



Université Mohamed Khider de Biskra  
Faculté des Sciences Exactes, Sciences de la Nature et de La Vie  
Département des Science de la matière

# MÉMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la matière  
Filière : Chimie  
Spécialité : Chimie pharmaceutique

Réf. : /

---

Présenté et soutenu par :  
**Slimani Mariya**

Le : 19 juin 2023

## Conception par modélisation moléculaire et criblage in silico de nouveaux inhibiteurs de la protéine kinase B

---

### Jury :

Mme AGGOUN Siham	M.A.A Université de Biskra	Présidente
Mme KHAMOULI Saida	M.C.A Université de Biskra	Rapporteuse
Mme MAZRI Radhia	M.C.B Université de Biskra	Examinatrice

Année universitaire : 2022/2023

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

## *Remerciement*

Louange à Dieu, celui qui m'a prêté la force, le courage et la volonté et la patience pour mener à terme notre formation et pouvoir accomplir ce modeste travail de recherche.

J'aimerais à exprimer toute ma gratitude à mon encadreur

Madame **KHAMOULI Saida**

*Maitre de conférence A à Université de Biskra*

Pour avoir accepté de diriger ma mémoire de Master

Je lui remercie vivement pour le temps qu'il a consacré pour ce mémoire

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

Mes sincères remerciements vont profonde gratitude à *Madame* **AGGOUN Siham**  
Maitre-assistant A à Université de Biskra pour l'honneur qu'elle accepté de Présider le  
jury

J'exprime également mes chaleureux remerciements à Mme **MAZRI Radhia**

Maitre conférence B à Université de Biskra qui a bien voulu

Accepter d'examiner mon travail

Enfin, je souhaite également remercier les membres de l'équipe du Laboratoire de Chimie Moléculaire et Environnement (LMCE) domicilié à l'université de Mohamed Khider de Biskra.

C'est un grand honneur pour moi de remercier le professeur

**S. BELAIDI** pour son soutien et ses conseils, Vous avez tout  
notre respect et notre appréciation.

### *Dédicace*

Je dédie ce travail à mon cher père, en signe d'amour et de gratitude pour tous les soutiens et les sacrifices dont il a fait preuve à mon égard.

A ma mère, ma raison d'être, la lanterne qui éclaire mon chemin et m'illumine d'affection et d'amour et

A mes sœurs et mes frères pour le soutien qu'elles m'ont apporté ;

A mes chères amies ;

Pour leur aide et leur soutien continu

Je vous dédie ce travail en vous souhaitant un avenir éclatant et plein de bonnes promesses

A tous les gens qui ont cru en moi et qui me donnent l'envie d'aller en avant, Je vous remercie tous vos encouragements et votre soutien me donnent la force de continuer.

### Liste Des Figures

<b>Figure I.1</b> : Schéma décrivant la formation de métastases.....	5
<b>Figure I.2</b> : Cellule cancéreuse.....	6
<b>Figure I.3</b> : Incidence du cancer, les deux sexes et tout âge dans le monde pour l'année 2020. .....	7
<b>Figure I.4</b> : Les étapes de cancérogénèse.....	9
<b>Figure I.5</b> : Immunothérapie active et passive .....	15
<b>Figure I.6</b> : Action des thérapies ciblées.....	15
<b>Figure I.7</b> : Représentation de la structure d'AKT.....	16
<b>Figure I.8</b> : La structure de domaine des membres de la famille AKT et modèles d'homologie des régions de liaison de l'ATP.....	17
<b>Figure I.9</b> : Schéma du mode d'activation d'Akt.....	18
<b>Figure II.1</b> : Etapes du processus de recherche et de développement des médicaments. ....	25
<b>Figure II.2</b> : Classification des méthodes de criblage virtuel « ligand-based » et « structure- based », les plus utilisés au cours du processus R&D notamment par les chimistes. ....	29
<b>Figure II.3</b> : Forme générale des potentiels classiques utilisés par CoMFA (traits fins) et du potentiel utilisé par CoMSIA (trait gras).....	36
<b>Figure II.4</b> : Représentation schématique du docking de deux molécules.....	40
<b>Figure II.5</b> : Principe général d'un programme de docking.....	41
<b>Figure II.6</b> : Schéma illustrant le principe de « clé-serrure ». ....	42
<b>Figure II.7</b> : Le Docking ligand protéine .....	43
<b>Figure II.8</b> : Le Docking protéine- protéine.....	43
<b>Figure II.9</b> : Les interactions électrostatiques.....	46
<b>Figure II.10</b> : Les liaisons hydrogène .....	46
<b>Figure II.11</b> : Les interactions de Van der Waals .....	47
<b>Figure II.12</b> : Exemples d'une liaison hydrophobes.....	47
<b>Figure II.13</b> : Représentation schématique de devenir d'un médicament dans l'organisme. .	49
<b>Figure III.1</b> : La fenêtre de logiciel SYBYL-X. ....	57
<b>Figure III.2</b> : La fenêtre de logiciel MOE.....	58
<b>Figure III.3</b> : La fenêtre de logiciel ChemDraw Ultra 20.0.....	59
<b>Figure III.4</b> : La fenêtre de logiciel Avogadro.....	60
<b>Figure III.5</b> : L'interface graphique du site web de base de données PDB. ....	60
<b>Figure III.6</b> : Page d'accueil du serveur SwissADME.....	61

## Liste des Figures

---

<b>Figure III.7 :</b> Page d'accueil du serveur admetSAR. ....	62
<b>Figure III.8 :</b> Schéma de montage du modèle 3D-QSAR.....	63
<b>Figure III.9 :</b> Alignement des dérivés de pipéridine. ....	68
<b>Figure III.10 :</b> Protocole générale de calcul. ....	69
<b>Figure III.11:</b> La structure 3D de récepteur PKB (ID : 4EJN) simplifié.....	70
<b>Figure III.12:</b> Structure chimique de ligand de référence (Lref) OR4. ....	71
<b>Figure III.13:</b> Cavité 1 d'enzyme de PKB ( ID : 4EJN )......	72
<b>Figure IV.1 :</b> Représentation graphique de corrélation entre les activités expérimentales et prédite des molécules étudiées. ....	80
<b>Figure IV.2 :</b> Représentation graphique de corrélation entre les activités expérimentales et résiduelles des molécules étudiées. ....	80
<b>Figure IV.3 :</b> Carte de contour des champs stérique (a) et électrostatique (b) de COMFA....	82
<b>Figure IV.4 :</b> Diagramme de relation structure –activité des pipéridines orientées vers l’activité anticancéreuse. ....	83
<b>Figure IV.5 :</b> Les interaction 3D, 2D de ligand de référence avec les résidus de site actif de PKB. ....	85
<b>Figure IV.6 :</b> Les interactions 3D, 2D de ligand 10 avec les résidus de site actif de PKB ( ID : 4EJN).....	86
<b>Figure IV.7 :</b> Les interactions 3D, 2D de ligand 11 avec les résidus de site actif de PKB ( ID : 4EJN).....	87
<b>Figure IV.8 :</b> Les interactions 3D, 2D de ligand 20 avec les résidus de site actif de PKB (ID : 4EJN )......	88
<b>Figure IV.9 :</b> Les interactions 3D, 2D de ligand 31 avec les résidus de site actif de PKB ( ID : 4EJN )......	89

### Liste Des Tableaux

<b>Tableau II.1:</b> quelques paramètres utilisés dans l'analyse QSAR. ....	32
<b>Tableau II.2:</b> Les tests standards pour validation de modèle.....	37
<b>Tableau III.1:</b> Structure chimique des molécules études et leur activité expérimentale. ..	64
<b>Tableau III.2:</b> Différentes propriétés de cavité 1 détectée par MOE de 4EJN.....	71
<b>Tableau IV.1:</b> Paramètres statistiques (PLS) de modèle CoMFA. ....	78
<b>Tableau IV.2:</b> Activités expérimentales et prédites de l'ensemble de données.....	78
<b>Tableau IV.3:</b> Résultats de validation externe. ....	81
<b>Tableau IV.4:</b> Résultats de SCORE de docking moléculaire. ....	83
<b>Tableau IV.5:</b> Le rapport d'interactions entre les résidus de site actif de PKB avec le Lréf (ID : 0R4). ....	84
<b>Tableau IV.6:</b> Le rapport d'interactions entre le ligand L10 et les résidues de site actif de PKB . ....	85
<b>Tableau IV.7:</b> Le rapport d'interactions entre le ligand L11 et les résidues de site actif de PKB . ....	86
<b>Tableau IV.8:</b> Le rapport d'interactions entre le ligand L20 et les résidues de site actif de PKB. ....	88
<b>Tableau IV.9:</b> Le rapport des interactions entre le ligand L31 et les résidues de site actif de PKB. ....	89
<b>Tableau IV.10:</b> Propriétés physicochimiques des ligands L10, L11, L20, L31 et LRéf ....	90
<b>Tableau IV.11:</b> Propriétés ADME des composés L10, L11, L20, L31 et Lréf.....	91
<b>Tableau IV.12:</b> Résultats de la prédiction, in silico, de la toxicité par ADMETSar. ....	92

### Liste Des Abréviations

<b>2D :</b>	Bidimensionnel
<b>3D :</b>	Trois dimensions
<b>0R4</b>	Code de ligand de référence de PKB sur la PDB
<b>Å<sup>2</sup> :</b>	Armstrong
<b>ADME /Tox :</b>	Absorption Distribution Métabolisme Excrétion/toxicité
<b>ADN :</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>Ala :</b>	Alanine
<b>AMM :</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ARN :</b>	Acide ribonucléique
<b>Asp :</b>	Acide aspartique
<b>Asn</b>	Acide asparagine
<b>ATP :</b>	Adénosine triphosphate
<b>BBB :</b>	Blood-Brain Barrie
<b>B-FGF :</b>	Basic Fibroblast Growth Factor
<b>BHE :</b>	Barrière Hémato-Encéphalique
<b>CADD :</b>	Computer Aided Drug Design
<b>CNS :</b>	Système nerveux central
<b>COMFA :</b>	Comparative Molecular Field Analysis.
<b>COMSIA :</b>	Analyse comparative indices de similarité moléculaire.
<b>Cys :</b>	Cystéine
<b>DYLOMMS :</b>	Dynamic Lattice-Oriented Molecular Modeling Systeme
<b>EGFR:</b>	Epidermal Growth Factor Receptor
<b>GI:</b>	Gastro-Intestinale
<b>Glu:</b>	Acide Glutamique
<b>HER:</b>	Human Epidermal growth factor Receptor
<b>HERG:</b>	Human Ether-à-go-go-Related Gene
<b>HIA:</b>	Human Intestinal Absorption.
<b>HINT:</b>	Hydrophobic interaction
<b>HTS:</b>	Criblage à haut débit (High-throughput screening)
<b>Ile:</b>	Isoleucine
<b>IUPAC:</b>	International union of pure and applied chemistry
<b>Log P:</b>	Coefficient de Partage Eau/Octanol
<b>Leu :</b>	Leucine
<b>LGA :</b>	Algorithme génétique Lamarckien
<b>LGO :</b>	Leave-group-out
<b>LMO :</b>	Leave-many-out
<b>LOO :</b>	Leave-one-out
<b>Lys :</b>	Lysine
<b>Met :</b>	Méthionine
<b>MOE</b>	Molecular Operating Environment
<b>MVD :</b>	Molegro Virtual Docker
<b>OMS :</b>	Organisation mondiale de la santé



## Liste Des Abréviations

---

<b>PDB :</b>	Protein Data Bank (banque de donnée protéique)
<b>PDK :</b>	Phosphatidylinositol dépende de kinase
<b>PH :</b>	Plekstrin Homology
<b>PI3K :</b>	Phosphoinositide 3-Kinase
<b>PIP2/3 :</b>	Phosphatidylinositol di/triphosphate
<b>P-gp</b>	Glycoprotéine P
<b>PKB/AKT :</b>	Protéine kinase B
<b>PLS :</b>	Partial Least Squares
<b>PP2A :</b>	Protéine phosphatase 2A
<b>PTEN :</b>	Phosphatase and tensin homolog
<b>QSAR</b>	Quantitative Structure-Activity Relationship: Relation quantitative structure-activité
<b>R&amp;D :</b>	Recherche et de développement
<b>RD-QSAR</b>	Receptor Dependent Quantitative Structure-Activity Relationship : Relation Relationshipsip).
<b>RMN :</b>	Résonnance magnétique nucléaire
<b>RMSD :</b>	Root-mean-square derivation : Ecart quadratique moyen.
<b>RTK :</b>	Récepteur à activité tyrosie kinase
<b>Ser :</b>	Sérine
<b>Thr :</b>	Thréonine
<b>TPSA :</b>	Topological Polar Surface Area
<b>Tyr :</b>	Tyrosine
<b>Val :</b>	Valine
<b>VDW :</b>	Van Der Waals
<b>δ :</b>	déplacement chimique d'un atome
<b>ΔG :</b>	Énergie d'activation

### Table Des Matières

<b>Remerciement</b> .....	<b>II</b>
<b>Dédicace</b> .....	<b>III</b>
<b>Liste Des Figures</b> .....	<b>III</b>
<b>Liste Des Tableaux</b> .....	<b>V</b>
<b>Liste Des Abréviations</b> .....	<b>VI</b>
<b>Table Des Matières</b> .....	<b>VIII</b>
<b>Introduction Générale</b> .....	<b>1</b>
<b>Références</b> .....	<b>3</b>
<b>CHAPITRE I : Généralité sur le cancer et la protéine kinase B</b>	
<b>I.1 Introduction</b> .....	<b>5</b>
<b>I.2 Définition</b> .....	<b>5</b>
<b>I.3 Épidémiologie du cancer</b> .....	<b>6</b>
<b>I.4 Cause de cancer</b> .....	<b>7</b>
<b>I.5 Caractéristiques du cancer</b> .....	<b>8</b>
<b>I.6 Les étapes de cancérisation</b> .....	<b>8</b>
<b>I.7 Les différents types de cancer et différentes classifications</b> .....	<b>9</b>
<b>I.8 Les Symptômes</b> .....	<b>10</b>
I.8.1 Anxiété et dépression.....	10
I.8.2 Insomnie .....	10
I.8.3 Fatigue .....	11
I.8.4 Douleur .....	11
<b>I.9 Les facteurs de risqué</b> .....	<b>11</b>
<b>I.10 Types de traitements</b> .....	<b>12</b>
I.10.1 Chirurgie .....	12
I.10.2 Radiothérapie .....	12
I.10.3 Traitements médicamenteux .....	13
<b>I.11 Protéine kinase B (AKT)</b> .....	<b>15</b>
I.11.1 Définition .....	15
I.11.2 Structure et fonctions.....	16
I.11.3 Le domaine PH activateur/inactivation .....	17
I.11.4 Inactivation d'Akt .....	18
I.11.5 Akt et cancer de sein .....	18
<b>Références</b> .....	<b>19</b>

# Table des Matières

---

## Chapitre II : Aspects Théorique et Méthodologiques

<b>II.1 Drug discovery</b> .....	<b>25</b>
II.1.1 Histoire de la découverte des médicaments.....	25
II.1.2 Choix d'un cible thérapeutique .....	25
II.1.3 Identification des hits.....	26
II.1.4 Identification et optimisation de lead.....	26
II.1.5 Etudes précliniques .....	26
II.1.6 Etude cliniques .....	27
<b>II.2 Méthodes de criblage virtuel in silico « Virtuel Screening »</b> .....	<b>28</b>
II.2.1 Définition.....	28
II.2.2 Criblage virtuel ligand-based.....	29
II.2.3 Criblage virtuel « structure-based ».....	39
<b>II.3 Docking moléculaire</b> .....	<b>39</b>
II.3.1 Définition.....	39
II.3.2 Principe du docking .....	40
II.3.3 Type de docking moléculaires .....	41
II.3.4 Le processus de docking.....	42
II.3.5 Les outils du docking moléculaire .....	44
II.3.6 Algorithmes de recherche .....	45
II.3.7 Les interactions protéine-ligand.....	45
<b>II.4 Filtrage ADME-Tox</b> .....	<b>48</b>
II.4.1 Absorption.....	48
II.4.2 La distribution.....	48
II.4.3 Métabolisme.....	48
II.4.4 Elimination.....	49
II.4.5 Toxicologie.....	49
<b>Références</b> .....	<b>50</b>

## Chapitre III : Matériels et méthodes

<b>III.1 Introduction</b> .....	<b>56</b>
<b>III.2 Matériels utilisés</b> .....	<b>57</b>
III.2.1 Microordinateur .....	57
III.2.2 Logiciels utilisés .....	57
III.2.3 La banque de données protéiques (PDB).....	60
III.2.4 SwissADME .....	61
III.2.5 ADMET SAR.....	61

## Table des Matières

---

<b>III.3 Méthodologie des calculs.....</b>	<b>62</b>
III.3.1 3D-QSAR (CoMFA) .....	62
III.3.2 Docking Moléculaire .....	69
III.3.3 Méthodes d'évaluation in silico des propriétés ADME/Toxicité .....	72
<b>Références .....</b>	<b>76</b>
<b>Chapitre IV : Résultats et discussion</b>	
<b>IV.1 3D-QSAR (CoMFA) .....</b>	<b>78</b>
<b>IV.2 Docking moléculaire .....</b>	<b>83</b>
IV.2.1 Les interactions protéine – ligand .....	83
<b>IV.3 ADMET.....</b>	<b>90</b>
IV.3.1 Propriété physicochimique et Drug likeness.....	90
IV.3.2 Prédiction des propriétés pharmacocinétiques .....	90
IV.3.3 Prédiction des propriétés toxicologique .....	92
<b>Conclusion Générale .....</b>	<b>95</b>
<b>Résumé .....</b>	<b>97</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>97</b>

# Introduction Générale

### Introduction Générale

Le cancer est une pathologie métabolique qui pose un grand problème de santé publique engendrant, chaque année, 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès. Un homme sur cinq et une femme sur six dans le monde développeront un cancer au cours de leur vie, et un homme sur huit et une femme sur 11 meurent de cette maladie. A l'échelle nationale, La maladie du siècle se transforme en épidémie en Algérie. 50.000 nouveaux cas de cancer et pas moins de 20.000 décès ont été enregistrés en 2019. La situation risque de s'aggraver à l'avenir si rien n'est fait pour enrayer l'épidémie [1,2].

Au cours du développement du cancer, les cellules tumorales acquièrent un certain nombre de caractéristiques phénotypiques qui leur permettent de proliférer rapidement et sans limite, d'envahir le tissu environnant, de survivre sans leur microenvironnement normal et, enfin, de métastaser vers des sites secondaires [3]. À la suite d'une activité de recherche intensive au cours des dernières années, les principales voies de signalisation qui sont modifiées pendant la tumorigénèse, et la façon dont ces voies sont liées à des processus dérégulation tels que la prolifération et la survie, sont élucidées. La protéine kinase sérine/thréonine, protéine kinase B ou Akt (PKB/Akt), est apparue comme un régulateur crucial de processus cellulaires très divergents, y compris l'apoptose, la prolifération, la différenciation et le métabolisme. La perturbation de la signalisation PKB/Akt normale a maintenant été documentée comme une occurrence fréquente dans plusieurs cancers humains et l'enzyme semble jouer un rôle important dans leur progression [4].

De nos jours, l'industrie pharmaceutique fait appel à des technologies *in silico* pour la recherche en amont, afin d'accélérer le développement et la découverte de molécules thérapeutiques candidat-médicament. Grâce à ces méthodes *in silico*, on peut même prédire la toxicité et l'efficacité de la molécule avant de passer aux essais expérimentaux *in vivo*, donc elles nous permettent d'éliminer en amont des molécules à toxicité élevée, contribuant ainsi à la diminution du nombre d'animaux utilisés et à l'économie du temps [5].

La modélisation QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) constitue actuellement un outil fiable et performant pour combler les lacunes des études *in vivo* et *in vitro* et limiter le recours aux tests biologiques. C'est une méthode qui tente à identifier une relation quantitative entre l'activité mesurée expérimentalement et des descripteurs théoriques ou empiriques liés à la structure moléculaire [6].

Le docking moléculaire est une méthode qui prédit la conformation (position et orientation relatives) la plus favorable de deux molécules en interaction et formant un complexe stable. La connaissance de cette conformation préférentielle permet par la suite l'estimation de la force d'association (affinité de liaison) entre ces deux molécules [7].

Les méthodes *in silico* ont connu une application majeure dans l'étude des propriétés pharmacocinétiques d'un médicament (étapes ADME : absorption, distribution, métabolisme, excrétion et l'étape toxicologique). Elles sont utilisées dans la phase d'évaluation préclinique, et même pour les molécules commercialisées pour l'évaluation d'une éventuelle interaction médicamenteuse ou apparition d'un effet secondaire tardif [8].

Dans ce contexte, l'objectif de ce travail est l'utilisation des méthodes de criblage virtuel telle que : QSAR, Docking moléculaire et ADMET sur les dérivés de pipéridine dans le but de sélectionner les composés prometteurs qui réagissent plus favorablement sur l'activité anticancéreuses.

Notre travail est divisé en quatre chapitres :

- ✚ Le premier chapitre un aperçu général sur le Cancer, et la protéine kinase B.
- ✚ Le deuxième chapitre nous avons donné un aperçu sur les principales stratégies de criblage virtuel qui sont les méthodes prédictives les plus utilisées dans la conception des nouvelles molécules d'intérêt thérapeutique : aussi bien la stratégie basée sur la structure de la cible que celle basée sur la structure et les propriétés des ligands.
- ✚ Le troisième chapitre, nous avons présenté les différents matériels et méthodes utilisés dans cette étude.
- ✚ Le quatrième chapitre, nous exposons l'essentiel de nos résultats et une discussion.

Enfin, nous terminerons avec une conclusion générale résume l'ensemble du travail réalisé.

### Références

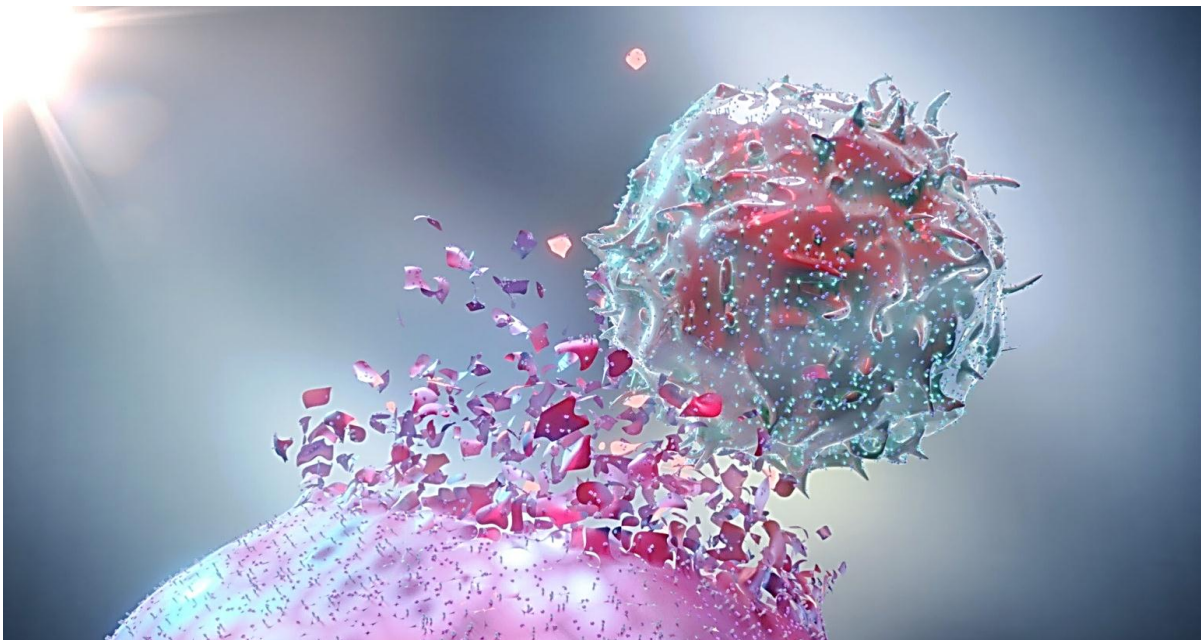
- [1] Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) : le fardeau du cancer atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès par cancer en 2018, Genève, Suisse, 12 septembre 2018, [https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/pr263\\_F.pdf](https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/pr263_F.pdf) , 12 mai 2023, 3 p.
- [2] Le professeur Kamal Bouzid, chef de service d'oncologie à l'hôpital Mustapha Pacha. 12 mai 2023, Santé : Les chiffres glaçants du cancer en Algérie en 2020 font froid dans le dos, <https://www.dzairdaily.com/sante-chiffres-cancer-algerie>
- [3] Hanahan D, Weinberg RA. Cell 2000; 100:57 – 70.
- [4] Kandel ES, Hay N. Exp Cell Res (1999); 253:210 – 29.
- [5] Nancy C, Françoise G, André G. La place des méthodes in silico, in vitro, in omic dans l'évaluation de la sécurité des médicaments. MEDECINE/SCIENCES. (2009); 25: 105- 10.
- [6] V. Rastija, M. Medic, S. Eur, J. Med. Chem., (2009), 44, 400.
- [7] E FONTANA. Les inhibiteurs "suicides" des Cytochromes P450 : Etablissement d'une banque de données, mise au point d'un test de screening et études structures activité concernant des substrats furaniques du CYP 3A4. (2005).
- [8] Chrysanthi P. | Thèse d'exercice | Les méthodes in silico dans la recherche pharmaceutique. Exemple d'application pour l'étude pharmacocinétique post-autorisation de mise sur le marché des  $\beta$ -bloquants utilisés pour le traitement du glaucome. 11 juin 2021.



# CHARITRE I

## Généralité sur le

# cancer et la protéine kinase B



## I.1 Introduction

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

Le cancer est un terme général pour n'importe quelle maladie pour lesquelles certaines cellules du corps humain se divisent d'une manière incontrôlée. Les nouvelles cellules résultantes peuvent former une tumeur maligne (un néoplasme) ou se propager à travers le corps et former des métastases [2].

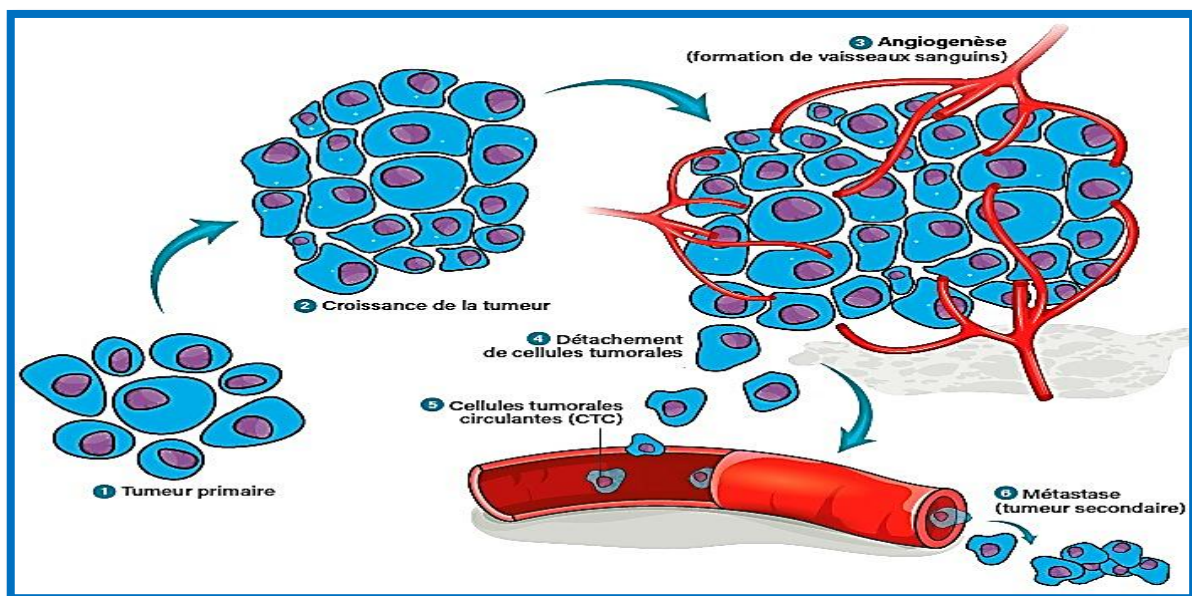


Figure I.1 : Schéma décrivant la formation de métastases.

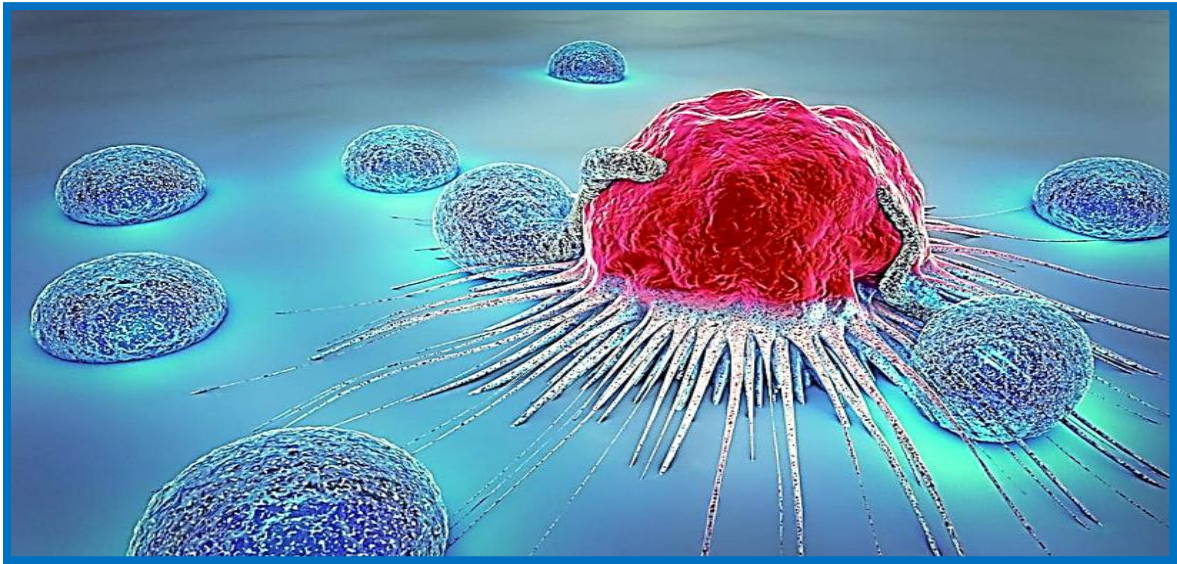
## I.2 Définition

- Selon l'OMS

Le cancer est l'apparition rapide de cellules anormales dont la croissance s'étend au-delà de leurs limites habituelles et qui peuvent alors envahir des zones voisines de l'organisme et se propager à d'autres organes. Il est fait référence à ce processus sous le terme de dissémination métastatique [3].

- Selon Larousse médicale

Maladie qui a pour mécanisme une prolifération cellulaire anarchique, incontrôlée et incessante. Cette prolifération anarchique du cancer s'oppose à la prolifération contrôlée, harmonieuse et le plus souvent intermittente qui caractérise les tissus normaux et qui n'a lieu que pour réparer les pertes cellulaires accidentelles par plaie ou agression et les pertes naturelles par vieillissement (→ cellule).

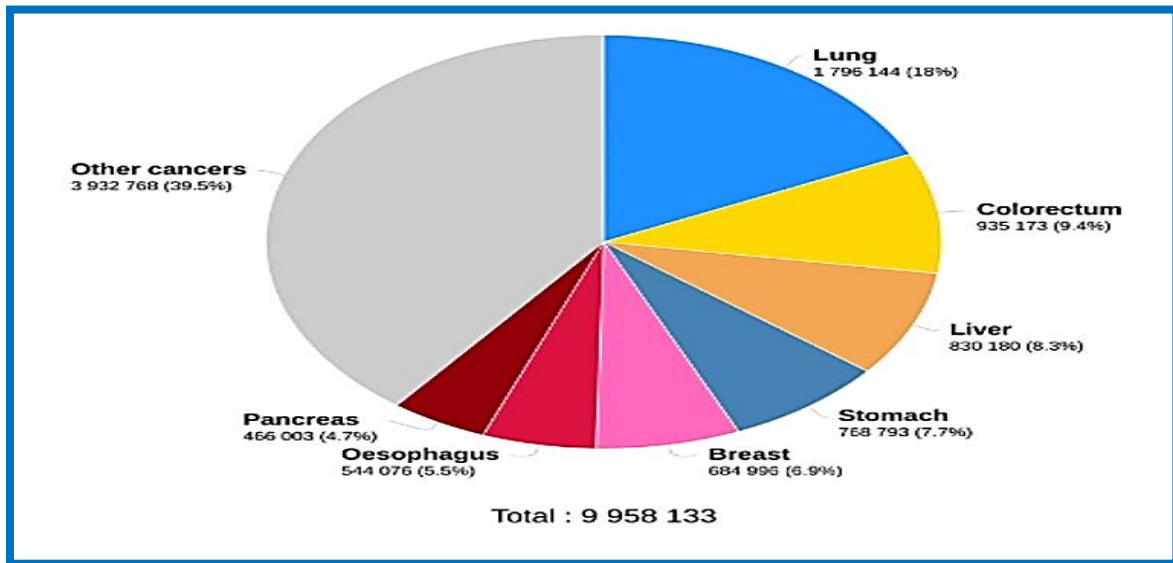


**Figure I.2 :** Cellule cancéreuse

Le terme cancer recouvre un vaste ensemble de maladies, cataloguées selon les cellules et les tissus à partir desquels les cancers se forment. La tumeur développée dans un organe (tumeur primitive) va se greffer à distance sur d'autres organes (cerveau, poumon, foie, etc.), en passant par les voies lymphatiques ou sanguines. Ces tumeurs secondaires, qui reproduisent la structure de la tumeur mère, s'appellent des métastases [4].

### **I.3 Épidémiologie du cancer**

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), près d'un décès sur six est dû au cancer à l'échelle mondiale. Les types de cancers les plus recensés par l'OMS en 2020 étaient : le cancer du sein (2,26 millions de cas), le cancer du poumon (2,21 millions de cas), le cancer colorectal (1,93 million de cas), le cancer de la prostate (1,41 million de cas), le cancer de la peau (1,20 million de cas), et le cancer de l'estomac (1,09 million de cas). Et les cancers qui ont causé le plus grand nombre de décès étaient : le cancer du poumon (1,80 million de décès), le cancer colorectal (935 000 décès), le cancer du foie (830 000 décès), le cancer de l'estomac (769 000 décès) et le cancer du sein (685 000 décès) [5].



**Figure I.3 :** Incidence du cancer, les deux sexes et tout âge dans le monde pour l'année 2020.

## I.4 Cause de cancer

Un cancer résulte souvent de multiples causes (facteurs) qui peuvent être extérieures à l'organisme, on dit que ces causes sont exogènes, ou alors elles peuvent venir de l'organisme lui-même, on dit qu'elles sont endogènes.

Les risques internes sont d'ordre génétique. Certains cancers comme celui du sein peuvent avoir une composante héréditaire (transmis dans la famille). D'autres peuvent être dus à une mutation génétique, sans vraiment qu'on sache d'où vient cette mutation. En effet, nous ne sommes pas tous égaux face à cette maladie, certaines personnes sont plus prédisposées à développer un cancer. Elles ont hérité d'une mutation génétique particulière augmentant le risque de cancer, ce qui ne signifie pas forcément qu'elles seront un jour atteintes d'un cancer.

Les risques externes sont aussi appelés « risques environnementaux ». Ils sont représentés principalement par les facteurs de risques sociaux (tabac, alcool, alimentation, sédentarité...), par les facteurs de risques professionnels (exposition à des substances cancérigènes, radiations ionisantes...) et par les facteurs de risques environnementaux (exposition solaire, pollution...). De plus, le risque d'être atteint d'un cancer augmente lorsque l'individu s'expose à une quantité importante d'agent cancérigène, précocement ou régulièrement [6].



## I.5 Caractéristiques du cancer

Bien qu'ils proviennent de différents types de tissus et de cellules, pratiquement tous les cancers sont constitués de cellules ayant les mêmes caractéristiques essentielles [7]. Elles évoluent ainsi de façon constante. Ces caractéristiques comprennent la génération de signaux de croissance, l'insensibilité aux signaux anti-croissance, la stabilisation des télomères, qui permettent une réplication illimitée, la suppression de l'apoptose, la néo-angiogenèse, l'évasion de la prédation immunitaire et l'invasion des tissus. En effet l'invasion tissulaire locale (organe siège du cancer), locorégionale (les organes avoisinants) permet la croissance de la masse cancéreuse. La dissémination des cellules cancéreuses par voie hématogène (sanguine) conduit à des métastases. La niche écologique de tous ces cancers est celle d'un « parasite endogène » [8], qui signifie des cellules parasites dérivées de cellules normales, qui est rapidement devenu l'un des rares cadres d'organisation à imposer l'ordre sur la diversité déconcertante du cancer. Les progrès conceptuels de Hanahan et Weinberg [7], ont permis d'élaborer récemment dix capacités biologiques et des caractéristiques permettant au cours du développement multi étapes de convertir les cellules normales à des tumeurs humaines [9]. Ces caractéristiques sont :

- Autosuffisance des signaux de croissance conduisant à une prolifération durable ;
- Résistance aux signaux de mort cellulaire
- Éviction des signaux anti-croissance
- Immortalité répliquative incontrôlée
- Angiogenèse soutenue l'immortalité répliquative
- Activation de l'invasion et des métastases
- Instabilité et mutation du génome ;
- Déréglementation du métabolisme énergétique cellulaire
- Inflammation favorisée par une tumeur
- Panne de la destruction immunitaire

## I.6 Les étapes de cancérisation

Le cancer se développe à partir d'une cellule qui subit une mutation puis se transforme en transitant par trois principales étapes (figure I.4).

La cancérogenèse débute par **une phase d'initiation**. C'est-à-dire que la conséquence d'une mutation dans l'ADN résulte en un changement fonctionnel de la cellule atteinte.

Cette cellule entre en **phase de promotion** pendant laquelle la synthèse d'ADN est augmentée. Il y a une surproduction de prostaglandines, de protéines Ras, d'oncoprotéines et de facteurs de croissance tels PDGF, TGF $\alpha$  et  $\beta$ , EGFR et b FGF. La transduction du signal est augmentée par l'activation de protéines G membranaires. L'activité métabolique des cellules transformées est altérée. Les cellules tumorales se multiplient de façon incontrôlée [10].

Pendant la dernière **phase de progression**, la prolifération continue et les gènes suppresseurs de tumeurs perdent leur activité normale. Il y a une sur activation de métallo protéases permettant le remodelage de la matrice extracellulaire [11]. Des nouveaux vaisseaux se forment afin d'alimenter la tumeur. L'invasion vers des sites secondaires est initiée pour en arriver à la formation de métastases [12,13].

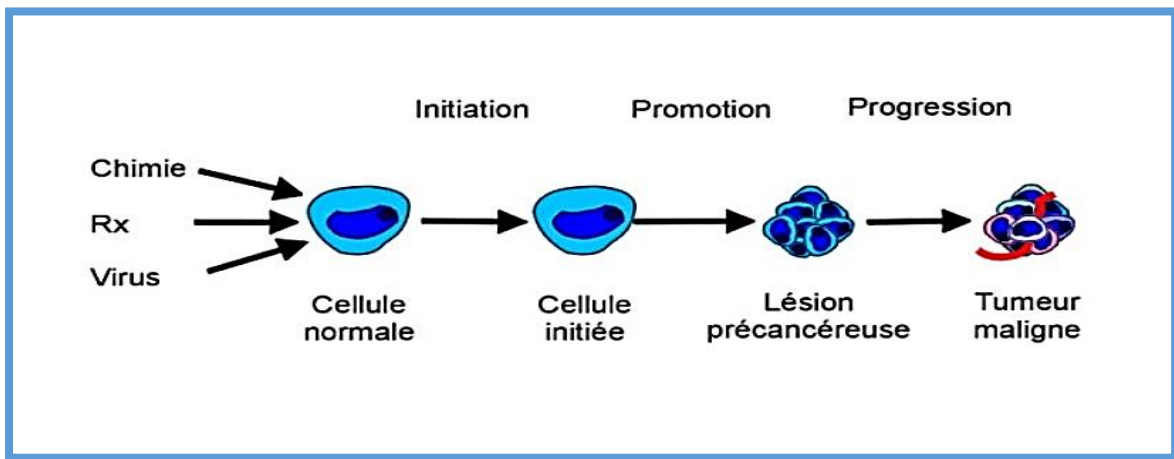


Figure I.4 : Les étapes de cancérogénèse [14].

## I.7 Les différents types de cancer et différentes classifications

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

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

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

Certains spécialistes du cancer distinguent aussi les tumeurs solides des tumeurs des cellules sanguines. Les tumeurs solides, qui sont les plus courantes, peuvent être repérées grâce au développement d'une masse. En ce qui concerne les tumeurs des cellules sanguines, la réalité est très différente : les cellules cancéreuses sont diffusées dans le sang et la moelle osseuse [15].

La classification des cancers selon l'organe touché est la plus connue. Les plus fréquents sont :

- ❖ Cancer du poumon.
- ❖ Cancer du sein.
- ❖ Cancer du côlon.
- ❖ Cancer du foie.
- ❖ Cancer du pancréas.
- ❖ Cancer du sang ou leucémie.
- ❖ Cancer de la moelle osseuse ou myélome multiple.
- ❖ Cancer vasculaire ou sarcome de Kaposi.

Lymphome hodgkinien et lymphome non hodgkinien [16].

## I.8 Les Symptômes

### I.8.1 Anxiété et dépression

Il est bien reconnu que la détresse psychologique est une conséquence fréquente du cancer. De multiples études ont été réalisées dans le but d'évaluer la prévalence des symptômes dépressifs et anxieux chez les patients atteints de cancer. Une humeur dépressive, une perte d'intérêt envers les activités plaisantes, un sentiment de culpabilité ainsi que des difficultés de concentration font partie des symptômes retrouvés chez les patients souffrant d'un trouble dépressif. Les troubles anxieux, quant à eux, réfèrent notamment à des inquiétudes, de l'agitation, de l'irritabilité, ainsi que de la tension musculaire. Pour ces deux types de difficultés psychologiques, il est possible de présenter quelques symptômes de façon ponctuelle et d'intensité variable. Or, lorsqu'un individu rapporte plusieurs de ces symptômes de façon persistante, et une altération du fonctionnement ou une souffrance marquée concomitante, un trouble tel que défini dans le DSM-IV est probablement présent [17].

### I.8.2 Insomnie

L'insomnie est également l'un des problèmes les plus courants rapporté par des patients cancéreux. L'insomnie peut faire référence à difficulté à s'endormir avant de se coucher, à

s'endormir ou à dormir la nuit se réveiller trop tôt sans s'endormir à nouveau. Cela peut aussi montrer se manifeste par un sommeil agité et peut être accompagné de déficience fonctionnelle (par exemple, fatigue, troubles de l'humeur, performances Réduire) ou détresse évidente. Bien que l'insomnie survienne Indépendant (insomnie primaire), peut également être autres troubles du sommeil (comme l'apnée) ou maladies psychopathologiques (comme dépression, anxiété) ou liés aux effets physiques d'une substance (comme la caféine), ou condition physique (Exp : Cancer). Ensuite, ces conditions font référence à l'insomnie Comorbidité [18].

### I.8.3 Fatigue

Parmi les différentes difficultés liées au cancer, plusieurs auteurs soulignent que la fatigue est le symptôme le plus fréquemment rapporté [19,20]. Ce symptôme est défini comme subjectif et multidimensionnel, avec physique (par exemple, manque d'énergie), cognitif (par exemple, concentration) et les émotions (comme une diminution de la motivation [21-22]). La fatigue affecte également le processus de traitement, réduire l'observance du patient avec le traitement de la tumeur [23]. Plusieurs études montrent que la fatigue liée au cancer est plus courante qu'on ne le trouve dans la population générale [24, 25].

### I.8.4 Douleur

La douleur est un phénomène multidimensionnel, notamment : Physique (par ex. Emplacement, fréquence, gravité), psychologique (par ex. Dépression ou anxiété liée à la douleur), cognition (par ex. Douleur, croyances liées à sa prise en charge) et socialisation [26]. La littérature Brabant, Park et Katz (2010) a souligné que la douleur associée au cancer symptômes douloureux souvent sous diagnostiqués et mal gérés principaux facteurs de risque d'idées et de comportements suicidaires patient atteint de cancer.

## I.9 Les facteurs de risqué

Un cancer résulte souvent de multiples causes (facteurs) qui peuvent être extérieures à l'organisme, on dit que ces causes sont exogènes, ou alors elles peuvent venir de l'organisme lui-même, on dit qu'elles sont endogènes.

- **Les risques internes** sont d'ordre génétique. Certains cancers comme celui du sein peuvent avoir une composante héréditaire (transmis dans la famille). D'autres peuvent être dus à une mutation génétique, sans vraiment qu'on sache d'où vient cette mutation. En effet, nous ne sommes pas tous égaux face à cette maladie, certaines personnes sont plus prédisposées à développer un cancer. Elles ont hérité d'une mutation génétique particulière



augmentant le risque de cancer, ce qui ne signifie pas forcément qu'elles seront un jour atteintes d'un cancer.

- **Les risques externes** sont aussi appelés « **risques environnementaux** ». Ils sont représentés principalement par les facteurs de risques sociaux (tabac, alcool, alimentation, sédentarité...), par les facteurs de risques professionnels (exposition à des substances cancérigènes, radiations ionisantes...) et par les facteurs de risques environnementaux (exposition solaire, pollution...). De plus, le risque d'être atteint d'un cancer augmente lorsque l'individu s'expose à une quantité importante d'agent cancérigène, précocement ou régulièrement.

## I.10 Types de traitements

La prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un cancer est multidisciplinaire. Elle fait appel à différentes spécialités dont les plus connues sont la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Depuis quelques années, l'arsenal thérapeutique s'est enrichi de l'hormonothérapie, de l'immunothérapie et des thérapies ciblées. Le projet thérapeutique ainsi élaboré est personnalisé et peut-être modulé en fonction de l'évolution tumorale [30].

### I.10.1 Chirurgie

Elle est d'autant plus efficace lorsqu'elle est précoce et quand la tumeur n'est pas encore métastasée.

La chirurgie carcinologique est restée pendant de nombreuses années le seul traitement anticancéreux disponible, actuellement, elle s'intègre dans un projet thérapeutique. Sa mise en œuvre nécessite une discussion collégiale pluridisciplinaire. Elle doit être planifiée et impose la connaissance au préalable de la nature histologique de la tumeur. Cela nécessite la réalisation de biopsies ou de résections endoscopiques. Il convient, quand la preuve de la nature cancéreuse de la lésion est faite, de réaliser un bilan d'extension afin de discuter de l'opportunité d'un traitement néo adjuvant. Enfin, il est important de connaître les limites du geste chirurgical qui ne traite pas la maladie micro-métastatique. Cette dernière requiert l'instauration d'un traitement adjuvant comme la chimiothérapie. La chirurgie carcinologique s'intègre donc dans une stratégie thérapeutique même si elle reste, dans plus de 80% des cas, le recours thérapeutique majeur. Elle peut être palliative dans des cancers à des stades avancés en situation d'urgence [31,32].

### I.10.2 Radiothérapie

La radiothérapie comme les autres traitements anticancéreux, s'inscrit dans un projet thérapeutique, elle apparaît cependant quasi incontournable puisqu'elle est programmée dans les 2/3 des schémas thérapeutiques. Les protocoles de radiothérapie sont définis principalement en fonction du type de la tumeur, de sa localisation, de sa taille, de son extension et de son grade [33].

Il existe différents types de radiothérapie :

➤ **La radiothérapie externe** : utilise plusieurs types de rayonnement

- Des photons : qui sont capables de pénétrer profondément dans le corps tout en épargnant la peau, utilisés pour les tumeurs profondes (exemple : cancer du côlon) ;
- Des électrons : qu'il faut administrer en doses élevées jusqu'à quelques centimètres de la surface de la peau et une petite dose au-delà, utilisé pour les traitements superficiels, par exemple les cancers de la peau.
- Des protons : l'énergie de dépôt nécessite une extrême précision, ce qui limite donc la dose non désirée. Ils sont utilisés pour les cancers pédiatriques, les cancers du crâne et certaines tumeurs de la colonne vertébrale [34].

➤ **La curiethérapie (brachytherapy)** :

La source radioactive est implantée à l'intérieur du corps du malade, soit dans la tumeur ou dans une zone à proximité immédiate de la zone à traiter, utilisée dans les cancers de la prostate, du col de l'utérus, du sein ou de la peau.

➤ **Radiothérapie métabolique** :

Elle repose sur l'administration par voie orale ou intraveineuse d'éléments radio pharmaceutiques qui vont se fixer sur les cellules cancéreuses et les détruire, utilisée dans le cancer de la thyroïde ou les métastases osseuses [35].

### I.10.3 Traitements médicamenteux

#### I.10.3.1 La chimiothérapie toxique

La chimiothérapie est un traitement général dont l'objectif est de réduire les récurrences, elle peut être systémique ou régionale. Les cancers du stade 0 et I ne sont pas concernés par la chimiothérapie. Dans le cas des cancers avancés au stade II, III et IV, la chimiothérapie est administrée après la chirurgie, elle peut être utilisée dans plusieurs situations :

- En préopératoire afin de réduire le volume d'une tumeur et faciliter l'exérèse : traitement Néoadjuvant ;
- En postopératoire, afin de compléter le geste chirurgical et éviter les récurrences : traitement adjuvant ;
- En association à la radiothérapie, afin d'augmenter la sensibilité de la tumeur à cette dernière : traitement chimio radio concomitant ;
- En situation de cancers disséminés ou métastatiques, ou ils sont utilisés en différentes lignées :
  - Première lignée : traitement utilisable en première intention ;

- Deuxième lignée : traitement utilisable en cas d'échec ou d'intolérance à la première lignée de traitement ;
- Troisième lignée : traitement utilisable en cas d'échec ou d'intolérance à la deuxième lignée de traitement [36,37].

### I.10.3.2 Hormonothérapie

Il s'agit de médicaments qui suppriment ou réduisent le taux ou l'action des hormones susceptibles de favoriser le développement de la tumeur. Les cancers présentant une sensibilité aux traitements hormonaux sont les cancers du sein, de la prostate, de la thyroïde, de l'endomètre, et également, mais a moindre degré, du testicule, de l'ovaire et du rein. Les médicaments appartenant à cette famille peuvent agir de deux manières pour empêcher la prolifération de ces tumeurs hormono-dépendantes :

- ✚ Soit en bloquant la production des hormones, tels que l'anastrozole et l'exémestane qui empêchent l'action de l'aromatase (enzyme nécessaire pour la transformation des androgènes en œstrogènes) ;
- ✚ Soit en s'opposant à l'action des hormones, tels que : fulvestrant, tamoxifène qui sont des médicaments anti-œstrogènes. Ils entrent en compétition avec les œstrogènes et occupent les récepteurs présents à la surface des cellules bloquant ainsi leur effet stimulant des cellules cancéreuses [38].

### I.10.3.3 Immunothérapie

L'utilisation de ces médicaments repose sur le postulat selon lequel l'organisme est capable de détecter la transformation de cellules normales en cellules cancéreuses et de les éliminer. L'utilisation d'immunomodulateurs a pour objectif de stimuler le système immunitaire afin d'accroître l'élimination de cellules cancéreuses, il s'agit principalement des interférons et de l'Interleukine-2 :

- ✚ **Interférons** : sont des cytokines produites par les macrophages et les lymphocytes non T, non B et ayant 3 actions principales : une action immun-modulatrice portant sur l'immunité cellulaire, une action anti-prolifératrice et une action antivirale. Les interférons alpha-2a et alpha-2b possèdent des indications dans le traitement de certaines leucémies, lymphomes et autres pathologies cancéreuses.
- ✚ **Interleukine-2** : c'est un facteur de croissance de lymphocytes T permettant la prolifération et l'activation de ces cellules. Elle est utilisée dans le traitement de certaines formes métastatiques du cancer rénal et de mélanome malin [39].

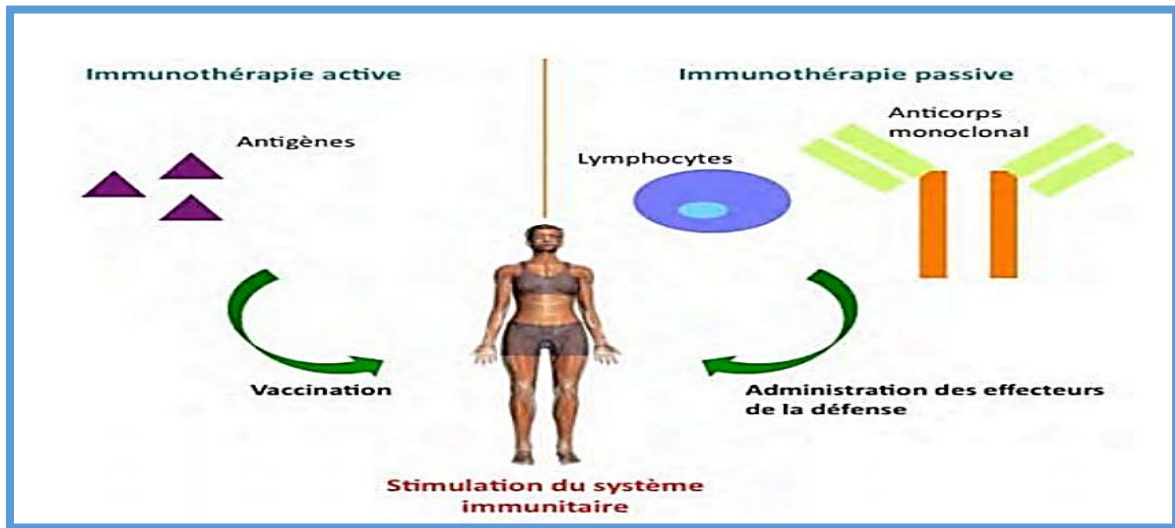


Figure I.5 : Immunothérapie active et passive [40].

### I.10.3.4 Thérapies ciblées

C'est les thérapies dirigées contre des cibles moléculaires présentes sur la cellule cancéreuse et jouent un rôle dans sa transformation et dans sa prolifération néoplasique. Les cibles moléculaires concernées peuvent être responsables de la transformation néoplasique ou des anomalies moléculaires contribuant à la progression tumorale.

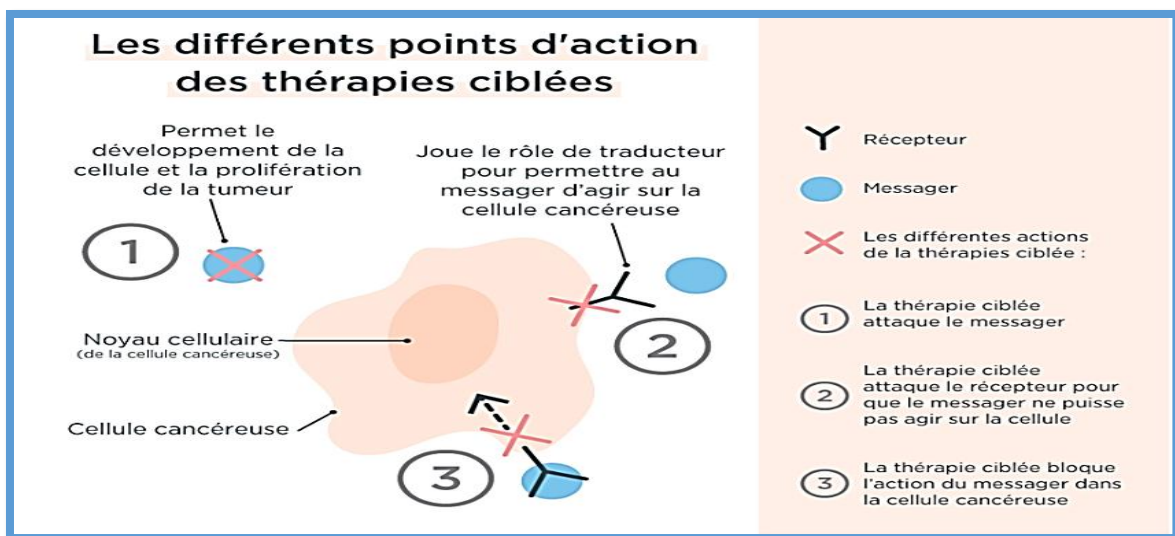


Figure I.6 : Action des thérapies ciblées [41].

## I.11 Protéine kinase B (AKT)

### I.11.1 Définition

La protéine kinase B, également appelée Akt est une sérine/thréonine kinase constituée d'un domaine PH amino terminal, d'un domaine catalytique central et d'un petit domaine régulateur contenant un motif hydrophobe en extrémité carboxy terminale. Impliquée dans la progression

tumorale à travers ses nombreuses cibles dans la prolifération, la survie (l'inhibition de l'apoptose), le métabolisme, la synthèse protéique, la migration et l'angiogenèse [42].

Cette protéine est normalement activée par des facteurs de croissance extracellulaires qui se lient aux récepteurs tyrosines kinases ou, dans certains cas, couplés à une protéine G [43]. Elle fait partie de la famille des kinases AGC (cAMP-dépendante (A), cGMP-dépendante (G) et phospholipide-dépendante (C)). Elle est composée de 518 membres chez l'homme [44].

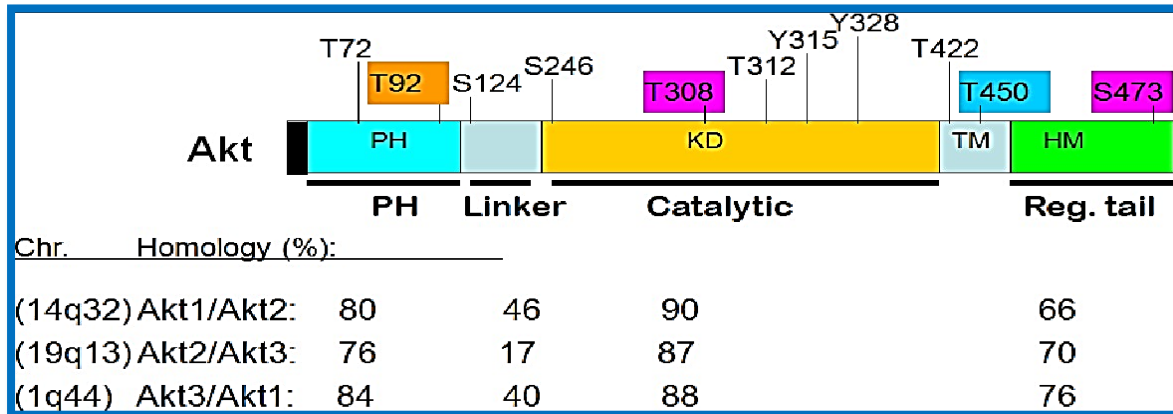
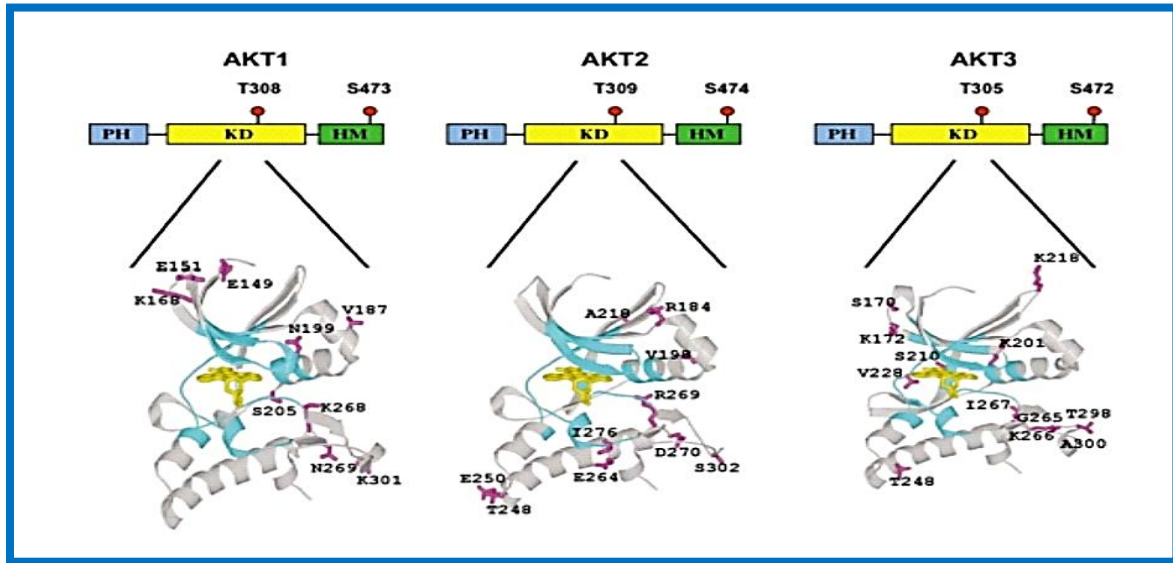


Figure I.7 : Représentation de la structure d'AKT [45].

### I.11.2 Structure et fonctions

Chez les mammifères, il existe trois isoformes d'AKT (AKT1, AKT2 et AKT3) hautement conservées (plus de 80 % d'homologie de séquence), codées par trois chromosomes différents, le chromosome 14q32 pour AKT1, le 19q13 pour AKT2 et le 1q44 pour AKT3 [46]. AKT1 est l'isoforme présente dans la majorité des tissus tandis que AKT2 sera l'isoforme préférentiellement exprimée dans les tissus sensibles à l'insuline (tissus gras, muscle squelettique) et AKT3, dans le cerveau et les testicules [47]. Les trois isoformes partagent un site catalytique similaire avec plus de 80 kinases qui elles-mêmes sont régulées par des seconds messagers comme le calcium ou les phosphoinositides et qui sont aussi impliquées dans des voies de signalisation de la croissance cellulaire.



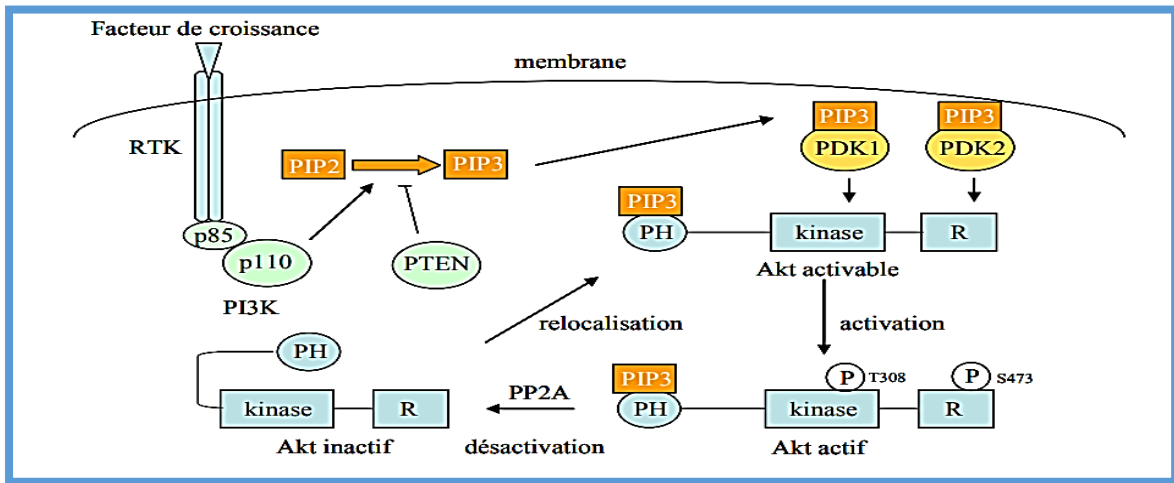
**Figure I.8 :** La structure de domaine des membres de la famille AKT et modèles d'homologie des régions de liaison de l'ATP [48].

### I.11.3 Le domaine PH activateur/inactivation

Le domaine homologue de la pleckstrine (PH) d'AKT joue un rôle essentiel dans la translocation de la protéine vers la membrane plasmique puisqu'il a pour fonction d'interagir avec les produits de la membrane lipidique comme le PIP3 produit par la PI3K. Des études biochimiques ont révélé que ce domaine PH peut se fixer, avec la même affinité, sur le PIP2 et le PIP3 [49].

Ce domaine possède également un résidu thréonine en position 308, hautement conservé chez les mammifères, dont la phosphorylation est nécessaire pour l'activation de la protéine AKT. La région hydrophobique possède aussi un résidu conservé, une sérine en position 473, dont la phosphorylation est nécessaire pour l'activation complète d'AKT [50].

Le domaine PH et de ses activateurs sont capables de fixer les générés par la PI3K et situés dans la membrane plasmique de façon à se colocaliser. Cette phosphorylé, Akt peut détacher de la membrane pour aller phosphoryler d'autres substrats (PDK, phosphatidylinositol-dépendant kinase ; PH, pleckstrin homologie domaine ; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase ; PIP2/3 phosphatidylinositol di/tri phosphate ; PP2A, protéine phosphatase 2A, PTEN, phosphatase et tensine homologie ; RTK, récepteur à activité tyrosine kinase) [51].



**Figure I.9 :** Schéma du mode d'activation d'Akt [52].

Les PIP3, par leur fixation sur le domaine PH, modifient la conformation d'Akt pour rendre ses sites de phosphorylation accessibles. Le domaine PH est nécessaire à ces phosphorylations [53]. En effet, des mutations dans le PH domaine d'Akt, qui abolissent la fixation aux PIP3, rendent PDK1 inefficace et des mutations, qui augmentent la fixation de lipides, diminuent la quantité de PIP3 nécessaires pour la phosphorylation d'Akt par PDK1. Puisque PDK1 phosphoryle efficacement Akt lorsque son domaine PH est amputé, ce PH domaine aurait une tôle ambivalente activateur/inhibiteur de la phosphorylation de Akt.

#### I.11.4 Inactivation d'Akt

Peu de données sont connues concernant l'inactivation d'Akt. L'utilisation d'un inhibiteur, l'acide okadaïque, a montré que la protéine phosphatase 2A (PP2A) inactive Akt par déphosphorylation de la thréonine 308. Cependant, les auteurs ont observé que l'inhibition de PP2A est quasiment sans effet sur la phosphorylation de la sérine 473 de Akt [54].

#### I.11.5 Akt et cancer de sein

Des travaux sur le cancer du sein ont montré que la suractivation de la voie PI3K/Akt corrèle avec la résistance aux chimiothérapies ou aux radiations [55]. Il a été reporté une corrélation entre la surexpression de HER2/neu et la suractivation de PI3K/Akt dans le cancer du sein et qu'Akt serait un médiateur important de la résistance à l'apoptose suite à la surexpression de HER2/neu [56]. Cette suractivation d'Akt suite à la surexpression de HER2/neu équivaut à un mauvais pronostic pour le patient [57]. Ce rôle important d'Akt serait dû en partie à la phosphorylation de Mdm2 par Akt [58]. Pour son implication dans la résistance à de multiples traitements, la voie Akt a été logiquement proposée comme cible thérapeutique pouvant améliorer le pronostic pour les patientes atteintes de cancer du sein [55].



## Références

- [1] Vincent LEROUX, thèse de doctorat, Modélisation d'inhibiteurs du domaine SH2 de la protéine Grb2 par dynamique moléculaire, docking et criblage virtuel, Chimie informatique et théorique, Université Henri Poincaré – Nancy I, décembre 2006, 130 p.
- [2] Dimitri MOREAU, thèse de doctorat, Étude de nouvelles cibles moléculaires de cancer broncho pulmonaire non à petites cellules pharmaco modulées par des substances originales naturelles et synthétiques, Sciences de la Vie et de la Santé, université de Nantes, 2006, 321 p.
- [3] Biyi A., Benrais N., Albouzidi A et al. Mécanisme de la carcinogenèse à la lumière des données de la biologie moléculaire, Médecine du Maghreb. 1998 ; n° 69.
- [4] Mathias Lallement, Larousse Médical : une encyclopédie médicale sur CD-ROM <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/cancer/11745>, 2006.
- [5] Cancer [Internet]. [Cité 3 Févr 2023]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/newsroom/factsheets/detail/cancer>.
- [6] Mongis, A. Une nouvelle stratégie d'immunothérapie : cibler directement des immunostimulants à la surface des cellules tumorales par légation bio-orthogonale [En ligne]. Thèse doctorat recherche : biologie moléculaire et cellulaire. Orléans : université d'Orléans, 2017, 223p.
- [7] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011; 144(5):646-74.
- [8] Charlton BG. Senescence, cancer and 'endogenous parasites': an autogenic hypothesis. Journal of the Royal College of Physicians of London. 1996; 30(1):10-2.
- [9] Nomura DK, Dix MM, Cravatt BF. Activity-based protein profiling for biochemical pathway discovery in cancer. Nature Reviews Cancer. 2010; 10(9):630.
- [10] Brandt-Rauf, P.W et Pincus, M.R. (1998) Molecular markers of carcinogenesis. Pharmacology Ther, 77, 135-48.
- [11] Gialeli, C. Theocharis, A.D et Karamanos, N.K. (2011) Roles of matrix metalloproteinase in cancer progression and their pharmacological targeting. FEBS J, 278, 16-27.



- [12] Abel, E.L et Digiovanni, J. (2008) the molecular basis of cancer: Environmental carcinogenesis, Philadelphia, Saunders Elsevier, 91.
- [13] Croce, C.M. (2008) Oncogenes and cancer. The New England journal of medicine, 358, 502-11.
- [14] [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)
- [15] Cécile Grange, Étude de l'expression de la molécule d'adhérence CD146 dans les lymphocytes T, Université de Montréal, 2014.
- [16] Stéphane PUYO, thèse de doctorat. Recherche d'alternatives thérapeutiques aux taxanes dans les cancers de la prostate de hauts degrés : Identification d'une signature prédictive de la réponse à l'oxaliplatine. Université Victor Segalen Bordeaux 2, (2011).
- [17] Portenoy, R. K, Thaler, H. T, Kornblith, A. B, Lepore, J. M., Friedlander-Klar, H., Kiyasu, E., et al. (1994). The Memorial Symptom Assessment Scale: An instrument for the evaluation of symptom prevalence, characteristics and distress. European Journal of Cancer, 30A (9), 1326-1336
- [18] CHERMETTE, H, Density functional theories: a powerful Tool for theoretique studios in Coordination Chemistry. Coordination Chemistry reviews, 1998.
- [19] SCHLEYER, V. R, Encyclopedias of computational Chemistry. Wiles, 1998.
- [20] Abiza. F, Etude par modélisation moléculaire l'activité cytotoxiques d'une série de Dérivés de Benz imidazole. QSAR et Docking moléculaire, Mémoire de fin d'étude en Master, 2018.
- [21] Assour. A, Thèse de doctorat. University Paul Verlaine-Metz, 24-25, 2008.
- [22] Young, Computational Chemistry: A practical guide for Applying techniques to real World problems, Chapter 10. Wiles: Wiles Inter-Science, 2001.
- [23] Leach, A, Empires force Field model: molecular Mechanics, in Molecular modeling: Principles and applications. En gland: Longman, A.W, Harlow, 1996.
- [24] Michael J.S. Dewar, E. G, J. Am. Che. Soc. Journal of the American Chemical Society, 1985.
- [25] Allonger. N. A, Phys. Orge. Che, 1976.

- [26] KARZAZI.Y, Structure électronique et champ de forces moléculaire des Cycloimmonium ylures. Thèse de doctorat d'état, université des sciences et technologies de Lille, 1996.
- [27] Fondation contre le Cancer. Disponible sur : <https://www.cancer.be> [cité 12 Févr 2023].
- [28] Estève M-A, Braguer D. Chapitre5 - Thérapeutiques du cancer. In : Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, éditeur. Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie. Paris: Elsevier Masson; 2016. p. 30-38. E1.
- [29] Schwab M. Encyclopedia of cancer. Fourth edition. New York, NY: Springer Berlin Heidelberg; 2017.
- [30] Talbert M, Willoquet G, Gervais R. Guide pharmaco : étudiants et professionnels en soins infirmiers. Rueil-Malmaison : Lamarre ; 2011.
- [31] these\_A\_RICHARD\_Carole\_2011.pdf.
- [32] Antoni D, Bockel S, Deutsch E, Mornex F. Radiothérapie et thérapies ciblées/immunothérapie. Cancer/Radiothérapie [Internet]. 1 oct 2016 [cité 13 févr 2023] ; 20(6) :434-41. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/>
- [33] Innovations en radiothérapie : un regard sur 2018 | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 13févr 2023]. Disponible sur : <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii>
- [34] Hennequin C, Mazon J-J. Radiobiologie de la curiethérapie. Cancer Radiother [Internet]. Avr 2013 [cité 13 févr 2023] ; 17(2) :81-4. Disponible sur : <https://www.lissa.fr/fr/rep/articles/23562380>
- [35] Vuillet-A-Ciles H, Lagarde A, Buxeraud J. La chimiothérapie cytotoxique. Actualités Pharmaceutiques [Internet]. 1 nov 2014 [cité 13févr 2023] ;53(540) :16-24. Disponible sur <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370014003243>
- [36] Hallouët P, Eggers J, Malaquin-pavan E. 87 - Chimiothérapie. In : éditeurs. Fiches de soins infirmiers (5ème édition) [Internet]. Paris : Elsevier Masson ; 2015 [cité 14 févr 2023]. p. 652-8. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294743344500952>

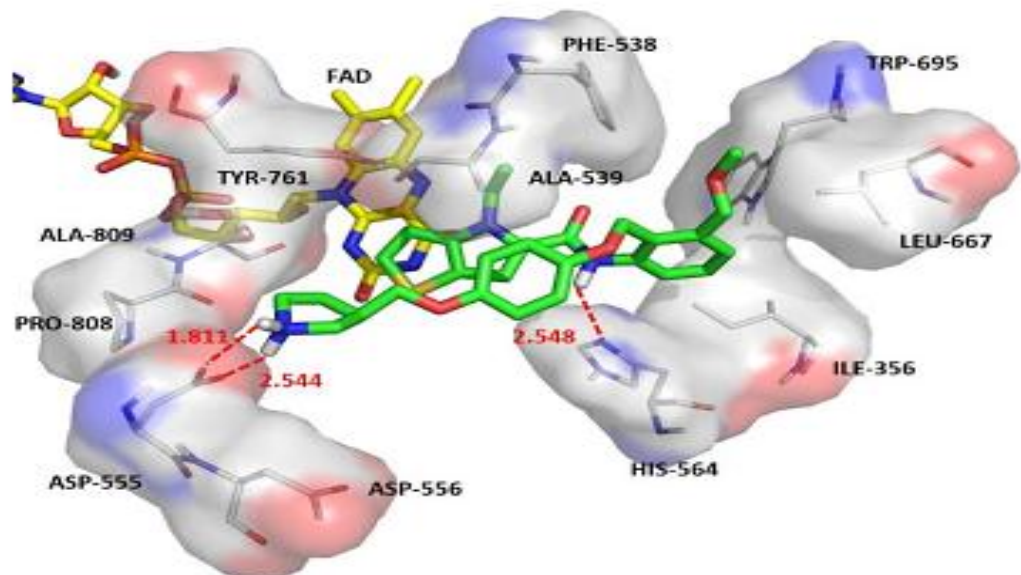
- [37] Clere N, Faure S. L'hormonothérapie anticancéreuse. Actualités Pharmaceutiques [Internet]. 1 sept 2018 [cité 14 mars 2023] ; 57(578, Supplément) :8-11. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370018302520>
- [38] Cancer Immunotherapy [Internet]. Elsevier ; 2013 [cité 14mars 2023]. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/C20110062178>
- [39] Kramer A., Kirchhoff P. D., Jiang X., Venkatachalam C. M, Widman M.,2. Lismore: a novel starting function for prediction binding affinities.J.O. Graph. Model, 23(5), 395-407, 2005.
- [40] Goyvaerts C, L'immunothérapie anti tumorale, fondation contre le cancer disponible sur : <https://www.cancer.be/les-cancers/traitements/immunoth-rapie>
- [41] Faure S. Thérapies ciblées anticancéreuses (1/2). Actualités Pharmaceutiques [Internet]. 1 mai 2015 [cité 18mars 2023] ;54(546) :57-61. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370015001093>
- [42] Tout ce qu'il faut savoir sur les thérapies ciblées, Lucile de MÊME, [cité 18 mars 2023], Disponible sur : <https://www.memecosmetics.fr/blog/tout-ce-quil-faut-savoir-surles-th%C3%A9rapies-cible>
- [43] Cheung, M. and J.R. Testa, Diverse mechanisms of AKT pathway activation in human malignancy. Curr Cancer Drug Targets, 2013.13(3): p. 234-44.
- [44] Martini, M., et al., PI3K1AKT signaling pathway and cancer: an updated review. Ann Med, 2014.46(6): p. 372-83.
- [45] Manning G, Whyte DB, Martinez R, Hunter T, Sudarsanam S. The protein kinase complement of the human genome. Science. 2002; 298(5600):1912-34.
- [46] Osaki, M., Oshimura, M., and Ito, H. (2004). PI3K-Akt pathway: its functions and alterations in human cancer. Apoptosis 9, 667-676.
- [47] Frech, M., Andjelkovic, M., Ingley, E., Reddy, K.K., Falck, J.R., and Hemmings, B.A. (1997). High affinity binding of inositol phosphates and phosphoinositides to the pleckstrin homology domain of RAC/protein kinase B and their influence on kinase activity. J. Biol. Chem. 272, 8474–8481.).

- [48] Peterson and Schreiber, 1999 Peterson, R.T., and Schreiber, S.L. (1999). Kinase phosphorylation: Keeping it all in the family. *Curr. Biol.* CB 9, R521- 524.).
- [49] Hanada M, Feng J, Hemmings BA. Structure, regulation and function of PKB/AKT a major therapeutic target. *Biochemical and biophysical.* 2004;1697(1-2):3-16.
- [50] Andjelković, M., Alessi, D.R., Meier, R., Fernandez, A., Lamb, N.J., Frech, M., Cron, P., Cohen, P., Lucocq, J.M., and Hemmings, B.A. (1997). Role of translocation in the activation and function of protein kinase B. *J. Biol. Chem.* 272, 31515–31524.
- [51] Liao, Y., and Hung, M.-C. (2010). Physiological regulation of Akt activity and stability. *Am. J. Transl. Res.* 2, 19–4.
- [52] Manning, B. D., and Cantley, L. C. (2007). AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell* 129, 1261-1274.
- [53] Alessi, D, R, S, R. James, C, P. Downes, A. B. Holmes, P. R. Gaffney, C. B. Reese and P. Cohen (1997). "Characterization of a 3-phosphoinositide-dependent protein kinase, which phosphorylates and activates protein kinase Balpha. " ***Curr Biol***7 (4): 261-9.
- [54] Gao, T, F. Furnari and A. C. Newton (2005). "PHLPP: a phosphatase that directly dephosphorylates Akt, promotes apoptosis, and suppresses tumor growth. " ***Mol Cell***18 (1): 13-24.
- [55] Knuefermann, C, Y, Lu, W, Jin, K, Liang, L, Wu, M. Schmidt, G. B. Mills, J. Mendelsohn and Z. Fan (2003). "HER2/PI-3K/Akt activation leads to a multidrug resistance in human breast adenocarcinoma cells. " ***Oncogene*** 22(21): 3205-12.
- [56] Bacus, S, S., D. A. Altomare, L. Lyass, D. M. Chin, M. P. Farrell, K. Gurova, A. Gudkov and J. R. Testa (2002). " AKT2 is frequently up regulated in HER-2/neu-positive breast cancers and may contribute to tumor aggressiveness by enhancing cell survival. " ***Oncogene***21 (22): 3532-40.
- [57] Tokunaga, E., Y. Kimura, E. Oki. N. Ueda. M. Futatsugi. K. Mashino, M. Yamamoto. M. Ikebe, Y. Kakeji, H. Baba and Y. Maehara (2005). " Akt is frequently activated in HER2/neu-positive breast cancers and associated with poor prognosis among hormone-treated patients. " ***Int J Cancer.***

[58]Zhou, B. P. and M. C. Hung (2002). " Novel targets of Akt, p21 (Cipl/WAF1), and MDM2. " Semin Oncol 29(three Suppl 11) : 62-70.

# Chapitre 1

## Aspects Théorique et Méthodologiques



V25-220

V25-220

H12-204

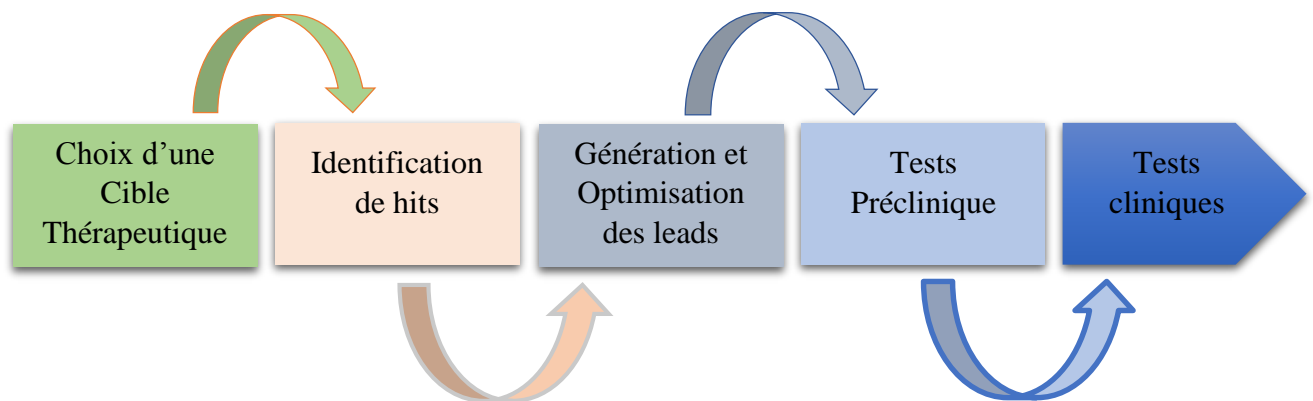
## II.1 Drug discovery

### II.1.1 Histoire de la découverte des médicaments

Dans le passé, un grand nombre de médicaments ont été découverts simplement en identifiant des principes actifs extraits de substances naturelles historiquement utilisées en médecine non conventionnelle, même par hasard. Par la suite, les progrès dans les domaines de la synthèse chimique et de la pharmacologie ont conduit à une approche systématique de la recherche qui pourrait conduire au développement de nouveaux médicaments plus efficaces [1].

La découverte de molécules médicamenteuses « **drug discovery** ». Le processus de développement de nouveaux médicaments est extrêmement long et coûteux. Les différentes étapes sont illustrées à la **figure II.1**. Par étapes successives, des milliers de molécules doivent être triées et sélectionnées pour obtenir un nombre très limité de molécules candidates.

Pour chaque nouveau médicament, le temps écoulé entre la première étape (au cours de laquelle les cibles biologiques pertinentes dans un processus pathologique donné sont identifiées) et le lancement du composé est en moyenne d'environ 12 à 14 ans. Le coût global estimé de la mise sur le marché de chaque composé est de 800 millions de dollars [2].



**Figure II.1:** Etapes du processus de recherche et de développement des médicaments.

### II.1.2 Choix d'un cible thérapeutique

Le choix d'une cible thérapeutique revient à sélectionner, à l'aide de données issues de la littérature, une biomolécule (en général une protéine ou un complexe protéique) impliquée dans un certain processus pathologique. On estime que l'ensemble de médicaments sur le marché cible environ 500 molécules biologiques. Certaines familles de protéines sont plus représentées dans le génome humain, ou plus souvent impliquées dans des processus pathologiques, mais en contrepartie elles peuvent alors posséder un grand nombre de protéines

homologues responsables d'effets indésirables. Certaines sont tout simplement plus aisées à cibler que d'autres, en particulier, il est plus facile pour une petite molécule de perturber la liaison d'un ligand endogène que des interactions protéine-protéine. Ces paramètres régulent ce que l'on appelle la « durabilité » de la cible [3].

### II.1.3 Identification des hits

Après avoir identifié et choisi la cible thérapeutique, l'objectif est de moduler son activité afin d'altérer le processus pathologique. On appelle touches ou « hits » les composés capables de tels effets. L'approche la plus couramment utilisée dans la recherche de « hits » est le criblage (ou « screening ») de banques de petites molécules (ou chimiothèques). Un criblage peut être réalisé *in vitro* grâce aux techniques HTS permettant d'estimer l'affinité et l'activité de milliers de composés sur la cible d'intérêt. Cependant, la mise en œuvre de HTS n'est pas toujours possible du fait de leurs coûts importants et du temps nécessaire à leur exécution. Les criblages de type HTS et la validation préclinique des caractéristiques pharmacologiques des composés représenteraient 14% du budget de R&D de l'industrie pharmaceutique [4].

### II.1.4 Identification et optimisation de lead

Un lead est un composé chimique qui a une activité pharmacologique ou biologique susceptible d'être thérapeutiquement utile, il possède une structure chimique optimale qui doit être modifiée pour augmenter l'affinité pour la cible. Cette structure constitue un point de départ (chef de fil) et subit des modifications chimiques afin d'augmenter l'activité, la sélectivité et/ou améliorer les paramètres pharmacocinétiques. Une fois le lead est identifié, sa structure va passer par une série de tests afin d'évaluer ses propriétés pharmacocinétiques (optimisation des paramètres ADMET) et pharmacodynamiques. Les chimistes en collaboration avec les pharmacologues vont utiliser plusieurs approches pour l'optimisation de lead en générant une quantité énorme d'informations qu'elles lui permettent de prendre la meilleure structure possible, avec la meilleure action souhaitée possible, parmi ces approches : Structure-Based Drug Design (SBDD), quantitative relation structure-activité (QSAR) et Computer Aided Drug Design (CADD qui correspond à la conception du médicament assistée par ordinateur) [5].

### II.1.5 Etudes précliniques

Les études précliniques constituent une étape très importante du développement d'un médicament avant de passer aux essais cliniques, elles sont réalisées sur des animaux (*in vivo*), sur des cultures cellulaires (*in vitro*) ou par des programmes informatiques (*in silico*). Ces



études sont primordiales, elles permettent d'évaluer l'efficacité, la toxicité ainsi que les effets indésirables et les risques potentiels sur l'homme [6].

### **II.1.6 Etude cliniques**

Le passage de l'expérimentation animale à l'expérimentation humaine est une période cruciale de la vie d'un médicament, les essais chez l'homme étant fondamentaux pour apprécier l'intérêt thérapeutique d'un médicament. L'évaluation clinique vise à évaluer scientifiquement la valeur thérapeutique d'un médicament, c'est-à-dire à vérifier l'efficacité et l'innocuité d'une molécule chez l'être humain. En d'autres termes, il s'agit de connaître précisément le rapport entre le bénéfice attendu et le risque encouru lors de l'utilisation du médicament chez le patient. L'expérimentation humaine n'intervient que lorsque les études in vitro et les études précliniques menées chez l'animal sont jugées satisfaisantes. Elle dure de 6 à 8 ans et se décompose en 3 grandes phases [7].

#### **II.1.6.1 Phase I**

L'objectif de cette phase est de déterminer la dose maximale tolérable, c'est-à-dire la dose toxique au-delà de laquelle le produit ne pourrait pas être utilisé en thérapeutique. Il s'agit de la première administration chez l'être humain ; réalisée chez un nombre limité (quelques dizaines) des volontaires sains souvent du sexe masculin et en utilisant une dose unique de départ très faible, qui pourra être augmentée progressivement jusqu'à l'apparition de signes d'intolérance [8,9].

#### **II.1.6.2 Phase II**

Elle se concentre sur l'étude de l'efficacité thérapeutique, la détermination de la dose optimale et la recherche d'une relation dose-effet, ainsi que la confirmation de l'activité clinique du médicament à la dose recommandée lors de la phase I. Cette phase est réalisée par l'administration réitérée de différentes doses thérapeutiques chez un nombre modéré (50 à 500) de patients porteurs de la maladie visée (population homogène).

#### **II.1.6.3 Phase III**

L'objectif de cette phase est de tester le candidat médicament en conditions réelles, le comparer au placebo et/ou à un médicament de référence de la pathologie cible (s'il existe) et de déterminer le rapport bénéfice/ risque du traitement afin de confirmer son efficacité et son innocuité à la dose et à la formulation choisie. Cette phase est réalisée par des administrations réitérées de différentes doses thérapeutiques en longue durée chez un nombre important (des

milliers) de patients atteints de l'affection visée (population très hétérogène : âge, pathologies et traitements associés) [3,8].

#### II.1.6.4 Phase IV

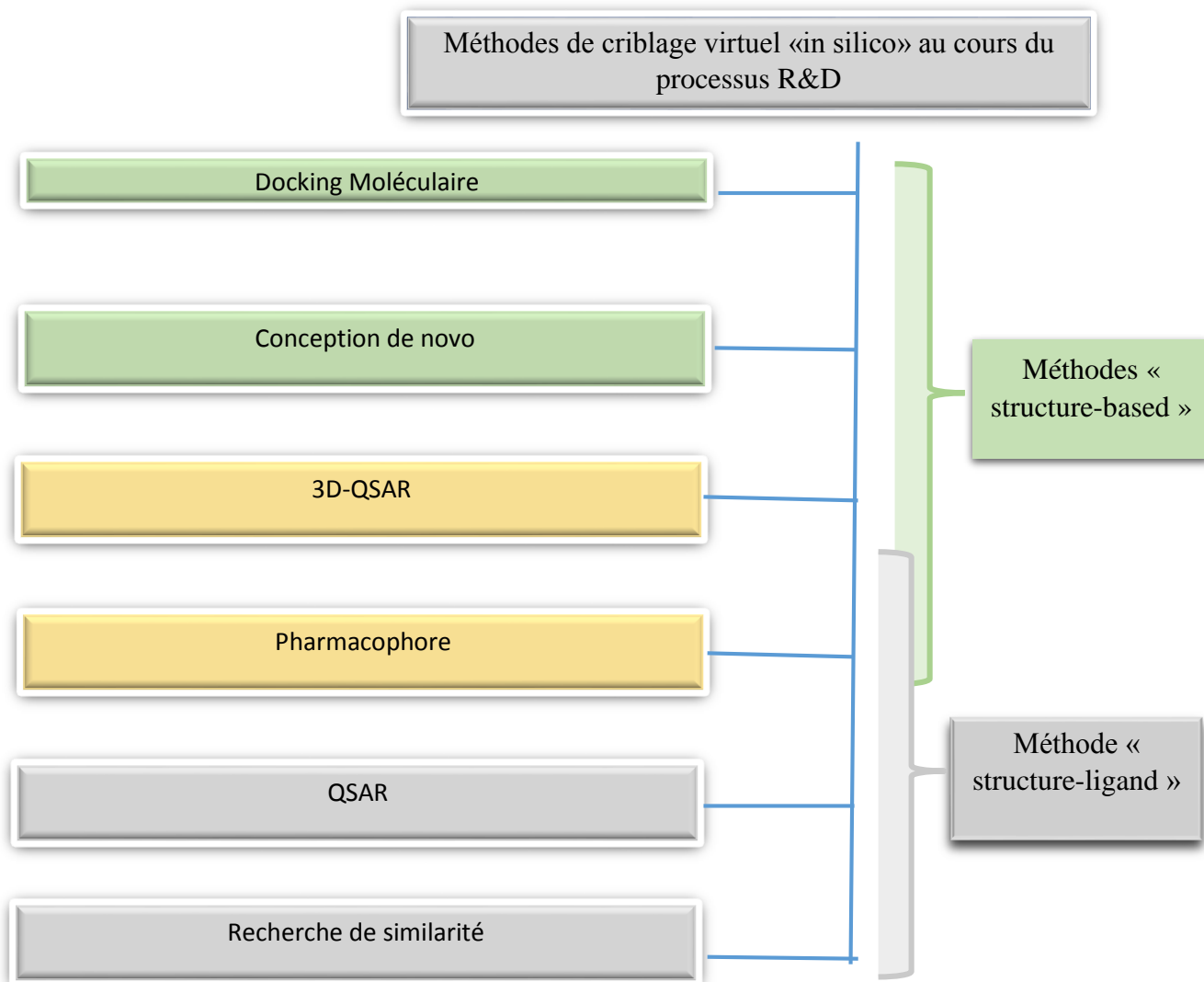
C'est après l'autorisation de mise sur le marché (AMM) que viendra cette phase, elle s'intéresse à l'étude et à la quantification des effets secondaires attendus, l'identification des effets secondaires inattendus pouvant conduire éventuellement au retrait du marché et/ou des complications tardives, elle précise aussi des nouvelles contre-indications et/ou des interactions médicamenteuses non répertoriées, c'est la phase de pharmacovigilance [10].

## II.2 Méthodes de criblage virtuel in silico « Virtuel Screening »

### II.2.1 Définition

Terme criblage virtuel regroupe un ensemble de techniques computationnelles ayant pour objectif de bases de composés à la recherche de molécules d'intérêt. Une analogie souvent utilisée compare ces techniques à des filtres qui permettraient de constituer des ensembles de molécules partageant certaines propriétés, de sélectionner les plus susceptibles d'interagir avec une cible donnée et d'éliminer les composés supposés inactifs ou les molécules indésirable.

Ces différentes méthodes de criblage virtuel peuvent ainsi être utilisées dans les premières phases de R&D de nouveaux médicaments par les chimistes (Figure II.2) [11]. Et en particulier lors de l'identification de hits. Il a alors pour but de sélectionner au sein de chimiothèques variées des ensembles réduits de molécules dont le potentiel d'activité envers la cible thérapeutique visée est supérieur à celui des autres molécules. Il peut également être utilisé lors de l'optimisation des leads. Dans ce cas, le criblage a pour objectif l'identification de motifs structuraux essentiels dans la liaison ligand-récepteur, et la discrimination des meilleurs composés au sein de chimiothèques orientées comprenant des molécules appartenant à une même série.



**Figure II.2 :** Classification des méthodes de criblage virtuel « ligand-based » et « structure-based », les plus utilisés au cours du processus R&D notamment par les chimistes.

On regroupe les méthodes in silico en deux grandes familles, le criblage virtuel « structure-based » et le criblage virtuel « ligand-based ». Comme son nom l'indique, le criblage virtuel « structure-based » est basé sur la structure de la cible en évaluant la capacité des ligands à établir des interactions avec le site de liaison étudié et ainsi sélectionner les molécules capables de se lier à cette cible [12].

### II.2.2 Criblage virtuel ligand-based

Les méthodes de criblage « ligand-based » reposent sur la connaissance préalable de ligands ayant une activité sur la cible thérapeutique. Il sera ainsi possible d'utiliser ces ligands comme une première base de « hits » afin d'identifier d'autres composés similaires, présentant

des caractéristiques d'activité comme aux ligands connus de la cible [13]. Différents types de descripteurs moléculaires pourront être calculés pour quantifier la similitude entre composés. Suivant le nombre de ligands connus de la cible thérapeutique.

Plusieurs méthodes peuvent être employées : la recherche de similarité, le criblage de pharmacophores, ou les approches QSAR [14].

#### ✚ **Modélisation du pharmacophore :**

Le pharmacophore est défini par l'IUPAC comme l'ensemble des caractéristiques stériques et électroniques nécessaires pour assurer des interactions supramoléculaires optimales avec une cible biologique spécifique et pour activer ou inhiber sa réponse biologique [15].

Le pharmacophore généré peut être utilisé pour cribler de grandes bases de données de composés. Le logiciel compare les composés avec les caractéristiques appropriées et sélectionne les molécules qui correspondent au pharmacophore. Cette méthode est relativement peu exigeante en termes de calcul, mais elle exige des compétences du chercheur pour définir correctement le pharmacophore [16].

#### ✚ **Recherche de similarité :**

La recherche de similarité est une technique à employer lorsque le nombre de ligands rapportés pour la cible biologique est faible. Elle peut être menée dès lorsqu'un ligand ayant une activité sur la cible définie est connu. L'objectif de cette méthode est donc de trouver les molécules structurellement similaires aux ligands de référence par l'utilisation de descripteurs et de métriques de similarité [17].

#### ✚ **Méthodes QSAR :**

##### ➤ **Historique :**

Le développement du modèle QSAR a été réalisé en 1868 par l'hypothèse de Crum-Brown et Fraser qui dit que l'action physiologique d'une substance est liée à sa structure, aussi ils ont dit que la modification de la structure chimique d'une substance engendre forcément la modification de l'activité. En 1964, Hansch et al ont élaboré le modèle QSAR pour la première fois par une équation mathématique. Ce modèle est utilisé pour l'optimisation de lead dans la conception du médicament dans le but de découvrir les différentes propriétés de la substance particulièrement sa toxicité [18].

##### ➤ **Définition de la relation structure activité quantitative (QSAR) :**

Les méthodes QSAR sont basées sur l'hypothèse que l'activité ou la propriété d'un composé chimique est liée à sa structure, plus précisément cette approche affirme que l'activité et la structure d'un composé chimique sont liées d'un certain algorithme mathématique, cela

est basé sur le postulat de base « les composés chimiques similaires ont des activités similaires ». De plus, lorsque les paramètres moléculaires sont exprimés par des chiffres, on peut proposer une relation mathématique, ou relation quantitative structure activité, entre les deux. Par définition, Une QSAR est un modèle mathématique qui associe un ou plusieurs paramètres quantitatifs dérivés de la structure chimique, à une mesure quantitative d'une activité [19].

➤ **Principe QSAR :**

Le principe d'une étude QSAR, consiste à trouver une relation mathématique reliant de manière quantitative une activité biologique, mesurée pour une série de composés similaires dans les mêmes conditions expérimentales, avec des descripteurs moléculaires à l'aide des méthodes statistiques. Ces études permettent à analyser les données structurales afin de détecter les facteurs déterminants pour l'activité étudiée. Pour ce faire, différents types de méthodes statistiques peuvent être employées, les plus répandues sont : la méthode de moindres carrées partielles, la régression linéaire simple et multiple et les réseaux de neurones artificiels [20].

La modélisation de la relation structure-activité quantitative comporte généralement trois étapes : [21]

1. Recueillir ou, si possible, concevoir un ensemble de d'information de produits chimiques.
2. Choisir des descripteurs capables de relier correctement la structure chimique à l'activité biologique.
3. Appliquer des méthodes statistiques qui corrèlent les changements de structure avec les changements dans l'activité biologique.

L'obtention d'un modèle QSAR de bonne qualité avec la capacité de prédire l'activité d'un produit chimique dépend de nombreux facteurs dans l'approche et l'exécution de chacune des trois étapes.

➤ **Outils et méthodologie de QSAR :**

• **Paramètres biologiques :**

Les modèles QSAR sont dépendants des données expérimentales utilisées pour leur construction. Le modélisateur doit tenir compte des données à modéliser. Le choix de la base de données est donc une étape très importante dans le développement des modèles QSAR.

Ces données devraient, idéalement, être de grande qualité, ce qui signifie qu'elles devraient être fiables et cohérentes. Il est donc important de les choisir parmi celles présentant des incertitudes faibles afin de limiter les barres d'erreurs expérimentales. De plus, le modélisateur doit s'assurer que les données expérimentales utilisées ont été obtenues selon le même protocole.

En effet les conditions expérimentales ont, généralement, une forte influence sur les valeurs obtenues [22].

Il faut également que la distribution des données soit la plus homogène et normale que possible, car la plupart des méthodes statistiques sont basées sur ce type de distribution [23].

L'efficacité d'un modèle QSAR dépend également du type de molécules qui y sont incluses, plus le modèle présentera des composés de structures proches et similaires, plus il aura de chance d'être performant.

Les données biologiques sont généralement exprimées en logarithmes inverses ( $\log 1/C$ ) afin d'obtenir des valeurs mathématiques plus élevées lorsque les structures sont biologiquement très efficaces [24,25]. Quelque exemple de données biologiques, utilisées dans l'analyse QSAR, sont décrits dans le **tableau II.1**.

**Tableau II.1:** quelques paramètres utilisés dans l'analyse QSAR.

Source d'activité	Paramètres biologique
Constant de Michaelis-Menten	Log1/Km
Constant d'inhibition (récepteur isolé)	Log1/Ki
Constant d'inhibition (système cellulaires)	Log1/IC50
Facteur de bioconcentration	LogBCF
Vitesse de la réaction in vivo	LogI (induction)
Vitesse pharmacodynamique	LogT (clairance totale)
Mutation de gène	Log TA98
Résistance croisée	LogCR
Constante de vitesse	LogK

- **Les descripteurs moléculaires :**

L'activité biologique ne peut pas être reliée directement à la structure moléculaire ; cette dernière est codée par des grandeurs qui représentent d'une manière quantitative les informations contenues dans la structure moléculaire telles que les caractéristiques physicochimiques et structurales. Ces grandeurs sont appelées descripteurs. Une fois ces derniers disponibles, il est possible d'établir des relations entre ceux-ci et une activité à l'aide des outils de la modélisation. On en dénombre aujourd'hui des milliers, qui peuvent être calculés ou obtenus de manière empirique [26].

**Les descripteurs 1D** sont accessibles à partir de la formule brute de la molécule (par exemple C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O pour le phénol), et décrivent des propriétés globales du composé. Il s'agit par exemple de sa composition, c'est-à-dire les atomes qui le constituent, ou de sa masse molaire. On peut remarquer que ces descripteurs ne permettent pas de distinguer les isomères de constitution.

**Les descripteurs 2D** sont calculés à partir de la formule développée de la molécule. Ils peuvent être de plusieurs types.

- Les **indices constitutionnels** caractérisent les différents composants de la molécule. Il s'agit par exemple du nombre de liaisons simples ou multiples, du nombre de cycles...
- Les **indices topologiques** peuvent être obtenus à partir de la structure 2D de la molécule, et donnent des informations sur sa taille, sa forme globale et ses ramifications. Les plus fréquemment utilisés sont l'indice de Wiener [27], l'indice de Randić [28], l'indice de connectivité de valence de Kier-Hall [29] et l'indice de Balaban [30]. L'indice de Wiener permet de caractériser le volume moléculaire et la ramification d'une molécule : si l'on appelle distance topologique entre deux atomes le plus petit nombre de liaisons séparant ces deux atomes, l'indice de Wiener est égal à la somme de toutes les distances topologiques entre les différentes paires d'atomes de la molécule. L'indice de Randić est un des descripteurs les plus utilisés ; il peut être interprété comme une mesure de l'aire de la molécule accessible au solvant.

Ces descripteurs 2D reflètent bien les propriétés physiques dans la plupart des cas, mais sont insuffisants pour expliquer de façon satisfaisante certaines propriétés ou activités, telles que les activités biologiques. Des descripteurs, accessibles à partir de la structure 3D des molécules, ont pu être calculés grâce au développement des techniques instrumentales et de nouvelles méthodes théoriques.

**Les descripteurs 3D** d'une molécule sont évalués à partir des positions relatives de ses atomes dans l'espace, et décrivent des caractéristiques plus complexes ; leurs calculs nécessitent donc de connaître, le plus souvent par modélisation moléculaire empirique ou *ab initio*, la géométrie 3D de la molécule. Ces descripteurs s'avèrent donc relativement coûteux en temps de calcul, mais apportent davantage d'informations, et sont nécessaires à la modélisation de propriétés ou d'activités qui dépendent de la structure 3D [31].

#### ➤ QSAR 3D :

Les approches 3D-QSAR ont été développées pour corréler l'activité biologique d'une série de composés actifs de référence avec l'arrangement spatial de nombreuses propriétés de la molécule telles que les propriétés stériques, lipophiliques et électroniques. [32] L'analyse

d'un modèle 3D-QSAR permet donc de fournir des indications pour l'optimisation par pharmacomodulation et la conception de nouveaux composés avec des profils d'activité améliorés. La première approche 3D-QSAR, proposée en 1979, décrivait des propriétés de champs moléculaires de composés, calculées sur une grille régulière [33] puis corrélées à leur activité biologique par analyse en composante principale (PCA). Cette méthode, plus tard dénommée DYLOMMS (Dynamic Lattice-Oriented Molecular Modeling System) ne prend en réalité son essor que grâce à l'application de la méthode des moindres carrés partiels (ou Partial Least Squares PLS) à la corrélation des propriétés à l'activité biologique. Actuellement différentes méthodes 3D-QSAR sont utilisées parmi lesquelles CoMFA (Comparative Molecular Field Analysis), CoMSIA (Comparative Molecular Similarity Indices Analysis), GRID/GOLPE et Phase. Il est à noter que toutes ses méthodes nécessitent un alignement minutieux des ligands de référence. Lorsque la structure 3D de la cible biologique est résolue, des modèles 3D-QSAR dit « receptor dependent » (RD-QSAR) peuvent être mises en œuvre.

- **Analyse comparative des champs moléculaires : CoMFA**

L'idée fondatrice de CoMFA est que les différences d'activité entre les molécules d'une série sont liées à des différences de forme des champs d'interaction moléculaire (Molecular Interaction Field - MIF) non covalents. La méthode CoMFA analyse les champs d'interactions stérique et électrostatique.

La forme des champs d'interaction est décrite par l'échantillonnage, à intervalle régulier, de leur magnitude, dans l'espace environnant les molécules. Cet échantillonnage produit donc une matrice tridimensionnelle. Une fois décrits pour chaque molécule, ces champs sont comparés par une analyse statistique du type PLS. Cette analyse permet d'établir les corrélations entre les variations de position et d'intensité des potentiels et les variations d'activité associées. On accède ainsi aux tendances qui sont favorables ou défavorables à la propriété cible.

Pour comparer ces objets 3D, il est cependant nécessaire de les aligner dans un référentiel commun ce qui implique un alignement des molécules [34].

- **Analyse comparative d'indices de similarité moléculaire : CoMSIA**

La méthode CoMSIA est une extension de CoMFA qui utilise, en plus des champs d'interaction stérique et électrostatique, un champ d'interaction lipophile, un champ « accepteur de liaison hydrogène » et un champ « donneur de liaison hydrogène ». Les deux techniques diffèrent également dans la manière dont sont implantés les champs d'interaction moléculaires.



Elles donnent généralement des résultats comparables mais les modèles CoMSIA sont souvent plus riches et plus faciles à interpréter [35].

- **Alignement des structures**

Pour réaliser un 3D-QSAR de type CoMFA ou CoMSIA, il est d'abord nécessaire d'aligner les structures dans leur conformation active. La situation idéale est donc celle où l'on dispose de la structure du récepteur co-cristallisé avec un ou plusieurs ligands de structures proches de la série étudiée. Le ligand co-cristallisé sert de référence sur laquelle sont alignées les structures de la série. Disposer de la structure du récepteur permet également de réaliser un docking des composés dont le résultat pourra constituer un alignement vraisemblable.

Malheureusement, dans la majorité des cas, la structure du récepteur n'est pas disponible.

L'alignement devra donc se faire sur la seule base des structures de la série et reposera en grande partie sur l'expérience du modélisateur. Des méthodes rationnelles et automatisées ont été développées mais elles restent difficiles d'accès :

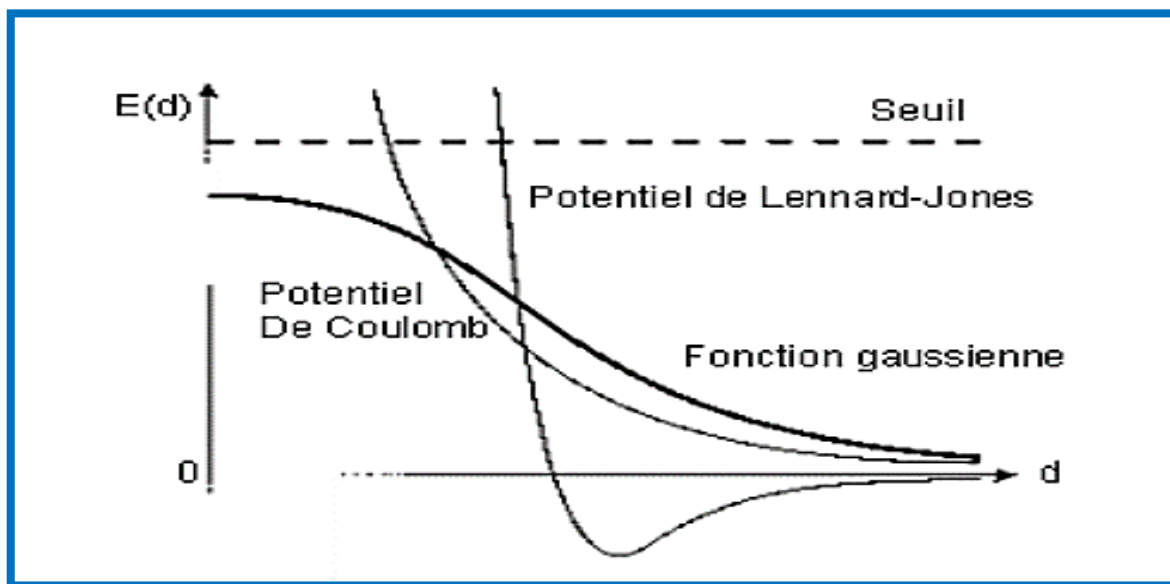
- soit l'exécution des algorithmes fait appel à différents programmes et scripts indépendants, la séquence des opérations est peu ou pas automatisée et de nombreuses interventions de l'utilisateur sont nécessaires ;
- soit l'ensemble de la procédure est intégrée dans un seul et même logiciel mais celui-ci est généralement commercial [36-38].

- **Calcul des champs d'interaction moléculaires**

CoMFA calcule le champ stérique avec un potentiel de Lennard-Jones et le champ électrostatique avec un potentiel de Coulomb [34]. Cette approche, bien que largement acceptée et très efficace, pose quelques problèmes. En particulier, les deux fonctions de potentiels ont une pente très forte à proximité de la surface de Van der Waals de la molécule (**Figure II.3**). Cela provoque des changements brusques dans la description des surfaces et conduit à l'emploi de valeurs seuils pour éviter de calculer les potentiels à l'intérieur de la molécule. De plus un facteur d'échelle est appliqué au champ stérique pour qu'il soit comparable et utilisable avec le champ électrostatique dans la même PLS. Pour finir, si l'on change l'orientation de la matrice de mesure par rapport au jeu de molécules alignées, on peut observer des changements significatifs dans les résultats de l'analyse [39]. Ces différences sont probablement due à l'emploi de valeurs seuils strictes.

Dans CoMSIA, ce sont 5 champs de similarité distincts qui sont calculés. Ce sont les champs stérique, électrostatique, hydrophobe, donneur de liaison hydrogène et accepteur de

liaison hydrogène. Ces champs couvrent les types majeurs d'interaction impliqués dans la liaison ligand récepteur [40]. Les indices de similarité sont calculés dans une matrice 3D comparable à celle de CoMFA. Les potentiels dépendant de la distance entre la sonde et la molécule sont modélisés par une fonction gaussienne (Figure II.3). La forme de cette fonction est différente de celle des fonctions de potentiels classiques et permet de calculer les indices de similarité de tous les points de la matrice, à l'intérieur comme à l'extérieur de la surface de Van der Waals.



**Figure II.3 :** Forme générale des potentiels classiques utilisés par CoMFA (traits fins) et du potentiel utilisé par CoMSIA (trait gras).

#### ➤ Interprétation et validation d'un modèle QSAR

Après l'obtention de l'équation du modèle, outre la stabilité et la qualité de l'ajustement du modèle, il est également important d'estimer la puissance et la validité du modèle avant de l'utiliser pour prédire l'activité biologique. La validité consiste à établir la fiabilité et la signification de la méthode pour un usage particulier. Par conséquent, la validation d'un modèle QSAR doit être effectuée [41].

Il existe trois types de validation : validation interne / validation externe / Coefficients et tests statistiques standards.

- **Validation interne :**

La validation interne utilise l'ensemble de données à partir duquel le modèle est construit et vérifie la stabilité interne. La technique de validation croisée (CV) est largement utilisée comme méthode de validation interne des modèles statistiques. Habituellement, un composé de l'ensemble est extrait à chaque fois, puis le modèle est recalculé en utilisant comme ensemble

d'entraînement le n-1 (où n est le nombre de composés) des composés restants, de sorte que la valeur d'activité biologique pour le composé extrait est prédite une fois pour tous les composés. Ce processus est répété n fois pour tous les composés de l'ensemble initial, obtenant ainsi une prédiction pour chaque objet [42].

Ce processus fait référence à la méthode LOO (leave-one-out). Une méthode alternative peut également être définie en omettant plus d'un composé de l'ensemble de données à chaque fois. Cette méthode s'appelle la méthode CV leave out ou Leave-many-Out (LMO) ou parfois elle est appelée leave-group-out (LGO) [43].

Le calcul du coefficient de corrélation de la procédure de validation croisée  $Q^2$ , doit être fait et par définition plus petit ou égal à l'ensemble  $R^2$  (coefficient de corrélation) pour une équation QSAR.

Une autre procédure pour tester la validité du modèle est le test de randomisation. Même avec un grand nombre de composés et un petit nombre de descripteurs, une équation peut toujours avoir un très faible pouvoir prédictif. Une façon de tester cela est par randomisation des composés [44].

- **Coefficients et tests statistiques standards :**

Plusieurs tests et coefficient peuvent être utilisés pour juger et effectuer la validation de modèle QSAR [45], les plus importants sont cités dans le **tableau II.2** qui représente les tests standards pour validation de modèle.

**Tableau II.2:** Les tests standards pour validation de modèle.

Test	Définition
Test de Fisher (F)	$F \text{ (observé)} = \frac{\sum(\hat{y}_i - \hat{y})^2}{\sum(y_i - \hat{y}_i)^2} \frac{n-p-1}{P}$
L'erreur quadratique moyenne (MSE)	$MSE = \frac{\sum(\hat{y}_i - y_i)^2}{n}$
Coefficient de corrélation (r)	$r = \sqrt{1 - \frac{\sum(\hat{y}_i - \hat{y})^2}{\sum(y_i - \hat{y}_i)^2}}$
L'erreur type résiduel (s)	$s = \sqrt{\frac{\sum(\hat{y}_i - \hat{y})^2}{n - p - 1}}$

$\hat{y}$  et  $y_i$  : les valeurs observées et calculées de la variable dépendante

n : nombre des observations (les molécules).

P : degrés de liberté.

- **Validation externe :**

Afin de tester de manière fiable le pouvoir prédictif, l'utilisation d'un jeu de validation externe, non employé pour le développement du modèle, est nécessaire, pour que le jeu de données initial soit suffisamment large, cette validation est caractérisée par les paramètres  $R^2(\text{test})$   $R_{CV}^2(\text{test})$ . Par conséquent, d'autres paramètres doivent être vérifiés pour cet objectif. Ces paramètres sont connus sous le nom « critères de validation externe » ou souvent appelés « critères de Tropsha » (Tropsha criteria) [46].

#### Critères de validation Externe (série de test)

- $R^2 > 0.7$
- $R_{CV}^2 > 0.6$
- $\frac{R^2 - R_0^2}{R^2} < 0.1$  et  $0.85 \leq k \leq 1.15$
- $\frac{R^2 - R_0'^2}{R^2} < 0.1$  et  $0.85 \leq k' \leq 1.15$
- $|R^2 - R_0^2| \leq 0.3$

Avec

$R^2$  : Coefficient de corrélation pour les molécules de la série de test.

$R_0^2$  : Coefficient de corrélation entre les valeurs prédites et expérimentales pour la série de test.

$R_0'^2$  : Coefficient de corrélation entre les valeurs expérimentales et prédites pour la série de test.

$K$  : est la constante de la droite (à l'origine) de corrélation (valeurs prédites en fonction des valeurs expérimentales)

$K'$  : est la constante de la droite (à l'origine) de corrélation (valeurs expérimentales en fonction des valeurs prédites).

#### ➤ Les applications de l'étude QSAR :

Certaines études QSAR semblent être un peu plus d'études universitaires, il existe un grand nombre d'applications de ces modèles tels que [47] :

- L'optimisation de l'activité pharmacologique.
- La conception rationnelle de nombreux autres produits tels que des agents tensioactifs, des parfums, des colorants et des produits chimique fins.
- L'identification des composés dangereux dans les premiers stades de développement de produits ou la projection des stocks de composés existants.
- La prédiction de la toxicité et les effets secondaires de nouveaux composés.
- La prédiction de la toxicité pour les espèces environnementales.

- La sélection des composés ayant des propriétés pharmacocinétiques optimales, que ce soit la stabilité ou la disponibilité dans les systèmes biologiques.
- La prédiction d'une variété de propriétés physico-chimique des molécules.
- La prédiction des effets conjugués de molécules, que ce soit dans des mélanges ou des formulations.

### II.2.3 Criblage virtuel « structure-based »

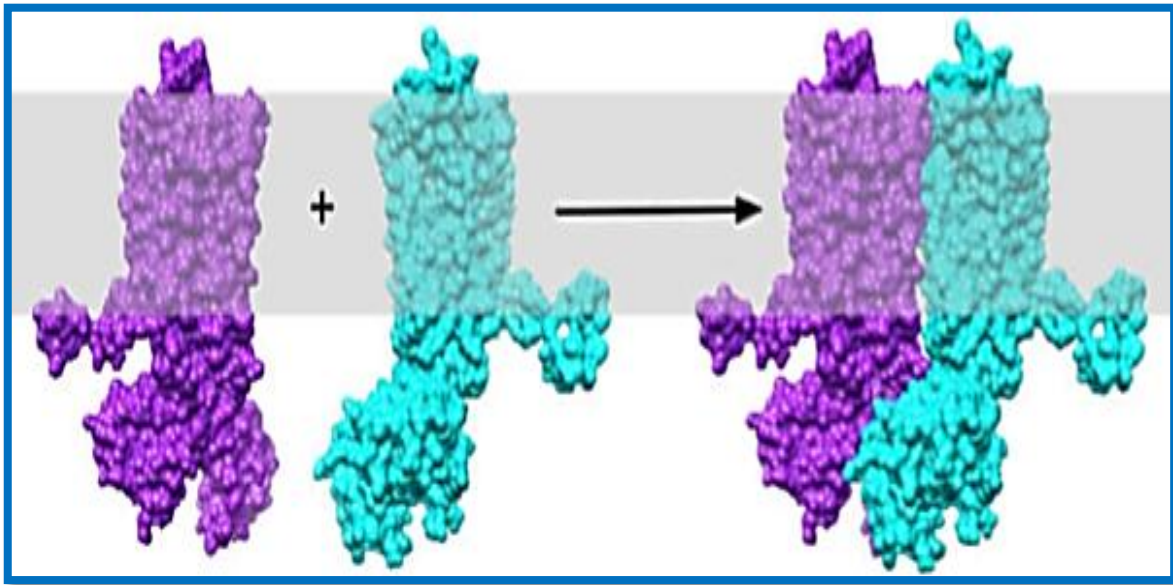
Le criblage virtuel « structure-based » est basé sur la structure de la cible en évaluant la capacité des ligands à établir des interactions avec le site de liaison étudié et ainsi sélectionner les molécules capables de se lier à cette cible. Lorsque la structure 3D de la cible biologique d'intérêt est disponible, des méthodes dites basées sur la structure peuvent être employées. Il existe deux types de méthodes expérimentales pour obtenir la structure 3D d'une cible : la cristallographie aux rayons X et la RMN. Comme leur nom l'indique, ces méthodes utilisent la structure de la cible pour découvrir de nouveaux composés actifs. Pour cela, différentes approches peuvent être employées : la construction de modèles pharmacophoriques basés sur la structure, l'établissement de modèles RD-QSAR, la conception de novo (ou de novo design) et les méthodes de docking qui sont les plus populaires. Toutes ces techniques nécessitent l'identification préalable du site de liaison [48].

## II.3 Docking moléculaire

### II.3.1 Définition

Le docking moléculaire in silico vise à prédire la structure d'un complexe moléculaire à partir des molécules isolées, ce qui est considérablement plus facile à mettre en œuvre, moins cher et plus rapide. Les logiciels de docking sont donc des outils très utiles en biologie, pharmacie et médecine, car la plupart des principes actifs sont de petites molécules (ligand) qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique, généralement protéique (récepteur), afin d'influencer le mécanisme dans lequel cette protéine est impliquée.

Le docking moléculaire a pour but de déterminer le mode d'interaction d'un complexe formé de deux ou plusieurs molécules, en cherchant des orientations dans l'espace et des conformations favorables pour la fixation d'un ligand à un récepteur [49].



**Figure II.4** : Représentation schématique du docking de deux molécules.

### II.3.2 Principe du docking

Docking moléculaire vise à prédire la structure d'un complexe moléculaire à partir des molécules isolées, dans lesquelles différentes approches sont combinées pour étudier les modes d'interaction entre deux molécules. Les logiciels de docking sont donc des outils très utiles en biologie, pharmacie et médecine, car la plupart des principes actifs sont de petites molécules (ligand) qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique. Le récepteur macromoléculaire étant le plus souvent une protéine, le terme docking seul est couramment employé pour désigner un « docking protéine-ligand » [50].

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

Une simulation de docking comprend essentiellement deux étapes :

Le docking proprement dit et le scoring (**Figure II.5**).

- ❖ La première (le docking) est l'étape de sélection, consistant à placer le ligand dans le site actif de la protéine et à échantillonner les conformations, positions et orientations (poses) possibles, en ne retenant que celle qui représentent les modes d'interactions les plus favorables.
- ❖ La deuxième (le scoring) est l'étape de classement, qui consiste à évaluer l'affinité entre le ligand et la protéine et de donner un score aux poses obtenues lors de la phase de docking. Ce score permettra de retenir la meilleure pose parmi toutes celles proposées.

[51]

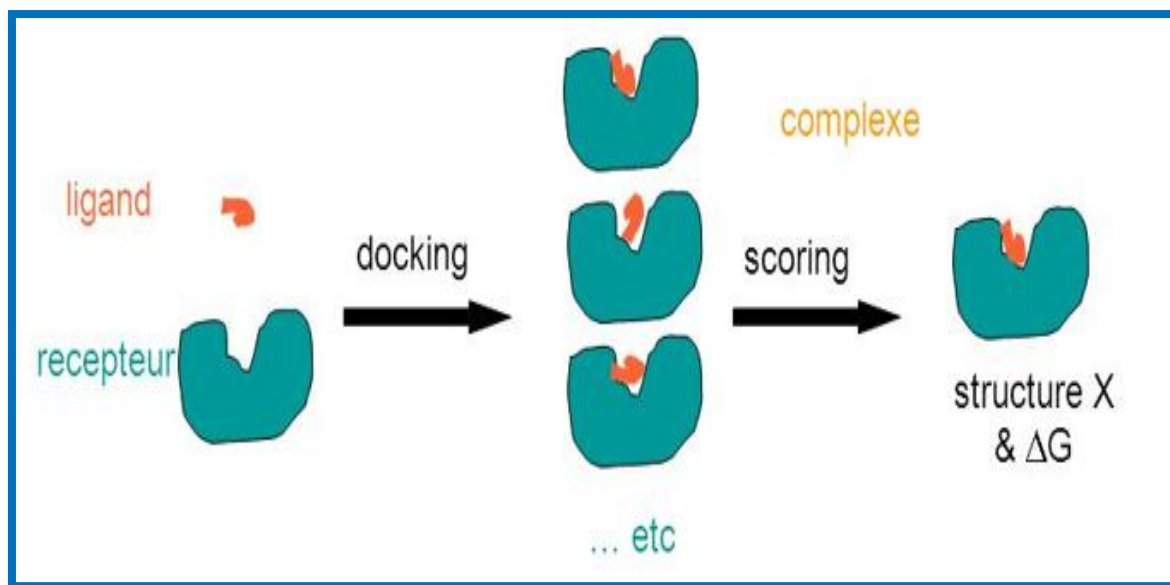


Figure II.5 : Principe général d'un programme de docking.

### II.3.3 Type de docking moléculaires

#### II.3.3.1 Docking rigide

Dans le cas des méthodes de docking rigide, la recherche de la pose optimale se limite au positionnement. Cette opération consiste en la recherche exhaustive dans l'espace discrétisé des 6 degrés de liberté. Certains programmes, s'ils n'appartiennent pas à la famille des techniques de docking rigide, utilisent plusieurs étapes successives d'optimisation dont les premières peuvent s'apparenter à du docking rigide. Par exemple, le programme Glide, utilise initialement, dans son approche multi étape, une recherche systématique pour positionner le ligand de façon approchée au sein du site actif de la protéine [52].

#### II.3.3.2 Docking flexible

Lorsque les méthodes de docking prennent en compte la flexibilité du ligand, deux étapes sont effectuées successivement pendant toute la durée du docking. La première étape correspond à une exploration de l'espace conformationnel de manière à retrouver, parmi les conformations proposées, la conformation bioactive. Pendant la deuxième étape une fonction de score évalue ces conformations. Il existe plusieurs types d'algorithmes pour le traitement de la flexibilité du ligand : les méthodes systématiques (fragmentation/reconstruction), les méthodes aléatoires, et les méthodes de simulation (dynamique moléculaire) [53].



### II.3.3.3 Docking semi-flexible

Lorsque l'espace conformationnel des ligands est exploré, le nombre de degrés de liberté de l'espace de recherche peut être conséquent dans le cas de molécules très flexibles. Dans un tel contexte, l'emploi de méthodes de recherche exhaustives apparaît souvent inapproprié car nécessitant des simplifications importantes au niveau de l'échantillonnage. D'autres algorithmes, dits de fragmentation, sont employés pour construire de façon incrémentielle le ligand au sein du site actif de la protéine. L'espace des conformations du ligand est alors restreint au voisinage d'un ensemble initial d'états simplifiés. Cette stratégie de recherche par construction, qui se présente sous diverses variantes, est notamment adoptée par les programmes DOCK, FlexX, et Hammer Head [52].

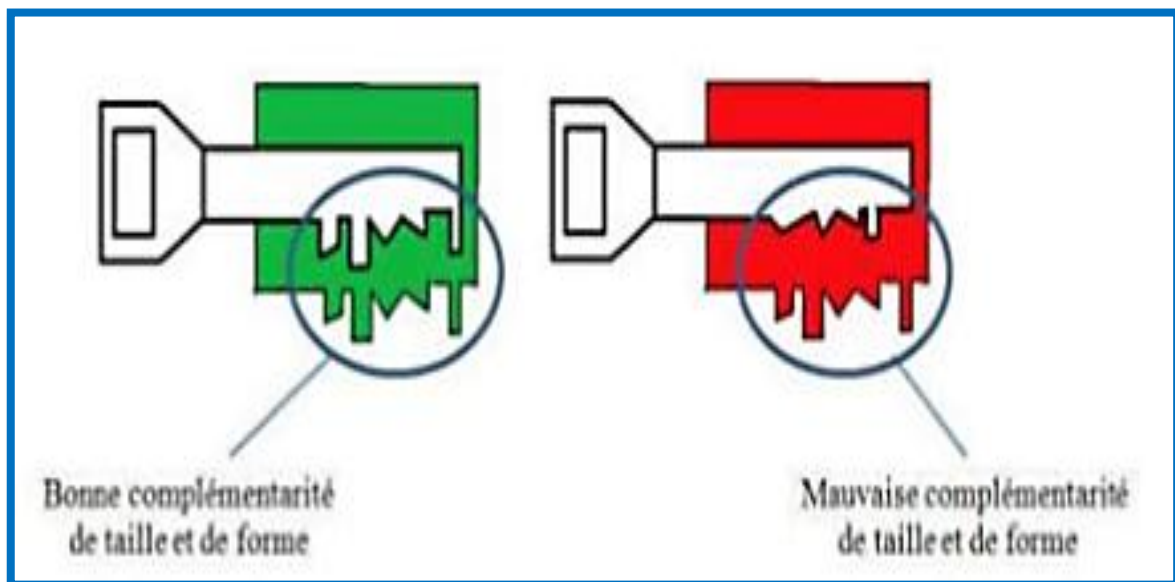


Figure II.6 : Schéma illustrant le principe de « clé-serrure ».

### II.3.4 Le processus de docking

Les méthodes du docking cherchent à assembler les protéines afin de construire un complexe [54]. Le processus de docking consiste à faire interagir une petite molécule organique avec le récepteur, généralement de nature protéique [55]. L'objectif étant de parvenir à déterminer comment ces molécules vont s'agencer les unes par rapport aux autres.

Dans la biologie moléculaire, il y a deux principaux types d'association dans le docking : Le docking ligand- protéine et le docking protéine- protéine.

#### II.3.4.1 Le Docking Ligand- Protéine

Dans ce type d'association une grande molécule (la protéine est aussi appelée « le récepteur ») interagit avec une petite molécule (le ligand) et il est très utile dans le



développement de médicaments. Il ressemble à la situation de « la clé dans la serrure », quand le ligand est amarré dans la cavité de la protéine.

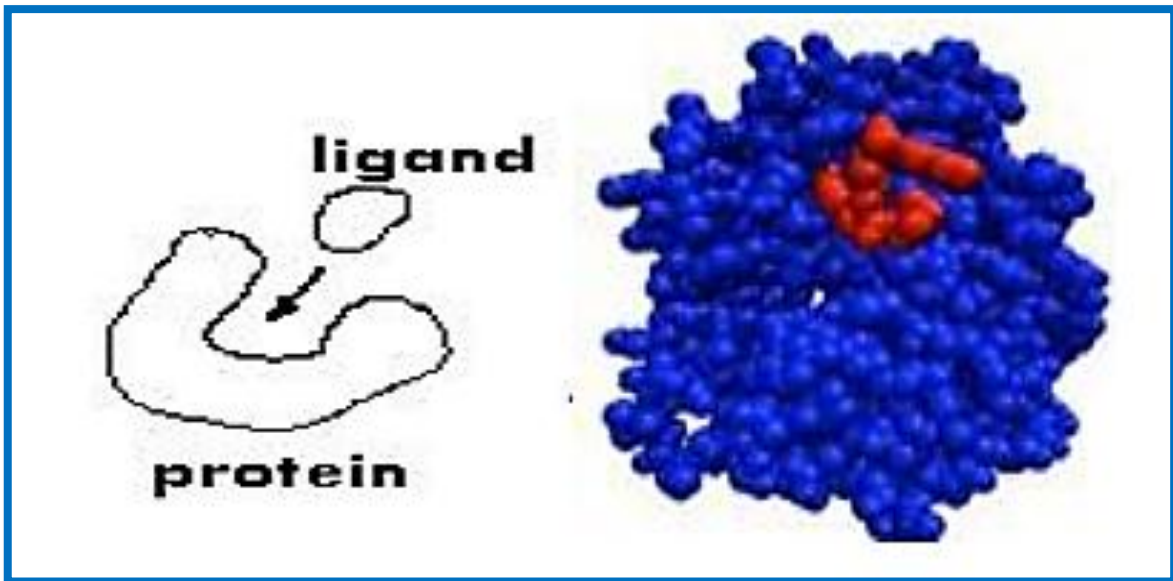


Figure II.7 : Le Docking ligand protéine.

#### II.3.4.2 Le Docking protéine- protéine

Dans cette association interagissent deux protéines approximativement de même taille. Donc, souvent le site de fixation est une surface plus plane que dans le docking ligand-protéine, et les cas où le docking se produit quand une des molécules est située à l'intérieur d'une cavité de l'autre molécule, sont très rares.

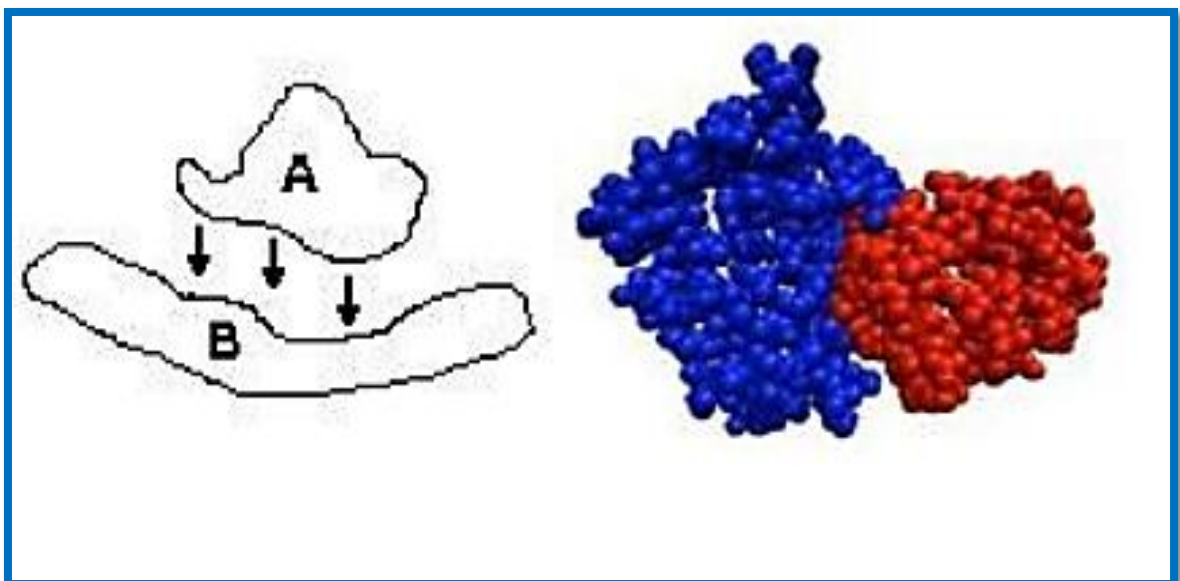


Figure II.8 : Le Docking protéine- protéine.

### II.3.5 Les outils du docking moléculaire

Les outils qui sont très utilisées en docking sont : une petite molécule qui est appelée ligand. Une cible biologique d'intérêt thérapeutique appelée protéine et un programme de docking.

#### II.3.5.1 Ligand

Un ligand est un atome, un ion ou une molécule portant des fonctions chimiques lui permettant de se lier à un ou plusieurs atomes ou ions centraux. Le terme de ligand est le plus souvent utilisé en chimie de coordination et en chimie organométallique (branches de la chimie inorganique).

En biologie, un ligand (du latin ligand Um, liant) est une molécule qui se lie de manière réversible à une macromolécule ciblée, protéine ou acide nucléique, jouant en général un rôle fonctionnel : stabilisation structurale, catalyse, modulation d'une activité enzymatique, transmission d'un signal.

Ce terme, très utilisé pour l'étude de protéines, et qui désigne les molécules qui réagissent avec la protéine de manière non-covalente et spécifique et qui jouent un rôle dans ses fonctions.

La liaison d'un ligand à une protéine réceptrice modifie souvent la conformation de cette dernière, c'est-à-dire sa structure en trois dimensions (3D). L'énergie associée aux interactions intermoléculaires formées entre la protéine et son ligand permet d'améliorer ce changement de conformation. Cette modification structurale peut ainsi moduler éventuellement son état fonctionnel et son activité[56].

#### II.3.5.2 Récepteur

Un récepteur est un macromoléculaire étant le plus souvent une protéine[57]. La Protein Data Bank (PDB) est un répertoire mondial de dépôt d'informations sur la structure tridimensionnelle de macromolécules biologiques : protéines, essentiellement et des acides nucléiques. Ces molécules proviennent de l'ensemble des règnes biologiques. Les structures tridimensionnelles sont issues principalement de l'analyse par diffraction des rayons X, les autres par résonance magnétique nucléaire (RMN) ou de modélisations moléculaires[58].

Les différentes conformations tridimensionnelles sont téléchargeables sous extension pdb lisibles par les logiciels de docking et contenant diverses informations sur la protéine en

question. Par exemple : le nom du récepteur, l'équipe qui a résolue la structure, la méthode expérimentale, ...etc.

### II.3.5.3 Programme

En général le choix d'un programme donne pour un criblage virtuel par docking, on besoin de connaitre en combien du temps, avec quelle précision[59].

Parmi ces programmes d'amarrage moléculaire on peut trouver : comme GOLD , FlexX , DOCK , AutoDock , MOE ou bien UCSF Chimera et Molegro Virtuel Docker (MVD). L'application des programmes d'amarrage permet de conduite à de nombreux réussite dans le domaine de la découverte de nouvelles molécules bioactives[60].

### II.3.6 Algorithmes de recherche

Un algorithme est une méthode utilisée pour résoudre un problème particulier dont on est sûr qu'elle trouve toujours une réponse en un temps d'exécution fini [61].

Les algorithmes ont été conçus pour rechercher de façon objective, rapide et efficace les modes d'association récepteur-ligand les plus favorables. La prédiction de la conformation du ligand dans le site actif de la protéine est le plus grand défi du design des drogues basé sur la structure. Le rôle des algorithmes de docking désignés à exécuter cette tâche est divisé en deux parties essentielles :

- Trouver toutes les conformations, translations, rotations du ligand dans le site actif de la protéine en un temps d'exécution très petit.
- Calculer l'énergie utilisée pour évaluer les interactions entre la protéine et le ligand, et classer les solutions[61].

### II.3.7 Les interactions protéine-ligand

Au niveau du site actif, le processus d'interaction se fait par liaison complémentaire du ligand avec l'architecture protéique. Cette association est assurée grâce à plusieurs types de liaisons faibles [62].

- **Les interactions électrostatiques** : Certains acides aminés peuvent être chargés positivement ou négativement, ce qui donne lieu à des interactions électrostatiques. Ces interactions électrostatiques agissent à "longues" distances (autour de 10 Å), entre des groupes d'atomes électriquement chargés (**figure II.9**) [63].

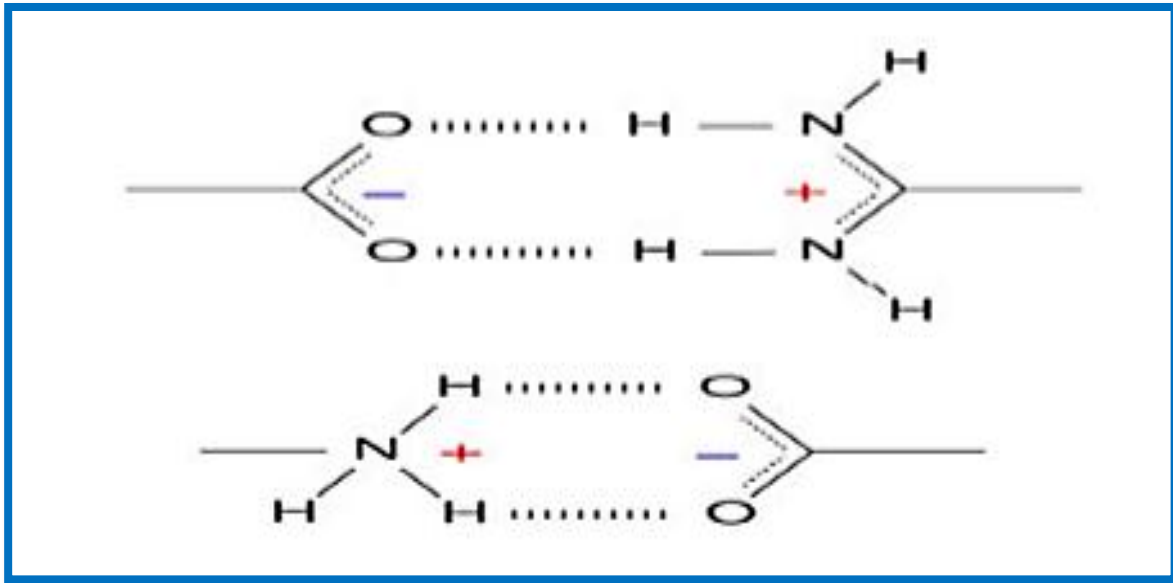


Figure II.9 : Les interactions électrostatiques.

- **La liaison hydrogène** : une liaison hydrogène résulte de l'interaction électrostatique entre un atome d'hydrogène (H), lié par covalence à un atome électronégatif (O, N, S) (donneur) et un deuxième atome électronégatif possédant une paire d'électrons non partagée (accepteur) [64].

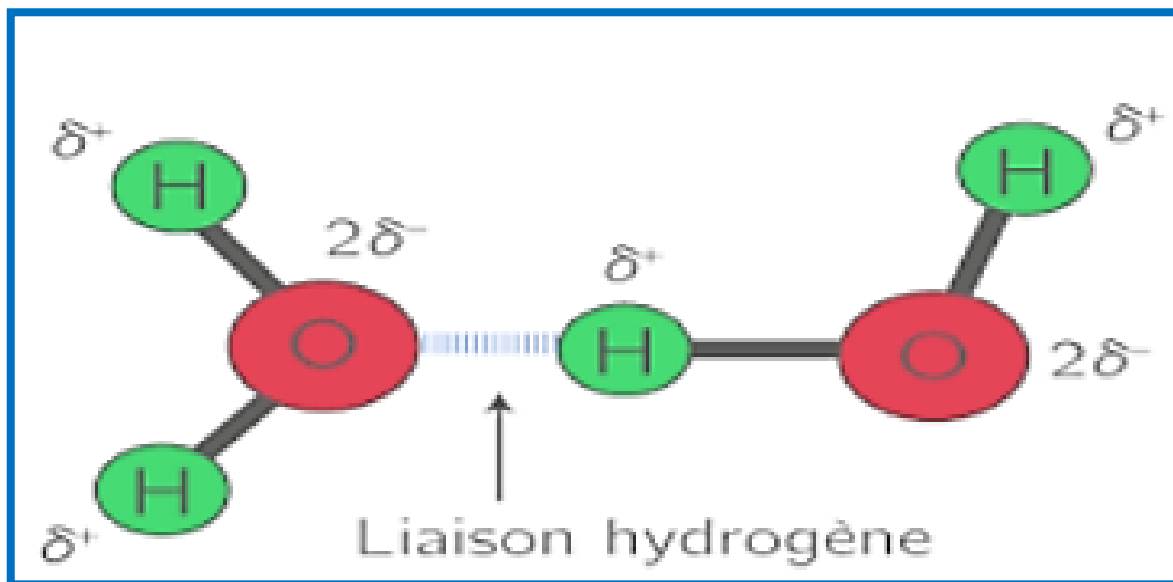


Figure II.10 : Les liaisons hydrogène.

- **Les interactions de Van Der Waals** : Ce sont des interactions entre atomes, molécules, ou entre une molécule et un cristal. Ces interactions Van Der Waals

s'appliquent à très courte distance et ne concernent donc que les atomes de surface .Elles sont nombreuses et contribuent essentiellement dans la recherche de la concordance stérique entre le ligand et la protéine réceptrice [65].

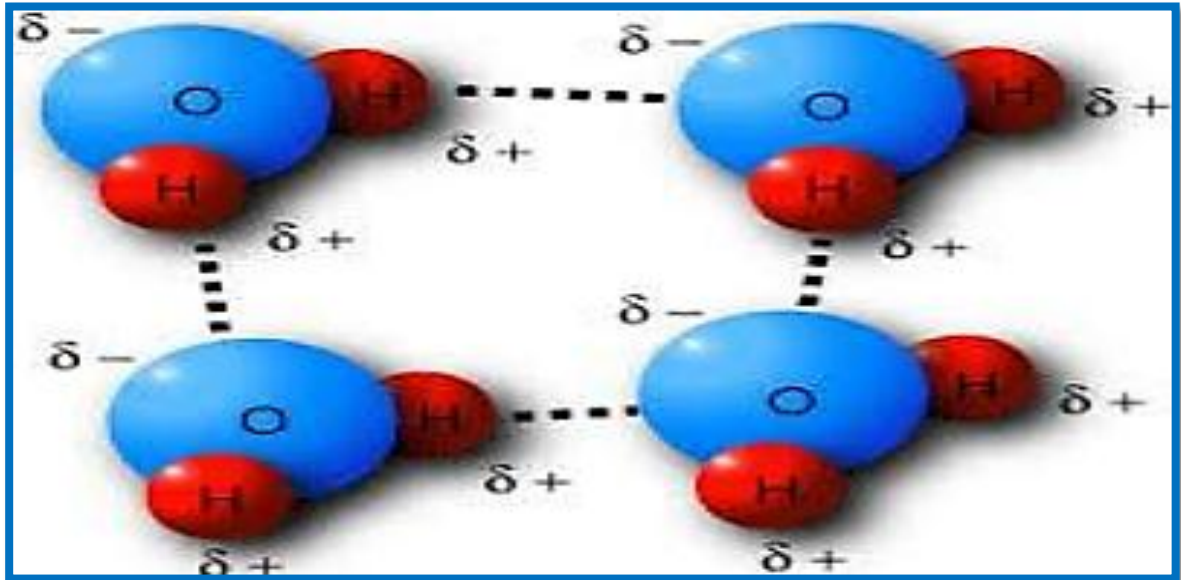
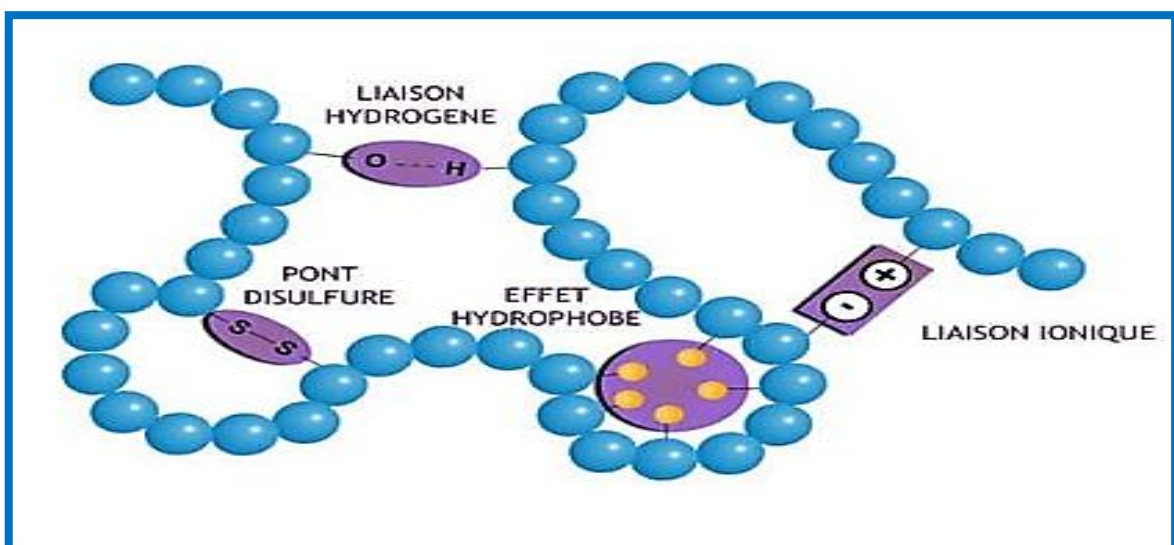


Figure II.11 : Les interactions de Van der Waals .

- **Interactions hydrophobes** : Les acides aminés dont le radical est hydrophobe et apolaire ont la propriété d'empêcher la formation des liaisons hydrogène entre les molécules d'eau. Ils forment dans la structure des protéines des zones hydrophobes où les molécules d'eau ne peuvent échanger aucune liaison avec les radicaux d'acides aminés [66].



**Figure II.12 :** Exemples d'une liaison hydrophobes.

## II.4 Filtrage ADME-Tox

Les échecs dans le développement de médicaments étaient principalement la conséquence de mauvaises performances pharmacocinétiques. Ce problème a été en grande partie résolu grâce à l'utilisation d'un filtrage précédant l'utilisation des chimiothèques, réduisant les taux d'échec dans les phases de développement.

Les filtres par ADME-Tox (Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination et Toxicité) sont rapidement devenus populaires. Ils reposent sur plusieurs critères déterminant les propriétés pharmacocinétiques potentielles des molécules et sont désormais largement utilisés pour réduire le nombre de composés d'une chimiothèques en sélectionnant les plus aptes à devenir des candidats médicaments, avant tout processus de criblage. L'utilisation de ces filtres a donné de très bons résultats.

### II.4.1 Absorption

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

### II.4.2 La distribution

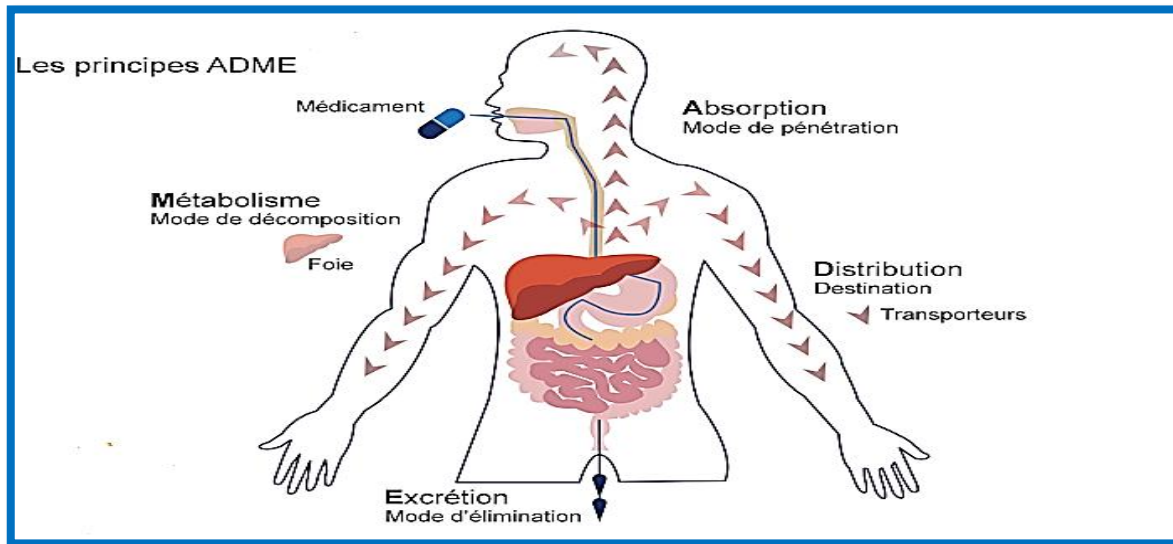
La distribution est fonction de la capacité du médicament à franchir les barrières qui séparent les différents compartiments de l'organisme et à s'y accumuler ou à en être exclu. Ceci implique le passage de barrières membranaires qui peuvent être franchies par diffusion passive ou par l'action de transporteurs.

### II.4.3 Métabolisme

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

### II.4.4 Elimination

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



**Figure II.13** : Représentation schématique de devenir d'un médicament dans l'organisme.

### II.4.5 Toxicologie

La toxicité d'un candidat-médicament est l'un des paramètres les plus redoutés par les développeurs, surtout lorsqu'il entre en phases cliniques. En effet, un candidat-médicament présentant des effets secondaires graves lors des phases cliniques est immédiatement abandonné, et ce généralement de manière définitive. Il est donc très important de tenter de prédire la toxicité d'un composé à partir de sa structure lors des phases précoces de développement R&D. La toxicité peut être classifiée selon l'organe affecté ou selon le mécanisme de toxicité [67].



## Références

- [1] Lombardino, Joseph G., and John A. Lowe III. "The role of the medicinal chemist in drug discovery—then and now." *Nature Reviews Drug Discovery* 3.10 (2004) : 853-862.
- [2] Saoussene, Mme LAKEHAL. Etude docking et synthèse de dérivés de xanthone : voie d'accès à de nouveaux inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase. Diss. Thèse de doctorat, (2016).
- [3] JUDITH ELKAÏM, thèse de doctorat. Drug design in silico criblage virtuel de protéines à visée thérapeutique .Université de bordeaux 1, (2011).
- [4] Charly EMPEREUR-MOT, thèse de doctorat. Développement d'outils statistiques d'évaluation de méthodes de criblage virtuel : courbes de productivité & Screening Explorer, ÉCOLE DOCTORALE Sciences des Métiers de l'Ingénieur, (2017).
- [5] Hanane Bouanane, et Benloucif Ahlam. Approche pour la conception de médicaments assistée par ordinateur. Diss. Abdelhafid Boussouf Université centre-Mila, (2016).
- [6] RAJAA, Pr Mohammed, Pr Ahmed TAQI, and Pr Jamal BERRAD. "Supply chain pharmaceutique marocaine : vers une gestion optimale de la distribution et du stockage des médicaments et dispositifs médicaux dans le secteur public." (2021).
- [7] Mallo V. Sous-traitance et développement pharmaceutique d'un médicament : application à la conception d'un comprimé à croquer, diplôme d'état de docteur en pharmacie, Collège sciences de la sante université de bordeaux, (2015).
- [8] Abdelli, Thilleli, et Chafiaa Attouche. "Contribution à l'évaluation de la pharmacovigilance en Algérie." (2017).
- [9] Mouly S, et al. "Évaluation de l'efficacité d'un médicament : de la découverte à la mise sur le marché." *Journal français d'ophtalmologie* 31.1 (2008) : 75-79.



[10] Les différentes strates du développement d'un médicament | Médecine Key [Internet]. [Cité 14 Fév 2023]. Disponible sur : <https://clemedicine.com/2-les-differentesstrates-du-developpement-dun-medicament>.

[11] Mme LAKEHAL Saoussene, thèse de doctorat. Etude docking et synthèse de dérivés de xanthone : voie d'accès à de nouveaux inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase université BADJI MOKHTAR ANNABA, (2016).

[12] T. Tuccinardi, *Comb. Chem. High Throughput Screen*, 2009, 12, 303-314.

[13] Kucera, Tomas. "VIRTUAL SCREENING IN DRUG DESIGN—OVERVIEW OF MOST FREQUENT TECHNIQUES." *Military Medical Science Letters* 85.2 (2016): 75-79.

[14] Kim, Sunghwan, et al. "PubChem 2019 update: improved access to chemical data." *Nucleic acids research* 47.D1 (2019): D1102-D1109.

[15] Elekofehinti, Olusola O., et al. "Identification of main protease of coronavirus SARS-CoV-2 (Mpro) Inhibitors from *Melissa officinalis*." *Current Drug Discovery Technologies* 18.5 (2021): 38-52.

[16] Wermuth, C. G., et al. "Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1998)." *Pure and applied Chemistry* 70.5 (1998): 1129-1143.

[17] Lagarde, Nathalie. Méthodes de criblage virtuel in silico : importance de l'évaluation et application à la recherche de nouveaux inhibiteurs de l'interleukine 6. Diss. Paris, CNAM, (2014).

[18] Canault, Baptiste. Développement d'une plateforme de prédiction in silico des propriétés ADME-Tox. Diss. Orléans, (2018).

[19] Hansch, Corwin, and Eric J. Lien. "Structure-activity relations in antifungal agents. A Survey." *Journal of Medicinal Chemistry* 14.8 (1971) : 653-670.

[20] KEBAIRI Maroua, O. M. R. I. "Modélisation par les réseaux de neurones artificiels : application QSAR." Mémoire de master. Université Med Khider Biskra Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie. (2021).34p.

[21] Yousefinejad, Saeed, and Bahram Hemmateenejad. "Chemo metrics tools in QSAR/QSPR studies: A historical perspective." *Chemo metrics and Intelligent Laboratory Systems* " 149 (2015): 177-204.

- [22] Dixon, Steven L. et al. "PHASE: a new engine for pharmacophore perception, 3D QSAR model development, and 3D database screening: 1. Methodology and preliminary results." *Journal of computer-aided molecular design* 20 (2006): 647-671.
- [23] Fourches, Denis, Eugene Muratov, and Alexander Tropsha. "Trust, but verify: on the importance of chemical structure curation in cheminformatics and QSAR modeling research." *Journal of chemical information and modeling* 50.7 (2010): 1189.
- [24] Tropsha, Alexander. "Best practices for QSAR model development, validation, and exploitation." *Molecular informatics* 29.6-7 (2010): 476-488.
- [25] Salazar, L. F. Kogan, and L. Roytman. "Use of remote sensing data for estimation of winter wheat yield in the United States." *International journal of remote sensing* 28.17 (2007) : 3795-3811.
- [26] N. Kedidi, K. Guebbabi. Etude 2D-QSAR de dérivés de benzo phénone en tant qu'agents antipaludique. Mémoire de Master, Université Med Khider Biskra Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie. (2020).30-31p.
- [27] Wiener, H. Structural determination of paraffin boiling points. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, (1947), 69, p. 17-20.
- [28] Randic, Milan. "Characterization of molecular branching." *Journal of the American Chemical Society* 97.23 (1975): 6609-6615.
- [29] Kier, L.B, et Hall, L.H. *Molecular connectivity in chemistry and drug research*, New York, Academic Press, 1976.
- [30] Balaban, A.T. Highly discriminating distance-based topological index, *Chemical Physics Letters*, (1982), 89, p. 399-404.
- [31] Heritage, T.W., et al. EVA: A novel theoretical descriptor for QSAR studies. *Perspectives in Drug Discovery and Design*, (1998), 9-11 (0), p. 381-398.
- [32] Cronin, Mark TD. "Quantitative structure–activity relationships (QSARs)—applications and methodology." *Recent advances in QSAR studies: methods and applications* (2010): 3-11.
- [33] Cramer, R. D., and M. Milne. "Lattice Model-General Paradigm for Shape-Related Structure-Activity Correlation." *ABSTRACTS OF PAPERS OF THE AMERICAN*

CHEMICAL SOCIETY. No. APR. 1155 16TH ST, NW, WASHINGTON, DC 20036: AMER CHEMICAL SOC, (1979).

[34] Cramer, Richard D., David E. Patterson, and Jeffrey D. Bunce. "Comparative molecular field analysis (CoMFA). 1. Effect of shape on binding of steroids to carrier proteins." *Journal of the American Chemical Society* 110.18 (1988): 5959-5967.

[35] Klebe, Gerhard, Ute Abraham, and Thomas Mietzner. "Molecular similarity indices in a comparative analysis (CoMSIA) of drug molecules to correlate and predict their biological activity." *Journal of medicinal chemistry* 37.24 (1994): 4130-4146.

[36] Lemmen, C. and T. Lengauer, Computational methods for the structural alignment of molecules. *Journal of computer-aided molecular design* FIELD Publication Date: (2000). 14(3): p. 215-32. FIELD Reference Number: 142 FIELD Journal Code: 8710425.

[37] Melani, Fabrizio, et al. "Field interaction and geometrical overlap: a new simplex and experimental design based computational procedure for superposing small ligand molecules." *Journal of medicinal chemistry* 46.8 (2003): 1359-1371.

[38] Arakawa, Masamoto, Kiyoshi Hasegawa, and Kimito Funatsu. "Novel alignment method of small molecules using the Hopfield Neural Network." *Journal of chemical information and computer sciences* 43.5 (2003): 1390-1395.

[39] Cho, Sung Jin, and Alexander Tropsha. "Cross-validated R<sup>2</sup>-guided region selection for comparative molecular field analysis: a simple method to achieve consistent results." *Journal of medicinal chemistry* 38.7 (1995): 1060-1066.

[40] Cichero, Elena, et al. "CoMFA and CoMSIA analyses on 1, 2, 3, 4-tetrahydropyrrolo [3, 4-b] indole and benzimidazole derivatives as selective CB<sub>2</sub> receptor agonists." *Journal of molecular modeling* 16 (2010) : 1481-1498.

[41] Phuong, HUYNH Thi Ngoc. "Synthèse et étude des relations structure/activité quantitatives (QSAR/2D) d'analogues Benzo [c] phénanthridiniques." (2007).

[42] Debnath, Asim Kumar. "Quantitative structure-activity relationship (QSAR) paradigm--Hansch era to new millennium." *Mini reviews in medicinal chemistry* 1.2 (2001): 187-195.

[43] Shao, Jun. "Linear model selection by cross-validation." *Journal of the American statistical Association* 88.422 (1993): 486-494.

- [44] Golbraikh, Alexander, et al. "Rational selection of training and test sets for the development of validated QSAR models." *Journal of computer-aided molecular design* 17 (2003): 241-253.
- [45] Clark, Robert D., and Peter C. Fox. "Statistical variation in progressive scrambling." *Journal of computer-aided molecular design* 18.7-9 (2004): 563-576.
- [46] Bahat, Mehmet, and Emre Yörük. "A computational study on structural, electronic and nonlinear optical properties of fury pyridine molecules." *Proceedings of the ninth WSEAS international conference on applied computer science*. (2009).
- [47] Wold S, Eriksson L, Clementi S. Statistical validation of QSAR results. *Chemo metric methods in molecular design*. (1995) :309-38.
- [48] Ziani. T. "Prédiction de l'effet inhibiteur des dérivés d'imidazole sur l'enzyme Cox-2". *Université Med Khider Biskra*, (2013).
- [49] Playe, Benoit. "Méthodes d'apprentissage statistique pour le criblage virtuel de médicament. " *Diss. Paris Sciences et Lettres (ComUE)*, (2019).
- [50] Corbeil. Christopher R. Pablo Englebienne and Nicolas Moitessier. "Docking ligands into flexible and solvated macromolecules. 1. Development and validation of FITTED 1.0." *Journal of chemical information and modeling* 47.2 (2007): 435-449.
- [51] GHAZA, KARIMA. "Étude Par Docking Moléculaire Des Dérivés De Pyrazole Tétra substituée Comme Inhibiteurs De la Cycloxygénase-2." *Mémoire de Master, Université Med Khider Biskra Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie*. (2018). 35-36p.
- [52] Merzoug, Amina, and Abdelouahab Chikhi. "Recherche de nouvelles molécules bioactives par criblage virtuel et applications à l'inhibition du peptide déformylase. " *Diss. Université Frères Mentouri-Constantine 1*, (2018).
- [53] Oussoire, Kada. "Conception in silico de nouveaux inhibiteurs pour le traitement de tuberculose. " *Diss. Université ibn khaldoun-tiaret*, (2022).
- [54] Dar, Ayaz Mahmoud, and Shafia Mir. "Molecular docking: approaches, types, applications and basic challenges." *J Anal Bioanal Tech* 8.2 (2017) : 1-3.

- [55] Bastard, Karine. "Assemblage flexible de macromolécules : la théorie du champ moyen appliquée au remodelage des boucles protéiques. " Diss. Paris 7, (2005).
- [56] May, Andreas, et al. "Rigid body docking for virtual screening." (2003).
- [57] Dubois, Raymond N., et al. "Cyclooxygenase in biology and disease." *The FASEB journal* 12.12 (1998) : 1063-1073.
- [58] ZERARI, ABDELHEQ. "Etude in Silico de l'inhibition enzymatique par des molécules bioactives." (2022).
- [59] Picot, Daniel, Patrick J. Loll, and R. Michael Garavito. "The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H 2 synthase-1." *Nature* 367 (1994): 243-249.
- [60] Daissa F. Contribution à la modélisation des biomolécules et leurs interactions : Inhibition de l'Acétylcholinestérase et le Butyrylcholinestérase (AChE/BChE) / par une nouvelle classe des dérivées. Mémoire de Master, Université Med Khider Biskra Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie. (2019).27p
- [61] HARIDI A. NAILI R. Etude in silico de l'inhibition de la cyclooxygénase -2. Mémoire de Master, Université de Guelma Faculté des Mathématiques et de l'Informatique et des Sciences de la Matière Département des Sciences de la Matière. (2019)10p.
- [62] Roth, Andrew J., et al. "Rapid screening for psychological distress in men with prostate carcinoma: a pilot study." *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 82.10 (1998): 1904-1908.
- [63] Honea, Norissa, Jeannine Brant, and Susan L. Beck. "Treatment-related symptom clusters." *Seminars in Oncology Nursing*. Vol. 23. No. 2. WB Saunders, (2007).
- [64] Manning, Gerard, et al. "The protein kinase complement of the human genome." *Science* 298.5600 (2002): 1912-1934.
- [65] Wang, Zhihong, and Philip A. Cole. "Catalytic mechanisms and regulation of protein kinases." *Methods in enzymology* 548 (2014): 1-21.
- [66] Chan, Tung O., Susan E. Rittenhouse, and Philip N. Tsichlis. "AKT/PKB and other D3 phosphoinositide-regulated kinases: kinase activation by phosphoinositide-dependent phosphorylation." *Annual review of biochemistry* 68.1 (1999): 965-1014.

[67] Bassi. S, Benhamza. S, Identification des nouveaux inhibiteurs de protéine kinase B par criblage virtuel. Mémoire de Master, Université Med Khider Biskra Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie. (2021).28-29p.

# Chapitre III

## Matériels et méthodes



### III.1 Introduction

Les méthodes de conception assistée par ordinateur qui peuvent prédire l'activité biologique des composés en fonction de leurs propriétés structurales sont des outils puissants pour concevoir de nouvelles molécules actives. En ce sens, les études quantitatives de relation structure-activité (QSAR) ont été bien appliquées pour modéliser les activités biologiques des produits chimiques naturels et synthétiques.

Le terme 3D-QSAR décrit le développement d'un modèle de régression mathématique entre les caractéristiques structurales 3D d'une molécule (variable indépendante notée X) et sa valeur d'activité biologique correspondante (variable dépendante notée Y), analysée par les moindres carrés partiels (PLS). Les outils tridimensionnels (3D), tels que l'analyse de similarité moléculaire ou les études CoMFA (analyse comparative du champ moléculaire), sont désormais des méthodes largement utilisées dans les études QSAR. Ils permettent de comparer des molécules en trois dimensions. Comparaison des étalons stériques et électrostatiques, les phénomènes responsables des interactions dans les récepteurs [1].

L'interaction entre une protéine et son substrat est la première étape de la plupart des réactions biologiques. Comprendre son mode de fonctionnement et définir quels sont les résidus mis en jeu, est donc primordial pour pouvoir expliquer les mécanismes qui influent sur l'affinité entre les molécules. De même, la découverte de nouvelles molécules activant ou inhibant l'activité biologique d'une protéine ne peut se faire qu'en prédisant leur affinité respective. C'est dans ce but que des techniques de modélisations moléculaires, regroupées sous le nom « docking », ont été développées [2].

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



## III.2 Matériels utilisées

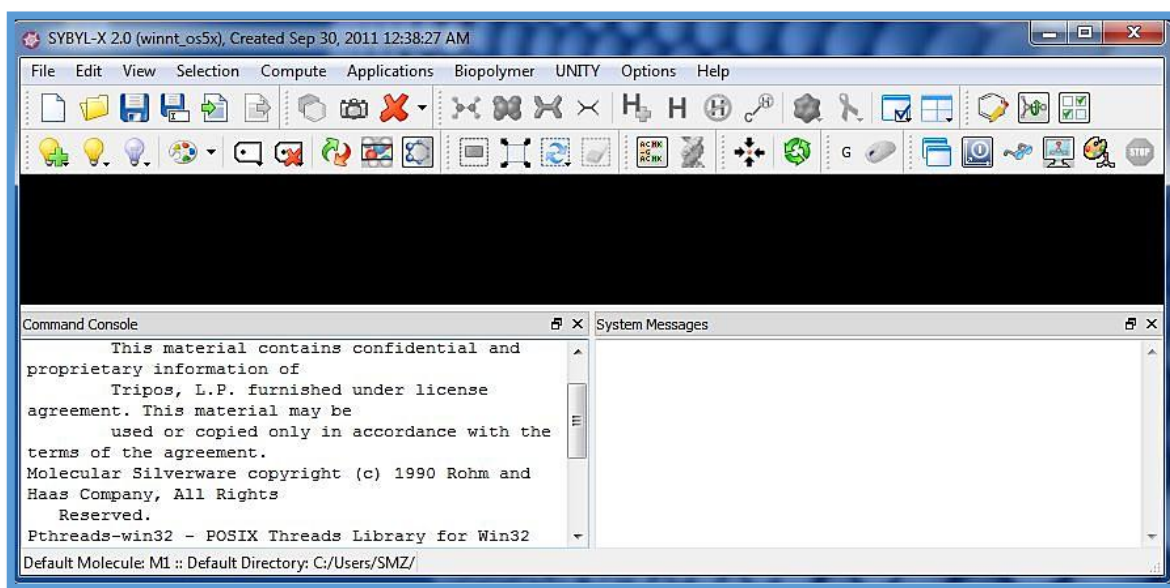
### III.2.1 Microordinateur

Nous avons utilisé un ordinateur portable puissant (HP EliteBook) exécutant le Windows 11 Professional, qui intègre un processeur Intel(R) Core™ i7 -8550U CPU@ 1,80 GHz 1,99 GHz avec une mémoire (RAM) de 16,0 Go. Tous les logiciels utilisés sont installés sous le système d'exploitation 64 bits, version 22H2.

### III.2.2 Logiciels utilisés

#### ➤ SYBYL-X 2,0

SYBYL-X Suite offre une modélisation moléculaire intuitive aux spécialistes de la biologie intéressés par la conception de médicaments et de molécules. Avec des capacités pour la modélisation et la simulation de petites molécules, la modélisation macromoléculaire et la simulation, cheminformatics, identification lead, et lead l'optimisation, le tout enveloppé dans une interface facile à utiliser et rentable, SYBYL-X possède les outils et les capacités dont vous avez besoin pour la conception moléculaire [4].



**Figure III.1 :** La fenêtre de logiciel SYBYL-X.

#### ➤ MOE 2014

MOE, « Molecular Operating Environment » est un package c'est-à-dire un ensemble de plusieurs logiciels destinés à la découverte et à la conception assistée par ordinateur de molécules biologiquement actives. Celui-ci permet d'effectuer plusieurs tâches pendant un temps très réduit. Il permet de dessiner les molécules, et les minimiser pour avoir les meilleures

conformations de ces molécules. Il permet également de docker plusieurs ligands rassemblés dans une base de données dans le site actif d'une protéine de manière successive.

MOE présente une forme de docking flexible dans lequel le récepteur et le ligand change de conformation et s'adaptent à l'environnement. Il est également possible de représenter l'enzyme et son ligand co-cristallisateur [5].

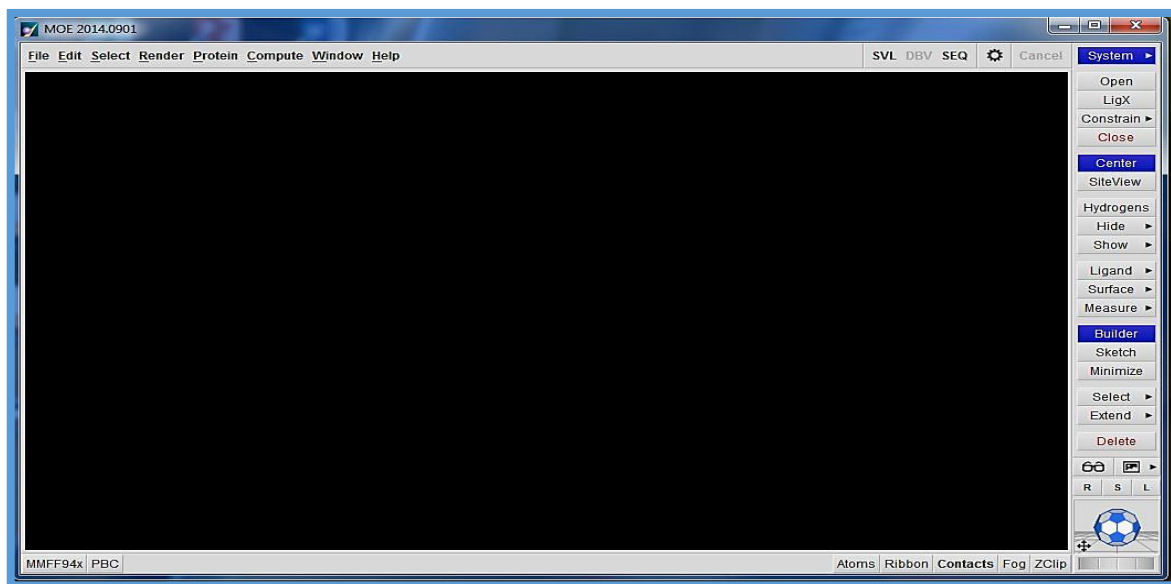


Figure III.2 : La fenêtre de logiciel MOE.

➤ **ChemDraw Ultra 20.0:**

Professional est l'outil complet destiné aux chimistes et biologistes, intégrant toute une gamme d'outils intelligents permettant de faciliter les travaux des chercheurs au quotidien. En plus des fonctionnalités de ChemDraw Prime, il inclut de nombreux outils innovants tels que la prévision RMN ou la fonction nom=structure [6].

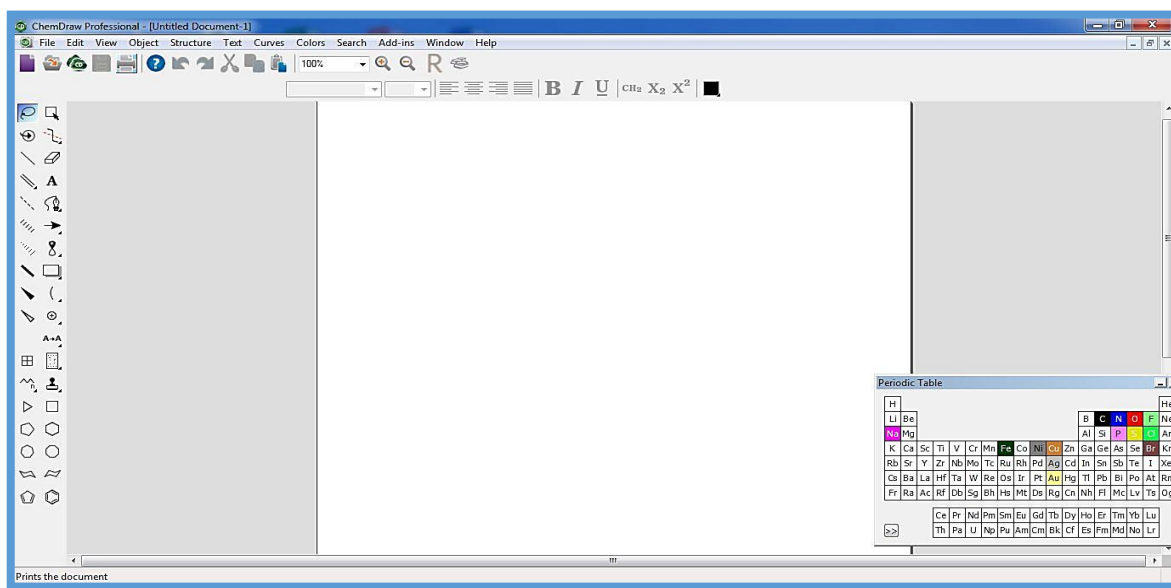


Figure III.3 : La fenêtre de logiciel ChemDraw Ultra 20.0.

### ➤ Avogadro :

Avogadro est un éditeur et un visualiseur avancé de molécules. Il est multiplateforme et conçu pour le calcul scientifique en chimie, la modélisation moléculaire, la bio-informatique, la science des matériaux et autres champs de recherche connexes. Ses principales qualités sont un rendu flexible et un robuste système de plugins.

Avogadro supporte la plupart des types de fichier de représentation moléculaire. Il peut ainsi servir à visualiser une structure en 3D comme Mol, mais il permet également de concevoir des molécules, atome par atome, sans se soucier de la structure, le logiciel ordonnant lui-même la molécule ainsi formée par calcul des champs de force.

La fonction de visualisation comprend beaucoup d'options : sphères, bâtonnets, fil de fer, ...

On peut également faire apparaître des informations comme le nom des atomes, leur taille, les distances inter-atomes, les angles, ... [7].

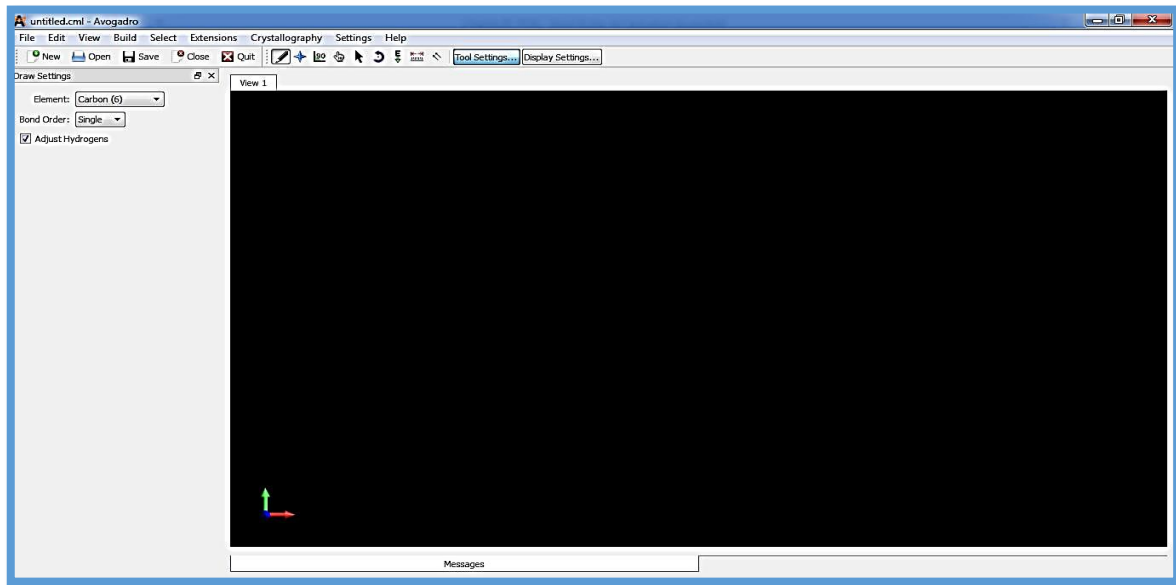


Figure III.4 : La fenêtre de logiciel Avogadro.

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

La Protein Data Bank (PDB) est une base de données qui stocke des informations structurales tridimensionnelles pour les grandes molécules biologiques notamment les protéines et les acides nucléiques. Les données, qui sont souvent produite par cristallographie aux rayons X ou la résonance magnétique nucléaire RMN et fournie par les biologistes et les biochimistes de partout dans le monde, elle est disponible gratuitement sur le Web (<http://www.pdb.org/> ). PDB est vu par une organisation appelée "Worldwide Protein Data Bank" [8].

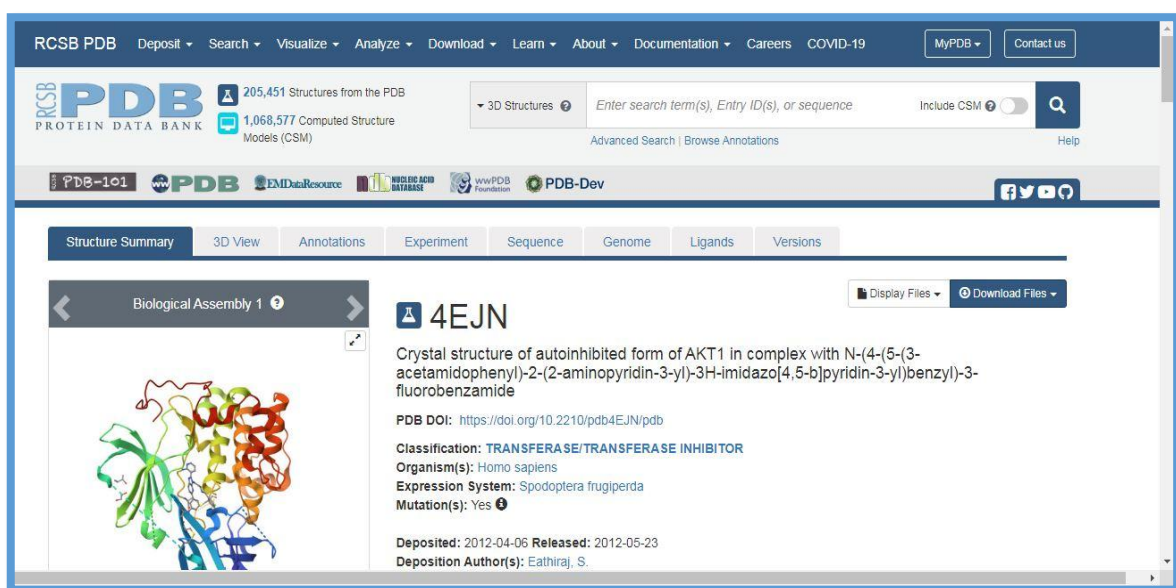


Figure III.5 : L'interface graphique du site web de base de données PDB.

### III.2.4 SwissADME

Ce serveur nous a aidé à calculer les propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques de nos molécules ainsi que de prédire les paramètres ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion), la nature médicamenteuse et la convivialité de la chimie médicinale d'une ou plusieurs petites molécules pour soutenir la découverte de médicaments ; (<http://www.swissadme.ch>) [9].

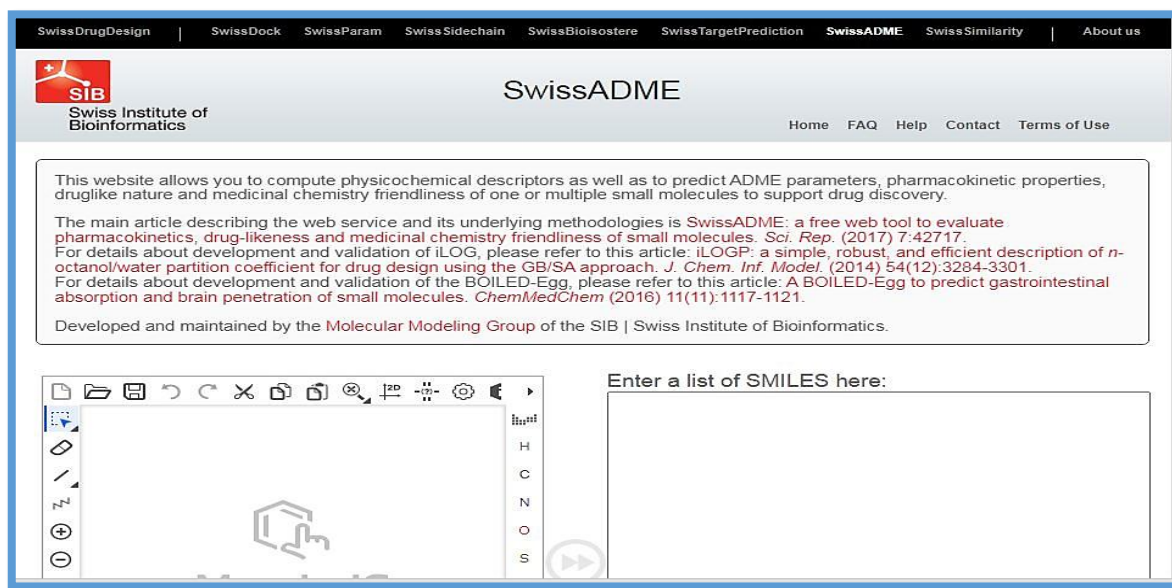


Figure III.6 : Page d'accueil du serveur SwissADME.

### III.2.5 ADMET SAR

Admet SAR a été développé comme une ressource complète et un outil gratuit pour prédire les propriétés chimiques de l'ADMET (absorption, distribution, métabolisme, excrétion et toxicité). Admet que le SAR a été largement utilisé en chimie et en pharmacie depuis sa première publication en 2012 avec 27 modèles prédictifs. La deuxième version d'Admet SAR 2.0, qui se concentre sur l'extension et l'optimisation des modèles existants, a considérablement amélioré à la fois la quantité et la qualité des données d'entraînement. Aujourd'hui, 47 modèles sont disponibles pour la découverte de médicaments et l'évaluation des risques environnementaux [10]. Elle est disponible gratuitement sur le Web (<http://Immd.ecust.edu.cn/admet SAR>).



Figure III.7 : Page d'accueil du serveur admetsAR.

## III.3 Méthodologie des calculs

### III.3.1 3D-QSAR (CoMFA)

La méthodologie 3D QSAR (CoMFA) est une approche qui permet de quantifier la relation entre la structure tridimensionnelle des molécules et leur activité biologique. Elle repose sur le calcul des champs électrostatiques et stériques, l'alignement des molécules, la construction d'un modèle statistique et l'interprétation des résultats.

Notre travail de 3D QSAR (CoMFA) est résumé dans le schéma suivant :

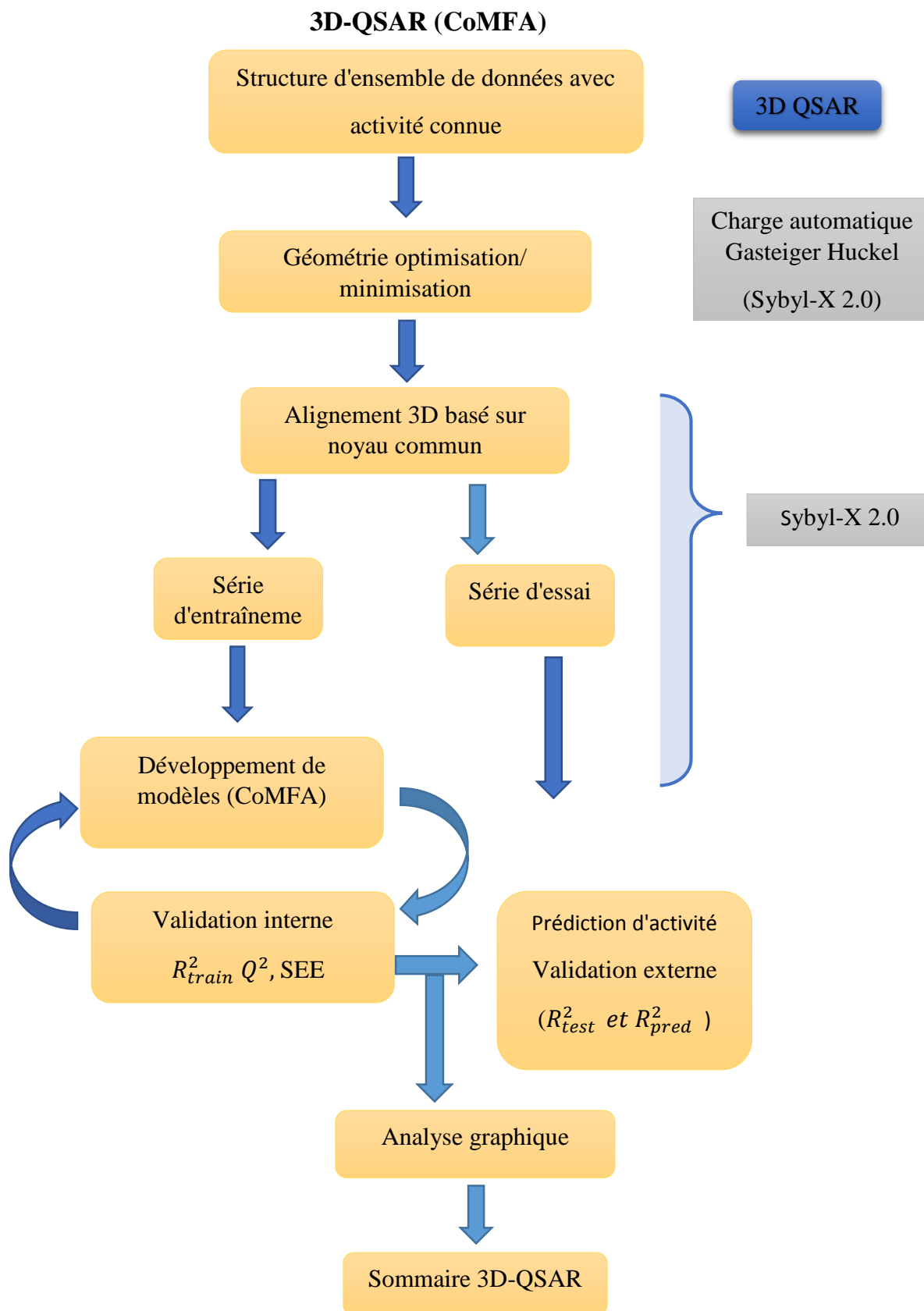
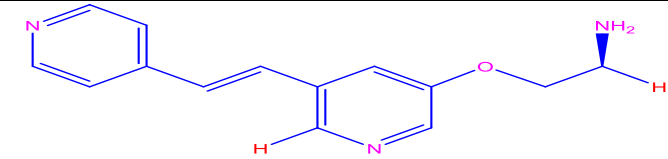
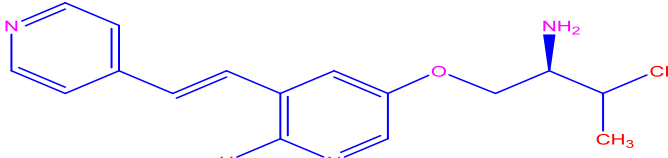
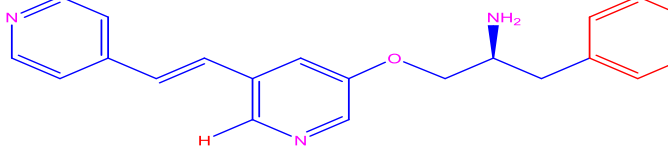
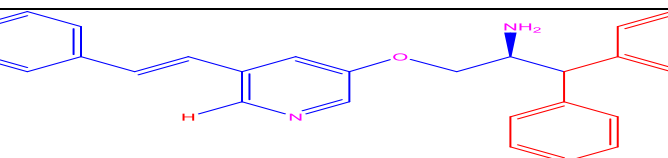
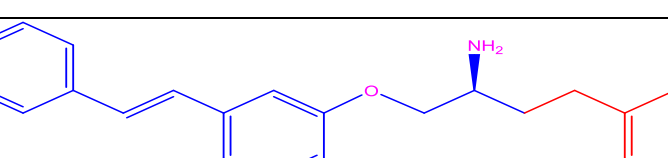
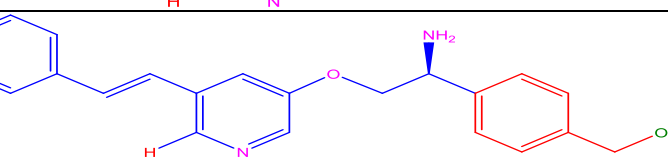
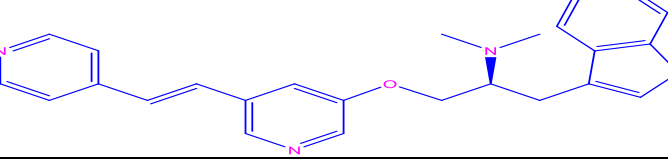
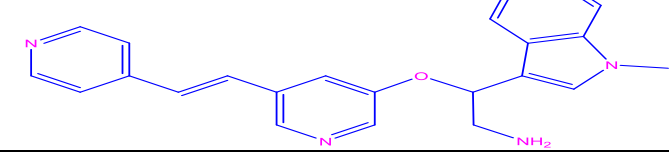


Figure III.8 : Schéma de montage du modèle 3D-QSAR.

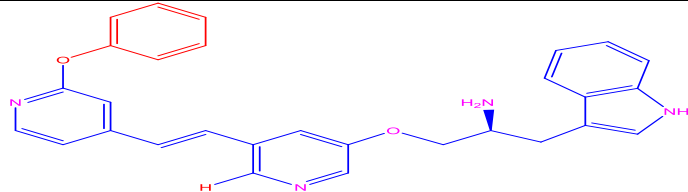
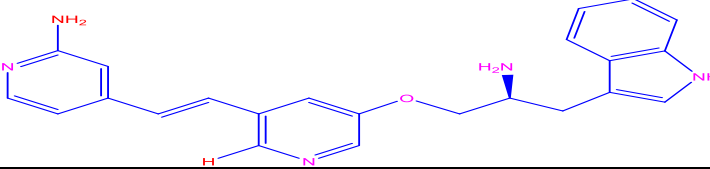
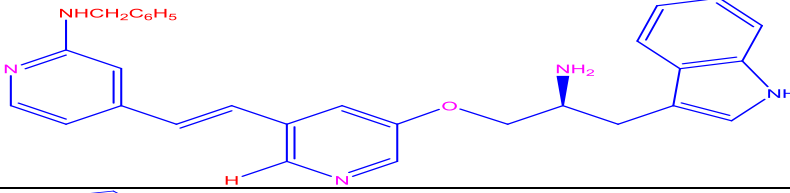
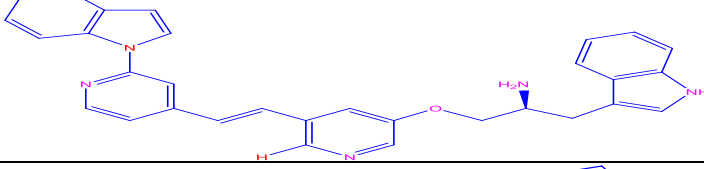
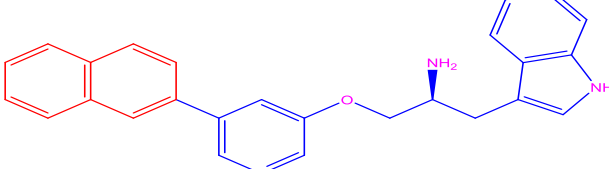
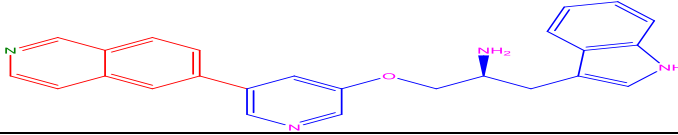
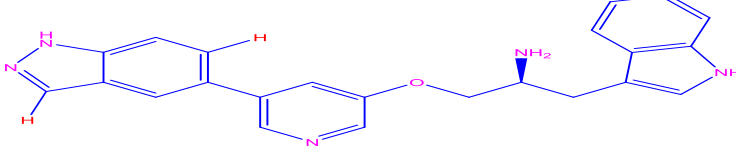
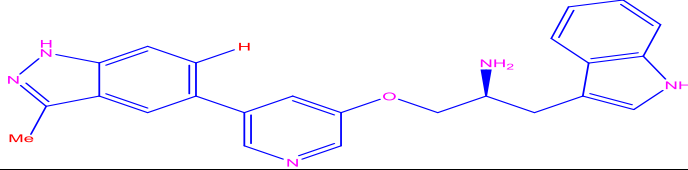
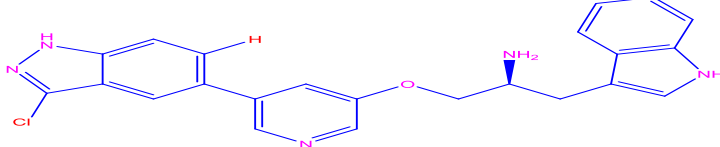
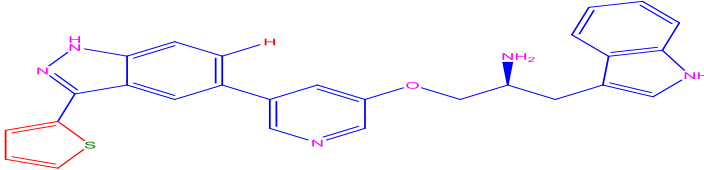
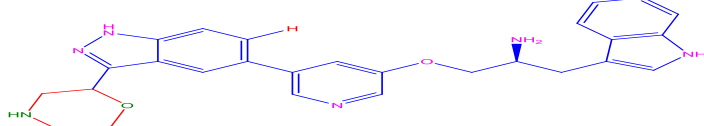
## III.3.1.1 Base de données

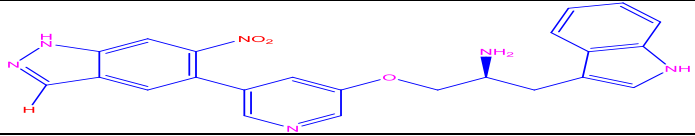
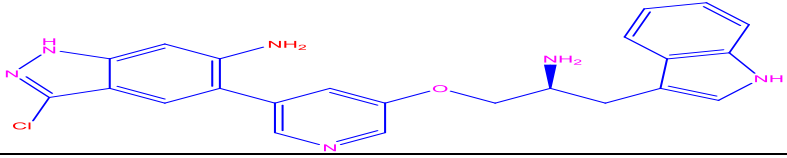
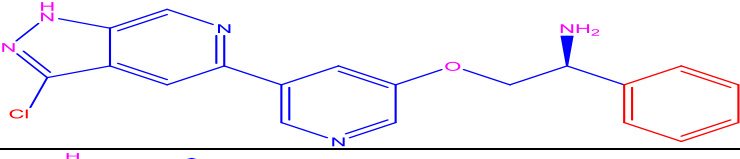
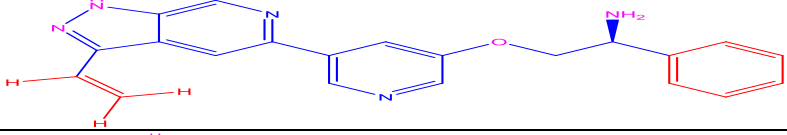
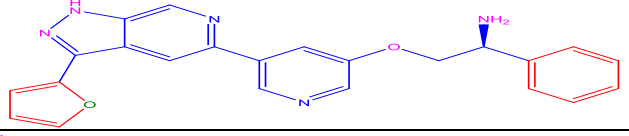
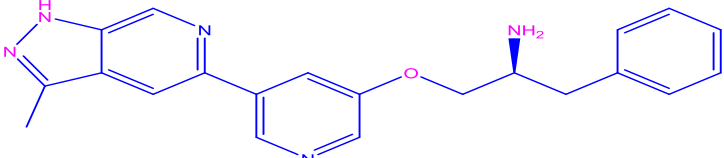
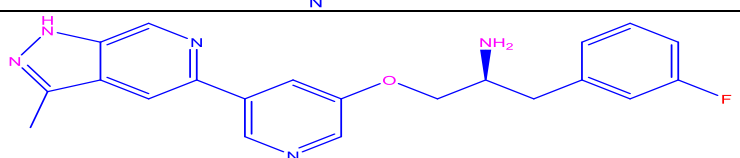
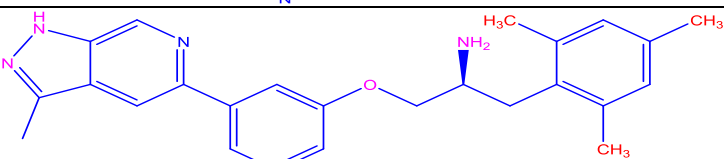
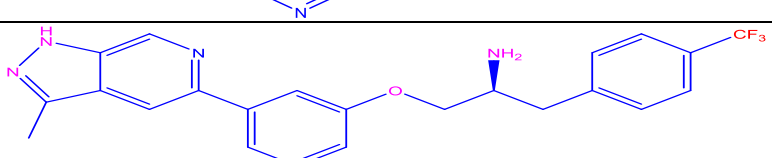
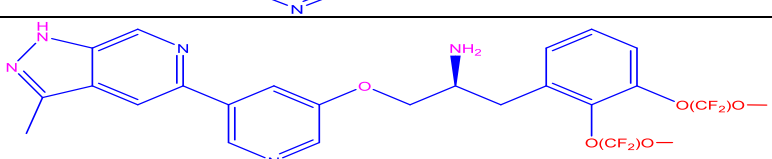
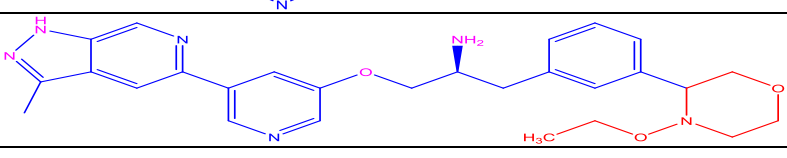
Dans la présente étude, un ensemble de données de 33 composés des dérivés de pipéridine a été choisi à partir de la littérature avec leurs activités inhibitrices in vitro [11]. L'activité biologique IC<sub>50</sub> ont été converties en pIC<sub>50</sub> ( $pIC_{50} = -\log(IC_{50})$ ). L'ensemble de données a été utilisé pour générer le modèle 3D-QSAR.

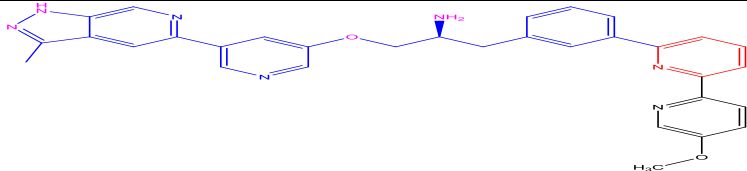
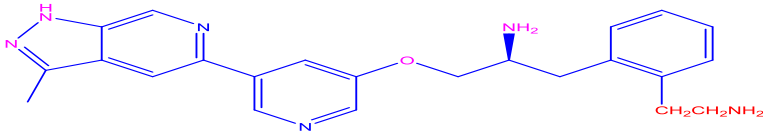
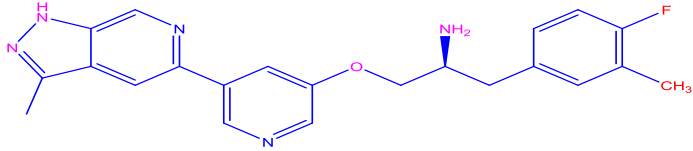
**Tableau III.1 :** Structure chimique des molécules étudiées et leur activité expérimentale.

Composé	Structure	pIC <sub>50</sub>
1		4.830
2		4.710
3		6.160
4		6,560
5		5.100
6		5.390
7		5.960
8		6.120



9		5.190
10		6.920
11		6.830
12		5.480
13		5.950
14		6.480
15		8.820
16		9.800
17		9.000
18		8.890
19		7.740

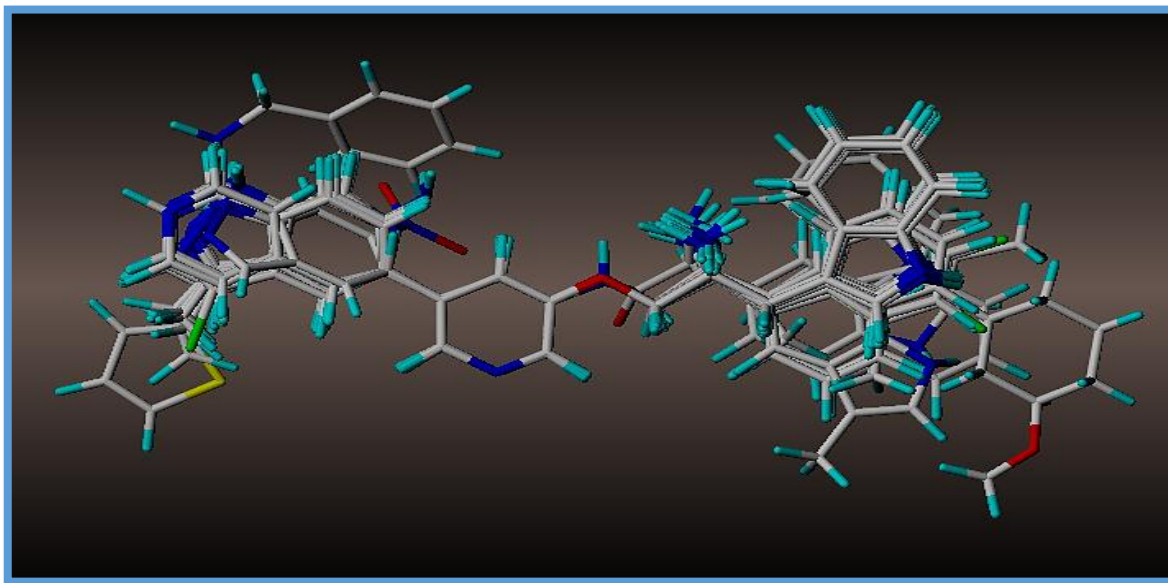
20		6.020
21		8.150
22		7.230
23		7.890
24		8.210
25		7.850
26		8.080
27		7.410
28		7.740
29		7.850
30		6.120

31		8.170
32		7.330
33		6.680

### III.3.1.2 Minimisation et Alignement

Les molécules utilisées dans ce travail sont des dérivés des pipéridine [11]. Leurs structures sont représentées dans le tableau III.1, qui ont été dessinées à l'aide de logiciel ChemDraw ultra (20.0), et convertit à l'aide le programme Avogadro [7]. Les molécules ainsi obtenues sont enregistrées au format mol2. Ensuite, ont été optimisés dans le logiciel SYBYL X-2.0. a minimisation de géométrie des molécules de la série de 33 dérivés de pipéridine en utilisant le champ Tripos avec l'algorithme de gradient de Powell (0.01 kcal / mol). Les charges atomiques partielles ont été calculées à l'aide de la méthode Gasteiger Huckel.

L'alignement moléculaire est une étape essentielle dans le développement d'un modèle CoMFA (Comparative Molecular Field Analysis). Cela permet de superposer les molécules de la série alignée et de les positionner par rapport à un squelette commun. Le composé 16 a été sélectionné pour visualiser les cartes de contour en raison de son activité la plus élevée. Les structures superposées de l'ensemble de données alignés sont illustrés dans la **Figure III.9**.



**Figure III.9 :** Alignement des dérivés de pipéridine.

### III.3.1.3 Analyse de CoMFA

Les molécules alignées ont été placées dans une boîte 3D avec un espacement de grille de 2Å. Ensuite, les champs stérique et électrostatiques ont été calculés à chaque point de la grille avec le champ de force Tripos en utilisant une sonde à atome de carbone avec  $sp^3$  hybridation ( $C_{sp^3}$ ) avec un rayon de Van Der Waal 1.52 et la charge nette a été utilisée comme sonde.

### III.3.1.4 Construction et validation de modèle 3D-QSAR

#### ▪ Méthode statistique : moindres carrés partiels PLS

La méthode statistique des moindres carrés partiels PLS est utilisée pour simplifier les données de ce modèle QSAR, elle très utile dans les cas où le nombre de descripteurs est supérieur au nombre d'échantillons (composés).

#### ▪ Validation du modèle 3D-QSAR

L'analyse de modèle 3D-QSAR dépend de paramètres statistiques, comme le coefficient de corrélation à validation croisée ( $Q^2$ ), le coefficient de corrélation non croisée ( $R^2$ ), l'ONC était le nombre de composants, l'erreur standard d'estimation (SEE) et le test de Fisher (F), sont généralement utilisées pour évaluation interne d'un modèle. Le modèle favorable devrait ont des valeurs élevées de  $Q^2$ ,  $R^2$  et F et une faible valeur de SEE [12].

### III.3.2 Docking Moléculaire

Le docking moléculaire est une méthode utilisée pour prédire la conformation la plus favorable entre dérivé de pipéridine et la protéine kinase B (PKB).

Notre travail de docking moléculaire est résumé dans le schéma suivant :

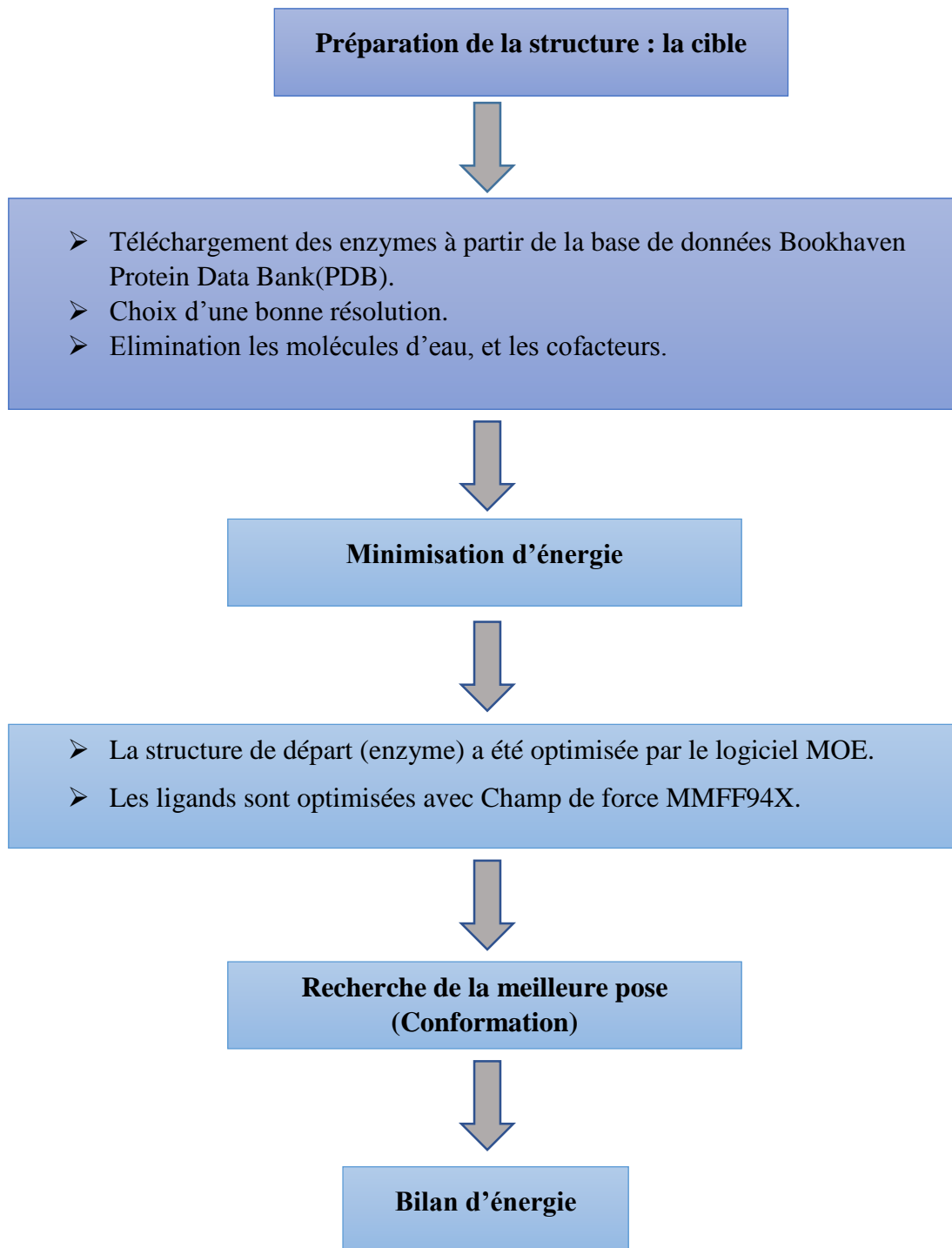


Figure III.10 : Protocole générale de calcul.

### III.3.2.1 Préparation d'enzyme

Le téléchargement de l'enzyme tyrosine kinase B a été effectué à partir de la base de données " Protéine Data Bank » ([www.rcsb.org/pdb](http://www.rcsb.org/pdb)) (code d'accès : 4EJN). La PDB contient plusieurs milliers de structures protéiques obtenues soit par cristallographie (rayon X), soit par RMN.

La structure tridimensionnelle de la protéine kinase B (PKB) a été obtenue par diffraction aux rayons X à haute résolution (2.19Å) Structure cristalline de la forme auto inhibée de l'AKT1 dans un complexe avec N- (4-(5-(3-acétamidophényl)-2-(2-aminopyridin-3-yl)-3H-imidazo [4,5-b] pyridin-3-yl) benzyl)-3 fluorobenzamide. On a éliminé les molécules d'eau et les cofacteurs pour obtenir un modèle simple de l'enzyme. On a éliminé les molécules d'eau et les cofacteurs et puis nous avons optimisé le récepteur à l'aide de MOE avec un champ de force MMFF94X et nous avons minimisé son énergie de manière à avoir la meilleure conformation pour obtenir un modèle simple de l'enzyme (**figure III.11**).



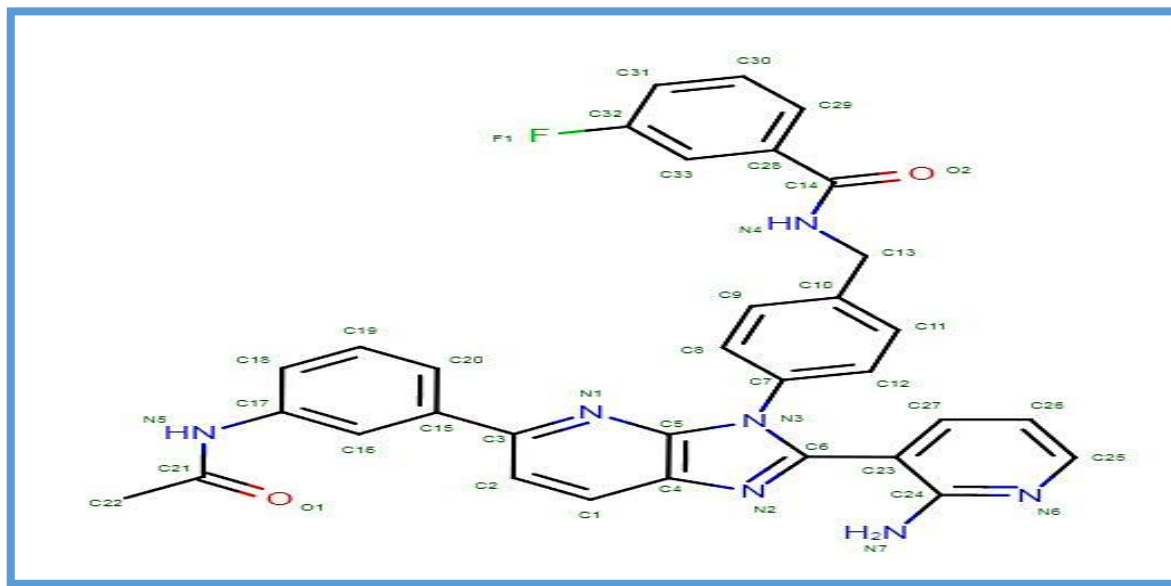
**Figure III.11** : La structure 3D de récepteur PKB (ID : 4EJN) simplifié.

### III.3.2.2 Préparation des ligands

L'optimisation de la géométrie des ligands (les dérivé de pipéridine) (voir le **tableau III.1**) a été effectuée à l'aide du champ de forces (MMFF94X) implanté dans le logiciel MOE, version professionnelle pour détermine la conformation la plus stable.

Dans notre travail on s'est basé sur 33 ligands qui sont capable de faire des interactions avec le récepteur PKB et par la suite forme des complexes stables. La structure chimique du ligand

co-cristallisé de code (0R4) qui est complexés naturellement avec la protéine « 4EJN » est donnée dans la figure (figure III.12).



**Figure III.12** : Structure chimique de ligand de référence (Lref) 0R4.

### III.3.2.3 Détection des cavités

Les enzymes sont constituées de plusieurs sites actifs. Le logiciel MOE nous a permis d'identifier et présenter les résidus qui forment le site actif en utilisant le module « Site Finder » qui comprend un outil pour la détection de la cavité enzymatique, ainsi que le site le Plus favorable. On donne les propriétés de première cavité détectée par MOE dans le **tableau III.2**. Nous avons choisi la cavité 1 Le site le plus favorable pour faire notre calcul de docking car :

1. Le ligand qui Co-cristallisé de 4EJN.
2. Un volume important par rapport autres cavités.
3. Les mêmes résidus de site actif de la littérature.

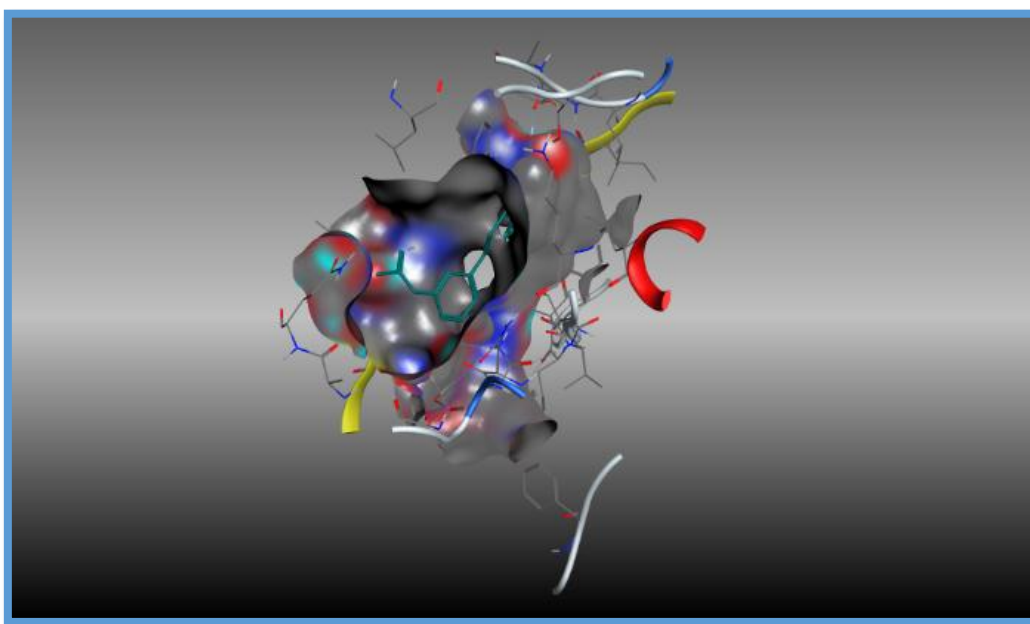
**Tableau III.2** : Différentes propriétés de cavité 1 détectée par MOE de 4EJN.

Cavité	Taille <sup>a</sup>	PLB <sup>b</sup>	Hyd <sup>c</sup>	côte <sup>d</sup>	Résidus
1	472	4.49	118	207	LYS14 GLU17 TYR18 ARG25 PHE27 THR34 PHE35 ILE36 GLY37 TYR38 ALA50 PRO51 LEU52 ASN53 ASN54 PHE55 SER56 VAL57 ALA58 GLN59 CYS60 CYS77 LEU78 GLN79 TRP80 THR81 THR82 VAL83 ILE84 GLU85

					ARG86 PHE88 LYS158 GLY159 THR160 PHE161
					LYS179 LEU202 GLN203 ASN204 SER205
					LEU210 THR211 ALA212 PHE225 LEU264
					LYS268 VAL270 VAL271 TYR272 ARG273
					ASP274 LEU275 LYS276 GLU278 ASN279
					ILE290 THR291 ASP292 PHE293 GLY294
					LEU295 CYS296 LYS297 GLU298 ILE300
					LYS301 PHE309 CYS310 GLY311 THR312
					TYR315 LEU316 ALA317 VAL320 ASP323
					ASN324 ASP325 TYR326 GLY327 VAL330
					ASP331 TRP333 GLY334

**a** : le nombre de sphères alpha comprenant le site, **b** : le score de Propension pour le ligand pour les résidus de contact dans le récepteur, **c** : le nombre d'atomes de contact hydrophobes dans le récepteur, **d** : le nombre d'atomes de contact de la chaîne latérale dans le récepteur

[13].



**Figure III.13** : Cavité 1 d'enzyme de PKB (ID : 4EJN).

### III.3.3 Méthodes d'évaluation *in silico* des propriétés ADME/Toxicité

Les propriétés d'absorption, de distribution, de métabolisme, d'excrétion et toxicité (ADMET) des candidats médicaments ou des produits chimiques environnementaux jouent un



rôle clé dans la découverte de médicaments et l'évaluation des risques environnementaux. Pour être efficace en tant que médicament, une molécule efficace doit atteindre sa cible dans le corps à une concentration suffisante et rester dans le corps sous une forme biologiquement active suffisamment longtemps pour que l'événement biologique prévu se produise. Le développement de médicaments implique l'évaluation de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion (ADME) de plus en plus tôt dans le processus de découverte, et à ce stade, de nombreux composés sont à l'étude mais l'accès aux échantillons physiques est limité.

### III.3.3.1 Prédiction des propriétés pharmacocinétiques

#### III.3.3.1.1 Prédiction de l'absorption *in silico*

##### ➤ Absorption gastro-intestinale(GI)

C'est la capacité d'un composé à traverser la barrière gastro-intestinale dans la circulation sanguine. Il est fondamentalement caractérisé par l'un des trois mécanismes, y compris la diffusion facilitée, la diffusion passive et le transport actif.

##### ➤ HIA (humain intestinal absorption)

L'intestin représente le principal site d'absorption pour les médicaments administrés par voie orale. Donc la prédiction de ce paramètre reflète la prédiction de la proportion du médicament absorbé par l'intestin grêle. C'est un élément qui conditionne l'efficacité du médicament en influençant la biodisponibilité.

##### ➤ P-gp inhibiteur

La glycoprotéine P, également connue sous le nom de MDR1 ou 2 ABCB1, est une protéine membranaire de la superfamille des transporteurs de la cassette de liaison à ATP (ABC). C'est probablement le transporteur d'efflux le plus promiscue, car il reconnaît un certain nombre de médicaments structurellement différents, notamment beaucoup d'entre eux sont également des substrats du CYP3A4.

##### ➤ P-gp substrat

La modulation du transport médié par la glycoprotéine P a des implications pharmacocinétiques importantes pour les substrats de la p-gp qui peuvent être exploitées pour des avantages thérapeutiques spécifiques ou entraîner des contre-indications.

#### III.3.3.1.2 Prédiction de la distribution *in silico*

##### ➤ Penetration BBB (blood-brain barrier)

C'est l'une des barrières les plus sélectives qui sépare le sang circulant du système nerveux central. Les médicaments qui agissent dans le SNC doivent traverser la barrière hématoencéphalique (BHE) pour atteindre leur cible biologique. L'avantage de prédire les médicaments perméables de BBB est d'identifier les substances toxiques pour le cerveau et connaître les drogues ayant une cible au niveau central.

➤ **FU (fraction un bond ou fraction non liée)**

Dans le plasma, les médicaments existent en équilibre entre une forme liée et non liée aux protéines plasmatiques. L'efficacité d'un médicament peut être affectée par le degré auquel il est lié aux protéines plasmatiques, car plus il est lié moins il traverse les membranes cellulaires et moins il atteint la cible biologique.

### III.3.3.1.3 Prédiction de métabolisme in silico

Parmi les paramètres de prédiction de métabolisme sont : les inhibiteurs et les substrats des cytochromes P450 :

➤ **Inhibiteurs des cytochromes P450**

Le P450 est une enzyme de détoxification dans le corps, il peut inhiber plusieurs médicaments comme il peut activer d'autres. Le cytochrome P450 joue un rôle dans l'oxydation des médicaments pour faciliter leur excrétion. La connaissance des médicaments inhibés par ces iso-enzymes est importante. Ces derniers sont divisés en deux catégories : iso-enzymes de la phase I (réactions oxydatives) et de la phase II (réactions de conjugaisons). La famille du cytochrome P450 humain (enzymes de phase I) contient 57 iso-enzymes dont les principales : 1A2, 3A4, 2C9, 2C19 et 2D6. Le siège principal des cytochromes responsables des réactions de phase I est le foie [13].

### III.3.3.2 Propriétés physicochimique

Les propriétés physico-chimiques telles que la solubilité et la lipophile jouent un rôle majeur dans la progression d'un médicament vers un candidat médicament réussi, ces calculs ont été effectués en utilisant le site SwissADME. Les paramètres considérés pour mesurer le score sont la lipophile ( $0,7 < X \text{ Log } p < 5$ ), le poids moléculaire (MW) ( $150 < MW < 500$  g/mol), accepteurs de liaisons  $H \leq 5$  et donneurs de liaisons  $H \leq 5$ , surface polaire ( $20 < \text{TPSA} < 130$ ), solubilité ( $0 < \log S < -6$ ) saturation ( $0,25 < \text{Fraction Csp3} < 1$ ) et flexibilité ( $0 < \text{des liaisons rotatives} < 9$ ) [14].

### III.3.3.3 Prédiction des propriétés toxicologiques

#### III.3.3.3.1 Bloqueurs HERG

HERG (Le gène humain lié à l'éther-a-go-go) est un gène qui code pour un canal cardiaque de potassium voltage-dépendant, si ce canal est bloqué il y aura par conséquent un syndrome du QT long, des arythmies et une torsade de pointe (TdP), qui entraînent des palpitations, des évanouissements ou même une mort. Ce paramètre était une des causes principales de retrait des médicaments du marché ou restriction de leur usage.

#### III.3.3.3.2 Toxicité AMES (effet mutagène)

Test utilisé pour évaluer le potentiel mutagène de la molécule qui peut être responsable d'un effet cancérigène plus tard en utilisant des bactéries.

#### III.3.3.3.3 Cancérogénicité

L'un des effets les plus recherchés lors du développement des médicaments en raison des effets graves sur la santé voir même mortels sur les patients. Le mécanisme cancérigène des produits chimiques peut être dû à leur capacité à endommager le génome ou à perturber les processus métaboliques cellulaires. Une fois la molécule a prouvé son pouvoir cancérigène, elle sera immédiatement retirée du marché [15].

## Références

- [1] Ben Sghier Fatima Zahra, Aid Aicha. « Conception de nouvelles molécules à activité anti-oxydante par des études 3D QSAR ». Mémoire de master. Université Mohamed kheider Biskra. (2020).
- [2] Ghardaoui Meriem, Merrad Chadia. « Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de la monoamine oxydase B pour le traitement de la maladie de Parkinson ». Université des Frères Mentouri Constantine 1, (2017).
- [3] Chen, Calvin Yu-Chian. « TCM Database@ Taiwan: the world's largest traditional Chinese medicine database for drug screening in silico ». Palos one 6.1 (2011): e15939.
- [4] <https://chemweb.ir/downloads/sybyl-x-suite/> [cité 29 mars 2023].
- [5] SOUFI Wassila. Contribution à la modélisation des interactions dans les biomolécules. Diss. Université de Tlemcen-Abou Bekr Belkaid. (2017).
- [6] <https://chemweb.ir/downloads/sybyl-x-suite/> [cité 29 mars 2023].
- [7] <http://construire-et-visualiser-des-molecules-en-3d-avecavogadro.html> [cité 29 mars 2023].
- [8] Chikhi, Soumia Teniou, et al. "Highlighting of a New Flavonol Derivatives as a Potent Antihypertensive Compound using Molecular Docking."(2013).
- [9] Delano, Warren L. "Pymol: An open-source molecular graphics tool." CCP4 Newel. Protein Crystallography 40.1 (2002): 82-92.
- [10] Yang, Hongbin, et al. "admetSAR 2.0: web-service for prediction and optimization of chemical ADMET properties." Bioinformatics 35.6 (2019): 1067-1069.
- [11] Dong, Xiaowu, et al. "QSAR study of Akt/protein kinase B (PKB) inhibitors using support vector machine." European Journal of medicinal chemistry 44.10 (2009): 4090-4097.
- [12] Lodhi, M. Arif, et al. "3D-QSAR CoMFA studies on bis-coumarine analogues as urease inhibitors: A strategic design in anti-urease agents." Bioorganic & medicinal chemistry 16.6 (2008): 3456-3461.
- [13] Pires, Douglas EV, Tom L. Blundell, and David B. Ascher. "PkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures." Journal of medicinal chemistry 58.9 (2015): 4066-4072.

[14] Khamouli. S, Belaidi. S, Ouassaf. M, et al, Multi-combined 3D QSAR, docking molecular and ADMET prediction of 5-azaindazole derivatives as LRRK2 tyrosine kinase inhibitors. Journal of Bimolecular Structure and Dynamics, p.1-14, (2020).

[15] Dong, Jie, et al. "ADMETlab: a platform for systematic ADMET evaluation based on comprehensively collected ADMET database." Journal of cheminformatics 10 (2018) : 1-11.

# Chapitre IV

## Résultats et discussion

---

« Que la stratégie soit belle est un fait mais n'oubliez pas de regarder le résultat »

Winston Churchill

---

## IV.1 3D-QSAR (CoMFA)

### IV.3.1 Validation interne de modèle QSAR (CoMFA)

L'analyse (PLS) est utilisée pour modéliser la relation structure-activité. Cette technique mathématique minimise la différence entre les valeurs réelles et prévues.

Les résultats de QSAR montrent le meilleur coefficient de régression de ( $R^2 = 0.9260 > 0.6$ ), nous permis d'indiquer fermement la corrélation entre les différents descripteurs utilisés et l'activité biologique dans (PIC50), la valeur de test de ficher F (62.144) est élevé indique un modèle de régression statistiquement significatif et erreur standard d'estimation est faible  $SEE = 0.403$ , le nombre optimal de composantes principales ONC (4).

Les contributions des champs stérique et électrostatique étaient de 0,433 et 0,567, respectivement. Le modèle a été validé par un bon coefficient de corrélation pour l'ensemble de test ( $Q^2 = 0,688 > 0.5$ ). Cela indique le meilleur modèle de PLS.

**Tableau IV.1 :** Paramètres statistiques (PLS) de modèle CoMFA.

Statistique	CoMFA
$Q^2$	0.688
$R^2$	0.926
SEE	0.403716
F	62.144
ONC	4
Champ stérique	0.433
Champ électrostatique	0.567

**Tableau IV.2 :** Activités expérimentales et prédites de l'ensemble de données.

No. Compose	PIC50 <sub>exp</sub>	PIC50 <sub>préd</sub>	Residuals	QSAR <sub>Set</sub>
1	4.830	4.620	0.210	training
2	4.710	4.988	-0.278	training
3	6.160	5.670	0.490	training
4	5.100	4.856	0.244	training
5	5.390	5.498	-0.108	Test

6	4.960	4.964	-0.004	training
7	6.120	6.654	-0.534	training
8	5.190	5.324	-0.134	Test
9	6.920	6.381	0.539	training
10	6.830	6.199	0.631	training
11	5.480	5.602	-0.122	Test
12	6.560	6.480	0.080	training
13	5.490	5.425	0.065	Test
14	5.950	6.038	-0.088	training
15	6.670	6.346	0.324	training
16	6.480	7.035	-0.555	training
17	8.820	8.772	0.050	training
18	9.800	8.722	1.078	training
19	9.000	9.075	-0.075	Test
20	8.890	8.962	-0.072	training
21	7.740	7.563	0.177	Test
22	6.020	5.875	0.145	training
23	8.150	8.365	-0.215	training
24	7.230	7.288	-0.058	training
25	7.890	8.019	-0.129	training
26	8.210	8.346	-0.136	Test
27	7.850	7.953	-0.103	training
28	8.080	7.819	0.261	training
29	7.410	7.137	0.273	training
30	8.170	8.155	0.015	training
31	7.330	7.538	-0.208	Test
32	8.220	7.701	0.519	training
33	6.680	7.274	-0.594	training

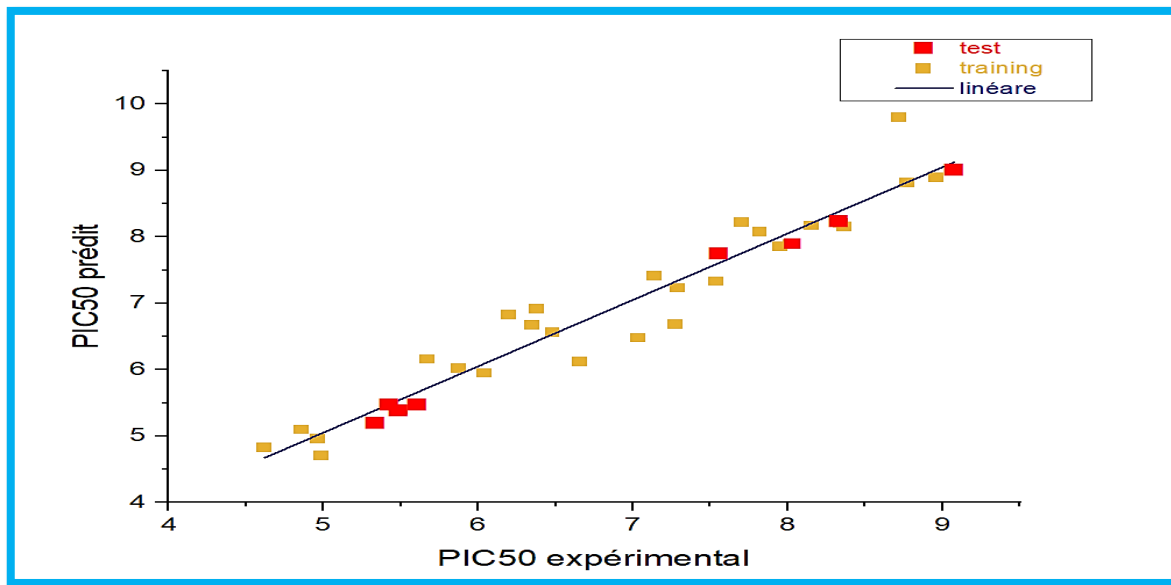
La **Figure IV.1** ci-dessous montre la courbe de corrélation obtenue par PLS entre les valeurs prédites par rapport aux les valeurs expérimentales de l'activité inhibitrice PIC50 des pipéridines. La courbe obtenue pour le modèle présente un coefficient de corrélation  $R^2$  (0.926) de valeur significative. Il indique que ce modèle, peut être appliqué avec succès pour prédire



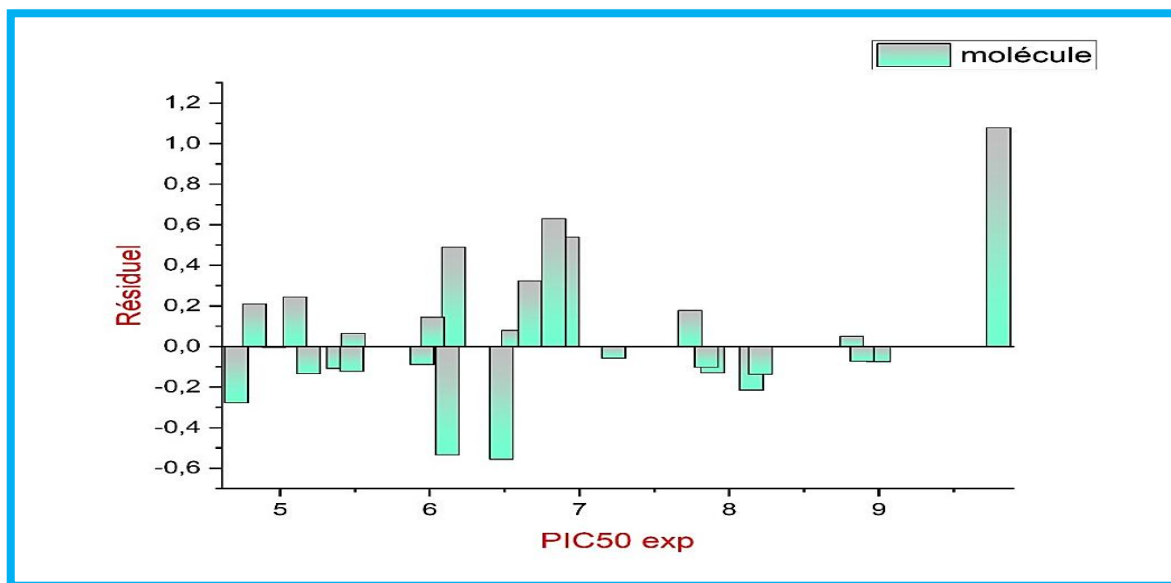
l'activité

anticancéreux.

Les valeurs résiduelles de l'activité biologique (PIC50) ont été tracées en fonction des valeurs expérimentales (**Figure IV.2**). La répartition des résidus dans les deux côtés de l'axe des abscisses indique l'absence de L'erreur systématique. Il indique que ce modèle peut être appliqué avec succès pour prédire l'activité biologique anticancéreux pour des dérives de pipéridine utilisée dans le développement du modèle QSAR.



**Figure IV.1 :** Représentation graphique de corrélation entre les activités expérimentales et prédite des molécules étudiées.



**Figure IV.2 :** Représentation graphique de corrélation entre les activités expérimentales et résiduelles des molécules étudiées.

### IV.3.2 Validation externe de modèle QSAR (CoMFA)

**Tableau IV.3 :** Résultats de validation externe.

$R^2 = 1 - \frac{\sum(Y_{\text{exp}} - Y_{\text{préd}})^2}{\sum(Y_{\text{exp}} - \hat{Y}_{\text{exp}})^2} =$ <p style="text-align: center;"><b>0.9932 &gt; 0.6</b></p>	$r_m^2 = R^2 \times (1 - \sqrt{R^2 - R_0^2}) = 0.9772 > 0.5$
$R_0^2 = 1 - \frac{\sum(Y_{\text{exp}} - K \times Y_{\text{préd}})^2}{\sum(Y_{\text{exp}} - \hat{Y}_{\text{exp}})^2}$ <p style="text-align: center;">= 0.9929</p>	$\frac{R^2 - R_0^2}{R^2} = 0.003 \leq 1$
$R_0'^2 = 1 - \frac{\sum(Y_{\text{exp}} - K' \times Y_{\text{préd}})^2}{\sum(Y_{\text{exp}} - \hat{Y}_{\text{exp}})^2}$ <p style="text-align: center;">= 0.9931</p>	$\frac{R^2 - R_0'^2}{R^2} = 0.001 \leq 1$
$ R^2 - R_0^2  = 0.0003 < 0.3$	<b>K = 0.9946</b> <b>0.85 &lt; k &lt; 1.15</b>
$ R^2 - R_0'^2  = 0.0001 < 0.3$	<b>K' = 1.0053</b> <b>0.85 &lt; k' &lt; 1.15</b>

Selon le critère de Tropsha et ses collaborateurs, un modèle de QSAR possède une puissance prédictive acceptable.

### IV.3.3 Contours Maps

Ce champ est le plus riche en information. C'est celui qui contribue le plus à expliquer l'activité avec un poids relatif. Afin de mieux comprendre les relations structure-activité de notre série de composés nous allons analyser les graphes de contour SD\*Coefficient. Pour le champ stérique, nous allons visualiser le niveau 20 % qui correspond aux régions défavorables et le niveau 80 % qui correspond aux régions favorables. Pour les champs stérique et électrostatique, nous utilisons les niveaux 20 % et 80 %. Ces niveaux sont représentés avec différents codes de couleurs. Les cartes des contours stériques et électrostatiques de CoMFA dans la **Figure IV.3**

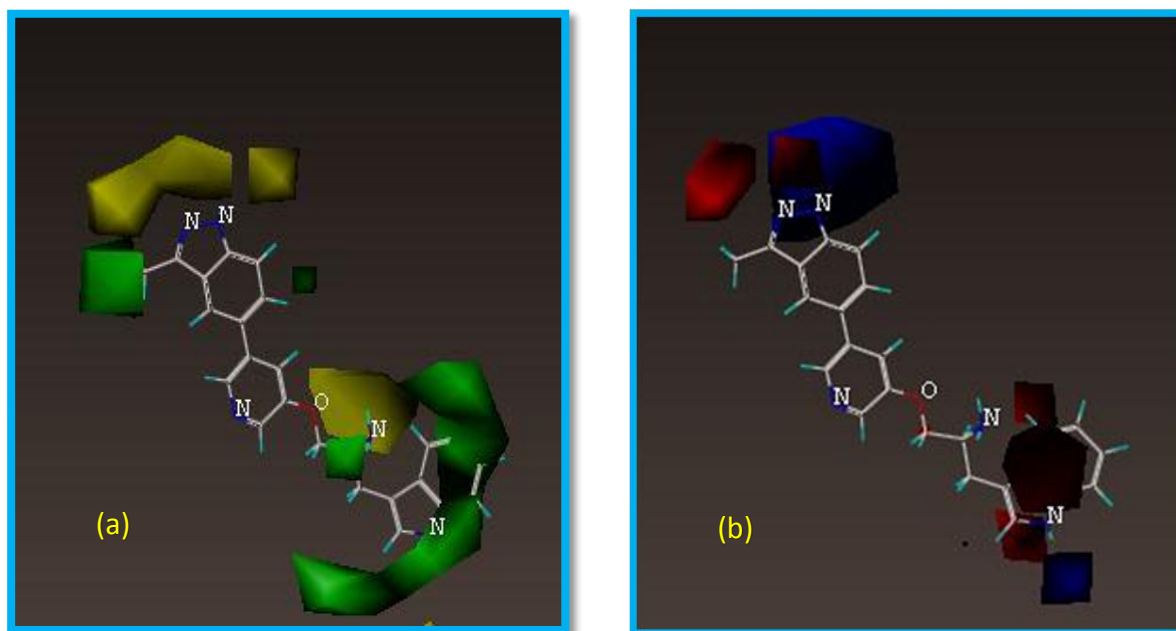
#### a. Le champ stérique

Dans le champ stérique, la présence de grand contour vert montre que l'existence d'un groupe volumineux peut améliorer l'activité inhibitrice et indique un stérique important dans

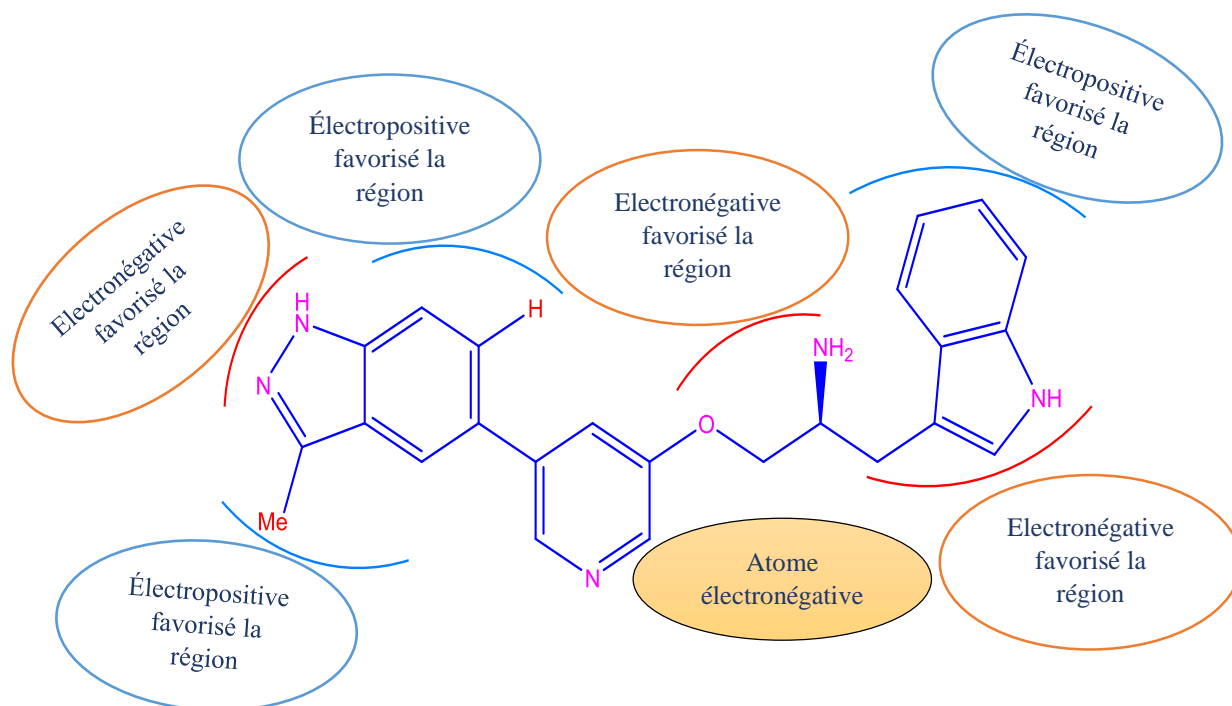
ces régions (régions qui favorisé l'encombrement) donc ces régions augmentent l'activité, par contre les régions jaunes sont défavorables à l'encombrement, exemple le composé 18 qui porte le plus long groupement (PIC50 = 9.80) et le composé 2 qui porte courte groupement (PIC50 = 4,710).

#### b. Le champ électrostatique :

Dans le champ électrostatique, Le contour bleu indique la zone où les groupes positifs sont nécessaires pour une activité élevée. Ceci indique qu'une charge plus positive est favorisée dans cette région comme phényle, méthyl tandis que la zone rouge correspond à une région favorable aux groupes négatifs comme l'oxygène, le groupement amine, atome azote alkyle sont bénéfiques dans cette région, par exemple l'activité de composé 20 (PIC50 = 8.890) et élavée par rapport le composé 12 (PIC50 = 6.560).



**Figure IV.3 :** Carte de contour des champs stérique (a) et électrostatique (b) de COMFA.



**Figure IV.4 :** Diagramme de relation structure –activité des pipéridines orientées vers l'activité anticancéreuse.

## IV.2 Docking moléculaire

### IV.2.1 Les interactions protéine – ligand

Nous avons utilisé la méthode de Docking à l'aide de logiciel MOE 2014. Il est basé sur un type de docking semi-flexible et généralement utilisé pour l'amarrage protéine ligand, le ligand étant considéré comme flexible et la chaîne principale de l'enzyme a été maintenue rigide, tandis que les chaînes latérales restent flexibles. Une fois que le complexe ligand- récepteur est formé, celui-ci va adapter la conformation la plus stable, c'est-à-dire avec le niveau énergétique le plus faible. Les résultats dans le tableau suivant :

**Tableau IV.4 :** Résultats de SCORE de docking moléculaire.

Ligands	S	RMSD	Ligands	S	RMSD
L1	-6.0566	2.5425	L18	-8.1347	2.3553
L2	-5.8488	1.7754	L19	-8.2287	2.8052
L3	-7.2906	2.0859	<b>L20</b>	<b>-9.2308</b>	<b>1.8745</b>
L4	-7.6838	1.5688	L21	-7.8759	1.1339
L5	-7.9709	2.8675	L22	-7.7596	3.7594
L6	-7.1038	2.3971	L23	-8.2263	2.0048
L7	-7.2566	2.9430	L24	-7.4215	1.5928
<b>L8</b>	<b>-8.5848</b>	<b>2.4668</b>	L25	-7.7798	2.8524
L9	-7.9760	1.5005	L26	-7.9715	2.1442
<b>L10</b>	<b>-9.1546</b>	<b>2.1960</b>	L27	-7.3767	3.3243

L11	-10.0201	2.2733	L28	-7.5177	2.3915
L12	-8.3909	2.1928	L29	-7.8014	1.5658
L13	-7.3730	1.8647	L30	-8.2099	2.0047
L14	-7.9392	2.6338	L31	-8.3997	1.9138
L15	-7.9169	1.5070	L32	-7.8566	1.8701
L16	-8.1471	1.2662	L33	-7.7643	3.0566
L17	-8.2721	1.6719	Lref	-7.9894	2.3915

Nous avons sélectionné quatre molécules L10, L11, L20 et L31 qui présentent l'énergie de score les plus bas à l'énergie de score de ligand de référence ceci montre que ces complexes sont plus stables. On peut classer selon l'ordre suivant : On peut classer selon l'ordre suivant : **L11 > L20 > L10 > L31 > Lref.**

- **Ligand de référence**

L'étude de l'interaction de (enzyme- ligand de référence) est importante pour faire la comparaisant avec des autres ligands Le tableau suivant représenté les différentes interactions entre les résidus du site actif et le ligand de référence 0R4. D'après Anne Imbert et col, Les interactions ayant des distances comprises entre 2.5 Å et 3.1 Å sont considérés comme fortes et celles comprise entre 3.1 Å et 3.55 Å sont supposées moyennes et quand leurs distances sont supérieures à 3.55 Å elles sont considérées faibles.

L'analyse visuelle montre que le ligand de référence forme trois interactions avec le site actif PKB (**Figure IV.5, Tableau IV.5**) : la première interaction de type H-donneur moyenne (interaction modérée de type ionique entre l'atome N5 de ligand de référence et OD1 du résidu ASP 292) avec une distance 3.18 Å et la deuxième de type H-accepteur moyenne (entre l'atome O2 de ligand de référence et l'azote (N) du résidu TRP 80) avec une distance 2.98 Å, le troisième de type pi-cation faible ( une liaison hydrogène modérée entre l'atome 6-ring de ligand de référence et NZ du résidu LYS 268) avec une distance 4.46 Å.

**Tableau IV.5 :** Le rapport d'interactions entre les résidus de site actif de PKB avec le Lréf (ID :0R4).

Ligand	Récepteur	Interaction	Distance	E (Kcal/mol)
N5	ASP 292	H-donor	3.18	-2.3
O2	TRP 80	H-acceptor	2.98	-3.6
6-ring	LYS 268	pi-cation	4.46	-1.0

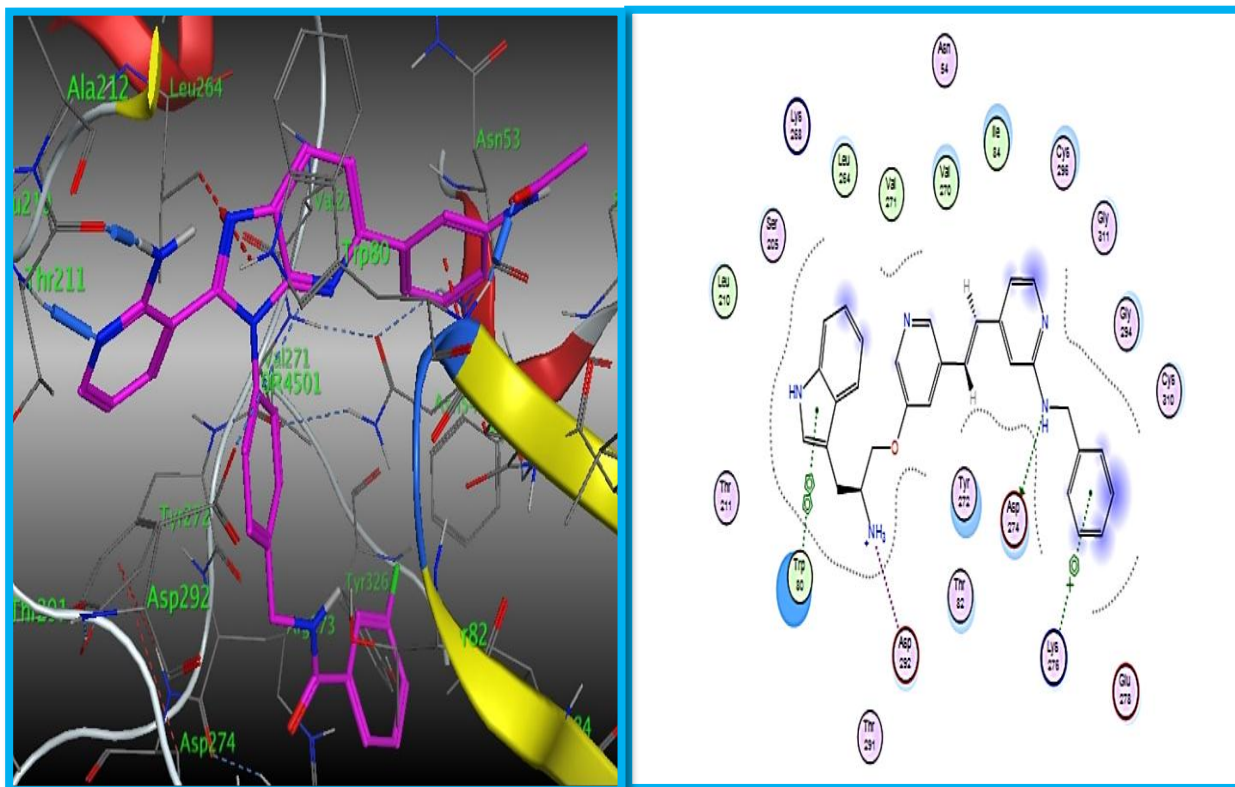


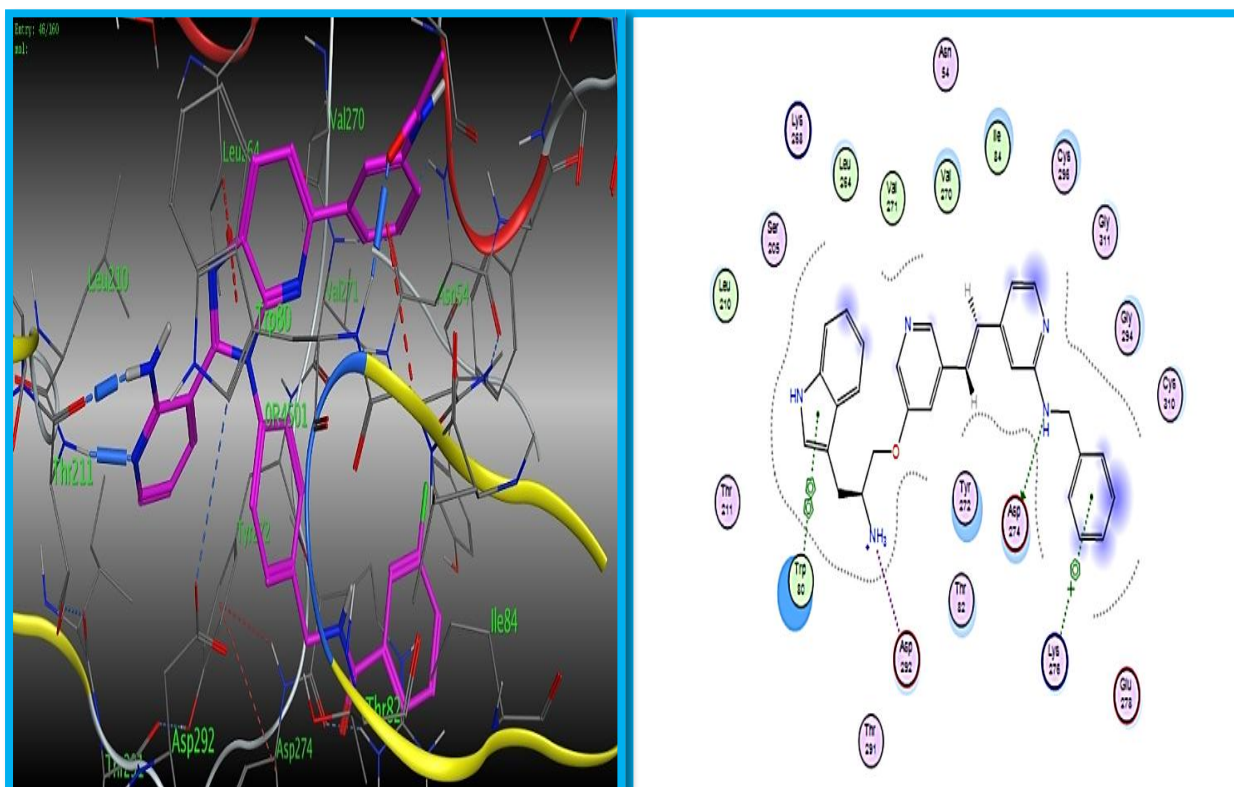
Figure IV.5 : Les interaction3D, 2D de ligand de référence avec les résidus de site actif PKB.

• Ligand 10 :

La figure IV.6 a révèle la présence quatre interactions entre ligand L10 et le site actif PKB : la première du type H-donneur fort (entre l'atome N51 de ligand 10 et OD2 du résidu ASP 274) avec une distance 3.08 Å et la deuxième interaction de type ionique (entre l'atome 6-ring de ligand 10 et OD1 du résidu ASP 292) avec une distance 3.75 Å, la troisième interactions de type pi-cation faible (entre l'atome 6-ring de ligand 10 et NZ du résidu LYS 276) avec une distance 3.52 Å, le dernière interaction de type pi-pi avec une distance 3.80 Å entre l'atome 5-ring de ce ligand et l'atome 5-ring du résidu TRP 80.

Tableau IV.6 : Le rapport d'interactions entre le ligand L10 et les résides de site actif de PKB.

Ligand	Récepteur	Interaction	Distance	E (Kcal/mol)
N51	ASP 274	H-donor	3.08	-2.2
N33	ASP 292	ionic	3.75	-1.1
6-ring	LYS 276	pi-cation	3.52	-1.0
5-ring	TRP 80	pi-pi	3.80	-0.0



**Figure IV.6 :** Les interactions 3D, 2D de ligand 10 avec les résidus de site actif de PKB (ID : 4EJN).

- **Ligand 11 :**

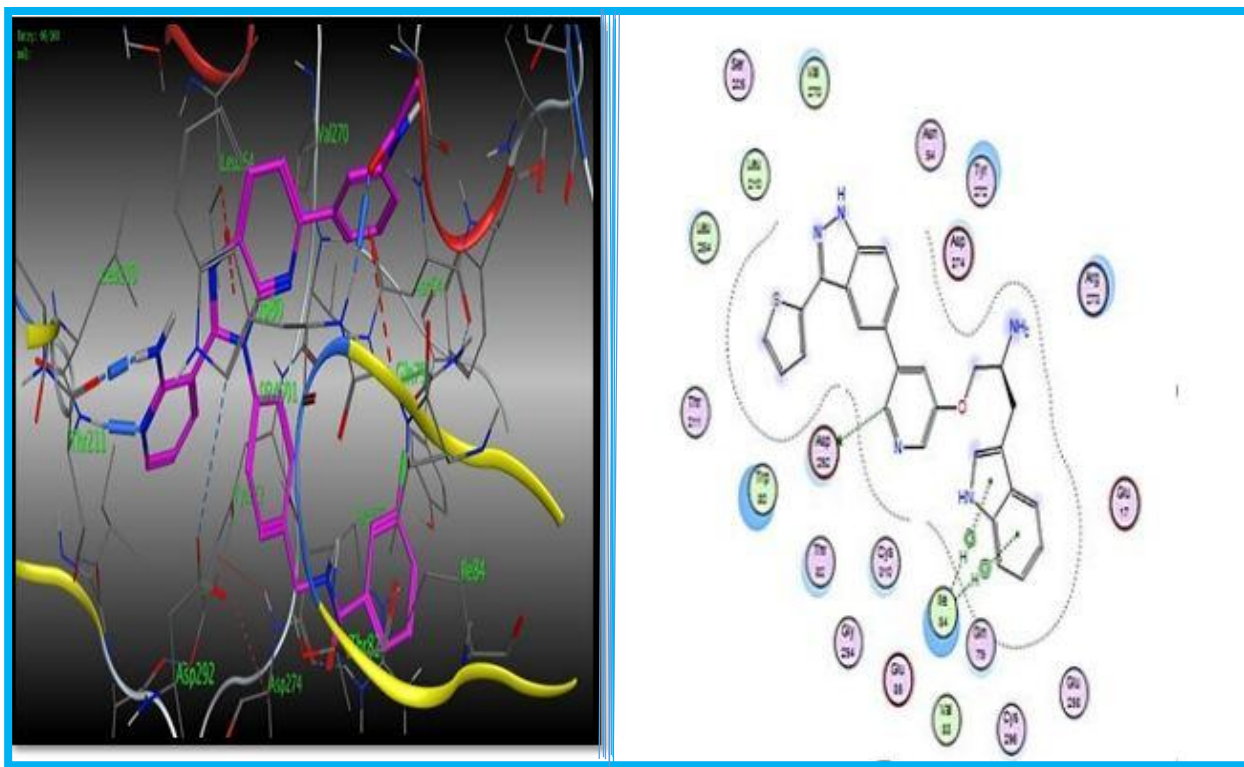
L'analyse visuelle de ligand 11 et les résidus de site actif de PKB indique la présence six interactions (**Tableau IV.7, Figure IV.7**) : la première, la deuxième, le troisième et le quatrième sont des types pi-H, la première type (entre l'atome 6-ring de ligand 11 et CG2 du résidu THR 82) avec une distance 4.25Å, la deuxième (entre l'atome 5-ring de ligand 11 et CG2 du résidu ILE 84) avec une distance 4.06 Å, le troisième ( entre l'atome 5-ring de ligand 11 et l'atome N du résidu GLU 85) avec une distance 4.61Å, la quatrième ( entre l'atome 6-ring de ce ligand et l'atome N du résidu GLU 85), le cinquième et le sixième sont des types pi-pi ( entre l'atome 6-ring de ce ligand et l'atome 5-ring du résidu THP 80) avec une distances 3.78Å et 3.74Å respectivement.

**Tableau IV.7 :** Le rapport d'interactions entre le ligand L11 et les résides de site actif de PKB.

Ligand	Récepteur	Interaction	Distance	E (Kcal/mol)
6-ring	THR 82	pi-H	4.25	-0.9
5-ring	ILE 84	pi-H	4.06	-1.2
5-ring	GLU 85	pi-H	4.61	-0.6



<b>6-ring</b>	GLU 85	pi-H	4.22	-1.0
<b>5-ring</b>	TRP 80	pi-pi	3.78	-0.0
<b>6-ring</b>	TRP 80	pi-pi	3.74	-0.0



**Figure IV.7 :** Les interactions 3D, 2D de ligand 11 avec les résidus de site actif de PKB (ID : 4EJN).

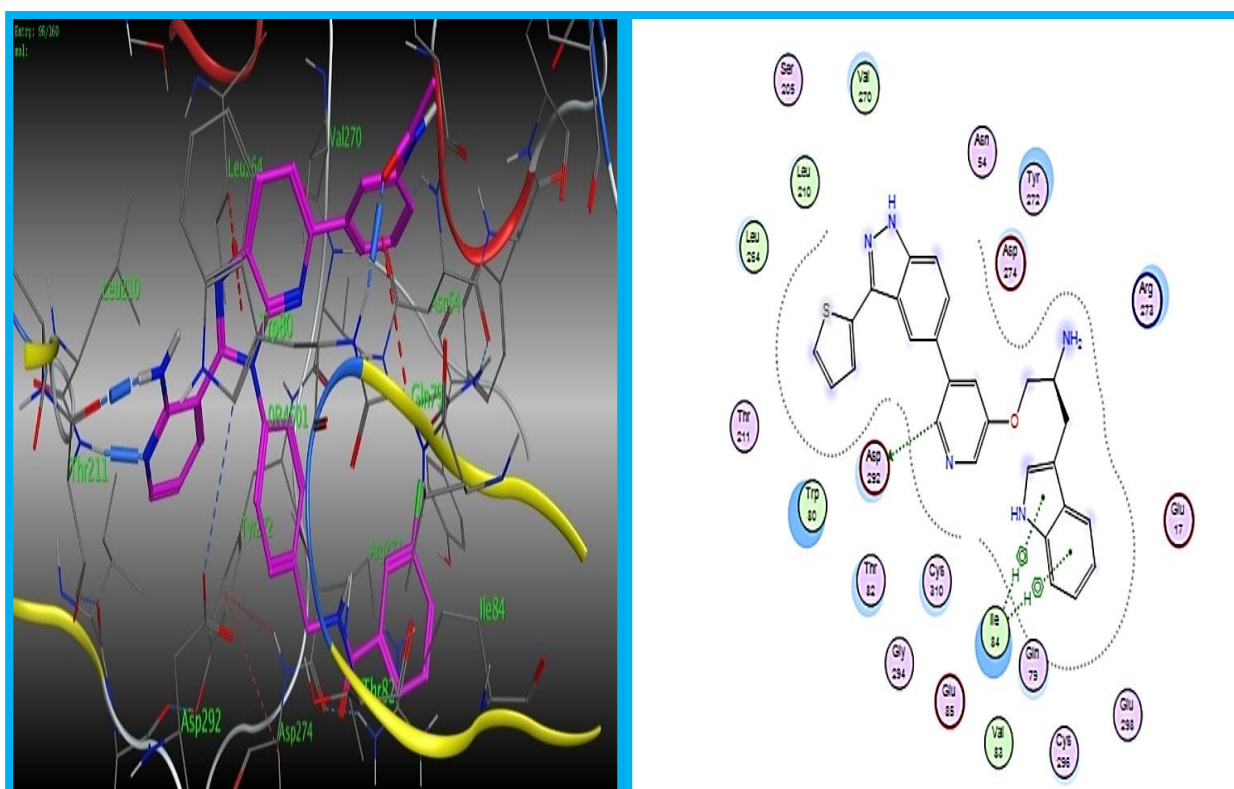
- **Ligand 20 :**

Dans le **tableau IV.8** et **figure IV.8** indique que le ligand 20 forme trois interactions : la première une fort liaison hydrogène de type H-donneur (entre l'atome C14 de ce ligand et OD1 du résidu ASP 292) avec une distance 3.40 Å, la deuxième type pi-H ( entre l'atome 5- ring de ligand 20 et CA du résidu ILE 84) avec une distance 4.93 Å, le troisième types sont des liaisons faibles de type pi-H (entre 5-ring de ce ligand et CA, CD1 du résidu ILE 84) avec une distance 3.93 Å.



**Tableau IV.8 :** Le rapport d'interactions entre le ligand L20 et les résides de site actif de PKB.

Ligand	Récepteur	Interaction	Distance	E (Kcal/mol)
C14	ASP 292	H-donor	3.40	-0.9
6-ring	ILE 84	pi-H	4.67	-0.6
5-ring	ILE 84	pi-H	3.93	-0.8



**Figure IV.8 :** Les interactions 3D, 2D de ligand 20 avec les résidus de site actif de PKB (ID : 4EJN).

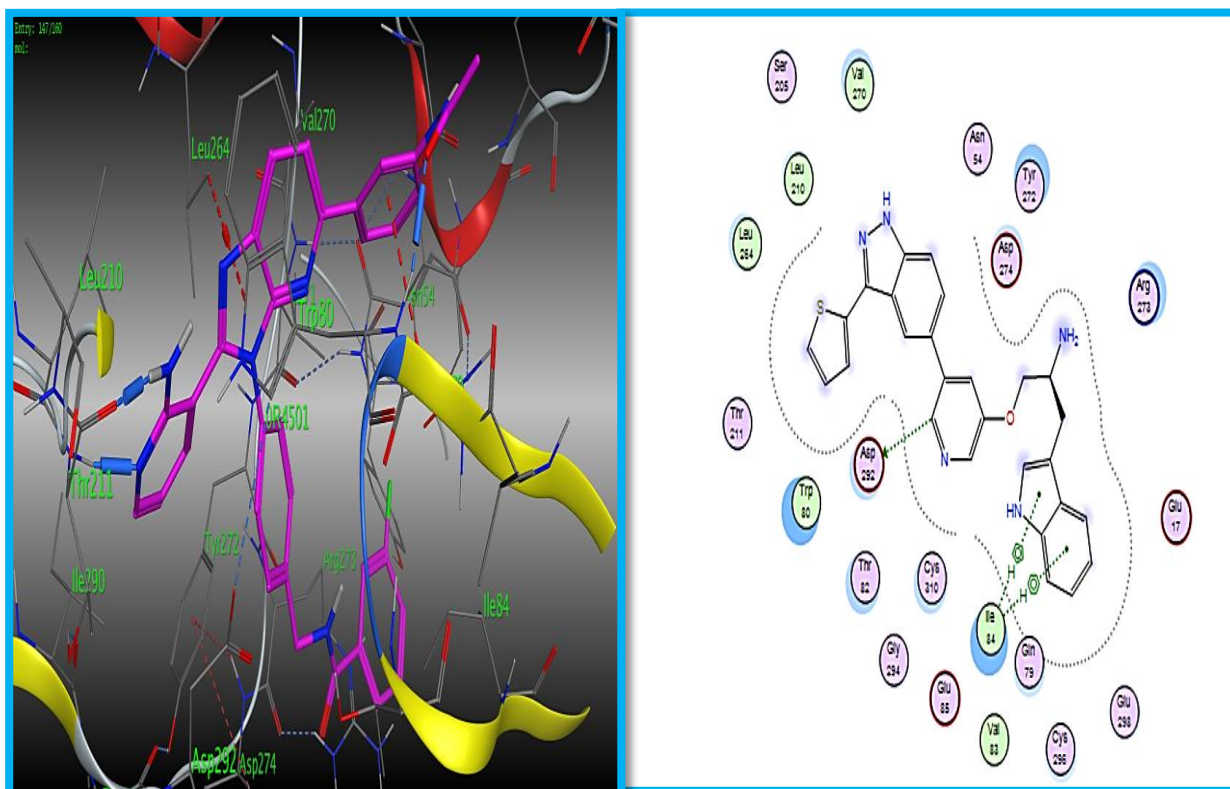
- **Ligand 31 :**

L'analyse visuelle montre que le ligand 31 forme 6 interactions avec le récepteur 4EN (tableau IV.9, figure IV.9), la première une forte liaison hydrogène de type H-donneur (entre l'atome 6-ring de ce ligand et OE1 du résidu GLN 79) avec une distance 3.15 Å, la deuxième type H-donneur forte (entre N51 de ce ligand et CD1 du résidu ASP 274) avec une distance 3.02 Å, la troisième une forte liaison hydrogène de type H-accepteur (entre l'atome 5-ring de ce ligand et l'atome N du résidu THR 211) avec une distance 3.12 Å, la quatrième de type H-accepteur entre l'atome 6-ring de ce ligand et ND2 du résidu ASN 54) avec une distance 3.25 Å, la cinquième de type ionique (entre l'atome 5-ring de ce ligand et OD1 du résidu ASP 274)

avec une distance 3.02 Å, le dernière de type ionique (entre l'atome 6-ring de ce ligand et OD2 du résidu ASP 274) avec une distance 3.64Å.

**Tableau IV.9 :** Le rapport d'interactions entre le ligand L31 et les résides de site actif de PKB.

Ligand	Récepteur	Interaction	Distance	E (Kcal/mol)
<b>6-ring</b>	GLN 79	H-donor	4.25	<b>-0.9</b>
<b>5-ring</b>	ASP 274	H-donor	4.06	<b>-1.2</b>
<b>5-ring</b>	THR 211	H-acceptor	4.61	<b>-0.6</b>
<b>6-ring</b>	ASN 54	H- acceptor	4.22	<b>-1.0</b>
<b>5-ring</b>	ASP 274	Ionic	3.78	<b>-0.0</b>
<b>6-ring</b>	ASP 274	Ionic	3.74	<b>-0.0</b>



**Figure IV.9 :** Les interactions 3D, 2D de ligand 31 avec les résidus de site actif de PKB (ID : 4EJN).

## IV.3 ADMET

### IV.3.1 Propriété physicochimique et Drug likeness

ADME est une dernière méthode a été proposé pour sélectionner les ligands respectant les différentes règles à savoir : Règle de Lipinski, Règle de Veber. Ces calculs ont été effectués en utilisant le lien suivant : <http://www.swissadme.ch/index.php>. Une étude de calcul de cinq composés sélectionnés qui ont une affinité la plus élevée avec les deux cibles a été réalisée pour évaluer les propriétés de l'ADME et les résultats obtenus sont rapportés dans les tableaux suivants :

**Tableau IV.10** : Propriétés physicochimiques des ligands L10, L11, L20, L31 et Lréf.

La règle de veber			La règle de Lipinski			
Compo	NROTb < 10	TPSA < 140 Å <sup>2</sup>	N HBA < 10	N HBD < 5	Log P < 5	MW (g/mol)
<b>L10</b>	6	76.82	4	2	3.10	370.45
<b>L11</b>	6	65.96	4	1	3.05	384.47
<b>L20</b>	9	88.85	4	3	4.03	475.5
<b>L31</b>	9	115.73	6	3	1.85	402.49
<b>Lréf</b>	10	127.82	6	3	4.32	571.60

**MW**: molecular weight;

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

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

**NROT**: Num. rotatable bonds;

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

**TPSA** : Topological polar surface

A travers de (**tableau IV.10**), on peut observer que les composés L10, L11, L20 et L31 respectent la règle de Lipinski et ainsi que les règles de Veber. Ces résultats indiquent que les ligands L10, L11, L20, L31 ont une bonne biodisponibilité. D'autre part, tous les composés ont une valeur de logP inférieure à 5, ce qui donne de très bons résultats et indique que ces composés sont facilement absorbés par l'organisme.

Le poids moléculaire des composés L10, L11, L20 et L31 ayant des valeurs inférieures à 500 g/mol, donc ils traversent facilement les membranes cellulaires, mais le Lréf possède un poids moléculaire supérieur à 500g/mol.

Tous les composés ont des valeurs de TPSA supérieure à  $140\text{Å}^2$ , ce qui montre la bonne prédiction de la biodisponibilité orale et le transport à travers les membranes. Les valeurs de nombre de liaisons rotatives des ligands L10, L11, L20, L31 sont inférieures à 10, donc ces composés sont capables de présenter une activité biologique sans avoir des problèmes d'absorption par voie orale, mais Lréf possède un nombre de liaison rotative égal 10.

### IV.3.2 Prédiction des propriétés pharmacocinétiques :

**Tableau IV.11** : Propriétés pharmacocinétique des composés L10, L11, L20, L31 et Lref.

Comp	Abs GI	BBB Perméant	P-gp substrat	CYP1A2 Inhibitor	CYP2C19 inhibiteur	CYP2C9 Inhibitor	CYP2D6 inhibiteur	CYP3A4 Inhibitor	Log Kp (cm /s)
<b>L10</b>	Haute	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	-6.36
<b>L11</b>	Haute	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	-6.48
<b>L20</b>	Haute	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	-5.62
<b>L31</b>	Haute	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Oui	-7.44
<b>Lréf</b>	Faible	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	-6.72

D'après les résultats ADME (**tableau IV.11**), tous les ligands sont moins pénétrants dans la peau sauf le ligand de référence. L'absorption de la molécule dans l'intestin s'explique par le paramètre gastro-intestinal (GI), elle est élevée ce qui signifie que les ligands L10, L11, L20, L31 sont fortement absorbés dans l'intestin HIA.

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

Pour le paramètre de la perméabilité BBB, les ligands L20, L31 et se sont révélés capables de traverser la barrière hémato-encéphalique et sont donc capables d'atteindre le système nerveux central (SNC), par contre, les autres ligands sont incapables d'atteindre le SNC et ce système est donc protégé contre tout effet néfaste que pourraient provoquer par ces ligands.

Tous les ligands L20, L31 et le ligand de référence OR4 montrent une réponse négative pour Blood Brain Barrier (BBB). Par contre L10 et L11 donne une réponse positive (un effet toxique aux SNC

D'autre coté, tous nos composés il y a un effet inhibiteur sur le CYP2C19 donc on a une modification de l'activité de cet isoforme.

De même, l'isoforme CYP3A4 n'est pas inhibée les molécules a l'exception Lref, ce qui n'est pas le cas pour le ligand de référence qui ont présenté un potentiel inhibiteur sur cette isoforme.

Nous avons également noté un résultat positif d'inhibition de CYP2C9 par L31, et Lref mais aucune inhibition ou modification n'a été enregistrée pour le reste des composés.

La dernière isoforme " CYP2D6 " ne pourrait pas être inhibée alors sa structure ne modifiée pas par ses molécules.

Donc dans les résultats des propriétés de ADME le compose 20 et le compose 31 ont donné de bon résultats.

### IV.3.3 Prédiction des propriétés toxicologique

Les résultats de la prédiction, in silico, de la toxicité obtenue avec ADMETsar sont représentés dans le tableau ci-dessous. Nous avons noté que les deux composés ont un profil toxicologique acceptable, toutefois les deux restent hépatotoxiques. Ces calculs ont été effectués en utilisant le lien suivant :

**Tableau IV.12** : Résultats de la prédiction, in silico, de la toxicité par ADMETsar.

Molécule	L20	L31
Propriété		

<b>Inhibition de HERG1</b>	Inhibiteur fort	Inhibiteur faible
<b>Inhibition de HERG2</b>	Inhibiteur	Inhibiteur
<b>Test d'AMES</b>	Non toxique	Non toxique
<b>Carcinogénicité</b>	Non	Non
<b>Toxicité orale aiguë</b>	III	III
<b>Cancérogénicité</b>	Non requis	Non requis
<b>Toxicité aiguë chez le rat LD50 (mol/kg)</b>	2.5758	2.5028

#### ➤ Toxicité cardiaque inhibition des canaux potassique

Le HEGR 1 est faiblement inhibé par la molécule L31 mais fortement inhibé par les molécules L20. Par contre HEGR2 est inhibé par la molécule L20 et L31, ce qui témoigne d'une faible cardiotoxicité de nos molécules.

#### ➤ Cancérogénicité et mutagénicité

Le test d'AMES a donné un résultat négatif de mutagénicité. Les données de la toxicité orale aiguë ont permis de classer les composés dans la catégorie III dont le LD50 est compris entre  $500 > LD50 \leq 5000$  mg/kg. Par ailleurs, la toxicité aiguë chez le rat, *in silico*, a donné des résultats de LD50 qui permettent de classer les molécules selon leur toxicité  $L20 < L31$ .

# Conclusion générale

*Conclusion générale*

### Conclusion Générale

Le travail présenté dans ce mémoire concerne principalement l'utilisation de plusieurs approches théoriques de la modélisation moléculaire utilisées pour le coût et le temps de la découverte de nouveaux inhibiteurs (médicaments).

L'objectif principale a été consacré à la modélisation de la relation structure activité d'une série constituée de 58 molécules pour établir un modèle 3D-QSAR fiable, d'activité prédit élevée et criblage par docking moléculaire ensuite nous avons étudié les propriétés ADME pour déterminer les meilleurs candidats capables d'être de bons inhibiteurs de la protéine de tyrosine kinase B.

Dans la première étude nous avons utilisé les analyses de modèles QSAR basées sur le champ ont été appliquées pour évaluer l'activité anticancéreuse d'un ensemble de 33 des dérivés de la protéine kinase B. afin de prédire l'activité biologique exprimée des composés à tester et de trouver une corrélation entre les différents paramètres moléculaires de ces composés et son activité biologique, en utilisant la méthode de moindre carrée PLS dans le développement du modèle QSAR. Les modèles QSAR ont montré les meilleurs résultats statistiques en termes de valeurs  $R^2$  et  $Q^2$  ( $R^2 = 0.926$ ,  $Q^2 = 0.688$ ) ce dernier est statistiquement significatif possédant un bon pouvoir prédictif et une bonne stabilité. Les résultats ont montré que les modèles avaient une bonne capacité de validation interne et externe. Les modèles ont été validés selon les critères donnés par Tropsha. Les effets des champs stériques, électrostatiques sur l'activité biologique ont été expliqués en analysant les cartes de contour QSAR basées sur les champs.

Dans une deuxième étude nous sommes utilisés un criblage virtuel des 33 des dérivés de la PKB envers le site actif de l'enzyme 4EJN nous a permis d'évaluer leur score et de faire ressortir les composés : (L10, L11, L20 et L31) comme des inhibiteurs potentiels et puissants de la 4EJN cela justifie par la présence de différents types d'interactions en plus que ces ligands ont des niveaux d'énergie les plus faibles par rapport aux autres complexes. Grâce au programme MOE.

Les résultats de docking moléculaire ont montré que la composé L31 est le meilleur inhibiteur de la cible testée avec un score de -8.3997 Kcal/mol qui a montré un potentiel inhibiteur très intéressant de la protéine cible par rapport au ligand de référence et sont susceptibles de former avec elle des complexes plus stables.



## Conclusion Générale

---

Les résultats de l'évaluation des propriétés physico-chimiques obtenus à partir du serveur SwissADME ont révélé que deux composés (L20 et L31) ont présenté un bon profil ADME et ont répondu la règle de Lipinski et de Veber indiquant ainsi une bonne biodisponibilité par voie orale avec une facilité d'absorption ou de perméabilité dans le corps. De même temps nous avons vérifié la toxicité à partir du serveur admetSAR. En plus possède la molécule L31 moins toxicité, non-mutagène, négative de cancérogénicité et risque moyen.

En conclusion, le résultat prometteur pour le ligand L31 pourrait être évalué pour générer de meilleurs candidats médicaments (inhibiteur) pour le traitement anticancéreux.

### Résumé

La protéine kinase B (PKB) est une cible thérapeutique prometteuse, qui implique la croissance des cellules cancéreuses. Le but de cette étude est utilisé des méthodes de criblage virtuel, pour diriger la conception de nouvelles molécules potentielles de dérivés de pipéridine pour inhiber la protéine kinase (PKB).

Le modèle 3D-QSAR basés sur le champ a été appliqués à une série de 33 des dérivés de pipéridine. Les résultats statistiques du modèle d'analyse comparative de champ moléculaire (CoMFA) ( $R^2= 0.926$ ,  $Q^2 =0.688$ ) montrent que ce dernier est statistiquement significatif possédant un bon pouvoir prédictif et une bonne stabilité. La validation de modèle a été utilisée pour déterminer la qualité statistique et le pouvoir prédictif de modèle 3D-QSAR. Nous avons utilisé le docking moléculaire sur un ensemble de dérivés de pipéridine comme technique de screening virtuel in silico très employée. Les résultats du docking moléculaire ont montré que les ligands L20 et L31 présentent une bonne affinité envers la cible PKB. Le criblage in silico ADMET sont prometteurs pour le ligand L31 pourrait être le meilleur candidat de médicament.

**Mots clé :** PKB, dérivés de pipéridine ,3D-QSAR, Docking moléculaire, ADMET.

### Abstract

Protein kinase B (PKB) is a promising therapeutic target involved in the growth of cancer cells. The aim of this study is to use virtual screening methods to guide the design of new potential molecules derived from piperidine to inhibit protein kinase (PKB).

A 3D-QSAR model based on the field has been applied to a series of 33 piperidine derivatives. The statistical results of the Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA) model ( $R^2= 0.926$ ,  $Q^2 =0.688$ ) show that it is statistically significant with good predictive power and stability. Model validation was used to determine the statistical quality and predictive power of the 3D-QSAR model. Molecular docking was used on a set of piperidine derivatives as a widely used in silico virtual screening technique. The results of molecular docking showed that ligands L20 and L31 have a strong affinity for the PKB target. In silico ADMET, screening shows promising results for ligand L31, which could be the best drug candidate.

**Keywords:** PKB, piperidine derivatives, 3D-QSAR, molecular docking, ADMET.