



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

MÉMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la Matière

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie pharmaceutique

Réf. : Entrez la référence du document

Présenté et soutenu par :

Bourezg Meriem Wafa

Le :

Etude *in silico* des propriétés antiprolifératives de certains dérivés d'évodiamine.

Jury :

Daoud Ismail	MC/A	Université Mohamed Khider de Biskra	Président
Melkemi Nadjib	Prof	Université Mohamed Khider de Biskra	Rapporteur
BOUMEDJANE YUCEF	Prof	Université Mohamed Khider de Biskra	Examineur

Année universitaire : 2022 /2023



Remerciement

*Je remercie tout d'abord **Allah** tout puissant de m'avoir donné la santé, le courage, la force et la patience d'achever ce modeste travail.*

Je tiens à exprimer ma gratitude spéciale envers les membres du jury.

***Dr. Daoud Ismail**, d'avoir accepté de présider le jury de ma mémoire.*

***Pr. Boumedjane Youcef**, d'avoir accepté de juger mon travail.*

*Je suis également reconnaissante envers mon directeur de mémoire, le **Pr. Melkemi Nadjib**, qui m'a guidée tout au long de ce processus. Vos conseils éclairés, votre expertise et votre engagement envers ma réussite ont été d'une valeur inestimable. Je suis profondément reconnaissante de la confiance que vous avez placée en moi et des opportunités que vous m'avez offertes pour approfondir mes connaissances sur ce sujet de mémoire.*

Je tiens à remercier tous mes professeurs qui, grâce à leurs qualités scientifiques et pédagogiques, m'ont donné l'envie d'aller plus loin.

*Je souhaite exprimer mes chaleureux remerciements à Mme **Harkati Dalal** pour ses encouragements, son soutien infaillible et son amour inconditionnel qui m'ont aidée à surmonter de nombreux obstacles et à atteindre le succès.*

*Je tiens à remercier chaleureusement **Bensahbane Imane** pour ses précieux conseils, ainsi que tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de mon mémoire. Votre soutien et vos efforts ont été d'une grande importance, et je vous suis sincèrement reconnaissante.*

Dédicace

Je dédie cette mémoire à toutes les personnes atteintes de cancer. Votre courage, votre résilience et votre détermination face à cette épreuve sont une source d'inspiration pour nous tous. Votre force nous rappelle l'importance de la vie, de l'espoir et de la solidarité. Que votre parcours soit empli de soutien, de guérison et d'amour. Vous êtes de véritables héros.

*À l'étoile qui a illuminé nos vies, à celle qui m'a toujours guidée vers le bien, à ma mère bien-aimée. Tu as été ma plus grande source d'inspiration et de soutien, m'encourageant à poursuivre mes rêves, à persévérer dans mes efforts et à ne jamais renoncer face aux obstacles. Ta bienveillance, ton amour inconditionnel et tes précieux enseignements resteront à jamais gravés dans mon cœur. **Que Dieu ait pitié de ton âme.***

À mon père, qui m'a aidée à devenir la femme que je suis aujourd'hui, je suis profondément reconnaissante pour tes précieux conseils et ton soutien indéfectible. Que Dieu veille sur toi et te protège.

À ma petite sœur, qui est la source constante de joie dans ma vie. Ta présence illumine chaque jour et ton sourire est mon plus grand trésor. Je t'aime infiniment et je suis reconnaissant de t'avoir comme merveilleuse sœur.

À mes chers frères, qui sont les meilleurs frères du monde. Je suis reconnaissant de vous avoir dans ma vie.

*À mes chères grands-mères, **Fatiha** et **Zohra**, dont l'amour et les prières ont été une source inestimable de force et de soutien dans ma vie. Je leur souhaite une longue vie remplie de bonheur et de santé.*

*À la meilleure cousine, à mon amie d'enfance, à celle qui a enlevé les épines de l'échec de mon chemin, à celle qui a toujours été un soutien dans les moments difficiles de ma vie. **Fifi**, Je t'aime et je te souhaite un succès constant et une excellence perpétuelle.*

Je dédie cette mémoire à mes tantes pour tout ce qu'elles ont fait pour moi. Je leur souhaite bonheur et santé.

À mes chers cousins et cousines, je prie pour que Dieu vous protège.

Au reste de la famille, Je suis reconnaissante pour votre soutien inconditionnel et votre patience pendant toutes ces années.

Je remercie également mes aimables amies, collègues d'étude et sœurs de cœur.

SOMMAIRE

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction générale.....	1
Référence	3

Chapitre I : Le Cancer et les médicaments antiprolifératifs

Partie 01 : Généralités sur le cancer

I. Introduction.....	4
II. Définition d'un cancer.....	5
III. Les Etapes de la carcinogenèse.....	6
IV. Cancer Gastrique.....	7
IV.1 Types de cancer gastrique	8
IV.2 Facteurs de risque.....	10
IV.2.1 . Facteurs génétiques	10
IV.2.2 Les facteurs environnementaux.....	10
a. <i>Facteurs alimentaires</i>	10
b. Le tabac et alcool.....	11
c. L'infection à Helicobacter pylori	11
d. Virus d'Epstein-Barr (EBV)	12
IV.2.3 . Autre Facteurs étiologiques.....	12
IV.3 Classification et stades du cancer gastrique	12
IV.3.1 Classification de l'OMS	12
IV.3.2 Classification de Lauren	13
IV.3.3 Classification tumeur-node-métastase (TNM)	14
IV.3.4 Classification de BORMANN.....	16
IV.4 Stades du cancer gastrique	16
IV.5 Anatomopathologie du cancer gastrique	16
a. Macroscopie	17
b. Microscopie.....	19
IV.6 Diagnostic.....	19

IV.6.1	Signes et symptômes	19
IV.6.2	Stratégie diagnostique	19
a.	Examen Endoscopie avec biopsies.....	19
b.	Examen radiographique gastro-intestinal	20
IV.7	Traitements du cancer de l'estomac	20
IV.7.1	Traitement chirurgical	20
IV.7.2	Chimiothérapie	21
IV.7.3	Radiothérapie	21
IV.7.4	Radio chimiothérapie	21
V.	Généralités sur l'enzyme kinases	22
V.1	Définition	22
V.2	Types de protéines kinases	22
VI.	phosphoinositide 3-kinase alpha PI3K α	23
VI.1	Généralité sur Phosphoinositide 3-kinases (PI3Ks)	23
VI.1.1	Les différentes classes de PI3K.....	23
VI.2	La PI3K α de classe I dans les pathologies cancéreuses.....	24
VI.2.1	Structure de PI3K α	24
VII.	Aurora Kinase A (AURKA).....	25
VII.1	Généralité sur Aurora Kinase	25
VII.1.1	Types de kinases Aurora	25
VII.2	Aurora Kinase A (AURKA).....	26
VII.2.1	Fonction de l'AURKA dans le cancer gastrique.....	27
VII.2.2	Structure d'AURKA Kinase	27

PARTIE 02 : Généralités sur les dérivés d'evodiamine

I. Introduction	28
II. L'activité anti-tumorale	28

Références bibliographiques

Chapitre II : Méthodes de chimie computationnelle utilisées

I. Introduction	39
II. Méthode de la modélisation moléculaire.....	39
II.1 Méthodes quantiques.....	40
II.1.1 <i>Equation de Schrödinger</i>	40
II.1.2 L'approximation de Born-Oppenheimer	41
II.1.3 La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	41
II.1.4 Les bases d'orbitales.....	42
II.1.5 L'approximation Orbitale et la théorie de Hartee-Fock.....	42
II.2 Les méthodes de calcul semi-empiriques.....	43
II.2.1 Les méthodes semi-empiriques les plus courantes	43
II.3 Les méthodes de calcul empiriques (non Quantiques).....	44
II.3.1 La mécanique moléculaire	44
II.3.1.1 Champ de force en mécanique moléculaire	45
II.3.2 La dynamique moléculaire	45
II.3.2.1 Calcul de la Dynamique Moléculaire.....	46
II.3.3 Docking Moléculaire	46
II.3.3.1 Principe de docking.....	47
II.3.3.2 Les types de Docking.....	47
II.3.3.3 Protocole Générale de Docking	48
II.3.3.4 Les logiciels de docking.....	59
III. Propriétés ADME	50
III.1 La pharmacocinétique	50
a. Absorption	50
b. Distribution.....	51
c. Métabolisme	51
d. Elimination.....	51

CHAPITRE III: Résultats et discussions

I. Introduction.....	57
II. Matériel et Méthodes	58
II. 1. Base de données biologiques	59
II. 2. docking moléculaire.....	60
II. 2.1.1. Préparation des ligands	60
II. 2.1.2. Propriétés des ligands.....	62
II. 2.2. Préparation des cibles biologiques (enzymes).....	63
II. 3. Dynamique moléculaire.....	70
II. 4. L'étude in silico des propriétés ADME	70
II. 4.1. Programme swissADME.....	71
II. 4.2. Paramètres ADME utilisés.....	71
III. Résultats et discussion.....	73
III. 1. Docking moléculaire.....	73
III. 1.1 Cas de l'enzyme 2W1G	74
III. 1.2 Cas de l'enzyme 6GVF	79
III. 2. Simulation par la dynamique moléculaire	82
III. 2.1. Interaction : Ligand-site actif (enzyme 1 :2W1G)	82
III. 2.2. Courbes de dynamique moléculaire du top 8 ligands liés à la protéine 2W1G.....	86
III. 2.3. Interaction : Ligands-site actif (enzyme 2 :6GVF)	88
III. 2.4. Courbes de dynamique moléculaire du top 4 ligands liés à la protéine 6GVF	90
IV. Évaluation des propriétés ADME et évaluation de Druglikeness.....	91
V. Remplacement bioisostères	94
V. 1. Propriétés des ligands	97
V. 2. Résultats et discussion	97
V. 2.1. Docking moléculaire	97
V. 2.2. Simulation par la dynamique moléculaire.....	101
V. 2.2.1. Interaction : Ligand-site actif (enzyme : 2W1G)	101

V. 2.2.2. Courbes de dynamique moléculaire du top6 ligands liés à la protéine2W1G	104
V. 3. Évaluation des propriétés ADME et évaluation de Druglikeness.....	105
Références bibliographiques	
Conclusion Générale.....	113

Liste des tableaux

Chapitre. I		
Tableau. I.1	Classification TNM des cancers de l'estomac.	15
Tableau.I.2	La Stadification des cancers gastriques basés sur la classification TNM.	16
Chapitre. III		
Tableau III 1	Activité antiproliférative des composés étudiés envers de différentes lignées cellulaires gastriques cancéreuses.	59
Tableau III.2	Structures chimique des dérivés d'evodiamine.	61
Tableau III.3	Quelques propriétés des dérivés d'evodiamine.	62
Tableau III.4	Propriétés des enzymes étudiées, score énergétique et valeurs RMSD.	66
Tableau III.5	Différentes propriétés de cavité détectée par MOE de 2W1G.	67
Tableau III.6	Différentes propriétés de cavité détectée par MOE de 6GVF.	68
Tableau III.7	Résultats de docking moléculaire pour l'ensemble des dérivés d'evodiamine et la cible 2W1G.	74
Tableau III.8	Résultats de docking moléculaire pour l'ensemble des dérivés d'evodiamine et la cible 6GVF.	79
Tableau III.9	Résultats d'étude par la dynamique moléculaire du meilleur score des huit ligands dans le site actif de 2W1G.	82
Tableau III.10	Résultats d'étude par la dynamique moléculaire de meilleur score des 4 ligands dans le site actif de 6GVF.	88
Tableau III.11	Propriétés ADME et Druglikeness pour les 9 meilleurs inhibiteurs de 2W1G et 6GVF.	91
Tableau III.12	les nouveaux dérivés d'evodiamine.	95
Tableau III.13	Quelques propriétés des nouveaux dérivés d'evodiamine.	97
Tableau III.14	Résultats de docking moléculaire pour les nouveaux dérivés d'évodiamine et la cible 2W1G.	98
Tableau III.15	Résultats d'étude par la dynamique moléculaire de de meilleur score des 6 ligands dans le site actif de 2W1G.	101
Tableau III.16	Propriétés ADME et Druglikeness pour les 6 meilleurs inhibiteurs de 2W1G.	105

Liste des figures

Chapitre. I		
Figure. I.1	Estimation du nombre de nouveaux cas de 2020 à 2040, les deux sexes, âge [0-85+].	5
Figure. I.2	Les Principales étapes de cancérogénèse.	6
Figure. I.3	Jonction gastro-oesophagienne et estomac.	7
Figure. I.4	Cancer de l'estomac.	7
Figure. I.5	Lymphome gastrique.	9
Figure. I.6	Aspects macroscopique et radiologique des GIST.	9
Figure. I.7	Infection Helicobacter pylori visible à la surface des cellules gastrique.	11
Figure. I.8	Adénocarcinome de type intestinal.	13
Figure. I.9	l'aspect en bague à chaton au sein d'un stroma mucoïde.	14
Figure. I.10	Différents types macroscopiques.	17
Figure. I.11	Aspect de la limite plastique.	18
Figure. I.12	Aspect endoscopique d'une tumeur ulcéro-bourgeonnante.	18
Figure. I.13	Le mécanisme global de la phosphorylation des protéines régulée par les protéines kinases et la protéine phosphatase.	22
Figure. I.14	Rôle des kinases Aurora A et B dans la mitose.	26
Figure. I.15	Structures chimiques de l'evodiamine et de ses dérivés.	28
Figure. I.16	Dérivé d'évodiamine et le cancer gastrique.	29
Chapitre. II		
Figure II .1	Comparaison des méthodes de docking rigides et flexibles.	48
Figure II .2	Protocole général de docking.	49
Figure II .3	devenir du médicament dans le corps.	50
Chapitre. III		
Figure III 1	Protocole générale de calcul.	58
Figure III 2	Interface de la base des données « la Protein Data Bank ».	64
Figure III .3	Structure 3D des deux enzymes utilisées dans notre étude.	65
Figure III 4	Cavité 1 d'enzyme 2W1G.	68
Figure III 5	Cavité 1 d'enzyme 6GVF.	69
Figure III 6	Présentation des interactions après le re-docking moléculaire des ligands de références.	69

Figure III 7	Interface graphique du serveur SwissADME.	71
Figure III 8	Représentation des différentes interactions établies dans les complexes 2W1G-L9, 2W1G-L20, 2W1G-L19.	77
Figure III 19	Représentation des différentes interactions établies dans les complexes 2W1G-L21, 2W1G-L11 et 2W1G-L16.	78
Figure III 10	Représentation des différentes interactions établies dans le complexe 2W1G-L10.	79
Figure III 11	Représentation des différentes interactions établies dans les complexes 6GVF-L19 et 6GVF-L4.	81
Figure III 12	Représentation des différentes interactions établies dans les complexes 2W1G-L9, 2W1G-L20 et 2W1G-L19 après la simulation par la dynamique moléculaire.	84
Figure III 13	Représentation des différentes interactions établies dans les complexes, 2W1G-L21, 2W1G-L5 et 2W1G-L11 après la simulation par la dynamique moléculaire.	85
Figure III 14	Représentation des différentes interactions établies dans les complexes 2W1G-L10 et 2W1G-L16 après la simulation par la dynamique moléculaire.	86
Figure III 15	Evaluation de l'énergie potentielle des 8 complexes de l'enzyme 2W1G en fonction du temps	87
Figure III 16	Représentation des différentes interactions établies dans les complexes 6GVF-L4, 6GVF-L19 et 6GVF-L14 après la simulation par la dynamique.	89
Figure III 17	Evaluation de l'énergie potentielle des six complexes de l'enzyme 6DDQ en fonction du temps.	90
Figure III 18	Représentation des différentes interactions par le docking moléculaire de complexe 2W1G-L22 et 2W1G-L24.	99
Figure III 19	Représentation des différentes interactions établies de complexe 2W1G-L26.	100
Figure III 20	Représentation des différentes interactions établies dans les complexes : 2W1G-L28, 2W1G-L29.	100
Figure III 21	Représentation de différentes interactions établies dans les complexes 2W1G-L28, 2W1G-L26, 2W1G-L23 et 2W1G-L24 après la simulation par la dynamique moléculaire.	103
Figure III 22	Représentation des différentes interactions établies dans le complexe 2W1G-L22 après la simulation par la dynamique moléculaire.	104
Figure III 23	Evaluation de l'énergie potentielle des 6 complexes de l'enzyme 2W1G en fonction du temps.	105

Liste des abréviations

Chapitre. I

ADK : Adénocarcinome.

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

AJCC : American Joint Committee on Cancer.

APC : Adenomatous Polyposis Coli.

ARNi : Interférence par ARN.

ATP : Adénosine triphosphate.

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer.

CGHD : Cancer Gastrique Héritaire De Type Diffus.

EGD : Endoscopie Gastro-Duodénale.

EBV : Virus d'Epstein-Barr.

EUS : Échographie Endoscopique.

Evo : Evodiamine.

FIGC : Familial Intestinal Gastric Cancer.

GC : Cancer Gastrique.

GIST : Tumeurs stromales gastro-intestinales.

IARC : Agence Internationale de Recherche des Cancers.

IHC : Immunohistochimie.

MTC : Médecine Traditionnelle Chinoise.

mAbs : Anticorps Monoclonaux.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

OG : Œsophago-Gastrique.

PET : Tomographie par Émission de Positons.

PH : Homologie Pleckstrine.

PI3K : Phosphoinositide 3-kinases.

pTNM : Classification Pathologique TNM.

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire.

RTK : tyrosines kinases réceptrices.

STK : Sérine/Thréonine Kinases.

TNM : Tumeur-Node-Métastase.

cTNM : Classification Clinique TNM.

Chapitre II

ADME: Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion.

AM1: Austin Model 1.

CNDO: Complete Neglect of Differential Overlap.

DFT: La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité.

INDO: Intermediate Neglect of Differential Overlap.

MM: La Mécanique Moléculaire.

MNDO: Molecular Orbital Neglect of Differential Overlap.

NDDO: Neglect of Diatomic Differential Overlap.

PM3: Parameterized Model 3.

STO: Orbite de type Slater.

ZDO: Zero Differential Overlap.

Chapitre III

3D: 3-Dimensional.

CADD: Computer Aided Drug Design.

DM: Dynamique moléculaire.

GES: Gastroesophageal Sphincter.

MOE: Molecular Operating Environment.

NPA: the Nose-Poincare Andersen.

PDB: Protein Data Bank.

RMSD: Root-Mean-Square Deviation.

SAR: Relation Structure/Activité.

Introduction générale :

Le cancer gastrique est la tumeur maligne la plus fréquente du système gastro-intestinal à travers le monde. Chaque année, environ 934 000 nouveaux cas sont diagnostiqués, ce qui représente 8,6 % de tous les nouveaux cas de cancer. De plus, il entraîne environ 700 349 décès chaque année dans le monde [1]. En termes d'incidence, le cancer gastrique se classe au quatrième rang après les cancers du poumon, du sein et colorectal, ce qui en fait un problème de santé publique majeur. Il convient de souligner que les taux de mortalité liés au cancer gastrique varient considérablement selon les régions géographiques [2].

Effectivement, le développement des médicaments est une étape cruciale dans le domaine de la biochimie et de la médecine. Habituellement, les médicaments agissent en se liant à des récepteurs spécifiques ou à des enzymes, modulant ainsi leur activité ou en les inhibant. Cependant, l'efficacité seule ne suffit pas à faire d'un composé un médicament cliniquement utile. Il doit être facilement administrable aux patients, surtout sous forme de petits comprimés pris par voie orale. Cette voie d'administration est pratique et couramment utilisée car elle est non invasive et permet une absorption facile du médicament dans le système digestif. En effet, les médicaments doivent rester stables dans le corps pendant le temps nécessaire pour atteindre leur cible. Ils doivent également résister à la dégradation ou à l'élimination prématurée afin de maintenir une concentration thérapeutique efficace dans l'organisme.

Afin d'éviter les effets physiologiques indésirables, les médicaments ne doivent pas altérer les propriétés des biomolécules autres que leur cible. Ces exigences limitent considérablement le nombre de composés ayant le potentiel de devenir des médicaments cliniquement utiles [3-5].

Jusqu'à présent, le traitement du cancer est une thérapie complexe, que ce soit par l'utilisation de rayonnements radioactifs ou des médicaments, en raison des nombreux effets secondaires associés et du coût élevé des médicaments anticancéreux disponibles sur le marché. En revanche, le stade de métastases rend de nombreux cancers résistants aux traitements chimiothérapeutiques traditionnels [6].

Introduction Générale

La modélisation moléculaire est un outil puissant utilisé en bio-informatique pour comprendre la structure et la fonction des macromolécules et étudier les interactions moléculaires, ainsi que pour prédire les propriétés des molécules organiques. Son utilisation dans la recherche médicale est particulièrement importante pour améliorer notre compréhension des interactions moléculaires et faciliter le développement des nouveaux traitements [7-8]. Parmi les techniques utilisées en modélisation moléculaire, on trouve le docking, la dynamique moléculaire, le pharmacophore et l'étude des propriétés ADME. Ces méthodes sont largement utilisées dans les domaines de la biologie, de la pharmacie et de la médecine dont l'objectif est d'étudier les interactions entre les ligands et les cibles d'intérêt thérapeutique, ainsi que d'étudier les mécanismes impliqués par ces protéines. Ces calculs constituent des outils précieux pour comprendre et modéliser les interactions moléculaires et leur impact sur les processus biologiques et thérapeutiques [9].

Certaines études en laboratoire ont montré que l'évodiamine peut avoir des effets inhibiteurs sur la croissance de cellules cancéreuses. Par exemple, des recherches ont suggéré qu'elle peut induire l'apoptose (mort cellulaire programmée) dans les cellules du cancer du sein et du cancer colorectal, ainsi que dans le cancer gastrique. Il a été également suggéré que l'évodiamine pourrait avoir des effets inhibiteurs sur l'angiogenèse, le processus de formation de nouveaux vaisseaux sanguins nécessaires à la croissance des tumeurs.

Notre objectif de recherche consiste à analyser les interactions entre une série de 21 dérivés d'évodiamine récemment synthétisés et deux enzymes (2W1G/6GVF) en utilisant une combinaison de trois méthodes : le docking moléculaire, la dynamique moléculaire et les propriétés ADME. Parallèlement, nous prévoyons de mener des études bioisostériques afin d'améliorer la conception de nouvelles molécules plus efficaces et mieux adaptées aux cibles enzymatiques spécifiques.

Le travail réalisé dans ce mémoire est composé de trois chapitres :

Le premier chapitre présente une recherche bibliographique sur le cancer et les médicaments antiprolifératifs.

Le deuxième chapitre se concentre sur la description des méthodes de chimie computationnelle utilisées dans notre étude.

Enfin, le troisième chapitre regroupe les principaux résultats obtenus dans notre recherche, ainsi qu'une discussion approfondie de ces résultats.

Références :

- [1] Smyth E & Shah M. (2012). Gastric Cancers. *Nuclear Oncology*, 415–422.
- [2] Globocan 2018 <https://www.iarc.fr/infographics/globocan-2018-latest-global-cancer-data/>
- [3] Berg, J. M., Tymoczko, J. L., Stryer, L., Berg, J. M., Tymoczko, J. L., & Stryer, L. (2013). Erforschung der Proteine und Proteome. *Stryer Biochemie*, 66-109.
- [4] Ashburn TT, Thor KB. (2004). Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov.*;3(8):673-683.
- [5] Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, et al. (2010) How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov.*; 9 (3):203-214.
- [6] Hayot, C., Debeir, O., Van Ham, P., Van Damme, M., Kiss, R., & Decaestecker, C. (2006). Characterization of the activities of actin-affecting drugs on tumor cell migration. *Toxicology and applied pharmacology*, 211(1), 30-40.
- [7] Ittel, S. D., Johnson, L. K., & Brookhart, M. (2000). *Chem. Rev.*
- [8] Saugues, E. (2011), Synthèse de nouveaux inhibiteurs de kinases Pim et de modulateurs des protéines de la famille des Bcl-2, anticancéreux potentiels. Thèse de doctorat Université Blaise Pascal.
- [9] Kitchen D-B et al. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and application, *Nat.Rev.Drug.Discov*, 3:935-49.

CHAPITRE I
Le cancer et les médicaments
antiprolifératifs

Partie 1 : Généralités sur le cancer

I. Introduction :

Le cancer est un problème de santé majeur en Algérie, tout comme dans de nombreux pays à travers le monde. Le pays a connu une transformation sanitaire au cours des dernières décennies [1], ce qui a entraîné une augmentation constante du nombre de patients atteints de cancer. Cette augmentation est attribuée au développement socioéconomique rapide de l'Algérie, qui a entraîné des changements profonds dans les modes de vie de la population [1-2].

Selon les statistiques du ministère de la Santé, environ 47 050 nouveaux cas de cancer ont été enregistrés en Algérie en 2022. Le cancer du sein est le plus fréquent chez les femmes, suivi du cancer colorectal, tandis que chez les hommes, les cancers du poumon et de la prostate sont les plus courants. Ces chiffres mettent en évidence l'ampleur du problème et la nécessité de lutter contre cette maladie [3].

L'analyse des tendances passées en matière de cancer peut nous aider à prévoir les tendances futures et à évaluer les progrès réalisés dans la lutte contre la maladie. Cependant, il convient de noter que la cancérogenèse est un processus complexe et que notre compréhension de cette maladie a considérablement évolué au cours de la dernière décennie [4-7].

Bien que la recherche sur le cancer ait abouti à des avancées importantes et à des approches prometteuses, le cancer reste une maladie redoutée et est considéré comme un fléau moderne [8].

Selon l'OMS, le cancer est l'une des principales causes de décès dans le monde, responsable de près de 10 millions de décès en 2020, soit environ un décès sur six. Les types de cancer les plus mortels comprennent le cancer du poumon (1,80 million de décès), le cancer colorectal (916 000 décès), le cancer du foie (830 000 décès), le cancer de l'estomac (769 000 décès) et le cancer du sein (685 000 décès) [9].

Au niveau mondial, le cancer gastrique (cancer de l'estomac) est classé au 4^e rang des cancers les plus fréquents chez les hommes et au 7^e rang chez les femmes. Il est également responsable d'un nombre significatif de décès liés au cancer, occupant la 4^e place chez les hommes et la 5^e place chez les femmes [10].

Ces chiffres soulignent l'importance de la sensibilisation, de la prévention et de la recherche continue dans la lutte contre le cancer en Algérie et dans le monde entier. Des efforts

supplémentaires sont nécessaires pour améliorer les stratégies de dépistage précoce, les traitements et les soins aux patients atteints de cancer.

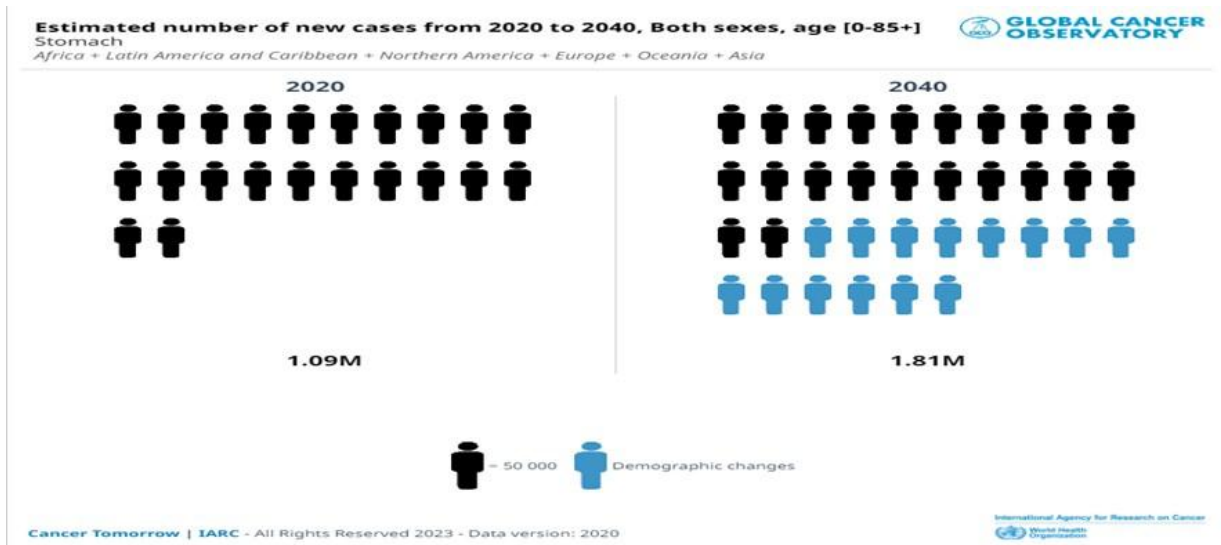


Figure. I.1 : Estimation du nombre de nouveaux cas de 2020 à 2040, les deux sexes, âge [0-85+] [11].

II. Définition d'un cancer :

Le cancer est un terme générique utilisé pour décrire un ensemble de maladies qui ont la capacité d'affecter n'importe quelle partie du corps. Il se caractérise par la prolifération incontrôlée et la propagation de cellules anormales [12].

Les organismes, qu'ils soient végétaux ou animaux, sont constitués de cellules minuscules. À l'intérieur de ces cellules, les gènes renferment l'information nécessaire à leur fonctionnement et déterminent un certain nombre de caractéristiques. Chaque cellule naît, se multiplie pour engendrer de nouvelles cellules, puis meurt. Les gènes, ainsi que toutes les informations qu'ils contiennent, sont transmis à ces nouvelles cellules. Il peut arriver que certains gènes présentent des anomalies.

Le cancer est une maladie qui survient lorsque le programme normal d'une cellule initialement saine est perturbé, la transformant ainsi. Cette cellule modifiée se multiplie et génère des cellules anormales qui se multiplient de manière anarchique et excessive. Avec le temps, ces cellules perturbées finissent par former une masse appelée tumeur maligne, autrement dit, un cancer [13]. Initialement, cette prolifération est locale, puis elle peut se propager aux tissus environnants, et éventuellement à distance, où les cellules anormales

peuvent former des métastases. La présence de métastases étendues est la principale cause de décès liés au cancer [14].

III. Les Etapes de la carcinogénèse

Dans le processus de carcinogénèse, il est possible de distinguer trois étapes principales : l'initiation, la promotion et la progression tumorale [15,16].

- L'initiation se produit lorsque des substances cancérigènes se lient à l'ADN. À ce stade, il peut ne pas y avoir d'effets néfastes si l'ADN est réparé ou si cette liaison conduit à la destruction de la cellule. Cependant, si des altérations irréversibles de l'ADN se produisent, la cellule devient "initiée". Bien qu'elle soit morphologiquement similaire aux cellules normales, la cellule initiée présente les altérations génétiques nécessaires à sa transformation.
- La promotion intervient lorsque des substances promotrices stimulent la prolifération des cellules initiées. Cette étape peut impliquer des gènes spécifiques ou inhiber les processus naturels de réparation de l'ADN.
- La progression tumorale, contrairement à l'étape d'initiation, est une phase relativement longue qui peut durer plusieurs années chez l'homme. Elle est caractérisée, dans un premier temps, par l'expansion clonale de la cellule initiée. La cellule transformée se développe et prolifère en formant un groupe de cellules transformées identiques.

Au cours de cette troisième étape, la cellule acquiert les caractéristiques d'une cellule cancéreuse. Elle se multiplie de manière anarchique, perdant partiellement son caractère différencié lié au tissu d'origine [17]. Cette prolifération se produit d'abord localement, puis peut se propager à d'autres parties du corps par le biais de la circulation sanguine et lymphatique, conduisant à la formation de métastases.

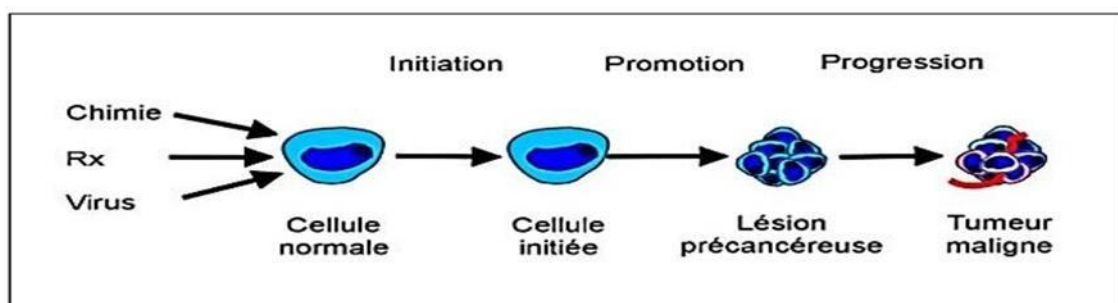


Figure. I.2: Les Principales étapes de cancérogénèse [18].

IV. Cancer Gastrique :

L'estomac est un organe qui présente une forme de sac recouvert d'une muqueuse, situé à l'intérieur d'un sac musculaire extensible [19]. Chez les adultes, il a une capacité moyenne d'environ 1,5 litre. Sa forme ressemble approximativement à un "J". Il constitue la partie la plus large du tube digestif et se trouve relié à l'œsophage par un point de contact appelé jonction œsophago-gastrique (OG). La partie inférieure de l'estomac est attachée à la première partie de l'intestin grêle, le duodénum. L'estomac est principalement situé dans la région hypochondriale gauche, sous la partie inférieure de la cage thoracique. Cependant, les parties inférieure et distale de l'estomac se trouvent dans les régions épigastriques et ombilicale supérieure de l'abdomen [20].

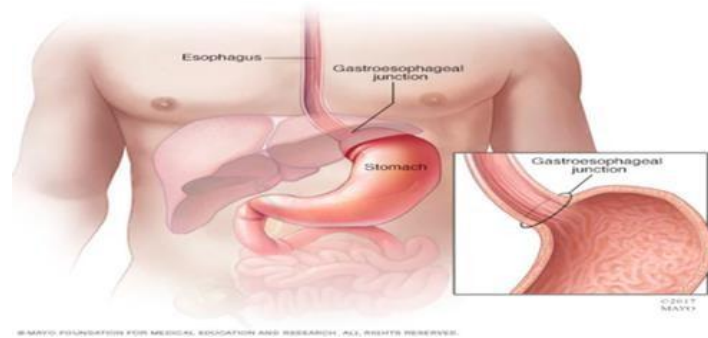


Figure.I.3: Jonction gastro-oesophagienne et estomac [21].

L'estomac, l'un des organes de l'appareil digestif, est susceptible de présenter diverses malformations et affections telles que des inflammations (gastrite), des ulcères, des cancers et des tumeurs. Le cancer de l'estomac, parfois appelé cancer gastrique, est un problème de santé publique en raison de sa fréquence et de sa gravité [22]. Il se développe à partir des cellules de l'estomac, et la plupart des cas de cancer de l'estomac se forment dans les parties inférieures et centrales de cet organe.

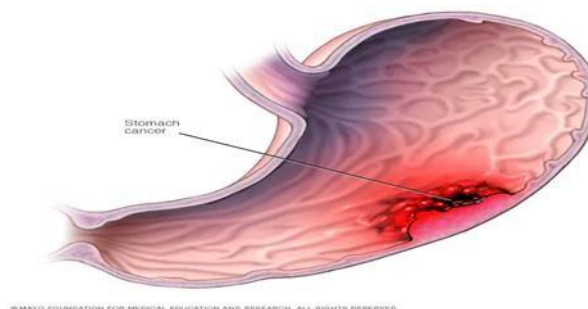


Figure. I.4: Cancer de l'estomac [21].

Les cellules de l'estomac peuvent subir des changements qui altèrent leur mode de croissance et leur comportement, conduisant à des anomalies. Ces changements peuvent provoquer la formation de tumeurs non cancéreuses, telles que des polypes gastriques. De plus, ces changements peuvent également entraîner des états précancéreux.

Le cancer gastrique se développe lorsque les cellules qui tapissent l'estomac se multiplient de manière incontrôlée, formant des tumeurs qui peuvent envahir les tissus normaux et se propager à d'autres parties du corps. Les tumeurs cancéreuses sont également appelées tumeurs malignes ou envahissantes. Les cancers gastriques sont généralement classés en fonction du type de cellules dont ils sont issus. Environ 90 à 95 % des cancers gastriques sont des adénocarcinomes, qui se forment à partir de la muqueuse de l'estomac. D'autres types de cancers peuvent également se développer dans l'estomac, tels que les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), les lymphomes et les tumeurs carcinoïdes, parmi d'autres [23-24].

Le cancer gastrique est une tumeur maligne caractérisée par un pronostic défavorable et une agressivité élevée, avec un taux de survie globale à cinq ans rarement supérieur à 20 % [25-26].

En Algérie, chez les hommes, le CG occupe le cinquième rang parmi les cancers (5,5 %), après les cancers du poumon (18,0 %), du côlon-rectum (9,6 %), de la vessie (9,1 %) et de la prostate (6,5 %). Il se classe également au deuxième rang des cancers digestifs après le cancer colorectal. Chez les femmes, le cancer gastrique occupe le neuvième rang parmi les cancers (2,4 %), après le cancer du sein (36,4 %), du côlon-rectum (8,5 %), du col utérin (6,0 %), de la thyroïde (6,0 %), de la vésicule biliaire (4,4 %), des poumons (3,6 %), des lymphomes non hodgkiniens (3,3 %) et des leucémies (3,2 %). Il se classe également au troisième rang des cancers digestifs après le côlon-rectum et la vésicule biliaire [27].

IV. 1. Types de cancer gastrique :

Il existe différents types de cancer gastrique, qui se distinguent par les types de cellules affectées et leurs caractéristiques spécifiques. Voici quelques exemples :

Les adénocarcinomes gastriques : sont des tumeurs malignes qui se forment dans la muqueuse de l'estomac. Ils constituent environ 95 % des cas de cancer de l'estomac et sont fréquemment diagnostiqués à un stade avancé [28].

Les lymphomes gastriques : sont le type le plus fréquent de lymphomes qui se développent dans le tissu lymphatique de la muqueuse de l'estomac, c'est-à-dire le revêtement interne de l'estomac.



Figure. I.5 : Lymphome gastrique [29].

Les tumeurs stromales gastro-intestinales : également appelées GIST (gastro-intestinal stromal tumor), sont les tumeurs mésoenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif, représentant environ 1 à 3 % des cancers digestifs [30]. Bien qu'elles soient considérées comme globalement rares, elles peuvent survenir sur n'importe quel segment du tube digestif. Les GIST se développent à partir du tissu conjonctif qui soutient les cellules.

La majorité des GIST se forment dans l'estomac (environ 60 %), suivis de l'intestin grêle (environ 30 %) et plus rarement dans d'autres parties du tube digestif [31-32].

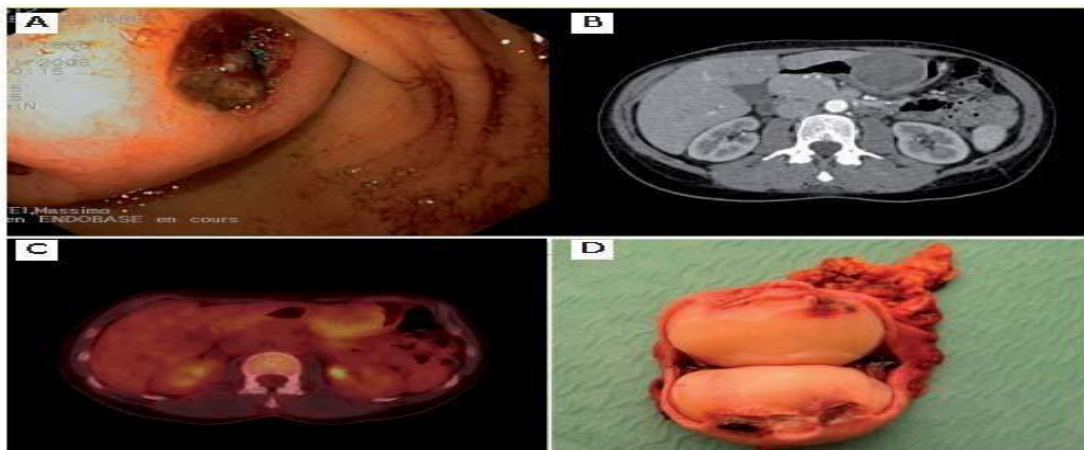


Figure. I.6 : Aspects macroscopique et radiologique des GIST [33].

- A. Apparence endoscopique d'une GIST gastrique.
- B. Image scannographique typique d'une GIST gastrique.
- C. Imagerie PET-scan typique d'une GIST gastrique.

IV. 2. Facteurs de risque :

Les facteurs de risque du cancer de l'estomac sont les suivants :

IV. 2.1. Facteurs génétiques :

Les facteurs génétiques jouent un rôle dans le développement du cancer gastrique. On distingue généralement deux types de syndromes de cancer gastrique : les formes syndromiques et les formes non syndromiques.

- ✓ **Les formes héréditaires "syndromiques"** sont associées à un risque accru de cancer gastrique, bien que ce risque ne soit pas prédominant. Parmi ces syndromes, on retrouve le syndrome de Lynch, les polyposes digestives, la polypose adénomateuse familiale associée à APC, le syndrome de Peutz-Jeghers et la polypose juvénile.
- ✓ **Les formes héréditaires "non-syndromiques"** correspondent à des affections héréditaires qui confèrent un risque élevé de cancer gastrique. Parmi celles-ci, on trouve le cancer gastrique héréditaire de type intestinal (FIGC, familial intestinal gastric cancer), le cancer gastrique héréditaire de type diffus (CGHD) et le cancer gastrique familial associé à une mutation du gène cadhérine 1 (CDH1).

Le risque de cancer gastrique chez les personnes ayant des antécédents familiaux est environ trois fois plus élevé que chez celles sans antécédent familial. Il a été observé que les facteurs environnementaux, plus que les altérations génétiques, peuvent influencer le développement du cancer gastrique familial dans les pays où l'incidence de la maladie est élevée [34-38].

IV. 2.2. Les facteurs environnementaux :

a. Facteurs alimentaires :

Les variations de l'incidence du cancer de l'estomac d'un pays à l'autre peuvent être expliquées par la présence de facteurs carcinogènes dans l'environnement. Parmi ces facteurs, l'alimentation joue un rôle causal dans le développement du cancer gastrique.

Certains nutriments peuvent agir directement comme des agents cancérigènes, tels que les nitrosamines présentes dans les aliments riches en sel et les aliments fumés, qui semblent augmenter le risque de cancer gastrique [39-40]. D'autres nutriments peuvent agir indirectement en altérant la dynamique cellulaire de la muqueuse gastrique [41-42]. De plus, des carences nutritionnelles, notamment en vitamine A et en manganèse, ainsi qu'une faible

consommation de fruits et légumes, peuvent contribuer au développement du cancer gastrique.

En Algérie, certains aliments traditionnellement conservés, tels que la "harissa", les fruits et légumes marinés, la viande ou la graisse séchée et salée, et le beurre rance, sont consommés en grande quantité. Selon le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) de l'OMS, ces aliments ont été identifiés comme des facteurs de risque communs pour le cancer gastrique [43]. La réduction de l'incidence du cancer de l'estomac peut être attribuée à une diminution de la consommation de ces aliments et à une tendance à adopter un régime alimentaire riche en fruits et légumes.

b. Le tabac et alcool :

Le tabac est classé comme un carcinogène de groupe 1 pour le cancer gastrique par l'Agence internationale de recherche sur le cancer (IARC). L'alcool, quant à lui, est un irritant gastrique et un facteur de risque majeur pour le cancer [13].

Les fumeurs ont un risque accru de développer un cancer gastrique d'environ 80 % par rapport aux non-fumeurs [40,44].

c. L'infection à Helicobacter pylori :

L'infection à Helicobacter pylori est classée comme un carcinogène de classe I par l'OMS depuis 1994, comme il y a forte association épidémiologique solide entre cette infection et le développement du cancer gastrique [45]. Environ 60 % de tous les cas de cancer gastrique sont associés à la colonisation par H. pylori [46].

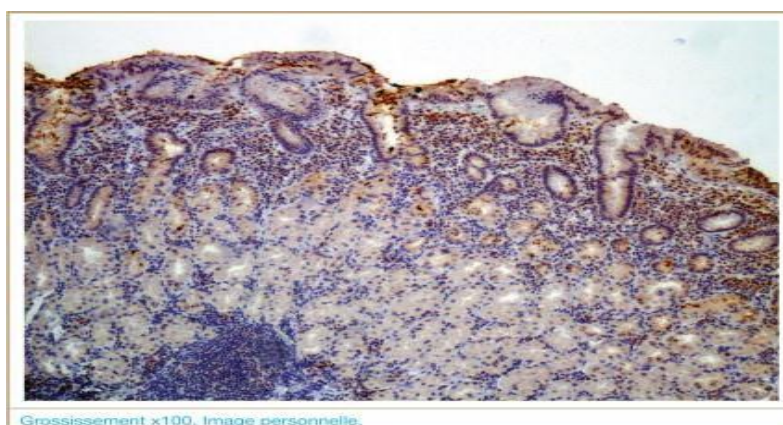


Figure. I.7: infection Helicobacter pylori visible à la surface des cellules gastrique [47].

d. Virus d'Epstein-Barr (EBV) :

Le virus Epstein-Barr (EBV) constitue un facteur de risque important pour le CG. L'infection par l'EBV est répandue chez les humains et est considérée comme un agent pathogène oncogène de classe 1 selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Environ 8 à 10 % des cas de cancer de l'estomac sont associés à l'EBV, ce qui en fait la troisième cause de décès par cancer dans le monde.

Selon les données de mortalité mondiale de 2010, on estime qu'il y a eu environ 69 081 décès par an dus aux carcinomes gastriques liés à l'EBV [48-49].

IV. 2.3. Autres Facteurs étiologiques

- ✓ Gastrite chronique atrophique.
- ✓ Ulcère gastrique chronique.
- ✓ Maladie de Biermer (anémie pernicieuse).
- ✓ Gastrite hypertrophique de Ménétrier (maladie de Ménétrier).
- ✓ Polypes adénomateux, qui présentent un risque significativement élevé de se transformer en cancer gastrique.

IV. 3. Classification et stades du cancer gastrique :

La classification et la stadification du cancer gastrique présentent une grande diversité du point de vue morphologique. La variété des caractéristiques histopathologiques a conduit à l'émergence de nombreuses classifications descriptives et pronostiques, basées sur différents critères tels que le profil histologique, le degré de différenciation, le mode de croissance et l'origine histologique. Pour mieux comprendre les caractéristiques du cancer de l'estomac, il est essentiel de se familiariser avec la classification histologique du CG [50-51].

IV. 3.1. Classification de l'OMS:

La classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) est considérée comme la plus complète parmi tous les systèmes de classification histopathologique du cancer gastrique. Elle englobe non seulement les adénocarcinomes, mais également certaines formes plus rares de ce cancer.

La classification de l'OMS divise le cancer de l'estomac en quatre principaux types histologiques, qui sont utilisés dans les laboratoires de pathologie anatomique et dans les études portant sur les caractéristiques histopathologiques du CG [52].

- ❖ **Adénocarcinome tubulaire** : type le plus courant de CG précoce. Il s'agit d'un type d'adénocarcinome où les cellules cancéreuses forment des structures tubulaires bien différenciées. Ce type est souvent associé à un meilleur pronostic que d'autres types plus agressifs.
- ❖ **ADK papillaire** : L'adénocarcinome papillaire est caractérisé par la formation de structures papillaires, c'est-à-dire des excroissances en forme de doigt. Les cellules cancéreuses forment des papilles qui sont visibles au microscope.
- ❖ **ADK mucineux** : Aussi connu sous le nom d'adénocarcinome à cellules en anneau de signet, ce type de cancer de l'estomac se caractérise par la présence de cellules cancéreuses remplies de mucine. Ces cellules en anneau de signet ont un noyau déplacé vers le bord de la cellule en raison de l'accumulation de mucine.
- ❖ **ADK à cellules indépendantes** : C'est un type d'adénocarcinome peu commun où les cellules cancéreuses ne forment pas de structures glandulaires spécifiques. Au lieu de cela, elles se présentent sous forme de cellules individuelles dispersées.

IV. 3.2. Classification de Lauren :

Selon la classification de Lauren, les carcinomes gastriques sont séparés en trois principaux types histologiques :

- ❖ **Type intestinal** : Ce type de cancer gastrique est caractérisé par la formation de structures glandulaires ressemblant à celles de l'intestin. Les cellules tumorales présentent une différenciation glandulaire et sont organisées en structures bien délimitées. Ce type est souvent associé à des facteurs de risque tels que l'infection par la bactérie *Helicobacter pylori* et l'ingestion d'aliments salés ou fumés. Il est plus fréquent chez les personnes plus âgées et est généralement associé à un meilleur pronostic que les autres types [53].

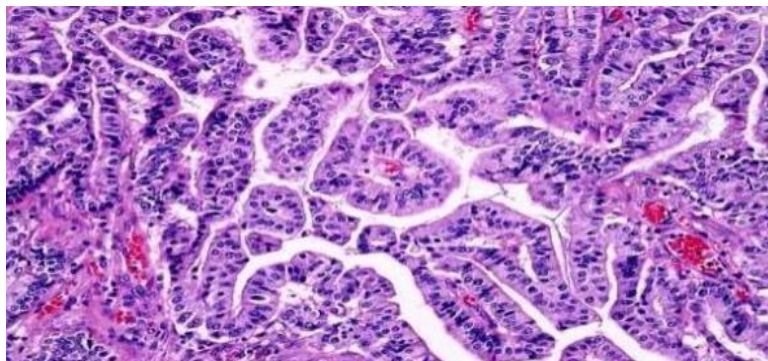


Figure. I.8: Adénocarcinome de type intestinal [54].

- ❖ **Le type diffus :** Ce type de cancer gastrique se caractérise par l'infiltration diffuse des cellules cancéreuses dans la paroi de l'estomac. Les cellules tumorales sont souvent mal différenciées et ne forment pas de structures glandulaires distinctes. Elles ont tendance à se propager plus rapidement et à envahir les tissus environnants de manière diffuse. Elle se développe dans la partie supérieure de l'estomac. L'examen au microscope révéla la présence de cellules séparées appelées bague à chaton. (Figure.I.9) Le type diffus est plus fréquent chez les personnes plus jeunes et présente généralement un pronostic moins favorable que le type intestinal [53,55].

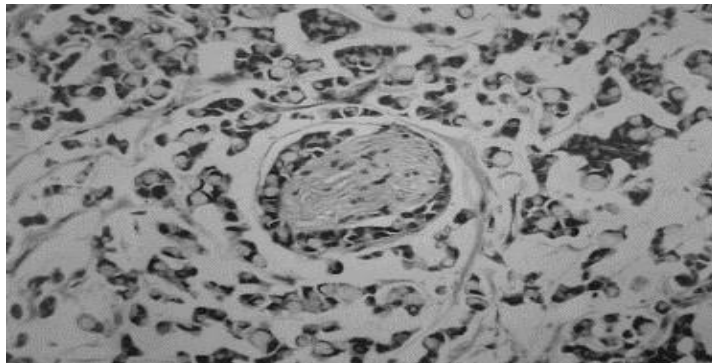


Figure. I.9: l'aspect en bague à chaton au sein d'un stroma mucoïde [56].

- ❖ **La forme mixte :** Comme son nom l'indique, la forme mixte est une combinaison des caractéristiques du type intestinal et du type diffus.

Cette classification constitue une approche de classification simple et robuste, a été largement acceptée et utilisée.

IV. 3.3. Classification tumeur-node-métastase (TNM) :

Le système TNM de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) est la norme mondiale acceptée pour la classification des tumeurs. Il se base sur la propagation locale, régionale (ganglionnaire) et métastatique de la tumeur [57]. Ce système est divisé en deux parties : le stade clinique de prétraitement (TNM ou cTNM, où "c" signifie étage clinique) et le stade anatomique post-chirurgical (pTNM, où "p" représente la pathologie). Le pTNM est plus précis que le cTNM pour l'estimation prédictive.

Cette classification détermine le stade de la tumeur en se basant sur des informations telles que la tumeur primitive et la profondeur de l'invasion tumorale à travers la paroi gastrique (T), l'atteinte des ganglions lymphatiques entourant l'estomac (N) et la présence de métastases à distance (M) [58]. (Tableau I.1).

Tableau I.1. Classification TNM des cancers de l'estomac [59].

Tumeur primitive (T)
➤ TX : tumeur primaire ne peut pas être évaluée.
➤ T0 : pas de signe de tumeur primitive.
➤ Tis : tumeur intra-épithéliale sans invasion de la lamina propria, dysplasie de haut grade.
➤ T1 : limitée à la muqueuse ou à la sous-muqueuse (cancer superficiel). ✓ T1a : envahissant la lamina propria ou la musculaire muqueuse. ✓ T1b : envahissant la sous muqueuse.
➤ T2 : tumeur envahit la musculature propria ou la sous-séreuse. ✓ T2a : tumeur envahit la musculature propria. ✓ T2b : tumeur envahit la sous-séreuse.
➤ T3 : tumeur envahissant la sous séreuse (y compris ligament gastro-colique ou gastro-hépatique ou grand épiploon) sans envahir les structures adjacentes.
➤ T4 : Tumeur envahissant la séreuse ou les organes adjacents. ✓ T4a : envahissant la séreuse (péritoine viscéral). ✓ T4b : envahissant un organe ou une structure de voisinage.
Ganglions lymphatiques régionaux (N)
➤ Nx : non évaluables.
➤ N0 : Pas de métastase ganglionnaire.
➤ N1 : Envahissement 1 à 2 ganglions régionaux.
➤ N2 : Envahissement de 3 à 6 ganglions régionaux.
➤ N3 : Envahissement 7 ou plus ganglions régionaux. ✓ N3a : 7 à 15 ganglions régionaux. ✓ N3b : 16 ou plus ganglions régionaux.
Métastases (M)
➤ MX : présence de métastase à distance ne peut pas être évaluée.
➤ M0 : pas de métastase à distance.
➤ M1 : métastase à distance.

IV. 3. 4. Classification de BORMANN :

Elle distingue 4 types de cancers macroscopiques [60]

- Type 1 : Végétant.
- Type 2 : Ulcéro-bourgeonnant.
- Type 3 : Ulcéré.
- Type 4 : Infiltrant diffus.

IV. 4. Stades du cancer gastrique :

Le cancer gastrique est classé en différents stades en fonction de plusieurs critères tels que la taille de la tumeur, la profondeur de son invasion, l'implication des ganglions lymphatiques et la présence de métastases à distance. La stadification joue un rôle crucial dans la détermination du pronostic et dans le choix des options thérapeutiques. Elle permet d'évaluer l'étendue de la maladie et d'adapter les approches de traitement en conséquence.

Tableau.I.2 : La Stadification des cancers gastriques basés sur la classification TNM [59].

Stade du cancer	T	N	M
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T1 / T2	N1 / N0	M0 / M0
Stade IIA	T2	N1	M0
Stade IIB	T4a / T3	No / N1	M0 / M0
Stade IIIA	T3 / T2 / T4a	N2 / N3 / N1	M0 / M0/ M0
Stade IIIB	T3 / T4b / T4a	N3 / N0-N1 / N2	M0 / M0 /M0
Stade IIIC	T4a / T4b	N3 / N2-N3	M0 / M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

IV. 5. Anatomopathologie du cancer gastrique :

L'anatomopathologie joue un rôle important dans la prise en charge du cancer gastrique, à la fois sur le plan diagnostique en examinant les échantillons de biopsie et sur le plan pronostique en déterminant l'étendue de la propagation tumorale à partir des échantillons chirurgicaux. Ces informations histopathologiques sont essentielles pour déterminer le type spécifique de cancer gastrique et pour guider les décisions thérapeutiques.

a) Macroscopie :

La macroscopie du cancer gastrique se réfère à l'examen visuel des caractéristiques macroscopiques de la tumeur à l'œil nu ou à l'aide d'une loupe. Elle permet d'observer la taille, la forme, la localisation et l'extension de la tumeur dans l'estomac.

L'apparition du cancer gastrique peut être divisée par [61,62] :

- **Formes précoces** : Les formes précoces de cancer gastrique se caractérisent généralement par de petites lésions ou tumeurs localisées dans la muqueuse gastrique. Elles peuvent apparaître sous la forme de polypes, d'ulcères superficiels ou de zones épaissies de la muqueuse. Ces lésions précoces sont souvent difficiles à détecter à l'œil nu, et leur identification précise nécessite souvent des techniques d'imagerie spéciales ou une biopsie.
- **Formes avancées** : Les formes avancées de cancer gastrique sont associées à des tumeurs de plus grande taille et à une extension plus importante dans les couches de la paroi gastrique. À ce stade, la tumeur peut présenter des ulcérations, des nodules, une infiltration dans les tissus adjacents, des modifications de la couleur et de la consistance. L'implication des ganglions lymphatiques régionaux est également évaluée lors de l'examen macroscopique. peut être divisée en quatre types, (Figure. I.10).

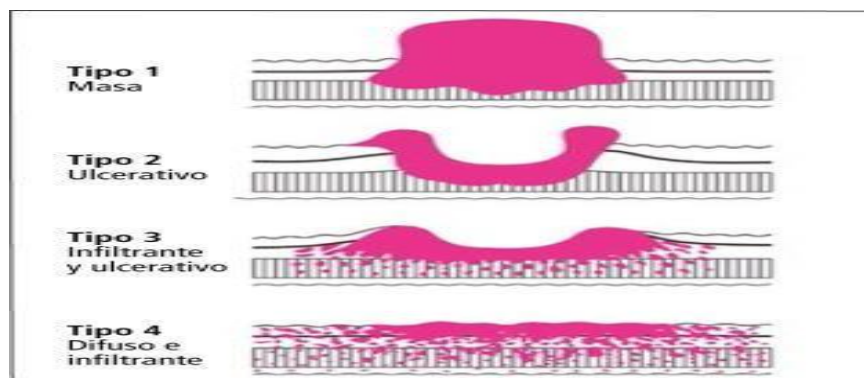


Figure. I.10: Différents types macroscopiques [63]

- Forme polyploïde (type I) : Ce type de cancer gastrique se caractérise par la présence de polypes ou d'excroissances sur la surface de la muqueuse gastrique. Elle peut être observée lors de l'examen macroscopique.
- Forme ulcéro-bourgeonnante (type II) : Cette forme se caractérise par des ulcérations et des bourgeonnements sur la surface de la tumeur gastrique. L'examen macroscopique révèle des zones d'ulcération ou de nécrose tissulaire.

- **Forme ulcérée (type III) :** Dans ce type de cancer gastrique, une ulcération distincte est présente sur la muqueuse gastrique. L'examen macroscopique met en évidence une plaie ouverte ou une lésion ulcérée clairement identifiable.
- **Forme infiltrante diffuse (type IV) :** Cette forme indique une croissance tumorale envahissante et diffuse dans les tissus gastriques environnants. Lors de l'examen macroscopique, la tumeur peut s'étendre de manière étendue dans la paroi gastrique et il peut être difficile de distinguer clairement les limites de la tumeur par rapport aux tissus voisins. La forme la plus typique du type IV est la limite plastique (Figure. I.11).



Figure. I.11 : Aspect de la limite plastique [64].

- **La forme mixte :** est une combinaison de caractéristiques ulcéro-bourgeonnantes et infiltrantes. Elle se présente sous la forme d'un ulcère avec un socle infiltré, des bords irréguliers et un fond bourgeonnant, créant un aspect en forme de lobe d'oreille.



Figure. I.12 : Aspect endoscopique d'une tumeur ulcéro-bourgeonnante [65].

b) Microscopie :

La microscopie est une étape clé de l'anatomopathologie du cancer gastrique. Elle implique l'examen histologique des échantillons de tissus prélevés lors d'une biopsie ou d'une intervention chirurgicale. Les échantillons sont fixés, coupés en fines tranches (sections) et colorés pour faciliter l'observation des cellules.

Différents types de cancer gastrique peuvent être identifiés par la microscopie, tels que le carcinome gastrique (adénocarcinome), le lymphome gastrique, le carcinome épidermoïde et d'autres types plus rares. L'examen microscopique permet également d'évaluer le degré de différenciation des cellules tumorales, l'invasion des tissus adjacents, l'envahissement des vaisseaux sanguins ou lymphatiques et la présence de métastases [61,66].

IV. 6. Diagnostic :

IV. 6.1. Signes et symptômes :

Le cancer de l'estomac présente souvent peu de symptômes, ce qui rend le diagnostic précoce encore plus difficile. Les symptômes les plus courants comprennent des douleurs abdominales, une perte d'appétit et de poids involontaire, des vomissements, une anémie, une anorexie, une dyspepsie, des douleurs similaires à celles d'un ulcère et un œdème des membres inférieurs. Ces symptômes sont rapportés dans les études médicales [67-68].

IV. 6.2. Stratégie diagnostique :

Le diagnostic du cancer gastrique peut être complexe car les symptômes peuvent se confondre avec ceux d'autres affections gastro-intestinales. Les tests de dépistage fréquemment utilisés comprennent :

a. Examen Endoscopie avec biopsies :

L'endoscopie est un examen essentiel dans le diagnostic des cancers gastriques, permettant d'établir un diagnostic chez 90 % des patients [68]. Il permet d'évaluer la taille, la localisation et l'étendue de la tumeur. Il existe deux types d'endoscopie utilisés :

- L'endoscopie gastro-duodénale (EGD) est considérée comme la procédure de choix pour diagnostiquer le cancer gastrique [69].
- L'échographie endoscopique (EUS) joue un rôle crucial dans la détermination du pronostic et l'orientation de la stratégie thérapeutique. Les résultats de cette évaluation guident les décisions médicales. La réalisation de biopsies est essentielle pour poser le diagnostic [70].

b. Examen radiographique gastro-intestinal :

L'examen radiographique gastro-intestinal permet d'explorer la surface interne du système digestif supérieur, comprenant l'œsophage, l'estomac et le duodénum. Il permet une visualisation détaillée de la muqueuse afin de détecter d'éventuelles lésions. Il peut également révéler une réduction de la distensibilité de l'estomac, qui peut être le seul signe de la présence d'un carcinome [71]. Cependant, cette technique peut ne pas permettre de différencier un ulcère bénin d'un ulcère malin. L'examen radiologique consiste à introduire un endoscope, un instrument optique fin et souple, dans l'estomac par la bouche ou par le nez du patient.

Selon les besoins spécifiques de chaque cas, plusieurs examens complémentaires peuvent être réalisés, tels que le scanner thoraco-abdomino-pelvien (tomodensitométrie) et l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) [58].

IV.7. Traitements du cancer de l'estomac :

Le pronostic du cancer gastrique est mauvais et les chances de survie à cinq ans sont faibles. Il existe plusieurs types de traitement. Selon l'emplacement, la taille, le type, et du stade de la tumeur et des désirs du patient (certains refusent un traitement agressif).

La chirurgie est généralement le traitement privilégié pour les stades précoces du cancer gastrique. La chimiothérapie et la radiothérapie peuvent également être utilisées pour traiter le cancer gastrique, en particulier dans les stades avancés. Ces traitements peuvent aider à réduire la taille de la tumeur avant la chirurgie ou à éliminer les cellules cancéreuses résiduelles après l'opération. Cependant, les résultats ne sont pas très encourageants, avec des taux de survie à cinq ans atteignant seulement 13 % et une durée de survie moyenne de 9,2 mois.

IV.7.1. Traitement chirurgical:

La chirurgie est souvent le traitement de choix pour les stades précoces du cancer gastrique [72]. Possible que dans 50 % des cas avec un taux de survie de 23 % à 5 ans et une moyenne de survie de 15 mois.

Le choix de l'intervention chirurgicale chez les patients atteints d'un CG réalisée selon trois modalités :

Une résection par endoscopie : lorsque la tumeur est très petite.

La gastrectomie subtotale : lorsque la tumeur est moins superficielle et située dans la partie inférieure de l'estomac. Retrait chirurgical de la partie de l'estomac contenant la tumeur, tout en préservant le reste de l'estomac.

La gastrectomie totale : généralement réalisée lorsque le cancer est étendu ou situé dans la partie supérieure de l'estomac. Dans ce cas, l'estomac est retiré entièrement. L'extrémité de l'œsophage est alors raccordée à l'intestin : cette reconstruction est appelée anastomose œso-jéjunale [58].

IV. 7.2. Chimiothérapie :

La chimiothérapie est un traitement utilisant des substances chimiques dont le but est de détruire les cellules cancéreuses ou d'empêcher leur multiplication. Elle est administrée par le biais de séances comprenant un ou plusieurs jours de traitement conformément au protocole, suivies d'une période de repos permettant aux cellules normales de se régénérer [73]. Certains médicaments de chimiothérapie peuvent être pris par voie orale, tandis que d'autres sont administrés par voie intraveineuse.

Les médicaments les plus fréquemment utilisés, seuls ou en combinaison, pour traiter le cancer de l'estomac comprennent le fluorouracil, le cisplatine, la mitomycine C, la capécitabine (Xeloda), le carboplatine, l'oxaliplatine, l'épirubicine, le paclitaxel et l'adriamycine [74].

IV. 7.3. Radiothérapie :

La radiothérapie est un traitement médical qui consiste à appliquer des rayonnements sur une zone spécifique du corps afin de détruire les cellules cancéreuses et d'endommager l'ADN des cellules tumorales ciblées [73]. Cela permet d'empêcher la multiplication des cellules cancéreuses. Il a été constaté que la radiothérapie externe seule n'augmente pas le taux de survie des patients lorsqu'elle est administrée sans chimiothérapie avant, pendant ou après la chirurgie.

IV. 7.4. Radio chimiothérapie :

Dans la plupart des cas, la radiothérapie est administrée en association avec la chimiothérapie, formant ainsi un traitement combiné connu sous le nom de radio-chimiothérapie [73]. Ces deux traitements sont généralement administrés simultanément dans le but de réduire la taille de la tumeur avant une intervention chirurgicale ou d'éliminer les cellules cancéreuses restantes après celle-ci. L'objectif principal est de minimiser le risque de métastase et d'améliorer la survie globale des patients [75].

Cependant, il convient de noter que la radiothérapie et la chimiothérapie peuvent également endommager des cellules saines, ce qui entraîne des effets secondaires indésirables. C'est pourquoi la recherche se concentre actuellement sur l'exploration des bases génétiques et cellulaires des cancers, dans le but de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de la maladie et d'identifier de nouvelles thérapies plus efficaces [76].

V. Généralités sur l'enzyme kinases

V. 1. Définition :

Les protéines kinases sont des enzymes qui jouent un rôle crucial dans les voies de signalisation cellulaire. Ils sont responsables du transfert des groupes de phosphates de l'ATP vers des résidus d'acides aminés spécifiques sur les protéines cibles, ce qui entraîne des changements dans l'activité et la fonction des protéines [77].

Le génome des mammifères peut coder jusqu'à mille kinases de protéines différentes. La dysrégulation de l'activité de la protéine kinase a été impliquée dans un large éventail de maladies, y compris le cancer [78].

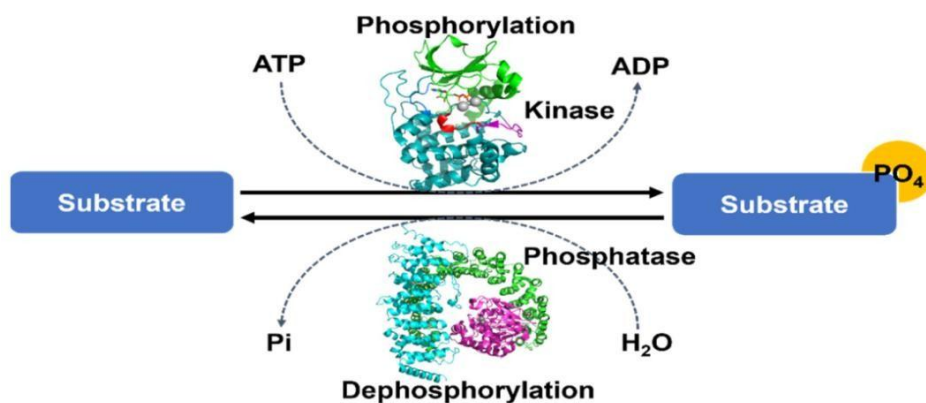


Figure. I.13 Le mécanisme global de la phosphorylation des protéines régulée par les protéines kinases et la protéine phosphatase. [79].

V.2. Types de protéines kinases :

Comprendre les différentes classes de protéines kinases est essentiel pour développer des traitements efficaces contre ces maladies.

sérine/thréonine kinases (STK) sont un groupe d'enzymes qui catalysent le transfert des groupes phosphate de l'ATP aux résidus sérine ou thréonine sur des substrates protéiques. Les STK sont classés selon plusieurs familles en fonction de leurs caractéristiques, et jouent un rôle important dans divers processus cellulaires, notamment la croissance et la division cellulaires [80].

Tyrosines kinases, qui phosphorylent les résidus tyrosine. Il existe deux types de tyrosines kinases: les tyrosines kinases réceptrices (RTK) et les tyrosines kinases non réceptrices. Les RTK sont situés à la surface de la cellule et se lient à des ligands spécifiques, tandis que les tyrosines kinases non réceptrices se trouvent à l'intérieur de la cellule et sont activées par d'autres molécules de signalisation. La tyrosine kinase joue un rôle essentiel dans de nombreux processus cellulaires tels que la croissance cellulaire, la différenciation et le métabolisme. Les RTK activent de nombreuses autres protéines de signalisation qui sont impliquées dans le processus de prolifération cellulaire, et contribuent également au processus oncogène [81,82].

VI. phosphoinositide 3-kinase alpha PI3K α :

VI. 1. Génialité sur Phosphoinositide 3-kinases (PI3Ks) :

La phosphoinositide 3-kinase (PI3K) est une famille de kinases lipidiques qui exerce un rôle essentiel dans divers processus cellulaires, notamment la croissance, la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire, ce qui a un impact significatif sur environ 50 % des tumeurs malignes [83]. Lorsqu'activées, les PI3K phosphorylent le lipide de signalisation PIP2 en PIP3 [84]. Les molécules de PIP3 recrutent des protéines dotées de domaines d'homologie pleckstrine (PH) se liant au PIP3, telles que l'enzyme Akt, dans la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR, localisée à la membrane plasmique.

La voie de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K) est généralement activée par les récepteurs tyrosine kinases (RTK), ainsi que par des anticorps monoclonaux.

VI. 1. 1. Les différentes classes de PI3K :

La famille des enzymes PI3K est divisée en trois classes en fonction de leur structure et de leur fonction.

Les PI3K de classe I et II agissent en phosphorylant le phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate pour produire du phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate. En revanche, les PI3K de classe III agissent en phosphorylant uniquement le phosphatidylinositol pour générer du phosphatidylinositol 3-phosphate. Il existe également une quatrième classe d'enzymes liées à PI3K, comprenant les enzymes impliquées dans la transduction du signal et la réponse aux dommages de l'ADN.

Les PI3K de classe I sont les plus étudiés et se composent de quatre isoformes (α , β , γ et δ). Ces isoformes se distinguent par leur distribution tissulaire et leurs mécanismes de régulation.

VI. 2. La PI3K α de classe I dans les pathologies cancéreuses

Le PI3K α est une enzyme appartenant à la classe I de la famille PI3K, qui joue un rôle essentiel dans la régulation de la signalisation intracellulaire. Elle convertit le phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP₂) en phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate (PIP₃). Cette enzyme est impliquée dans de nombreux processus biologiques tels que la prolifération, la survie et la croissance cellulaire. Des études ont démontré que son activation est un indicateur prometteur de métastase dans le cancer gastrique [85]. Les mutations gain de fonction dans le gène PIK3CA, qui code pour cette enzyme, sont fréquemment observées dans les cancers solides chez l'homme [86]. En outre, la PI3K α est activée par de nombreux oncogènes indépendamment des mutations, et les mutations de perte de fonction de la phosphatase PTEN entraînent une suractivation de la voie mTORC1.

Dans les cellules cancéreuses de l'estomac, l'enzyme PI3K α est souvent activée de manière anormale, ce qui conduit à une prolifération cellulaire incontrôlée et une résistance à la mort cellulaire programmée [87]. Les inhibiteurs de la PI3K α peuvent bloquer cette voie de signalisation et induire la mort cellulaire des cellules cancéreuses.

VI. 2.1. Structure de PI3K α :

La PI3K α est une enzyme qui se compose de deux sous-unités : une sous-unité catalytique appelée p110 α et une sous-unité régulatrice appelée p85. Ces deux sous-unités jouent un rôle essentiel dans l'inhibition de l'activité catalytique à l'état basal [88]. Grâce à

la résolution de sa structure cristalline, une meilleure compréhension de son fonctionnement a été obtenue, ce qui a également facilité la conception de médicaments inhibant spécifiquement la PI3K α .

VII. Aurora Kinase A (AURKA) :

VII. 1. Généralité sur Aurora Kinase :

Les protéines kinases Aurora constituent une famille de kinases sérine/thréonine qui jouent un rôle crucial dans la division cellulaire et la régulation de la mitose [89]. Elles remplissent des fonctions essentielles pendant la mitose, et par conséquent, une expression anormale de ces kinases peut conduire à des altérations cellulaires associées au cancer. Dans de nombreux tissus, la surexpression des kinases Aurora entraîne une instabilité génétique connue sous le nom d'aneuploïdie, qui peut favoriser le développement de cancers. L'aneuploïdie, caractérisée par des changements dans la quantité d'ADN des cellules, peut être causée par des défauts mitotiques tels que la duplication du centrosome, la séparation du centrosome, la cytokinèse et des erreurs de bi-orientation chromosomique. Les kinases Aurora sont impliquées dans tous ces processus, ce qui suggère que leur expression anormale peut contribuer à l'aneuploïdie. En conséquence, les gènes codant pour les kinases Aurora sont considérés comme de véritables oncogènes [90].

VII. 1.1. Types de kinases Aurora :

Il existe trois types de kinases Aurora : Aurora A, Aurora B et Aurora C. Ces kinases présentent un domaine catalytique conservé et un domaine N-terminal évolutif dont la séquence et la longueur peuvent varier [91-92]. Les kinases Aurora A, B et C jouent un rôle primordial dans la régulation de la division cellulaire (Figure. I.13), notamment en contrôlant la ségrégation des chromatides pendant la mitose [89].

Aurora A est principalement impliquée dans la régulation de la maturation des centrosomes et de l'assemblage du fuseau mitotique. Aurora B est essentielle pour la cytokinèse et la ségrégation des chromosomes, tandis qu'Aurora C est impliquée dans la méiose et la spermatogenèse.

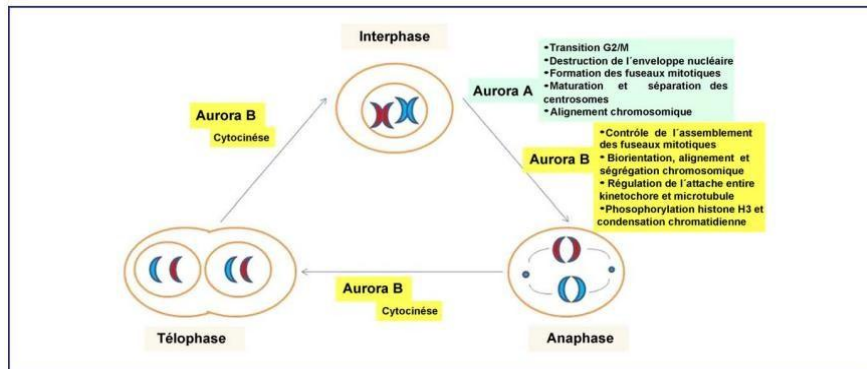


Figure. I.14 : Rôle des kinases Aurora A et B dans la mitose [93].

VII. 2. Aurora Kinase A (AURKA):

La protéine AURKA, également connue sous le nom d'Aurora kinase A, est une enzyme kinase qui joue un rôle essentiel dans la régulation de la mitose. Elle est localisée sur le chromosome 20q13. Son activité est cruciale pour la formation et la stabilisation du fuseau mitotique, qui assure la séparation des chromosomes lors de la division cellulaire. De plus, elle est impliquée dans la phosphorylation de plusieurs protéines essentielles à la progression de la mitose, telles que TPX2 et HURP. Parmi les substrats d'Aurora A, TPX2 est le mieux étudié [91].

Toute variation de l'activité de la kinase Aurora-A, qu'elle soit augmentée ou diminuée, peut entraîner des erreurs lors de la mitose. Par exemple, la réduction de l'expression d'Aurora-A par interférence ARN (ARNi) retarde l'entrée en mitose des cellules humaines [94], tandis que la surexpression de la kinase de type sauvage compromet la fonction du point de contrôle G2 et du fuseau [96] et inhibe la cytokinèse [95]. La surexpression d'Aurora-A peut être due à l'amplification des gènes, à l'induction de la transcription des gènes ou à la stabilisation post-traductionnelle [97].

Plusieurs études ont démontré que la surexpression de la protéine AURKA est associée à une prolifération cellulaire anormale et à la formation de tumeurs, notamment dans les cancers du sein, de l'ovaire, colorectal et gastrique. Par conséquent, cette protéine représente une cible thérapeutique potentielle pour le traitement du cancer.

VII. 2.1. Fonction de l'AURKA dans le cancer gastrique :

Selon Liu, Xi et al. [98], l'AURKA est un gène candidat d'importance pour le cancer gastrique. L'AURKA joue un rôle essentiel dans la régulation de la mitose, une phase du cycle cellulaire où les cellules se divisent en deux. Il est également impliqué dans la régulation de la signalisation de certaines voies cellulaires, telles que la voie de la protéine P53, qui est souvent altérée dans les cellules cancéreuses.

Plusieurs études ont démontré que l'expression de l'AURKA est accrue dans les tumeurs gastriques et est associée à une survie défavorable des patients. Cette augmentation de l'expression de l'AURKA peut conduire à une division cellulaire anormale et à la formation de tumeurs. De plus, l'AURKA peut également jouer un rôle dans la migration et l'invasion des cellules tumorales, contribuant ainsi à la propagation du cancer gastrique vers d'autres parties du corps.

Pour évaluer l'expression de l'AURKA, des techniques d'immunohistochimie (IHC) peuvent être utilisées, permettant de visualiser la présence de la protéine dans les échantillons de tissus. L'identification de l'expression de l'AURKA peut aider à prédire la progression du cancer gastrique et à guider les décisions de traitement. Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer l'utilité clinique de l'analyse de l'expression de l'AURKA dans le diagnostic et le pronostic du cancer gastrique.

VII. 2.2 .Structure d'AURKA Kinase :

La structure de la kinase AURKA se compose de trois domaines distincts : le domaine N-terminal, le domaine kinase et le domaine C-terminal. Le domaine N-terminal comprend les éléments régulateurs de l'enzyme. Il est responsable de la liaison de l'adénosine triphosphate (ATP), qui fournit de l'énergie en tant que donneur de groupes phosphate lors des réactions catalysées par les kinases AURORA. Le site kinase situé à la jonction de ces deux domaines est composé des résidus d'acides aminés situés entre 133 et 383. Le domaine kinase est responsable de la catalyse du transfert des groupes phosphate de l'ATP vers des protéines cibles spécifiques [86].

PARTIE 02 : Généralités sur les dérivés d'évodiamine

I. Introduction :

Les produits naturels et leurs dérivés synthétiques constituent une source essentielle de molécules pharmaceutiques actives, et leur rôle dans le traitement des maladies humaines est bien documenté [99].

L'*Evodia rutaecarpa*, également connue sous le nom chinois de Wu-Chu-Yu, est un élément important de la médecine traditionnelle chinoise (MTC) et est fréquemment utilisée pour traiter diverses affections telles que les maux de tête, la diarrhée et l'hémorragie post-partum. L'évodiamine (Evo), un alcaloïde de l'indole-quinazoline, possède une structure polycyclique, a été isolée à partir du fruit d'*Evodiae fructus*. Elle est découverte pour la première fois en 1972 et fait l'objet de plusieurs recherches en raison de ses propriétés pharmacologiques potentielles, notamment ses effets anti-inflammatoires, antioxydants, antibactériens, analgésiques, anti-Alzheimer et anticancéreux. Elle est également connue par son effet de réduire le stress et l'anxiété, d'améliorer la circulation sanguine, de protéger contre l'ischémie de réperfusion myocardique et de favoriser la vasodilatation [100-101].



Figure. I.15 : Structures chimiques de l'évodiamine et de ses dérivés [102].

II. L'activité anti-tumorale :

L'évodiamine englobe la plupart des agents anticancéreux et antiprolifératifs d'origine végétale approuvés par l'agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux (Food and Drug Administration : FDA) des États-Unis [103]. Au cours des dernières décennies, des études ont rapporté les puissants effets inhibiteurs de l'évodiamine sur diverses cellules tumorales, notamment celles du cancer du sein, de la prostate, de la leucémie, du mélanome, du côlon, du poumon et du cancer gastrique [104-105].

CHAPITRE I : Le Cancer et les médicaments antiprolifératifs

Le mécanisme anticancéreux initial de l'évodiamine découvert consiste en son intercalation dans l'ADN et son inhibition des enzymes Topo1 et Topo2. En outre, l'évodiamine a démontré des activités anticancéreuses en bloquant le cycle cellulaire, en favorisant l'apoptose cellulaire, en stimulant l'autophagie et en inhibant l'invasion tumorale et la métastase par le biais de différentes voies de signalisation, notamment la voie phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-sérine/thréonine kinase (AKT), la voie de signalisation NF- κ B, le transducteur de signal et activateur de la transcription 3 (STAT3), la voie de signalisation JNK, la voie de signalisation Wnt/ β -caténine, la voie Hippo et les voies PPAR γ [100].

D'autres études sur les mécanismes antitumoraux de l'évodiamine ont révélé qu'elle pouvait inhiber la croissance des cellules cancéreuses gastriques in vitro. De plus, elle agit comme un inhibiteur de la topoisomérase 1 (Top1), induit efficacement l'apoptose, provoque un arrêt marqué du cycle cellulaire à la phase G2/M et inhibe de manière significative la migration et l'invasion des lignées cellulaires SGC-7901, MGC-803 et HGC-27 de manière dose-dépendante [106-107].



Figure. I.1.6 : Dérivé d'évodiamine et le cancer gastrique [107].

Références

- [1] Ouattara, A., Hodonou, R., Avakoudjo, J., Cisse, D., Zango, B., Gandaho, I., ... & Akpo, C. E. (2012). Épidémiologie des cancers urologiques au Centre national hospitalier universitaire Hubert Koutoukou Maga Cotonou, Bénin. Analyse d'une série hospitalière de 158 cas. *Progrès en urologie*, 22(5), 261-265.
- [2] Cowppli-Bony, A., Colonna, M., Ligier, K., Jooste, V., Defossez, G., Monnerau, A., ... & Woronoff, A. S. (2019). Épidémiologie descriptive des cancers en France métropolitaine: incidence, survie et prévalence. *Bulletin du Cancer*, 106(7-8), 617-634.
- [3] OMS World Health Organization. (6 févr2023). Prévention et sensibilisation contre le cancer
- [4] Mennequier, B., Lebitasy, M. P., Moreau, L., Hedelin, G., Purohit, A., Galichet, C., & Quoix, E. (2003). Women and small cell lung cancer: social characteristics, medical history, management and survival: a retrospective study of all the male and female cases diagnosed in Bas-Rhin (Eastern France) between 1981 and 1994. *Lung cancer*, 42(2), 141-152.
- [5] Brouri, M., Ouadahi, N., Nibouche, D., Benabbas, Y., Bouraoui, S., Abad, N., ... & Ikardouchene, L. (2018, April). Facteurs de risque cardio-vasculaires en Algérie. Une analyse du sous-groupe de l'étude «Africa/Middle East Cardiovascular Epidemiological». In *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* (Vol. 67, No. 2, pp. 61-66). Elsevier Masson.
- [6] Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Dyba, T., Randi, G., Bettio, M., ... & Bray, F. (2018). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European journal of cancer*, 103, 356-387.
- [7] Tubiana, M. (2008). Généralités sur la cancérogenèse. *Comptes rendus biologies*, 331(2), 114-125.
- [8] Vásquez, C. (2020). (In) habitée par le cancer: récits critiques des trajectoires affectives d'un terrain miné d'émotions. *Recherches qualitatives*, 39(2), 193-214.
- [9] Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M., & Bray, F. (2021). Observatorio Global del Cáncer: Cancer Today. *Agencia Internacional de Investigación Sobre el Cáncer: Lyon, France*.

- [10] A. Zaanan, M. Barret, B. Buecher, L. Benhaim, N. Chapelle, O. Dubreuil et al (octobre 2022). « Cancer de l'estomac ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, , en ligne [<http://www.tncd.org>].
- [11] International agency for research on CANCER (2020) Cancer Tomorrow.
- [12] mondiale de la Santé, O. (2022). Observatoire de la santé mondiale. Cancer
- [13] Institut National Du Cancer (4/01/2021). Cycle cellulaire et dysfonctionnement de la cellule
- [14] L'Assurance maladie. (23 /08/ 2021). Définition et processus de développement d'un cancer
- [15] Basu, A. K. (2018). DNA damage, mutagenesis and cancer. *International journal of molecular sciences*, 19(4), 970.
- [16] PRODUITS, N., & MARQUE, L. Huiles essentielles et cancers.
- [17] Institut National Du Cancer. (05/10/2016).Mécanisme de cancérisation
- [18] BENABDALLAH Ahlem, S. M. Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de la tyrosine kinase EGFR.
- [19] Tuffier TH. (1907). Chirurgie de l'estomac, Paris, Doin, p. 382.
- [20] Mahadevan, V. (2017). Anatomy of the stomach. *Surgery (Oxford)*, 35(11), 608-611.
- [21] NCH Healthcare System. (2001, March 22).Stomach cancer.
- [22] Fadlouallah, M., Krami, H., Errabih, I., Benzoubeir, N., Ouazzani, L., & Ouazzani, H. (2015). Le cancer gastrique: aspects épidémiologiques au Maroc. *Journal Africain Du Cancer/African Journal of Cancer*, 1(7), 8-15.
- [23] American Society of Clinical Oncology (ASCO). (2020). Cancer.Net: Stomach Cancer.
- [24] Vet, O., Tool, R. M. R., Binder, B. M. P. T., Plan, O. S. C., Printer, O. R. R., & Plan, S. A. C. All About Pancreatic Cancer.
- [25] Msika, S., & Kianmanesh, R. (1999). Le traitement du cancer gastrique. *Chirurgie*, 124(5), 560-567.
- [26] Chevally, M., Jung, M., Morel, P., & Monig, S. (2018). Cancer de l'estomac. Prise en charge et traitement multidisciplinaire. *Rev med Suisse*, 14, 2221-5.
- [27] Hamdi Cherif, M., Serraino, D., Mahnane, A., Laouamri, S., Zaidi, Z., Boukharouba, H., ... & Bidoli, E. (2014). Time trends of cancer incidence in Setif, Algeria, 1986–2010: an observational study. *BMC cancer*, 14(1), 1-8.

- [28] Catalano, V., Labianca, R., Beretta, G. D., Gatta, G., & De, B. F. (2009). Van CE Gastric cancer. *Oncol. Hematol*, 71, 127-164.
- [29] Karila-Cohen, P., Petit, T., Chosidow, D., & Merran, S. (2005). Lymphome gastrique: Gastric lymphoma. *Journal de Radiologie*, 86(3), 295-298.
- [30] Egger, J. F. (2004). Management of gastrointestinal stromal tumors: from diagnosis to treatment. *Swiss medical weekly*, 134(1112), 145-145.
- [31] Bucher, P., Egger, J. F., Gervaz, P., Ris, F., Weintraub, D., Villiger, P., ... & Morel, P. (2006). An audit of surgical management of gastrointestinal stromal tumours (GIST). *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 32(3), 310-314.
- [32] Gold, J. S., & DeMatteo, R. P. (2006). Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Annals of surgery*, 244(2), 176.
- [33] Bucher, P., & Morel, P. (2008). Tumeurs stromales gastro-intestinales. *Revue médicale suisse*, (163), 1567-1570.
- [34] Jolissaint, L., de Pauw, A., & Buecher, B. (2011). Les formes héréditaires et familiales des cancers de l'estomac. *Cancéro digest*, 3, 101-7.
- [35] Caldas, C., Carneiro, F., Lynch, H. T., Yokota, J., Wiesner, G. L., Powell, S. M., ... & Jackson, C. E. (1999). Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *Journal of medical genetics*, 36(12), 873-880.
- [36] Guilford, P., Hopkins, J., Harraway, J., McLeod, M., McLeod, N., Harawira, P., ... & Reeve, A. E. (1998). E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature*, 392(6674), 402-405.
- [37] Caldas, C., Carneiro, F., Lynch, H. T., Yokota, J., Wiesner, G. L., Powell, S. M., ... & Jackson, C. E. (1999). Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *Journal of medical genetics*, 36(12), 873-880.
- [38] Machlowska, J., Baj, J., Sitarz, M., Maciejewski, R., & Sitarz, R. (2020). Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies. *International journal of molecular sciences*, 21(11), 4012.
- [39] Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al (2015). Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol* 16(16): 1599–1600.
- [40] Delchier JC. 2004. « Les lésions pré-cancéreuses gastriques : quelle prévention ? » *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 28 (5, Supplément 1) (mai): 172-177.

- [41] Asombang, A. W., & Kelly, P. (2012). Gastric cancer in Africa: what do we know about incidence and risk factors?. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 106(2), 69–74.
- [42] Barr H. Gastric Tumors. *Medicine*, (2007), 35:216-219.
- [43] Feng, B.J., Jalbout, M., Ayoub, W.B., Khyatti, M, et al. (2007). Dietary risk factors for nasopharyngeal carcinoma in Maghrebian countries. *Int J Cancer*. 1; 121(7):1550-5.
- [44] Campos, F., Carrasquilla, G., Koriyama, C., Serra, M., Carrascal, E., Itoh, T., ... & Akiba, S. (2006). Risk factors of gastric cancer specific for tumor location and histology in Cali, Colombia. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 12(36), 5772.
- [45] Moy, K. A., Fan, Y., Wang, R., Gao, Y. T., Yu, M. C., & Yuan, J. M. (2010). Alcohol and tobacco use in relation to gastric cancer: a prospective study of men in Shanghai, China. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 19(9), 2287-2297.
- [46] Mégraud, F. (2008). Helicobacter pylori: caractères bactériologiques, méthodes diagnostiques et sensibilité aux antibiotiques. *La presse médicale*, 37(3), 507-512.
- [47] Varon, C., & Mégraud, F. (2013). Infection à Helicobacter pylori et cancer gastrique. *Revue Francophone des laboratoires*, 2013(456), 67-76.
- [48] Okabe, A., Huang, K. K., Matsusaka, K., Fukuyo, M., Xing, M., Ong, X., ... & Kaneda, A. (2020). Cross-species chromatin interactions drive transcriptional rewiring in Epstein–Barr virus–positive gastric adenocarcinoma. *Nature Genetics*, 52(9), 919-930.
- [49] Khan, G., & Hashim, M. J. (2014). Global burden of deaths from Epstein-Barr virus attributable malignancies 1990-2010. *Infectious agents and cancer*, 9(1), 1-11.
- [50] Carneiro, F., Oliveira, C., Leite, M., & Seruca, R. (2008, November). Molecular targets and biological modifiers in gastric cancer. In *Seminars in diagnostic pathology* (Vol. 25, No. 4, pp. 274-287). WB Saunders.
- [51] Sugai, T., Eizuka, M., Arakawa, N., Osakabe, M., Habano, W., Fujita, Y., ... & Suzuki, H. (2018). Molecular profiling and comprehensive genome-wide analysis of somatic copy number alterations in gastric intramucosal neoplasias based on microsatellite status. *Gastric Cancer*, 21, 765-775.
- [52] Fléjou, J. F. (2011, November). WHO Classification of digestive tumors: the fourth edition. In *Annales de pathologie* (Vol. 31, No. 5 Suppl, pp. S27-S31).

- [53] Hunt, R. H., Camilleri, M., Crowe, S. E., El-Omar, E. M., Fox, J. G., Kuipers, E. J., ... & Tack, J. (2015). The stomach in health and disease. *Gut*, 64(10), 1650-1668.
- [54] WebPathology. (n.d.). Webpathology.com: (2014). A Collection of Surgical Pathology Images. <http://webpathology.com>.
- [55] Bounar, M., Bousri, A., & Rechreche, H. E. (2018). *Profils épidémiologique, clinique, para-clinique et anatomopathologique du cancer de l'estomac dans la wilaya de Jijel* (Doctoral dissertation, Université de Jijel).
- [56] Makni, S. K., Ellouz, S., Khabir, A., Daoud, J., & Boudawara, T. (2005). Adénocarcinome à cellules en bague à chaton primitif de la vessie: à propos d'un cas. *Cancer/Radiothérapie*, 9(5), 332-334.
- [57] Sano, T., Coit, D. G., Kim, H. H., Roviello, F., Kassab, P., Wittekind, C., ... & Ohashi, Y. (2017). Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: International Gastric Cancer Association staging project. *Gastric cancer*, 20, 217-225.
- [58] Aparicio, T., Yacoub, M., Karila-Cohen, P., & René, E. (2004). Adénocarcinome gastrique: notions fondamentales, diagnostic et traitement. *Emc-chirurgie*, 1(1), 47-66.
- [59] Hundahl, S. A., Phillips, J. L., & Menck, H. R. (2000). The National Cancer Data Base Report on poor survival of US gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. *Cancer*, 88(4), 921-932.
- [60] Adem C, Petit T. (2017). Memento de pathologie.5ème édition. Paris : Vermazobres Grego, : 91– 100.
- [61] Catalano, V., Labianca, R., Beretta, G. D., Gatta, G., & De, B. F. (2009). Van CE Gastric cancer. *Oncol. Hematol*, 71, 127-164.
- [62] Yokota, T., Teshima, S., Saito, T., Kikuchi, S., Kunii, Y., & Yamauchi, H. (1999). Borrmann's type IV gastric cancer: clinicopathologic analysis. *Canadian journal of surgery*, 42(5), 371.
- [63] García, C. (2013). Actualización del diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico. *Rev med clin Condes*, 24(4), 627-36.
- [64] Tounkara, I. (2012). Chirurgie palliative du cancer avancé de l'estomac dans le service de chirurgie générale du CHU de Gabriel Touré.

- [65] Ouattara, H., Sawadogo, A., Ilboudo, P. D., Bonkougou, B., Ouattara, T., & Sawadogo, A. B. (2004). Le cancer de l'estomac au centre hospitalier National Sanou Souro (CHNSS) de Bobo Dioulasso: Aspects épidémiologiques. A propos de 58 cas de Janvier 1996 à Juin 1999. *Médecine d'Afrique Noire*, 51(7), 423-425.
- [66] Gore, R. M. (Ed.). (2010). Gastric cancer. Cambridge University Press.
- [67] Mihoubi, A. (2009). *Effet des habitudes alimentaires sur les cancers du tube digestif au niveau de la wilaya de Batna étude cas-témoins* (Doctoral dissertation, Batna, Université El Hadj Lakhdar. Faculté des Sciences).
- [68] Chan, W. H., & Wong, W. K. (2004). Stomach Cancer: An Overview. *Cancer Reviews: Asia-Pacific*, 2(01), 81-91.
- [69] Noh, S. H., & Hyung, W. J. (Eds.). (2019). *Surgery for Gastric Cancer*. Springer Berlin Heidelberg.
- [70] Layke, J. C., & Lopez, P. P. (2004). Gastric cancer: diagnosis and treatment options. *American family physician*, 69(5), 1133-1141.
- [71] Catalano, V., Labianca, R., Beretta, G. D., Gatta, G., De Braud, F., & Van Cutsem, E. (2009). Gastric cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*, 71(2), 127-164.
- [72] Brézault-Bonnet, C., & Dominguez-Tinajero, S. (2006). Cancer de l'estomac et du cardia. *Les cancers digestifs*, 109-127.
- [73] André, Th., Huguet, F., Piessen, G., & Zaanani, A. (2020). Les cancers de l'estomac et du cardia en questions. Aide et Recherche en Cancérologie Digestive.
- [74] Msika, S., & Kianmanesh, R. (1999). Le traitement du cancer gastrique. *Chirurgie*, 124(5), 560-567.
- [75] info cancer (20 /12/2014). Cancer de l'estomac (gastrique) - Traitements - La radiothérapie.
- [76] Desoutter, B. (2008). Accompagnement par acupuncture des patients cancéreux en cours de traitement: 2e partie. *Acupuncture & Moxibustion*, 7(2), 119-124.
- [77] Cheng, H. C., Qi, R. Z., Paudel, H., & Zhu, H. J. (2011). Regulation and function of protein kinases and phosphatases. *Enzyme research*, 2011.
- [78] Hunter, T. (1987). A thousand and one protein kinases. *Cell*, 50(6), 823-829.
- [79] Seok, S. H. (2021). Structural insights into protein regulation by phosphorylation and substrate recognition of protein kinases/phosphatases. *Life*, 11(9), 957.

- [80] Modi, V., & Dunbrack Jr, R. L. (2019). A structurally-validated multiple sequence alignment of 497 human protein kinase domains. *Scientific reports*, 9(1), 19790.
- [81] Cadena, D. L., & Gill, G. N. (1992). Receptor tyrosine kinases. *The FASEB Journal*, 6(6), 2332-2337.
- [82] Porter, A. C., & Vaillancourt, R. R. (1998). Tyrosine kinase receptor-activated signal transduction pathways which lead to oncogenesis. *Oncogene*, 17(11), 1343-1352.
- [83] Yap, T. A., Bjerke, L., Clarke, P. A., & Workman, P. (2015). Drugging PI3K in cancer: refining targets and therapeutic strategies. *Current opinion in pharmacology*, 23, 98-107.
- [84] Carrera, A. C., & Anderson, R. (2019). The cell biology behind the oncogenic PIP3 lipids.
- [85] Liu, J. F., Zhou, X. K., Chen, J. H., Yi, G., Chen, H. G., Ba, M. C., ... & Qi, Y. C. (2010). Up-regulation of PIK3CA promotes metastasis in gastric carcinoma. *World journal of gastroenterology: WJG*, 16(39), 4986.
- [86] Samuels, Y., Wang, Z., Bardelli, A., Silliman, N., Ptak, J., Szabo, S., ... & Velculescu, V. E. (2004). High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science*, 304(5670), 554-554.
- [87] Zhao, L., & Vogt, P. K. (2008). Helical domain and kinase domain mutations in p110 α of phosphatidylinositol 3-kinase induce gain of function by different mechanisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(7), 2652-2657.
- [88] Miller, M. S., Schmidt-Kittler, O., Bolduc, D. M., Brower, E. T., Chaves-Moreira, D., Allaire, M., ... & Gabelli, S. B. (2014). Structural basis of nSH2 regulation and lipid binding in PI3K α . *Oncotarget*, 5(14), 5198.
- [89] Bolanos-Garcia VM. (2005). Aurora kinases. *Int J Biochem Cell Biol*;37:1572—7.
- [90] Kollareddy, M., Dzubak, P., Zheleva, D., & Hajdich, M. (2008). Aurora kinases: structure, functions and their association with cancer. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc*, 152(1).
- [91] Giet, R., Petretti, C., & Prigent, C. (2005). Aurora kinases, aneuploidy and cancer, a coincidence or a real link?. *Trends in cell biology*, 15(5), 241-250.

- [92] Sasai, K., Katayama, H., Stenoién, D. L., Fujii, S., Honda, R., Kimura, M., ... & Sen, S. (2004). Aurora- C kinase is a novel chromosomal passenger protein that can complement Aurora- B kinase function in mitotic cells. *Cell motility and the cytoskeleton*, 59(4), 249-263.
- [93] Mathieu, R., Patard, J. J., Stock, N., Rioux-Leclercq, N., Guille, F., Fergelot, P., & Bensalah, K. (2010). Étude de l'expression des kinases Aurora dans le carcinome à cellules rénales. *Progrès en urologie*, 20(13), 1200-1205.
- [94] Hirota, T., Kunitoku, N., Sasayama, T., Marumoto, T., Zhang, D., Nitta, M., ... & Saya, H. (2003). Aurora-A and an interacting activator, the LIM protein Ajuba, are required for mitotic commitment in human cells. *Cell*, 114(5), 585-598.
- [95] Anand, S., Penrhyn-Lowe, S., & Venkitaraman, A. R. (2003). AURORA-A amplification overrides the mitotic spindle assembly checkpoint, inducing resistance to Taxol. *Cancer cell*, 3(1), 51-62.
- [96] Meraldi, P., Honda, R., & Nigg, E. A. (2002). Aurora-A overexpression reveals tetraploidization as a major route to centrosome amplification in p53^{-/-} cells. *The EMBO journal*, 21(4), 483-492.
- [97] Andrews, P. D. (2005). Aurora kinases: shining lights on the therapeutic horizon?. *Oncogene*, 24(32), 5005-5015.
- [98] Liu, X., Li, Z., Song, Y., Wang, R., Han, L., Wang, Q., ... & Zhang, Q. (2016). AURKA induces EMT by regulating histone modification through Wnt/ β -catenin and PI3K/Akt signaling pathway in gastric cancer. *Oncotarget*, 7(22), 33152.
- [99] Saewan, N., & Jimtaisong, A. (2015). Natural products as photoprotection. *Journal of cosmetic dermatology*, 14(1), 47-63.
- [100] Wang, Z., Xiong, Y., Peng, Y., Zhang, X., Li, S., Peng, Y., ... & Jiang, W. (2023). Natural product evodiamine-inspired medicinal chemistry: Anticancer activity, structural optimization and structure-activity relationship. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 247, 115031.
- [101] Wang, S., Fang, K., Dong, G., Chen, S., Liu, N., Miao, Z., ... & Sheng, C. (2015). Scaffold diversity inspired by the natural product evodiamine: discovery of highly potent and multitargeting antitumor agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(16), 6678-6696.
- [102] Liang, Z., Lei, F., Deng, J., Zhang, H., Wang, Y., Li, J., ... & Wang, Z. (2022). Design, synthesis and bioactivity evaluation of novel evodiamine derivatives with

excellent potency against gastric cancer. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 228, 113960.

- [103] Hu, X., Li, D., Chu, C., Li, X., Wang, X., Jia, Y., ... & Xu, F. (2018). Antiproliferative effects of alkaloid evodiamine and its derivatives. *International journal of molecular sciences*, 19(11), 3403.
- [104] Jiang, J., & Hu, C. (2009). Evodiamine: a novel anti-cancer alkaloid from *Evodia rutaecarpa*. *Molecules*, 14(5), 1852-1859.
- [105] Liang, Z., Lei, F., Deng, J., Zhang, H., Wang, Y., Li, J., ... & Wang, Z. (2022). Design, synthesis and bioactivity evaluation of novel evodiamine derivatives with excellent potency against gastric cancer. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 228, 113960.
- [106] . Guo, Y., Wang, D., Song, Q., Wu, H., & Xia, P. (2018). Evodiamine induces apoptosis and inhibits migration of HGC-27 human gastric cancer cells. *Oncology letters*, 15(5), 7105-7110.
- [107] Liang, Z., Lei, F., Deng, J., Zhang, H., Wang, Y., Li, J., ... & Wang, Z. (2022). Design, synthesis and bioactivity evaluation of novel evodiamine derivatives with excellent potency against gastric cancer. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 228, 113960.

CHAPITRE II

**Méthodes de chimie
computationnelle utilisées**

I. Introduction :

La découverte de nouveaux médicaments est un processus long, complexe et coûteux qui nécessite une approche multidisciplinaire [1].

La chimie computationnelle est devenue une méthode populaire pour accélérer le développement de nouveaux médicaments. Elle est utilisée pour modéliser les interactions moléculaires, prédire les propriétés physico-chimiques des composés et optimiser la conception des médicaments en utilisant des bases de données chimiques et des algorithmes de traitement de données [2].

L'une des principales méthodes de chimie computationnelle est l'approche de modélisation moléculaire. Elle est utilisée dans la découverte de médicaments et s'appuie sur l'utilisation des ordinateurs pour simuler les interactions moléculaires entre les composés et les cibles biologiques.

La modélisation moléculaire permet de prédire l'affinité des composés pour leur cible biologique, d'optimiser leur structure et de concevoir de nouveaux composés avec des propriétés spécifiques [3-5].

Les méthodes du calcul les plus importantes dans la modélisation moléculaire sont :

Les méthodes quantiques.

Les méthodes semi-empiriques.

Les méthodes non quantiques [6].

On trouve aussi le docking moléculaire qui est une méthode plus facile et plus rapide, permet de prévoir la structure d'un complexe moléculaire, et d'identifier les sites de liaison potentiels et de concevoir de nouveaux composés avec une meilleure affinité [7].

II. Méthode de la modélisation moléculaire :

La modélisation moléculaire est un terme général qui englobe différentes techniques de graphisme moléculaire et de chimie computationnelle. Elle permet de simuler le comportement des molécules dans différentes conditions et d'analyser leur stabilité et leur structure, de prédire les conformations, d'anticiper les interactions enzyme/substrat et protéine/récepteur, et d'étudier des chemins conformationnels liés à l'activité des macromolécules complexes [8].

Cette méthode est largement utilisée en chimie, biologie, pharmacologie, physique et autres domaines scientifiques pour comprendre les propriétés des molécules, et concevoir de

Chapitre II : Méthodes de chimie computationnelle utilisées

nouveaux médicaments, matériaux et produits chimiques, affranchir d'expériences souvent lourdes et coûteuses en biologie.

Les outils de modélisation moléculaire sont souvent utilisés en conjonction avec des techniques expérimentales telles que la cristallographie aux rayons X, la spectroscopie RMN et la microscopie électronique pour valider les modèles et obtenir des informations complémentaires sur les molécules étudiées [8].

II.1 Méthodes quantiques :

Les méthodes de modélisation basées sur la mécanique quantique sont destinées à décrire le système étudié par une fonction d'onde qui peut théoriquement être déterminée par résolution de l'équation de Schrödinger [9]. La mécanique quantique est la branche de la physique qui étudie le comportement des particules à l'échelle atomique et subatomique. Elle permet de comprendre comment les atomes et les molécules interagissent les uns avec les autres, ce qui est essentiel pour la conception de nouveaux matériaux et la compréhension des processus chimiques. La mécanique quantique est conçue pour décrire des systèmes microscopiques mais est valable à l'échelle macroscopique. Les méthodes de la mécanique quantique sont particulièrement adaptées au calcul des charges et des potentiels électrostatiques, à l'approche des mécanismes réactionnels ou à la polarisabilité [10].

Différentes méthodes de résolution ont été développées, en particulier le développement des moyens informatiques. Les bases du calcul quantique ont été posées en 1925 par Heisenberg, Born et Jordan, puis finalisées en 1926 par Schrödinger [11].

II.1.1 Equation de Schrödinger :

L'équation de Schrödinger est une équation fondamentale de la mécanique quantique qui permet de calculer la probabilité de trouver une particule dans un certain état d'énergie d'un système donné, (composé d'ions et d'électrons) dans un état stationnaire, c'est-à-dire d'énergie constante. Elle prend la forme de l'équation suivante [12] :

$$\mathbf{H}\Psi=\mathbf{E}\Psi$$

Où :

Ψ : la fonction d'onde du système.

E : l'énergie du système.

H : est l'opérateur hamiltonien du système.

Chapitre II : Méthodes de chimie computationnelle utilisées

Les seuls systèmes qui peuvent résoudre avec précision cette équation sont ceux qui utilisent des atomes d'hydrogène mono-électroniques ou ions hélium He ⁺, lithium Li ⁺⁺. Pour la résolution approximative de l'équation de SCHRÖDINGER pour les systèmes multiélectroniques, on utilise des techniques d'approximation ; les méthodes utilisées communément correspondent chacune à un point de vue différent pour la molécule [13].

II.1.2 L'approximation de Born-Oppenheimer :

L'approximation de Born-Oppenheimer (1927) est une méthode couramment utilisée en chimie quantique pour simplifier les calculs des interactions entre les électrons et les noyaux dans une molécule. Elle permet une résolution analytique plus facile de l'équation de Schrödinger. Elle suppose que les noyaux se déplacent beaucoup plus lentement que les électrons, (La masse d'un proton est 1836 plus grande que celle d'un électron), ce qui permet de séparer les mouvements des deux types de particules [14-15]. Peut s'écrire équation de Schrödinger sous forme :

$$\Psi(R, r) = \Psi_e(r, R) \cdot \Psi_n(R)$$

$\Psi_e(r, R)$: la fonction d'onde électronique pour les positions données R des noyaux fixés.

$\Psi_n(R)$: est la fonction d'onde nucléaire.

R et r étant respectivement les positions des électrons et des noyaux.

Cela revient donc à résoudre L'équation de Schrödinger en deux étapes, l'une nucléaire et l'autre électronique [16-17].

II.1.3 La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) :

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est une méthode de calcul en chimie quantique qui permet de calculer les propriétés électroniques des molécules en utilisant la densité électronique $\rho(r)$ qui ne dépend plus que de 3 variables (x, y, z) plutôt que les fonctions d'onde (le carré de la fonction d'onde (T^2)) [18].

Elle repose sur le principe selon lequel la densité électronique contient toutes les informations nécessaires pour décrire un système quantique.

La DFT est largement utilisée en chimie et en physique pour calculer les propriétés des molécules, telles que leur énergie, leur géométrie et leurs spectres de vibration. Elle est également utilisée pour étudier les systèmes de tailles très variées, allant de quelques atomes à plusieurs centaines [19].

La DFT a été développée en deux temps [20-21] :

Chapitre II : Méthodes de chimie computationnelle utilisées

- Hohenberg et Kohn (1964) ont démontré que la densité électronique d'un système de N particules permet de déterminer les propriétés de l'état fondamental.
- Kohn-Sham (1965) a écrit l'énergie exacte de l'état fondamental d'un système en interaction sous la forme d'une fonction dépendant seulement de la densité électronique $\rho(r)$.

II.1.4 Les bases d'orbitales

Les bases d'orbitales sont des ensembles de fonctions mathématiques utilisées en chimie quantique pour approximer les fonctions d'onde des électrons dans une molécule. Elles permettent de représenter les orbitales atomiques et moléculaires en termes de combinaisons linéaires de fonctions mathématiques simples.

Le choix de la base d'orbitales est un critère très important pour des données [22]. Les bases d'orbitales sont utilisées dans de nombreuses méthodes de calcul en chimie quantique, telles que la méthode Hartree-Fock et les méthodes ab-initio.

Il existe bon nombre de bases de possibles, les bases les plus couramment utilisées ont été développées par Pople et al, tel que :

STO-3G est la base la plus simple, qui signifie que l'orbite de type Slater (STO) est représentée par trois fonctions gaussiennes. Le niveau suivant élaboré par Pople comprend des bases de split valence telles que 3-21G, 4-31G et 6-31G, où le premier nombre représente le nombre de gaussiennes utilisé pour représenter l'orbite du cœur. L'orbitale de valence est représentée par deux fonctions constituées du nombre gaussien indiqué dans la seconde partie de la dénomination de base.

La dénomination la plus ancienne est l'ajout d'un astérisque sur la base en question, et le caractère de la fonction ajoutée est explicitement donné : 6-31G(d). La base 6-31G* ou 6-31G(d) signifie qu'un jeu de fonctions d a été ajouté à tous les atomes (sauf H) dans la molécule, alors que 6-31G** ou 6-31G(p,d) signifie qu'un jeu de fonctions p a été ajouté aux hydrogènes et d pour les autres atomes [23-24].

II.1.5 L'approximation Orbitale et la théorie de Hartree-Fock :

La théorie de Hartree-Fock est une méthode quantique qui utilise l'approximation orbitale pour calculer les fonctions d'onde moléculaires et l'énergie des molécules.

La théorie de Hartree-Fock suppose que les électrons d'une molécule se déplacent indépendamment les uns des autres dans un champ électrique créé par le noyau et les autres électrons.

Chapitre II : Méthodes de chimie computationnelle utilisées

Une caractéristique fondamentale de l'hamiltonien électronique est de contenir un terme biélectronique, tel que l'atome d'hydrogène. (Ou d'autres systèmes à un électron, comme He⁺) [25-26]. L'approximation orbitale est une méthode couramment utilisée en chimie quantique. Cette méthode consiste à approximer les fonctions d'onde moléculaires comme une combinaison linéaire d'orbitales atomiques.

L'approximation orbitale est basée sur le principe que les fonctions d'onde moléculaires peuvent être exprimées comme des combinaisons linéaires d'orbitales atomiques, qui sont des fonctions d'onde pour les électrons dans un atome isolé. Il est alors possible d'écrire la fonction d'onde électronique sous la forme d'un déterminant (dit de SLATER, qui permet de tenir compte du principe d'antisymétrie de PAULI) [27-29].

II.2 Les méthodes de calcul semi-empiriques

Les méthodes semi-empiriques sont des méthodes de calcul qui combinent des éléments théoriques et expérimentaux pour prédire les propriétés des molécules. Elles sont souvent utilisées dans le domaine de la chimie computationnelle pour étudier les réactions chimiques, la structure moléculaire et les propriétés spectroscopiques.

Les modèles semi-empiriques simplifient la méthode Hartree-Fock en introduisant les approximations distinctes de l'hamiltonien, accélérant les calculs à plusieurs ordres de grandeur.

Ces méthodes ont l'avantage d'être plus rapides et moins coûteuses que les méthodes ab initio, mais elles sont également moins précises. Les résultats obtenus par ces méthodes sont donc à prendre avec précaution et doivent être confirmés par des expériences ou des calculs plus précis [30-34].

II.2.1 Les méthodes semi-empiriques les plus courantes

Les méthodes semi-empiriques les plus courantes

Parmi les méthodes semi-empiriques les plus courantes, on peut citer la méthode ZDO (Zero Differential Overlap), la méthode AM1 (Austin Model 1), la méthode PM3 (Parameterized

Chapitre II : Méthodes de chimie computationnelle utilisées

Model 3), la méthode CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap), INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap) et la méthode MNDO (Molecular Orbital Neglect of Differential Overlap) sont assez populaires pour les molécules organiques. CNDO ne considère pas que les intégrales biélectroniques mono-centriques comme égaux. NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) est le meilleur de ces approximations puisqu'il retient les multi-pôles supérieurs de distribution de charge. Dans les interactions à deux centres,

Ces méthodes prennent en compte différents paramètres tels que les charges partielles, les distances interatomiques et les angles de liaison pour prédire les propriétés moléculaires.

Ces méthodes ont été développées au fil des années et sont maintenant intégrées dans de nombreux logiciels de chimie computationnelle. Elles sont particulièrement utiles pour étudier des systèmes moléculaires de grande taille ou pour effectuer des calculs préliminaires avant d'utiliser des méthodes plus précises [35-41].

II.3 Les méthodes de calcul empiriques (non Quantiques)

II.3.1 La mécanique moléculaire :

La mécanique moléculaire (MM) est une méthode de calcul empirique qui permet de prédire les propriétés et le comportement des molécules en fonction de leur structure et de leur environnement. Cette méthode repose sur l'utilisation d'équations mathématiques pour modéliser les interactions entre les atomes et les molécules, ainsi que sur des simulations informatiques pour étudier leur mouvement et leur dynamique.

La mécanique moléculaire présente plusieurs avantages par rapport aux autres méthodes de calcul quantique, notamment sa rapidité et sa capacité à traiter de grandes molécules.

Elle peut également être utilisée pour étudier des processus dynamiques tels que les réactions chimiques, les changements de conformation et les mouvements moléculaires à l'échelle nanométrique.

L'énergie de la molécule est établie par des interactions intra et intermoléculaires et entre les atomes liés ou non liés (van der Waals, électrostatiques, liaisons-hydrogène, etc.), L'ensemble de ces termes constitue un champ de forces pour décrire chaque type d'atome rencontré, L'énergie d'un système est donnée par la relation suivante [41-43] :

$$EMM = \underbrace{E_{\text{élongation}} + E_{\text{Angles}} + E_{\text{Dièdres}} + E_{\text{Dièdres Impropres}}}_{E_{\text{atomes-liés}}} + \underbrace{E_{\text{électro}} + E_{\text{VDW}} + E_{\text{hydrogène}}}_{E_{\text{atomes-non liés}}}$$

II.3.1.1 Champ de force en mécanique moléculaire :

Le champ de force est un modèle mathématique en mécanique moléculaire qui est une méthode empirique utilisée pour calculer les énergies et les structures des molécules, en fonction des coordonnées atomiques :

$$E_p = f(r_1, r_2, \dots, r_n).$$

E_p : Énergie potentielle.

r_i : signifie le vecteur position de l'atome i .

Cette méthode utilise des paramètres empiriques pour décrire les interactions entre les atomes d'une molécule, qui permet de reproduire une série de résultats expérimentaux. Il est important à vérifier si le champ choisi est adapté au système à étudier pour trouver des champs destinés à la modélisation de petites molécules organiques de macromolécule, nucléotides ou complexes organométalliques [44-46].

Différents champs de force ont été construits afin d'être appliqués à différents problèmes.

Le champ MM2 a été développé par Norman Allinger et col dans un premier temps pour l'analyse conformationnelle des hydrocarbures et autres molécules organiques simples. Il peut traiter les molécules organiques les plus complexes grâce à ses versions améliorées MM3 et MM4 [47-49].

II.3.2 La dynamique moléculaire :

La dynamique moléculaire est une méthode de simulation informatique qui permet d'étudier le comportement des atomes et des molécules dans un système complexe en lui appliquant les lois de la mécanique classique Newtonienne. Cette technique est largement utilisée en chimie, en physique et en biologie pour étudier les propriétés thermodynamiques, mécaniques et électriques des systèmes moléculaires.

Le principe de base de la dynamique moléculaire est de résoudre numériquement les équations du mouvement pour chaque atome ou molécule dans le système. En utilisant des modèles mathématiques sophistiqués, cela permet de déterminer la trajectoire de chaque particule au fil du temps, en prenant en compte les interactions avec les autres particules. Simulation dynamique fournit des informations importantes, car les changements conformationnels des protéines sont souvent associés à la liaison d'une molécule biologique à un partenaire de liaison. Les expériences *in silico* offrent des indices et un soutien aux résultats obtenus. [50-52].

II.3.2.1 Calcul de la Dynamique Moléculaire :

Le calcul de la dynamique moléculaire se compose de trois phases distinctes :

Avant de commencer une simulation de dynamique moléculaire, le système doit être initialisé dans une configuration de départ appropriée. Cela peut impliquer la création d'une structure moléculaire à partir de données expérimentales ou théoriques, ainsi que la définition des conditions initiales pour chaque atome, sinon elle est générée à partir du champ de force utilisé.

Une fois que le système est initialisé, il doit être thermalisé pour atteindre un état d'équilibre thermodynamique. Cela implique l'ajout d'une source de chaleur au système et la simulation de sa relaxation jusqu'à ce qu'il atteigne une température stable.

Après la thermalisation, le système doit subir une période d'équilibration pour se stabiliser avant le début de la simulation réelle, il y a alors un échange important entre l'énergie potentielle et l'énergie cinétique.

Pendant cette période, les forces intermoléculaires sont ajustées pour atteindre un équilibre entre les interactions à courte et longue portée.

L'équilibration peut durer de quelques picosecondes à plusieurs nanosecondes, selon la taille et la complexité du système. Une fois que le système est équilibré, la simulation de dynamique moléculaire peut commencer.

La Température de déviation est recalculée après chaque étape et ramenée à la température de référence [53].

II.3.3 Docking Moléculaire :

Le docking moléculaire est une méthode utilisée en chimie et en biologie pour prédire l'interaction entre deux molécules, généralement une petite molécule (ligand) et une protéine cible. Il s'agit d'une approche informatique qui permet de modéliser et de prédire comment une molécule se lie et interagit avec une autre molécule cible.

Le processus de docking moléculaire consiste à générer des modèles de la structure tridimensionnelle des molécules (généralement par des méthodes de modélisation moléculaire), puis à prédire les positions et orientations les plus probables pour l'interaction entre le ligand et la protéine ciblée. Ces prédictions sont basées sur des calculs d'énergie et des critères de complémentarité entre les deux molécules.

Les logiciels de docking utilisent des algorithmes pour prédire comment une petite molécule, telle qu'un médicament potentiel, peut se lier à une protéine cible. Ces logiciels effectuent des

Chapitre II : Méthodes de chimie computationnelle utilisées

calculs basés sur les propriétés chimiques et structurales des molécules, ainsi que sur les interactions potentielles entre-elles. Le docking moléculaire peut aider à identifier les sites de liaison possibles d'une petite molécule sur la protéine cible et à prédire la force et la spécificité de l'interaction.

Grâce à ces outils de docking, les chercheurs en biologie, pharmacie et médecine peuvent explorer virtuellement une multitude de petites molécules et prédire leur potentiel d'interaction avec des protéines cibles spécifiques. Cela peut être utile pour la conception de nouveaux médicaments, la compréhension des mécanismes d'action des médicaments existants, l'étude des maladies et bien d'autres applications liées à la recherche biomédicale [54-56].

II.3.3.1 Principe de docking :

En résumé, le docking moléculaire vise à prédire la conformation la plus favorable d'un ligand lorsqu'il interagit avec une protéine cible, en explorant efficacement l'espace conformationnel (c'est-à-dire les différentes orientations et positions possibles du ligand par rapport à la protéine), et en évaluant le score de docking qui représente l'énergie libre du système protéine-ligand, et il est essentiel pour évaluer les résultats des prédictions de docking [57-58]

II.3.3.2 Les types de Docking :

Effectivement, lorsqu'il s'agit de simuler l'interaction entre deux molécules, comme une protéine et une autre molécule, on peut distinguer deux niveaux de docking : le docking rigide et le docking flexible.

- Le docking rigide : est la méthode la plus simple et la plus couramment utilisée pour modéliser l'amarrage protéine-protéine, où les changements conformationnels des molécules sont négligeables ou peu pertinents pour l'étude en question. Dans cette méthode, la protéine et le ligand sont considérés comme des entités rigides, ce qui signifie qu'ils conservent leur géométrie interne fixe pendant le processus de docking.
- Le docking flexible : tient compte de la flexibilité des deux molécules impliquées dans l'interaction. Contrairement au docking rigide, le docking flexible permet aux structures de la protéine et du ligand de se modifier pendant le processus de docking, qui peut être essentielle pour optimiser l'interaction entre elles, et pour comprendre les mécanismes d'interaction et prédire l'affinité et la spécificité de liaison.

- Docking semi-flexible : Dans le docking semi-flexible, le récepteur (protéine) est traité comme rigide, tandis que le ligand est considéré comme flexible. Cette approche est un compromis entre le docking rigide et le docking flexible. On suppose que la structure de la protéine ne subit pas de modifications significatives, tandis que le ligand peut se déformer pour optimiser l'interaction. Le docking semi-flexible peut être plus rapide que le docking flexible tout en tenant compte de certaines flexibilités importantes du ligand [59-60].

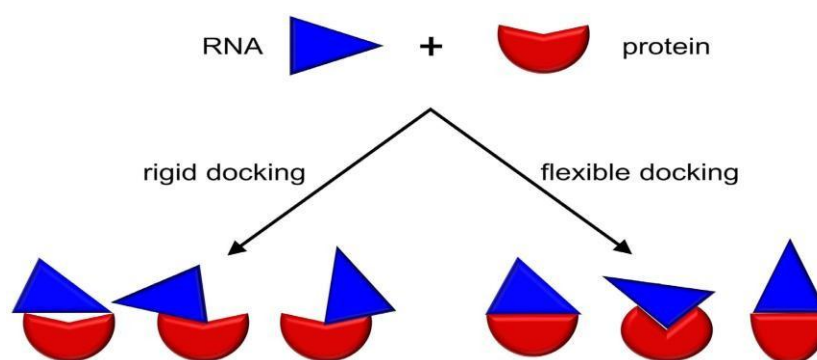


Figure II.1 : Comparaison des méthodes de docking rigides et flexibles [61].

II.3.3.3 Protocole Générale de Docking :

Le protocole de docking peut être décomposé en plusieurs phases, qui sont les suivantes :

- ✓ Choix du mode de représentation des protéines : Cette phase implique la sélection d'un modèle de représentation pour la protéine cible et le ligand. Différentes options sont disponibles, telles que la représentation de tous les atomes, l'utilisation de pseudo-atomes ou la représentation sous forme de grille.
- ✓ Exploration conformationnelle : Dans cette phase, des techniques de recherche sont utilisées pour explorer les différentes positions et orientations possibles du ligand par rapport à la protéine cible. Cela peut inclure la recherche de conformations à corps rigides (où seule la position et l'orientation du ligand sont modifiées) ou la recherche de conformations flexibles (où la forme du ligand peut également être modifiée).
- ✓ Minimisation de la fonction d'évaluation de l'énergie d'interaction : Une fois les conformations du ligand générées, une fonction d'évaluation de l'énergie d'interaction est utilisée pour estimer la stabilité et l'affinité de chaque conformation ligand-protéine. Cette fonction de score tient compte des interactions électrostatiques, des forces de Van der Waals et d'autres facteurs pertinents.

Chapitre II : Méthodes de chimie computationnelle utilisées

- ✓ Regroupement et classification : Les conformations générées sont regroupées en fonction de leurs similitudes structurales et sont évaluées plus précisément à l'aide du score. Une évaluation visuelle peut également être effectuée lorsque le score seul ne permet pas de distinguer la conformation native (la conformation la plus probable) parmi les différentes conformations générées.
- ✓ Étape optionnelle d'affinement : Une étape d'affinement peut être effectuée sur les complexes sélectionnés afin d'améliorer leur stabilité et leur précision. Cela peut impliquer une minimisation supplémentaire des structures ou l'utilisation de techniques de dynamique moléculaire pour simuler le comportement des complexes dans des conditions physiologiques.
- ✓ Un algorithme de recherche pour explorer les modes de liaison, un mécanisme pour placer le ligand et une fonction de score pour classer les modes [62-63].

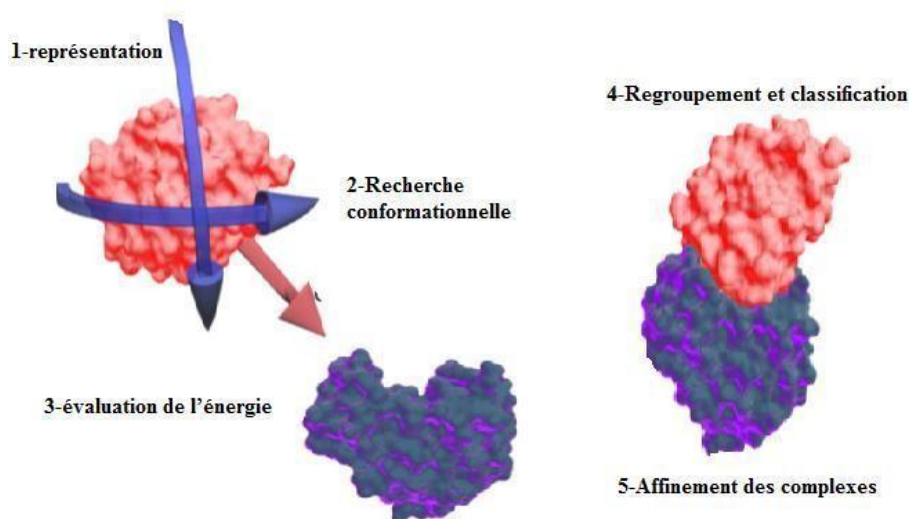


Figure II .2 : Protocole général de docking [64].

II.3.3.4 Les logiciels de docking

Les logiciels de docking utilisent généralement des algorithmes et des méthodes de calcul avancées pour explorer l'espace conformationnel des molécules et évaluer les interactions énergétiques entre le ligand et le récepteur. Les logiciels les plus fréquemment utilisés sont : AutoDock [65], Vina, GOLD [66], FlexX [67], DOCK [68]. Un logiciel de docking moléculaire est bon si sa fonction de score est bonne.

III. Propriétés ADME

L'ADME, est un concept utilisé pour décrire le comportement d'un médicament dans le corps humain. Il s'agit d'un ensemble de processus importants pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'un médicament. L'objectif de l'ADME est d'améliorer les propriétés d'un composé plomb, de prédire de bons composés ayant une affinité de liaison et de sélectionner des candidats hautement développables avec une bonne biodisponibilité et une sécurité adéquate [69].

III.1 La pharmacocinétique :

La pharmacocinétique est la branche de la pharmacologie qui étudie l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des médicaments dans l'organisme [70]. Elle analyse la manière dont un médicament est absorbé dans le corps, comment il se répartit dans les différents tissus et organes, comment il est métabolisé (transformé chimiquement) et éliminé. L'objectif de la pharmacocinétique est :

- Modéliser le devenir d'un principe actif.
- Adaptation posologique et le suivi thérapeutique pharmacologique.
- le choix de la forme galénique et de la voie d'administration [71-72]

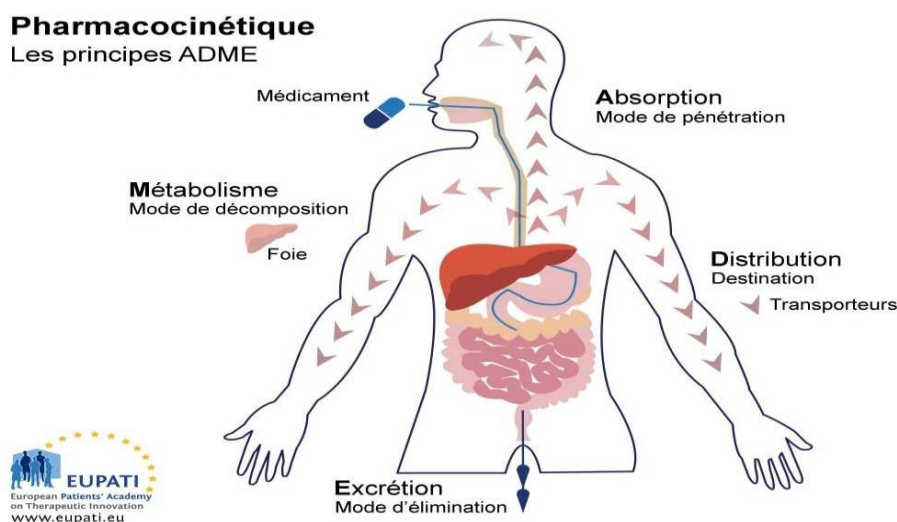


Figure II .3 : devenir du médicament dans le corps [72].

Il s'agit d'un concept utilisé en pharmacologie et en médecine pour décrire les différentes étapes que traverse un médicament dans l'organisme [71-73].

a. Absorption :

C'est le processus par lequel le médicament pénètre dans l'organisme, généralement à partir du site d'administration (par exemple, l'estomac ou l'intestin pour les médicaments

Chapitre II : Méthodes de chimie computationnelle utilisées

administrés par voie orale). L'absorption détermine dans quelle mesure et à quelle vitesse le médicament atteint la circulation systémique.

Après l'absorption, les médicaments se retrouvent dans la circulation sanguine générale, ce qui leur permet d'être distribués à travers le corps jusqu'au site d'action spécifique où ils exercent leur effet thérapeutique.

b. Distribution :

Une fois absorbé, le médicament se propage dans l'organisme, se liant à des protéines plasmatiques et se distribuant dans différents tissus.

La distribution d'un médicament dans l'organisme est influencée par sa lipophilie, son affinité pour différents tissus et sa liaison réversible aux protéines plasmatiques. La fraction du médicament liée aux protéines est souvent considérée comme une forme de stockage, tandis que seule la fraction libre peut agir sur son site d'action, se diffuser dans les tissus et subir les processus métaboliques et d'élimination.

c. Métabolisme :

Métabolisme : Le métabolisme est le processus par lequel le médicament est transformé chimiquement dans l'organisme. Cette transformation, généralement effectuée par des enzymes hépatiques, vise à rendre le médicament plus soluble dans l'eau afin de faciliter son élimination. Le métabolisme peut également rendre le médicament actif, inactif ou toxique.

d. Élimination :

Élimination : L'élimination correspond à l'élimination du médicament et de ses métabolites de l'organisme. Cela se fait principalement par les reins (via l'urine) et le foie (via la bile), cutanée (par la sueur), salivaire, ou dans le lait maternel. La demi-vie du médicament, c'est-à-dire le temps nécessaire pour que la concentration du médicament dans l'organisme diminue de moitié, est une mesure couramment utilisée pour évaluer la vitesse d'élimination d'un médicament.

L'étude de l'ADME d'un médicament permet de comprendre comment il est absorbé, distribué, métabolisé et éliminé dans l'organisme, ce qui est essentiel pour évaluer son efficacité, sa sécurité et sa posologie optimale.

Chapitre II : Méthodes de chimie computationnelle utilisées

Références :

- [1] Heifetz, A. (Ed.). (2020). *Quantum mechanics in drug discovery*. New York: Humana Press.
- [2] Wieber, F., & Hocquet, A. (2020). Méthodes de modélisation en chimie computationnelle: pluralisme et pragmatisme, software et benchmarking.
- [3] Tetko, I. V., Gasteiger, J., Todeschini, R., Mauri, A., Livingstone, D., Ertl, P., ... & Prokopenko, V. V. (2005). Virtual computational chemistry laboratory—design and description. *Journal of computer-aided molecular design*, 19, 453-463.
- [4] Zighmi, S. (2006). *Caractérisation physico-chimique des conducteurs moléculaires à base de TTF-TCNQ* (Doctoral dissertation).
- [5] Badri, M. Étude expérimentale et par modélisation moléculaire de l'effet de solvant sur l'équilibre céto-énolique de certains composés carbonyles.
- [6] J. Debord, 2004. Introduction à la modélisation moléculaire, 37-41
- [7] Wermuth, C. G. (2008). Designing prodrugs and bioprecursors. In *The practice of medicinal chemistry* (pp. 721-746). Academic Press.
- [8] KETTANI, A., & MIKOU, A. (2008). La Modélisation moléculaire, un outil de laboratoire précieux. *Les technologies de laboratoire*, 3(9).
- [9] E. Schrödinger. (1926), Quantisierung als Eigenwertproblem (Erste Mitteilung). *Annals of Physics*. 79 (4), 361–376.
- [11] Hladik, J., Chrysos, M., Hladik, P. E., & Ancarani, L. U. (1997). *Mécanique quantique* (Vol. 1). Masson.
- [12] Klein, O. (1927) "Electrodynamics and wave mechanics from the standpoint of the correspondence principle." *Z Phys* 41: 407-442
- [13] Nicolas, Chéron. (27 septembre 2011), Rappels de chimie théorique. Lyon : Ecole Normale Supérieure de Lyon .
- [14] Schrödinger E (1926) *Ann. d. Physik* 79: 361, Schrödinger E (1926) *Ann. d. Physik* 79: 489
- [15] Born, M. and Oppenheimer, R. (1927) *Annalen der Physik*, 84, 457
- [16] Schrödinger, E. (1926). An undulatory theory of the mechanics of atoms and molecules. *Physical review*, 28(6), 1049.
- [17] Born, M., & Oppenheimer, R. (2000). On the quantum theory of molecules. In *Quantum Chemistry: Classic Scientific Papers* (pp. 1-24).
- [18] Mesbahi, L. (2018). Etude DFT des propriétés électroniques de films minces MoSe₂ (Doctoral dissertation, UMMTO)
- [19] Hafida, L. M. M. A. B. (2015). *THEORIE DE LA FONCTIONNELLE DE LA DENSITE* (Doctoral dissertation, Faculté des Sciences et Technologies).
- [20] Hohenberg, P. and Kohn, W. (1964) *Inhomogeneous Electron Gas*. *Physical Review B*, 136, 864-871.
- [21] Kohn, W. and Sham, L.J. (1965) *Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects*. *Physical Review*, 140, A1133-A1138.
- [22] : M. Dj. BOUAIAD. (2012-2013) mémoire de Magister, Université des sciences et de la technologie d'Oran « Mohamed Boudiaf p49.

Chapitre II : Méthodes de chimie computationnelle utilisées

- [23] Lee, Chengteh, Weitao Yang, and Robert G. Parr. (1988) "Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density." *Physical review B* 37.2: 785.
- [24] F.Z.FADEL. (2013/2014) mémoire de Magister, Université des sciences et de la technologie d'Oran « Mohamed Boudiaf.p32.
- [25] Sherrill, C. D. (2000). *An introduction to Hartree-Fock molecular orbital theory*. School of Chemistry and Biochemistry Georgia Institute of Technology.
- [26] Altarsha, M. (2005). *Modélisation du mécanisme catalytique de l'urate oxydase* (Doctoral dissertation, éditeur inconnu).
- [27] Moncomble, A., & Tognetti, V. (2014). Fonctions de Fukui: un outil pour l'étude de la réactivité chimique. *Le Bulletin de l'Union des Professeurs de Physique et de Chimie*, 108, 239-254.
- [28] SLATER, J. (1974, May). Quantum Theory Project, University of Florida, Gainesville, Fla., U. S. A. In *The World of Quantum Chemistry: Proceedings of the First International Congress of Quantum Chemistry Held at Menton, France, July 4–10, 1973* (Vol. 1, p. 3). Springer.
- [29]. W. Pauli, Relation between the closing in on electron-group and the structure of complexes in the spectrum. *Z. Physik*, 31, 765.1925.
- [30] Wu, X., Koslowski, A., & Thiel, W. (2016). *Semiempirical Quantum Chemistry. Electronic Structure Calculations on Graphics Processing Units: From Quantum Chemistry to Condensed Matter Physics*, 239-253.
- [31] Thiel, W. (2014). *Semiempirical quantum–chemical methods*. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 4(2), 145-157. [22]. Hehre, W.J., Radom, L., Schleyer, P.v.R. and Pople, J.A. (1986) *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, John Wiley & Sons, Inc., New York.
- [32] Pople, J. A., Santry, D. P., & Segal, G. A. (1965). Approximate self-consistent molecular orbital theory. I. Invariant procedures. *The Journal of Chemical Physics*, 43(10), S129-S135.
- [33] Rodríguez, J. I., Ayers, P. W., Götz, A. W., & Castillo-Alvarado, F. D. L. (2009). Virial theorem in the Kohn–Sham density-functional theory formalism: Accurate calculation of the atomic quantum theory of atoms in molecules energies. *The Journal of chemical physics*, 131(2), 021101
- [34] Thiel, W. (1996). Perspectives on semiempirical molecular orbital theory. *Advances in Chemical Physics*, 93, 703-758.
- [35] Leach, A.R. (1996). *Empirical force field models: molecular mechanics*, in *Molecular modeling: principles and applications*, Longman, A.W., Editor: Harlow, England.
- [36] Ulm, E. N. S., Garavelli, M., Lyon, E. N. S., & DUMONT, É. (2012). *Hybrid simulation of biomolecular environment effects: reactivity, structure and spectroscopy*
- [37] Dewar, M. J., & Thiel, W. (1977). Ground states of molecules. 38. The MNDO method. Approximations and parameters. *Journal of the American Chemical Society*, 99(15), 4899-4907.
- [38] Thiel, W. (2000). *Semiempirical methods. Modern methods and algorithms of quantum chemistry*, 261-283.

Chapitre II : Méthodes de chimie computationnelle utilisées

- [39] Maciel, G. E., McIver Jr, J. W., Ostlund, N. S., & Pople, J. A. (1970). Approximate self-consistent molecular orbital theory of nuclear spin coupling. I. Directly bonded carbonhydrogen coupling constants. *Journal of the American Chemical Society*, 92(1), 1-11
- [40] ZEUDMI SAHRAOUI, D. (2008). Etude quanto-chimique: Corrélation structure-réactivité de l'acétate de cholestéryle en phase condensée (Doctoral dissertation, Université d'Oran1-Ahmed Ben Bella).
- [41]. Tauer, A. P. (2005). Theoretical Investigations of Pi-Pi and Sulfur-Pi Interactions and their Roles in Biomolecular Systems (Doctoral dissertation, Georgia Institute of Technology).
- [42] Harkati, D. (2015). Etude de la structure et des propriétés physico-chimiques associées, de quelques molécules bioactives à intérêt pharmaceutique (Doctoral dissertation, Université Mohamed Khider-Biskra).
- [43] Salvatore Profeta .Molecular Modeling. Jr Florida-State-University-College-ofMedicine. March 2005.
- [43] Dewar, M.J.S., Zoebisch, E.G., Healy, E.F. and Stewart, J.P. (1985) Development and Use of Quantum Mechanical Molecular Models, 76, AM1: A New General Purpose Quantum Mechanical Molecular Model. *Journal of the American Chemical Society*, 107, 3902-3909.
- [44] LOMAS J.S, (1986). L'actualité chimique, la mécanique moléculaire, une méthode non quantique pour le calcul de la structure et de l'énergie d'entité moléculaire, 7.
- [45] Lipkowitz, K. B. (1995). Abuses of Molecular Mechanics. *Journal of Chemical Education*, 72, 1070–1075.
- [46] MSI. Biosym., Discover., user guide., ed. Biosym/MSI., S. Diego. 1995
- [47] Allinger, N.L. (1977) *Journal of the American Chemical Society*, 99, 8127.
- [48] Allinger, N.L., Yuh, Y.H. and Lii, J.H. (1989) Molecular Mechanics. The MM3 Force Field for Hydrocarbons. *Journal of the American Chemical Society*, 111, 8551-8566.
- [49] Allinger, N. L., Chen, K., & Lii, J. H. (1996). An improved force field (MM4) for saturated hydrocarbons. *Journal of computational chemistry*, 17(5- 6), 642-668.
- [50] Frenkel, D., Smit, B., & Ratner, M. A. (1996). *Understanding molecular simulation: from algorithms to applications* (Vol. 2). San Diego: Academic press.
- [51] Jarosaw, M. Molecular Dynamics, Cornell University, Ithaca, New York, USA
Nicholas Copernicus University Torun', Poland
- [52] Henry Jakubowski A. Benedict/St. John's. (2021) Introduction to Molecular Mechanics and Molecular Dynamic Text. University
- [53] YAGOUB OUM HANI, R. A. I. Modélisation moléculaire pour la découverte de nouveaux inhibiteurs de caspase-3.
- [54] Pinzi, L., & Rastelli, G. (2019). Molecular docking: shifting paradigms in drug discovery. *International journal of molecular sciences*, 20(18), 4331.
- [55] Thiriot, E. (2009). Modélisation de la reconnaissance et de la catalyse enzymatiques: Développements méthodologiques et détermination du mécanisme des Métonine Sulfoxyde Réductases de classe A (Doctoral dissertation, Université Henri Poincaré Nancy 1).

Chapitre II : Méthodes de chimie computationnelle utilisées

- [56] Leach, A. R., Shoichet, B. K., & Peishoff, C. E. (2006). Prediction of protein– ligand interactions. Docking and scoring: successes and gaps. *Journal of medicinal chemistry*, 49(20), 5851-5855.
- [57] Laouar, I. (2015). Etude des interactions Enzyme-Ligand. Cas des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.
- [58] GHADHAB, E. SOUFI, M. Application du Docking moléculaire par SURFLEX Pour la mise en évidence des nouveaux inhibiteurs de la Kinase dépendante de la cycline 2
- [59] Aurélien. G, (2007) Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives. Thèse de Doctorat, Université Joseph Fourier - Faculté de pharmacie de Grenoble; 17.
- [60] Chevrollier, N. (2019). Développement et application d'une approche de docking par fragments pour modéliser les interactions entre protéines et ARN simple-brin (Doctoral dissertation, Université Paris-Saclay (ComUE)).
- [61] Nithin, C., Ghosh, P., & Bujnicki, J. M. (2018). Bioinformatics tools and benchmarks for computational docking and 3D structure prediction of RNA-protein complexes. *Genes*, 9(9), 432.
- [62] Férey, N., Bouyer, G., Martin, C., Drif, A., Bourdot, P., Ammi, M., ... & Autin, L. (2009). Docking de protéines en réalité virtuelle. Une approche hybride et multimodale. *Revue des Sciences et Technologies de l'Information-Série TSI: Technique et Science Informatiques*, 28(8), 983-1015.
- [63] KHADRAOUI, K. (2021). Etude des propriétés structurales et électronique des molécules médicamenteuses.
- [64] Férey, N., Bouyer, G., Martin, C., Drif, A., Bourdot, P., Ammi, M., ... & Autin, L. (2009). Docking de protéines en réalité virtuelle. Une approche hybride et multimodale. *Revue des Sciences et Technologies de l'Information-Série TSI: Technique et Science Informatiques*, 28(8), 983-1015.
- [65] Corbeil, C. R., Englebienne, P., & Moitessier, N. (2007). Docking ligands into flexible and solvated macromolecules. 1. Development and validation of FITTED 1.0. *Journal of chemical information and modeling*, 47(2), 435-449.
- [66] JONES G., WILLETT P., GLEN R. C., LEACH A. R., TAYLOR R. (1997), Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking., *J. Mol. Biol.*, 267 : 727-48.
- [67] Rarey, M., Kramer, B., Lengauer, T., & Klebe, G. (1996). A fast flexible docking method using an incremental construction algorithm. *Journal of molecular biology*, 261(3), 470-489.
- [68] EWING T. J., MAKINO S., SKILLMAN A. G., KUNTZ I. D., (2001), DOCK 4.0: search strategies for automated molecular docking of flexible molecule databases., *J. Comput. Aided. Mol. Des.*, 15 : 411-428
- [69] Paul Gleeson, M., Hersey, A., & Hannongbua, S. (2011). In-silico ADME models: a general assessment of their utility in drug discovery applications. *Current topics in medicinal chemistry*, 11(4), 358-381.
- [70] H. Fatoki., D. Sanni., O .Adeoyo., B. Faleye. J (2016). *Nat Prod Plant Resour.* 6(6), 21-25.

Chapitre II : Méthodes de chimie computationnelle utilisées

- [71] Calop, J., Limat, S., Fernandez, C., (2012). Pharmacie Clinique et Thérapeutique. ElsevierMasson, Issy-les-Moulineaux, France
- [72] Geissler, J., 2015. Principes clés de pharmacologie. EUPATI Toolbox.
- [73] Ritschel, W. A. (1986). Handbook of Basic Pharmacokinetics. 3rd. Ed. Hamilton, IL: Drug Intelligence Publications Inc.

Chapitre. III

Résultats et discussions

I. Introduction

Le monde de la recherche pharmaceutique optimise constamment les étapes de son processus de découverte et de mise au point de médicaments. La chimio-informatique est un outil de choix pour diminuer le temps et le coût de développement d'un médicament. Cette discipline peut intervenir à différents niveaux du processus de découverte d'un médicament. La conception de médicaments à l'aide d'outils informatiques connue sous le nom de conception de médicaments assistée par ordinateur (en anglais sous l'acronyme CADD, Computer Aided Drug Design) a contribué à l'introduction en phase clinique d'environ 50 composés et à la mise sur le marché de nombreux médicaments [1].

La chimie computationnelle est basée sur l'utilisation des approches de chimie théorique.

Les logiciels d'amarrage sont des outils très utilisés en biologie, en pharmacie et en médecine, car la plupart des principes actifs sont de petites molécules (ligands) qui interagissent avec des cibles biologiques, généralement des protéines (récepteurs). Le Docking et la dynamique moléculaire sont utilisés pour analyser les complexes récepteur/ligand, dans le but d'identifier les différents types d'interactions présentes entre certains résidus d'acides aminés de récepteur et celle de ligands, et pour vérifier la stabilité des complexes dans des conditions physiologiques [2].

Pour un composé avoir une chance d'être un médicament candidat, il doit avoir une bonne activité biologique, mais il doit ainsi d'avoir des propriétés pharmacologiques qui favorisent une bonne biodisponibilité. Une fois qu'une molécule médicamenteuse pénètre dans l'organisme, elle rencontre une série d'obstacles divers sur son chemin vers sa cible, liés à son absorption, sa distribution, son métabolisme et son excrétion. Les propriétés d'un médicament liées à son absorption, sa distribution, son métabolisme et son excrétion sont souvent appelées propriétés "ADME". En revanche, une évaluation de la toxicité (ADME/Tox) est généralement ajoutée. Un composé avec de bonnes propriétés ADME/Tox est un bon candidat pour devenir un médicament, que l'on appelle un "drug-like" [3].

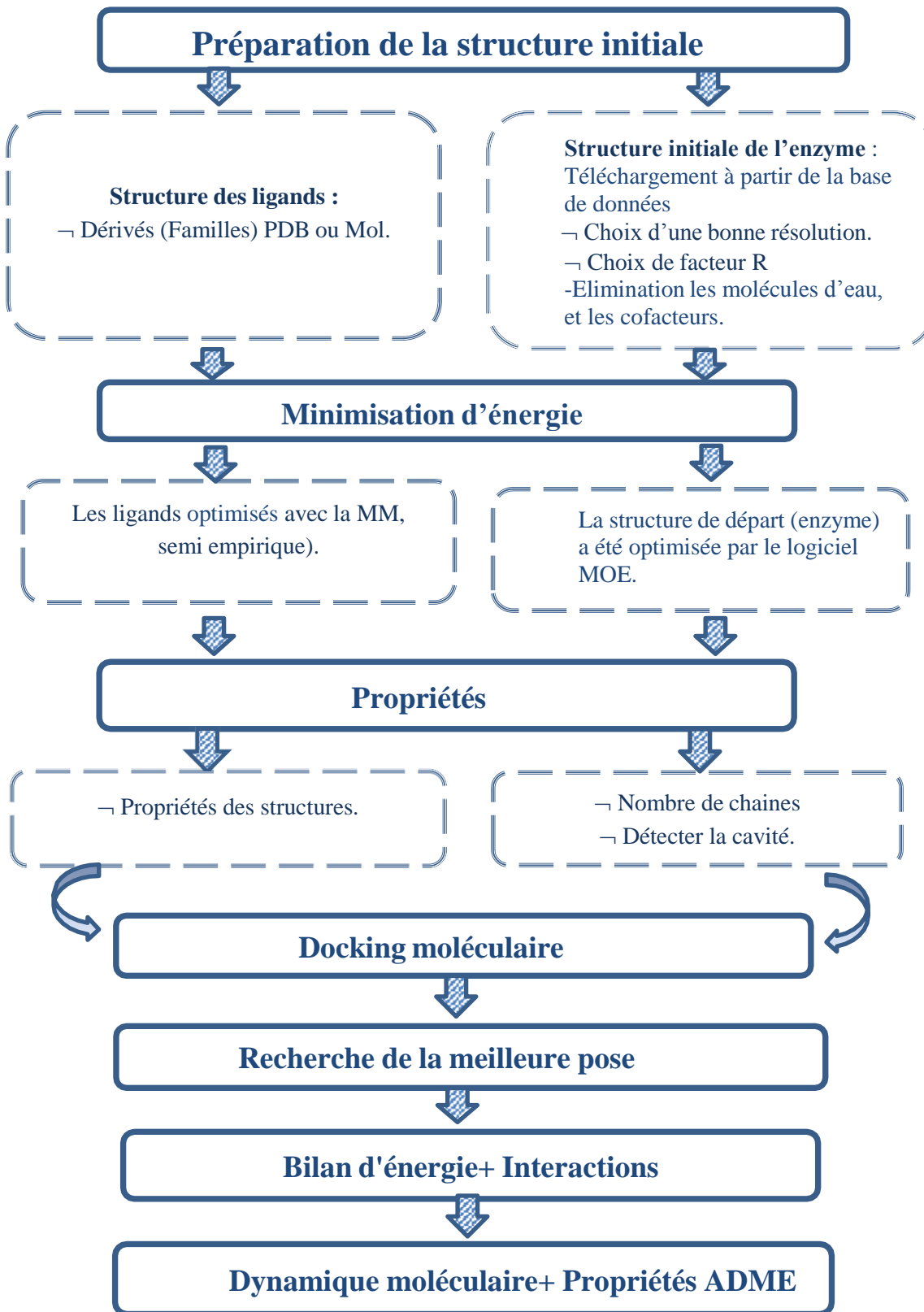


Figure III 1 : Protocole générale de calcul.

II. Matériels et méthodes :

II.1. Base de données biologiques :

Les études de la relation structure/activité (SAR) sont concentrées principalement sur l'introduction de différentes substitutions de N14-phényle et d'autres positions dans la structure de l'évodiamine.

Les activités antiprolifératives envers des diverses lignées cellulaires cancéreuses de dérivés de l'évodiamine ont été reportées à partir des travaux réalisés par Zhen Wang et al [4]. Ces activités sont mesurées par la méthode MTT par utilisation de topotécan (TPT), un inhibiteur de référence de la topoisomérase 1 (tableau III 1) [5,6].

Tableau III 1 : Activité antiproliférative des composés étudiés envers de différentes lignées cellulaires gastriques cancéreuses.

Composé	IC50 (mM)	
	SGC-7901	GES-1
L1	>18	>18
L2	8.90	11.76
L3	1.67	12.74
L4	2.33	2.38
L5	6.41	3.77
L6	5.04	10.90
L7	5.70	>18
L8	>18	6.02
L9	>18	>18
L10	0.69	>18
L11	0.86	>18
L12	1.36	>18
L13	3.86	13.19
L14	>18	>18
L15	1.94	>18
L16	5.60	1.86
L17	3.61	>18
L18	0.85	5.14
L19	2.01	7.91
L20	0.24	>18
L21	1.86	3.39
TPT	4.17	8.55

Lignées cellulaires SGC7901 et GES : La lignée cellulaire SGC7901 est dérivée d'un adénocarcinome gastrique humain, qui a été utilisée dans l'étude de la biologie tumorale du cancer gastrique, tandis que la lignée cellulaire GES est une lignée cellulaire épithéliale gastrique fœtale humaine immortalisée et transformée par le virus SV40. Les cellules GES sont non tumorigènes chez la souris nude, et la lignée cellulaire a été utilisée comme modèle de cellule épithéliale gastrique normale [7].

II.2. Docking moléculaire :

II.2.1.1.. Préparation des ligands :

Les 21 inhibiteurs utilisés dans notre travail sont des dérivés d'évodiamine [8] qui sont capables d'interagir avec les enzymes étudiées.

Les structures des ligands étudiés ont été dessinées à l'aide du programme Hyperchem et enregistrées au format (MDL .mol).

L'optimisation des structures a été effectuée par la mécanique moléculaire avec le champ des forces (MM+) implanté dans le logiciel Hyperchem [9].

Les structures des dérivés d'évodiamine utilisées dans notre étude dessinées à l'aide du logiciel ChemDraw 8 ultra [10]. Elles sont représentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau III 2: Structures chimique des dérivés d'evodiamine.

<i>Composé</i>	<i>R1</i>	<i>R2</i>	<i>R3</i>
L1	H	H	H
L2	2'-F	H	H
L3	3'-F	H	H
L4	3'-Cl	H	H
L5	3'-Br	H	H
L6	3'-Me	H	H
L7	3'-CF	H	H
L8	4'-F	H	H
L9	3'-F	2-Me	H
L10	3'-F	3-Me	H
L11	3'-F	3-OMe	H
L12	3'-F	3-Cl	H
L13	3'-F	3-Br	H
L14	3'-F	3-I	H
L15	3'-F	4-Me	H
L16	3'-F	H	OMe
L17	3'-F	H	Me
L18	3'-F	H	Cl
L19	3'-F	3-Me	OMe
L20	3'-F	3-Me	Me
L21	3'-F	3-Me	Cl

II.2.1.2. Propriétés des ligands :

Dans le but de contribuer au développement des nouveaux inhibiteurs de **PI3K α** et **Aurora**, nous avons étudié, dans un premier temps, Quelques propriétés des dérivés d'évodiamine par utilisation du logiciel MOE 2014 (Molecular Operating Environment MOE) [11].

Tableau III 3: Quelques propriétés des dérivés d'évodiamine.

Composé	Propriétés					
	Toxicité	R synthétique	Masse moléculaire (g/mol)	TPSA (Å ²)	Log P	Log s
L1	NO	100%	365.44	39.34	4.04	-5.53
L2	NO	100%	383.34	39.34	4.41	-5.69
L3	NO	100%	383.43	39.34	4.41	-5.69
L4	NO	100%	399.88	39.34	4.51	-6.12
L5	NO	100%	444.33	39.34	4.62	-6.44
L6	NO	100%	379.46	39.34	4.24	-5.83
L7	NO	100%	433.43	39.34	4.82	-6.37
L8	NO	100%	383.43	39.34	4.41	-5.69
L9	NO	100%	397.45	39.43	4.62	-5.98
L10	NO	100%	397.45	39.34	4.62	-5.98
L11	NO	100%	413.45	48.57	4.05	-5.75
L12	NO	100%	417.87	39.34	4.88	-6.28
L13	NO	100%	462.32	39.34	4.99	-6.59
L14	NO	100%	509.32	39.34	5.09	-6.86
L15	NO	100%	397.45	39.34	4.62	-5.98

Tableau III 3 : (Suite)

L16	NO	54.84%	413.45	48.57	4.05	-5.75
L17	NO	100%	397.45	39.34	4.62	-5.98
L18	NO	100%	417.87	39.34	4.88	-6.28
L19	NO	56.25	427.48	48.57	4.26	-6.06
L20	NO	100%	411.48	39.34	4.82	-6.29
L21	NO	100%	431.90	39.34	5.09	-6.58

D'après les résultats du tableau on peut déduire que tous les ligands ne sont pas toxiques, donc ces derniers peuvent être utilisés à la conception des nouveaux médicaments.

II.2.2. Préparation de la cible enzymatique :

Les structures 3 D des cibles étudiées **PI3K α** et **Aurora** ont été tirées à partir de la base de données (PDB : Brookhaven Protein Data Bank) (www.rcsb.org/pdb), L'une des bases de données les plus connues est la base de données des protéines qui est une référence en ligne gratuite donne des informations sur les structures 3 D des grandes molécules biologiques, y compris les protéines et les acides nucléiques. La PDB a été créée aux Brookhaven National Laboratoire en 1971 en tant qu'archive pour les structures cristallines macromoléculaires biologiques. Les données, généralement obtenues par cristallographie aux rayons X, "il s'agit du diagramme de diffraction des rayons X". Spectroscopie RMN "Il s'agit des informations sur la conformation locale et la distance entre des atomes proches les uns des autres". Ou microscopie électronique, "c'est une image de la forme générale de la molécule".

La PDB fournit des informations utiles et fondamentales sur des milliers de protéines. Pour de nombreuses protéines, il existe des dizaines jusqu'à des centaines de structures disponibles réalisées dans des conditions variables, y compris la présence de différents partenaires de liaison tels que des inhibiteurs, des acides nucléiques ou d'autres protéines, ou avec des mutations et des modifications post-traductionnelles. Il contient déjà plus de 100000 structures et le référentiel est mis à jour chaque semaine, il permet aux utilisateurs d'effectuer des requêtes simples et complexes sur les données, de les analyser et de visualiser les résultats [12,13].

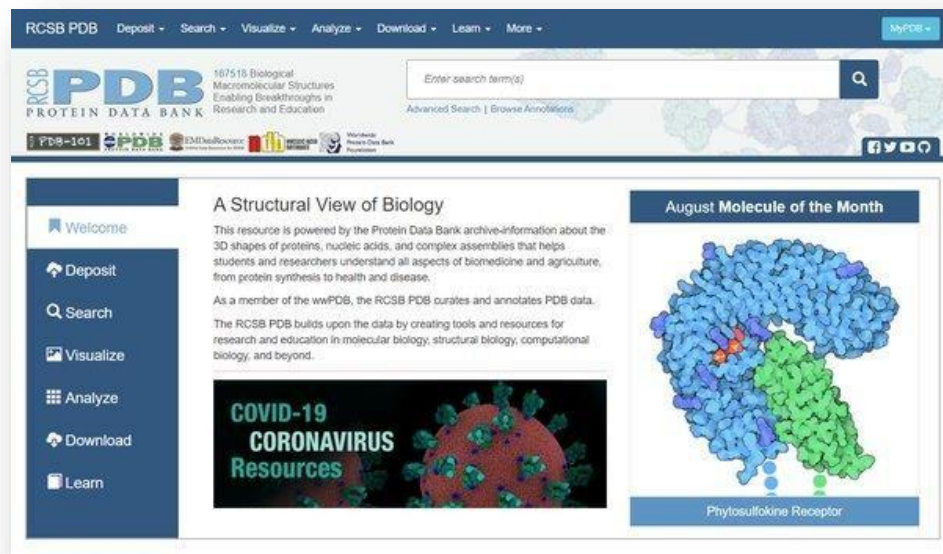


Figure III 2 : Interface de la base des données « la Protein Data Bank » [14].

La chimiothèque "Protein Data Bank (PDB)" a été utilisée pour télécharger les structures cristallines des enzymes : PI3K α (6GVF) et Aurora (2W1G).

Nous avons sélectionné les enzymes 6GVF et 2W1G en raison des caractéristiques suivantes :

- Résolution élevée : Les structures cristallines des protéines caractérisées par la diffraction des rayons X ont une résolution exprimée en angströms (Å). Une bonne résolution des enzymes téléchargées 6GVF et 2W1G, a été confirmée par les valeurs 2,50 Å et 2,71 Å respectivement, qui signifie que les données expérimentales fournissent un niveau élevé de détails sur la structure de la protéine. Plus la résolution est élevée, plus on peut distinguer les atomes et les interactions dans la protéine [15].
- Valeur de R : La valeur R est une mesure de la qualité du modèle atomique de la protéine par rapport aux données expérimentales dans le fichier de facteurs de structure. Un R faible indique une bonne correspondance entre le modèle et les données expérimentales. Une valeur de $R \leq 0,2$ est généralement considérée comme indiquant une bonne topologie de la protéine. Cela signifie que la structure de la protéine prédite est en accord avec les observations expérimentales [16].

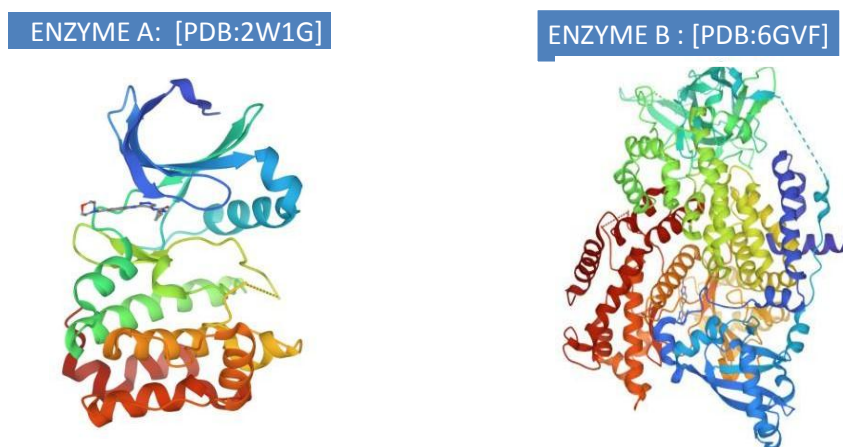


Figure III.3 : Structure 3D des deux enzymes utilisées dans notre étude.

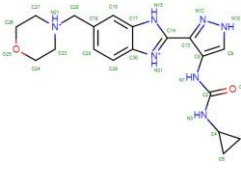

Les structures tridimensionnelles de la protéine kinase **PI3K α** et **Aurora** sont identifiées par les codes PDB : **6GVF** et **2W1G**, respectivement. Ces structures ont été obtenues par diffraction des rayons X de haute résolution 2.50 Å et 2.71 Å, respectivement.

La structure cristalline de la forme auto-inhibée d'Aurora dans un complexe avec l'inhibiteur **LOG** (2-{4-[(cyclopropylcarbamoyl) amino]-1h-pyrazol-3-yl}-6(morpholin-4-ium-4-ylmethyl)-1 h-3,1-benzimidazol-3-ium).

La structure cristalline de la forme auto-inhibée de PI3K α dans un complexe avec l'inhibiteur **FES** (5-(4-azanyl-1-propan-2-yl-pyrazolo [3,4-d] pyrimidin-3-yl)-1,3-benzoxazol-2- amine).

Chapitre III : Résultats et discussions

Tableau III.4 : Propriétés des enzymes étudiées, score énergétique et valeurs RMSD.

Enzyme ID PDB	Chaînes	Résolution Å	Valeur de R	Ligand Co-cristallisé	Classification	E score (Kcal/mol)	RMSD
2W1G	A	2.71 Å	0.229	LOG 	Transférase	-7.5720	1.2434
6GVF	A	2.50 Å	0.195	FE5 	Transférase	-7.8356	0.2865

Après le téléchargement des récepteurs enzymatiques, nous avons simplifié les structures en éliminant les molécules d'eau, les ions et des catalyseurs, ensuite on ajoute des hydrogènes explicites (protonate 3 D) et on attribue des charges [17]. Le site actif a été déterminé par le processeur de recherche de site dans logiciel MOE, et puis nous avons optimisé le récepteur en utilisant le logiciel MOE avec le champ de force MMFF94X, et nous avons minimisé son énergie de manière à avoir la meilleure conformation.

Le test de RMSD (Root Mean Square Deviation):

Déviations de la racine de la moyenne des carrés est une mesure de distance exprimant la différence de conformation et de position entre une pose et une molécule de référence. Le RMSD a été calculé pour comparer la conformation et la position des poses, soit entre elles, soit par rapport à un ligand expérimental. Globalement, une pose a été considérée comme reproduisant le mode d'interaction natif si son RMSD présentait une valeur inférieure ou égale à 2 Å. Ce seuil correspond à une valeur standard couramment utilisée dans les applications de docking protéine-ligand [18,19]. Les valeurs de RMSD sont classées comme suit :

- RMSD <1.5 → Structure Parfaite, bonne pose.
- 1.5 <RMSD <3.5 → Structure Acceptable, pose proche.
- 3.5 <RMSD <6 → Structure Inadéquate, pose avec erreurs.

Chapitre III : Résultats et discussions

➤ RMSD>6 → Structure Inacceptable, mauvaise pose [20].

Les valeurs prédites de RMSD des deux complexes indiqués dans tableau III-4 sont inférieures à 2 Å confirment la précision de cette méthode.

Détection de cavité :

L'identification des 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 [21].

Une fois la structure des enzymes préparée, on cherche un site actif par le module (Site Finder) dans logiciel MOE [22]. Le logiciel MOE 2014 a permis de détecter les cavités dans les enzymes étudiées (2W1G, 6GVF) et d'identifier les résidus formant les sites actifs. Les propriétés des cavités détectées sont représentées dans les tableaux (III 5, III 6) et dans les figures (III 4, III 5).

Tableau III 5: Différentes propriétés de cavité détectée par MOE de 2W1G.

Site	Size	PLB	Hyd	Side	Résidus
1	190	3.48	59	95	ARG137 LEU139 GLY140 LYS141 GLY142 LYS143 PHE144 GLY145 ASN146 VAL147 ALA160 LYS162 LEU164 LEU169 VAL174 GLN177 LEU178 GLU181 GLN185 LEU194 LEU210 GLU211 TYR212 ALA213 PRO214 LEU215 GLY216 THR217 TYR219 ARG220 GLU221 GLN223 LYS224 ASP256 LYS258 GLU260 ASN261 LEU262 LEU263 LEU264 ALA273 ASP274 GLY276 TRP277 GLY291 THR292

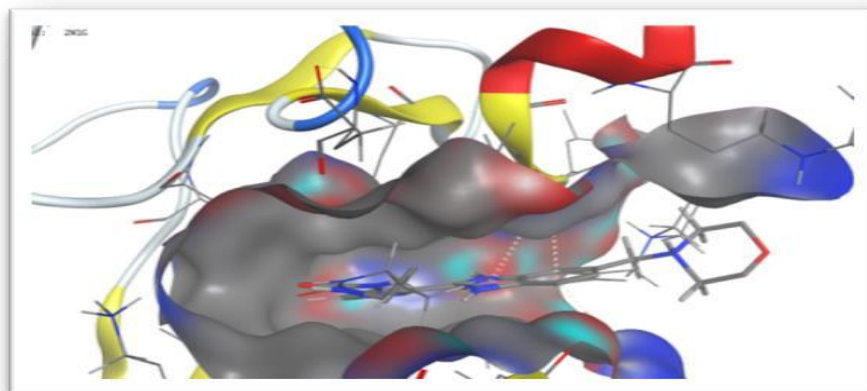


Figure III 4 : Cavité 1 d'enzyme 2W1G.

Tableau III 6: Différentes propriétés de cavité détectée par MOE de 6GVF.

Site	Size	PLB	Hyd	Side	Résidus
1	331	4.31	83	146	MET130 VAL131 LYS132 ASP133 PRO134
					GLU135 VAL136 GLY363 GLY364 ARG401
					TRP424 ILE427 ASN428 LEU429 PHE430 ASP431
					TYR432 VAL437 MET441 TRP446 PRO447
					VAL448 PRO449 LEU452 ASN457 PRO458 ILE459
					GLY460 VAL461 THR462 GLY463 SER464
					ASN465 PRO466 LYS468 PHE477 ASP603 CYS604
					TYR606 PRO607 LYS640 TYR641 GLU642
					GLN643 TYR644 LEU645 GLU674 ASN677
					LYS678 THR679 VAL680 SER681 GLN682
					ARG683 LEU1006 GLY1007 SER1008 GLY1009
					LEU1013 GLN1014 SER1015 PHE1016)

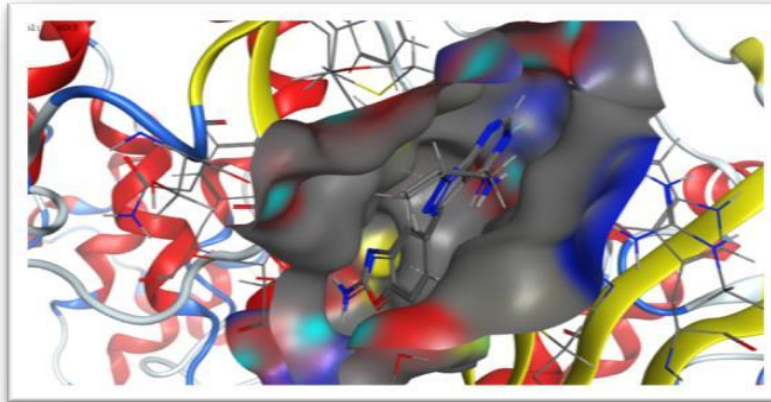
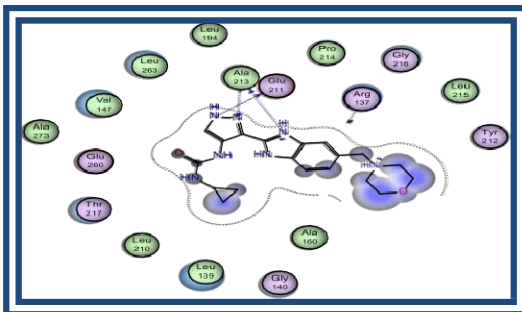


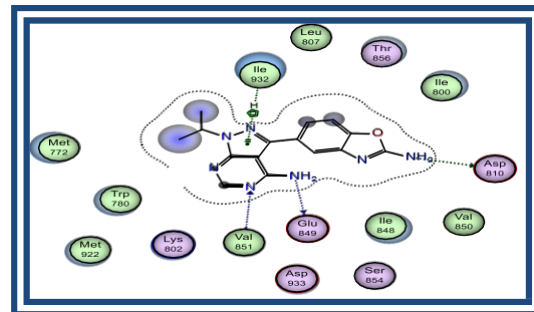
Figure III 5: Cavité 1 d'enzyme 6GVF.

Pour valider la précision des résultats de docking moléculaire, il faut réaliser un re-docking des ligands natifs dans leurs cavités.

Pour visualiser les modes d'interactions entre les ligands de références et les résidus de site actif des enzymes étudiées, nous avons utilisé l'option "Ligands interactions" implémenté dans le programme MOE.



Représentation 2D des interactions de (LOG) avec la poche de liaison de 2W1G



Représentation 2D des interactions de (FE5) avec la poche de liaison de 6GVF

Figure III 6: Présentation des interactions après le re-docking moléculaire des ligands de références.

II.3. Dynamique moléculaire :

La dynamique moléculaire s'appuie sur la considération que toutes les entités trouvées dans une boîte de simulation sont flexibles, ce qui permet de simuler les mouvements intramoléculaires, alors la MD est utilisée dont le but de valider les interactions des conformères résultants de docking moléculaire. La méthode de simulation MD est basée sur la deuxième loi de Newton ou l'équation du mouvement ; c'est une simulation qui suit les mouvements atomiques / moléculaires dans les systèmes pour une période donnée.

La simulation de dynamique moléculaire a été réalisée en utilisant le champ de force MMFF94x pour minimiser l'énergie des molécules et l'algorithme NPA (The Nose-Poincare Andersen) révèle les interactions des résidus d'acides aminés dans chaque système [23-25].

Les étapes du protocole de dynamique moléculaire ont été sélectionnées pour optimiser l'équilibre du système de 0 picoseconde à 600 picosecondes. Tous les calculs ont été exécutés en utilisant le logiciel MOE.

Dans cette partie nous avons étudiés les complexes suivants :

- ❖ 6gvf-L4, 6gvf-L11, 6gvf-L13, 6gvf-L14, 6gvf-L19.
- ❖ 2W1G-L5, 2W1G-L9, 2W1G-L10, 2W1G-L11, 2W1G-L16, 2W1G-L19, 2W1G-L20.

II.4. Etude *in silico* des propriétés ADME :

Les propriétés d'absorption, de distribution, de métabolisme, d'excrétion (ADME) des médicaments candidats ou des produits chimiques jouent un rôle clé dans la découverte des médicaments et l'évaluation de ces risques.

La structure chimique du composé a été soumise sous la forme d'un système d'entrée moléculaire simplifié canonique (SMILE), pour estimer les paramètres pharmacocinétiques *in silico* à l'aide de l'outil Swiss ADME (<http://www.swissadme.ch>).

Les paramètres pharmacocinétiques ciblés dans cette étude sont : Absorption gastro-intestinale, pénétration de la barrière hémato-encéphalique [BHE] (Blood-Brain Barrier BBB), perméabilité cutanée, associabilité synthétique et prédiction de ressemblance aux médicaments comme : règles de Lipinski et de Veber, ainsi que les interactions des molécules avec les cytochromes P450 (CYP) [26] (inhibiteurs de CYP1A2, inhibiteurs de CYP2C19, inhibiteurs de CYP2C9, inhibiteurs de CYP2D6, inhibiteurs de CYP3A4) , la masse molaire, le nombre des liaisons

Chapitre III : Résultats et discussions

hydrogène donneurs et accepteurs, la lipophilie Log P (MLOGP), la glycoprotéine P, l'hydrosolubilité [27].

II.4.1. Programme swissADME :

Le serveur web SwissADME permet de donner un accès gratuit pour calculer des descripteurs physicochimiques 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 [28] grâce à une interface conviviale via le site Web <http://www.swissadme.ch> (figure III 7).

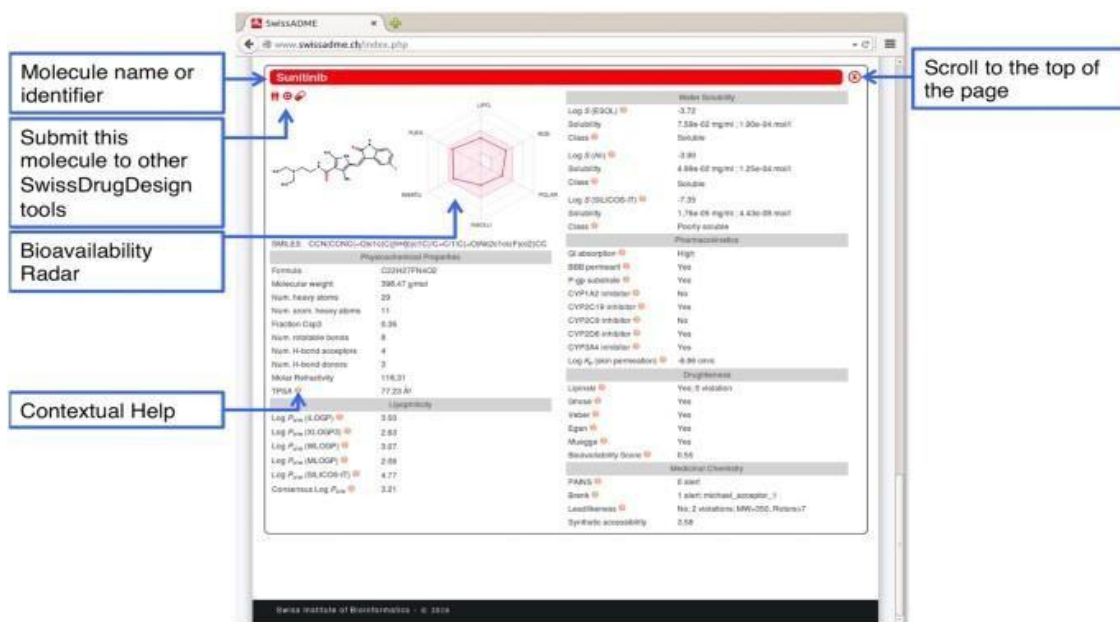


Figure III 7 : Interface graphique du serveur SwissADME [28].

II.4.2. Paramètres ADME utilisés :

Substrat de la glycoprotéine P : (P-gp, suggéré le membre le plus important parmi les transporteurs à chaîne de liaison de l'ATP ou les transporteurs ABC) sont des facteurs déterminants dans le parcours des médicaments dans l'organisme, est essentiel pour évaluer l'efflux actif à travers les membranes biologiques, par exemple de la paroi gastro-intestinale ou du cerveau [29]. L'un des rôles majeurs de la P-gp est de protéger le système nerveux central (SNC) aux xénobiotiques [30]. La P-gp est surexprimée également dans certaines cellules tumorales et conduit à des cancers multirésistants [31].

Chapitre III : Résultats et discussions

Perméabilité des barrière hémato-encéphalique (BHE) : la barrière hémato-encéphalique (BHE), également connue sous le nom de barrière sang-cerveau ou blood-brain barrier (BBB) en anglais, est une barrière physiologique présente dans le cerveau. Elle se situe entre la circulation sanguine et le système nerveux central (SNC), et joue un rôle crucial dans le maintien de l'environnement cérébral stable.

Absorption gastro-intestinale : correspond au passage du médicament à travers la membrane gastro-intestinale.

L'absorption gastro-intestinale (GI) des médicaments administrés par voie orale est déterminée non seulement par la perméabilité de la muqueuse gastro-intestinale, mais également par la vitesse de transit dans le tractus gastro-intestinal, car il détermine le temps de séjour du médicament dans l'absorption [32].

Cytochromes P450 (CYP) : sont des hémoprotéines qui participent au métabolisme oxydatif de nombreux médicaments.

Cette superfamille d'isoenzymes est un facteur clé de l'élimination des médicaments par biotransformation métabolique [33], peut estimer que 50 à 90 % des molécules thérapeutiques sont substrats de cinq isoformes majeures (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4) [34,35]. L'inhibition de ces isoenzymes est certainement l'une des principales causes d'interactions médicamenteuses liées à la pharmacocinétique[36,37] entraînant des effets toxiques ou d'autres effets indésirables en raison de la faible clairance et de l'accumulation du médicament ou de ses métabolites [38]. Il a donc une grande importance pour la découverte de médicaments de prédire la propension avec laquelle la molécule provoquera des interactions médicamenteuses significatives par inhibition des CYP, et de déterminer quelles isoformes sont affectées.

Drug-likeness : le terme « drug-likeness » évalue qualitativement la possibilité pour une molécule de devenir un médicament administré par voie orale en ce qui concerne la biodisponibilité. La similarité médicamenteuse a été établie à partir d'inspections structurales ou physicochimiques de composés de développement suffisamment avancés pour être considérés comme des candidats-médicaments oraux. Cette notion est couramment utilisée pour effectuer le filtrage des chimiothèques afin d'exclure les molécules dont les propriétés sont très probablement incompatibles avec un profil pharmacocinétique acceptable. Les règles principales sont les règles de Lipinski et Veber [39,40].

Chapitre III : Résultats et discussions

Propriétés physicochimiques : Des descripteurs moléculaires et physicochimiques simples sont compilés dans cette section tels que le poids moléculaire (MW), le nombre de liaisons hydrogènes donneurs et accepteurs (HBD et HBA), le nombre de liaisons rotatives (ROTB), nombre de cycles aromatiques (AROM) le nombre de types d'atomes spécifiques et la surface polaire (PSA). Le PSA est calculé à l'aide de la technique fragmentaire appelée surface polaire topologique (TPSA), cela s'est avéré un descripteur utile dans de nombreux modèles et règles pour estimer rapidement certaines propriétés de l'ADME, en particulier en ce qui concerne la pénétration à travers des barrières biologiques [41,42].

Log P : une mesure de lipophilie de la molécule, c'est le logarithme du rapport de la concentration de substance médicamenteuse entre deux solvants organiques et aqueux.

La solubilité aqueuse : l'hydrosolubilité est paramètre important dans les processus de développement des médicaments, elle facilite leurs manipulations et formulations [43]. De plus, dans les projets de recherche ciblant l'administration orale, la solubilité est une propriété majeure influençant l'absorption [44]. En outre, un médicament destiné à un usage parentéral doit être très soluble dans l'eau pour assurer une quantité suffisante de principe actif dans un petit volume d'une telle dose pharmaceutique [45].

III. Résultats et discussion :

III.1. Docking moléculaire :

Une étude de docking moléculaire a été effectuée sur 21 dérivés de d'évodiamine dans les sites actifs des enzymes Phosphatidylinositol-3-kinase α (PI3K α) et Aurora Kinase A (AURKA).

Les résultats de l'énergie score des complexes formés avec leurs distances, et les types d'interactions, les résidus clés, et les atomes impliqués dans les composés et les récepteurs pour les deux cibles 6GVF et 2W1G, sont résumés dans les tableaux II.7 et III.8. L'analyse des résultats obtenus basée sur l'énergie score des complexes étudiés donne des valeurs dans la gamme de -6.1018 à -7.0571 pour l'enzyme 6gvf et -6.3144 à -7.0640 pour l'enzyme 2W1G.

Avant de détailler les résultats de l'étude des interactions enzyme-ligand, nous allons tout d'abord présenter les résultats du RMSD de meilleure pose pour chaque ligand.

On note que les complexes formés par les ligands L2, L3, L11, L12, L14, L18, Lref avec le site actif du 2W1G possèdent les plus petites énergies Score par rapport aux autres ligands, ceci

Chapitre III : Résultats et discussions

montre que ces ligands peuvent former des complexes stables, et sont classés par l'ordre de stabilité suivant :

2W1G-L14 < 2W1G-L11 < 2W1G-L12 < Lref(L0G) < 2W1G-L2 < 2W1G-L3 < 2W1G-L13.

Dans le cas de l'enzyme 6GVF, les complexes formés avec les ligands : L11, L16, L20, Lref possèdent les plus petites énergies Score par rapport aux autres ligands. Ces ligands forment des complexes stables et sont classés selon l'ordre suivant : 6GVF-L14 < 6GVF-L11 < 6GVF-L12 < Lref (FE5) < 6GVF-L16 < 6GVF-L11 < 6GVF-L20.

III.1.1 Cas de l'enzyme 2W1G :

Les résultats de docking moléculaire sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau III 7 : Résultats de docking moléculaire pour l'ensemble des dérivés d'évodiamine et la cible 2W1G.

Complexe	E score kcal/mol	RMS D (A°)	Liaison entre atome et résidus du site actif					
			Atome du Ligand	Les atomes impliqués au récepteur	Les résidus impliqués au récepteur	Type de liaison et d'interactions	Distance (A°)	E (Kcal/mol)
Ligand de réf(L0G)	-7.5720	1.2434	N10 10	O	GLU 211	H-donneur	3.01	-5.9
			N15 14	O	ALA 213	H-donneur	2.81	-7.2
			N12 11	N	ALA 213	H-donneur	3.25	-2.1
			6-ring	NH2	ARG 137	H-donneur	4.57	-0.8
L1	-6.5266	2.1656	5-ring	CA	GLY 140	Pi-H	4.37	-0.6
L2	-6.6325	1.4585	/	/	/	/	/	/
L3	-6.4040	1.4717	6-ring	CB	LEU 139	Pi-H	3.97	-0.8
			6-ring	CA	GLY 216	Pi-H	4.33	-0.7
			6-ring	CD2	LEU 263	Pi-H	4.20	-0.6
L4	-6.7060	2.5100	/	/	/	/	/	/

Chapitre III : Résultats et discussions

Tableau III 7 : (Suite)

L5	-6.9343	1.9971	/	/	/	/	/	/
L6	-6.6146	1.7434	6-ring 6-ring 6-ring 6-ring	CB CA CD1 CD2	LEU 139 GLY 216 LEU 263 LEU 263	Pi-H Pi-H Pi-H Pi-H	4.03 4.23 4.22 4.13	-0.7 -0.7 -0.8 -0.6
L7	-6.7990	2.8318	N 28	O	GLU 260	H-donneur	3.02	-1.2
L8	6.3144	2.3541	6-ring 6-ring 6-ring	CB CA CD2	LEU 139 GLY 216 LEU 263	Pi-H Pi-H Pi-h	3.98 4.33 4.25	-0.8 -0.6 -0.6
L9	-7.0640	1.6410	5-ring	CA	GLY 140	Pi-H	4.36	-0.6
L10	-6.8087	1.8007	6-ring 6-ring 6-ring	CB CA CD2	LEU 139 GLY 216 LEU 263	Pi-H Pi-H Pi-H	3.96 4.34 4.20	-0.8 -0.7 -0.6
L11	-6.8723	0.9854	6-ring 6-ring 6-ring	CB CA CD2	LEU 139 GLY 216 LEU 263	Pi-H Pi-H Pi-H	3.95 4.37 4.22	-0.8 -0.6 -0.7
L12	-6.6867	1.1134	6-ring 6-ring 6-ring	CB CA CD2	LEU 139 GLY 216 LEU 263	Pi-H Pi-H Pi-H	3.93 4.37 4.21	-0.9 -0.7 -0.6
L13	-6.7056	2.0259	6-ring 6-ring 6-ring	CB CA CD2	LEU 139 GLY 216 LEU 263	Pi-H Pi-H Pi-H	3.94 4.36 4.21	-0.9 -0.7 -0.6
L14	-6.7718	0.7376	6-ring 6-ring 6-ring	CB CA CD2	LEU 139 GLY 216 LEU 263	Pi-H Pi-H Pi-H	3.93 4.37 4.20	-0.9 -0.7 -0.7
L15	-6.7450	2.7752	/	/	/	/	/	/
L16	-6.8679	5.4208	6-ring	CD2	LEU 263	Pi-H	4.11	-0.6
L17	-6.5255	4.0346	5-ring	CA	GLY 140	Pi-H	4.31	-0.7
L18	-6.5959	1.5015	6-ring 6-ring 6-ring	CB CA CD2	LEU 139 GLY 216 LEU 263	Pi-H Pi-H Pi-H	3.97 4.32 4.20	-0.8 -0.7 -0.6
L19	-6.9762	4.4044	6-ring 6-ring 6-ring	CB CA CD2	LEU 139 GLY 216 LEU 263	Pi-H Pi-H Pi-H	3.95 4.35 4.20	-0.9 -0.8 -0.6
L20	-6.9828	1.7575	6-ring 6-ring 6-ring	CB CA CD2	LEU 139 GLY 216 LEU 263	Pi-H Pi-H Pi-H	3.97 4.32 4.19	-0.8 -0.7 -0.6
L21	-6.9100	1.7547	6-ring 6-ring 6-ring	CB CA CD2	LEU 139 GLY 216 LEU 263	Pi-H Pi-H Pi-H	3.98 4.32 4.21	-0.8 -0.6 -0.6

Chapitre III : Résultats et discussions

Le tableau III 7 montre que les 8 meilleurs composés qui forment des complexes stables avec l'enzyme 2W1G sont : L5, L9, L10, L11, L16, L19, L20 et L21 avec des scores d'énergies : -6.9343, -7.0640, -6.8087, -6.8723, -6.8679, -6.9762, -6.9828, -6.9100 (kcal/mol) respectivement.

On peut les classer selon l'ordre suivant :

2W1G-L9 < 2W1G-L20 < 2W1G-L19 < 2W1G-L21 < 2W1G-L5 < 2W1G-L11 < 2W1G-L16 < 2W1G-L10.

Le ligand L9 donne le meilleur score énergétique (-7.0640 Kcal/mol) par rapport aux autres ligands, indique que le complexe est le plus stable.

Le ligand Co-cristallisé L0G présentait 4 liaisons hydrogène donneurs dans la cavité de récepteur 2W1G avec les résidus d'acides aminés : GLU 211 (3.01 Å), ALA 213 (2.81 Å), ALA 213 (3.25 Å) et ARG 137 (4.57 Å) (Figure III 6).

D'après A. Imberty et al [46], les interactions comprises entre 2.5 Å et 3.1 Å sont considérées comme fortes et celles comprises entre 3.1 Å et 3.55 Å sont supposées moyennes. Les interactions supérieures à 3.55 Å sont faibles.

- Le complexe **2W1G-L9** représente une faible interaction Pi-H avec GLY 140 (4.36 Å), comme illustré dans la figure III 8.
- Dans le complexe **2W1G-L20**, les résidus d'acides aminés LEU 139, GLY 216 et LEU 263 forment trois interactions faibles de type Pi-H avec le ligand L20 à des distances 3.97 Å, 4.32 Å et 4.19 Å, respectivement (Figure III 8).
- Dans le complexe **2W1G-L19**, le ligand L19 forme trois interactions faibles de type Pi-H avec LEU 139, GLY 216 et LEU 263 de longueurs 3.95 Å, 4.35 Å et 4.20 Å respectivement (Figure III 8).
- Dans le complexe **2W1G-L21**, le ligand L21 forme trois interactions faibles de type Pi-H avec LEU 139 (3.98 Å), GLY 216 (4.32 Å) et LEU 263 (4.21 Å) (Figure III 9).
- Le complexe **2W1G-L5** ne présente aucune interaction avec les résidus d'acide aminé de l'enzyme 2W1G.
- Dans le complexe **2W1G-L11**, les résidus d'acides aminés LEU 139, GLY 216 et LEU 263 forment trois interactions faibles de type Pi-H avec le ligand L11 de longueurs 3.95 Å, 4.37 Å et 4.22 Å respectivement. (Figure III 9).
- Dans le complexe **2W1G-L16**, une seule interaction faible de type Pi-H est formée

Chapitre III : Résultats et discussions

entre l'acide aminé LEU 263 et ligand L16 de distance 4.11 Å°. Les résultats obtenus sont représentés dans la Figure III 9.

- Le complexe **2W1G-L10** donne trois interactions faibles de type Pi-H avec LEU 139 (3.96 Å°), GLY 216 (4.34 Å°) et LEU 263 (4.20 Å°) (Figure III 10).

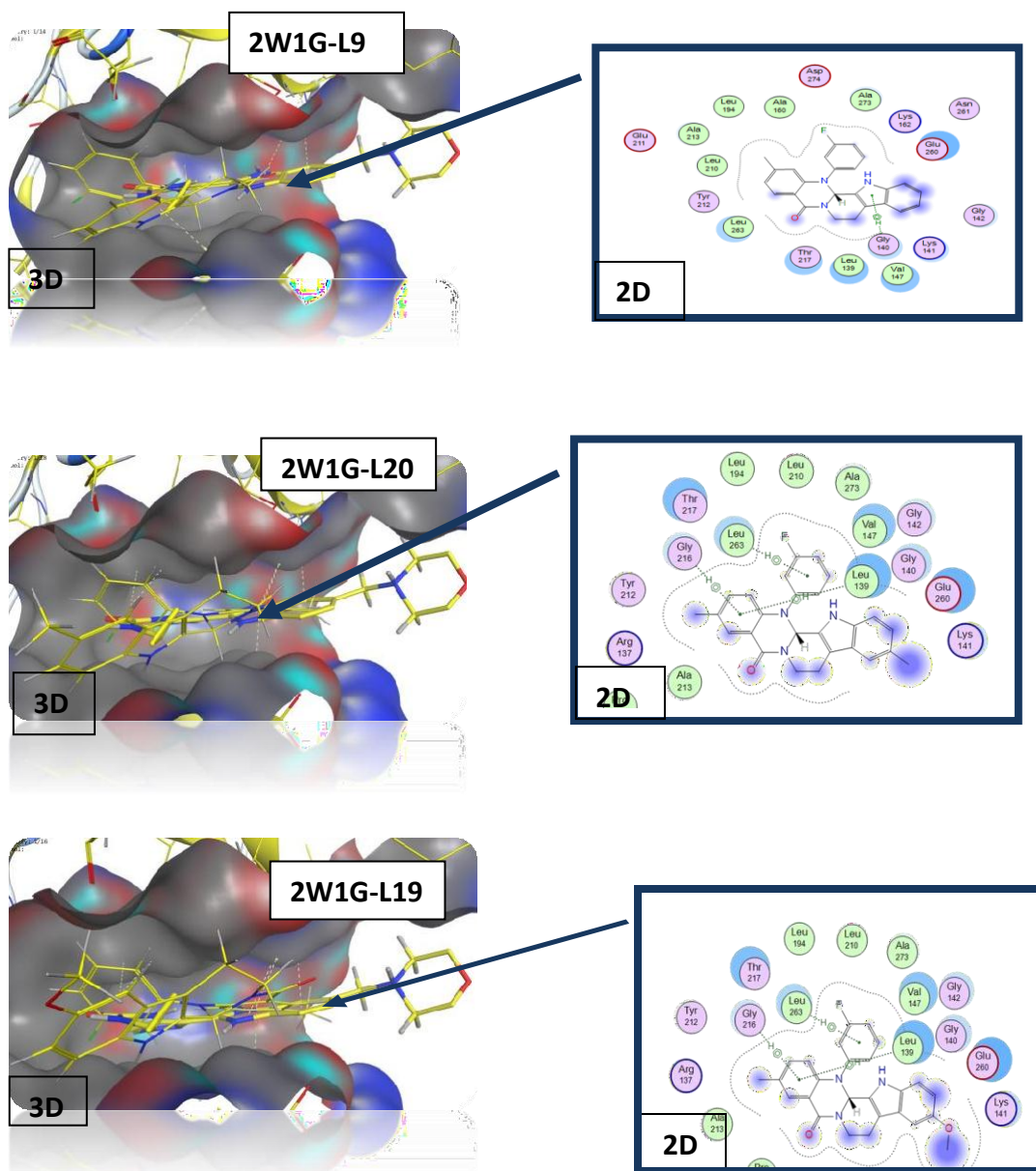
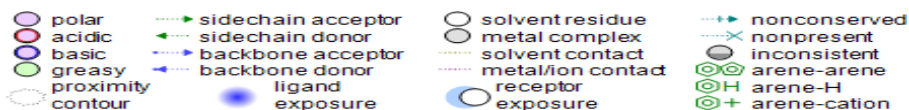


Figure III 8 : Représentation des différentes interactions établies dans les complexes 2W1G-L9, 2W1G-L20, 2W1G-L19.



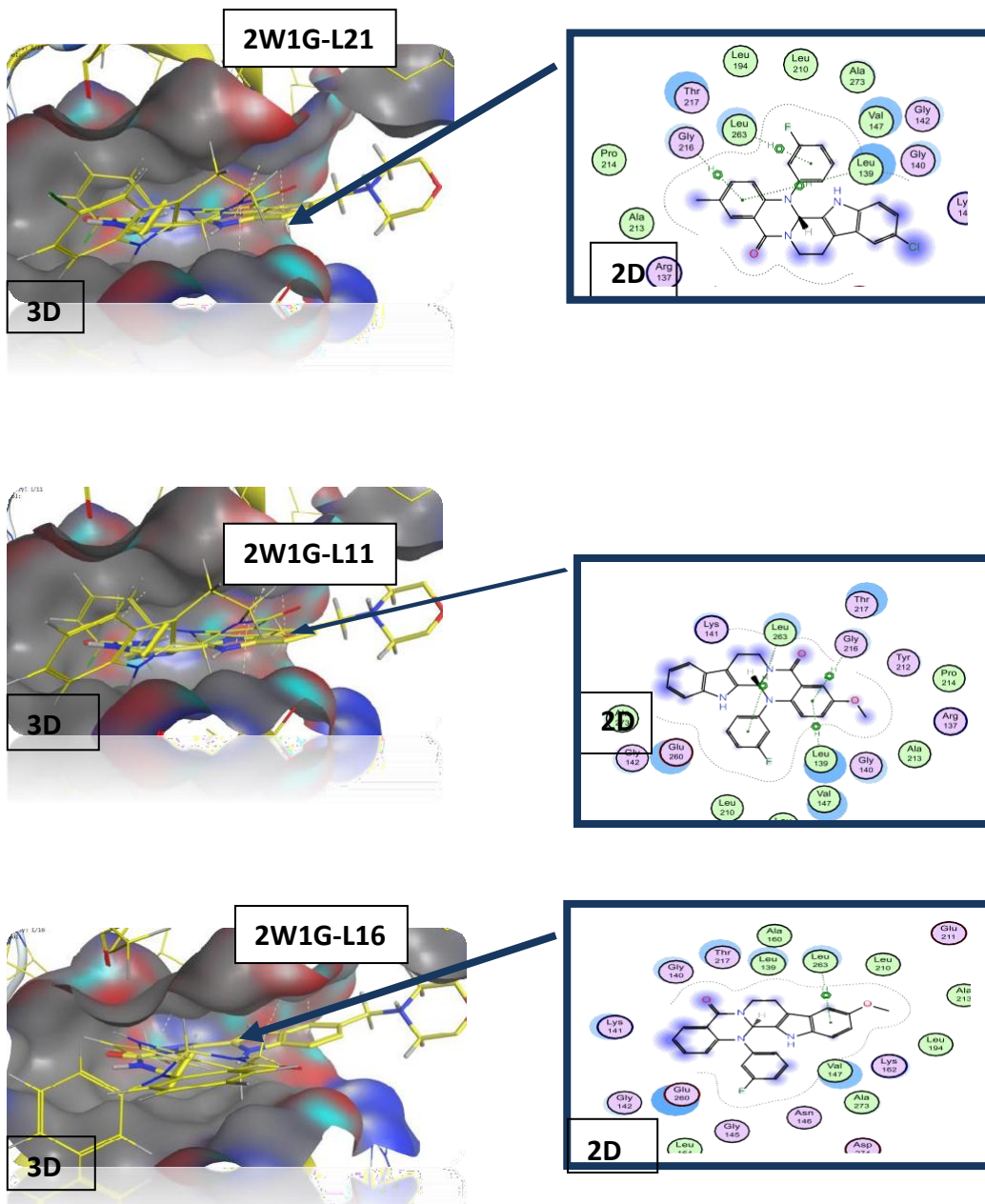
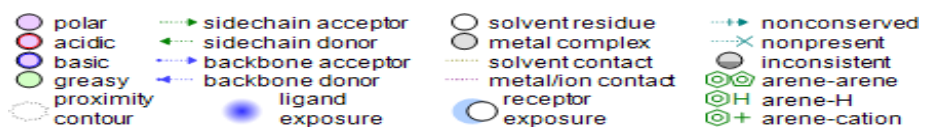


Figure III 9 : Représentation des différentes interactions établies dans les complexes 2W1G-L21, 2W1G-L11 et 2W1G-L16.



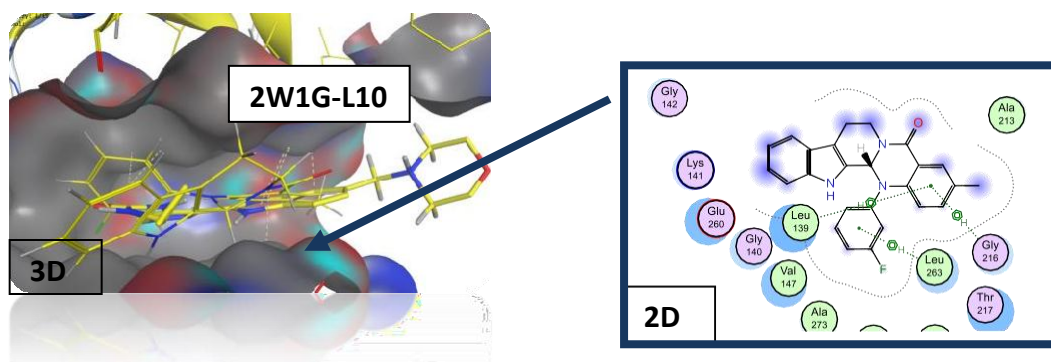
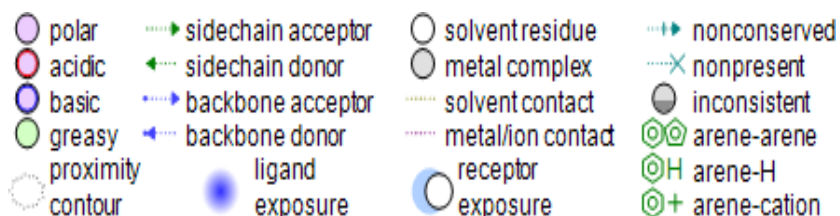


Figure III 10 : Représentation des différentes interactions établies dans le complexe 2W1G-L10.



III.1.2 Cas de l'enzyme 6GVF :

Les résultats de docking moléculaire sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau III 8 : Résultats de docking moléculaire pour l'ensemble des dérivés d'evodiamine et la cible 6GVF.

Complexe	E score kcal/mol	RMSD (A°)	Liaison entre atome et résidus du site actif					
			Atome de Ligand	Les atomes impliqués au récepteur	Les résidus impliqués au récepteur	Type de liaison et d'interactions	Distance (A°)	E (Kcal/mol)
Ligand de réf(FE5)	-7.8356	0.2865	N20 25 N21 28 N14 16	OD2 O N	ASP 810 GLU 849 VAL 851	H-donneur H-donneur H- accepteur	2.81 2.92 3.13	-4.3 -2.7 -4.8
L1	-6.3842	2.0515	C 8	SD	MET 922	H-donneur	3.52	-1.3
L2	-6.4172	3.2995	N 28	SD	MET 922	H-donneur	3.79	-1.2
L3	-6.1046	2.1645	/	/	/	/	/	/
L4	-7.0571	3.2244	N28 CL 37 6-ring	SD N NH1	MET 922 VAL 851 ARG 770	H-donneur H- accepteur Pi-cation	3.80 3.47 4.70	-1.2 -0.7 -0.6

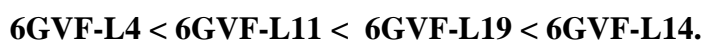
Chapitre III : Résultats et discussions

Tableau III 8: (Suite)

L5	-6.5422	4.2820	/	/	/	/	/	/
L6	-6.2799	2.5388	/	/	/	/	/	/
L7	-6.3431	2.9255	/	/	/	/	/	/
L8	-6.1018	2.7035	/	/	/	/	/	/
L9	-6.3801	2.0887	/	/	/	/	/	/
L10	-6.3899	2.9394	/	/	/	/	/	/
L11	-6.8800	1.2304	/	/	/	/	/	/
L12	-6.5078	3.7570	/	/	/	/	/	/
L13	-6.5476	3.6005	/	/	/	/	/	/
L14	-6.5748	3.4595	/	/	/	/	/	/
L15	-6.4007	3.2922	6-ring	CG2	ILE 800	Pi-H	4.38	-0.6
L16	-6.3611	1.0951	/	/	/	/	/	/
L17	-6.3062	3.5450	/	/	/	/	/	/
L18	-6.2390	2.2918	/	/	/	/	/	/
L19	-6.6180	2.3607	C 8	SD	MET 922	H-donneur	3.57	-1.2
L20	-6.3832	1.5698	N 28	SD	MET 922	H-donneur	3.96	-1.5
L21	6.1912	2.6700	/	/	/	/	/	/

Le tableau III 8 montre que les 4 meilleurs composés qui forment des complexes stables avec l'enzyme 6GVF sont : L4, L11, L14, L19 avec des scores d'énergies : -7.0571, -6.8800, -6.5748 et -6.6180 (kcal/mol) respectivement.

On peut les classer selon l'ordre suivant :



Le ligand L4 donne le meilleur score énergétique de (-7.0571 Kcal/mol) par rapport aux autres ligands, indiquant que le complexe est le plus stable.

Le ligand Co-cristallisé FE5 présentait deux liaisons hydrogènes donneurs avec les résidus ASP 810 (2.81 Å), GLU 849 (2.92 Å) et une liaison hydrogène accepteur avec VAL 851 (3.13 Å) (Figure III 6).

Chapitre III : Résultats et discussions

Dans Le complexe **6GVF-L4**, les résidus d'acides aminés MET 922 et VAL851 forment deux liaisons hydrogènes (H-donneur et H-accepteur) faibles et moyennes de longueurs 3.80 Å et 3.47 Å respectivement, et l'acide aminé ARG 770 forme aussi une faible interaction de type Pi-cation avec le ligand L4 à une distance de 4.70 Å. Pi-cation est une interaction entre un système π du composé et une forme cationique d'acide aminé ARG 770 (Figure III 11).

Dans le complexe **6GVF-L19**, le résidu d'acide aminé MET 922 forme une liaison hydrogène faible de type H-donneur de longueurs 3.57 Å (Figure III 11).

Les complexes **6GVF-L11** et **6GVF-L14** ne donnent aucune interaction avec les résidus d'acide aminé de l'enzyme 6GVF.

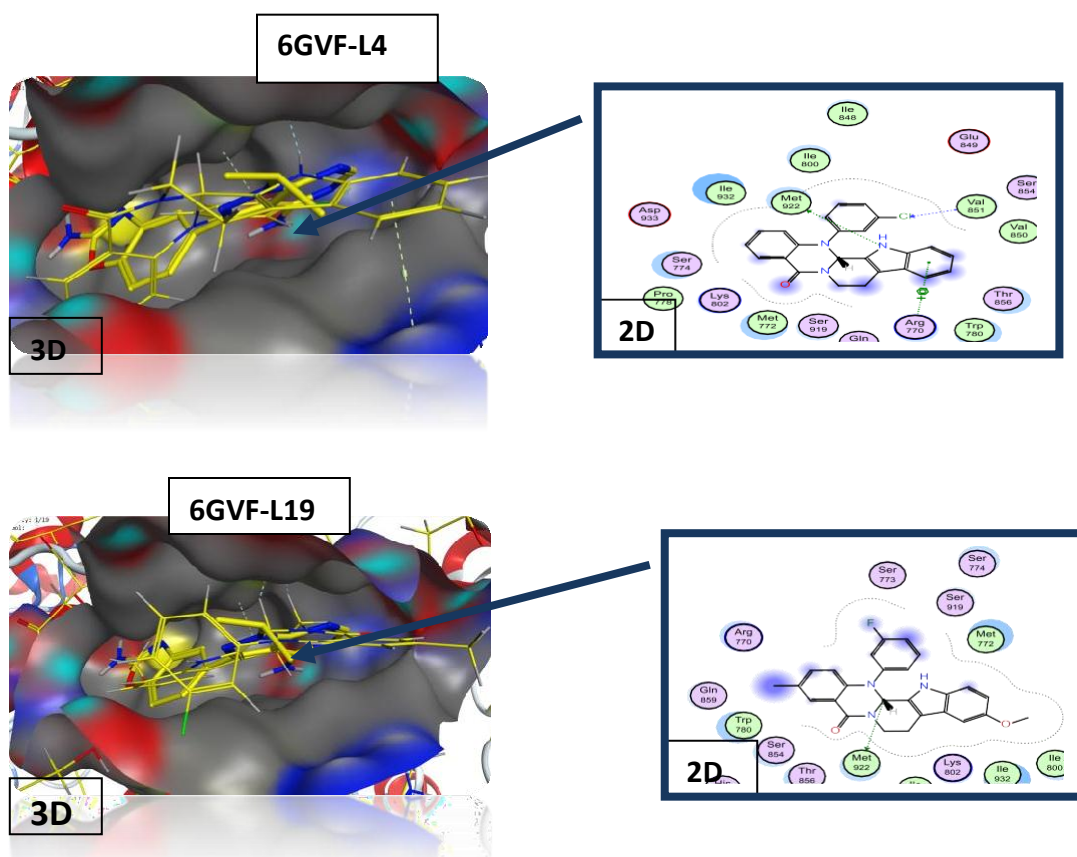
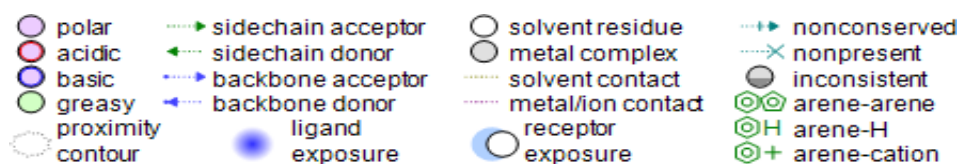


Figure III 11 : Représentation des différentes interactions établies dans les complexes 6GVF-L19 et 6GVF-L4.



Chapitre III : Résultats et discussions

III.2. Simulation par la dynamique moléculaire :

Les complexes cible-ligand peuvent être instables dans des conditions de la dynamique moléculaire, pour cela les résultats obtenus de docking moléculaire ont été confirmés par des calculs de dynamique moléculaire, pour tester la stabilité de liaison des complexes cible-ligand dans des conditions physiologiques.

Le processus de simulation a été exécuté pour des intervalles de temps de 600 Ps, collectant les valeurs d'énergie potentielle toutes les 0,5 Ps.

III.2.1. Interaction ligand-site actif de l'enzyme 2W1G :

Tableau III-9 regroupe les résultats de dynamique moléculaire pour les meilleures poses obtenues par le docking moléculaire.

Tableau III.9 : Résultats d'étude par la dynamique moléculaire du meilleur score des huit ligands dans le site actif de 2W1G.

Complexe	Liaison entre atome et résidus de site actif					
	Atome de Ligand	Les atomes impliqués au récepteur	Les résidus impliqués au récepteur	Type de liaison et d'interactions	Distance (Å)	E (Kcal/mol)
2W1G-L9	6-ring	CG2	THR 217	Pi-H	4.43	-0.6
	6-ring	CG2	THR 217	Pi-H	4.43	-0.6
2W1G-L20	6-ring	CA	GLY 142	Pi-H	4.18	-1.2
	6-ring	CA	GLY 142	Pi-H	4.18	-1.2
2W1G-L19	6-ring	CG2	THR 217	Pi-H	3.74	-0.6
2W1G-L21	O 11	OG1	THR 217	H-accepteur	2.73	-1.3
	O 11	OG1	THR 217	H-accepteur	2.73	-1.3
2W1G-L5	O 11	NE	ARG 220	H-accepteur	2.47	-0.4
	O 11	NE	ARG 220	H-accepteur	2.88	-6.4
2W1G-L11	6-ring	CA	GLY 216	Pi-H	4.20	-1.0
	5-ring	CA	GLY 140	Pi-H	4.43	-1.6
2W1G-L16	N 28	O	GLU 260	H-donneur	2.84	-5.9
	N 28	O	GLU 260	H-donneur	2.84	-5.9
	6-ring	CD2	LEU 263	Pi-H	4.67	-0.6
	6-ring	CD2	LEU 263	Pi-H	4.67	-0.6
2W1G-L10	5-ring	CA	GLY 140	Pi-H	4.62	-0.8
	5-ring	CA	GLY 140	Pi-H	4.62	-0.8

Chapitre III : Résultats et discussions

D'après le tableau ci-dessus, on remarque que dans le complexe 2W1G-L9, le ligand L9 forme deux faibles interactions de type Pi-H avec les résidus d'acides aminés THR 217 de distance 4.43 Å (Figure III 12).

Dans le complexe 2W1G-L20, le ligand L20 forme deux faibles interactions de type Pi-H avec le même résidu d'acide aminé GLY 142 de distance 4.18 Å (Figure III 12).

D'autre part, le ligand L19 forme avec le résidu d'acide aminé THR 217 une faible interaction de type Pi-H de longueur 3.74 Å (Figure III 12).

Dans le complexe 2W1G-L21, les deux résidus d'acides aminés THR 217 forment des liaisons fortes H-accepteur avec le ligand L21 de distance de 2.73 Å (Figure III 13).

Pour le complexe 2W1G-L5 le ligand L5 forme deux nouvelles liaisons H-accepteur avec les résidus d'acides aminés ARG 220 de longueurs 2.47 Å et 2.88 Å. Ces liaisons sont assez fortes (Figure III 13).

Le complexe 2W1G-L11, conserve le même type d'interaction faible Pi-H avec GLY 216 (4.20 Å), de plus, on trouve une formation de nouvelle interaction faible, de type Pi-H avec GLY 140 de distance 4.43 Å (Figure III 13).

Dans le complexe 2W1G-L16, le ligand L16 conserve une même l'interaction faible de type Pi-H avec le résidu LEU 263 (4.67 Å), et on trouve aussi une formation de trois nouvelles interactions, deux liaisons fortes de type H-donneur avec les résidus d'acides aminés GLU 260 de distance 2.84 Å, et l'autre faible de type Pi-H avec LEU 263 (4.67 Å) (Figure III 14).

Pour le complexe 2W1G-L10, il y a Deux nouvelles interactions faibles Pi-H entre le ligand L10 et les résidus d'acides aminés GLY 140 (4,62 Å) (Figure III 14).

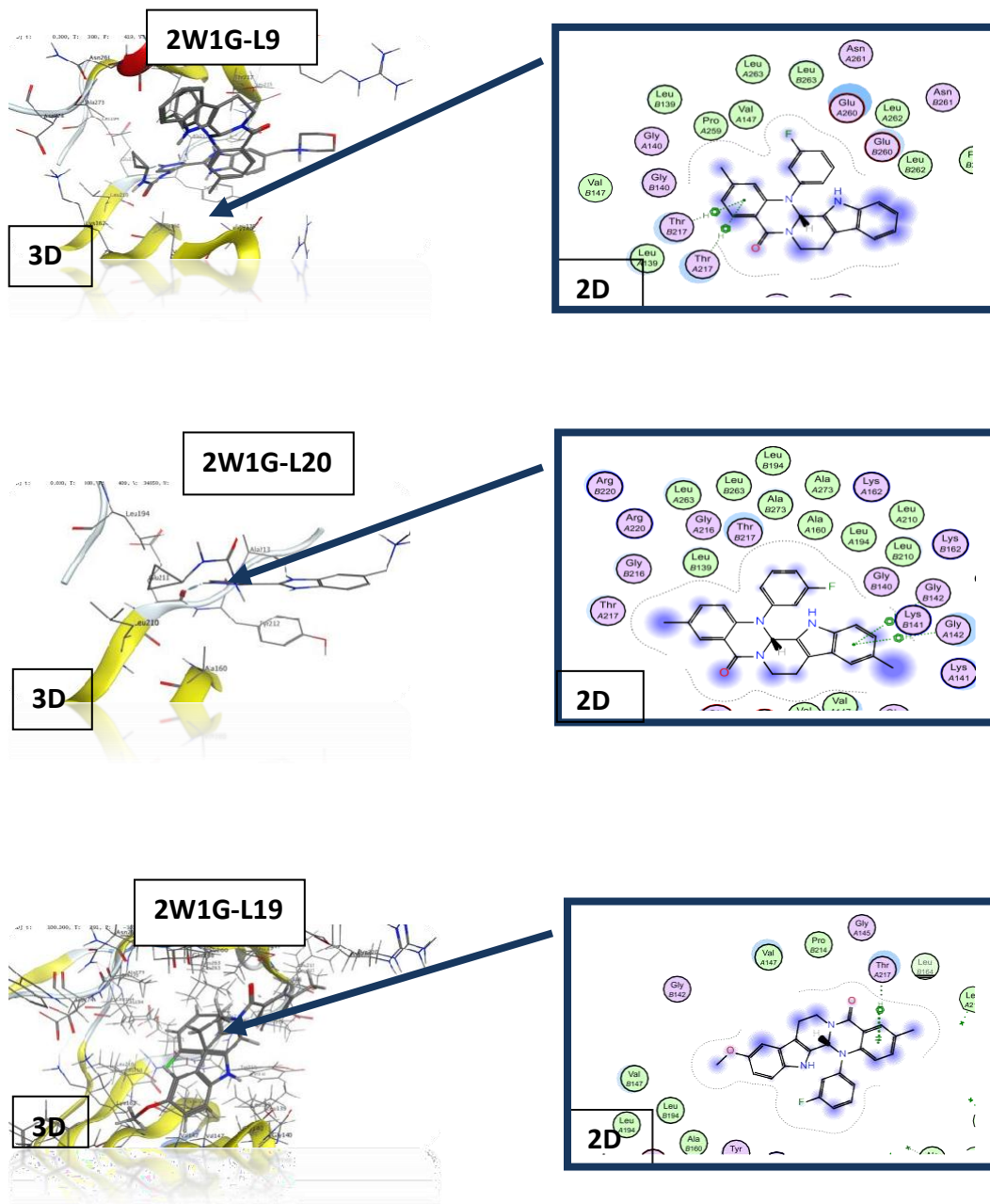


Figure III 12 : Représentation des différentes interactions établies dans les complexes 2W1G-L9, 2W1G-L20 et 2W1G-L19 après la simulation par la dynamique moléculaire.

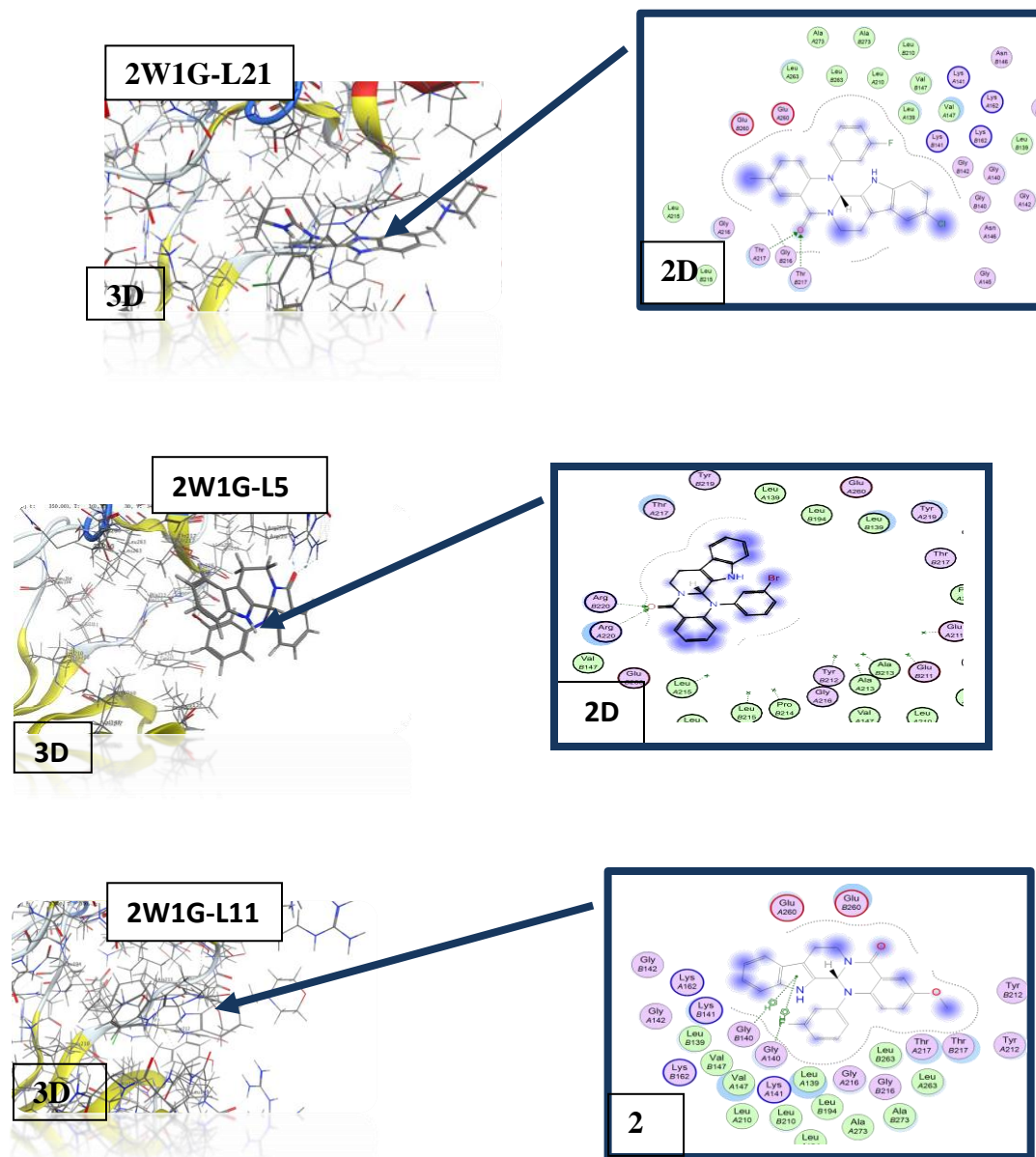


Figure III 13 : Représentation des différentes interactions établies dans les complexes, 2W1G-L21, 2W1G-L5 et 2W1G-L11 après la simulation par la dynamique moléculaire.

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

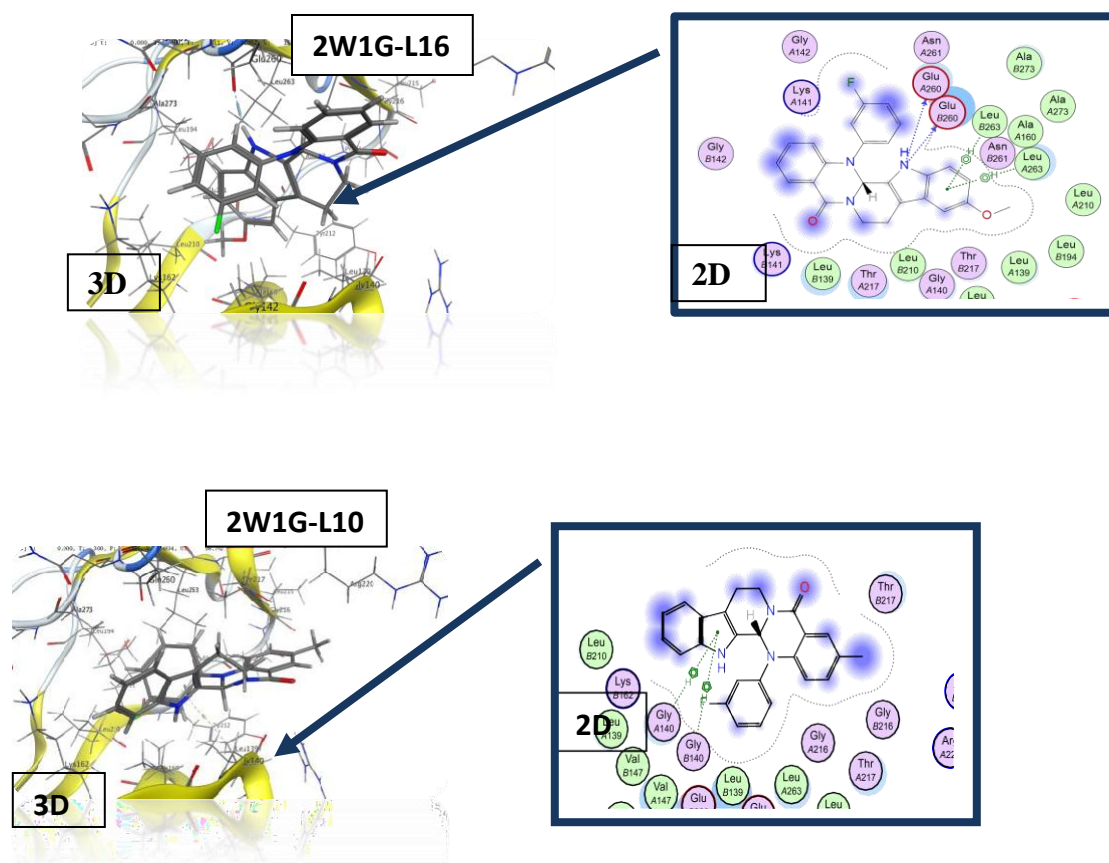
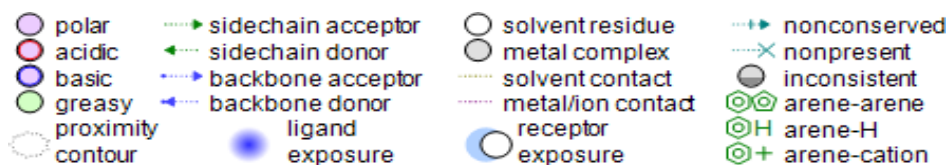


Figure III 14 : Représentation des différentes interactions établies dans les complexes 2W1G-L10 et 2W1G-L16 après la simulation par la dynamique moléculaire.



III.2.2. Courbes de dynamique moléculaire du top huit ligands liés à la protéine 2W1G:

La figure III-15 présente la variation de l'énergie potentielle des complexes 2W1G-L9, 2W1G-L20, 2W1G-L19, 2W1G-L21, 2W1G-L11, 2W1G-L16 et 2W1G-L10 respectivement, en fonction du temps lors de la simulation de la dynamique moléculaire.

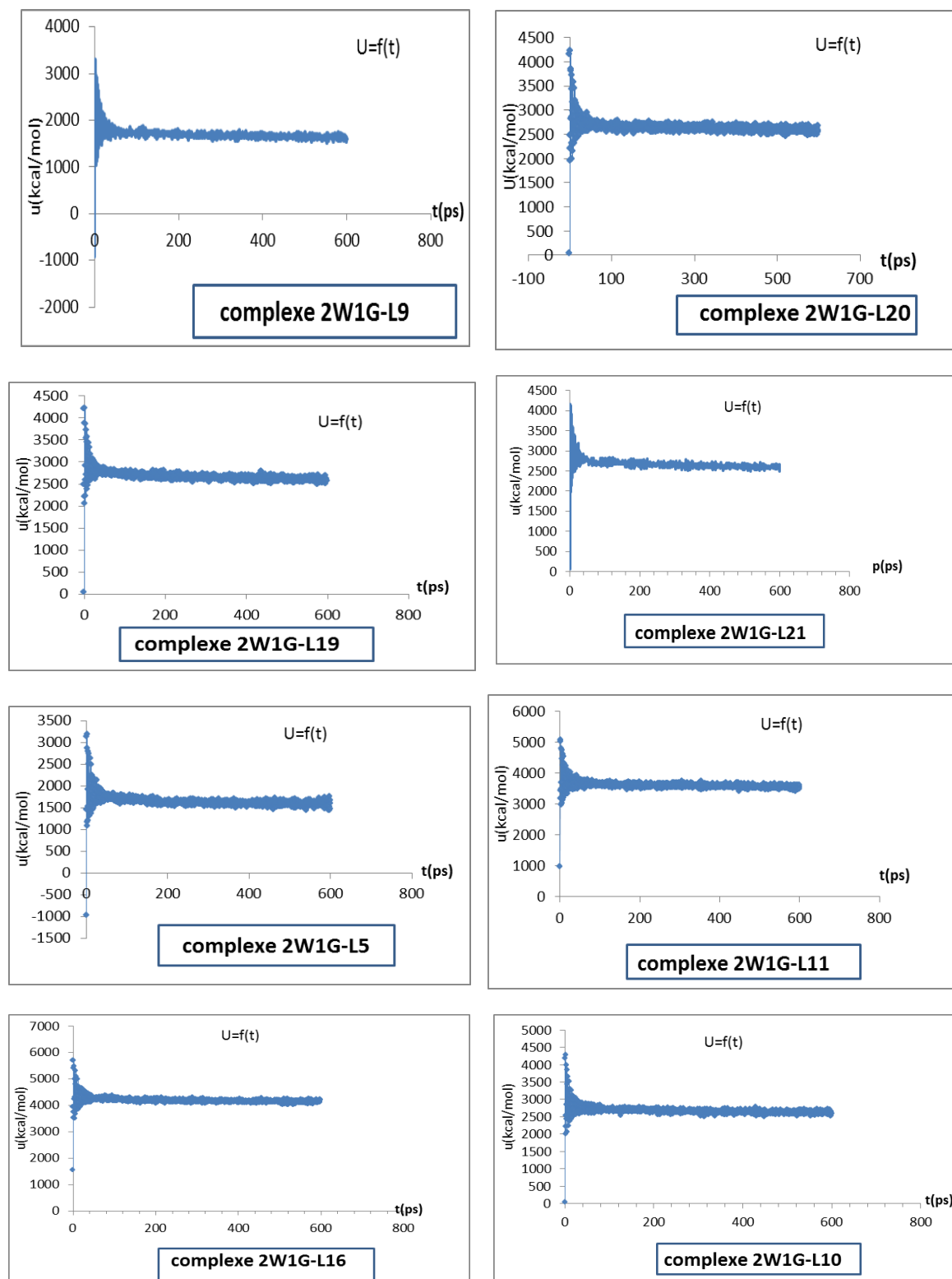


Figure III 15 : Evaluation de l'énergie potentielle des 8 complexes de l'enzyme 2W1G en fonction du temps.

Chapitre III : Résultats et discussions

Les courbes des différents complexes montrent que :

Les complexes 2W1G-L9, 2W1G-L5 ayant une énergie potentielle variant de 1000 à 3300 Kcal / mol au cours des premières 0 Pico secondes.

L'énergie potentielle des complexes 2W1G-L20, 2W1G-L19, 2W1G-L21 et 2W1G-L10 dans les premières 0 picosecondes est variée de 2000 à 4250 Kcal/mol.

Les derniers complexes 2W1G-L11 et 2W1G-L16 présentent une énergie potentielle variant de 3000 à 5500 Kcal/mol au domaine des premières 0 pico secondes.

On remarque que les courbes des différents complexes montrent une variation d'énergie jusqu'à ce que la stabilité soit atteinte, où l'énergie devient relativement constante. Ces courbes montrent que l'énergie potentielle devient stable après 600 Ps.

III.2.3. Interaction : Ligands-site actif de l'enzyme 6GVF

Tableau III-10 regroupe les résultats de dynamique moléculaire obtenus pour les meilleurs complexes formés dans l'étude par le docking moléculaire.

Tableau III.10 : Résultats obtenus de l'étude par la dynamique moléculaire de meilleur score des 4 ligands dans le site actif de 6GVF.

Complexe	Liaison entre atome et résidus de site actif					
	Atome de Ligand	Les atomes impliqués au récepteur	Les résidus impliqués au récepteur	Type de liaison et d'interactions	Distance (Å°)	E (Kcal/mol)
6GVF-L4	N 28	SD	MET 772	H-donneur	3.54	-2.5
	O 11	OG	SER 774	H-accepteur	3.12	-3.12
	6-ring	6-ring	TRP 780	pi-pi	3.75	-3.75
6GVF-L11	/	/	/	/	/	/
6GVF-L19	N 28	SD	MET 772	H-donneur	3.22	-2.6
	N 28	SD	MET 772	H-donneur	3.22	-2.6
6GVF-L14	N 28	SD	MET 772	H-donneur	4.13	-0.8
	N 28	SD	MET 772	H-donneur	4.13	-0.8

D'après le tableau ci-dessus, on remarque que dans le complexe **6GVF-L4** le ligand L4 forme avec les résidus d'acides aminés MET 772 et SER 774 deux liaisons hydrogènes moyennes, H-donneur et H- accepteur de longueurs 3.54 Å° et 3.12 Å°, respectivement, et une faible interaction de type pi-pi avec le résidu TRP 780 de longueurs 3.75 Å° (**Figure III 16**).

Chapitre III : Résultats et discussions

Dans le complexe **6GVF-L19**, les résidus d'acides aminés MET 772 forment avec le ligand L19 deux liaisons hydrogènes moyennes (H-donneur) de distance 3.22 \AA (**Figure III 16**).

Le ligand **L11** ne donne aucune interaction avec les résidus d'acide aminé de l'enzyme **6GVF**.

Dans le complexe **6GVF-L14**, le ligand L14 forme deux nouvelles liaisons faibles H-donneur avec les deux résidus d'acides aminés MET 772 à une distance de 4.13 \AA (**Figure III 16**).

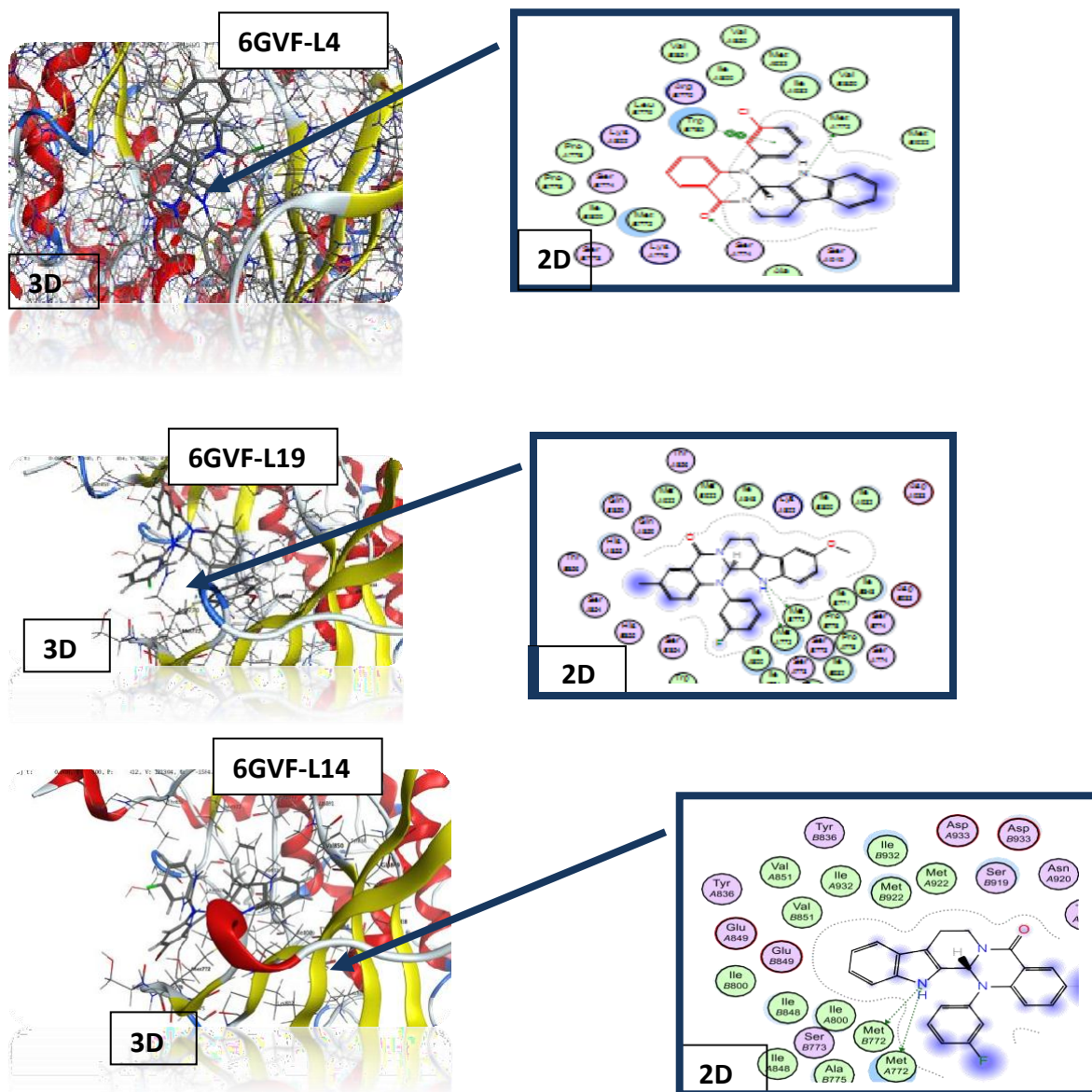


Figure III 16 : Représentation des différentes interactions établies dans les complexes 6GVF-L4, 6GVF-L19 et 6GVF-L14 après la simulation par la dynamique.

III.2.4. Courbes de dynamique moléculaire du top 4 ligands liés à la protéine 6GVF :

La figure III-17 montre la variation de l'énergie potentielle des complexes 6GVF-L4, 6GVF-L11, 6GVF-L19, 6GVF-L14 respectivement, en fonction du temps lors de la simulation de la dynamique moléculaire.

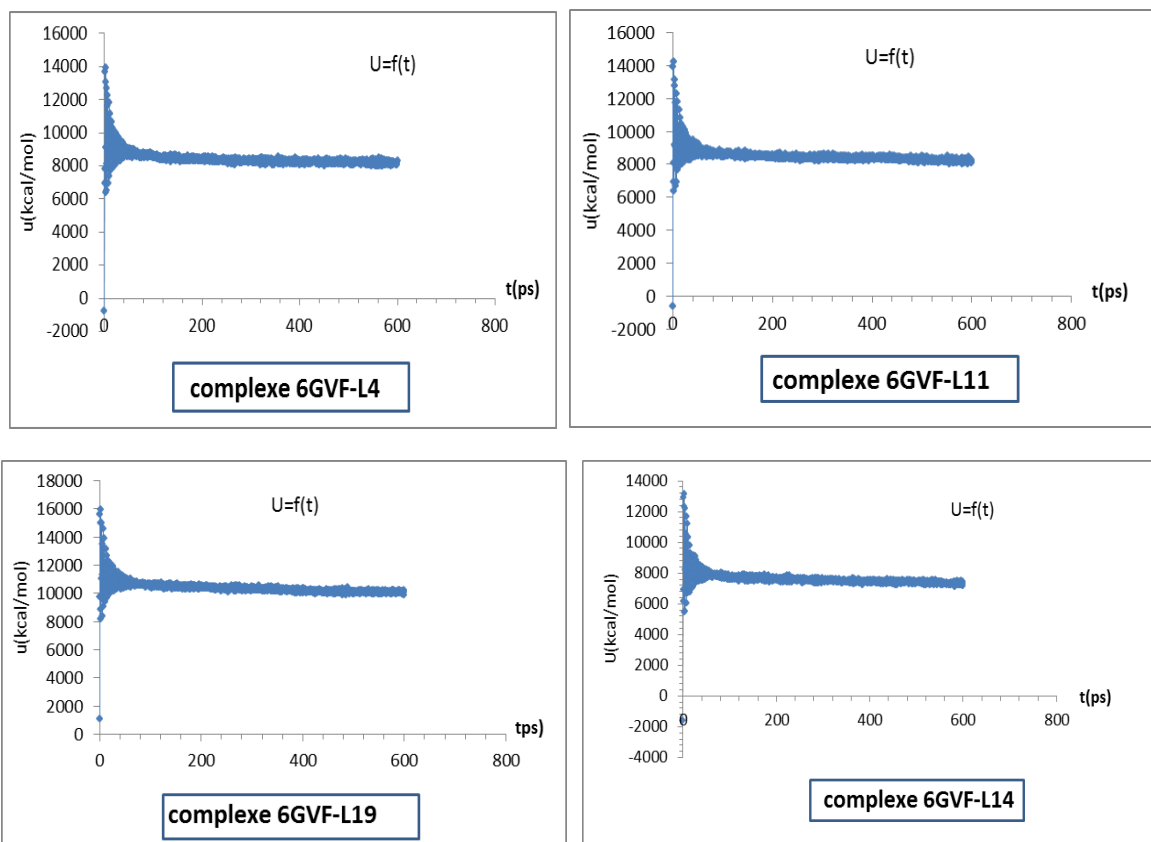


Figure III 17 : Evaluation de l'énergie potentielle des 4 complexes de l'enzyme 6GVF en fonction du temps.

Les courbes des différents complexes montrent que la majorité des complexes ayant une énergie potentielle variant de 6000 à 1800 kcal / mol au cours des premières 0 Pico secondes, et ensuite l'énergie varie jusqu'à ce que la stabilité soit atteinte, où l'énergie devient relativement constante. Ces courbes montrent que l'énergie potentielle devient stable après 600 Ps.

Chapitre III : Résultats et discussions

IV. Évaluation des propriétés ADME :

Actuellement, les propriétés pharmacologiques ADME jouent un rôle majeur dans le développement de nouveaux médicaments administrés par voie orale.

Les paramètres de biodisponibilité utilisés dans l'évaluation des propriétés ADME des molécules médicamenteuses sont : Le lipophile, le poids moléculaire, surface polaire topologique, solubilité, nombre des liaisons rotatives et les liaisons hydrogène donneur/accepteur. Pour un médicament être biodisponible, il doit respecter les différentes règles de biodisponibilité à savoir : règle de Lipinski (- $MW \leq 500$ - $\log P \leq 5$ - $HBA \leq 10$ - $HBD \leq 5$) [47], règle de Veber (- $TPSA \leq 140$ - nombre des liaisons rotatives ≤ 10 - $HBA \leq 12$ - $HBD \leq 12$) [48].

Une étude des paramètres ADME a été effectuée sur neuf meilleurs inhibiteurs des enzymes 2W1G et 6GVF. Les résultats obtenus sont illustrés dans le tableau III.13.

Tableau III.11 Propriétés ADME et Druglikeness pour les 9 meilleurs inhibiteurs de 2W1G et 6GVF.

Catégorie	Modèle	L9	L20	L19	L21	L5	L11	L16	L10	L4	LOG	FE5
Propriété physique chimique	Formule	C ₂₅ H ₂₀ FN ₃ O	C ₂₆ H ₂₂ FN ₃ O	C ₂₆ H ₂₂ FN ₃ O ₂	C ₂₅ H ₁₉ ClFN ₃ O	C ₂₄ H ₁₈ BrFN ₃ O	C ₂₅ H ₂₀ FN ₃ O ₂	C ₂₅ H ₂₀ FN ₃ O ₂	C ₂₅ H ₂₀ FN ₃ O	C ₂₄ H ₁₈ ClN ₃ O	C ₁₉ H ₂₅ N ₇ O ₂ ⁺⁺	C ₁₅ H ₁₅ N ₇ O
	Masse molaire	397.44 g/mol	411.47 g/mol	427.47 g/mol	431.89 g/mol	444.32 g/mol	413.44 g/mol	413.44 g/mol	397.44 g/mol	399.87 g/mol	383.45 g/mol	309.33 g/mol
	TPSA	39.34 Å ²	39.34 Å ²	48.57 Å ²	39.34 Å ²	39.34 Å ²	48.57 Å ²	48.57 Å ²	39.34 Å ²	39.34 Å ²	113.41 Å ²	121.67 Å ²
	Liaison H-accepteurs	2	2	3	2	1	3	3	2	1	3	5
	Liaison H-donneur	1	1	1	1	1	1	1	1	1	6	2
	Les Atomes lourds	30	31	32	31	29	31	31	30	29	28	23

Chapitre III : Résultats et discussions

	Nbr des liaisons rotatives	1	1	2	1	1	2	2	1	1	7	2
	Nbr des liaisons rotatives	1	1	2	1	1	2	2	1	1	7	2
	Solubilité dans l'eau	Modérément soluble	Peu soluble	Peu soluble	Peu soluble	Peu soluble	Peu soluble	Modérément soluble	Peu soluble	Peu soluble	Soluble	Soluble
Lipophile	Log Po/w	4.62	4.82	4.26	5.09	4.62	4.05	4.05	4.62	4.51	2.87	1.05
Absorption	Absorption gastro intestinal	Haut	Haut	Haut	Haut	Haut	Haut	Haut	Haut	Haut	Haut	Haut
Distribution	P-gp substrat	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	BBB	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non
Métabolisme	Inhibiteur CYP 1A2	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non
	Inhibiteur CYP 2C19	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non
	Inhibiteur CYP 2C9	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non
	Inhibiteur CYP 2D6	Non	Non	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
	Inhibiteur CYP 3A4	Non	Non	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Non
	Lipinski	Oui, 1 violation : MLOGP >4.15	Oui, 1 violation : MLOGP >4.15	Oui, 1 violation : MLOGP >4.15	Oui, 1 violation : MLOGP >4.15	Oui, 1 violation : MLOGP >4.15	Oui, 0 violation	Oui, 0 violation	Oui, 1 violation : MLOGP >4.15	Oui, 1 violation : MLOGP >4.15	Oui, 1 violation NHorOH >5	Oui, 0 violation
	Veber	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

Chapitre III : Résultats et discussions

Les résultats présentés dans le tableau III.11 ont révélé que tous les composés présentaient une absorption gastro-intestinale élevée, ce qui contribue à une bonne biodisponibilité orale. Le poids moléculaire est inférieur à 500 g/mol, donc ils traversent facilement les membranes cellulaires et peuvent pénétrer dans la BBB (blood-brain barrier).

On remarque également que toutes les molécules affectées par le transporteur P-glycoprotéine (p-gp) favorisent la surmontation de la multi-résistance et un effet efficace des médicaments anticancéreux dans les tumeurs [49].

Tous les composés ont une valeur relativement basse de TPSA qui peuvent suggérer que la molécule médicamenteuse est moins polaire. Cela pourrait avoir certains avantages, tels qu'une meilleure pénétration des barrières cellulaires et une plus grande lipophilie, ce qui peut faciliter la distribution et la rétention dans les tissus cibles (une bonne prédiction de la biodisponibilité orale). Par contre les ligands de référence à une valeur élevée de TPSA peuvent également entraîner une plus grande solubilité dans l'eau, ce qui peut faciliter l'élimination rénale du médicament et nécessite des stratégies de formulation spécifiques pour maintenir une concentration thérapeutique adéquate, et peut également rendre la molécule moins susceptible de traverser les membranes biologiques, ce qui peut limiter sa capacité à atteindre les sites d'action souhaités (une absorption orale incomplète) [50].

Notons aussi que tous les ligands ont des nombres H-accepteur est inférieur à 10 (O, N) et un nombre H-donneur est inférieur à 5 (OH, NH) mais le ligand de référence (LOG) à un nombre de H-donneur supérieur à 5 (OH.NH).

La plupart des molécules n'ont montré aucune sélectivité dans l'interaction avec les deux cytochromes CYP 2D6 et CYP 3 A4. Par contre les ligands de référence n'ont montré aucune sélectivité dans l'interaction avec tous les cytochromes. Les études antérieures confirment que les molécules ayant une grande lipophilie présentent une faible sélectivité avec les cytochromes [51-53].

En outre, on peut observer que tous les composés respectent la règle de Lipinski, ainsi que la règle de Veber.

Selon ces résultats, nous pouvons confirmer que ces composés ne causent aucun problème de biodisponibilité orale et ayant des bonnes propriétés analogues à celles des médicaments pour les deux cibles. Ils peuvent être sélectionnés comme des médicaments actifs biodisponibles pour administration par voie orale.

V. Remplacement bioisostérique :

Le bioisostérisme est le concept de similitude entre des groupes fonctionnels ou des échafaudages dans des molécules qui présentent la même forme en termes d'interactions biologiques potentielles. Le remplacement judicieux des groupes moléculaires est défini comme un remplacement bioisostérique.

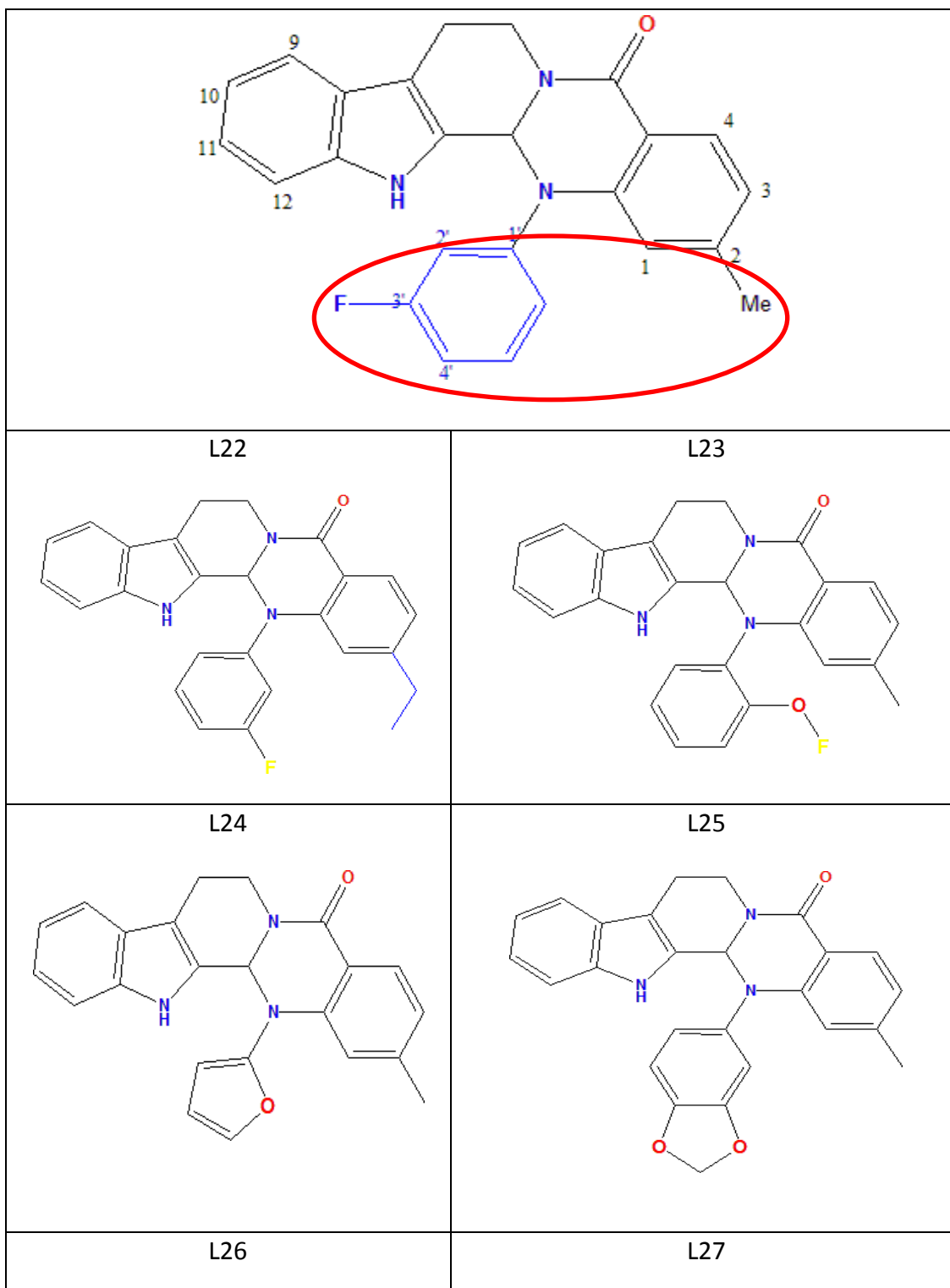
Les principales raisons d'effectuer un remplacement bioisostérique sont multiples, mais comprennent : une sélectivité améliorée, moins d'effets secondaires, une toxicité réduite, une pharmacocinétique améliorée, une stabilité métabolique accrue, des voies de synthèse simplifiées, des composés principaux brevetés [54].

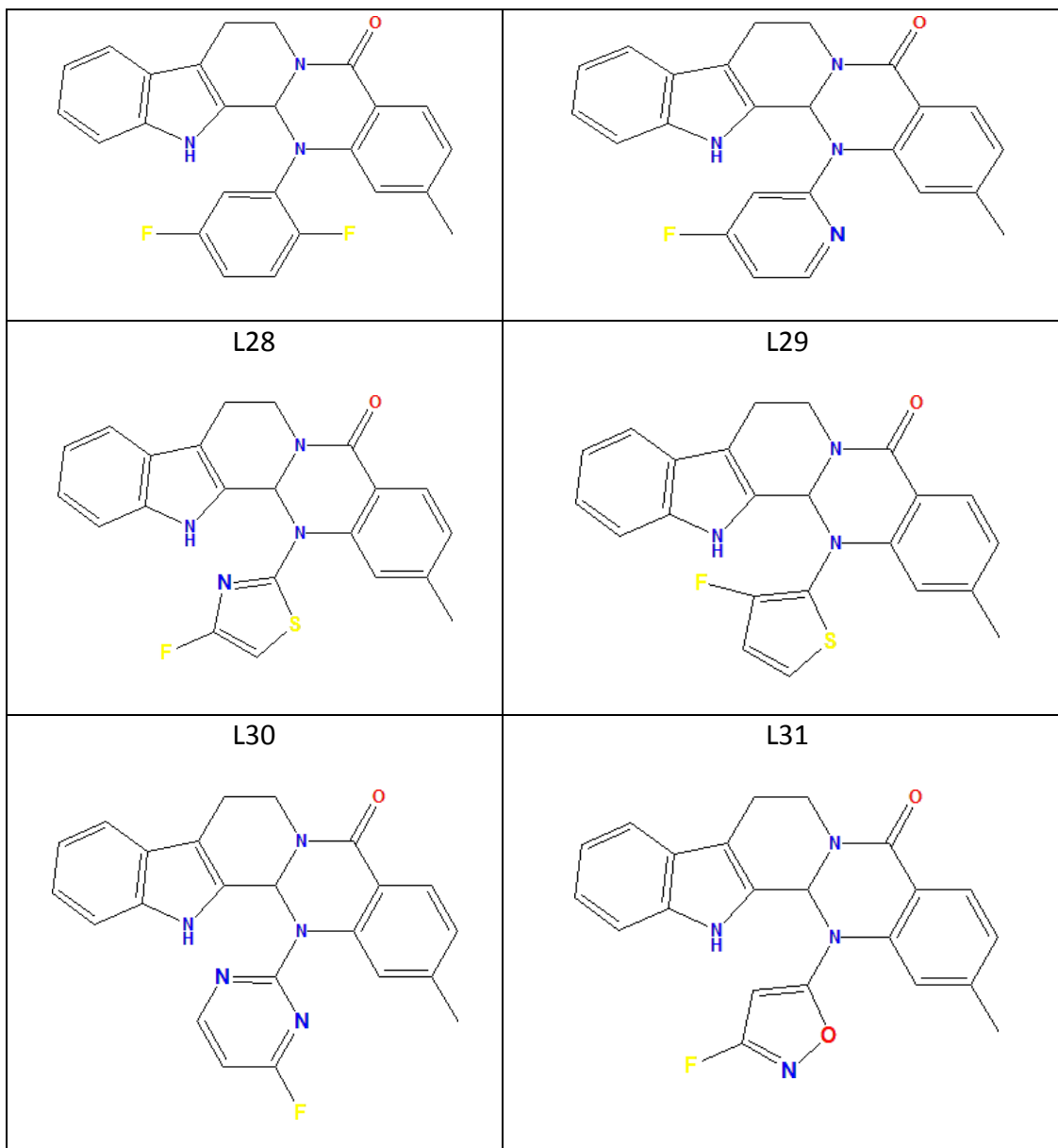
Les points suivants doivent être pris en compte dans le concept de bioisostérisme :

- ✓ Si les unités remplacées par des bioisostères assurent une distribution géométrique des groupes fonctionnels importants, les changements de taille, de forme et de liaisons hydrogène induits par les bioisostères doivent être soigneusement pris en compte.
- ✓ La taille, la forme, la distribution électronique, le pKa, la réactivité chimique et la liaison hydrogène sont autant de facteurs importants si l'unité substituée par le bioisostère est impliquée dans une interaction spécifique avec le récepteur.
- ✓ La lipophilie et l'hydrophilie, le pKa et la liaison hydrogène sont des facteurs importants si l'unité remplacée par le bioisostère est nécessaire à l'absorption, au transport et/ou à l'excrétion de la molécule.
- ✓ Si l'unité remplacée par le bioisostère est impliquée dans le blocage ou la facilitation du métabolisme, alors la réactivité chimique est un facteur important [55].

Les résultats de Remplacement bioisostères sont schématisés dans le tableau III.12

Tableau III.12 : les nouveaux dérivés d'évodiamine.





Le Remplacement bioisostère effectué à l'aide MolOpt, c'est le serveur web pour la conception de médicaments in silico utilisant la transformation bioisostérique. Les règles de transformation bioisostérique potentielles ont été dérivées de l'exploration de données, de l'apprentissage automatique génératif profond et de la comparaison de similarité. MolOpt est déposé pour aider le chimiste médicinale dans sa recherche de ce qu'il doit faire ensuite [56].

Le serveur MolOpt peut être utilisé gratuitement sur le web <http://xundrug.cn/molopt>.

Nous avons étudié quelques propriétés des nouveaux ligands par utilisation du logiciel MOE 2014.

V. 1. Propriétés des ligands

Dans le but de contribuer au développement des nouveaux inhibiteurs d'Aurora, nous avons étudié quelques propriétés des nouveaux ligands par utilisation du logiciel MOE 2014.

Tableau III.13 : Quelques propriétés des nouveaux dérivés d'évodiamine.

Ligand	Propriétés					
	Toxicité	R synthétique	Masse moléculaire (g/mol)	TPSA (Å ²)	Log P	Log s
L22	NO	100%	411.47	39.34	4.82	-6.15
L23	NO	93.55%	413.44	48.57	3.79	-6.26
L24	NO	100%	369.42	54.48	3.03	-5.38
L25	NO	100%	423.46	57.80	3.75	-5.93
L26	NO	100%	415.43	39.34	4.99	-6.14
L27	NO	100%	389.43	52.23	3.58	-5.53
L28	NO	100%	404.46	80.47	3.19	-5.83
L29	NO	100%	403.47	67.58	4.24	-6.02
L30	NO	100%	399.42	65.12	2.96	-5.33
L31	NO	100%	388.39	65.37	3.19	-5.36

D'après les résultats du tableau on peut déduire que tous les ligands ne sont pas toxiques, donc ces derniers peuvent être utilisés à la conception des nouveaux médicaments.

V. 2. Résultats et discussion :

VI. 2.1. Docking moléculaire :

Les résultats de docking moléculaire des analogues d'évodiamine dans le site actif de l'enzyme 2W1G sont regroupés dans le tableau suivant :

Chapitre III : Résultats et discussions

Tableau III.14 : Résultats de docking moléculaire des analogues d'évodiamine et la cible 2W1G.

Complexe	E score en [kcal/mol]	RMSD (Å°)	Liaison entre atome et résidus de site actif					
			Atome de Ligand	Les atomes impliqués au récepteur	Les résidus impliqués au récepteur	Type de liaison et d'interactions	Distance (Å°)	E en (Kcal/mol)
L22	-7.0441	2.2268	6-ring	CA	GLY 142	Pi-H	4.46	-1.0
L23	-7.0265	1.4408	/	/	/	/	/	/
L24	-7.0167	1.70167	5-ring	CA	GLY 140	Pi-H	4.38	-0.6
L25	-6.9214	3.0440	6-ring 6-ring 6-ring	CB CA CD2	LEU 139 GLY 216 LEU 263	Pi-H Pi-H Pi-H	4.00 4.35 4.33	-0.8 -0.7 -0.7
L26	-7.0733	1.0963	5-ring	CA	GLY 140	Pi-H	4.34	-0.6
L27	-6.9431	1.1397	5-ring 6-ring	CA CB	GLY 140 GLY 260	Pi-H Pi-H	4.02 4.37	-0.6 -0.6
L28	-7.1195	1.7087	C 44 5-ring	O CG2	GLU 211 VAL 147	H-donneur Pi-H	3.39 4.01	-0.6 -0.9
L29	-7.2410	1.3128	S 44 5-ring	O CA	GLU 260 GLY 140	H-donneur Pi-H	2.94 4.34	-1.6 -0.6
L30	-7.0641	1.5797	/	/	/	/	/	/
L31	-7.0006	1.2626	/	/	/	/	/	/

Le tableau III.14 montre que les 6 meilleurs analogues d'évodiamine qui forment des complexes stables avec l'enzyme 2W1G sont : L22, L23, L24, L26, L28 et L29 avec des scores d'énergies - 7.0441, -7.0265, -7.0167, -7.0733, -7.1195, -7.2410, respectivement. On peut les classer la stabilité selon l'ordre suivant :

2W1G-L29 < 2W1G-L28 < 2W1G-L26 < 2W1G-L23 < 2W1G-L24 < 2W1G-L22.

Chapitre III : Résultats et discussions

- Dans complexe **2W1G-L22**, le ligand L22 forme une interaction faible de type Pi-H avec le résidu d'acide aminé GLY 142 (4.46 Å), (Figure III 18).
- Dans le complexe **2W1G-23**, ne donne aucune interaction avec les résidus d'acide aminé de l'enzyme 2W1G.
- Dans le complexe **2W1G-L24**, le ligand L24 forme une interaction faible de type Pi-H avec GLY 140 de longueurs 4.38 Å (Figure III 18).
- Dans le complexe **2W1G-L26**, le résidu d'acide aminé GLY 140 forme avec le ligand une interaction faible de type Pi-H de longueurs 4.34 Å, (Figure III 19).
- Dans le complexe **2W1G-L28**, le ligand L28 forme avec le résidu d'acide aminé GLU 211 une liaison moyenne H-donneur de longueurs 3.39 Å, et avec le résidu d'acide aminé VAL 147 une faible interaction Pi-H de longueurs 4.01 Å, (figure III 20).
- Dans le complexe **2W1G-L29**, le ligand L29 forme avec le résidu d'acide aminé GLU 260 une forte liaison hydrogènes (H-donneur) de longueurs 2.94 Å, et avec le résidu GLY 140 une faible interaction Pi-H de longueurs 4.34Å, (figure III 20).

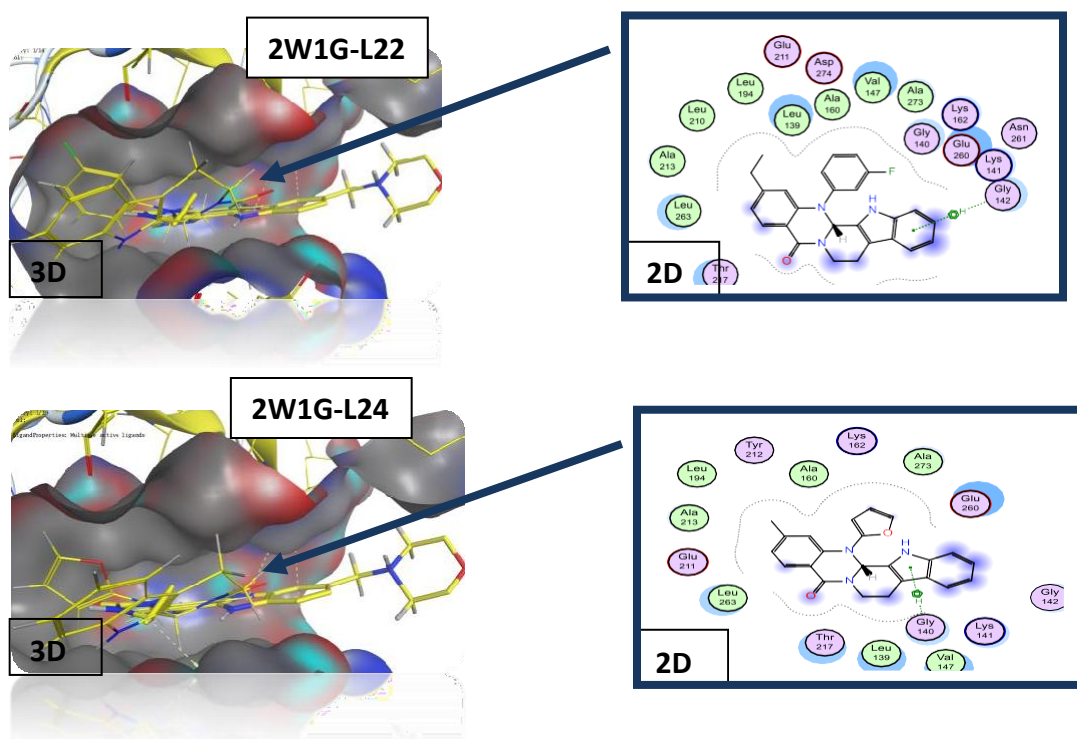


Figure III 18 : Représentation des différentes interactions par le docking moléculaire de complexe 2W1G-L22 et 2W1G-L24.

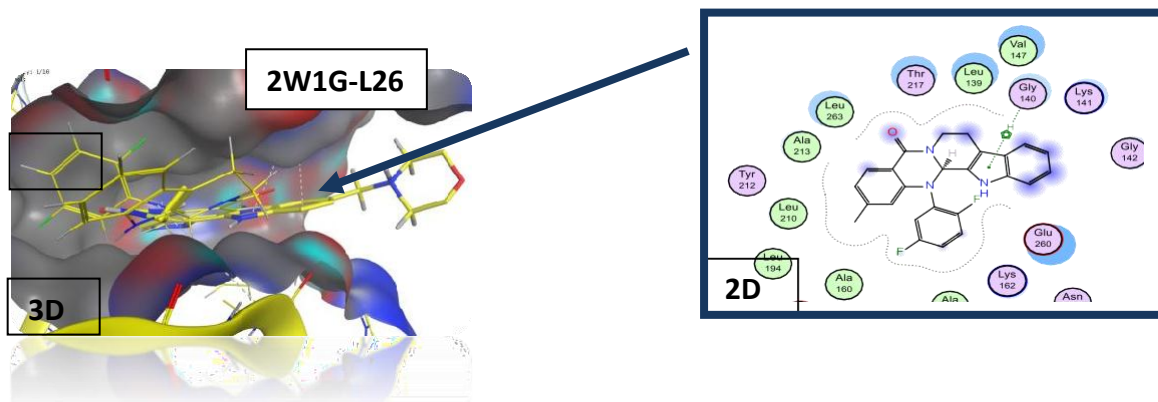


Figure III 19 : Représentation des différentes interactions établies de complexe : 2W1G-L26.

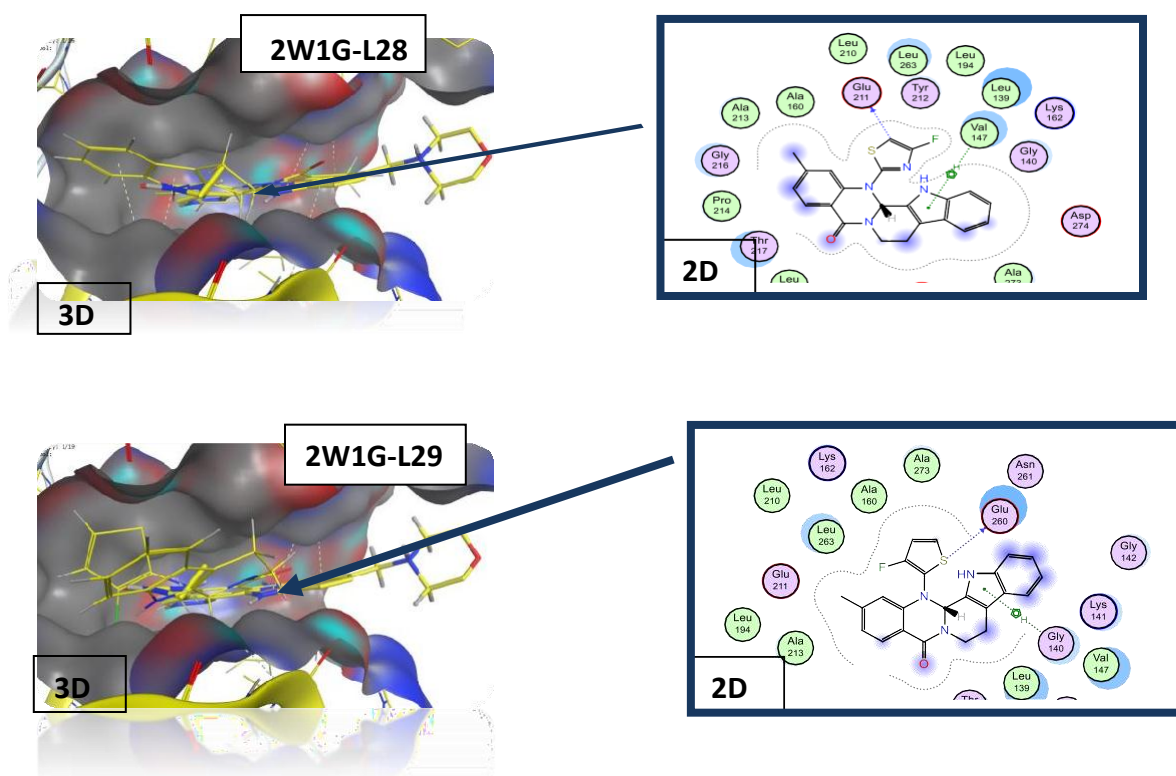


Figure III 20 : Représentation des différentes interactions établies dans les complexes : 2W1G-L28 et 2W1G-L29.

2.2. Simulation par la dynamique moléculaire :

V. 2.2.1. Interaction : Ligand-site actif de l'enzyme : 2W1G :

Tableau III.15 regroupe les résultats de dynamique moléculaire pour les meilleures poses obtenues par le docking moléculaire.

Tableau III.15 : Résultats d'étude par la dynamique moléculaire de meilleur score des 6 ligands dans le site actif de 2W1G.

Complexe	Liaison entre atome et résidus de site actif					
	Atome de Ligand	Les atomes impliqués au récepteur	Les résidus impliqués au récepteur	Type de liaison et d'interactions	Distance (Å°)	E en (Kcal/mol)
2W1G-L29	/	/	/	/	/	/
2W1G-L28	O 11	OG1	THR 217	H-accepteur	2.73	-0.9
	O 11	OG1	THR 217	H-accepteur	2.73	-0.9
2W1G-L26	O 11	OG1	THR 217	H-accepteur	2.63	-1.0
	O 11	OG1	THR 217	H-accepteur	2.63	-1.1
2W1G-L23	O 11	OG1	THR 217	H-accepteur	2.88	-0.8
	O 11	OG1	THR 217	H-accepteur	2.88	-0.8
	6-ring	CD2	LEU 263	Pi-H	3.65	-0.8
	6-ring	CD2	LEU 263	Pi-H	3.65	-0.8
2W1G-L24	O 11	OG1	THR 217	H-accepteur	2.90	-2.3
	6-ring	NH2	ARG 137	pi-cation	4.57	-1.5
2W1G-L22	6-ring	CA	GLY 142	Pi-H	3.82	-1.4
	6-ring	CG1	VAL 147	Pi-H	4.11	-0.6

Chapitre III : Résultats et discussions

D'après le tableau ci-dessus, on peut conclure les remarques suivantes :

- Dans le complexe **2W1G-L29**, ne donne aucune interaction avec les résidus d'acide aminé de l'enzyme 2W1G.
- Dans le complexe **2W1G-L28**, le ligand L28 forme avec les résidus d'acides aminés THR 217 deux liaisons hydrogènes (H-accepteur) fortes de longueurs 2.73 Å°, (Figure III 21).
- Dans le complexe **2W1G-L26**, les résidus d'acides aminés THR 217 forment avec le ligand L26 deux fortes liaisons hydrogènes (H-accepteur) de longueurs 2.63 Å°, (Figure III 21).
- Dans le complexe **2W1G-L23**, le ligand L23 forme deux fortes liaisons hydrogènes (H-accepteur) de longueurs 2.88 Å° avec les résidus d'acides aminés THR 217, et deux autres interactions de type Pi-H de longueurs 3.65 Å° avec les résidus d'acides aminés LEU 263, (Figure III 21).
- Dans le complexe **2W1G-L24**, le ligand L24 forme avec le résidu d'acide aminé THR 217, une forte liaison hydrogène (H-accepteur) de longueur 2.90 Å°, et forme avec le résidu d'acide aminé ARG 137 une faible interaction de type pi-cation de longueur 4.57 Å° (Figure III 21).
- Le complexe **2W1G-L22**, le ligand L22 forme deux faibles interactions de type pi-H avec le résidu d'acide aminé GLY 142 et VAL 147 de longueurs 3.82 Å° et 4.11 Å° respectivement (Figure III 22).

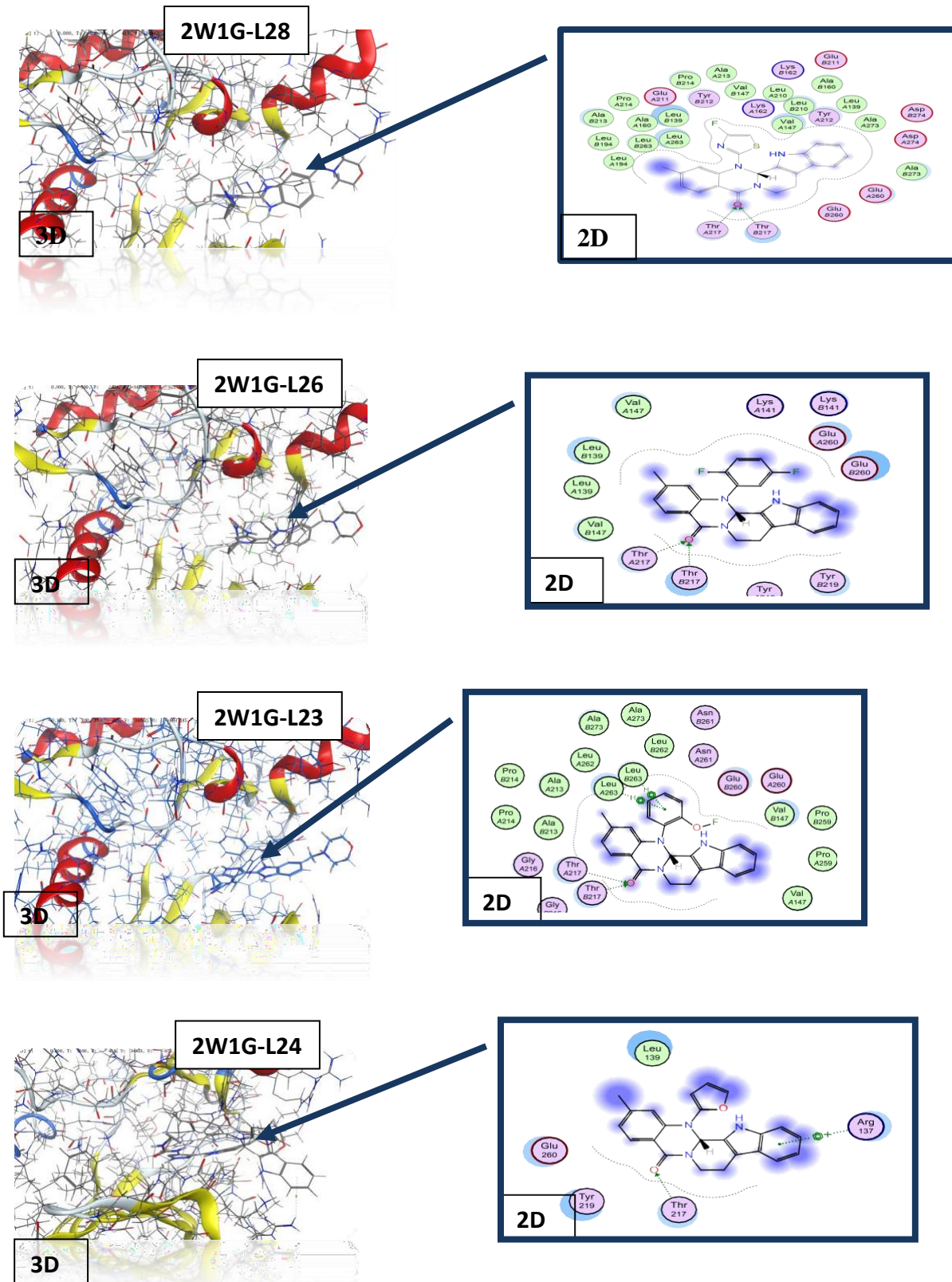


Figure III 21: Représentation de différentes interactions établies dans les complexes 2W1G-L28, 2W1G-L26, 2W1G-L23 et 2W1G-L24 après la simulation par la dynamique moléculaire.

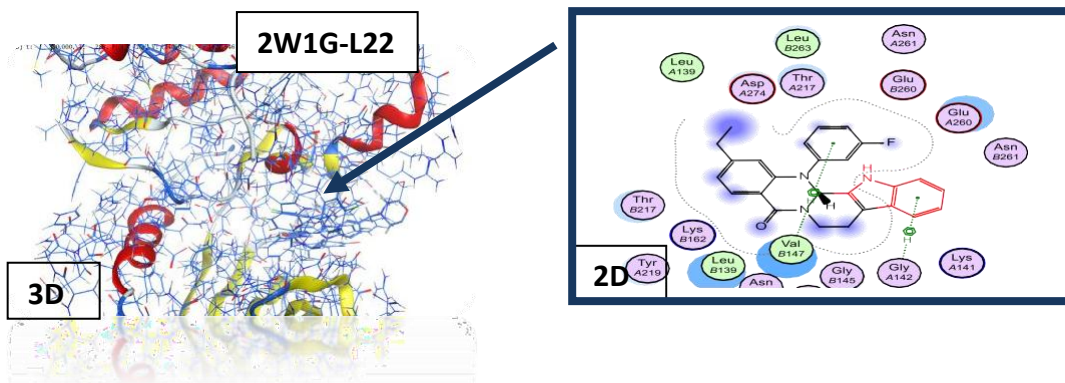
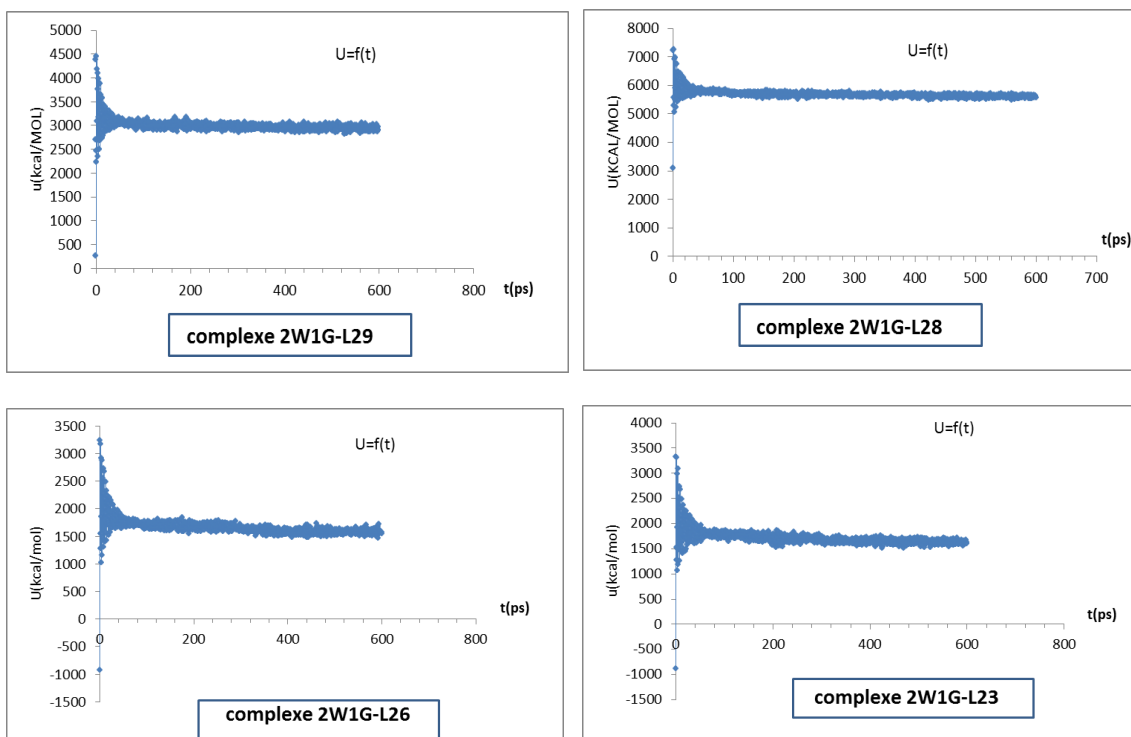


Figure III 22 : Représentation des différentes interactions établies dans le complexe 2W1G-L22 après la simulation par la dynamique moléculaire.

V. 2.2.2. Courbes de dynamique moléculaire du top6 ligands liés à la protéine 2W1G:

La figure III-23 montre la variation de l'énergie potentielle des complexes 2W1G-L29, 2W1G-L28, 2W1G-L26, 2W1G-L24, 2W1G-L23 et 2W1G-L22 en fonction du temps lors de la simulation de la dynamique moléculaire.



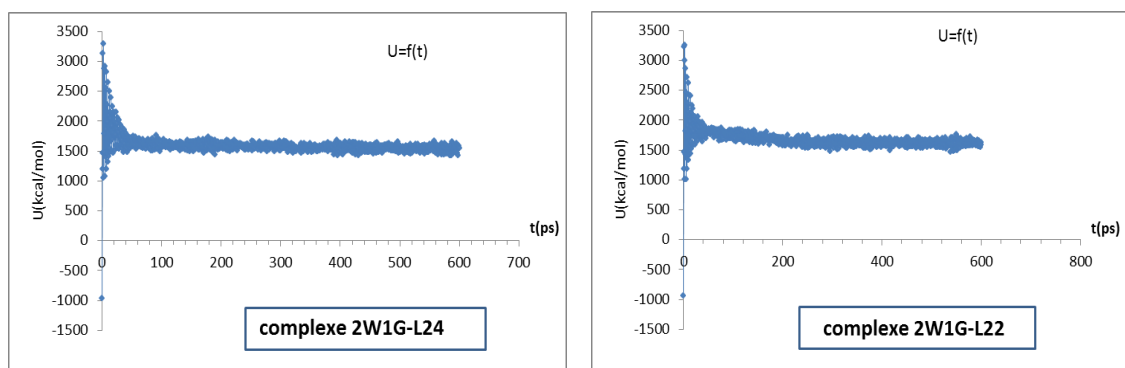


Figure III 23 : Evaluation de l'énergie potentielle des 6 complexes de l'enzyme 2W1G en fonction du temps.

Les courbes des différents complexes montrent que le complexe 2W1G-L29 ayant une énergie potentielle variant de 4500 à 2250 kcal / mol au cours des premières 0 Pico secondes. Le complexe 2W1G-L2 ayant une énergie potentielle variant de 7500 à 5000 kcal / mol au cours des premières 0 Pico. Les complexes 2W1G-L26, 2W1G-L23, 2W1G-L24 et 2W1G-L22 ayant des énergies potentielles variant de 3500 à 1000 kcal / mol au cours des premières 0 Pico secondes, et ensuite l'énergie varie jusqu'à ce que la stabilité soit atteinte, où l'énergie devient relativement constante. Ces courbes montrent que l'énergie potentielle devient stable après 600 Ps.

V. 3. Évaluation des propriétés ADME :

Une étude des paramètres ADME a été effectuée sur 6 meilleurs analogues inhibiteurs d'enzyme 2W1G. Les résultats obtenus sont illustrés dans le tableau III.16.

Tableau III.16 Propriétés ADME et Druglikeness pour les 6 meilleurs analogues inhibiteurs de 2W1G.

Catégorie	Modèle	L29	L28	L26	L23	L24	L22
Propriété physique chimique	Formule	$C_{23}H_{18}FN_3OS$	$C_{22}H_{17}FN_4OS$	$C_{25}H_{19}F_2N_3O$	$C_{25}H_{20}FN_3O_2$	$C_{23}H_{19}N_3O_2$	$C_{26}H_{22}FN_3O$
	Masse molaire	403.47 g/mol	404.46 g/mol	415.43 g/mol	413.44 g/mol	369.42 g/mol	411.47 g/mol
	TPSA	67.58 Å ²	80.47 Å ²	39.34 Å ²	48.57 Å ²	52.48 Å ²	39.34 Å ²

Chapitre III : Résultats et discussions

		Liaison H-accepteurs	2	3	3	3	2	2	
		Liaison H-donneur	1	1	1	1	1	1	
		Les Atomes lourds	29	29	31	31	28	31	
		Nbr des liaisons rotatives	1	1	1	2	1	2	
		Solubilité dans l'eau	Peu soluble	Modérément soluble	Peu soluble	Peu soluble	Modérément soluble	Peu soluble	
Lipophilicité	Lipophile	Log Po/w	4.62	3.19	4.99	3.79	3.03	4.82	
pharmacocinétique	absorption	Absorption gastro intestinal	Haut	Haut	Haut	Haut	Haut	Haut	
		P-gp substrat	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	
	distribution	BBB perméant	Oui	NON	Oui	Oui	Oui	Oui	
		métabolisme	Inhibiteur CYP 1A2	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	Inhibiteur CYP 2C19		Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	
	Inhibiteur CYP 2C9		Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	
	Inhibiteur CYP 2D6		Non	Non	Non	Oui	Non	Oui	
	Inhibiteur CYP 3A4		Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	
	Drug likeness		Lipinski	Oui, 1 violation mlogp> 4.15	Oui, 0 violation	Oui, 1 violation: mlogp> 4.15	Oui, 0 violation	Oui, 0 violation	Oui, 0 violation
			Veber	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

Chapitre III : Résultats et discussions

Les résultats du Tableau III.16 ont révélé que tous les composés ont une absorption gastro-intestinale élevée, qui contribue à une bonne biodisponibilité orale.

On remarque également que toutes les molécules affectées par le transporteur P-glycoprotéine (p-gp).

Le ligand L28 a une faible probabilité de traverser la barrière hémato-encéphalique(BBB). Cela peut être souhaitable dans certains cas, lorsqu'une molécule a des effets indésirables sur le cerveau et que l'on souhaite minimiser son exposition au système nerveux central.

La plupart des molécules n'ont montré aucune sélectivité dans l'interaction avec les deux cytochromes CYP2D6.

En outre, Tous les composés respectent la règle de Lipinski et la règle de Veber.

Selon ces résultats, nous pouvons confirmer que ces composés n'entraînent aucun problème de biodisponibilité orale et ont des bonnes propriétés analogues à celles des médicaments, ce qui confirme qu'ils peuvent être sélectionnés comme des médicaments actifs biodisponibles utilisés par l'administration par voie orale.

Références :

- [1] H.J. Huang, H.W. Yu, C.Y. Chen et al., (2010). "Current developments of computeraided drug design", J. TAIWAN. INST. CHEM. E., vol. 41, pp. 623-635.
- [2] Davies, G., & Henrissat, B. (1995). Structures and mechanisms of glycosyl hydrolases. *Structure*, 3(9), 853-859.
- [3] A. Mahdadi, (2015). "IDE-DD: Un outil d'aide à la conception De novo de médicaments en chimioinformatique à base d'évolution différentielle multiobjectif en nombres entiers", Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Magister en Informatique, Université Constantine 2.
- [4] Liang, Z., Lei, F., Deng, J., Zhang, H., Wang, Y., Li, J., ... & Wang, Z. (2022). Design, synthesis and bioactivity evaluation of novel evodiamine derivatives with excellent potency against gastric cancer. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 228, 113960
- [5] Tomicic, M. T., & Kaina, B. (2013). Topoisomerase degradation, DSB repair, p53 and IAPs in cancer cell resistance to camptothecin-like topoisomerase I inhibitors. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1835(1), 11-27.
- [6] Zhang, F. L., Wang, P., Liu, Y. H., Liu, L. B., Liu, X. B., Li, Z., & Xue, Y. X. (2013). Topoisomerase I inhibitors, shikonin and topotecan, inhibit growth and induce apoptosis of glioma cells and glioma stem cells. *PloS one*, 8(11), e81815.
- [7] Liang, S., Lin, T., Ding, J., Pan, Y., Dang, D., Guo, C., ... & Fan, D. (2006). Screening and identification of vascular-endothelial-cell-specific binding peptide in gastric cancer. *Journal of molecular medicine*, 84, 764-773.
- [8] Liang, Z., Lei, F., Deng, J., Zhang, H., Wang, Y., Li, J., ... & Wang, Z. (2022). Design, synthesis and bioactivity evaluation of novel evodiamine derivatives with excellent potency against gastric cancer. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 228, 113960.
- [9] HyperChem v8[2009] Molecular modeling system, Hypercube Inc, 1115 NW 4thStreet, Gainesville, FL 32601, USA pour détermine la conformation la plus stable
- [10] Mendelsohn, L. D. (2004). ChemDraw 8 ultra, windows and macintosh versions. *Journal of chemical information and computer sciences*, 44(6), 2225-2226.
- [11] Molecular Operating Environment [MOE] [2014] Chemical Computing Group Inc,1010 Sherbrooke St. West, Suite # 910, Mon-treal QC, Canada H3A 2R7

Chapitre III : Résultats et discussions

- [12] Faezov, B., & Dunbrack Jr, R. L. (2021). PDBrenum: A webserver and program providing Protein Data Bank files renumbered according to their UniProt sequences. *PLoS One*, 16(7), e0253411.
- [13] Dhifli, W., & Diallo, A. B. (2016). ProtNN: fast and accurate protein 3D-structure classification in structural and topological space. *BioData Mining*, 9(1), 1-17.
- [14] <https://www.rcsb.org>.
- [15] Clément, G., & Slenzka, K. (Eds.). (2006). *Fundamentals of space biology: research on cells, animals, and plants in space* (Vol. 18). Springer Science & Business Media.
- [16] Morris, A. L., MacArthur, M. W., Hutchinson, E. G., & Thornton, J. M. (1992). Stereochemical quality of protein structure coordinates. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 12(4), 345-364.
- [17] Molecular operating environment(MOE)(2014) chemical computing Groupe Inc,2010
- [18] Kufareva I., Abagyan R. (2012). Methods of protein structure comparison. *Methods Mol Biol*. 857:231–257.
- [19] Chevrollier N.(2019). Développement et application d'une approche de docking par fragments pour modéliser les interactions entre protéines et ARN simple-brin. Thèse de doctorat en Biologie structurale. Université Paris-Saclay. France. 197p.
- [20] Bajda, M., Więckowska, A., Hebda, M., Guzior, N., Sotriffer, C. A., & Malawska, B. (2013). Structure-based search for new inhibitors of cholinesterases. *International journal of molecular sciences*, 14(3), 5608-5632.
- [21] Zhang, Z., Li, Y., Lin, B., Schroeder, M., & Huang, B. (2011). Identification of cavities on protein surface using multiple computational approaches for drug binding site prediction. *Bioinformatics*, 27(15), 2083-2088.
- [22] Molecular Operating Environment (MOE) (2014) Montreal, Quebec, Canada: Chemical Computing Group Inc.
- [23] A. A. Parikesit, A. S. Nugroho, A. Hapsari, and U. S. F. (2015). Tambunan, "The computation of cyclic peptide with prolin-prolin bond as fusion inhibitor of DENV envelope protein through molecular docking and molecular dynamics simulation," arXiv Prepr. arXiv1511.01388.
- [24] S. D. Bond, B. J. Leimkuhler, and B. B. (1999). "Laird, The Nosé–Poincaré method for constant temperature molecular dynamics," *J. Comput. Phys.*, vol. 151, no. 1, pp. 114–134,

Chapitre III : Résultats et discussions

- [25] Sturgeon, J. B., & Laird, B. B. (2000). Symplectic algorithm for constant-pressure molecular dynamics using a Nosé–Poincaré thermostat. *The Journal of Chemical Physics*, 112(8), 3474-3482.
- [26] Baell, J., & Walters, M. A. (2014). Chemistry: Chemical con artists foil drug discovery. *Nature*, 513(7519), 481-483.
- [27] Johnson, T. O., Adegboyega, A. E., Adeyemi, O. E., Okonkwo, F. O., Ejembi, S. A., Oche, J. R. I., ... & Adeyemi, O. S. (2021). Computer-Aided Identification of Bioactive compounds of *Azadirachta indica* (Neem) with Potential activity against SARS-CoV-2 main protease.
- [28] Ben sahal Sirine, S. B. La prédiction in silico des propriétés ADME des molécules des huiles essentielles de *Myrtus communis* L.
- [29] Montanari, F., & Ecker, G. F. (2015). Prediction of drug–ABC-transporter interaction—Recent advances and future challenges. *Advanced drug delivery reviews*, 86, 17-26.
- [30] Szakács, G., Váradi, A., Özvegy-Laczka, C., & Sarkadi, B. (2008). The role of ABC transporters in drug absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity (ADME–Tox). *Drug discovery today*, 13(9-10), 379-393.
- [31] Sharom, F. J. (2008). ABC multidrug transporters: structure, function and role in chemoresistance.
- [32] Kimura, T., & Higaki, K. (2002). Gastrointestinal transit and drug absorption. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 25(2), 149-164.
- [33] Testa, B., & Kraemer, S. D. (2008). The biochemistry of drug metabolism—an introduction: part 4. reactions of conjugation and their enzymes. *Chemistry & biodiversity*, 5(11), 2171-2336.
- [34] Wolf, C. R., Smith, G. & Smith, R. L. (2000). Pharmacogenetics. *British Medical Journal*.
- [35] Di, L. (2014). The role of drug metabolizing enzymes in clearance. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 10(3), 379-393.
- [36] Hollenberg, P. F. (2002). Characteristics and common properties of inhibitors, inducers, and activators of CYP enzymes. *Drug metabolism reviews*, 34(1-2), 17-35.
- [37] Huang, S. M., Strong, J. M., Zhang, L., Reynolds, K. S., Nallani, S., Temple, R., ... & Lesko, L. J. (2008). New era in drug interaction evaluation: US Food and Drug Administration update on CYP enzymes, transporters, and the guidance process. *The Journal of clinical pharmacology*, 48(6), 662-670.

Chapitre III : Résultats et discussions

- [38] Kirchmair, J., Göller, A. H., Lang, D., Kunze, J., Testa, B., Wilson, I. D., ... & Schneider, G. (2015). Predicting drug metabolism: experiment and/or computation?. *Nature reviews Drug discovery*, 14(6), 387-404.
- [39] Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). CAS: 528: DC% 2BD3MXitVOhs7o% 3D: Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. vol. 46, issue 1-3. *Adv Drug Deliv Rev*, 3-26.
- [40] Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of medicinal chemistry*, 45(12), 2615-2623.
- [41] O'Boyle, N. M., Banck, M., James, C. A., Morley, C., Vandermeersch, T., & Hutchison, G. R. (2011). Open Babel: An open chemical toolbox. *Journal of cheminformatics*, 3(1), 1-14.
- [42] Daina, A., & Zoete, V. (2016). A boiled-egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. *ChemMedChem*, 11(11), 1117-1121.
- [43] Ritchie, T. J., Macdonald, S. J., Peace, S., Pickett, S. D., & Luscombe, C. N. (2013). Increasing small molecule drug developability in sub-optimal chemical space. *MedChemComm*, 4(4), 673-680.
- [44] Ottaviani, G., Gosling, D. J., Patissier, C., Rodde, S., Zhou, L., & Faller, B. (2010). What is modulating solubility in simulated intestinal fluids?. *European journal of pharmaceutical sciences*, 41(3-4), 452-457.
- [45] Savjani, K. T., Gajjar, A. K., & Savjani, J. K. (2012). Drug solubility: importance and enhancement techniques. *International Scholarly Research Notices*, 2012.
- [46] Imberty, A., Hardman, K. D., Carver, J. P., & Perez, S. (1991). Molecular modelling of protein-carbohydrate interactions. Docking of monosaccharides in the binding site of concanavalin A. *Glycobiology*, 1(6), 631-642.
- [47] Lipinski, Christopher A., et al. (1997) "Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings." *Advanced drug delivery reviews* 23.1-3 .3-25.
- [48] Veber, Daniel F., et al. (2002) "Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates." *Journal of medicinal chemistry* 45.12 2615-2623.

Chapitre III : Résultats et discussions

- [49] Yang, N. J., & Hinner, M. J. (2015). Getting across the cell membrane: an overview for small molecules, peptides, and proteins. *Site-Specific Protein Labeling: Methods and Protocols*, 29-53.
- [50] Ferdaous, H. A. S. N. I. Etude de l'inhibition de l'Acétylcholinestérase et le Butyrylcholinestérase (AChE/BuChE) par des méthodes de la modélisation moléculaire.
- [51] S. Nobili, I. Landini, T. Mazzei, and E. Mini, (2012). "Overcoming tumor multidrug resistance using drugs able to evade P-glycoprotein or to exploit its expression," *Med. Res. Rev.*, vol. 32, no. 6, pp. 1220–1262,
- [52] L. Zhao et al., (2019) "Strategies for the development of highly selective cytochrome P450 inhibitors: Several CYP targets in current research," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 29, no. 16, pp. 2016–2024
- [53] C. Rodriguez-Antona and M. Ingelman-Sundberg, (2006). "Cytochrome P450 pharmacogenetics and cancer," *Oncogene*, vol. 25, no. 11, pp. 1679–1691,
- [54] Mannhold, R., Kubinyi, H., & Folkers, G. (2012). *Bioisosteres in medicinal chemistry*. John Wiley & Sons.
- [55] Shan, J., & Ji, C. (2020). MolOpt: A web server for drug design using bioisosteric transformation. *Current Computer-Aided Drug Design*, 16(4), 460-466.
- [56] Shan, J., & Ji, C. (2020). MolOpt: A web server for drug design using bioisosteric transformation. *Current Computer-Aided Drug Design*, 16(4), 460-466.



Conclusion générale

Conclusion générale

Dans notre travail nous avons appliqué plusieurs méthodes de chimie computationnelle pour prédire les propriétés cytotoxiques des dérivés d'évodiamine et pour comprendre leurs interactions avec deux enzymes spécifiques PI3K α kinase et Aurora kinase. Ces deux enzymes sont impliquées dans la maladie du cancer gastrique. Les résultats obtenus peuvent contribuer au développement de nouvelles thérapies ciblées contre le cancer gastrique.

Les résultats de docking moléculaire indiquent que les dérivés étudiés ont une forte affinité à deux cibles biologiques choisies, à savoir 2W1G et 6GVF. De plus, les ligands L9, L4, L20 et L11, ainsi que les analogues obtenus par le remplacement bioisostérique : L29, L28 et L26 forment des complexes stables caractérisés par des valeurs de l'énergie score les plus faibles parmi les complexes étudiés. Plusieurs types d'interactions établies dans les complexes formés à savoir : liaisons H-donneur, H-accepteur, des interactions de type Pi-H et pi-cation. En outre, ces ligands présentent une valeur RMSD acceptable, ce qui justifie que ces complexes soient plus stables que les autres complexes.

Afin de vérifier la stabilité des complexes formés, une simulation par la dynamique moléculaire a été effectuée pour valider les résultats du docking moléculaire. Cette simulation permet d'explorer de nouvelles interactions potentielles formées après la dynamique moléculaire. Pour évaluer la stabilité des complexes Enzyme-ligands, une analyse de la variation de l'énergie potentielle (U) en fonction du temps a été réalisée.

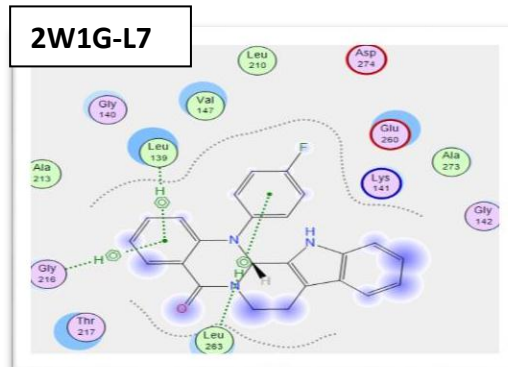
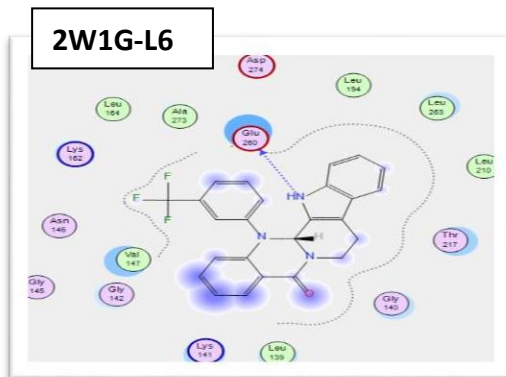
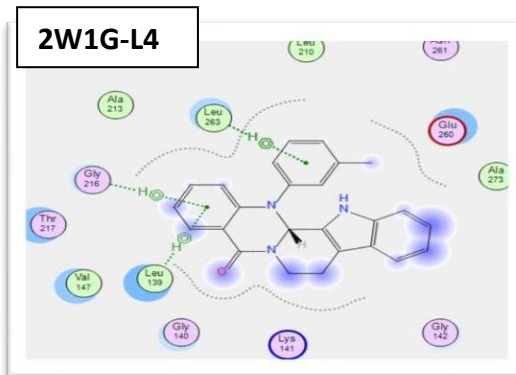
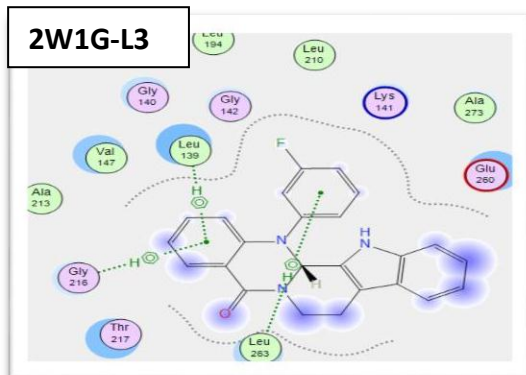
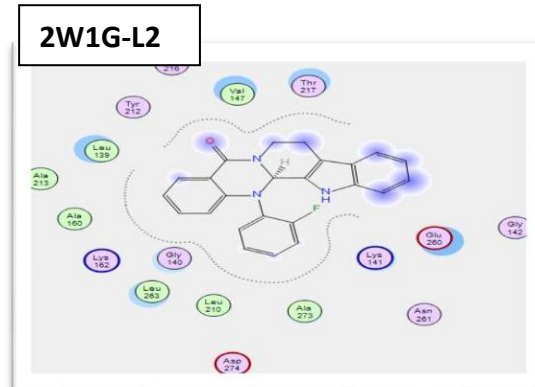
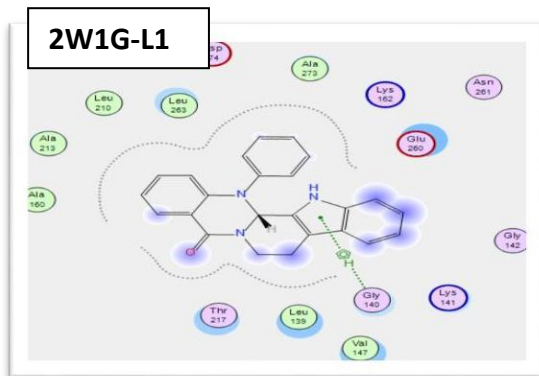
Une prédiction des paramètres ADME et Druglikeness a été effectuée sur les sept meilleurs inhibiteurs des enzymes 2W1G et 6GVF. Les résultats obtenus montrent que ces molécules possèdent des propriétés pharmacologiques favorables et elles sont vérifiées par les règles de la biodisponibilité orale à savoir : règles de Lipinski et Veber.

Finalement, d'après les résultats obtenus, nous pouvons conclure que les 7 composés seraient probablement les meilleurs inhibiteurs pour ralentir l'évolution du cancer gastrique. En plus, les résultats montrent que ligand L28 possède des valeurs de paramètres pharmacocinétiques dans la gamme acceptable et modérément active selon le score de bio-activité. En outre, ce composé est un meilleur inhibiteur de l'enzyme 2W1G, et par conséquent est un agent cytotoxique puissant pouvant ralentir l'évolution du cancer. Les molécules étudiées peuvent être utilisées dans la conception de nouveaux médicaments anticancéreux.

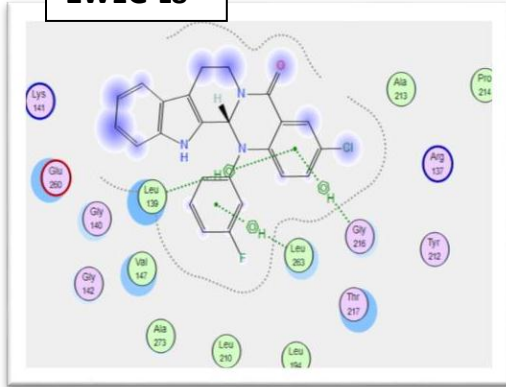
Annexe

Annexe A

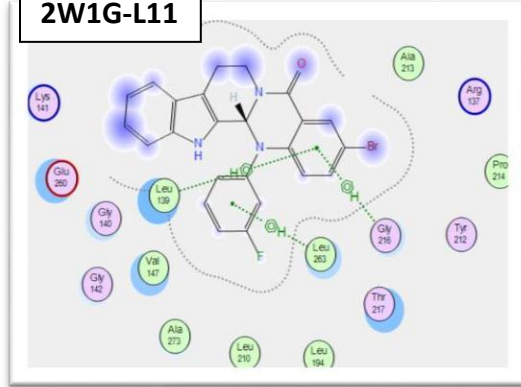
Les différentes interactions établies entre les dérivés d'évodiamine et les résidus de site actif pour l'enzyme 2W1G



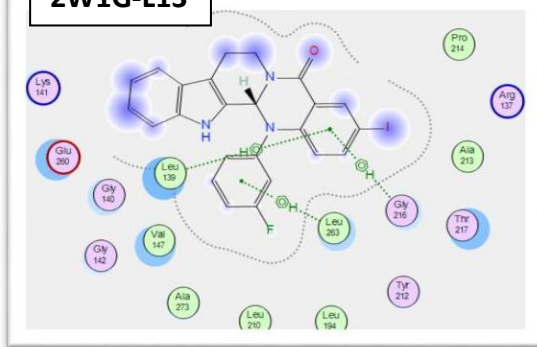
2W1G-L8



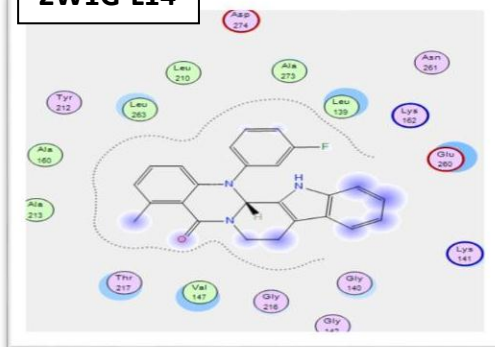
2W1G-L11



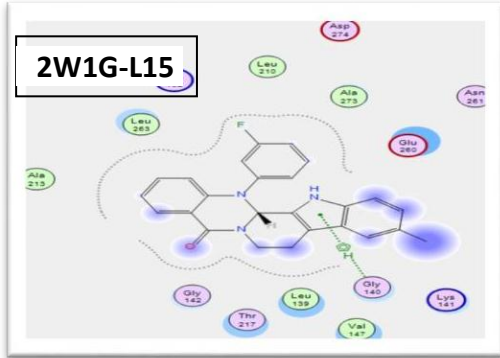
2W1G-L13



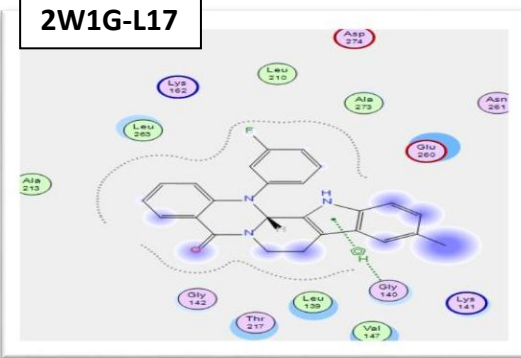
2W1G-L14



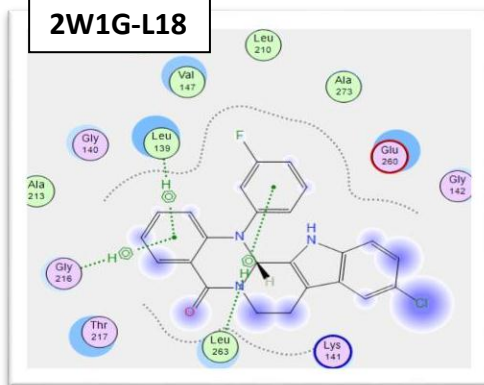
2W1G-L15



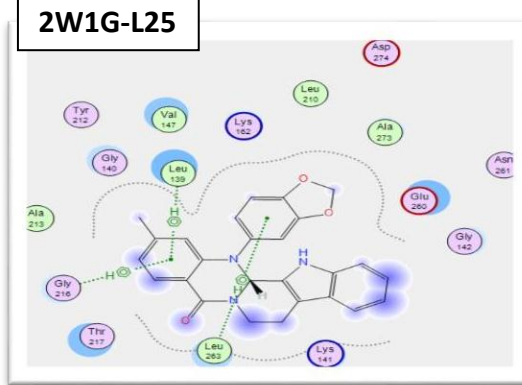
2W1G-L17



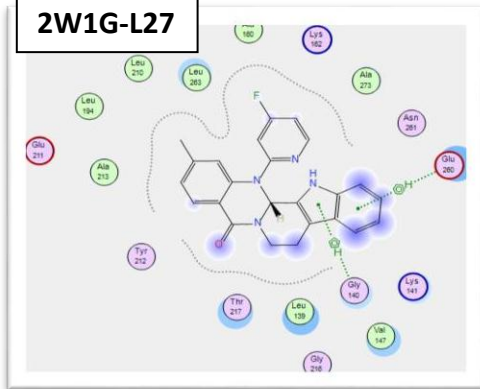
2W1G-L18



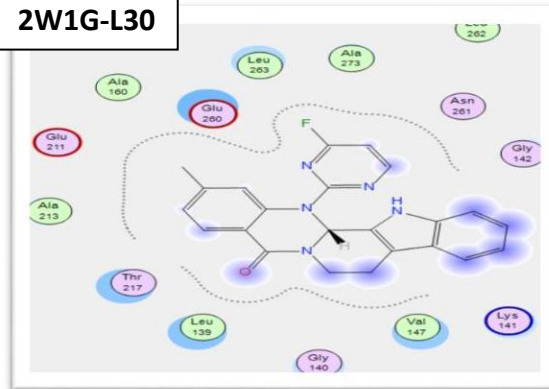
2W1G-L25



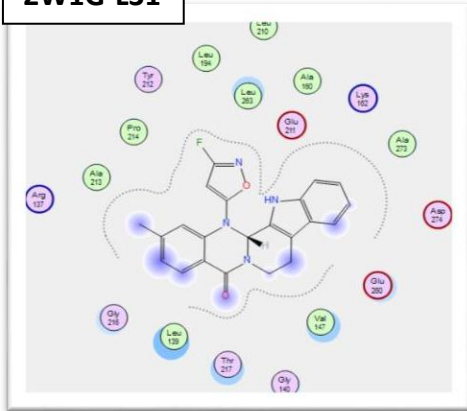
2W1G-L27



2W1G-L30

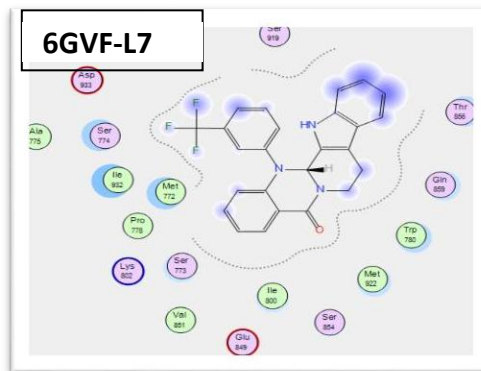
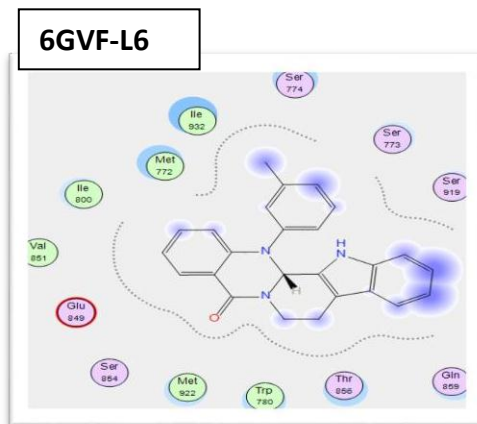
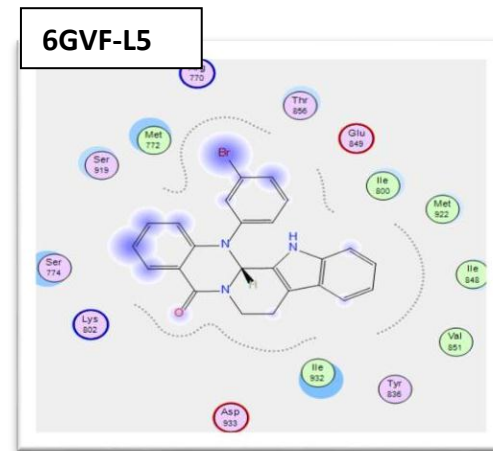
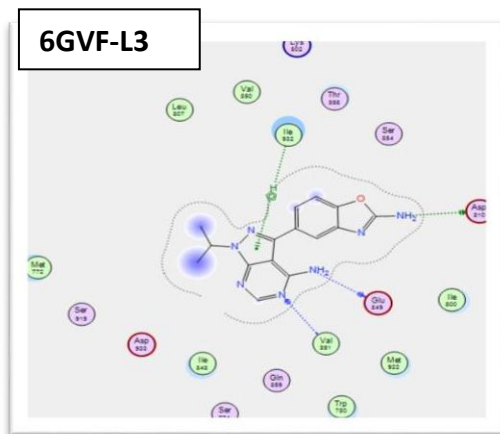
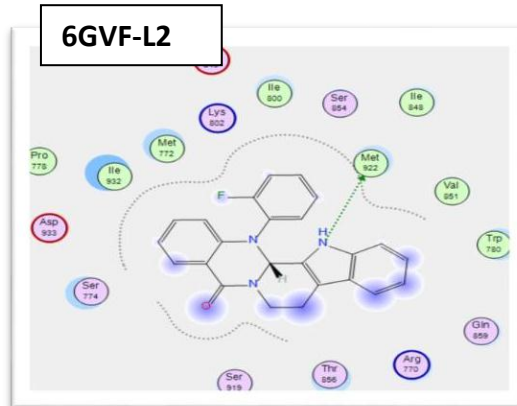
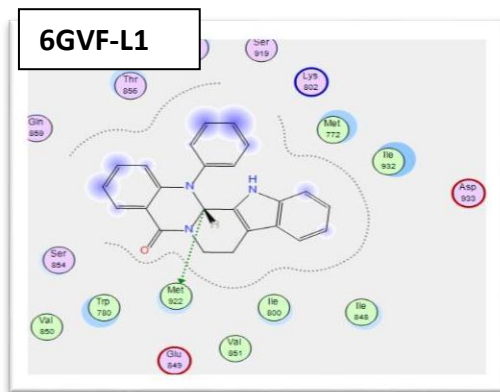


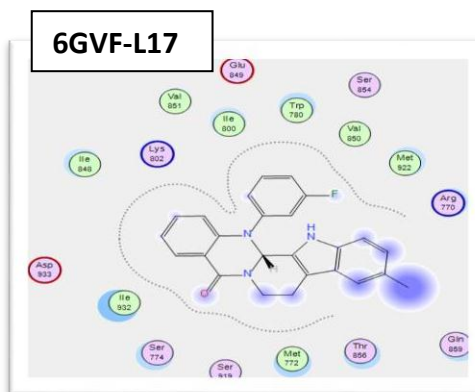
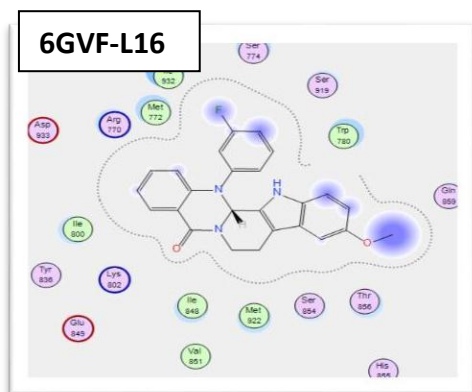
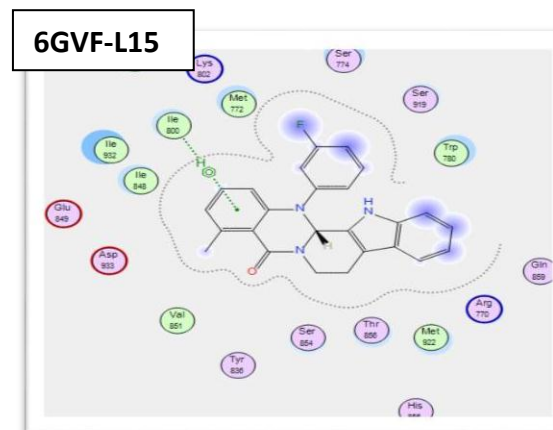
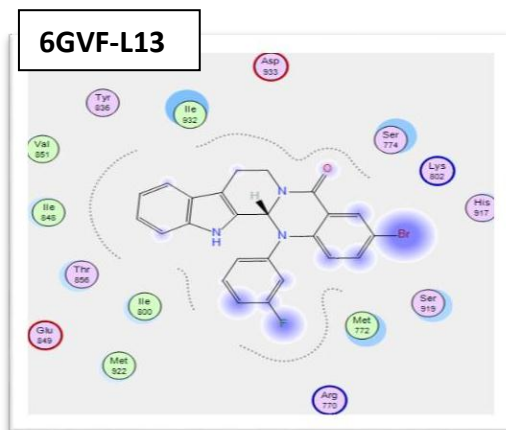
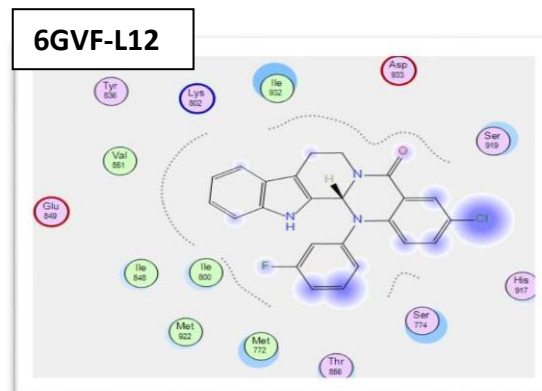
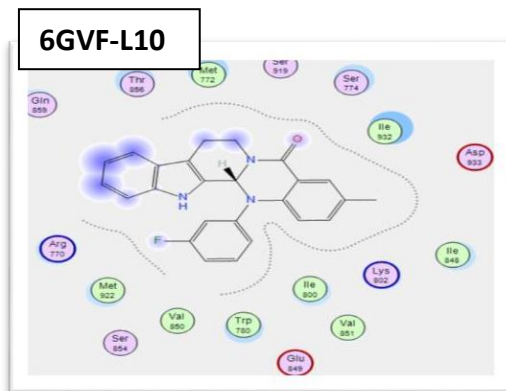
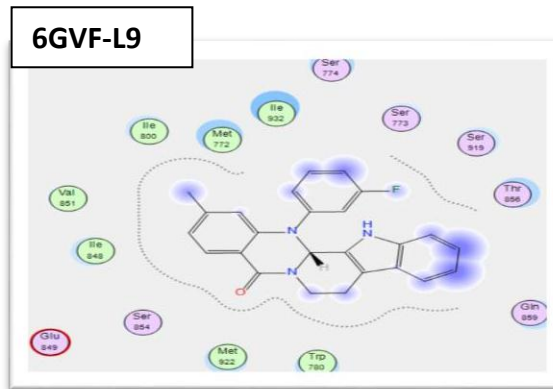
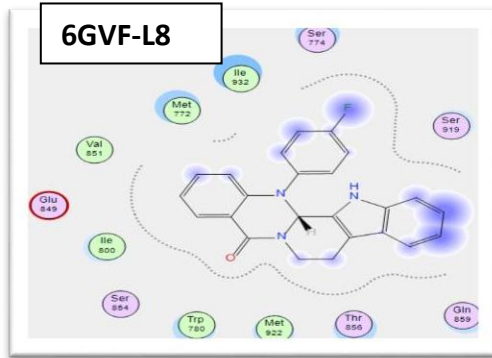
2W1G-L31



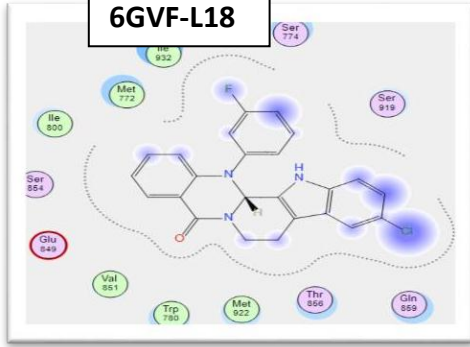
Annexe B

Les différentes interactions établies entre les dérivés d'évodiamine et les résidus de site actif pour l'enzyme 6GVF

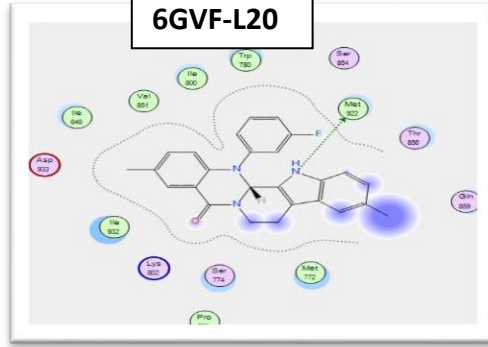




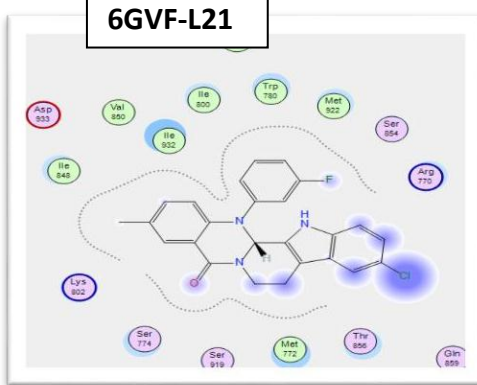
6GVF-L18



6GVF-L20



6GVF-L21



Résumé

Les PI3-kinase alpha (PI3K α) et Aurora Kinase A (AURKA) sont des cibles moléculaires prometteuses récemment étudiées pour le développement de thérapies contre le cancer gastrique. Cette recherche se concentre sur l'étude des propriétés cytotoxiques des dérivés d'évodiamine sur les lignées cellulaires tumorales 2W1G et 6GVF en utilisant des différentes méthodes de chimie computationnelle, notamment la simulation docking/dynamique moléculaire et la prédiction ADME. De plus, une approche de remplacement bioisostérique a été utilisée pour optimiser les propriétés pharmacologiques des composés étudiés et améliorer leur activité antitumorale, tout en réduisant les effets indésirables.

Une étude de docking/dynamique moléculaire a été réalisée sur une série de vingt-et-un dérivés d'évodiamine avec les enzymes 2W1G et 6GVF. Sept meilleurs inhibiteurs ont été identifiés en fonction de leurs scores d'énergie libre. Ces molécules forment des complexes stables avec les deux enzymes en établissant plusieurs interactions avec les résidus des sites actifs, notamment des liaisons H-donneur, H-accepteur et des interactions de type Pi-H et pi-cation.

Finalement, l'étude Drug-likeness et la prédiction des propriétés ADME ont révélé que les ligands étudiés présentent une bonne biodisponibilité orale,

Selon les résultats du docking moléculaire et des propriétés ADME, le composé L28 semble être le meilleur candidat médicamenteux.

Mots clés : Cancer gastrique, 2W1G/6GVF, Dérivés d'évodiamine, Simulations Docking/Dynamique Moléculaire, ADME, Interactions, Remplacement bioisostérique.

Abstract

The alpha isoform of PI3-kinase (PI3K α) and Aurora Kinase A (AURKA) are promising molecular targets recently studied for the development of therapies against gastric cancer. This research focuses on studying the cytotoxic properties of evodiamine derivatives on the tumor cell lines 2W1G and 6GVF using various computational chemistry methods, including molecular docking/dynamics simulation and ADME prediction.

Furthermore, a bioisosteric replacement approach was used to optimize the pharmacological properties of the compounds, improving their activity, selectivity, stability, and solubility while reducing adverse effects.

A molecular docking/dynamics study was conducted on a series of twenty-one evodiamine derivatives with the enzymes 2W1G and 6GVF. The top seven inhibitors were identified based on their free energy scores. These molecules form stable complexes with both enzymes, establishing multiple interactions with the residues of the active sites, including H-donor, H-acceptor bonds, and pi-pi, pi-cation interactions.

Finally, the Drug-likeness study and the prediction of ADME properties revealed that the studied ligands have good oral bioavailability,

According to the results of molecular docking and ADME properties, compound L28 appears to be the best drug candidate.

Keywords: Gastric cancer, 2W1G/6GVF, Evodiamine derivatives, Molecular docking/dynamics simulation, ADME, Interactions, Bioisosteric replacement.