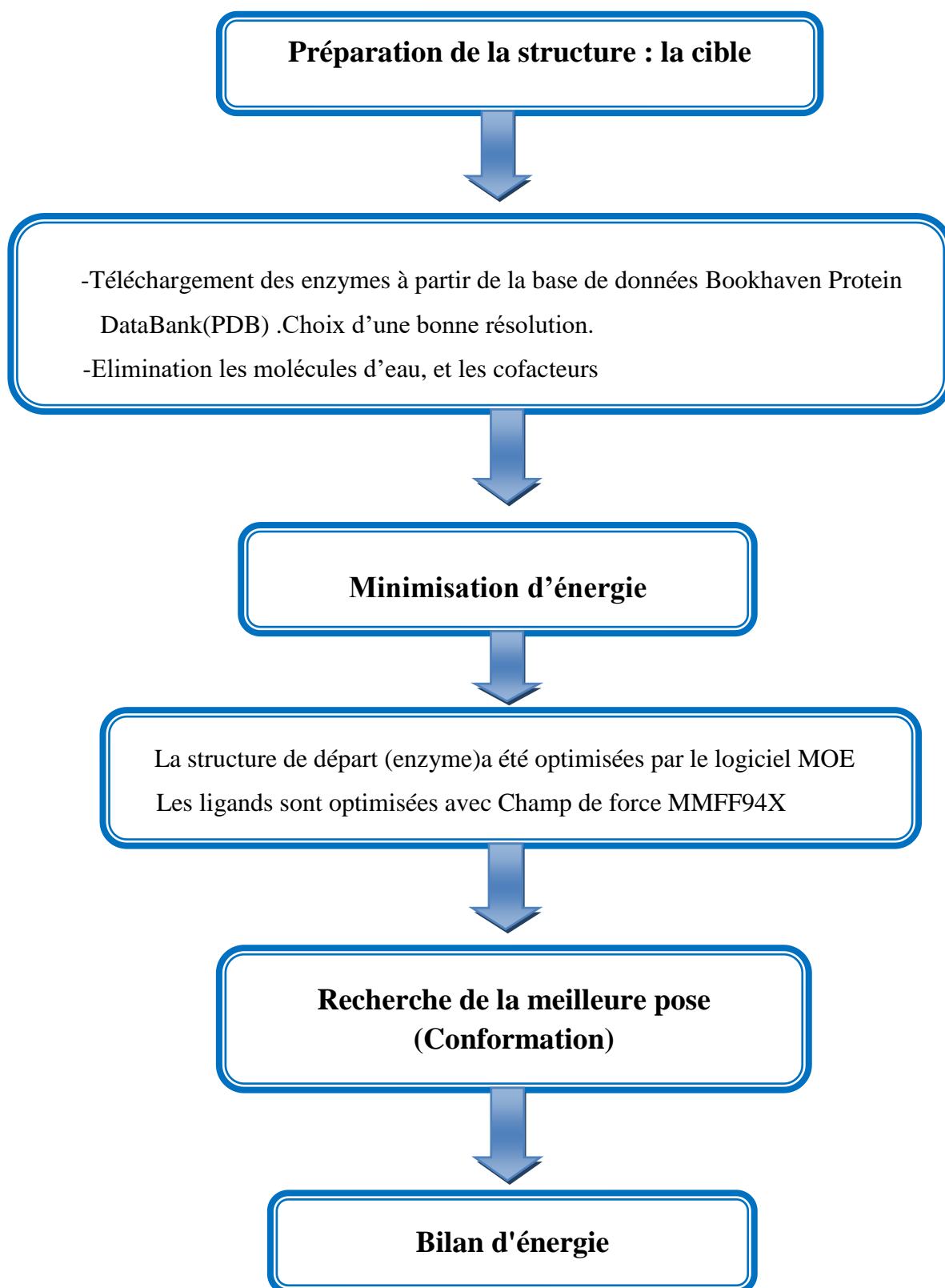
La chimoinformatique, et plus spécifiquement la modélisation moléculaire, sont des techniques permettant de comparer les propriétés physico-chimiques associées aux molécules chimiques, et d'analyser les interactions supramoléculaires responsables d'un phénotype biologique, points clés pour la conception de nouveaux ligands. Plusieurs modèles des méthodes de mécanique quantique aux méthodes de mécanique moléculaire en considérant notamment la complexité de la molécule et les propriétés qu'on souhaite modéliser [1].

Le docking vise à prédire la structure d'un complexe formé par deux molécules (cible et ligand), 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 [2].

Le profil ADME d'une molécule est l'ensemble des paramètres caractérisant sa biodisponibilité dans l'organisme, c'est à dire, son absorption, sa distribution, son métabolisme, son excrétion et sa toxicité. La démocratisation du criblage *in silico* a entraîné la nécessité de modèles ADME pour éliminer rapidement les composés ayant les propriétés physicochimiques les moins similaires avec les médicaments disponibles sur le marché « drug like » [3].

Ce travail consiste à étudier les interactions entre des nouveaux inhibiteurs de tyrosine kinase EGFR contiennent 38 molécules avec l'enzyme récepteur du facteur de croissance épidermique EGFR par docking moléculaire en utilisant le logiciel MOE, ensuit la deuxième étape pour voir les propriétés ADME pour les meilleur ligands.

Nous avons calculé l'interaction après le protocole suivant :



**Figure.III.1** : Protocole générale de calcul

## III.2. Matériels utilisé :

### III.2.1. Microordinateur :

Dans notre étude, nous avons utilisé un microordinateur puissante (processeur Intel (R) Core (TM) 1.7 GHz, 4 Go de RAM, platform: Windows10). Les programmes utilisés sont installés sous le système d'exploitation Windows 10 (64bits).

### III. 2.2. Logiciels utilisés :

#### A). MOE 2014

MOE, « Molecular Operating Environment » 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, et 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. Il est également possible de représenter l'enzyme et son ligand co-cristallisateur [4].

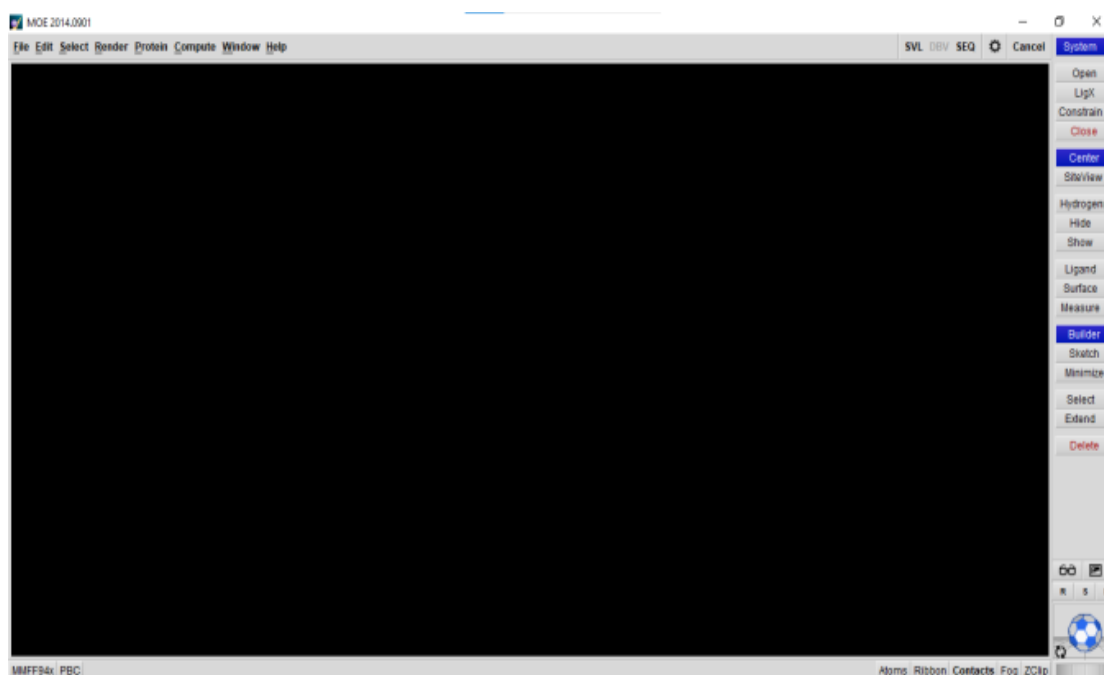


Figure.III.2 : La fenêtre de logiciel MOE

## B). ChemDraw Ultra 12.0 :

Professional est l'outil complet destiné aux chimistes et biologistes, intégrant toute une gamme d'outils intelligents permettant de faciliter les travaux des chercheurs au quotidien. En plus des fonctionnalités de ChemDraw Prime, il inclut de nombreux outils innovants tels que la prévision RMN ou la fonction nom=structure [5].

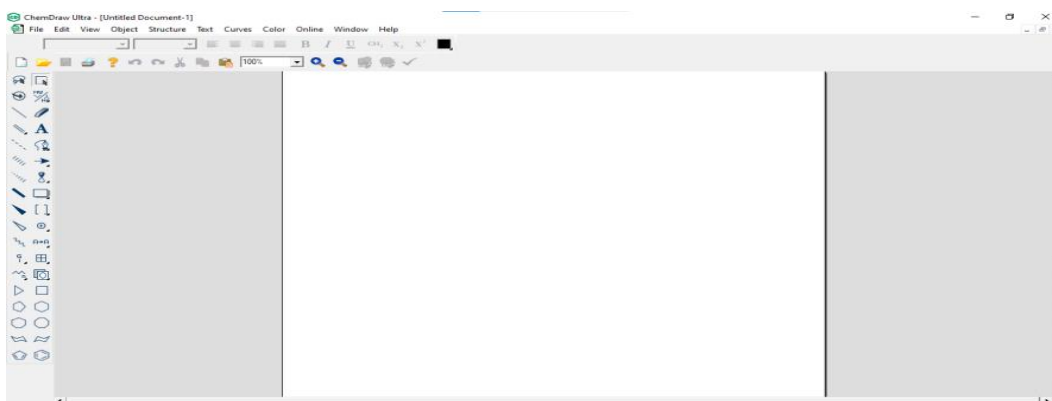


Figure.III. 3 : La fenêtre de logiciel ChemDraw Ultra 12.0

### III.2.3. La banque de données protéiques (PDB) :

La banque de données protéiques (Protein Data Bank) est la principale source de données de biologie structurale et permet en particulier d'accéder à des structures 3D de protéines d'intérêt pharmaceutique. Ces structures sont principalement déterminées par les deux méthodes la cristallographie à rayons X et la RMN. Les structuralistes du monde entier sont tenus d'y déposer leurs données expérimentales, de cette façon elles appartiennent au domaine public [6].



Figure.III.4: L'interface graphique du site web de base de données PDB

### III.2.4. SwissADME :

Les modèles informatiques constituent des alternatives valables aux expériences. Ici, nous présentons le nouvel outil web SwissADME qui donne un accès gratuit à un pool de modèles prédictifs rapides mais robustes pour les propriétés physico-chimiques, la pharmacocinétique, la ressemblance avec les médicaments et la convivialité de la chimie médicinale. Une saisie et une interprétation simples et efficaces sont assurées grâce à une interface conviviale via le site Web <http://www.swissadme.ch>. Spécialistes, mais aussi un non expert en chimie informatique ou en chimie computationnelle peut prédire rapidement des paramètres clés pour une collection de molécules pour soutenir leurs efforts de découverte de médicaments [7].

Ce site Web vous permet de calculer des descripteurs physico-chimiques ainsi que de prédire les paramètres ADME, les propriétés pharmacocinétiques, la nature médicamenteuse et la convivialité de la chimie médicinale d'une ou plusieurs petites molécules pour soutenir la découverte de médicaments.

L'article principal décrivant le service Web et ses méthodologies sous-jacentes est SwissADME : un outil Web gratuit pour évaluer la pharmacocinétique, la similarité des médicaments et la convivialité de la chimie médicinale de petites molécules. *Sci. Rép.* (2017) 7:42717.

Pour plus de détails sur le développement et la validation d'iLOG, veuillez vous référer à cet article : *iLOGP : une description simple, robuste et efficace du coefficient de partage n-octanol/eau pour la conception de médicaments en utilisant l'approche GB/SA.* *J. Chem. Inf. Modèle.* (2014) 54(12):3284-3301.

Pour plus de détails sur le développement et la validation du BOILED-Egg, veuillez vous référer à cet article : *A BOILED-Egg to prédire l'absorption gastro-intestinale et la pénétration cérébrale de petites molécules.* *ChemMedChem* (2016) 11(11):1117-1121.

Développé et maintenu par le **Molecular Modeling Group** du SIB | Institut suisse de bioinformatique

Entrez une liste de SMILES ici :

Marvin JS  
ChemAxon

Figure.III.5 : Page d'accueil du serveur SwissADME

## III.3 Méthodologie des calculs :

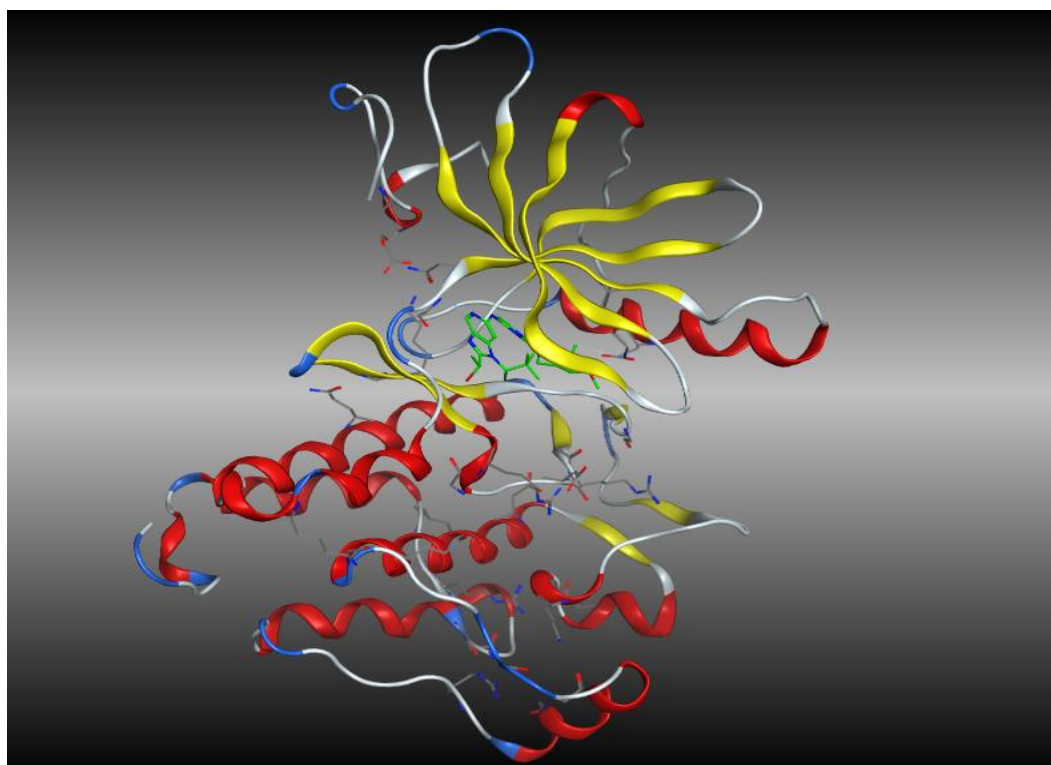
### III.3.1. Préparation d'enzyme :

Le téléchargement de enzyme a été fait à partir de la base de données Bookhaven Protein Data Bank ([www.rcsb.org/pdb](http://www.rcsb.org/pdb)).

La structure tridimensionnelle de la protéine tyrosine kinase EGFR est identifiée par le code 5CAV a été obtenue par diffraction aux rayons X à haute résolution (2.73Å) Structure cristalline de la forme auto-inhibée de EGFR dans un complexe avec le inhibiteur EGFR (C21 H25 F4 N7 O2 :(1R)-1-{6-({2-[(3R,4S)-3-fluoro-4-methoxypiperidin-1-

yl]pyrimidin-4-yl} amino)-1-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl}ethano ).

Après le téléchargement du récepteur, nous l'avons simplifié en éliminant les molécules d'eau et les cofacteurs, et puis nous avons optimisé le récepteur à l'aide de MOE avec un champ de force MMFF94X et nous avons minimisé son énergie de manière à avoir la meilleure conformation.



**Figure. III.6:** La structure 3D de l'enzyme EGFR non simplifié

### III.3.2.Préparation des ligands :

Les molécules utilisées dans ce travail sont des dérivés des anthraquinones [8]. Les ligands sont dessinés en utilisant le logiciel« ChemDrew Ultra (12.0) ». L'optimisation de la géométrie des ligands a été effectuée à l'aide du champ de forces (MMFF94X) implanté dans le logiciel MOE, version professionnelle pour détermine la conformation la plus stable.

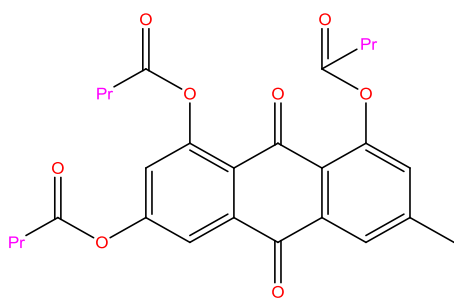
Les structures sont représentées dans **le tableau III.1.**



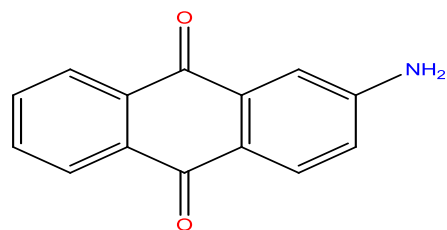
Tableau III. 1: Structures chimiques 2D des ligands étudiés

Ligand	Structure	Ligand	Structure
L1		L20	
L2		L21	
L3		L22	
L4		L23	
L5		L24	
L6		L25	

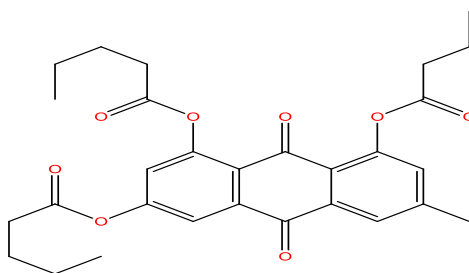
L7



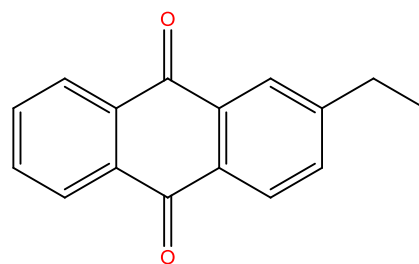
L26



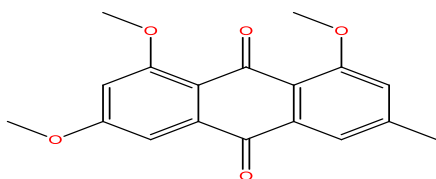
L8



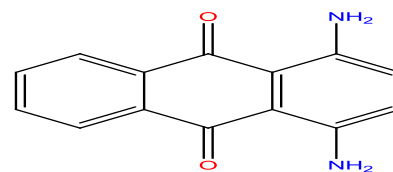
L27



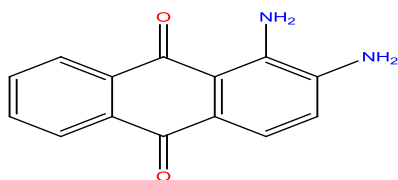
L9



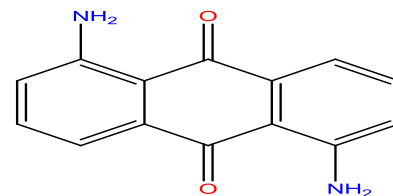
L28



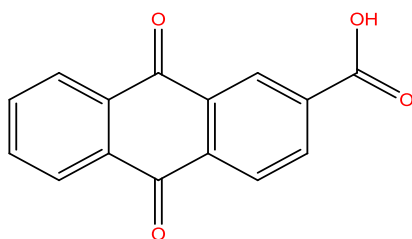
L10



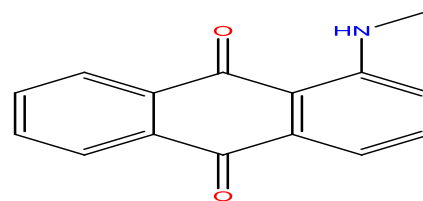
L29



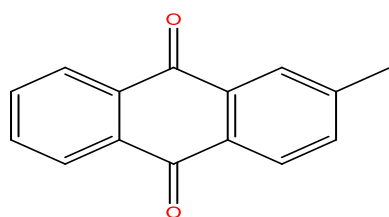
L11



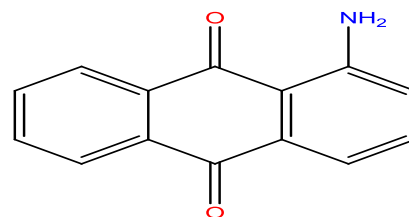
L30



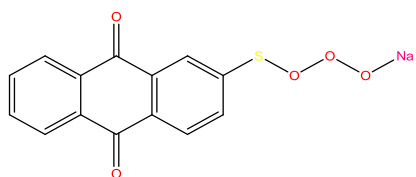
L12



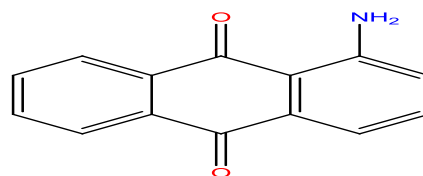
L31



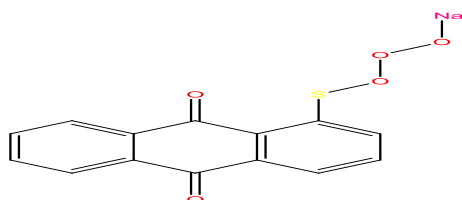
L13



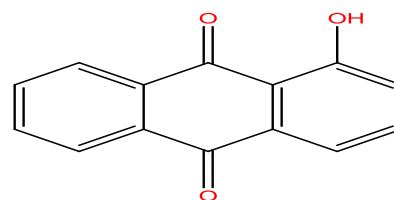
L32



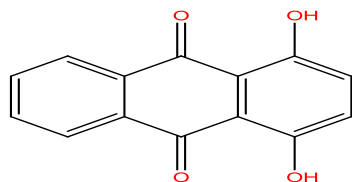
L14



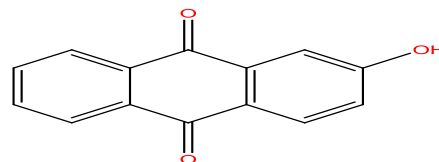
L33



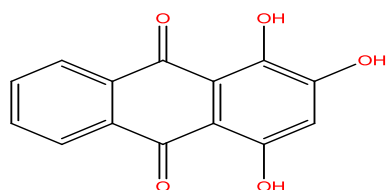
L15



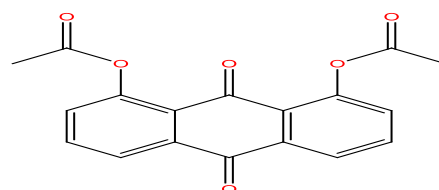
L34



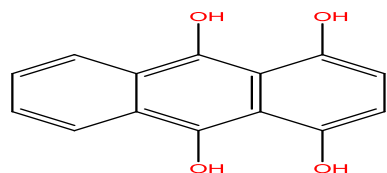
L16



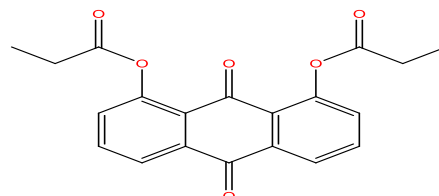
L35



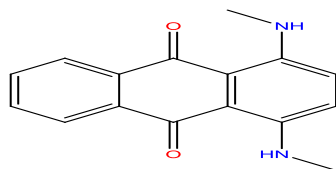
L17



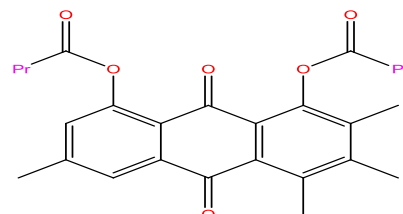
L36

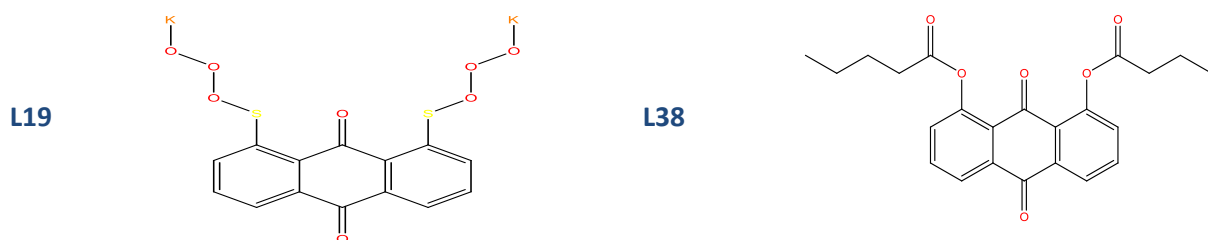


L18

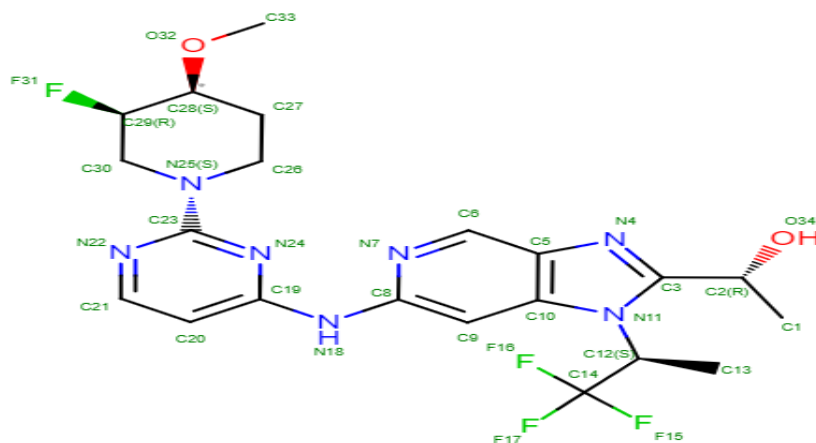


L37





Dans notre travail on s'est basé sur 38 ligands qui sont capable de faire des interactions avec l'enzyme EGFR et par la suite forme des complexes stables. La structure chimique du ligand co-cristallisé de code (4ZQ) avec le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) est donnée dans la figure (figure III.8).



**Figure.III.7** : Structure chimique de ligand de référence (Lref) 4ZQ

### III.3.3.Détection de cavité:

L'identification de sites actifs a une grande importance pour comprendre la fonction d'une protéine et le mécanisme des interactions. De plus, la connaissance de ces sites fonctionnels peut être utilisée pour guider les expériences de mutagenèse. Il existe un certain nombre de cavités ou de poches à la surface des protéines où se lient de petites molécules. Par conséquent, l'identification de telles cavités est souvent le point de départ de la prédiction du site de liaison protéine-ligand pour l'annotation de la fonction protéique et la conception de médicaments basée sur la structure [9].

Dans notre travaille nous avons choisi la cavité 1. Le logiciel MOE 2014 a permis d'identifier et présenter les résidus qui forment les sites actifs (les cavités) en utilisant le

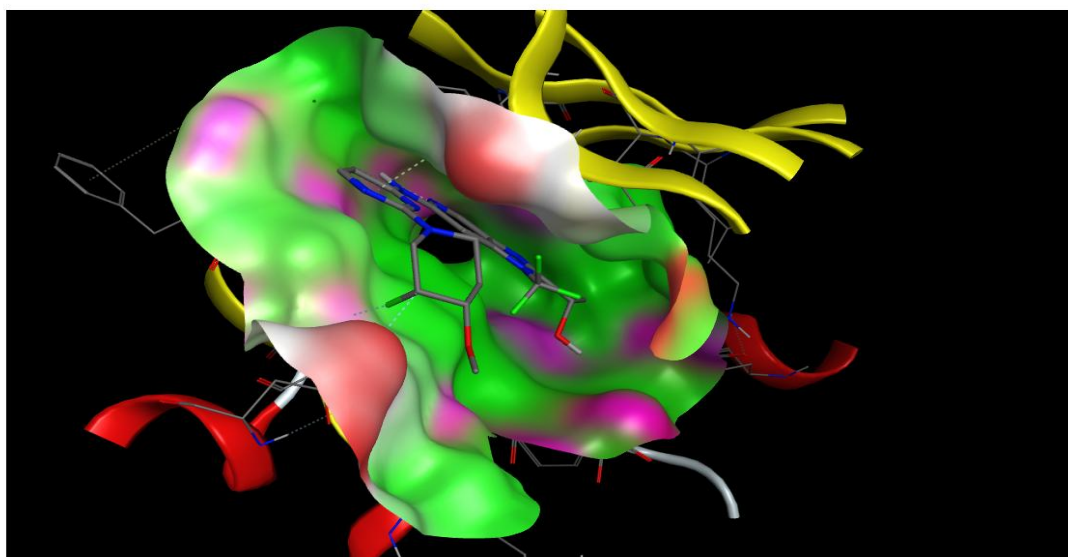
module « Site Finder ». On donne les propriétés de première cavité détectée par MOE dans le tableau (Tableau III.2).

La cavité 1 a été choisie pour faire notre calcul de docking car elle possède :

1. Le ligand qui Co-cristallisé d'EGFR.
2. Un volume important par rapport autres cavités.
3. Les mêmes résidus de site actif de la littérature.

**Tableau III.2** : Différentes propriétés de cavité détectée par MOE de EGFR

Site	Size	PLB	Hyd	Side	Résidus
1	110	2.52	34	63	LEU718 PHE723 VAL726 ALA743 ILE744 LYS745 GLU762 MET766 CYS775 LEU788 ILE789 THR790 GLN791 LEU792 MET793 PRO794 PHE795 GLY796 CYS797 ASP800 TYR801 GLU804 HIS805 ARG841 ASN842 LEU844 THR854 ASP855



**Figure.III.8** : Cavité 1 d'enzyme EGFR

### III.4. Résultats et interprétations:

#### III.4.1. Les interactions protéine – ligand :

Nous avons utilisé la méthode de Docking à l'aide de logiciel MOE 2014. Il est basé sur un type de docking semi-flexible et généralement utilisé pour l'amarrage protéine-ligand, le ligand étant considéré comme flexible et la chaîne principale de l'enzyme a été

maintenue rigide, tandis que les chaînes latérales restent flexibles. Une fois que le complexe ligand- récepteur est formé, celui-ci va adapter la conformation la plus stable, c'est-à-dire avec le niveau énergétique le plus faible. Les résultats dans le tableau suivent :

**Tableau III. 3 :** Résultats de SCORE de docking moléculaire

Ligands	S	Ligands	S
L 1	-5,2815	L 20	-5,2178
L 2	-5,4733	L 21	-4,6549
L 3	-6,0459	L 22	-5,3051
L 4	-5,5954	L 23	-5,0489
L 5	-6,2315	L 24	-5,1234
L 6	-6,8002	L 25	-5,1206
L 7	-6,7406	L 26	-4,9944
L 8	-7,3927	L 27	-5,3818
L 9	-5,8863	L 28	-5,0772
L 10	-5,0793	L 29	-4,7698
L 11	-5,5286	L 30	-4,7987
L 12	-5,044	L 31	-5,1409
L 13	-6,2402	L 32	-4,6612
L 14	-6,3594	L 33	-5,1297
L 15	-4,8871	L 34	-5,0006
L 16	-5,3037	L 35	-5,651
L 17	-5,0353	L 36	-6,3065
L 18	-5,1909	L 37	-6,6703
L 19	-7,558	L 38	-6,6327
		4ZQ	-6,5491

Nous avons sélectionné six molécules L6, L7, L8, L19, L37 et L38 avec qui présentent l'énergie de score les plus bas a l'énergie de score de ligand de référence ceci montre que ces complexes sont plus stables. On peut classer selon l'ordre suivant :

$$\mathbf{L19 < L8 < L6 < L7 < L37 < L38 < L4ZQ.}$$

• **Ligand de référence :**

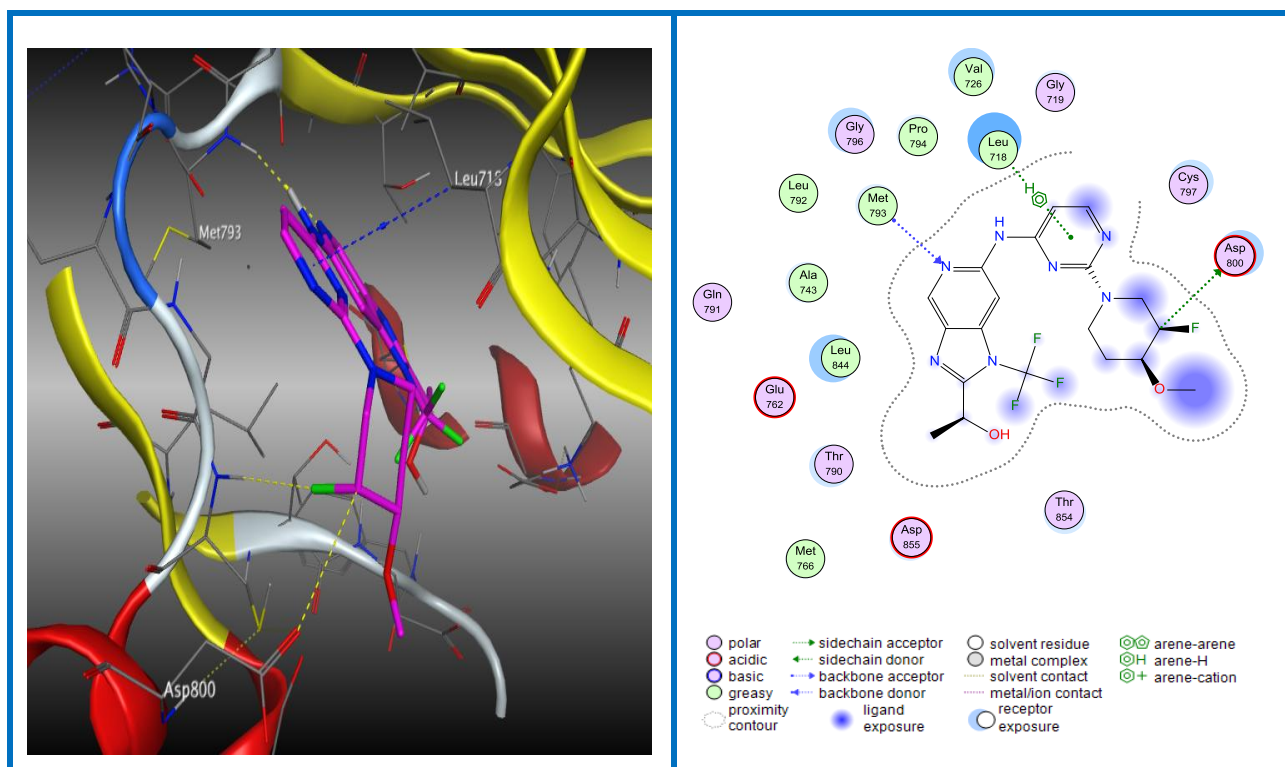
L'étude de l'interaction de (enzyme- ligand de référence) est importante pour faire la comparaisant avec des autres ligands Le tableau suivant représenté les différentes interactions entre les résidus du site actif et le ligand de référence 4ZQ.

D'après Anne Imbert et col, Les interactions ayant des distances comprises entre 2.5 Å et 3.1Å sont considérés comme fortes et celles comprise entre 3.1Å et 3.55Å sont supposées moyennes et quand leurs distances sont supérieures à 3.55Å elles sont considérées faibles [10].

L'analyse visuelle montre que le ligand de référence forme trois interactions avec le site actif EGFR (Figure III.9, Tableau 4) : la première interaction de type H-donneur moyenne (entre l'atome C1 de ligand de référence et l'oxygène du résidu ASP 800) avec une distance 3.40 Å et la deuxième de type H-accepteur moyenne (entre l'atome N34 de ligand de référence et la fonction amine NH2 du résidu MET 793) avec une distance 3.50Å, le troisième de type pi-H faible (entre l'atome 6-ring de ligand de référence et le carbone du résidu LEU 718) avec une distance 4.15Å.

**Tableau III.4 :** Le rapport d'interactions entre les résidus de site actif avec 4ZQ

Ligand	Récepteur	Interaction	Distance	E(kal/mol)
C 1	ASP 800	H-donor	3.40	-0.7
N 34	MET 793	H-acceptor	3.50	-1.6
6-ring	LEU 718	pi-H	4.15	-0.7



**Figure.III.9:** L'interaction 3D,2D de ligand de référence avec les résidus de site actif EGFR

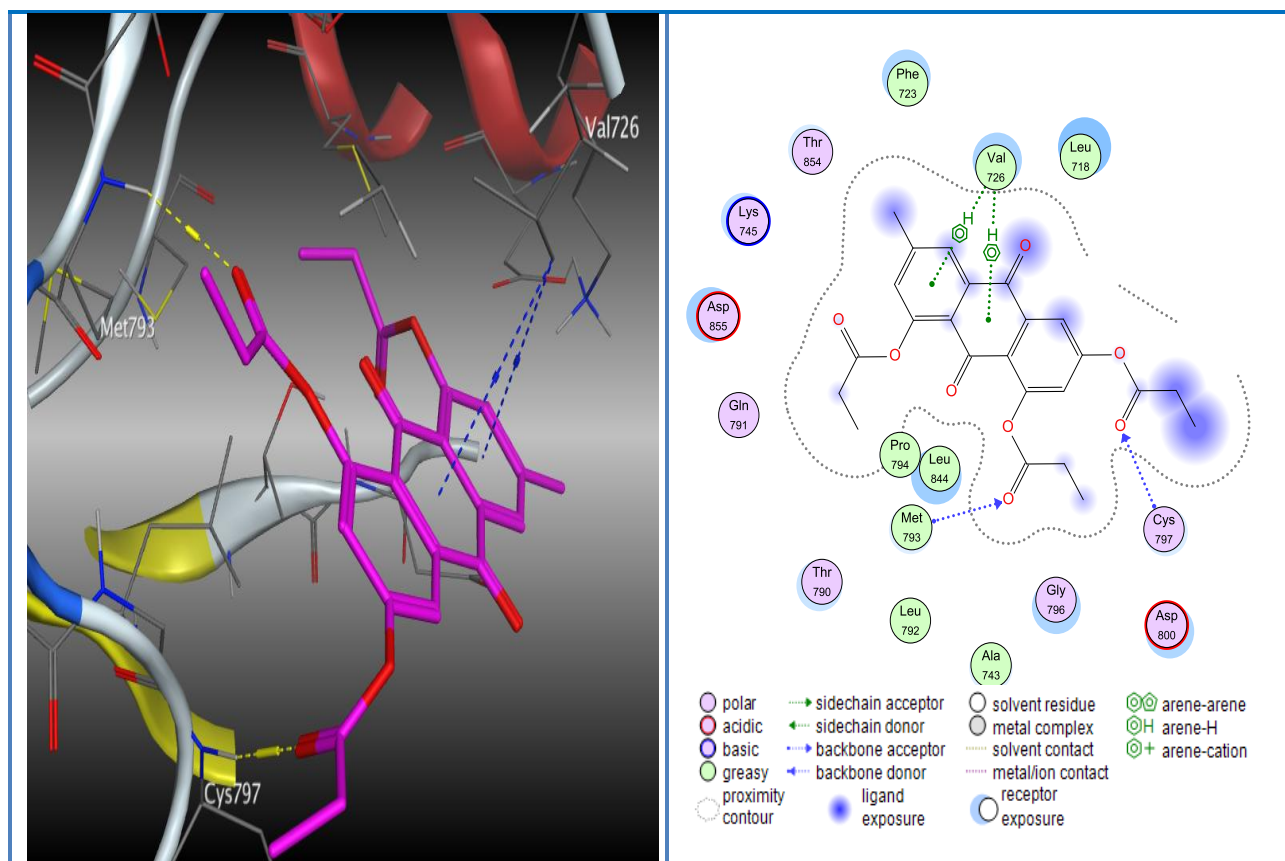
• **Ligand 6:**

La figure III.10 a révèle la présence quatre interactions entre ligand L6 et le site actif EGFR : la première du type H-accepteur fort (entre l'atome O28 de ligand 6 et la fonction amine NH<sub>2</sub> du résidu CYS 797) avec une distance 2.97 Å et le deuxième type H-accepteur moyenne (entre l'atome O41 de ligand 6 et la fonction amine NH<sub>2</sub> du résidu MET 793) avec une distance 3.34 Å, et deux interactions de type pi-H (entre l'atome 6-ring de ligand 6 et le carbone du résidu VAL 726) avec une distance 4.19Å et 4.36Å respectivement.

**Tableau III.5:** Le rapport des interactions entre les résidus de site actif avec L6

Ligand	Récepteur	Interaction	Distance	E(kal/mol)
O28	CYS 797	H-accepteur	2.97	- 5.0
O41	MET 793	H-accepteur	3.34	- 1.6
6-ring	VAL 726	pi-H	4.19	- 0.7
6-ring	VAL 726	pi-H	4.36	- 0.7





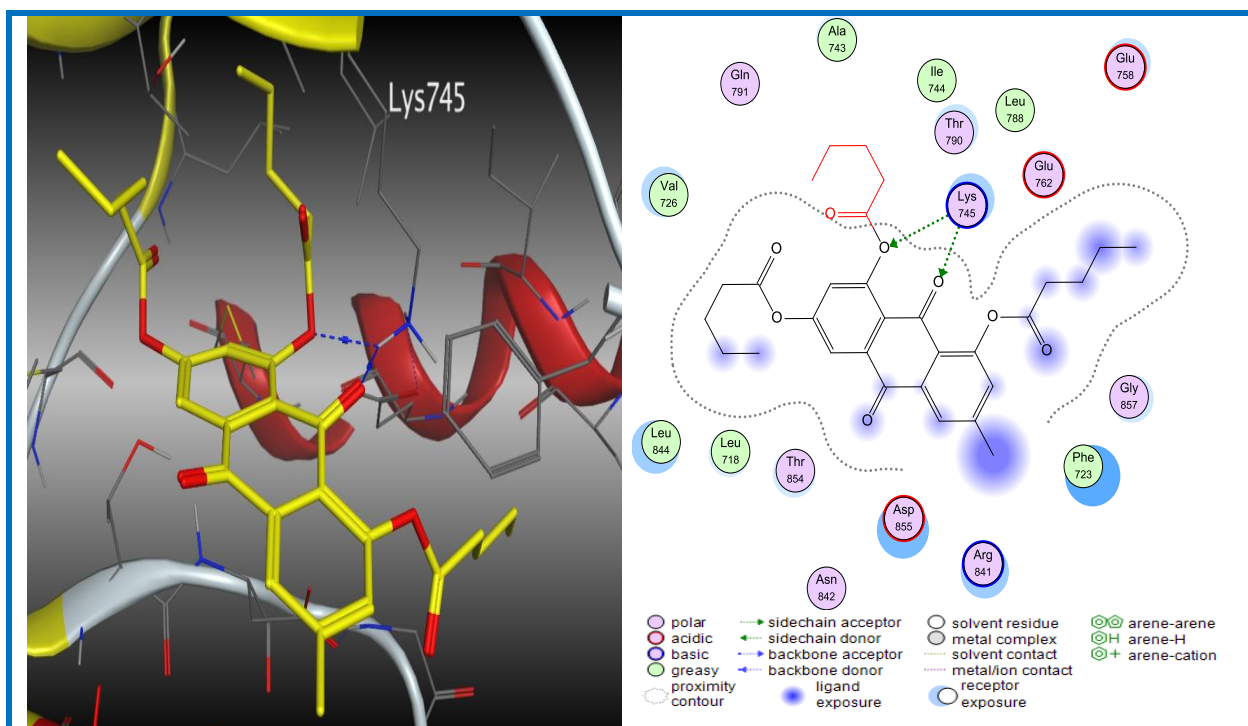
**Figure.III. 10:** Les interactions 3D, 2D de ligand 6 avec les résidus de site actif EGFR.

#### • Ligand 8.

L'analyse visuelle de ligand 8 et les résidus de site actif EGFR indique la présence deux interactions (Tableau III.6, Figure III.11) : la première type H-accepteur moyenne (entre l'atome O17 de ligand 8 et la fonction amine NH<sub>2</sub> du résidu LYS 745) avec une distance 3.19Å et le deuxième type H-accepteur forte (entre l'atome O20 de ligand 8 et la fonction amine NH<sub>2</sub> du résidu LYS 745) avec une distance 2.79 Å.

**Tableau III.6 :** Le rapport d'interactions entre les résidus de site actif avec le ligand 8

Ligand	Récepteur	Interaction	Distance	E(kal/mol)
O 17	LYS 745	H-acceptor	3.19	-0.9
O 20	LYS 745	H-acceptor	2.79	-1.1



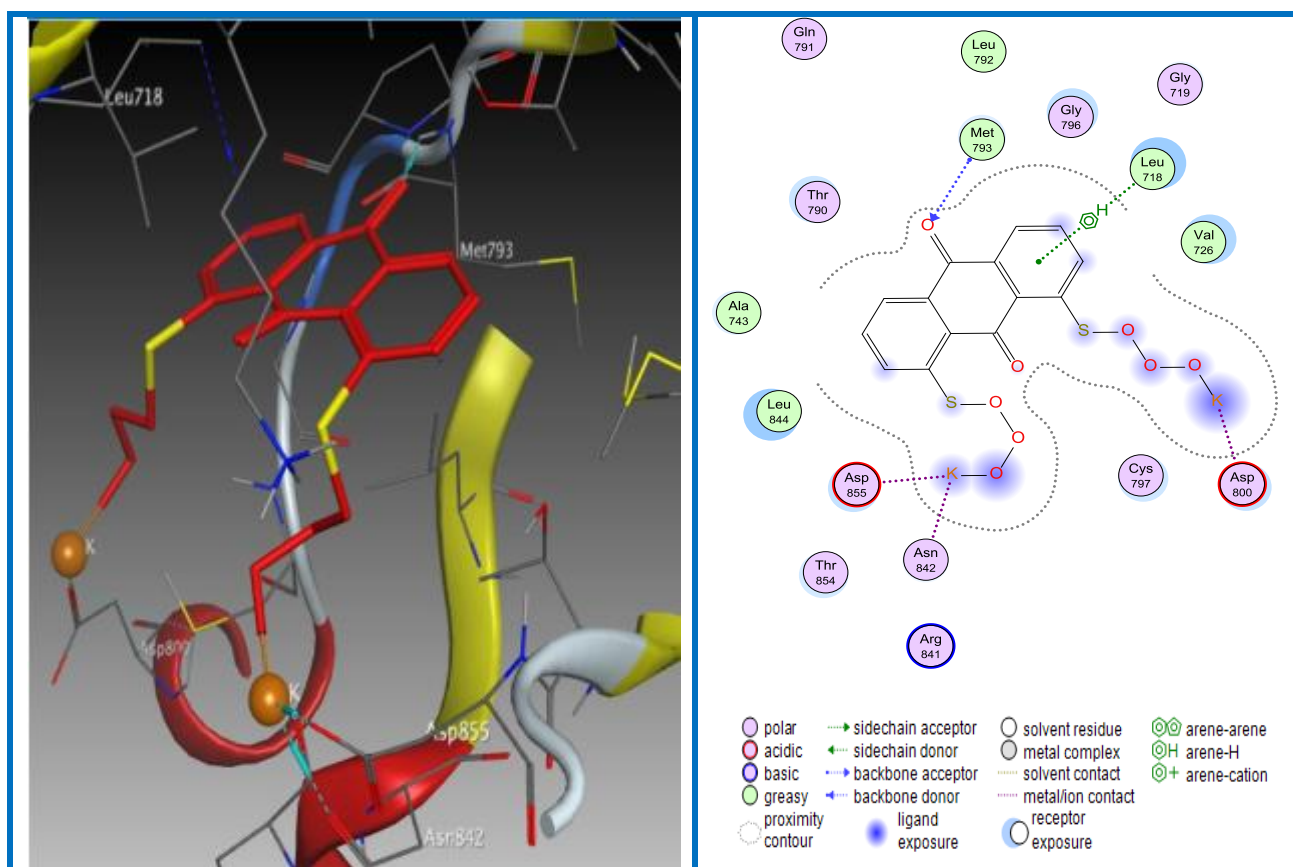
**Figure.III. 11** : Les interactions 3D, 2D de ligand 8 avec les résidus de site actif EGFR

• **ligand 19** :

Dans le tableau III.7 et figure III.8 indique que le ligand 19 forme cinq interactions : la première type H-acceptor moyenne (entre l'atome O18 de ligand 19 et la fonction amine NH<sub>2</sub> du résidu MET 793) avec une distance 3.20 Å , le deuxième type métal (entre l'atome K31 de ligand 19 et l'oxygène du résidu ASP 800) avec une distance 2.17Å , le troisième type métal (entre l'atome K32 de ligand 19 et l'oxygène du résidu ASN 842 ) avec une distance 2.49 Å , le quatrième type métal (entre l'atome K32 du ligand 19 et l'oxygène du résidu ASP 842 ) avec une distance 2.41 Å et le dernière type pi-H (entre l'atome 6-ring de ligand 19 et le carbone du résidu LEU 718) avec une distance 4.01Å.

**Tableau III. 7** : Le rapport d'interactions entre les résidus de site actif avec le ligand 19

Ligand	Récepteur	Interactions	Distance	E (kal/mol)
O 18	MET 793	H-acceptor	3.20	-1.8
K 31	ASP 800	Metal	2.17	-5.2
K 32	ASN 842	Metal	2.49	-3.6
K 32	ASP 855	Metal	2.41	-4.8
6-ring	LEU 718	pi-H	4.01	-0.7



**Figure.III. 12 :** Les interactions 3D, 2D de ligand 19 avec les résidus de site actif EGFR

• **ligand 7, ligand 37 et ligand 38 :**

Les tableaux (Tableau III.8, Tableau III.9 et Tableau III.10) et les figures (Figure III.13, Figure III.14 et Figure III.15) suivant représenté les interactions entre les ligands L7, L37 et L38 et les résidus de site actif EGFR.

Les ligands L7, L37 et L38 formes deux interactions la première type H-accepteur fort et moyenne avec une distance 3.16Å, 3.39Å et 3.29 Å successivement avec l'azote des résidus de site actif CYS 797, MET 793 et MET 793 successivement , et le deuxième type pi-H avec une distance 3.95Å , 4.10Å et 3.89Å successivement avec le carbone des résidus de site actif VAL 726 ,LEU718 et LEU 718 successivement.

**Tableau III. 8:** Le rapport d'interactions entre les résidus de site actif avec le ligand 7

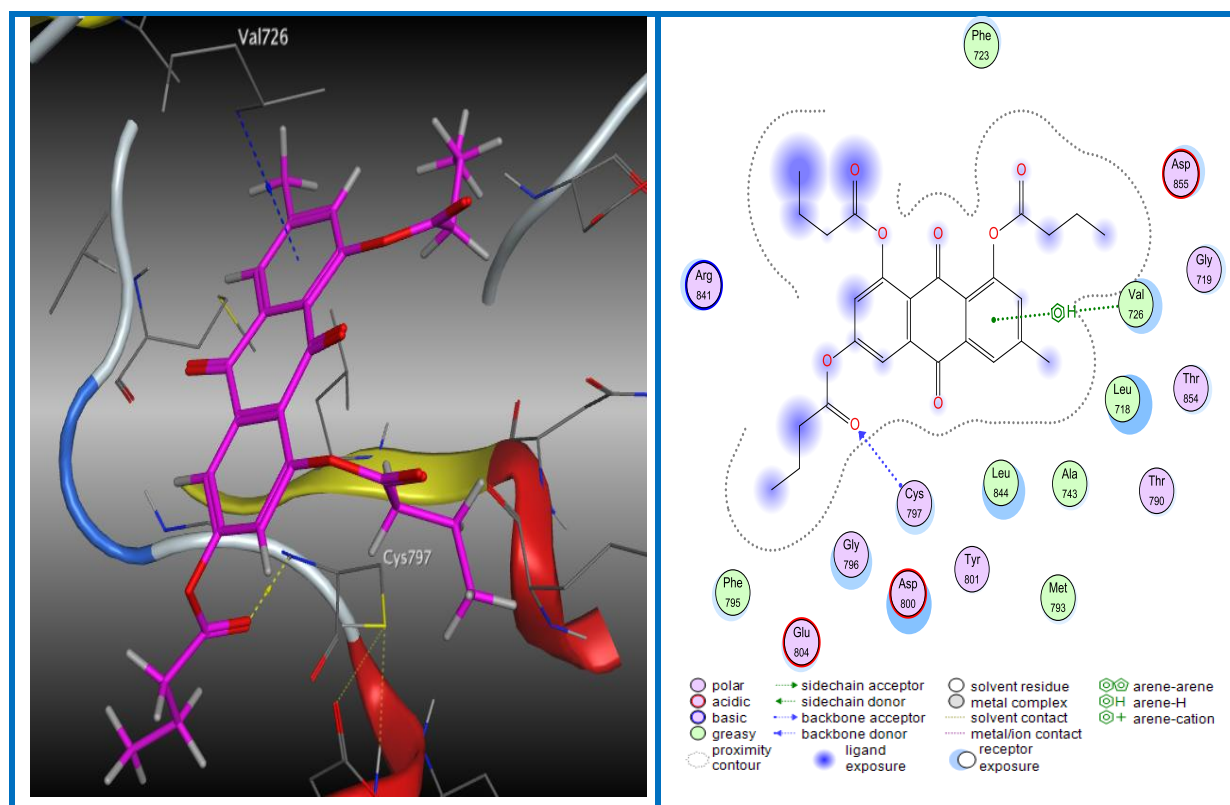
Ligand	Récepteur	Interaction	Distance	E(kal/mol)
O 29	CYS 797	H-acceptor	3.16	-1.2
6-ring	VAL 726	pi-H	3.95	-0.9

**Tableau III. 9:** Le rapport d'interactions entre les résidus de site actif avec le ligand 37

Ligand	Récepteur	Interactions	Distance	E (kal/mol)
O22	MET 793	H-acceptor	3.39	-1.2
6-ring	LEU 718	Pi-H	4.10	-0.6

**Tableau III.10 :** Le rapport d'interactions entre les résidus de site actif avec le ligand 38

Ligand	Récepteur	Interactions	Distance	E (kal/mol)
O28	MET 793	H-acceptor	3.29	-1.5
6-ring	LEU 718	pi-H	3.89	-0.7

**Figure.III.13 :** Les interactions 3D, 2D de ligand 7 avec les résidus de site actif EGFR

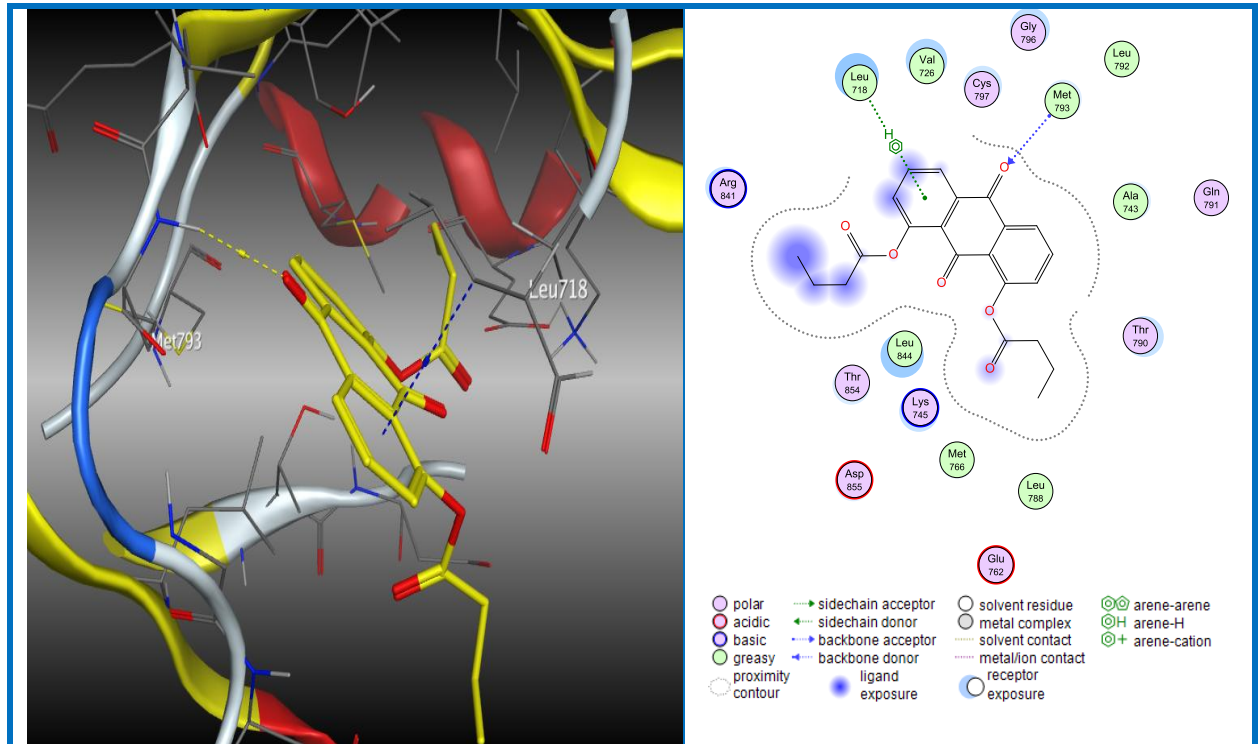


Figure .III.14 : Les interactions 3D, 2D de ligand 37 avec les résidus de site actif EGFR

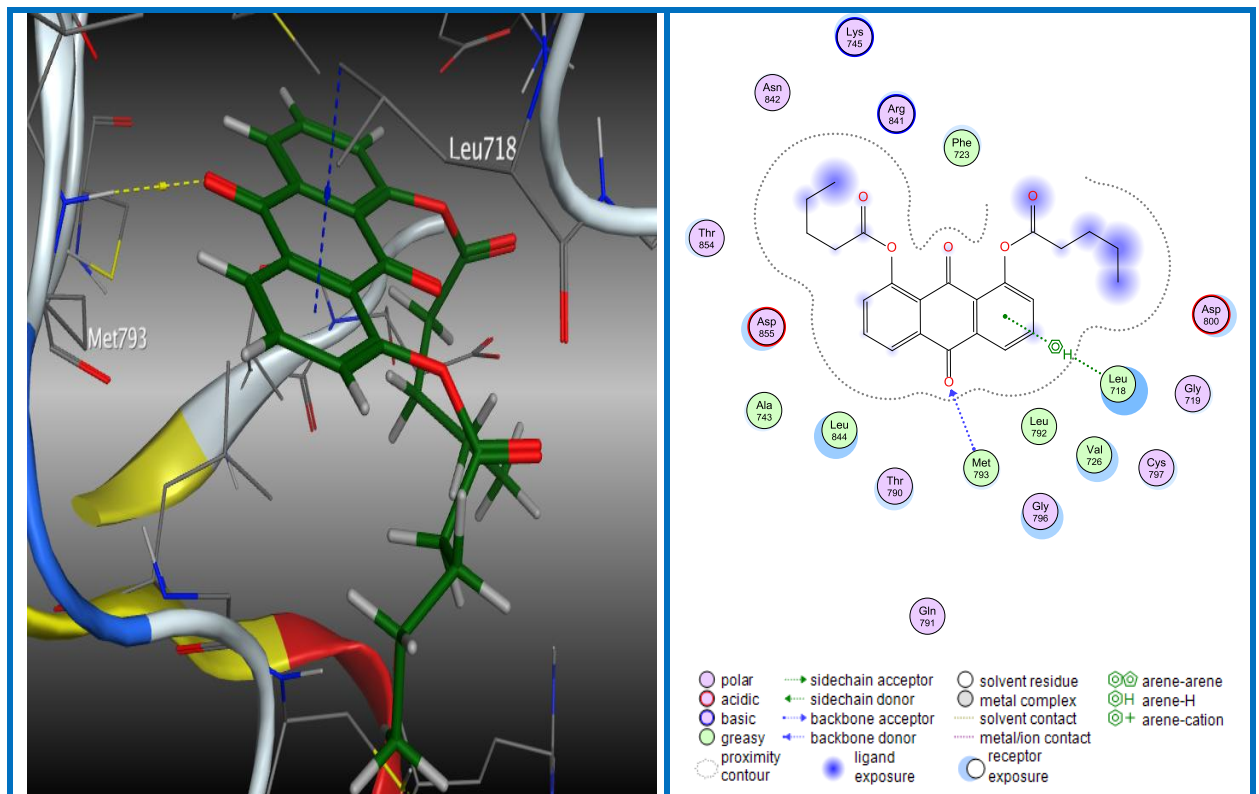


Figure.III.15 : Les interactions 3D, 2D de ligand 38 avec les résidus de site actif EGFR



### III.4.2. ADME

Les propriétés physico-chimiques telles que la solubilité et la lipophile jouent un rôle majeur dans la progression d'un médicament vers un candidat médicament réussi, ces calculs ont été effectués en utilisant le site SwissADME. Les paramètres considérés pour mesurer le score sont la lipophile ( $0,7 < X \text{ Log } p < 5$ ), le poids moléculaire (MW) ( $150 < MW < 500 \text{ g/mol}$ ), polarité ( $20 < \text{TPSA} < 130$ ), solubilité ( $0 < \log S < -6$ ) saturation ( $0,25 < \text{Fraction Csp3} < 1$ ) et flexibilité ( $0 < \text{des liaisons rotatives} < 9$ ) [11]. Les propriétés physico-chimiques des composés et composé de référence sont indiqués dans le tableau III.11.

A travers de (tableau 11.) tous les composés ont des valeurs de logP inférieures à 5 donc ils ont une bonne solubilité dans l'eau, une élimination efficace par les reins et une bonne perméabilité à travers la membrane cellulaire, sauf L8 est supérieur à 5.

Le poids moléculaire des composés C6, C7, C19, C37, C38 et C4ZQ ayant des valeurs inférieures à 500 g/mol, donc ils traversent facilement les membranes cellulaires, mais le composé L8 possède un poids moléculaire supérieur à 500g/mol.

**Tableau III.11:** Propriétés physicochimiques des composés C6, C7, C8, C19, C37, C38 et 4ZQ

Comp	MW	HBA	HBD	NROT	LogP	MR	Log S	TPSA	CSp3
<b>C 6</b>	438,43	8	0	9	3.71	113.63	-4.70	113.04	0.29
<b>C 7</b>	480,51	8	0	12	4.96	128.05	-5.41	113.04	0.37
<b>C8</b>	522.59	8	0	15	5.69	142.48	-6.48	113.04	0.43
<b>C 19</b>	444.52	8	0	8	1.22	77.97	-4.51	140.12	0.00
<b>C 37</b>	380.39	6	0	8	3.74	101.98	-4.53	86.74	0.27
<b>C 38</b>	408.44	6	0	10	4.38	111.59	-5.23	86.74	0.33
<b>4ZQ</b>	455.41	10	2	6	2.17	110.29	-4.15	101.22	0.47

**MW** :molecular weighth;

**HBA** : Num. H-bond acceptors;

**HBD**: Num. H-bond donors;

**NROT**: Num. rotatable bonds;

**LogP**: Log Po/w (XLOGP3);

**TPSA**: Topological polar surface Area;

**MR**: Molar Refractivity;

**CSp3**: Fraction Csp3;

**Log S** : topological method implemented from Delaney;

Tous les composés sauf le composé C19 ont des valeurs de TPSA supérieure à  $140\text{Å}^2$ , ce qui montre la bonne prédiction de la biodisponibilité orale et le transport à travers les membranes. Les valeurs de nombre de liaisons rotatives des composés C6, C19, C37 et C4ZQ sont inférieures à 10, donc ces composés sont capables de présenter une activité biologique sans avoir des problèmes d'absorption par voie orale.

**Tableau III.12:** Druglikeness et biodisponibilité des composés C 6, C7, C 8, C 19, C 37, C38 et 4ZQ

Comp	Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muegge	Bioavailability Score
C 6	0	0	0	0	0	0.55
C 7	0	1	1	0	0	0.55
C 8	1	4	1	1	1	0.55
C 19	0	0	1	1	0	0.55
C 37	0	0	0	0	0	0.55
C 38	0	0	0	0	0	0.55
4ZQ	0	0	0	0	0	0.55

Dans le score biodisponibilité les composés ont la même valeur (0.55), on peut observer que les composés C6, C37, C38 respectent la règle de Lipinski et ainsi que les règles de Veber, Muegge, Ghose et enfin la règle de l'Egan.

Ces résultats indiquent que les composés C6, C37, C38 ont une bonne biodisponibilité.

**Tableau III.13 :** Résultats pharmacocinétique des composés C 6, C7, C 8, C 19, C 37, C38 et 4ZQ

Comp	Abs GI	BBB Perméant	P-gp substrat	CYP1A2 Inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2C9 Inhibitor	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 Inhibitor	Log Kp (cm /s)
C 6	Haute	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	-6.21
C 7	Haute	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	-5.70
C 8	Faible	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	-4.80
C 19	Faible	No	No	No	Yes	No	Yes	Yes	-6.65
C 37	Haute	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	-5.76
C 38	Haute	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	-5.16
4ZQ	Haute	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	-5.76

Lorsque le médicament est absorbé par le système, il rencontre plusieurs barrières membranaires telles que des cellules épithéliales, gastro-intestinales, membrane hépatocytaire, paroi capillaire sanguine, organe restrictif barrières (par exemple, barrière hémato-encéphalique), glomérule et cible cellule. Une molécule est dite moins de peau permanent si la valeur de  $\log K_p$  est plus négatif.

D'après les résultats ADMET (tableau III.13), tous les composés sont moins pénétrant dans la peau. L'absorption de la molécule dans l'intestin s'explique par le paramètre gastro-intestinal (GI), elle est élevée ce qui signifie que les composés C6, C7, C37, C38 sont fortement absorbés dans l'intestin HIA.

Tous les composés C6, C7, C8, C19, C37, C38 et le composé de référence 4ZQ montrent une réponse négative pour Blood Brain Barrier (BBB).

La P-glycoprotéine (P-gp) est un transporteur membranaire impliqué dans la cinétique de nombreux xénobiotiques. Cette protéine permettant l'efflux des xénobiotiques est présente au sein des différents organes responsables de l'absorption et de l'excrétion des médicaments. Tous les composés (sauf composé 8) sont substrat de P-gp.

Dans la famille des enzymes CYP, le CYP3A4 était le plus importante en raison de la métabolisation de 50% de tous médicaments et l'enzyme CYP2C9 métabolise principalement plusieurs médicaments utilisés en clinique.

Donc dans les résultats des propriétés de ADME le composé 6 et le composé 37 ont donné de bon résultats.



## Références Bibliographiques

- [1] <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/mesures-analyses-th1/etudes-destructure-et-caracterisation-42386210/modelisation-moleculaire-et-conception-de-nouveauxligands-d-interets-biologiques-pha1015/>
- [2] Gunsteren .V, Wilfred. F, and Herman JC Berendsen, Computer simulation of molecular dynamics: methodology application and perspectives in *Chemie International*, Edition in English.p992-1023, **1990**.
- [3] C.Y.Chen, TCM Database@Taiwan: the world's largest traditional Chinese medicine database for drug screening in silico. *PLoS One*, 6, e15939, **2011**.
- [4] Nedjari.S, Mémoire de master, Contribution à la modélisation des interactions dans les biomolécules : cas de l'insuline/récepteur de l'insuline et le sélénium, Université Abou-Bekr Belkaid – Tlemcen ,**2017**.
- [5] <https://fr.freedownloadmanager.org/Windows-PC/ChemDraw-Pro.html>.
- [6] Protein Data Bank (PDB). Biological Macromolecular Resource. <http://www.pdb.org/pdb/home>.
- [7] Daina. A, Michielin. O, Zoete.V, Swiss ADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports* 7: 42717, **2017**.
- [8] CHEN, Kuan-Chung, Juang, Shin-Hun, et Lien, Jin-Cherng, Identification of antiproliferative emodin analogues as inhibitors of epidermal growth factor receptor in cancer. *International journal of molecular medicine*, vol. 43, no 3, p. 1281-1288, **2019**.
- [9] Zhang. Z, et al, Identification of cavities on protein surface using multiple computational approaches for drug binding site prediction. *Bioinformatics*, 27(15): p. 2083-2088, **2011**.
- [10] Imberty. A, Hardman. K.D, Carver. J.P, Pérez. S, Molecular of protein carbohydrate interactions. Docking of monosaccharides in the binding site of concanavaline A, *Glycobiology*, 1, pp. 631-642, **1991**.
- [11] Khamouli. S, Belaidi. S, Ouassaf. M, et al, Multi-combined 3D QSAR, docking molecular and ADMET prediction of 5-azaindazole derivatives as LRRK2 tyrosine kinase inhibitors. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, p.1-14, **2020**.

# Conclusion générale

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 38 dérivés de l'antraquinone utilisés comme des futures inhibiteurs à l'aide du docking moléculaire pour mieux comprendre le mécanisme d'inhibition de ces enzymes, ensuite nous avons étudié les propriétés ADME pour déterminer les meilleurs candidats.

L'étude par docking moléculaire a révélé que les ligands L6, L7, L8, L19, L37, L38 sont des meilleurs complexes et cela justifie par la présence de différents types d'interactions en plus que ces ligands ont des niveaux d'énergie les plus faibles par rapport aux autres complexes.

L'analyse des résultats ADME obtenus montre que les ligands L6, L37 possèdent des valeurs de paramètres pharmacocinétiques dans la gamme acceptable.

En conclusion, le résultat prometteur pour le ligand L6 pourrait être évalué pour générer de meilleurs candidats médicaments pour le traitement anticancéreux.

## Résumé

**L**e cancer représente un problème majeur de santé publique. Il constitue la première Cause de mortalité dans le monde entier. Ce travail est focalisé sur l'étude par le docking moléculaire employé pour la recherche de nouveaux inhibiteurs de la tyrosine kinase EGFR. Pour cela nous avons fait appel à cette Technique, Cette étude a été assistée par le programme MOE pour comprendre le mode d'interaction de 38 dérivés de l'antraquinone vis-à-vis du récepteur du facteur de croissance épidermique Abrégé en "EGFR".

Les résultats de docking moléculaire montrent que les ligands, L6,L7,L8,L19,L37,L38, sont les meilleures complexes sélectionnées qui donne la plus petite valeur des énergies par rapport au ligand de référence (4ZQ), ce dernies dont le score est égal à -6,5491 kcal/mol. On utilise Swiss ADME pour prédite et analyse les propriétés Druglikenes, et pharmacocinétiques, les résultats montre que les ligand (L6, L37) dans la gamme acceptable.

Selon les résultats de Docking moléculaire et propriétés de ADMET le compose 6 pourrait les meilleurs candidats de médicament.

**Mots Clés :** Cancer, EGFR, Docking moléculaire, ADMET.

## Abstract

**C**ancer is a major public health problem and the leading cause of death worldwide. This work is focused on the study by molecular docking used for the search of new inhibitors of the EGFR tyrosine kinase. This study was assisted by the MOE program to understand the interaction mode of 38 anthraquinone derivatives with the epidermal growth factor receptor, abbreviated as "EGFR".

Molecular docking results show that the ligands, L6,L7,L8,L19,L37,L38, are the best selected complexes that give the smallest value of energies compared to the reference ligand (4ZQ), the latter with a score equal to -6.5491 kcal/mol Swiss ADME is used to predict and analyze the Druglikenes, and pharmacokinetic properties, the results show that the ligand (L6,L37) in the acceptable range.

According to the results of molecular docking and properties of ADMET compound 6 could be the best drug candidates.

**Keywords:** Cancer, EGFR, molecular docking, ADMET.