



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

MÉMOIRE DE MASTER

Sciences de la matière

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie pharmaceutique

Présenté et soutenu par :

Chaibai Manar

***Elucidation de différents types d'interaction entre une cible
cancéreuse et une nouvelle classe des dérivés de chalcone :
Approches de Docking/dynamique moléculaire, Bio-isostères
and ADME.***

Jury :

M ^{me}	HARKATI Dalal	Prof.	Université de Biskra	Présidente
M	DAOUD Ismail	Prof.	Université de Biskra	Rapporteur
M ^{me}	OUASSAF Mebarka	MCA.	Université de Biskra	Examinatrice

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciement

Avant tout, je remercie Allah qui m'a donné tout le courage et la volonté d'aller jusqu'au bout pour la réalisation de ce travail.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à mon encadreur de mémoire, Prof. **DAOUD Ismail**. De m'avoir encadré, orienté, aidé, conseillé et pour son suivi durant la période de réalisation de mon projet.

Mes remerciements s'adressent également aux membres du jury, Prof Mme **HARKATI Dalal** pour avoir présidé mon travail et Mme **OUASSAF Mebarka** pour évaluer mon travail.

Finalement, Mes remerciements et ma reconnaissance vont à mes enseignants personnels de Chimie pour Leurs efforts.

Dédicace

Je dédie ce projet à mes chers parents, mon père **Mohamed** et ma mère **Salima** pour leurs conseils, encouragements et support sans fin en témoignage de ma gratitude, en espérant qu'ils en seront fiers.

Je n'arrivai jamais à vous remercier comme il se doit.

A mon cher frère, **Zakaria**

À mes chères sœurs, **Besma** et **Rania**

A ma nièce **Rined** et mes neveux **Amine**, **Jawad** et **Iyad**.

A mes chères cousines **Ikram**, **Asma** et **Wissal**. Et surtout à mes amies, **Yousra**, **Rayane** et **Fatima** pour leurs encouragements permanents, et leur motivation.

À tous ma famille et mes amis.

Tout ce que je peux dire, c'est merci à tous pour votre discours d'encouragement, votre motivation et pour être avec moi, votre support m'a aidé à réaliser ce travail.

Résumé

Les récepteurs ER α (Pdb ID : 3ERT) et Vegfr2 (Pdb ID : 1YWN) sont utilisés comme cibles clés de cancer de sein et foie, respectivement. Récemment, le potentiel inhibiteur à double cible des deux cellules MCF-7 et HepG2 d'une nouvelle série de dérivés de chalcone a été établi dans des résultats expérimentaux. Par conséquent, la présente étude examine les interactions entre 18 composés de cette série avec les cibles ER α (Pdb ID : 3ERT) et Vegfr2 (Pdb ID : 1YWN) en utilisant différentes techniques de modélisation moléculaire pour étudier le mode des interactions formées et la stabilité des complexes formés. Une étude de docking moléculaire a révélé que les composés L11 et L14 présentaient une forte affinité avec le site actif de cible ER α (score S : -8.02 et -7.72 kcal/mol, respectivement) et que les deux composés L1 et L14 avait aussi une forte affinité avec le site actif de la cible Vegfr2 (score S : = -7.13 et -7.14 kcal/mol, respectivement), et la stabilité des complexes étudiés a été confirmée lors de simulations DM.

En outre, l'approche de remplacement bioisostérique a été appliquée avec succès pour concevoir deux nouveaux analogues de chaque composé présentant des faibles scores énergétiques. De plus, les résultats ADME-T et Drug-likeness ont révélé les propriétés pharmacocinétiques et la biodisponibilité prometteuses de ces composés. Ainsi, les composés L1, L11, L14 et leurs analogues peuvent faire l'objet d'analyses et d'optimisations plus approfondies afin de concevoir de nouveaux inhibiteurs anti-cancers.

Mots-clés : Dérivés de chalcone, Cancer de sein et de foie, Docking/dynamique moléculaire, Remplacement bioisostérique, ADME-T.

Absract

The ER α (Pdb ID: 3ERT) and Vegfr2 (Pdb ID: 1YWN) receptors are used as key targets in breast and liver cancer, respectively. Recently, the dual-target inhibitory potential of both MCF-7 and HepG2 cells of a new series of chalcone derivatives was established in experimental results. Therefore, the present study examines the interactions between 18 compounds from this series with the targets ER α (Pdb ID: 3ERT) and Vegfr2 (Pdb ID: 1YWN) using different molecular modeling techniques to study the mode of interactions formed and the stability complexes formed. A molecular docking study revealed that compounds L11 and L14 showed a strong affinity to the active site of ER α target (S score: -8.02 and -7.72 kcal/mol, respectively) and that both compounds L1 and L14 also had a strong affinity with the active site of the Vegfr2 target (S score: = -7.13 and -7.14 kcal/mol, respectively), and the stability of the studied complexes was confirmed during MD simulations.

Furthermore, the bioisosteric replacement approach was successfully applied to design two new analogues of each compound with low energy scores. Additionally, ADME-T and Drug-likeness results revealed the promising pharmacokinetic properties and bioavailability of these compounds. Thus, compounds L1, L11, L14 and their analogues can be the subject of more in-depth analyzes and optimizations in order to design new anti-cancer inhibitors.

Key-words: Chalcone derivatives, Breast and liver cancer, Docking/molecular dynamics, Bioisosteric replacement, ADME-T.

Table des matières

Table des Matières

Table des Figures

Liste des Tableaux

Introduction Générale	1
I Modélisation Moléculaire	5
I.1 Introduction	5
I.2 Méthodes de la modélisation moléculaire	5
I.2.1 Méthodes Quantiques MQ	6
I.2.1.1 Equation de SHRODINGER	6
I.2.1.2 La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	7
I.2.2 Les méthodes Ab initio 'HF'	7
I.2.3 Les méthodes semi-empirique	8
I.2.4 Les méthodes non quantiques : « Méthodes empirique »	9
I.2.4.1 Le champ de force	10
I.2.4.2 Les différentes formes d'énergie	11
I.2.5 Différents champs de force en mécanique moléculaire	14
I.3 La dynamique moleculaire	14
I.3.1 Principe de DM	15
I.3.2 Le protocole typique de simulation de dynamique moléculaire contient	15
I.3.3 Applications de la dynamique moléculaire	16
I.4 Docking Moléculaire	16
I.4.1 Définition de docking moléculaire	16
I.4.2 L'intérêt de docking moléculaire	16
I.4.3 Différents types de docking moléculaire	17
I.4.3.1 Docking rigide	17
I.4.3.2 Docking Flexible	18
I.4.3.3 Docking semi-flexible	18
I.4.4 Les étapes de Docking moléculaire	18
I.4.5 Programmes de docking moléculaire :	18

I.5	ADME/TOX	19
I.5.1	Absorption	19
I.5.2	La distribution	20
I.5.2.1	Liaison avec les protéines plasmatiques	21
I.5.2.2	Le volume de distribution	21
I.5.3	Métabolisme (biotransformation)	21
I.5.4	Elimination	22
I.5.4.1	Notion de temps de demi de vie des médicaments	22
I.5.4.2	La clairance	23
I.5.5	Toxicité	23
I.6	Bioisostères	23
I.6.1	Classification des bioisostères	24
I.6.2	L'objective de Bioisostères	25
II	Partie A : Les Acides Aminés, Enzymes Et Protéines	33
II.1	Introduction	33
II.2	Les Acides Aminés	33
II.2.1	Définition des acides aminés	33
II.2.2	Classification des principaux acides aminés	34
II.2.2.1	Acides aminés non polaires	34
II.2.2.2	Acides aminés polaires, non chargés	34
II.2.2.3	Acides aminés acides	34
II.2.2.4	Acides aminés basiques	35
II.2.3	Propriétés Physiques des AA	36
II.2.3.1	Solubilité	36
II.2.3.2	Absorption dans l'UV	36
II.2.3.3	Stéréo-isomérisation	36
II.2.3.4	Pouvoir rotatoire	36
II.2.3.5	Propriétés d'ionisation	36
II.2.4	Rôle des acides aminés	37
II.3	Les enzymes	37
II.3.1	Définition d'un enzyme	37
II.3.2	Nomenclature des enzymes	37
II.3.2.1	Les oxydoréductases	38
II.3.2.2	Les Transférases	38
II.3.2.3	Les hydrolases	38
II.3.2.4	Lyases	38
II.3.2.5	Les isomérases	39
II.3.2.6	Les ligases	39
II.3.3	Notions de spécificité	39
II.3.3.1	Le site actif	40

II.3.3.2	Complexe Enzyme-Substrat E-S	41
II.3.3.3	Cinétique enzymatique	41
II.3.3.4	Cofacteurs	42
II.3.4	Facteurs influençant la vitesse des réactions enzymatiques	42
II.3.4.1	La température	42
II.3.4.2	Le pH	43
II.3.4.3	La concentration d'enzyme	43
II.3.4.4	La concentration du substrat	44
II.3.5	Inhibition enzymatique	44
II.3.5.1	Inhibiteurs réversibles	44
II.3.5.2	Les inhibiteurs irréversibles	45
II.4	Les protéines	46
II.4.1	Définition des protéines	46
II.4.2	Structure général des protéines	46
II.4.2.1	Structure primaire	46
II.4.2.2	Structure secondaire	47
II.4.2.3	Structure tertiaire	49
II.4.2.4	Structure quaternaire	49
II.4.3	Rôle des protéines	50
II.4.4	Notion de holo et hétéro protéines	50
Partie B : Le Cancer, le cancer de sein et de foie		55
II.1	Introduction	55
II.2	Cancer	55
II.2.1	Définition de cancer	55
II.2.2	Les principales causes de cancer	56
II.2.2.1	Les causes professionnel, pharmaceutique et tabac	56
II.2.2.2	Les causes virales	56
II.2.2.3	Facteurs naturels et agents infectieux non viraux	56
II.2.3	Le cancer de sein	59
II.2.3.1	La définition de cancer de sein	59
II.2.3.2	Les causes de cancer de sein	60
II.2.3.3	Les symptômes de cancer de sein	61
II.2.3.4	Les stades de cancer de sein	61
II.2.3.5	Gestion de cancer de sein	61
II.2.4	Le Cancer de foie	62
II.2.4.1	Définition de Cancer de foie	62
II.2.4.2	Les cause de cancer de foie	63
II.2.4.3	Notions de base	63
II.2.4.4	La prévention	64
II.2.4.5	Les symptômes de cancer de foie	64

II.2.4.6	Le diagnostic de cancer de foie	65
II.2.4.7	Le traitement de cancer de foie	65
II.3	Les cibles des cellules cancéreuses pour les deux types de cancer étudiés, le cancer de sein (MCF-7) et de foie(HepG2)	68
II.3.1	Les cellules cancéreuse de cancer de sein (MCF-7)	68
II.3.2	Les cellules cancéreuses de cancer de foie (Hep-G2)	68
II.3.3	La pharmacodynamique	68
II.3.4	Le mécanisme d'actions des cellules cancéreuses	68
III	Résultats et discussion	75
III.1	Introduction	75
III.2	Méthodes et Matériels	77
III.2.1	Préparation et optimisation des enzymes et des ligands	77
III.2.1.1	Préparation et optimisation des enzymes	77
III.2.1.2	Préparation des ligands	78
III.2.2	Docking moléculaire	79
III.2.2.1	Le protocole de docking moléculaire	79
III.2.2.2	Résidus de site actif pour les deux cibles	79
III.2.2.3	Validation de la méthode	80
III.2.3	Dynamique moléculaire	80
III.2.4	Transformation bioisostérique	80
III.2.5	Prédiction ADME-T et propriétés physico-chimiques	81
III.3	Résultats et discussion	81
III.3.1	Analyse de docking moléculaire	81
III.3.1.1	Energie et interactions entre les composés (L1-L18) avec les résidus de site actif des deux enzymes 3ERT et 1YWN	81
III.3.1.2	Interaction entre les composés L1-L18 et les résidus de site actif de l'enzyme 3ERT	81
III.3.1.3	Interaction entre les composés L1-L18 et les résidus de site actif de l'enzyme 1YWN	84
III.3.2	Analyse de dynamique moléculaire	88
III.3.2.1	Stabilité des complexes 3ERT-L11 et 3ERT-L14	88
III.3.2.2	Stabilité des complexes 1YWN-L1 et 1YWN-L14	89
III.3.3	Remplacement bioisostères	90
III.3.4	Propriétés d'ADME/Tox	91
III.3.4.1	Les propriétés physico-chimiques	92
III.3.4.2	Les propriétés ADME-Tox	93
	Conclusion Générale	98

Table des figures

I.1	Les différentes formes d'énergie entre les atomes liés.	11
I.2	Energie de torsion entre les atomes liés et sa présentation graphique.	11
I.3	Energie d'élongation.	12
I.4	Graphe des valeurs réel et optimal d'énergie d'élongation.	12
I.5	schéma présenter quelque rôle de docking moléculaires.	17
I.6	Schéma présenter les types de docking moléculaire.	17
I.7	Schéma générale des phases de pharmacocinétique.	19
I.8	La diffusion passive et active.	20
I.9	Représentation schématique du métabolisme hépatique.	22
I.10	Représentation schématique des phases de devenir de médicaments admeTox.	23
I.11	Modification sur l'activité pharmacologique d'une série de chalcone antibactériennes par remplacement bio-isostères classique	24
I.12	changement bio-isostère non classique d'une molécule	25
II.1	La structure de base des AA.	34
II.2	Classification des AA.	35
II.3	les isomères L et D des AA.	36
II.4	Schéma illustrant la structure d'une enzyme.	40
II.5	Le site actif d'une enzyme où se fixe le substrat.	40
II.6	Diagramme énergétique d'une réaction chimique catalysée par une enzyme.	42
II.7	Effet de la température sur l'activité enzymatique.	43
II.8	Effet du pH sur l'activité enzymatique.	43
II.9	Schéma d'une inhibition enzymatique.	44
II.10	Formation d'une liaison peptidique et élimination d'une molécule d'eau.	46
II.11	La structure primaire d'une protéine.	47
II.12	Angles dièdres Φ et Ψ de la rotation de la liaison peptidique.	47
II.13	Présentation schématique des hélices α	48
II.14	Présentation schématique des feuilles béta parallèle et antiparallèle.	48
II.15	Présentation schématique d'une structure tridimensionnelle.	49
II.16	Présentation 3D de la structure quaternaire de protéine.	50
II.17	Virus de HCV.	56

II.18 Virus d'EBV.	56
II.19 Virus de HPV.	56
II.20 Structure de l'hormone d'estrone.	57
II.21 Schéma explicative de pénétration des rayons UV dans la peau.	57
II.22 Parasite de Schistosoma haematobium.	58
II.23 Opisthorchis viverrini.	58
II.24 Le champignon Aspergillus flavus.	58
II.25 La bactérie de H.pylori dans l'estomac.	59
II.26 L'anatomie de sein.	60
II.27 L'anatomie de foie présenter un cancer de foie.	63
II.28 Les symptômes de cancer de foie.	65
II.29 la résection chirurgicale.	66
II.30 Schéma illustrer le phénomène de radiothérapie.	67
III.1 Protocole général utilisé dans la présente étude avec différentes méthodes.	76
III.2 (a) Structure 3D de l'enzyme 3ERT, (b) Structure 3D de l'enzyme 1YWN.	77
III.3 La structure de base de chalcone et dérivés.	78
III.4 Les résidus de site actif (a) : de l'enzyme 3ERT et (b) : de l'enzyme 1YWN.	79
III.5 Validation de la méthode de docking en ré-docking (a) : le OHT dans la cible 3ERT et (b) : le LIF dans 1YWN (Jaune : ligand natif, Vert : re-docking position du ligand natif).	80
III.6 Diagramme en 3D et 2D des interactions entre les meilleurs composés ((a) :L11, (b) : L14, et (c) : OHT) et les résidus de site actif de 3ERT.	84
III.7 Diagramme en 3D et 2D des interactions entre les meilleurs composés ((a) :L1, (b) : L14, et (c) : LIF) et les résidus de site actif de 1YWN.	87
III.8 Variation de l'énergie potentielle en fonction du temps des complexes 3ERT-L11 et 3ERT-L14.	88
III.9 Schéma en 2D des interactions entre les ligands L11 et L14 et les résidus de site actif de 3ERT après la simulation de la dynamique moléculaire.	88
III.10Variation de l'énergie potentielle en fonction du temps des complexes 1YWN-L1 et 1YWN-L14.	89
III.11Schéma en 2D des interactions entre les ligands L1 et L14 et les résidus de site actif de le 1YWN après la simulation de la dynamique moléculaire.	90

Liste des tableaux

I.1	Les types et classification des bio-isostères.	24
II.1	Les réactions correspondante de chaque classe d'enzyme.	39
III.1	Quelques propriétés de cibles sélectionnées pour l'étude.	77
III.2	Structure des analogues de chalcones.	78
III.3	Propriétés de site actif favorable deux cibles visés (3ERT et 1YWN).	79
III.4	Score S (énergie), RMSD et interactions entre les composés L11, L14 et OHT avec les résidus du site actif de la cible ER α (MCF-7).	82
III.5	Score S (énergie), RMSD et interactions entre les composés L1, L14 et LIF avec les résidus du site actif des cibles Vegfr2 (Hep-G2).	85
III.6	Les analogues des composés L11, L1 et L14 obtenus par la méthode de remplacement bioisostérique.	91
III.7	Propriétés physico-chimiques des meilleurs ligands (L1, L11 et L14) et leur analogues.	92
III.8	Propriétés pharmacocénitiques des composés (L1, L11 et L14) et leurs analogues.	93

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Introduction Générale

Le cancer en générale c'est une maladie provoquée par la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon excessive. Il est comme un trouble multifactoriel impliquant des modifications complexes du génome affectées par les interactions entre l'hôte et l'environnement. Les caractéristiques du cancer incluent l'indépendance à l'égard des signaux de croissance, l'absence de réponse aux signaux qui arrêtent la division cellulaire, la réplication incontrôlée, l'évasion de l'apoptose, l'angiogenèse soutenue et, enfin, la capacité de pénétrer dans d'autres tissus [1].

On peut trouver plusieurs type de cancer, l'un des types de cancer très connu c'est le cancer de sein car il est la principale cause de décès dans le monde et la deuxième cause de décès chez les femmes [2], en plus, ce cancer porte le nom de la partie du corps dont il est originaire (le sein) et il fait une référence à la croissance et à la prolifération irrégulières de cellules originaires du tissu mammaire [3].

Les MCF-7 MDR sont des lignées établies de cellules humaines de cancer du sein qui ont développé une résistance aux chimiodrogues telle que la doxorubicine. Elles sont largement utilisées comme modèle in vitro pour le cancer du sein hormono-dépendant reflétant le sous-type Luminal A. Ce sous-type se caractérise par un grade inférieur et un meilleur pronostic que les formes plus agressives de cancer du sein [4, 5].

D'autre part, le cancer de foie est un autre cancer qui prend son origine dans le foie et constitue une tumeur agressive qui survient fréquemment dans le cadre d'une maladie hépatique chronique et d'une cirrhose, causé plus de 600 000 décès ces dernières années. Ils constituent la troisième cause de décès par cancer chez les hommes et la sixième chez les femmes [6].

Les cellules HepG2 sont une lignée cellulaire provenant du tissu hépatique d'un patient présentant un carcinome hépatocellulaire (CHC). Elles sont une pierre angulaire de la science biologique, en particulier de la recherche sur le cancer du foie. Ces cellules sont fréquemment utilisées dans les études sur le métabolisme des médicaments et l'hépatotoxicité [7, 8].

Ces dernières années, les méthodes de modélisation moléculaires jouent un rôle important dans le découvert des médicaments. Elles s'imposent souvent lorsque l'expérience réelle est trop difficile, trop dangereuse, trop coûteuse, trop longue ou trop rapide, éthiquement inacceptable, ou même impossible à réaliser. Elles permettent, actuellement, non seulement d'élaborer les mécanismes de complexations mais également de justifier et prédire les conformations les plus stables ainsi que les interactions existantes entre une protéine et un ligand.

Parmi ces méthodes on trouve le docking (amarrage) et la dynamique moléculaire [9]. Ces dernières sont donc des outils très utiles en plusieurs domaines tel que : la biologie, la pharmacie et la médecine, car la plupart des médicaments sont de petites molécules qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique, généralement protéique (récepteur), afin de dévoiler le mécanisme dans lequel cette protéine est impliquée [10].

De plus, la méthode qui connut sous le nom de remplacement bioisostères utilisée dans le but d'identifier des

nouveaux analogues à des molécules qui ont déjà une bonne activité et affinité [11]. En parallèle, la prédiction des propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques (ADMET/Tox) nous a permis de choisir les meilleurs analogues qui présentent des bonnes propriétés thérapeutiques et moins de toxicité.

Dans le cadre de ce mémoire on se propose d'élucider les interactions existantes entre une série de dérivés de chalcone nouvellement synthétisées (18 molécules) et deux cibles impliquées dans le cancer de sein (l'estrogène alpha (Pdb ID : 3ERT) et de foie (le Vegfr2 (Pdb ID : 1YWN) respectivement, pour le but de mieux comprendre les mécanismes d'action de ces deux enzymes en faisant appel aux approches *in silico* de modélisation moléculaire. Pour cela, le mémoire est constitué de trois chapitres comme suit :

Introduction générale : Dans laquelle nous avons donné un aperçu sur le cancer et précisé l'objectif de notre travail.

Chapitre 1 : Englobe les différentes approches de la modélisation moléculaire.

Chapitre 2 : il est divisé en deux parties :

- **Partie A :** Dans laquelle nous rappelons des définitions, structures et la nomenclature des acides aminés, des enzymes et des protéines.
- **Partie B :** Dans laquelle nous donnons une généralité sur les deux cancers à savoir : le cancer de sein et de foie.

Chapitre 3 : Nous avons analysé et discuté les résultats obtenus au cours de ce travail.

Conclusion générale : Tirer une conclusion générale à partir des résultats obtenus au cours de ce mémoire.

Bibliographie

- [1] Z. Abbas and S. Rehman. An overview of cancer treatment modalities. *Neoplasms*, 1 :139–157, 2018.
- [2] C. B. Matsen and L. A. Neumayer. Breast cancer : a review for the general surgeon. *JAMA surgery*, 148(10) :971–980, 2013.
- [3] G. A. Khuwaja and A. N. Abu-Rezq. Bimodal breast cancer classification system. *Pattern analysis and applications*, 7 :235–242, 2004.
- [4] G. N. Sharma, R. Dave, J. Sanadya, P. Sharma, and K. Sharma. Various types and management of breast cancer : an overview. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*, 1(2) :109–126, 2010.
- [5] N. Br unner, V. Boulay, A. Fojo, C. E. Freter, M. E. Lippman, and R. Clarke. Acquisition of hormone-independent growth in mcf-7 cells is accompanied by increased expression of estrogen-regulated genes but without detectable dna amplifications. *Cancer research*, 53(2) :283–290, 1993.
- [6] C. Y. Liu, K. F. Chen, and P. J. Chen. Treatment of liver cancer. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 5(9), 2015.
- [7] W. T. London and K. A. McGlynn. Liver cancer. *Cancer epidemiology and prevention*, pages 763–786, 2006.
- [8] N. B. Javitt. Hep g2 cells as a resource for metabolic studies : lipoprotein, cholesterol, and bile acids. *The FASEB Journal*, 4(2) :161–168, 1990.
- [9] S. A. Hollingsworth and R. O. Dror. Molecular dynamics simulation for all. *Neuron*, 99(6) :1129–1143, 2018.
- [10] N. S. Pagadala, K. Syed, and J. Tuszynski. Software for molecular docking : a review. *Biophysical reviews*, 9 :91–102, 2017.
- [11] G. Ali, F. Subhan, I. Khan, and N. Islam. Input of isosteric and bioisosteric approach in drug design. *J. Chem. Soc. Pak*, 36(1) :150–169, 2014.

CHAPITRE I:
MODELISATION MOLECULAIRE

Chapitre I

Modélisation Moléculaire

I.1 Introduction

De nos jours, la recherche et la fabrication de nouveaux composés chimiques sont fréquemment liées à une étude basée sur la modélisation moléculaire. La modélisation moléculaire offre la possibilité de représenter non seulement les caractéristiques et les réactions chimiques, mais également de manipuler les modèles des structures en deux ou trois dimensions [1].

En général, pour modéliser une molécule par ordinateur, il est nécessaire de représenter graphiquement la géométrie ou la configuration des atomes de la molécule, puis d'appliquer une méthode théorique [2]. Le concept de modélisation moléculaire englobe diverses méthodes de graphisme moléculaire et de chimie computationnelle qui permettent d'illustrer, simuler, analyser, calculer et conserver les caractéristiques des molécules [3].

La chimie computationnelle informatique a bouleversé notre approche de la science et de la recherche en utilisant la théorie et les outils informatiques pour résoudre des problèmes chimiques complexes [4].

L'objectif de la modélisation moléculaire est de prédire la configuration et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules. [5]. La modélisation moléculaire permet de reproduire des systèmes moléculaires en utilisant des méthodes de calcul théoriques [6] :

- Les méthodes quantiques.
- Les méthodes semi-empiriques.
- Les méthodes non quantiques.

Parmi Les méthodes de modélisation moléculaire incluent également l'amarrage moléculaire (plus couramment appelé "docking") [7].

Dans ce chapitre, on tenant compte a des différents méthodes de modélisation moléculaires telles que : les méthodes quantiques : (Ab-initio et DFT) ; les méthodes semi-empiriques ainsi que les méthodes non quantiques ou bien les méthodes empiriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire et le docking moléculaire).

I.2 Méthodes de la modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire désigne la combinaison des techniques qui permettent de reproduire le comportement d'un ensemble de particules. Le système examiné peut varier en taille, allant d'une molécule diatomique à des

macromolécules biologiques de plusieurs dizaines de milliers d'atomes.

Deux méthodes complémentaires sont utilisées dans la modélisation moléculaire pour représenter l'énergie, la structure et les propriétés physico-chimiques des systèmes moléculaires. La mécanique quantique [8] et les méthodes non quantiques sont les deux méthodes utilisées [9].

I.2.1 Méthodes Quantiques MQ

Les techniques de la mécanique quantique, qui utilisent la répartition des électrons en orbitales autour de la molécule, nécessitent des temps de calcul souvent élevés qui limitent leur utilisation à des molécules de petite taille ou exigent de nombreuses approximations. Ces instruments sont spécialement conçus pour le calcul des charges et des potentiels électrostatiques, l'étude des mécanismes réactionnels ou la polarisabilité. La mécanique quantique vise essentiellement à évaluer l'énergie et la répartition électronique [10].

Le nuage électronique est décrit par la mécanique quantique sous la forme d'orbitales dont la forme correspond à la probabilité de présence de chaque électron dans l'espace. Cette représentation en orbitales permet de décrire et de saisir comment les atomes se combinent pour former des molécules ou des solides [11].

La structure moléculaire est définie en chimie quantique comme un noyau autour duquel gravitent des électrons, qui sont caractérisés par leur probabilité de se trouver en un point et représentés par des orbitales [12].

Les équations de la chimie quantique sont basées sur la résolution de l'équation de SCHRÖDINGER qui s'écrit pour les états stationnaires [13].

I.2.1.1 Equation de SHRODINGER

En 1925, le physicien Erwin Schrödinger a découvert l'équation de Schrödinger, une équation d'onde qui applique l'approche de de Broglie aux particules massives non-relativistes soumises à une force dérivant d'une énergie potentielle, dont l'énergie mécanique totale est généralement connue [14].

$$E = \frac{p^2}{2m} + V(r)$$

L'équation de Schrödinger est définie comme suit : $H\psi = E\psi$

Avec :

- ψ : Fonction d'onde de la molécule.
- \mathbf{H} : Hamiltonien totale d'une molécule comportant N noyaux et n électrons. Il est défini par la somme de cinq termes (cinétique des électrons, cinétique des noyaux, répulsion entre électrons, répulsion entre noyaux et le terme d'attraction électrons noyaux).
- \mathbf{E} : Energie totale d'une molécule.

Cette équation ne peut être résolue de manière précise que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes mono-électroniques. Les méthodes d'approximation sont utilisées pour résoudre l'équation de SCHRÖDINGER de manière approchée dans les systèmes poly électroniques.

La résolution exacte de l'équation de Schrödinger est inextricable pour l'atome d'hydrogène ou les ions hydrogénéoides à cause de non s'séparabilité des variables [15].

L'approximation de Born-Oppenheimer :

L'approximation de Born-Oppenheimer est une des approximations les plus importantes en mécanique quantique, qui suppose que le mouvement des noyaux dans les molécules peut être séparé de celui des électrons environnants. Cependant, l'inertie des électrons, qui affecte la masse réelle, est totalement négligée [16].

Le comportement des électrons dans une molécule peut donc être étudié en supposant que les noyaux sont fixés dans l'espace. On parvient ainsi à l'équation électronique de Schrödinger [17].

$$H_e \psi_e = E_e \psi_e$$

Où [18] :

- H_e : est l'hamiltonien électronique : $H_e = T_e + V_e - e + V_e N$ la variable scalaire.
- E_e : est l'énergie propre, associée à l'hamiltonien H_e .

I.2.1.2 La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

En 1927, Thomas et Fermi ont établi les fondements de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), qui calcula l'énergie d'un atome en représentant son énergie cinétique en fonction de sa densité électronique [19]. Le terme d'échange prédit par Hartree est introduit par Dirac en 1928, mais il n'est toujours pas pris en considération la corrélation électronique qui fut finalement ajoutée par Wigner. Ce modèle substitue les n électrons qui dépendaient de $3n$ coordonnées d'espace par leur densité $\rho(\mathbf{r})$ qui ne dépendait plus que de 3 variables.

La fonction d'onde $\Psi_0(r_1, r_2, \dots, r_n)$ représente l'état fondamental de ce système, qui correspond à une seule densité électronique (ρ). La détermination de cette fonction d'onde et de l'énergie E_0 qui lui est associée repose sur la minimisation de l'énergie totale du système. La détermination complète du potentiel externe $V_{\text{ext}}(\mathbf{r})$ généré par les N noyaux du système permet de fixer l'hamiltonien. Toutes les propriétés de l'état fondamental sont donc définies par le nombre d'électrons n et le potentiel $V_{\text{ext}}(\mathbf{r})$ [20].

La méthode de la DFT permet de mesurer avec précision les caractéristiques géométriques des molécules, les énergies de liaison et diverses formes de spectre pour des molécules aussi complexes que des composés de coordination [21]. Par ailleurs, les surfaces d'énergie potentielle des réactions chimiques prédites par les fonctionnelles corrigées par le gradient et/ou les fonctionnelles hybrides sont aussi exactes que celles prédites par les niveaux de théories ab initio les plus avancés [22].

Selon le théorème de Hohenberg-Kohn, la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) affirme que l'énergie électronique de l'état fondamental est déterminée exclusivement par la densité électronique. Malgré la nécessité de développer différentes approches de la fonctionnelle énergétique correcte, il est possible de réaliser des calculs DFT pour des modèles réalistes afin de prédire avec précision les propriétés des matériaux [23].

I.2.2 Les méthodes Ab initio 'HF'

Les techniques ab initio sont utilisés pour identifier les caractéristiques essentielles des matériaux en se basant sur les lois de la mécanique quantique. La résolution de l'équation de Schrödinger à plusieurs corps pour les systèmes comprenant de dizaines à milliers d'atomes et leurs électrons correspondants est le noyau sous-jacent. Comme il y a un ensemble de noyaux atomiques R et leurs électrons r , l'équation de Schrödinger à plusieurs corps du système

est la suivante [23] :

$$H\Psi Rr = E\Psi Rr$$

Où :

- $\Psi(R, r)$: est la fonction d'onde du système (noyaux atomiques et électrons).
- \mathbf{H} : est son hamiltonien.
- \mathbf{E} : l'énergie totale du système.

L'augmentation de la complexité informatique avec le nombre d'atomes entraîne l'émergence de diverses approches visant à la résoudre. Selon l'approximation non relativiste de Born-Oppenheimer, les électrons sont beaucoup plus rapides que les noyaux, car ils sont des milliers de fois plus légers que ceux-ci. Les mouvements de l'électronique et des noyaux sont donc séparés. En utilisant cette méthode, et en utilisant l'approximation adiabatique (les noyaux se déplacent sur la surface d'énergie potentielle de l'état fondamental électronique), il est possible d'étudier le système électronique de manière indépendante du temps en utilisant cette équation de Schrödinger [23] :

$$-\frac{\hbar^2}{2m_e}\nabla^2\Psi_e rR + VrR\Psi_e rR = E_e\Psi_e rR$$

Étant $\hbar = h/2\pi$ où h est la constante de Planck, m_e la masse de l'électron, $\Psi_e(r; R)$ la fonction d'onde de l'ensemble du système électronique (avec les noyaux des atomes aux positions R) une fois que le mouvement des électrons et des noyaux a été découplé, et $V(r; R)$ est le potentiel affectant le mouvement des électrons (qui inclut les interactions électron-noyau et électron-électron).

Les méthodes utilisant la fonction d'onde forment un cadre théorique précis. La méthode Hartree-Fock est la plus simple, qui donne des résultats raisonnables pour de nombreuses propriétés, en utilisant le théorème variationnel pour obtenir une solution approchée. Toutefois, il néglige la corrélation électronique dans les calculs de structure électronique, ce qui signifie que chaque électron représente le reste d'entre eux comme un champ moyen.

La technique atomistique la plus fondamentale est *Ab initio*, car elle offre une vision très précise de la physique sous-jacente des systèmes sans paramètres libres. Néanmoins, le coût de calcul élevé de l'*ab initio* restreint la taille des systèmes disponibles et les délais de simulation. Les cellules de simulation utilisées dans la plupart des études *ab initio* sont d'environ 200 à 300 atomes. En raison de la surcharge de calcul, il est courant de ne pas envisager d'utiliser des cellules de simulation plus grandes, même si des installations de calcul de haute performance peuvent être utilisées pour traiter des systèmes plus grands [24].

Les méthodes *ab-initio* se divisent en deux sous familles : les méthodes Hartree - Fock (HF, RHF, UHF, ROHF) (Hartree, 1928 ; Fock, 1930), et les méthodes post Hartree-Fock, (MPn, CAS, ...) (Moller, 1934)

I.2.3 Les méthodes semi-empirique

Toutes ces intégrales sont calculées dans le développement de la méthode Hartree-Fock mentionnée précédemment, y compris celles qui concernent les électrons internes. Ce protocole de calcul sera simplifié dans les méthodes semi-empiriques en utilisant différentes approximations supplémentaires [25] :

- La contribution des électrons internes sera négligée.
- Les électrons de valence seront représentés par une base minimale de Slater (voir chapitre précédent).
- Certaines intégrales seront évaluées à l'aide de paramètres empiriques.

— La plupart des intégrales multicentriques seront négligées.

Il existe ainsi de nombreuses méthodes semi-empiriques qui dépendent du nombre de simplifications (types d'interactions négligées) et des paramétrages : **CNDO**, **NNDO**, **MNDO**, **AM1**, **PM3**, **SAM1**.

Où [26] :

- **CNDO** : Complete Neglect of Differential Overlap.
- **MINDO** : Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap.
- **MNDO** : Modified Neglect of Differential Overlap.
- **AM1** : Austin Model 1.
- **PM3** : Parametric Method 3.
- **SAM1** : Semi-ab-initio Model 1.D .

La méthode AM1, développée en 1985, est la plus utilisée et donne souvent de très bons résultats pour un temps de calcul très réduit par rapport aux méthodes ab initio. Dernièrement, ces méthodes commencent à introduire un traitement des électrons d : méthodes AM1/d, PM3/d... [27].

I.2.4 Les méthodes non quantiques : « Méthodes empirique »

En mécanique moléculaire, une molécule est perçue comme un ensemble d'atomes liés par des liaisons (liaisons chimiques) et l'énergie d'interaction entre ces atomes est calculée en faisant la somme d'une série de fonctions de potentiel. C'est pourquoi on utilise l'expression « champ de force » (ou force field en anglais) pour les méthodes de calcul [28].

Actuellement, le terme « Mécanique Moléculaire » fait référence à une approche de calcul qui, semble-t-il, permet d'obtenir des résultats de géométries et d'énergies moléculaires en utilisant la mécanique classique. La MM a été créé en 1930 [29].

Selon l'approximation de Born Oppenheimer, la MM repose sur le fait que les électrons sont bien plus rapides que les noyaux. La mécanique moléculaire est une approche non quantique, cependant elle présente un intérêt pour les systèmes complexes, tels que les systèmes biologiques qui ne peuvent pas être abordés avec les méthodes quantiques. Dans ces techniques, chaque degré de liberté de la molécule est lié à une fonction énergie potentielle : élongation des liaisons, variation des angles de valence, dièdres (rotation autour d'une liaison). Il s'agit de fonctions empiriques. La minimisation de l'énergie permet d'optimiser tous les paramètres en fournissant la géométrie d'équilibre des différentes conformations et leurs énergies relatives. Il existe des méthodes automatiques pour trouver les minimums locaux d'énergie pour les molécules avec un grand nombre de conformères (recuit simulé) [30].

La mécanique moléculaire ressemble aux modèles de type « tiges et boules ». Un calcul MM conduit à une configuration des noyaux de manière à réduire la somme de toutes les contributions énergétiques ; ses résultats sont principalement liés à la géométrie et à l'énergie du composant. L'objectif principal de cette méthode consiste à créer, en sélectionnant les fonctions énergétiques et les paramètres qu'elles incluent, un modèle mathématique appelé « CHAMP DE FORCE », qui reflète autant que possible les fluctuations de l'énergie potentielle en fonction de la géométrie moléculaire [31].

La mécanique moléculaire a pour but de calculer l'énergie potentielle d'une molécule (ou d'un système de molécules) en fonction des coordonnées des atomes :

$$E_p = f(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_n)$$

Où :

Représente le vecteur de la position de l'atome i .

La mécanique moléculaire utilise les approximations suivantes [32] :

- chaque atome constitue une particule.
- l'atome est considéré comme une sphère rigide ayant un rayon et une charge déterminée.
- les énergies sont calculées par des formules dérivées de la mécanique classique.

I.2.4.1 Le champ de force

En mécanique moléculaire, le champ de force est le modèle mathématique qui représente l'énergie potentielle d'une molécule.

En mécanique moléculaire, un champ de force est un ensemble de potentiels et de paramètres qui permettent de décrire la structure de l'énergie potentielle d'un système de particules. En général, on construit et utilise un champ de force dans le cadre de l'approximation de Born-Oppenheimer. Selon les systèmes étudiés, il y a de nombreux champs de force distincts.

Le champ de force de base est constitué des termes de liaison qui relient les atomes par des liaisons covalentes, ainsi que des termes d'interactions (appelés non-liés ou non-covalents) qui décrivent les interactions à longue distance (électrostatique et de Van der Waals). La décomposition particulière de chacun de ces termes varie en fonction du champ de force, mais on peut représenter la forme générale de l'énergie totale dans un champ de force additif de la manière suivante :

$$E_{totale} = E_{liee} + E_{non-liee}$$

Où les composants des contributions covalentes et non-covalentes sont donnés par les sommes suivantes [33] :

$$E_{liee} = E_{liaison} + E_{angle} + E_{anglediedre}$$

$$E_{non-liee} = E_{electrostatique} + E_{van-der-Waals}$$

Les interactions intramoléculaires ne dépendent que des coordonnées internes des molécules c'est-à-dire des liaisons, des angles de valence, et de torsions.

En fait pour affiner l'expression du terme potentielle est rendre plus fidèle la description du système, des termes de couplages entre différents atomes ont été introduit. Le potentielle intramoléculaire peut s'écrire de façon générale.

$$V_{intra} = \sum_{liaison} V_{elongation} + \sum_{angles} V_{courbure} + \sum_{anglesdiedres} V_{torsion} + \sum V_{croise}$$

Les interactions entre molécules sont celles qui ne sont pas liées par des termes de liaison, d'angle de courbure et d'angle de torsion. Deux termes sont utilisés pour décrire le potentiel non liant : un terme de Van der Walls et un terme d'énergie électrostatique. Nous avons donc [34] :

$$V_{intermoleculaire} = \sum_{\text{atomes-non-liés}} V_{van-der-Waals} + \sum_{\text{atomes-non-liés}} V_{electrostatique}$$

I.2.4.2 Les différentes formes d'énergie

(a) Energie entre les atomes liés :

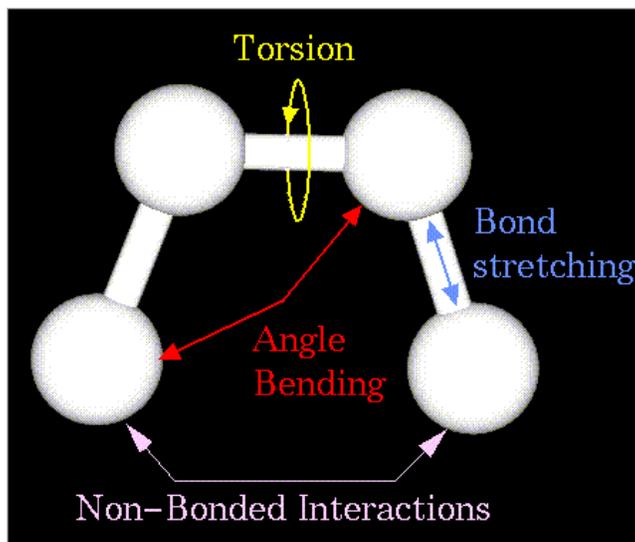


FIGURE I.1 – Les différentes formes d'énergie entre les atomes liés.

- **Énergie de torsion :**

L'énergie de torsion correspond à la quantité d'énergie qui doit être ajoutée ou enlevée aux termes d'énergie d'étirement, d'énergie de flexion et d'énergie d'interaction non liée afin de rendre l'énergie totale conforme à l'expérience ou à un calcul rigoureux de mécanique quantique pour un modèle d'angle dièdre.

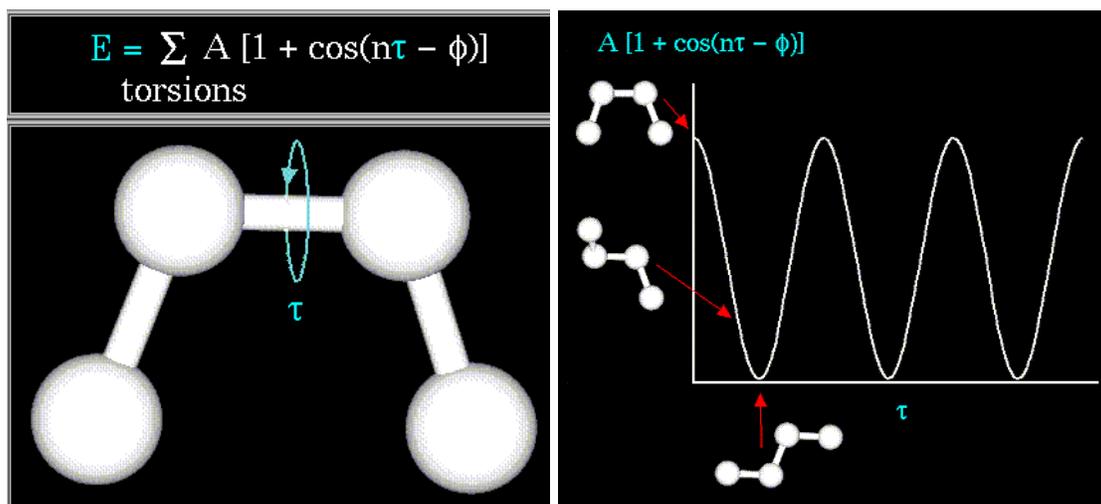


FIGURE I.2 – Energie de torsion entre les atomes liés et sa présentation graphique.

Le paramètre "A" contrôle l'amplitude de la courbe, le paramètre n contrôle sa périodicité et "Φ" décale toute la courbe le long de l'axe de l'angle de rotation.

• **Energie d'élongation : «stretching» :**

L'équation de l'énergie d'étirement est basée sur la loi de Hooke. La rigidité du ressort de liaison est contrôlée par le paramètre "kb", tandis que sa longueur d'équilibre est définie par "ro". Chaque paire d'atomes liés reçoit des paramètres spécifiques « kb » et « ro » en fonction de leurs types (C-C, C-H, O-C, etc.). Cette formule calcule l'énergie liée aux vibrations à l'intérieur de la longueur de la liaison d'équilibre.

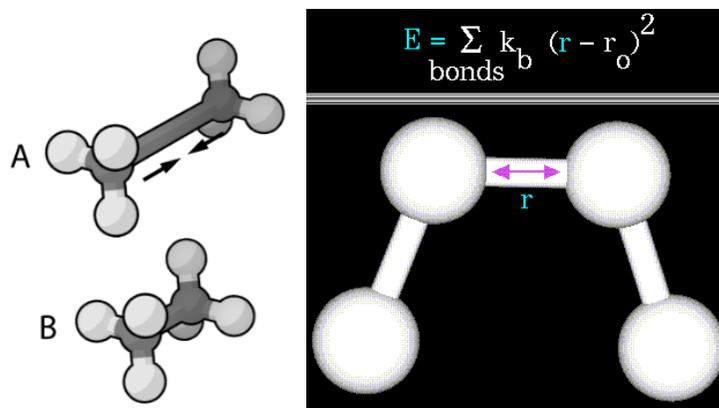


FIGURE I.3 – Energie d'élongation.

- K_b : constante de force de la liaison.
- r : longueur de liaison.
- r_0 : longueur de la liaison à l'équilibre.

Notez que le modèle a tendance à s'effondrer à mesure qu'un lien s'étire jusqu'au point de dissociation.

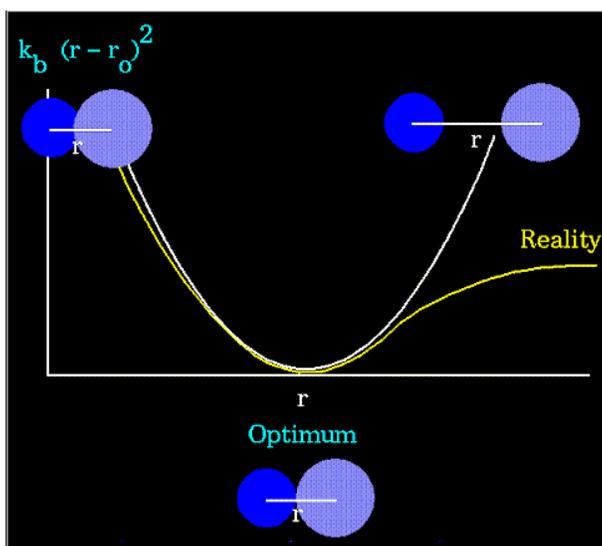


FIGURE I.4 – Graphe des valeurs réel et optimal d'énergie d'élongation.

- **Energie de flexion « déformation des angles de valences » : Bending Energy :**

La loi de Hooke est également la base de l'équation de l'énergie de flexion. La rigidité du ressort angulaire est contrôlée par le paramètre $k\Theta$, tandis que son angle d'équilibre est défini par Θ_0 . Cette équation calcule la quantité d'énergie liée aux vibrations autour de l'angle d'équilibre de liaison.

Chaque triplet d'atomes lié reçoit des paramètres spécifiques pour la flexion d'angle en fonction de leur type (C-C-C, C-O-C, C-C-H, etc.). Les paramètres "kb" et "k Θ " ont pour effet d'augmenter ou d'accentuer la pente de la parabole. L'augmentation de la valeur de « k » entraîne une augmentation de l'énergie nécessaire pour déformer un angle (ou une liaison) par rapport à sa valeur d'équilibre. On peut atteindre des potentiels peu profonds pour des valeurs « k » allant de 0,0 à 1,0.

(b) **Energie entre les atomes non liées :**

Le potentiel non liant s'exprime en trois termes : un terme de Van der Waals, terme d'énergie électrostatique et un terme des liaisons hydrogène ($E_{\text{atomes-non-lies}}$) [35].

- **Énergie d'interaction électrostatique :**

Il s'agit des interactions entre deux atomes portant chacun une charge. L'énergie de cette interaction est décrite par la loi de Coulomb :

$$E_{elec} = \sum q_i q_j / D r_{ij}$$

Où :

- q_i, q_j : sont les charges portées par les atomes.
- r_{ij} : la distance entre les deux atomes.
- D : le constant diélectrique du milieu.

Il est difficile d'évaluer cette constante diélectrique, qui est une propriété macroscopique du milieu qui entoure les charges. Dans le vide et dans l'eau, elle atteint respectivement 1.0 et 78,8, tandis que des valeurs de D allant de 4,0 à 7,0 sont utilisées pour simuler un environnement de protéine [36].

- **Énergie de Van der Waals :**

Les interactions de Van Der Waals sont des interactions temporaires avec un rayon d'action limité. Il y en a de nombreuses et elles jouent un rôle essentiel dans la détermination de la concordance stérique entre le ligand et la protéine réceptrice [37].

Le principe d'exclusion de Pauli et la répulsion internucléaire à courte distance sont représentés par un terme répulsif en r_{ij}^{12} . Il comprend aussi une expression attrayante en r_{ij}^6 qui représente les interactions d'origine dipolaire causées par les variations des nuages électroniques de chaque atome (forces de London) [10].

Les électrons se dispersent de manière asymétrique dans les orbitaux induits par des dipôles instantanés. Les oscillations de ces dipôles génèrent une force attractive : la force de dispersion de Londres. À une distance très réduite, la répulsion entre les deux nuages électroniques est extrêmement intense.

$$E_{ij} = \sum_i \sum_j -\frac{A_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}}$$

- r_{ij} : La distance entre les deux atomes.
- A_{ij} et B_{ij} : constantes de Van Der Waals.

- **Énergie des liaisons hydrogène :**

Les interactions électrostatiques (70 %) et de van der Waals (30 %) entre un atome électronégatif (généralement un atome d'oxygène ou d'azote) portant un doublet d'électron libre et un atome d'hydrogène porté par un atome électronégatif sont responsables des liaisons hydrogène [36].

$$E_{Liaison-hydrogene} = \sum \left[\frac{A'}{r_{AD}^{12}} - \frac{B'}{r_{AD}^{10}} \right] \cos^m \theta_{A-H-D} \cos^n \theta_{A-A-H-D}$$

- **A' et B'** : paramètres dépendant de la nature du donneur et de l'accepteur de liaisons H, distants de r_{AD} .
- θ_{A-H-D} : angle formé par l'accepteur (A), l'hydrogène (H) et le donneur (D).
- $\theta_{A-A-H-D}$: angle formé par l'antécédent de l'accepteur (AA), A et H.
- m, n : exposants donnés par le type de D et A, $m = 0, 2, 4$; $n = 0, 2$.

I.2.5 Différents champs de force en mécanique moléculaire

Différents champs de force utilisent le même type de termes énergétiques mais de manières différentes. Les champs de forces en MM peuvent être groupés en trois classes principales [38] :

- Champs de force contenant uniquement les termes harmoniques.
- Champs de force utilisant les termes d'ordre supérieur (cubique, quadratique,...).
- Champs de force suggérés par Allinger et col [39]. Ne considérant pas que les termes de la mécanique moléculaire classique mais aussi les effets chimiques comme l'électronégativité.

MM2/MM3/MM4 : MM2 est le premier champ de force développé par Allinger et col. [40]. Il a été conçu au début pour les molécules simples, mais ses versions améliorées MM3 [41] et MM4 [42] lui permettent de traiter des molécules organiques de plus en plus complexes.

OPLS : Il est écrit par W. L. Jorgensen et J. Tirado Rives [43].

GROMOS : (Groningen Molecular Simulation Program Package), est écrit par Van Gunsteren [44].

CHARM (Bio+) : Développé par Karplus et col [38, 45].

SPASIBA : (Spectroscopic Potential Algorithm for Simulating biomolecular conformational Adaptability), élaboré par Gérard Vergoten et col. (1995). Il combine le champ de force spectroscopique modifié de Urey-Bradley-Shimanouchi [46] et le champ de force AMBER. Il permet de trouver les structures, les énergies de conformation et les fréquences vibrationnelles au minimum énergétique d'une molécule [47].

EMO : (Energy Of Molecule), est développé par B. Blaive [48, 49] il est basé sur le champ de force MM2.

AMBER : (Assisted Model Building with Energy Refinement), Développé par Kollman [50].

I.3 La dynamique moléculaire

Les premiers pas de la dynamique moléculaire n'ont pu se faire que grâce à l'arrivée des premiers ordinateurs (1957) [51]. Mais les premières réelles simulations ont été faites par Rahman [52], grâce à ses travaux sur la simulation de l'argon liquide en 1964 avec un temps de simulation de 10-11 s, puis de l'eau liquide [53] en 1971.

La modélisation moléculaire vise principalement à générer des valeurs macroscopiques à partir de données microscopiques. Il est nécessaire de collecter un grand nombre de statistiques (échantillonnage du système) afin d'y parvenir. L'ensemble thermodynamique du système, c'est-à-dire un ensemble statistique qui représente la probabilité de distribution des micro-états du système, sera responsable de cette statistique [54].

I.3.1 Principe de DM

On considère que chaque atome de la molécule est une masse ponctuelle qui suit la loi d'action de masse et dont le mouvement est déterminé par l'ensemble des forces exercées sur lui par les autres atomes au cours du temps.

$$\vec{F}_i = m_i \vec{a}_i = m_i \frac{d^2 \vec{r}_i(t)}{dt^2}$$

- \vec{F}_i : Vecteur force agissant sur l'atome i.
- m_i : masse de l'atome i.
- \vec{a}_i : Vecteur accélération de l'atome i.
- r_i : La position de l'atome i.

Grâce aux vitesses et aux positions de chaque atome dans le temps, il est possible d'évaluer les données macroscopiques, comme l'énergie cinétique et la température. L'énergie cinétique se calcule selon la formule :

$$E_c = \sum_{i=1}^N \frac{|p_i|^2}{2m_i}$$

Où p_i est la quantité de mouvement de l'atome i.

La température s'obtient à partir de l'énergie cinétique par :

$$E_c = \frac{K_b T}{2} (3N - N_c)$$

- k_b : constante de Boltzmann.
- N_c : nombre de contrainte.
- $3N - N_c$: nombre totale de degré de liberté.

I.3.2 Le protocole typique de simulation de dynamique moléculaire contient

Avant de commencer une simulation de DM, il est important d'avoir un modèle de départ proche de la structure réelle. Minimisation par mécanique moléculaire : on part, en général d'une conformation optimisée par la MM.

Dynamique moléculaire : en général, un calcul de DM se décompose en trois phases :

- **Thermalisation** : Il est nécessaire de chauffer le système afin de le rendre à la température désirée (généralement 300 K). Cette hausse de température nécessite entre 2 et 10 ps de simulation (2000 à 10000 pas d'intégrer).
- **Equilibration** : Il s'agit d'une étape cruciale pendant laquelle la T du système est stabilisée. Il existe donc un échange significatif entre l'énergie potentielle et l'énergie cinétique. Cette étape peut prendre entre 10 et 20 secondes. Après chaque étape, on calcule la température et on la ramené à la température de référence en utilisant la formule.

$$\frac{dT}{dt} = \tau^{-1}(T_0 - T)$$

Avec :

- τ : Temps de relaxation, la valeur de doit être assez petite pour permettre un couplage efficace (généralement égale à 10 fs).
 - T_0 : température de référence.
 - T : température du système.
- **Dynamique ou production** : Il s'agit de la phase réellement utilisable qui a une durée moyenne entre 60 et 100 ps. Pendant cette simulation, toutes les conformations sont sauvegardées à 0.05 ou 0.1ps.

I.3.3 Applications de la dynamique moléculaire

L'une des principales applications de la dynamique moléculaire est l'étude des modes de vibration normaux le long de la trajectoire. On peut également utiliser cette application pour optimiser et perfectionner les structures 3D en utilisant les données de la cristallographie et/ou de la RMN. Cependant, l'application de cette méthode nécessite des outils de calcul extrêmement performants (comme le CRAY par exemple) et elle représente un coût considérable en temps et en argent. Cependant, elle devient plus répandue pour les analyses de peptides et de petites protéines [55].

I.4 Docking Moléculaire

Les simulations moléculaires appelées Docking moléculaire combinent différentes méthodes pour étudier les interactions pharmacologiques entre deux molécules, à savoir un récepteur macromoléculaire (une protéine cible) et une petite molécule ligand. L'objectif principal du docking moléculaire est de prédire la conformation qui est déterminée par la position et l'orientation relative la plus favorable du ligand au sein de son récepteur [54, 55]. Lors de l'interaction sur le site actif, le ligand établit une liaison complémentaire avec l'architecture protéique. Les différentes forces qui participent à la formation du complexe peuvent être de nature stérique, électronique ou les deux avec des contributions différentes, exprimées par des liaisons non covalentes, principalement des liaisons hydrogènes, van der Waals et électrostatiques [56].

I.4.1 Définition de docking moléculaire

Le docking moléculaire consiste à étudier *in silico* les divers mécanismes et interactions qui se produisent lorsque deux molécules se combinent. On cherche à comprendre comment ces molécules s'organisent l'une par rapport à l'autre [57]. Il s'agit d'une méthode informatique pour le développement de médicaments basée sur la structure du récepteur [58].

I.4.2 L'intérêt de docking moléculaire

- Le docking moléculaire est une technique de filtrage qui fait partie du criblage virtuel. Cette méthode est plus rapide et moins coûteuse que les méthodes d'expérimentation *in vitro*. Elle est recommandée pour réduire la taille d'une banque de données chimiques afin de ne conserver que les composés d'intérêt thérapeutique [57].

- Le docking permet de prédire l'effet biologique d'un grand nombre de molécules dans un temps raisonnable et proposer par la suite une série de molécules moins large à synthétiser ou à tester sur une cible donnée [57].
- Son rôle principal est d'étudier et de prédire les interactions probables entre le ligand et les acides aminés constituant la structure de la cible. Il permet également de prédire la conformation la plus favorable du ligand au sein de son récepteur.



FIGURE I.5 – schéma présenter quelque rôle de docking moléculaires.

I.4.3 Différents types de docking moléculaire

Il existe deux types de classification du docking moléculaire. Le docking peut avoir lieu entre protéine-protéine, ligand-protéine et protéine-nucléotide. Le docking peut être classé également en docking rigide, flexible et semi-flexible.

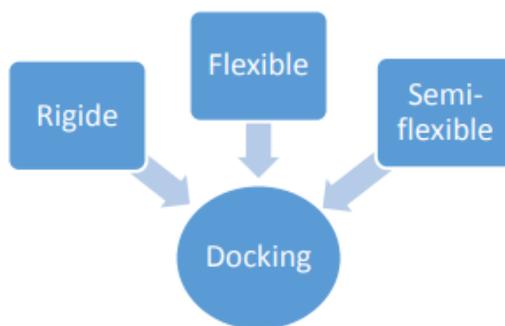


FIGURE I.6 – Schéma présenter les types de docking moléculaire.

I.4.3.1 Docking rigide

C'est le plus simple et demeure encore souvent employé pour l'amarrage protéine-protéine [59]. En supposant que les composés sont inflexibles, nous recherchons un réarrangement de l'un des composés dans un espace tridimensionnel qui aboutisse à la meilleure correspondance avec les autres composés dans les paramètres d'un système de notation [60].

I.4.3.2 Docking Flexible

Le docking flexible implique que le ligand et la protéine soient flexibles (la flexibilité du récepteur concerne les chaînes latérales des résidus du site actif). Il est possible de restreindre les degrés de liberté conformationnelle du récepteur à certaines chaînes latérales ou de considérer également des mouvements plus larges, tels que les différentes configurations possibles entre les domaines d'une protéine. Une approche plus réaliste consiste à prendre en compte des modèles de liaison du ligand au récepteur tels que l'ajustement induit et/ou la sélection conformationnelle pour ce type de docking.

La plupart des logiciels de docking utilisent cette méthode car elle permet d'évaluer rapidement des bases de milliers de molécules. Par contre, elle est approximative et l'étude de tous les degrés de liberté du ligand et du récepteur pose des défis majeurs en raison du temps de calcul requis pour exploiter de manière efficace le docking flexible [59].

I.4.3.3 Docking semi-flexible

L'échantillonnage des degrés de liberté du ligand est ajouté aux explorations translationnelles et rotationnelles dans le docking semi-flexible. Le docking de ce genre repose sur l'idée que la structure du récepteur utilisé est capable de reconnaître le ligand. Il est considéré comme "asymétrique" et est couramment employé pour fixer les protéines ligands. En général, les méthodes de docking semi-flexible ou flexible sont utilisées pour modéliser les interactions entre les protéines et les ligands [61].

I.4.4 Les étapes de Docking moléculaire

Une simulation de docking comprend deux étapes principales : le docking proprement dit et l'étape de scoring :

— **Docking proprement dit :**

C'est l'étape de sélection, qui consiste à placer le ligand dans le site actif de la protéine à la recherche des conformations du ligand apte à établir des interactions idéales avec le récepteur.

— **Le scoring :**

Il s'agit de la phase de classement, qui permet d'évaluer les conformations obtenues lors de la première étape en calculant l'énergie libre qui découle du passage du ligand et de la protéine de la forme libre vers la réalisation d'un complexe. Le score permet d'évaluer le degré de complexation d'un ligand avec un récepteur, mais il ne permet pas d'évaluer l'activité, mais seulement l'affinité entre le ligand et la protéine.

Il est essentiel qu'une fonction de score soit efficace et sélective, qu'elle oriente la recherche en fournissant un gradient d'énergie, et qu'elle identifie le mode d'interaction adéquat parmi un ensemble de schémas [60].

I.4.5 Programmes de docking moléculaire :

De façon plus générale, le choix d'un programme donne pour un criblage virtuel par docking doit répondre à la question suivante : « Que veut-on obtenir, en combien de temps, et avec quelle précision ? » [62, 63]. Parmi ces programmes d'amarrage moléculaire on peut trouver : comme GOLD72], FlexX [64], DOCK [7], AutoDock [65], MOE [66] ou bien UCSF Chimera [67] et Molegro Virtuel Docker (MVD)[68, 69]. L'utilisation des programmes de docking a conduit à de nombreux succès dans le domaine de la découverte de nouvelles molécules bioactives [70, 71].

I.5 ADME/TOX

Des outils expérimentaux *in vitro* permettant de caractériser les profils ADME-Tox de composés ont été utilisés au cours des dix dernières années dès les premières étapes du processus de découverte de médicaments, dans le but d'accroître le taux de réussite des programmes de découverte et de faire avancer de meilleurs candidats vers le développement de médicaments. Le support à la découverte a été encore amélioré grâce à l'utilisation de modèles ADME-Tox *in silico*, ce qui permet de réaliser un criblage virtuel de composés et donc d'appliquer ADME-Tox à chaque étape du processus de découverte. En fin de compte, une utilisation complémentaire et synergique de l'ADME-Tox expérimental et *in silico* sera nécessaire pour assurer un soutien ADME-Tox efficace et performant à la découverte [72, 73].

Donc ADME /TOX c'est l'abréviation des phases de pharmacocinétique :

A : absorption, **D** : distribution, **M** : métabolisme, **E** : élimination, **TOX** : toxicité. La pharmacocinétique a traditionnellement été définie comme l'étude du devenir des médicaments dans le corps, de l'absorption à l'élimination [74].

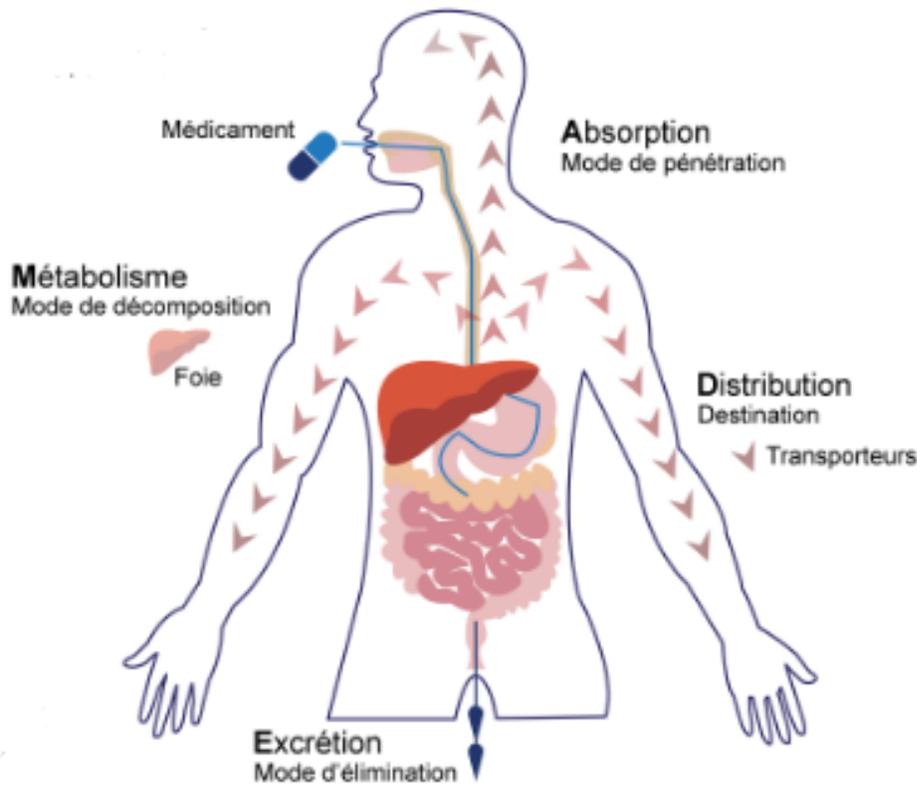


FIGURE I.7 – Schéma générale des phases de pharmacocinétique.

I.5.1 Absorption

On appelle absorption le passage d'un médicament dans la circulation sanguine après son administration [75]. Ou bien, l'absorption est définie comme le mécanisme par lequel un médicament administré entre dans la circulation sanguine à partir du site d'administration. On distingue deux mécanismes importants d'absorption des médicaments

[76] :

- **Diffusion passive** : La diffusion a lieu après un gradient de concentration sans dépenser d'énergie jusqu'à ce que l'équilibre soit atteint.
- **Diffusion active** : Ce transport actif s'effectue à contre-courant du gradient de concentration et nécessite de l'énergie et des transporteurs.

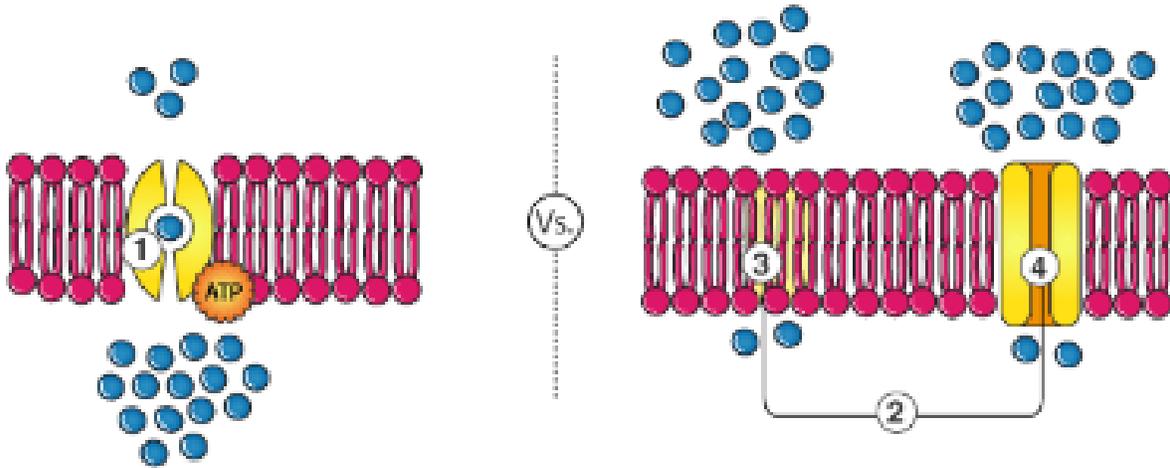


FIGURE I.8 – La diffusion passive et active.

Notion de Biodisponibilité et bio équivalent [77] :

- **Biodisponibilité** : C'est-à-dire la quantité de médicament qui atteint le site d'action et la vitesse à laquelle il atteint ce site.
- **Bio équivalents** : Les formes pharmaceutiques qui contiennent le même principe actif et permettent d'atteindre les mêmes taux sanguins dans le même laps de temps sont dites bio équivalentes.

I.5.2 La distribution

Après absorption ou administration systémique dans la circulation sanguine, un médicament se distribue dans les liquides interstitiels et intracellulaires [78].

La distribution est la deuxième étape de la pharmacocinétique d'un médicament. Elle représente la période pendant laquelle le composé actif se diffuse dans les tissus en traversant le sang artériel et les liquides en circulation.

Les médicaments peuvent être liés dans le sang à des éléments figurés (globules rouges, par exemple) ou à des protéines (principalement l'albumine) qui forme alors des systèmes de transport. Dans le compartiment vasculaire, un principe actif peut se présenter soit sous forme libre, soit sous forme complexée à un transporteur. Seul le médicament en forme libre peut pénétrer dans les tissus. Le médicament libre a la capacité de pénétrer dans les tissus ciblés et de se fixer à sa cible médicale.

Il a aussi la capacité de se diffuser dans d'autres tissus de l'organisme, créant ainsi des zones de stockage (comme le tissu adipeux, l'os ou encore). Il est également possible que les médicaments se propagent dans des

organes responsables du métabolisme tels que le foie. Les métabolites produits par ces organes (actifs ou inactifs) sont ensuite éliminés par voie hépatobiliaire ou rénale [77].

On trouve deux facteurs qui influencent sur la distribution.

I.5.2.1 Liaison avec les protéines plasmatiques

Il en résulte la formation d'un complexe [protéine – médicament] menant à la distinction du médicament sous une forme libre et sous forme liée.

La liaison médicament-protéine est réversible et Seule la forme libre du médicament est active pharmacologiquement [79].



Différentes protéines plasmatiques sont impliquées dans la fixation des médicaments :

- L'albumine.
- L' α 1 glycoprotéine acide.
- Les lipoprotéines.
- La γ globuline.

Remarque : La forme liée est inactive pharmacologiquement et ne peut diffuser pour atteindre son lieu d'action. Cette inactivité n'est que temporaire car les formes liée et libre sont en équilibre réversible. Au fur et à mesure de la disparition de la forme libre (par diffusion vers les tissus ou élimination), il y a passage de la forme liée vers la forme libre [79].

I.5.2.2 Le volume de distribution

Le volume de distribution (V_d) est un paramètre pharmacocinétique qui caractérise l'étape de la distribution. Il s'agit d'un volume théorique dans lequel le médicament devrait se répartir pour être à la même concentration que dans le plasma. Il permet, à partir de la concentration plasmatique de médicament d'estimer la distribution du médicament dans les liquides de l'organisme [77].

$$V_d = \frac{\text{Quantité}}{\text{Concentration} - \text{plasmatique}}$$

En mesurant la concentration plasmatique de la forme libre du médicament [77] :

- Si la concentration plasmatique est élevée par rapport à la quantité administrée, alors le V_d est faible (3 à 5 litres). Ceci signifie que le médicament est essentiellement présent dans le compartiment vasculaire.
- Si la concentration plasmatique est faible par rapport à la quantité administrée et le V_d élevé :
 - Soit le médicament est fortement lié aux protéines plasmatiques.
 - Soit le médicament est fortement distribué dans les tissus.

I.5.3 Métabolisme (biotransformation)

Le métabolisme d'un médicament implique que les enzymes transforment un médicament en un ou plusieurs composés, appelés métabolites, qui peuvent être aussi actifs que la molécule originale, mais qui restent inactifs jusqu'à ce qu'ils soient métabolisés en un médicament actif dans l'organisme.

Le métabolisme est l'une des étapes de l'élimination d'un médicament : les différentes étapes du métabolisme entraînent la création de substances hydrosolubles qui sont plus facilement éliminées par les milieux aqueux tels que l'urine, la bile, la salive,...

Le métabolisme des médicaments se fait essentiellement dans le foie, mais également dans les reins, poumons, intestins, etc. Il fait intervenir deux types de réactions [80] :

- Les réactions de phase I « fonctionnalisation ».
- Les réactions de phase II « conjugaison ».

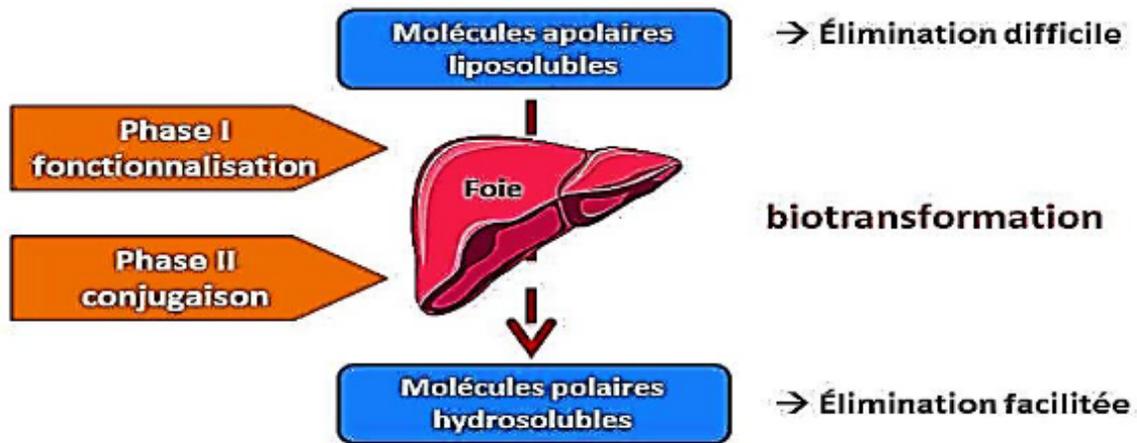


FIGURE I.9 – Représentation schématique du métabolisme hépatique.

Parmi les enzymes nécessaires dans la biotransformation hépatique des médicaments, c'est le CytochromP450.

Les cytochromes P450 (CYP) forment une superfamille de 57 gènes qui sont responsables de la production d'enzymes qui métabolisent de nombreux médicaments ainsi que des substances endogènes telles que les stéroïdes et les vitamines. Ces enzymes ont une influence majeure sur le métabolisme des xénobiotiques, y compris les médicaments, et jouent un rôle essentiel dans la protection de l'organisme contre les agressions extérieures [81].

I.5.4 Elimination

L'étape finale du devenir du médicament est son élimination de l'organisme ou excrétion, par diverses voie tel que : rénal, biliaire, salive même le foie.

I.5.4.1 Notion de temps de demi de vie des médicaments

Par définition, $T_{1/2}$ est le temps nécessaire pour réduire les concentrations systémiques du médicament de 50%. C'est également le temps nécessaire pour atteindre 50% de la concentration du médicament à l'état d'équilibre [82]. Il peut calculer avec les relations suivantes :

$$T_{1/2} = \ln 2 / K_e \text{ ou bien } T_{1/2} = (\ln 2 \times V_d) / CL$$

Avec :

- K_e : constante d'élimination.
- V_d : volume de distribution.

I.5.4.2 La clairance

La clairance est exprimée en termes de volume de sang totalement débarrassé d'une substance par unité de temps (par exemple ml/min), elle peut être définie en termes de clairance systémique totale ou en termes de clairance associée à un système d'organe éliminateur particulier (hépatique, rénal, pulmonaire, etc.) elle est donnée par la formule [82] :

$$CL = K_e \times V_d$$

I.5.5 Toxicité

Une toxicité est une expression générale qui désigne toute réaction indésirable et non désirée, ou elle désigne des effets non souhaités, gênants ou nocifs causés par l'une des substances.

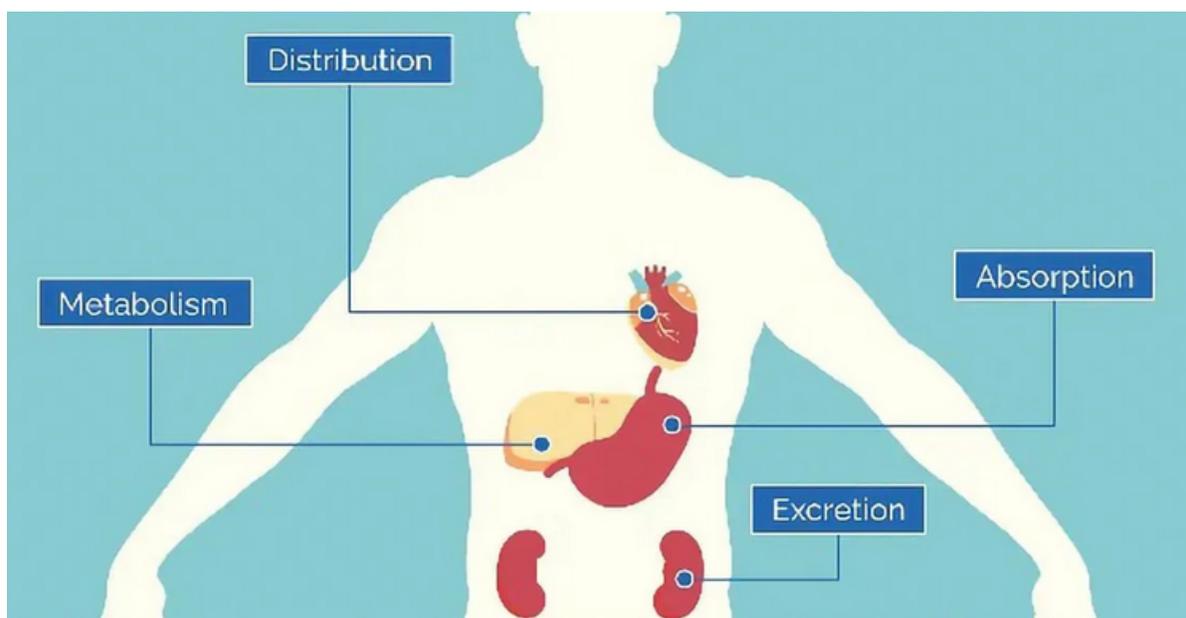


FIGURE I.10 – Représentation schématique des phases de devenir de médicaments admeTox.

I.6 Bioisostères

La définition la plus large des bioisostères est « des groupes ou des molécules qui présentent des similitudes chimiques et physiques produisant des propriétés biologiques largement similaires » [83].

Le remplacement bioisostérique est un outil puissant pour moduler les propriétés médicamenteuses, la toxicité et l'espace chimique des thérapies expérimentales. L'utilisation de bioisostères et l'introduction de changements structuraux dans le composé principal permettent au chimiste de modifier la taille, la forme, la distribution électronique, la polarisabilité, le dipôle, la polarité, la lipophilie et le pKa du composé [84].

I.6.1 Classification des bioisostères

On peut les résumer dans un tableau [85] :

TABLE I.1 – Les types et classification des bio-isostères.

Les bio-isostères classiques	Les bio-isostères non classiques
Atomes ou groupes monovalents (NH_2 , $-CH_3$, $-OHPH_2$, Cl , SH – F , $-Cl$, $-Br$, Propyl $-SR$, $-Si_3$, $-OH$, $-NH_2$ – CH_3 , $-OR$)	Cyclique et non-cyclique
Atomes ou groupes divalents ($-CH_2-$, $-O-$ – $S-$ – $Se-$ – $Te-$ – $COCH_2R-$, $-CONHR-$, $-COOR-$, $-COSR$)	
Atomes ou groupes trivalents ($=N-$, $=P-$, $=CH-$, $=As-$, $=Sb-$)	Groupe fonctionnels
Atomes tétravalents ($=C=$, $=Si=$, $=N+=$, $=P+=$, $=As+=$)	
Ring équivalents ($-CH=CH-$ & $-S-$ [e.g. benzene, thiophene] $-CH=$, $-N=$ [e.g. benzène, pyridine] $-O-$, $-S-$, $-CH_2-$, $-NH-$ [e.g. tetrahydrofuran, tetrahydrothiophene, cyclopentane, pyrrolidine])	Rétro-isostérisme

Exemple :série de chalcones antibactériennes. En modifiant certains substituants, l'activité pharmacologique de la chalcone et sa toxicité sont également modifiées [86].

Bioisostères classique :

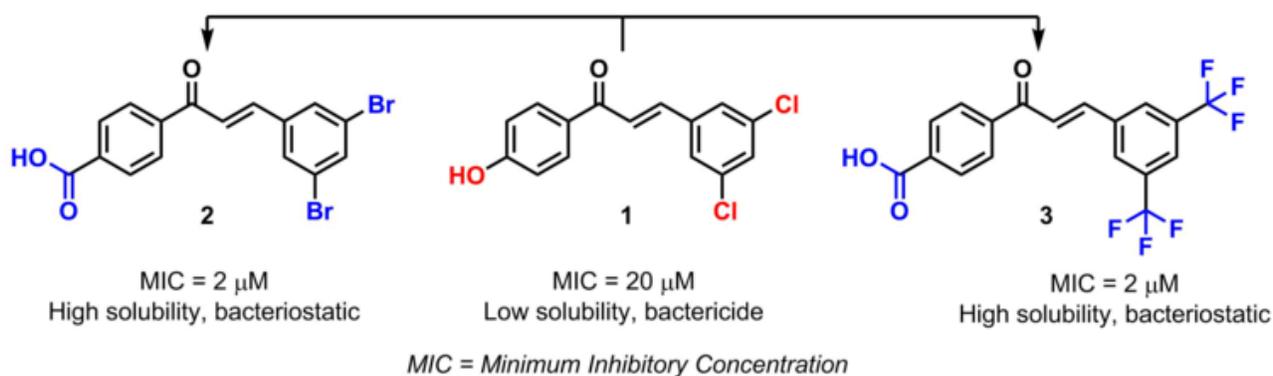


FIGURE I.11 – Modification sur l'activité pharmacologique d'une série de chalcone antibactériennes par remplacement bio-isostères classique

Bioisostères non classique :

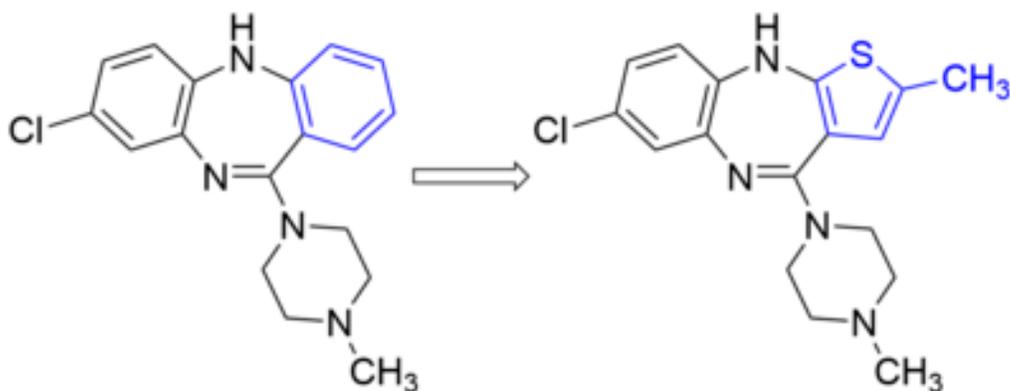


FIGURE I.12 – changement bio-isostère non classique d'une molécule

I.6.2 L'objective de Bioisostères

- Les chimistes médicaux utilisent le bioisostérisme comme une méthode unique pour transformer raisonnablement les composés en médicaments plus sécurisés, plus efficaces sur le plan clinique, plus économiques et plus attractifs sur le plan thérapeutique. C'est l'un des principaux outils de modification, couramment utilisé dans le domaine de la conception rationnelle de médicaments, afin d'accroître l'activité désirée et éliminer les propriétés indésirables. Cela facilite l'optimisation du profil pharmacocinétique et l'atteinte de la sélectivité des cibles [87].
- Les chimistes médicaux utilisent les remplacements bioisostériques pour améliorer leurs principales structures en ce qui concerne : la lipophile, la solubilité, l'activité, la sélectivité, l'absorption, le métabolisme et l'absence d'effets secondaires toxiques et autres. À chaque fois qu'on observe un analogue avec des propriétés améliorées, le nouveau composé est utilisé comme point de départ pour une modification ultérieure [85].

Bibliographie

- [1] Benmiloud Kamal, Meriem Merad, Mostefaoui Larbi, and Said Ghalem. Study of the enzyme-substrate by molecular modeling interaction ; cases of the disease of cancer. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 8(3) :1363, 2017.
- [2] Tim Clark. *Handbook of Computational Chemistry*. Wiley, London, 1985.
- [3] Mark A Spackman. Potential derived charges using a geodesic point selection scheme. *Journal of computational chemistry*, 17(1) :1–18, 1996.
- [4] Renato Ferreira de Freitas, Rachel J Harding, Ivan Franzoni, Mani Ravichandran, Mandeep K Mann, Hui Ouyang, Mark Lautens, Vijayaratnam Santhakumar, Cheryl H Arrowsmith, and Matthieu Schapira. Identification and structure–activity relationship of hdac6 zinc-finger ubiquitin binding domain inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 61(10) :4517–4527, 2018.
- [5] Daan Frenkel and Berend Smit. *Understanding molecular simulation : from algorithms to applications Academic Press*. London, 2nd ed., 2002.
- [6] J. Debord. *Introduction à la modélisation moléculaire*. 2004.
- [7] Irwin D Kuntz, Jeffrey M Blaney, Stuart J Oatley, Robert Langridge, and Thomas E Ferrin. A geometric approach to macromolecule-ligand interactions. *Journal of molecular biology*, 161(2) :269–288, 1982.
- [8] Attila Szabo and Neil S Ostlund. Calculation of high energy elastic electron-molecule scattering cross sections with cndo wavefunctions. *The Journal of Chemical Physics*, 60(3) :946–950, 1974.
- [9] Norman L Allinger, Ulrich Burkert, and Wilson H De Camp. Conformational analysis3cxxxiv : The conformation of ring a in the 4, 4-dimethyl-3-androstanone system. the crystal structure of 4, 4-dimethylandrostan-3-on-17 β -yl benzoate. *Tetrahedron*, 33(15) :1891–1895, 1977.
- [10] Hermann Dugas. *Principes de base en mod'elisation mol'eculaire : aspects th'eoriques et pratiques*. Librairie de l'Universit'e de Montr'eal, 1996.
- [11] Jean Hladik, Michel Chrysos, Pierre-Emmanuel Hladik, and Lorenzo Ugo Ancarani. *Mécanique quantique*, volume 1. Masson, 1997.
- [12] Donald B Boyd and Kenny B Lipkowitz. Molecular mechanics : The method and its underlying philosophy. *Journal of Chemical Education*, 59(4) :269, 1982.
- [13] Paul Arthur Hanle. *Erwin Schrödinger's statistical mechanics, 1912-1925*. Yale University, 1975.
- [14] Manuel Del Pino and Patricio L Felmer. Multi-peak bound states for nonlinear schrödinger equations. *Annales de l'Institut Henri Poincaré C*, 15(2) :127–149, 1998.
- [15] Yoshio Tsutsumi. Schrodinger equation. *Funkcialaj Ekvacioj*, 30 :115–125, 1987.
- [16] RG Woolley and BT Sutcliffe. Molecular structure and the born—oppenheimer approximation. *Chemical Physics Letters*, 45(2) :393–398, 1977.

- [17] Max Born. Born-oppenheimer approximation. *Ann. Phys*, 84 :457–484, 1927.
- [18] Ngoc Bich Nguyen. *Modélisation de structures atomiques et électroniques. Matériaux fonctionnels nanostructurés pour la micro et l'optoélectronique*. PhD thesis, Université de Caen, 2010.
- [19] Paul Adrien Maurice Dirac. The quantum theory of the electron. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*, 117(778) :610–624, 1928.
- [20] John A Pople, D Po Santry, and Gerald A Segal. Approximate self-consistent molecular orbital theory. i. invariant procedures. *The Journal of Chemical Physics*, 43(10) :S129–S135, 1965.
- [21] H Chermette. Density functional theory : a powerful tool for theoretical studies in coordination chemistry. *Coordination chemistry reviews*, 178 :699–721, 1998.
- [22] Valentin Gogonea, Paul von Ragué Schleyer, and Peter R Schreiner. Consequences of triplet aromaticity in $4n\pi$ -electron annulenes : Calculation of magnetic shieldings for open-shell species. *Angewandte Chemie International Edition*, 37(13-14) :1945–1948, 1998.
- [23] Diola Bagayoko. Understanding density functional theory (dft) and completing it in practice. *AIP Advances*, 4(12), 2014.
- [24] John J Rehr, Joshua J Kas, Micah P Prange, Adam P Sorini, Yoshinari Takimoto, and Fernando Vila. Ab initio theory and calculations of x-ray spectra. *Comptes Rendus Physique*, 10(6) :548–559, 2009.
- [25] Walter Thiel. Semiempirical quantum–chemical methods. *Wiley Interdisciplinary Reviews : Computational Molecular Science*, 4(2) :145–157, 2014.
- [26] D. Liotta. *Advances in Molecular Modeling*. Number vol. 1 in *Advances in Molecular Modeling : A Research Annual*. JAI Press, 1988.
- [27] G Piacenza, M Rajzmann, and R Gallo. Étude théorique par la méthode am1 de la nitration des amines. *Journal de Chimie Physique et de Physico-Chimie Biologique*, 96(4) :647–664, 1999.
- [28] Claire Cardie. Empirical methods in information extraction. *AI magazine*, 18(4) :65–65, 1997.
- [29] Donald H Andrews. The relation between the raman spectra and the structure of organic molecules. *Physical Review*, 36(3) :544, 1930.
- [30] W Eugene Roberts, Sarandeep Huja, and Jeffery A Roberts. Bone modeling : biomechanics, molecular mechanisms, and clinical perspectives. In *Seminars in orthodontics*, volume 10, pages 123–161. Elsevier, 2004.
- [31] J LOMAS. La mécanique moléculaire, une méthode non quantique pour le calcul de la structure et de l'énergie d'entités moléculaires. *L'actualité chimique*, 5 :7–22, 1986.
- [32] Dina Duhovny, Ruth Nussinov, and Haim J Wolfson. Efficient unbound docking of rigid molecules. In *Algorithms in Bioinformatics : Second International Workshop, WABI 2002 Rome, Italy, September 17–21, 2002 Proceedings 2*, pages 185–200. Springer, 2002.

- [33] Clarisse G Ricci, Alex SC de Andrade, Melina Mottin, and Paulo A Netz. Molecular dynamics of dna : comparison of force fields and terminal nucleotide definitions. *The Journal of Physical Chemistry B*, 114(30) :9882–9893, 2010.
- [34] Hans-Dieter Holtje, Wolfgang Sippl, Didier Rognan, and Gerd Folkers. *Molecular modeling*, volume 5. Wiley-VCH Weinheim, Germany, 2003.
- [35] Alexandre Kitaigorodsky. Empilement des molécules dans un cristal, potentiel d’interaction des atomes non liés par des liaisons de valence et calcul du mouvement des molécules. *Journal de Chimie Physique*, 63 :9–16, 1966.
- [36] Janet Allinger and Norman L Allinger. The conformers of 2-bromocyclohexanone. *Tetrahedron*, 2(1-2) :64–74, 1958.
- [37] Isabelle Soury-Lavergne Navizet. *Thèse de doctorat*. PhD thesis, Université Paris 6, France, 2004.
- [38] Jeremy C Smith and Martin Karplus. Empirical force field study of geometries and conformational transitions of some organic molecules. *Journal of the American Chemical Society*, 114(3) :801–812, 1992.
- [39] T Shimanouchi. Force constants of small molecules. *Pure and Applied Chemistry*, 7(1) :131–146, 1963.
- [40] NL Allinger. Calculation of molecular structure and energy by force-field methods. In *Advances in physical organic chemistry*, volume 13, pages 1–82. Elsevier, 1976.
- [41] Xavier Sánchez-Ruiz, Mar Ramos, and Carlos Jaime. Conformational equilibria and cyclodextrin inclusion complexes. computational study by force field calculations (mm3 (92)). *Journal of molecular structure*, 442(1-3) :93–101, 1998.
- [42] Norman L Allinger, Kuohsiang Chen, and Jenn-Huei Lii. An improved force field (mm4) for saturated hydrocarbons. *Journal of computational chemistry*, 17(5-6) :642–668, 1996.
- [43] William L Jorgensen and Julian Tirado-Rives. The opls [optimized potentials for liquid simulations] potential functions for proteins, energy minimizations for crystals of cyclic peptides and crambin. *Journal of the American Chemical Society*, 110(6) :1657–1666, 1988.
- [44] Wilfred F Van Gunsteren and Martin Karplus. Effect of constraints on the dynamics of macromolecules. *Macromolecules*, 15(6) :1528–1544, 1982.
- [45] Bernard R Brooks, Robert E Bruccoleri, and Barry D Olafson. Dj states, s. swaminathan, and m. karplus. *J. Comput. Chem*, 4(2) :187–217, 1983.
- [46] Takehiko Shimanouchi, Ichiro Nakagawa, Jiro Hiraishi, and Motohiko Ishii. Force constants of cf₄, sif₄, bf₃, ch₄, sih₄, nh₃, and ph₃. *Journal of Molecular Spectroscopy*, 19(1-4) :78–107, 1966.
- [47] F. Tristram, V. Durier, and G. Vergoton. Journal of molecular structure. *Journal of Molecular Structure*, 378 :249–259, 1996.
- [48] Ali Bouraoui, Mohammed Fathallah, Bruno Blaive, Roger Gallo, and Farouq Mhenni. Design and molecular mechanics calculations of new iron chelates. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, (7) :1211–1214, 1990.

- [49] B Blaive, G Legsai, and R Lai. Utilization of d0, d1, d2 electron configurations to obtain parameters for transition metals in the molecular mechanics of dioxo-or diimido-tetrahedral complexes (cr, mo, re, os). *Journal of molecular structure*, 354(3) :245–250, 1995.
- [50] Scott J Weiner, Peter A Kollman, Dzung T Nguyen, and David A Case. An all atom force field for simulations of proteins and nucleic acids. *Journal of computational chemistry*, 7(2) :230–252, 1986.
- [51] Wilfred F Van Gunsteren and Herman JC Berendsen. Computer simulation of molecular dynamics : methodology, applications, and perspectives in chemistry. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 29(9) :992–1023, 1990.
- [52] Gerhard Klimeck, Shaikh Shahid Ahmed, Hansang Bae, Neerav Kharche, Steve Clark, Benjamin Haley, Sunhee Lee, Maxim Naumov, Hoon Ryu, Faisal Saied, et al. Atomistic simulation of realistically sized nanodevices using nemo 3-d—part i : Models and benchmarks. *IEEE Transactions on Electron Devices*, 54(9) :2079–2089, 2007.
- [53] Lalehan Ozalp, Safiye Sağ Erdem, Başak Yüce-Dursun, Özal Mutlu, and Mehmet Özbil. Computational insight into the phthalocyanine-dna binding via docking and molecular dynamics simulations. *Computational biology and chemistry*, 77 :87–96, 2018.
- [54] J Andrew McCammon and Stephen C Harvey. *Dynamics of proteins and nucleic acids*. Cambridge University Press, 1987.
- [55] Oleg Trott and Arthur J Olson. Autodock vina : improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of computational chemistry*, 31(2) :455–461, 2010.
- [56] Holger Gohlke and Gerhard Klebe. Approaches to the description and prediction of the binding affinity of small-molecule ligands to macromolecular receptors. *Angewandte Chemie International Edition*, 41(15) :2644–2676, 2002.
- [57] Amina Merzoug, Soumia Mermoum, Sabra Khaled, Abdelouahab Chikhi, Abderrahmane Bensegueni, and Hanane Boucherit. Theoretical study of the interactions involved in the inhibition of staphylococcus aureus peptide deformylase by gsk1322322 derivatives. *Journal Academica*, 5 :16–29, 2015.
- [58] Jeremy Grignard. *Méthodes computationnelles pour améliorer les phases primaires de recherche de nouveaux médicaments*. PhD thesis, Institut Polytechnique de Paris, 2022.
- [59] M Gaba, P Gaba, S Singh, and GD Gupta. An overview on molecular docking. *International Journal of Drug Development & Research*, 2(2) :219–231, 2010.
- [60] HJ Bohm and M Stahl. Part 1—docking and scoring : Methods development-rapid empirical scoring functions in virtual screening applications. *Medicinal Chemistry Research*, 9(7-8) :445–462, 1999.
- [61] Nicolas Chevrollier. *Développement et application d’une approche de docking par fragments pour modéliser les interactions entre protéines et ARN simple-brin*. PhD thesis, Université Paris-Saclay, 2019.

- [62] W Patrick Walters, Matthew T Stahl, and Mark A Murcko. Virtual screening—an overview. *Drug discovery today*, 3(4) :160–178, 1998.
- [63] Alexandre Beautrait, Vincent Leroux, Matthieu Chavent, Léo Ghemtio, Marie-Dominique Devignes, Malika Smail-Tabbone, Wensheng Cai, Xuegang Shao, Gilles Moreau, Peter Bladon, et al. Multiple-step virtual screening using vsm-g : overview and validation of fast geometrical matching enrichment. *Journal of molecular modeling*, 14 :135–148, 2008.
- [64] Andrea Volkamer. *COMPASITES-Computer-aided active site analysis of protein structures*. PhD thesis, Staats-und Universitätsbibliothek Hamburg Carl von Ossietzky, 2012.
- [65] David S Goodsell and Arthur J Olson. Automated docking of substrates to proteins by simulated annealing. *Proteins : Structure, Function, and Bioinformatics*, 8(3) :195–202, 1990.
- [66] Santiago Vilar, Giorgio Cozza, and Stefano Moro. Medicinal chemistry and the molecular operating environment (moe) : application of qsar and molecular docking to drug discovery. *Current topics in medicinal chemistry*, 8(18) :1555–1572, 2008.
- [67] Eric F Pettersen, Thomas D Goddard, Conrad C Huang, Gregory S Couch, Daniel M Greenblatt, Elaine C Meng, and Thomas E Ferrin. Ucsf chimera—a visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of computational chemistry*, 25(13) :1605–1612, 2004.
- [68] Molegro ApS. Molegro virtual docker v. 5.1, 2012. Aarhus, Denmark.
- [69] F. F. da Elaine, F. B. Edilaine, A. O. Aline, and C. R. Teodorico. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 27 :619–625, 2010.
- [70] N. S. Pagadala, K. Syed, and J. Tuszynski. Software for molecular docking : a review. *Biophysical Reviews*, 9 :91–102, 2017.
- [71] C. Spearman. The proof and measurement of association between two things. *American Journal of Psychology*, 15(1) :72–101, 1904.
- [72] Hongshi Yu and Adedayo Adedoyin. Adme-tox in drug discovery : integration of experimental and computational technologies. *Drug discovery today*, 8(18) :852–861, 2003.
- [73] Mohsen A Hedaya. *Basic pharmacokinetics*. CRC Press, 2012.
- [74] Xujun Zhou, Xianxia Zhang, and Bing Wang. Online support vector machine : A survey. In *Harmony Search Algorithm : Proceedings of the 2nd International Conference on Harmony Search Algorithm (ICHSA2015)*, pages 269–278. Springer, 2016.
- [75] Jennifer Le, MAS PharmD, FIDSA BCPS-ID, and FCSHP FCCP. skaggs school of pharmacy and pharmaceutical sciences. *University of California San Diego*, 2020.
- [76] J. M. Aiache, J. P. Devissagnet, and A. M. Guyot-Hermann. *Galenica 2. Biopharmacie*. Technique et Documentation, Lavoisier, Paris, 2 edition, 1982.

- [77] D. Astruc, L. Beretz, G. Becker, E. Ayme-Dietrich, and L. Monassier. *Pharmacologie & thérapeutique : IFSI*. 2023.
- [78] John Caldwell, Iain Gardner, and Nicola Swales. An introduction to drug disposition : the basic principles of absorption, distribution, metabolism, and excretion. *Toxicologic pathology*, 23(2) :102–114, 1995.
- [79] C Loichot and M Grima. Faculté de médecine de strasbourg, module de pharmacologie générale dcem1. 2006.
- [80] Gary D Lopaschuk and William C Stanley. Glucose metabolism in the ischemic heart. *Circulation*, 95(2) :313–315, 1997.
- [81] Y Guéguen, K Mouzat, L Ferrari, E Tissandie, JMA Lobaccaro, AM Batt, F Paquet, P Voisin, J Aigueperse, P Gourmelon, et al. Les cytochromes p450 : métabolisme des xénobiotiques, régulation et rôle en clinique. *Ann Biol Clin*, 64(6) :535–48, 2006.
- [82] Marilyn N Martinez. Article ii : Volume, clearance, and half-life. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 213(8) :1122–1127, 1998.
- [83] Christopher A Lipinski. Bioisosterism in drug design. *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 21 :283–291, 1986.
- [84] Alexej Dick and Simon Cocklin. Bioisosteric replacement as a tool in anti-hiv drug design. *Pharmaceuticals*, 13(3) :36, 2020.
- [85] Raimund Mannhold, Hugo Kubinyi, and Gerd Folkers. *Bioisosteres in medicinal chemistry*. John Wiley & Sons, 2012.
- [86] Marcelo N Gomes, Eugene N Muratov, Maristela Pereira, Josana C Peixoto, Lucimar P Rosseto, Pedro VL Cravo, Carolina H Andrade, and Bruno J Neves. Chalcone derivatives : promising starting points for drug design. *Molecules*, 22(8) :1210, 2017.
- [87] BS Jayashree, P Sai Nikhil, and Soumyajeet Paul. Bioisosterism in drug discovery and development-an overview. *Medicinal Chemistry*, 18(9) :915–925, 2022.

**CHAPITRE II. PARTIE A:
LES ACIDES AMINES, ENZYMES
ET PROTEINES**

Chapitre II

Partie A : Les Acides Aminés, Enzymes Et Protéines

II.1 Introduction

La biochimie vise à décrire les phénomènes biologiques, les caractéristiques initiales des organismes vivants et leur composition chimique qui diffère qualitativement de celle de l'environnement dans lequel ils vivent. Les organismes vivants se composent principalement de carbone, d'oxygène, d'azote et d'hydrogène [1].

Les protéines sont les composés les plus nombreux et les plus variés en termes de fonctionnalité dans les organismes vivants. La plupart des processus vitaux sont basés sur cette catégorie de molécules. Par exemple, le métabolisme dans le corps est dirigé et régulé par les enzymes et les hormones polypeptidiques, tandis que les protéines contractiles des muscles facilitent le mouvement. En résumé, les fonctions des protéines sont extrêmement variées, mais toutes ont la particularité structurelle commune d'être des polymères linéaires d'acides aminés [2].

On peut distinguer quatre grandes familles de molécules biologiques : les glucides, les lipides, les acides aminés et protéines, les nucléotides et acides nucléiques.

II.2 Les Acides Aminés

II.2.1 Définition des acides aminés

Les acides aminés sont des acides carboxyliques qui portent une fonction amine. Les protéines de toutes les espèces sont constituées de seulement vingt acides aminés différents [3]. Les acides aminés (AA) ou aminoacides sont des molécules chimiques, qui possèdent deux fonctions : Les AA ont un motif structural commun [4]. Ce dernier contient une fonction acide carboxylique $COOH$ et une fonction amine primaire NH_2 . Ces deux fonctions sont portés par un même atome de carbone (noté α), et les AA diffèrent par la nature de la chaîne latérale R, avec R : radical ou la chaîne latérale de chaque AA.

La structure de base des tous les acides aminés :

Avec :

R : radical ou la chaîne latérale de chaque AA.

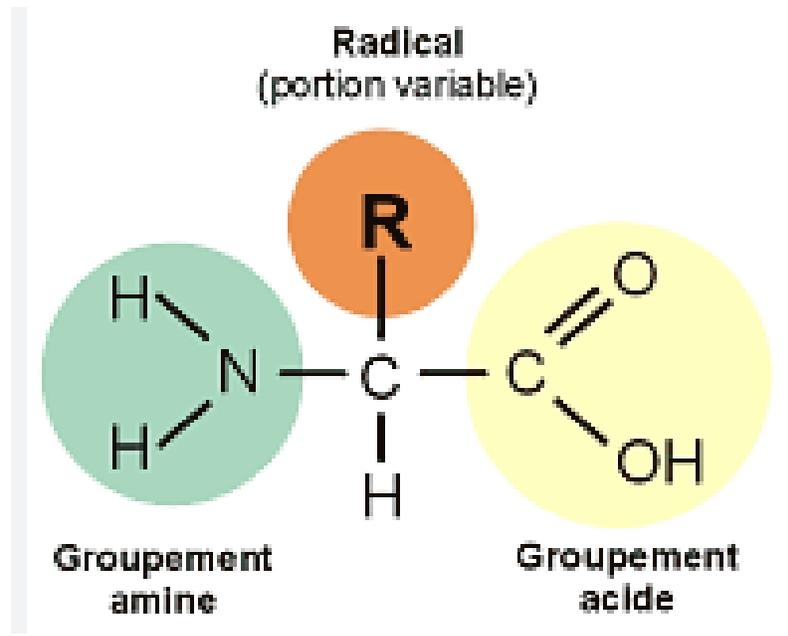


FIGURE II.1 – La structure de base des AA.

II.2.2 Classification des principaux acides aminés

Il existe jusqu'à 20 acides aminés primaires différents dans les protéines naturelles, qui sont liés entre eux par des liaisons amide. Les acides aminés ne se distinguent que par la composition chimique du groupe R de la chaîne latérale. Les caractéristiques physicochimiques des acides aminés, comme la charge nette, la solubilité, la réactivité chimique et le potentiel de liaison hydrogène, sont influencées par la composition chimique du groupe R [5].

II.2.2.1 Acides aminés non polaires

Les acides aminés non polaires comprennent ceux dont la chaîne latérale R est un alkyle (alanine, valine, leucine, isoleucine) ainsi que la proline (avec une structure cyclique peu commune), la méthionine (l'un des deux acides aminés contenant un atome de soufre) et deux acides aminés aromatiques, la phénylalanine et le tryptophane.

II.2.2.2 Acides aminés polaires, non chargés

À l'exception de la glycine, les acides aminés polaires non chargés possèdent une chaîne latérale capable de former des liaisons hydrogène avec l'eau. La solubilité de ces acides aminés dans l'eau est généralement supérieure à celle des acides aminés non polaires.

II.2.2.3 Acides aminés acides

Deux acides aminés acides, l'acide aspartique et l'acide glutamique, ont une chaîne latérale contenant un groupe carboxylique. Ces groupes carboxyliques sont des acides plus faibles que groupes carboxylique liés au carbone α , mais ils sont suffisamment acides pour exister sous la forme -COO^- ionisée à pH neutre.

Les acides aspartique et glutamique ont donc une charge nette négative à pH 7. Ces acides aminés à charge négative ont des rôles importants dans les protéines.

II.2.2.4 Acides aminés basiques

Trois acides aminés, l'histidine, l'arginine et la lysine, présentent une charge nette positive à pH neutre. Il y a un azote protoné dans le noyau imidazole de l'histidine (groupe imidazolium), un azote protoné dans le groupe guanido de l'arginine (groupe gaunidinium) et une amine protonée dans la chaîne latérale de la lysine. La chaîne latérale de l'histidine joue un rôle de donneur ou d'accepteur de proton lors de certaines réactions enzymatiques. Dans les conditions physiologiques, les chaînes latérales de la lysine et de l'arginine, qui sont protonées, jouent un rôle dans les interactions électrostatiques des protéines [6].

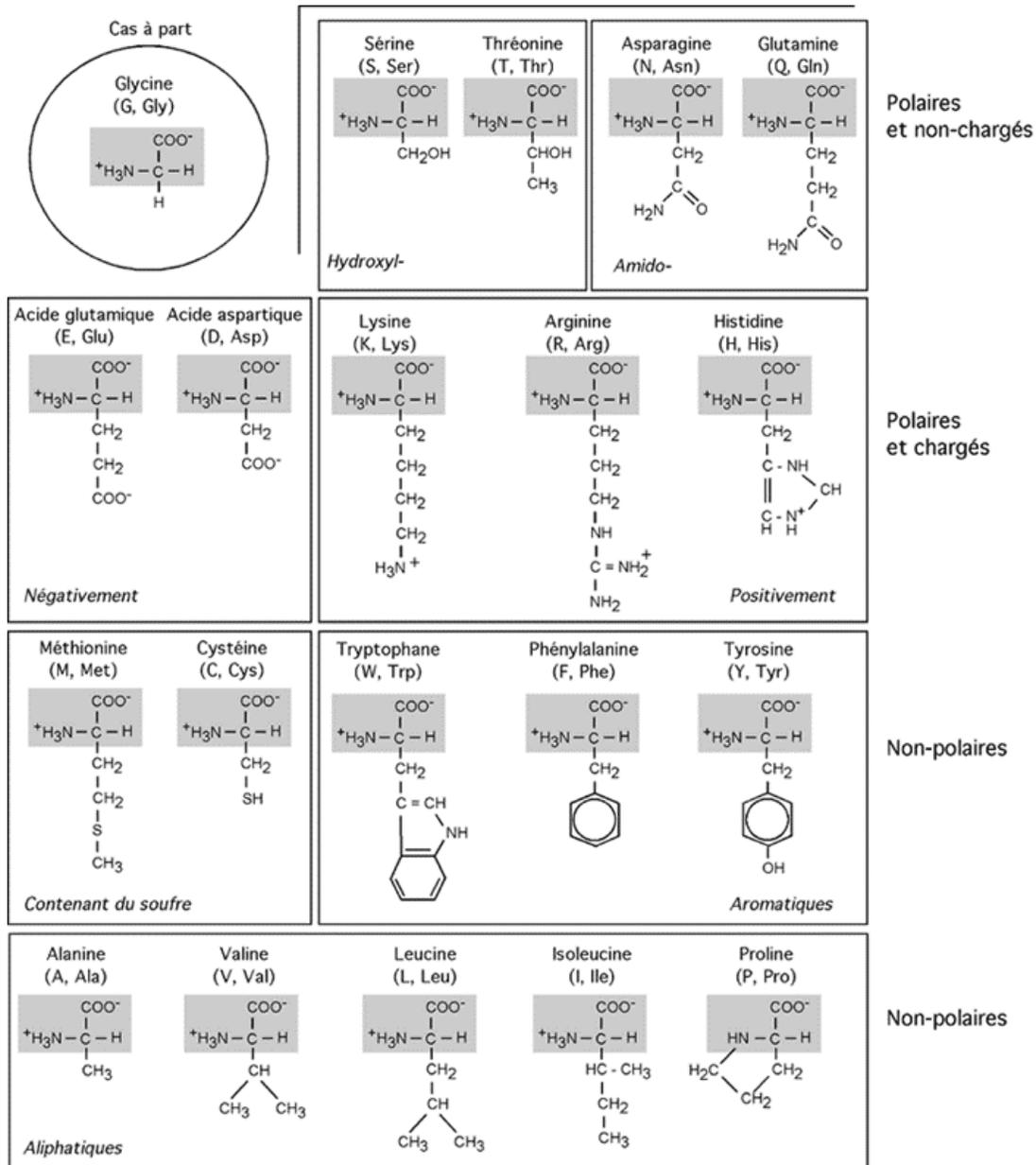


FIGURE II.2 – Classification des AA.

II.2.3 Propriétés Physiques des AA

II.2.3.1 Solubilité

La solubilité varie en fonction du type de radical (R). La longueur de la chaîne apolaire diminue la solubilité (l'hydrophobicité augmente). Elle est également influencée par le pH où l'AA est placé. La solubilité est très faible au pI. Finalement, elle est influencée par la teneur en ions de la solution. Plus les ions sont nombreux, plus la solubilité diminue.

II.2.3.2 Absorption dans l'UV

Le tryptophane et la tyrosine sont fluorescents lorsqu'ils sont exposés à des longueurs d'onde ($Trp = 274nm$ et $Tyr = 280nm$), qui sont des ultraviolets. Grâce à cette caractéristique, ils sont détectés et mesurés à l'aide de la spectrophotométrie.

II.2.3.3 Stéréo-isomérisation

À l'exception du glycolle, tous les acides aminés possèdent un carbone asymétrique ($C\alpha$). Ceci conduit à une isomérisation optique qui permet de déterminer la série de l'acide aminé. Les acides aminés qui composent les protéines sont tous de la même série.

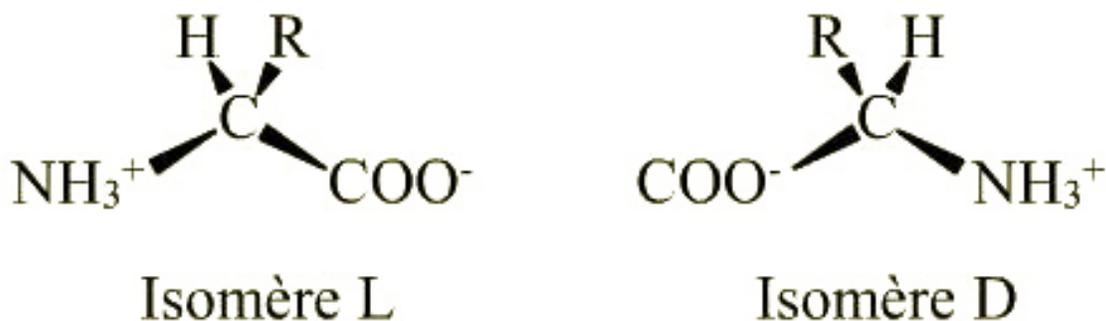


FIGURE II.3 – les isomères L et D des AA.

II.2.3.4 Pouvoir rotatoire

Effectuer une déviation du plan d'une lumière polarisée (sur un plan unique). La présence d'un C asymétrique (noté C^*) est associée à cette propriété physique, ce qui signifie que la molécule est "optiquement active".

Les AA qui dévient la lumière à droite sont dits « Dextrogyres (+) », ceux qui la dévient à gauche sont dits « Lévoogyres (-) ».

II.2.3.5 Propriétés d'ionisation

Propriété essentielle car elle conditionne le comportement de l'AA en solution aqueuse selon le pH de cette solution. A titre d'exemple :

L'alanine existe sous trois formes ionisées possibles selon le pH de la solution.

- A pH acide, l'alanine possède une charge nette positive.
- Si on élève le pH, l'alanine se retrouve sous forme dipolaire, totalement ionisée, électriquement neutre.
- A pH basique, l'alanine possède une charge nette négative.

II.2.4 Rôle des acides aminés

Les acides aminés ont de nombreux rôles [7] :

Structural : Ils sont les monomères des protéines, leur nature l'ordre dans lequel ils s'enchaînent, leur rapports spatiaux mutuels, sont les déterminants de la structure et de la fonction des protéines.

Energétique : Ils sont similaires aux glucides et aux acides gras. Les acides aminés sont des substrats énergétiques.

Métabolique : Ce sont des précurseurs plus ou moins directs de molécules d'intérêt biologique et leur catabolisme fournit des atomes ou des groupements utilisables dans des réactions de synthèse.

Fonctionnel : Certains ont des propriétés biologiques importantes. Ils agissent souvent Comme des messagers chimiques dans la communication entre cellules.

II.3 Les enzymes

II.3.1 Définition d'un enzyme

Les enzymes sont toutes des protéines qui ont un rôle de catalyseur. Elles sont spécifiques d'un substrat et d'une réaction. Elles ont une vitesse propre, des conditions optimales définies (pH, température...) et elles sont thermolabiles (= efficacité est fonction de la chaleur).

Une enzyme est une substance qui agit comme un catalyseur dans les organismes vivants, régulant la vitesse à laquelle les réactions chimiques se déroulent sans être elle-même altérée au cours du processus [8, 9].

Grâce à leur rôle de catalyseur, ils ont la capacité, en quantité limitée, de réduire la barrière énergétique de certaines réactions et d'augmenter leur vitesse, sans être consommés par la réaction. Elles ont un fort pouvoir catalytique. Les enzymes sont constituées de deux parties[10] :

- Le site de reconnaissance (ou site de liaison au substrat); permettant de fixer le substrat grâce à certains acides aminés.
- Le site catalytique (où a lieu la transformation du substrat) permettant de transformer le substrat grâce à des acides aminés qui interagissent avec le substrat.

II.3.2 Nomenclature des enzymes

La variété des noms différents qui ont été utilisés pour la même enzyme et le fait que certaines enzymes différentes étaient connues sous le même nom a nécessité le développement d'un système rationnel pour leur classification et leur nomenclature.

L'Union internationale de biochimie a conçu un système de classification qui permet l'identification sans ambiguïté des enzymes en termes de réactions qu'ils catalysent. Cela repose sur un système numérique (le numéro EC) pour classer les enzymes dans groupes selon les types de réactions catalysées et une dénomination systématique qui décrit la réaction chimique impliquée [11].

Le numéro EC :

Le numéro de classement, composé de quatre chiffres séparés par des points, identifie l'enzyme par la réaction catalysée. Il est destiné à fournir un identifiant sans ambiguïté pour cet enzyme et est également utile pour relier les informations à d'autres bases de données [11].

Nom de l'enzyme (EC W.X.Y.Z)[12] :

EC (Enzyme commission) : Système numérique de la commission des enzymes.

W : indique la réaction catalysée (1-6).

X : indique le substrat général (ou groupe de substrats) impliqué.

Y : indique le substrat spécifique ou la coenzyme.

Z : le numéro de série de l'enzyme.

EC a divisé les enzymes en six groupes principaux selon le type de réaction catalysée groupes principaux selon le type de réaction catalysée.

II.3.2.1 Les oxydoréductases

Les oxydoréductases catalysent des réactions redox dans lesquelles des atomes d'hydrogène ou d'oxygène ou des électrons sont transférés entre les molécules. Cette classe étendue comprend les déshydrogénases (transfert d'hydrure), oxydases (transfert d'électrons vers l'oxygène moléculaire), oxygénases (transfert d'oxygène depuis l'oxygène moléculaire), et les peroxydases (transfert d'électrons au peroxyde) [12].

II.3.2.2 Les Transférases

Les Transférases Ces enzymes transfèrent un groupe d'un substrat (le donneur) à un autre (l'accepteur) selon les règles générales réaction $X-Y + Z=X + Y-Z$ [13].

II.3.2.3 Les hydrolases

Ces enzymes sont responsables de la dégradation hydrolytique des liaisons comme C-O, C-N, C-C et d'autres liaisons, y compris les liaisons anhydride phosphorique. La présence de nombreuses caractéristiques similaires chez de nombreuses enzymes rend difficile la formulation de règles générales applicables à tous les membres de cette classe.

En général, le nom systématique est substrat X-hydrolase, où X est le groupe qui est éliminé par hydrolyse.

Le nom recommandé est, dans de nombreux cas, formé par le nom du substrat avec le suffixe -ase. C'est compris que le nom du substrat avec ce suffixe signifie une enzyme hydrolytique.

On pourrait définir les enzymes hydrolytiques comme des transférases, car l'hydrolyse elle-même peut être perçue comme un transfert d'un groupe particulier à l'eau en tant qu'accepteur. Cependant, dans la majorité des situations, la réaction avec l'eau comme accepteur a été découverte plus tôt et est considérée comme la fonction physiologique principale de l'enzyme. Ces enzymes sont donc considérées comme des hydrolases plutôt que des transférases [13].

II.3.2.4 Lyases

Les Lyases sont impliquées dans l'élimination non hydrolytique des groupes des substrats. Ce sont des réactions d'élimination dans lesquelles un groupe d'atomes est retiré du substrat, laissant souvent des doubles liaisons [11].

II.3.2.5 Les isomérases

Ces enzymes catalysent des changements géométriques ou structurels au sein d'une molécule. Selon le type d'isomérisation impliquée, elles peuvent être appelées racémases, épimérases, cis-trans-isomérases, isomérases, tautomérases, mutases ou cycloisomérases [13].

II.3.2.6 Les ligases

Les ligases, également appelées synthétases, catalysent la synthèse de nouvelles liaisons entre deux molécules. Ils relient les molécules par des liaisons covalentes dans des réactions biosynthétiques. Ces réactions nécessitent l'apport d'énergie par l'hydrolyse d'une liaison di phosphate dans l'ATP ou un triphosphate similaire [11].

On peut résumer ces classes dans un tableau II.1 :

TABLE II.1 – Les réactions correspondante de chaque classe d'enzyme.

Class number	Class name	Reaction schema
1	Oxidoreductases	$AH_2 + B^+ = A + BH + H^+ or AH_2 + B = A + BH_2$
2	Transferases	$AX + B = A + BX$
3	Hydrolases	$A-B + H_2O = AH + BOH$
4	Lyases	$A = B + X - Y = A - B$ <div style="text-align: center;"> $\begin{array}{cc} & \\ & X & Y \end{array}$ </div>
5	Isomerases	$A=B$
6	Ligases	$A + B + NTP = A - B + NDP + P or A + B + NTP = A - B + NMP + PP$

Prenons l'exemple du glucose oxydase [14] : **EC 1.1.3.4**. Ce chiffre est explicité ci-dessous :

- **EC 1** : Oxydoréductase.
- **EC 1.1** : Agissant sur le groupe CH-OH du donneur.
- **EC 1.1.3** : Avec l'oxygène comme accepteur. Le dernier chiffre est le numéro individuel de l'enzyme.

II.3.3 Notions de spécificité

Chaque enzyme possède un substrat spécifique privilégié qui porte un groupe d'atomes sur les quels a lieu la réaction. Cette spécificité est plus ou moins étroite et chaque enzyme accepte comme substrat des molécules voisines du substrat habituel, avec pour chacune une cinétique particulière [15].

En fin de réaction, la structure de l'enzyme reste la même. Leur mécanisme de fonctionnement repose sur la détection précise du substrat par un domaine spécifique de l'enzyme (site actif ou site catalytique). La structure tertiaire de l'enzyme est associée à l'activité enzymatique, en particulier à celle du site actif. L'activité enzymatique est fortement influencée par des facteurs tels que le pH ou la température, qui peuvent avoir un impact sur cette structure tridimensionnelle ou l'état d'ionisation du site actif. Ainsi, chaque enzyme a une température et un pH d'activité idéaux [16].

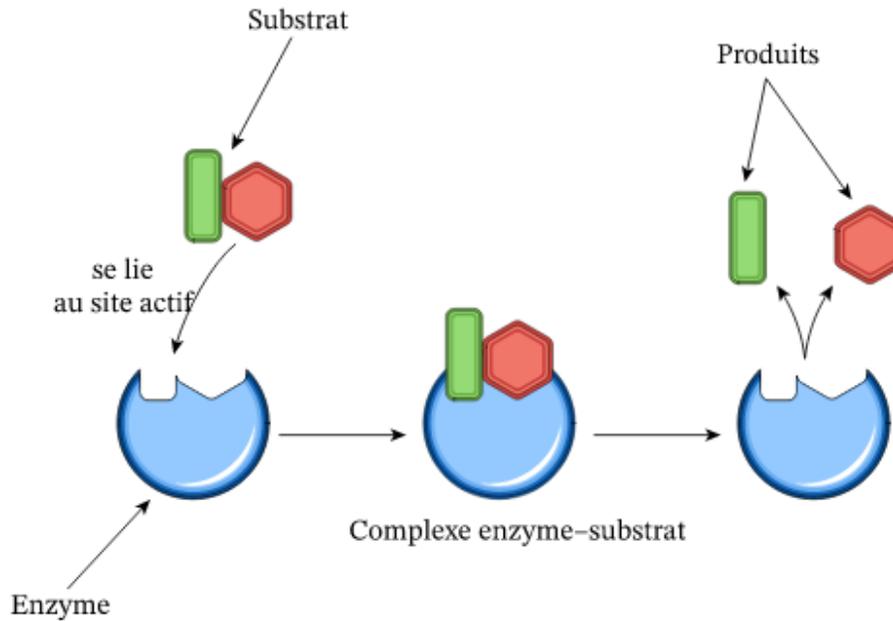


FIGURE II.4 – Schéma illustrant la structure d'une enzyme.

Dont son site actif auquel une molécule de substrat se liera pour former un complexe enzyme-substrat. Une fois la réaction achevée, les produits sont libérés du site actif.

II.3.3.1 Le site actif

Le site actif d'une enzyme se trouve dans des positions optimales pour la stabilisation de l'état de transition. Les changements de mécanisme et les interactions covalentes sont souvent des éléments essentiels de la catalyse enzymatique [17]. La partie de l'enzyme où le substrat se lie est appelée le site actif (puisque c'est là que se produit « l'action » catalytique) [18].

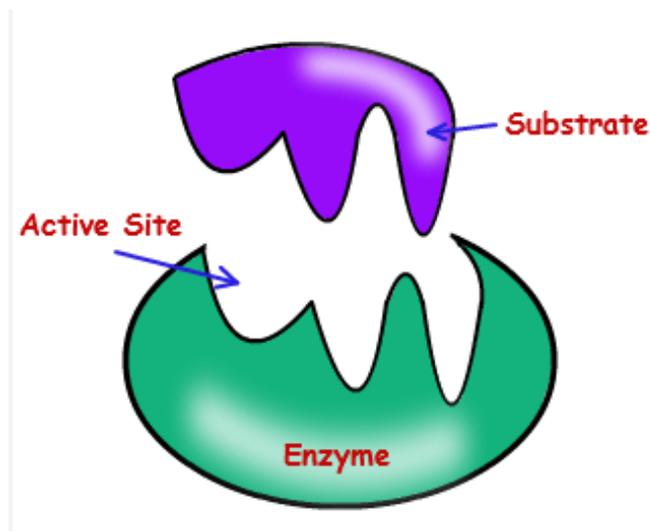


FIGURE II.5 – Le site actif d'une enzyme où se fixe le substrat.

Les enzymes possèdent une "spécificité". En général, chaque enzyme ne réagit qu'avec un ou plusieurs substrats. Quelques enzymes sont plus précises que d'autres et ne sont sensibles qu'à un substrat spécifique. D'autres enzymes ont la capacité d'interagir avec différentes molécules, à condition qu'elles contiennent le type de liaison ou de groupe chimique visé par cette dernière [19].

Les enzymes peuvent être réutilisées. Les enzymes ne sont pas des substances réactives et ne participent pas à la réaction. Après s'être fixée à un substrat et avoir catalysé la réaction, l'enzyme est libérée, sans modification, et peut être utilisée pour une autre processus [20].

II.3.3.2 Complexe Enzyme-Substrat E-S

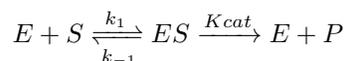
La réaction chimique se produit en fonction de la réactivité des éléments qui participent à la réaction (les réactifs) et de leur rencontre. La réaction biochimique présente les mêmes conditions, avec l'avantage majeur de recruter les réactifs (ici le(s) substrat(s)) (S) au site catalytique de l'enzyme (E) afin de créer le complexe Enzyme-Substrat (ES). Cela entraînera la formation du complexe enzyme-produit (EP) et la libération du produit (P).

La formation du complexe Enzyme-Substrat (ES) au niveau du site actif (ou site catalytique) repose sur deux types de critères :

- Des considérations stériques et chimiques.
- Des considérations énergétiques (thermodynamiques).

Le site catalytique correspond à un espace en trois dimensions plus petit que la taille de l'enzyme. Le site actif correspond à l'espace qui va recevoir le (ou les) substrat(s) en complémentarité spatiale [21].

Le (ou les) substrat(s) va (vont) se lier au site actif par des liaisons faibles avec les résidus aminoacides essentiels du site actif [22].



II.3.3.3 Cinétique enzymatique

La cinétique est la science qui a pour objet l'étude de la vitesse des réactions chimiques. La cinétique enzymatique englobe le rôle biologique des catalyseurs enzymatiques et les mécanismes qui permettent leur activité catalytique. La cinétique enzymatique vise à mesurer la vitesse maximale de la réaction catalysée par l'enzyme et à évaluer son affinité envers les substrats et les inhibiteurs. Il est essentiel d'avoir une compréhension précise de la cinétique enzymatique afin de concevoir de manière rationnelle un nouveau médicament et garantir son efficacité pharmacologique [23].

Les principes de la catalyse enzymatique sont les mêmes que ceux des autres catalyses. L'enzyme, qui est un catalyseur, a la capacité d'accroître la vitesse d'une réaction sans altérer les fonctions thermodynamiques de celle-ci. Grâce au catalyseur, l'énergie d'activation de la réaction sera réduite et le nombre de molécules qui peuvent réagir augmentera. Effectivement, lorsque l'enzyme est présente, l'état de transition est à une énergie plus faible, ce qui entraîne une diminution de l'énergie d'activation [24].

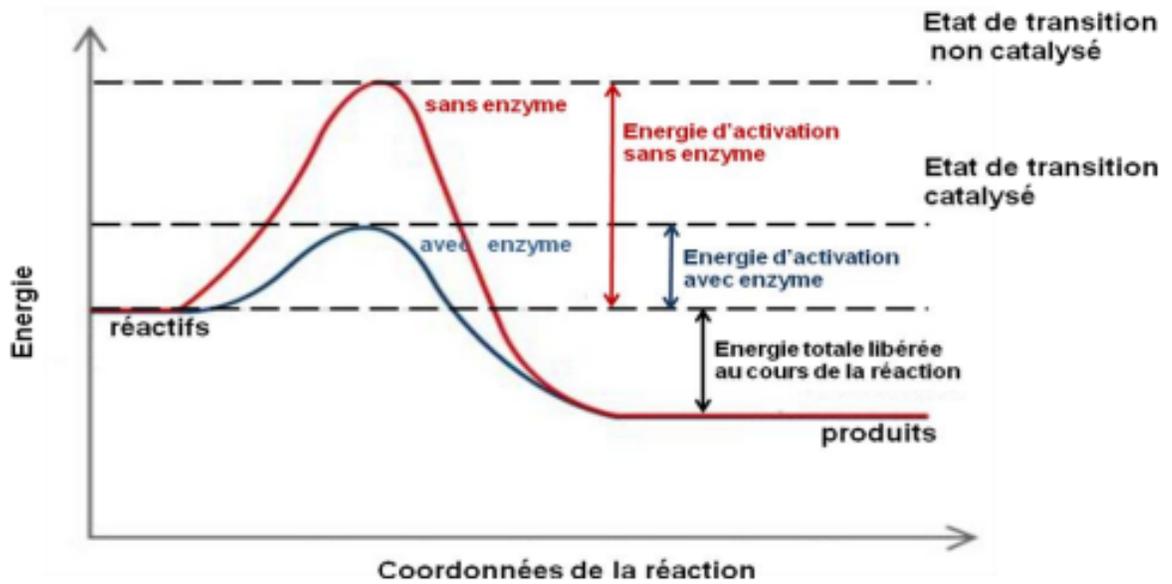


FIGURE II.6 – Diagramme énergétique d'une réaction chimique catalysée par une enzyme.

II.3.3.4 Cofacteurs

Le fonctionnement des enzymes est conditionné par la présence d'une molécule, connue sous le nom de cofacteur. Effectivement, la catalyse de l'enzyme provoque une altération de celle-ci pendant la réaction enzymatique. Les cofacteurs vont entrer en contact avec l'enzyme pour lui permettre de retrouver son état initial et de commencer un nouveau cycle catalytique. Ainsi, leur fonction est d'accepter et/ou de donner des électrons et des protons [25].

Une enzyme inactive sans cofacteur est appelée apoenzyme et lorsque le cofacteur y est fixé et que l'enzyme est fonctionnelle, elles sont appelées holoenzymes [26].

II.3.4 Facteurs influençant la vitesse des réactions enzymatiques

II.3.4.1 La température

À la différence des réactions classiques, une augmentation excessive de la température peut entraîner une diminution de la vitesse des réactions enzymatiques. Effectivement, en raison de l'importance de la structure tertiaire des enzymes à leur activité catalytique, une température excessive pourrait altérer de manière irréversible cette structure [27].

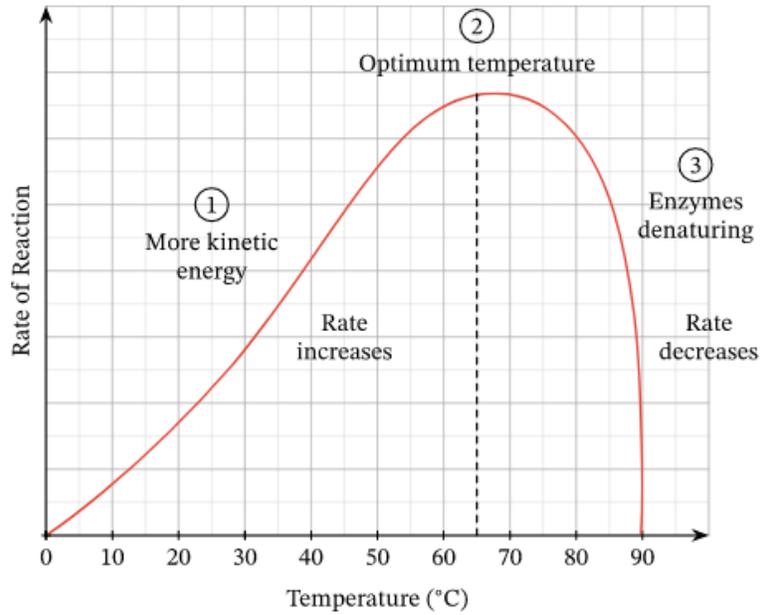


FIGURE II.7 – Effet de la température sur l'activité enzymatique.

II.3.4.2 Le pH

Chaque enzyme a une gamme de pH optimale. Changer Le pH en dehors de cette plage entraîne un ralentissement de l'activité enzymatique. Les pH élevés peuvent entraîner la déformation des enzymes [28].

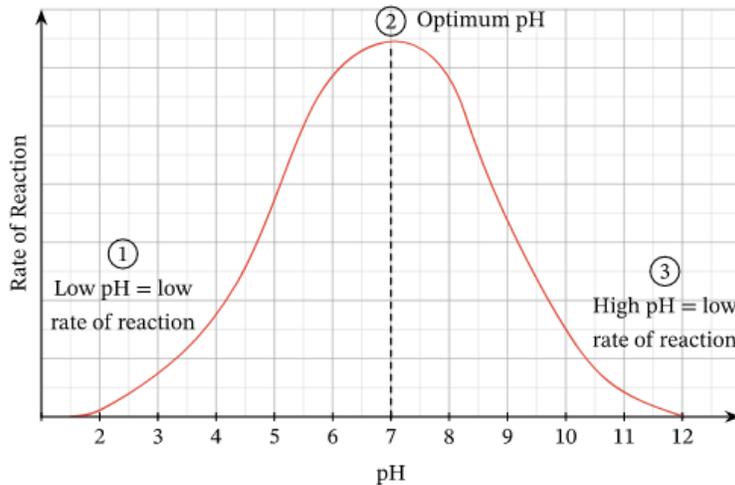


FIGURE II.8 – Effet du pH sur l'activité enzymatique.

II.3.4.3 La concentration d'enzyme

La concentration d'enzyme augmentée accélérera la réaction, tant qu'il y a un substrat suffisamment disponible pour se lier. La réaction ne s'accélérera plus une fois que tout le substrat sera lié, car il n'y aura plus de substrat à

lier aux enzymes supplémentaires [29].

II.3.4.4 La concentration du substrat

La vitesse de réaction augmente également lorsque la concentration du substrat augmente jusqu'à un certain point. Après l'association de toutes les enzymes, toute augmentation de substrat ne modifiera pas le taux de réaction, car les enzymes disponibles seront saturées et fonctionneront à leur maximum [29].

II.3.5 Inhibition enzymatique

On peut ajuster la vitesse d'une réaction enzymatique en utilisant un modérateur. En général, l'effet consiste à diminuer le taux, c'est ce que l'on nomme l'inhibition. Il arrive parfois que la vitesse de la réaction enzymatique soit accrue, ce que l'on nomme l'activation. Non seulement la présentation de l'activation enzymatique est moins approfondie, mais aussi l'inhibition et l'activation enzymatiques sont souvent traitées de manière autonome en enzymologie [30].

Un inhibiteur enzymatique est une substance qui ralentit une réaction. En règle générale, les inhibiteurs sont des molécules structurellement similaires au substrat, qui ne réagissent pas ou réagissent beaucoup plus lentement que le substrat. Le mécanisme catalytique d'une réaction enzymatique est souvent étudié par l'étude des effets inhibiteurs, afin de mieux comprendre la spécificité d'une enzyme et d'obtenir des informations physiques et chimiques sur le site actif de l'enzyme [31].

Les inhibiteurs d'enzymes empêchent la création d'un complexe entre l'enzyme et le substrat, ce qui empêche la production de produits. Selon l'effet spécifique de l'inhibiteur utilisé, l'inhibition des enzymes peut être réversible ou irréversible. On distingue :

II.3.5.1 Inhibiteurs réversibles

Les inhibiteurs réversibles peuvent être compétitifs, non compétitifs ou incompétitifs.

- (a) **Inhibiteurs compétitifs** : Il s'agit d'un tout composé qui a une similitude structurelle avec un substrat spécifique et qui lutte avec ce substrat pour se fixer sur le site actif d'une enzyme. L'enzyme ne sollicite pas l'inhibiteur d'enzyme, mais il empêche le substrat de se rapprocher du site actif [32].

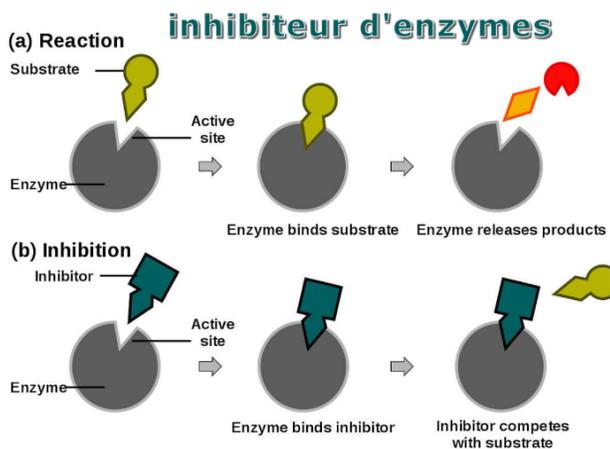
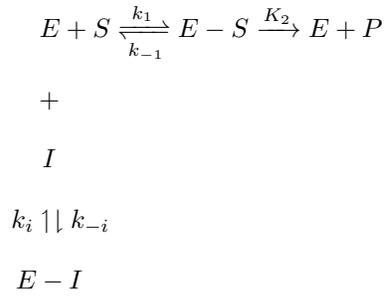
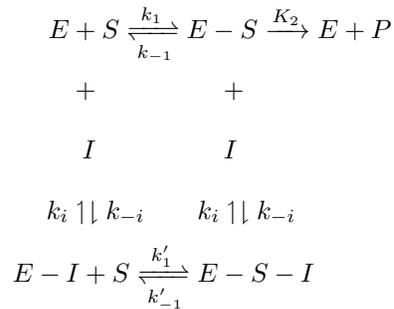


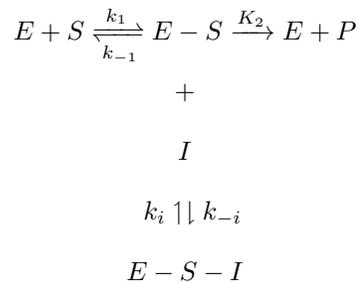
FIGURE II.9 – Schéma d'une inhibition enzymatique.



- (b) **Inhibiteurs non-compétitifs** : Il est possible que les inhibiteurs non compétitifs se lient à l'enzyme seule ainsi qu'au complexe Enzyme-Substrat, car leur site de liaison n'est pas situé dans le site actif de l'enzyme. Deux complexes peuvent être formés, (EI) ou un inhibiteur de substrat enzymatique (ESI), qui inactive la réaction enzymatique [33].



- (c) **Inhibition incompétitive** : Les inhibiteurs incompétitifs se lient à l'enzyme dans le site actif, mais pas au même site que le substrat se lie seulement au complexe enzyme substrat [34]. Et empêche la formation des produits.



II.3.5.2 Les inhibiteurs irréversibles

Ce sont des produits souvent d'origine non biologique, ils ne présentent pas d'analogies structurales avec le substrat. Ils se fixent de manière covalente sur la protéine enzymatique, de manière irréversible, induisant la dénaturation des protéines [35].



II.4 Les protéines

II.4.1 Définition des protéines

Le mot "protéine" est dérivé du grec "prôtos" qui signifie "premier, essentiel". Elles ont été découvertes à la fin des années 1830 par un chimiste hollandais, Gerhard Mulder [36, 37]. Il s'agit de grandes molécules ou macromolécules qui jouent un rôle important dans de nombreuses fonctions organiques.

Ils se composent d'acides aminés (ou résidus) qui sont liés entre eux par une liaison peptidique entre le groupe α -carboxylique d'un acide aminé et le groupe α -aminé de l'acide aminé suivant. La structure flexible de ces chaînes de résidus (acides aminés) leur permet de se replier en une forme appelée structure native [38, 39].

En biochimie, une protéine est une molécule complexe (macromolécule) constituée d'une ou de plusieurs chaînes d'acides aminés, eux-mêmes liés par des liaisons peptidiques. On peut observer une liaison peptidique entre le groupement acide (COOH) d'un acide aminé et le groupement amine (NH_2) de l'autre [38, 40]. Cette liaison (-CO-NH-) est dite peptidique :

- Selon le nombre de molécules génératrices [41].
- Toutes les liaisons peptidiques sont de configuration trans, y compris la liaison Cys – Pro [42].
- Pour chaque n acide aminé lié dans une protéine, il existe $n-1$ liaison peptidique [43].

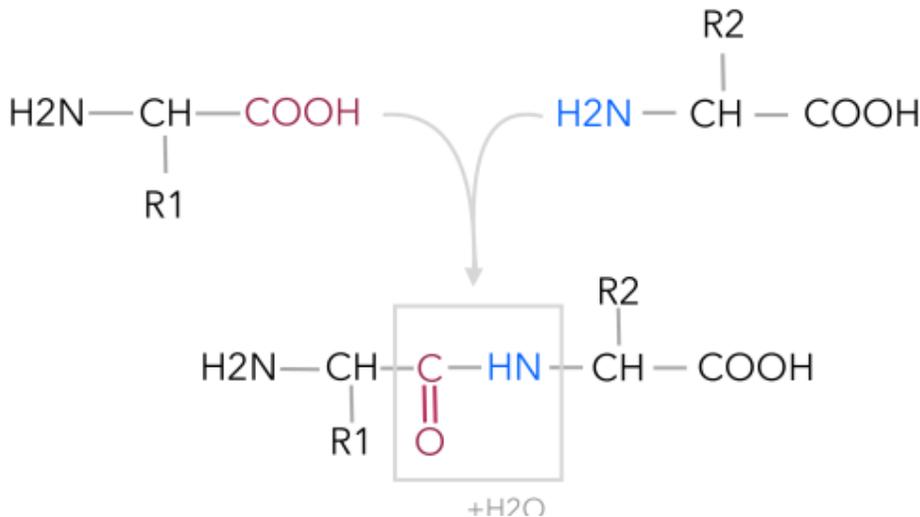


FIGURE II.10 – Formation d'une liaison peptidique et élimination d'une molécule d'eau.

II.4.2 Structure général des protéines

Il existe quatre niveaux de structure protéique : primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire [44].

II.4.2.1 Structure primaire

La structure primaire d'une protéine est la séquence linéaire où les acides aminés constitutifs sont liés covalentement par des liaisons amide, ou liaisons peptidiques. La liaison peptidique est produite lorsque le groupe α -carboxyle de l'acide aminé i est condensé avec le groupe α -amino du $i + 1$, avec l'élimination d'une molécule d'eau. Tous les

résidus d'acides aminés présents dans cette séquence linéaire sont de forme L. Une protéine qui contient n -résidus d'acides aminés est constituée de $n-1$ liaisons peptidiques [44].

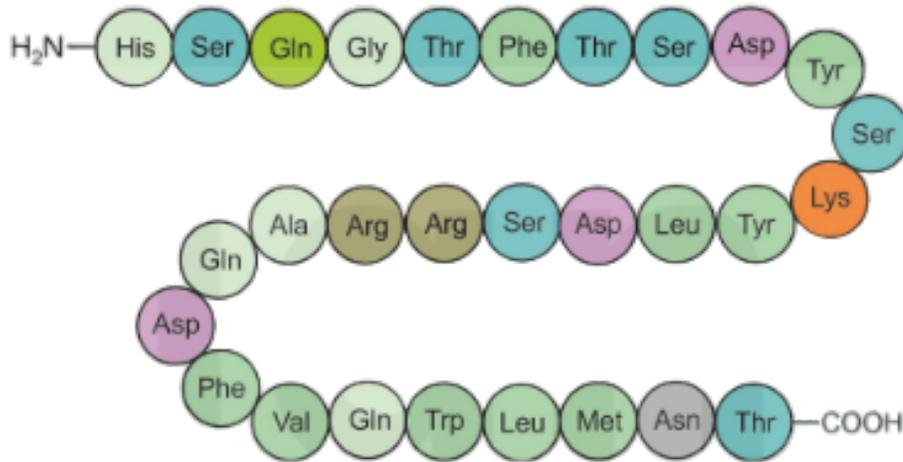


FIGURE II.11 – La structure primaire d'une protéine.

II.4.2.2 Structure secondaire

La disposition spatiale périodique des résidus d'acides aminés sur certains segments de la chaîne polypeptidique est appelée structure secondaire. Les protéines présentent généralement deux types de structures secondaires périodiques (régulières). Il s'agit de structures hélicoïdales et de structures en forme de feuille étendues[44].

(a) Structures hélicoïdales : « les hélices α » :

Lorsque les angles Φ et Ψ des résidus d'acides aminés consécutifs sont tordus vers un même ensemble de valeurs, les structures hélicoïdales des protéines se forment. On distingue deux angles de torsion principaux dans un résidu [44] :

- Φ , angle C-N-C α -C ;
- Ψ , angle N-C α -C-N ;
- L'angle χ définit la rotation de la chaîne latérale du résidu.

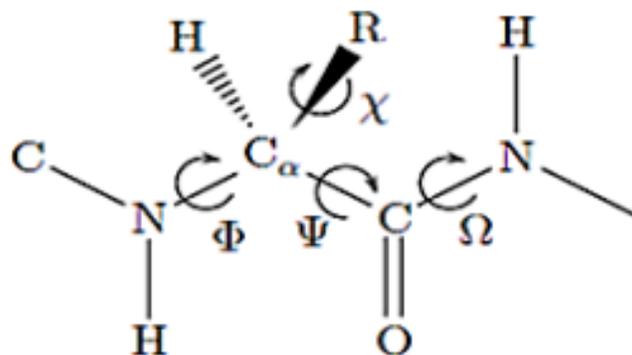


FIGURE II.12 – Angles dièdres Φ et Ψ de la rotation de la liaison peptidique.

Les hélices α est stabilisé par liaison hydrogène. Dans cette structure, chaque groupe NH du squelette est lié par un hydrogène au groupe C = O du quatrième résidu précédent [45].

Cette hélice présente un pas de 5,4 Å, c'est-à-dire une augmentation de la longueur axiale par rotation. La rotation hélicoïdale entraîne la présence de 3,6 résidus d'acides aminés, chaque résidu étant de 1,5 Å de longueur axiale. Le résidu a un angle de rotation de 100° (c'est-à-dire $360^\circ/3,6$). Les acides aminés ont des chaînes latérales perpendiculaires à l'axe de l'hélice [46].

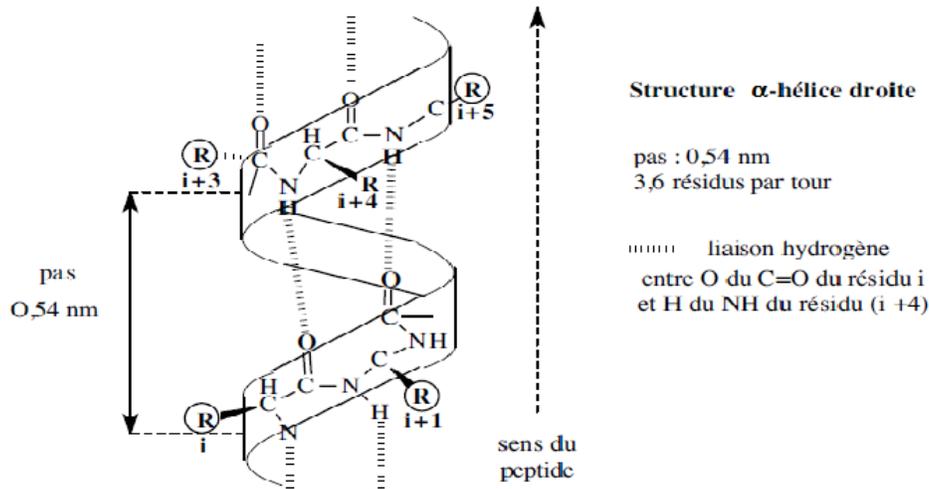


FIGURE II.13 – Présentation schématique des hélices α .

(b) **Les feuilles beta β :**

Dans les feuillets bêta (β), les liaisons hydrogène intermoléculaires stabilisent l'alignement ordonné des chaînes peptidiques. Si les chaînes vont dans le même sens, elles sont appelées feuillets bêta parallèles, et si elles vont dans des directions opposées, elles sont dites antiparallèles. Ne donne pas d'élasticité à la structure [47].

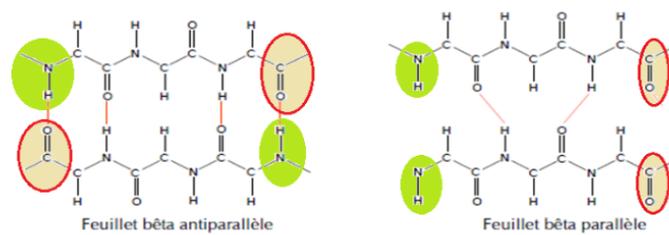


FIGURE – Structures en feuillets β .

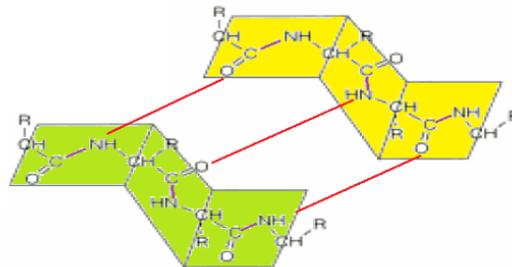


FIGURE II.14 – Présentation schématique des feuillets bêta parallèle et antiparallèle.

II.4.2.3 Structure tertiaire

La structure tertiaire est la forme tridimensionnelle de la protéine déterminée par des régions stabilisées par les interactions entre les chaînes latérales [48]. Cette structure correspond en fait à la structure tridimensionnelle (structure 3D) de la protéine. Ce sont des interactions non liées électrostatiques et de type van der Waals, ainsi que des ponts salins, des liaisons hydrogène et des ponts disulfures qui permettent la stabilisation de ce type de structure [49].

Ce traite des relations spatiales entre les régions éloignées segments de la même chaîne polypeptidique ou même différentes chaînes et peut être considéré comme représentant structure inter-chaînes. La structure intra-chaîne impliquant de grandes boucles serait également classée comme structure tertiaire [50].

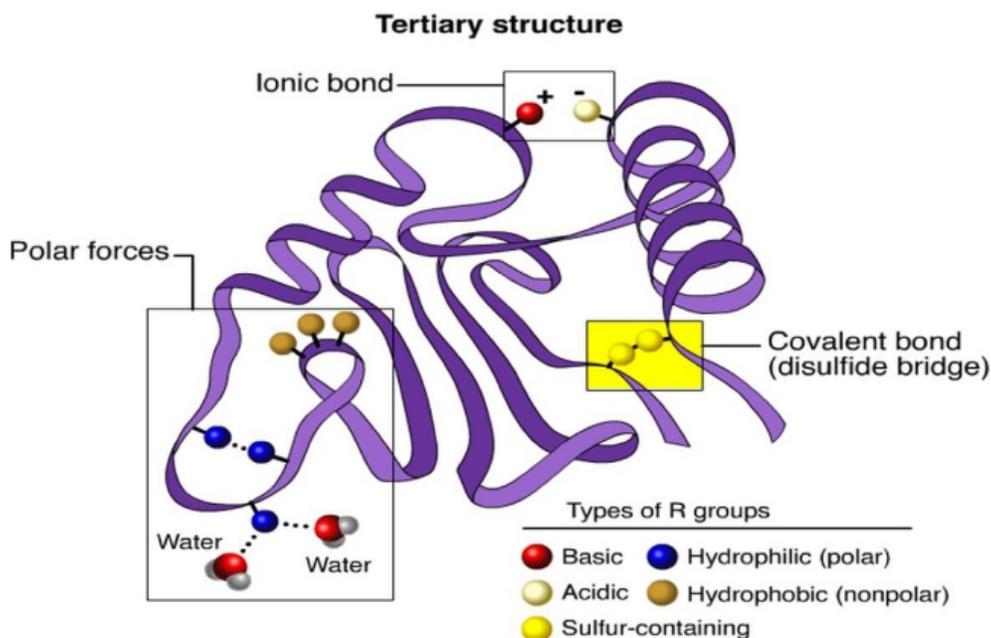


FIGURE II.15 – Présentation schématique d'une structure tridimensionnelle.

II.4.2.4 Structure quaternaire

Une grande partie des molécules protéiques, notamment celles de poids moléculaire élevé, ne se composent pas d'une chaîne polypeptidique unique, mais forment un complexe de plusieurs chaînes polypeptidiques. Cette structure, susceptible de se dégrader de façon réversible, est appelée structure quaternaire [51].

En résumé, la structure quaternaire désigne la configuration spatiale d'une protéine lorsqu'elle dispose de plusieurs chaînes polypeptidiques. [5]. La structure quaternaire des protéines est l'association de sous-unités de structure tertiaire [52].

La structure quaternaire d'une protéine est aussi définie comme la constitution d'un ensemble serré de plusieurs chaînes ou sous-unités protéiques. Chaque sous-unité possède sa propre structure primaire, secondaire et tertiaire. Les sous-unités sont maintenues ensemble grâce à des liaisons hydrogène et des forces de Van der Waals entre les chaînes latérales non polaires. Il est essentiel de disposer de manière précise les sous-unités d'une structure quaternaire afin de garantir un bon fonctionnement de la protéine entière. Toute modification de la structure des

sous-unités ou de leur interaction entraîne des modifications significatives de l'activité biologique [53].



FIGURE II.16 – Présentation 3D de la structure quaternaire de protéine.

La structure quaternaire est généralement déterminée par cristallographie aux rayons X, mais lorsque les données cristallographiques étaient difficiles, voire impossibles à recueillir, la microscopie électronique avait fourni quelques indices sur la structure quaternaire ou RMN (Résonance magnétique nucléaire) [54].

II.4.3 Rôle des protéines

La plupart des fonctions des organismes vivants sont basées sur les protéines. Ceux-ci constituent 50% de la masse sèche des cellules et participent à toutes les activités d'un organisme. Il y a plusieurs catégories de protéines. L'accélération des réactions chimiques, le stockage, la défense, la communication cellulaire, le mouvement et le soutien structurel peuvent être influencés par différentes protéines. À n'importe quel moment, un individu dispose de dizaines de milliers de protéines dans son corps. Chaque protéine possède sa propre structure et sa propre fonction [55].

On peut classer les différentes fonctions biologiques des protéines en tant que catalyseurs enzymatiques, protéines structurelles, protéines contractiles, transporteurs d'électrons, pompes ioniques, hormones, protéines de transfert, anticorps, protéines de stockage et toxines [48].

Les principales protéines du corps sont celles qui jouent un rôle dans les réactions. On les désigne sous le nom d'enzymes et leur principale fonction est d'assister le corps dans la production d'énergie [56].

La plus part des hormones sont des peptides. Exemples : l'insuline, l'hormone de croissance [57].

II.4.4 Notion de holo et hétéro protéines

- **Holoprotéine** : Protéine formée exclusivement d'acides aminés.
- **Hétéroprotéine** : Elles sont formées d'une chaîne polypeptidique (apoprotéine) qui est liée de façon covalente ou non covalente à une partie non protéique appelée groupement prosthétique [58].

Bibliographie

- [1] C Kessous. *Biochimie Structurale*. 2006.
- [2] P. C. Champe, R. A. Harvey, and D. R. Ferrier. *Biochemistry*. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- [3] S. Karger. *Acides aminés*. Journées médicales Nestlé. Edition AG, 1954.
- [4] H. Lodish, A. Berk, S. L. Zipursky, and et al. *Molecular Cell Biology*. New York : W. H. Freeman, 2000.
- [5] S. Damodaran and K. L. Parkin. Amino acids, peptides, and proteins. In *Fennema's food chemistry*, pages 235–356. CRC Press, 2017.
- [6] Richard H. Holm, Pierre Kennepohl, and Edward I. Solomon. Structural and functional aspects of metal sites in biology. *Chem. Rev*, 96 :2239–2314, 1996.
- [7] J. Volnet. *Aromathérapie : traitement de maladie par les essences des plantes*. lleme édition, aloïne, paris, 1990.
- [8] G. L. Holliday, J. B. Mitchell, and J. M. Thornton. Understanding the functional roles of amino acid residues in enzyme catalysis. *Journal of molecular biology*, 390(3) :560–577, 2009.
- [9] T. Editors of Encyclopaedia Britannica. enzyme. *Encyclopedia Britannica*, January 2024.
- [10] VC Clark, JA Peter, and DR Nelson. New therapeutic strategies in hcv : second-generation protease inhibitors. *Liver International*, 33(Suppl 1) :80–4, Feb 2013.
- [11] A. G. McDonald, S. Boyce, and K. F. Tipton. Enzyme classification and nomenclature. *eLS*, pages 1–11, 2015.
- [12] J. King. The nomenclature of enzymes and methods of expressing results. *British Journal of Anaesthesia*, 41(3) :222–226, 1969.
- [13] S. Boyce and K. F. Tipton. Enzyme classification and nomenclature. *eLS*, 2001.
- [14] L. Stryler, J. M. Berg, and J. L. Tymoczko. *Biochimie*. Flamation Médecine, Scientifiques, 2008.
- [15] L. Bennamoun. *Enzymologie approfondie*. chapitre 1-p6, 2020.
- [16] K. P. S. Adinarayana, R. P. Ashoka, and B. P. Ajay. Structural studies on docking selective cox-2 inhibitors. *Journal of bioinformatics & Research*, 1(1) :21–26, 2012.
- [17] S. Osuna, G. Jimenez-Oses, E. L. Noey, and K. N. Houk. Molecular dynamics explorations of active site structure in designed and evolved enzymes. *Accounts of chemical research*, 48(4) :1080–1089, 2015.
- [18] J. B. Reece, L. A. Urry, M. L. Cain, S. A. Wasserman, P. V. Minorsky, and R. B. Jackson. Enzymes speed up metabolic reactions by lowering energy barriers. In *Campbell biology*, pages 151–157. Pearson, San Francisco, CA, 10th edition, 2011.
- [19] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, and L. Stryer. Enzymes can be inhibited by specific molecules. *Biochemistry*, 5 :319–330, 2002.

- [20] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, and L. Stryer. The michaelis-menten model accounts for the kinetic properties of many enzymes. *Biochemistry*, 5 :319–330, 2002.
- [21] N. Latruffe. *Biochimie*. Dunod, Paris, 2017.
- [22] A. R. Fersht. Catalysis, binding and enzyme-substrate complementarity. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, 187(1089) :397–407, 1974.
- [23] H. Reginald Garrett and M. Charles Grisham. *Biochemistry*. translation of the 2nd American edition, 2000.
- [24] L. Stryer. *Biochemistry*. Flammarion medicine sciences, Paris, 1958.
- [25] H. Lineweaver and D. Burk. The determination of enzyme dissociation constants. *Journal of the American Chemical Society*, 56(3) :658–666, 1934.
- [26] V. Henri. Lois générales de l’action des diastases. *Librairie Scientifique A. Hermann*, 1903.
- [27] H. Jarrar. *Bioélectrodes enzymatiques pour des applications en biocapteurs et en biopiles*. PhD thesis, Montpellier, Ecole nationale supérieure de chimie, 2011.
- [28] J. B. Reece, L. A. Urry, M. L. Cain, S. A. Wasserman, P. V. Minorsky, and R. B. Jackson. An introduction to metabolism. In *Campbell biology*, pages 141–161. Pearson, San Francisco, CA, 10th edition, 2011.
- [29] R. Chang. *Physical chemistry for the chemical and biological sciences*. University Science Books, 2000.
- [30] Ali Akbar Saboury. Enzyme inhibition and activation : a general theory. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 6 :219–229, 2009.
- [31] Reginald H Garrett and Charles M Grisham. *Biochimie*. De Boeck Supérieur, 2000.
- [32] KV Rajagopalan, I Fridovich, and P Handler. Competitive inhibition of enzyme activity by urea. *Journal of Biological Chemistry*, 236(4) :1059–1065, 1961.
- [33] Harold A Harper, David K Granner, Robert K Murray, and Peter A Mayes. *Biochimie de Harper*. Presses de l’Université Laval, [Sainte-Foy, Québec], 2002.
- [34] K He, KR Iyer, RN Hayes, MW Sinz, TF Woolf, and PF Hollenberg. *Chem. Res. Toxicol.*, 11(4) :252–259, 1998.
- [35] N Ghedadba, L Hambaba, H Bousselsela, M Hachemi, A Drid, A Abd-Essmad, and SM Oueld-Mokhtar. Evaluation of in vitro antioxidant and in vivo anti-inflammatory potential of white horehound (*marrubium vulgare* l.) leaves. *Int J Pharm Sci Rev Res*, 41 :252–259, 2016.
- [36] Jane B Reece, Lisa A Urry, Michael L Cain, Steven A Wasserman, Peter V Minorsky, and Robert B Jackson. *Figure 5.18. Levels of protein structure*. In *Campbell Biology*. Pearson, San Francisco, CA, 10th ed. edition, 2011.
- [37] Liviu Movileanu, James M Benevides, and George J Thomas Jr. Determination of base and backbone contributions to the thermodynamics of premelting and melting transitions in b dna. *Nucleic Acids Research*, 30(17) :3767–3777, 2002.

- [38] Carl-Ivar Branden and John Tooze. *Introduction to protein structure*. Garland Science, 2012.
- [39] Harvey Lodish. *Biologie moléculaire de la cellule*. De Boeck Supérieur, 2005.
- [40] Gregory A Petsko, Dagmar Ringe, and Marie-Dominique Charriot. *Structure et fonction des protéines*. De Boeck Supérieur, 2008.
- [41] M Boury. Les protéines, leur hydrolyse, les protéases. *Science et Pêche*, 88 :1–9, 1960.
- [42] Ernst Gross and Johannes Meienhofer. The peptide bond. In *Major Methods of Peptide Bond Formation*, pages 1–64. Academic Press, 1979.
- [43] Richard L Cooper, David B Chang, Adrian C Young, Charles J Martin, and Betty Ancker-Johnson. Restricted diffusion in biophysical systems : experiment. *Biophysical Journal*, 14(3) :161–177, 1974.
- [44] Srinivasan Damodaran. Amino acids, peptides and proteins. In *Fennema's food chemistry*, volume 4, pages 425–439. 2008.
- [45] Vicki H Wysocki, George Tsaprailis, Lloyd L Smith, and Lori A Breci. Mobile and localized protons : a framework for understanding peptide dissociation. *Journal of Mass Spectrometry*, 35(12) :1399–1406, 2000.
- [46] Thomas E Creighton. *Proteins : structures and molecular properties*. W. H. Freeman, New York, 1993.
- [47] Isabelle Navizet. *Modélisation et analyse des propriétés mécaniques des protéines*. PhD thesis, Paris 6, 2004.
- [48] Ihtesham Rehman, Claudia C Kerndt, and Stephen Botelho. *Biochemistry, Tertiary Protein Structure*. 2017.
- [49] P. C. Turner, A. G. McLennan, A. D. Bates, and M. R. White. *Instant notes in molecular biology*. BIOS Scientific Publishers Limited, 1997.
- [50] Howard K Schachman. Considerations on the tertiary structure of proteins. In *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, volume 28, pages 409–430. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1963.
- [51] David B Huang, Curtis F Ainsworth, Frank J Stevens, and Marianne Schiffer. Three quaternary structures for a single protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(14) :7017–7021, 1996.
- [52] R Garian. Prediction of quaternary structure from primary structure. *Bioinformatics*, 17(6) :551–556, 2001.
- [53] Robert J Ouellette and J David Rawn. *Principles of organic chemistry*. Academic Press, 2015.
- [54] Domagoj Vidović, N K Hulita, and N Marjanović. Novel techniques for secondary structure determination of peptides in drug development. In *BOOK OF ABSTRACTS*, page 118, 2005.
- [55] Robert J Ouellette and J David Rawn. Amino acids, peptides, and proteins. In *Organic Chemistry (Second Edition) Structure, Mechanism, Synthesis*, pages 929–971. 2018.
- [56] N Hadadi, H MohammadiPeyhani, L Miskovic, M Seijo, and V Hatzimanikatis. Enzyme annotation for orphan and novel reactions using knowledge of substrate reactive sites. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(15) :7298–7307, 2019.
- [57] Serge Weinman and Philippe Méhul. *Toute la biochimie*. Dunod, 2004.
- [58] Christian Audigé and François Zonszain. *Biochimie structurale*. Wolters Kluwer France, 1991.

**CHAPITRE II. PARTIE B:
LE CANCER, LE CANCER DE SEIN
ET DE FOIE**

Partie B : Le Cancer, le cancer de sein et de foie

II.1 Introduction

Chaque année, de nombreux cas de cancer se produisent dans le monde et sont très fréquents. Le cancer ainsi que son traitement peuvent poser des obstacles à la réalisation des rôles sociaux familiaux tels que la possibilité de travailler ou de participer à des activités sociales communes [1].

Le cancer est un problème mondial qui touche principalement les pays en développement. Selon une enquête, 63% des décès dus au cancer sont signalés dans les pays en développement. Il y a diverses méthodes traditionnelles de traitement et de gestion du cancer. La réussite du traitement est conditionnée par le type de cancer, la localisation de la tumeur et son stade de développement. Les méthodes de traitement traditionnelles et les plus couramment utilisées comprennent la chirurgie, les couteaux chirurgicaux radioactifs, la chimiothérapie et la radiothérapie. Quelques-unes des méthodes actuelles incluent l'hormonothérapie, les thérapies anti-angiogéniques, les thérapies à base de cellules souches et l'immunothérapie à base de cellules plasmatiques [2].

Dans ce chapitre on va parler sur deux types de cancer, le cancer de sein et le cancer de foie Selon Parkin et al. (2003), le cancer du sein est le plus courant chez les femmes, avec plus de 800 000 nouveaux cas détectés chaque année à travers le monde. Il est la principale cause de décès chez les femmes âgées de 35 à 55 ans (Moss, 1997), ce qui pose un problème majeur de santé publique. Il représente 20% des décès causés par le cancer [3,4].

L'inconvénient réside dans le fait que les cancers sont causés par des cellules hôtes et, même si elles diffèrent des cellules normales sur de nombreux aspects essentiels, toute réponse immunitaire induite contre elles est inadéquate pour entraîner le rejet cancéreux [3].

II.2 Cancer

II.2.1 Définition de cancer

Le cancer est un problème complexe qui implique des altérations du génome qui sont influencées par les interactions entre l'organisme et son environnement. L'indépendance des signaux de croissance, l'absence de réponse aux signaux qui arrêtent la division cellulaire, la réplication contrôlée, l'évasion de l'apoptose, l'angiogenèse soutenue et, enfin, la capacité de pénétrer dans d'autres tissus sont des caractéristiques du cancer [4].

Le cancer est en effet une maladie très spécifique : on pourrait la décrire comme la prolifération anormale de cellules anormales, qui a tendance à envahir et à détruire les tissus adjacents et à essaimer à distance [5, 6].

II.2.2 Les principales causes de cancer

Depuis des générations, la question de savoir « qu'est-ce qui provoque le cancer » fascine les individus. En 1950, un symposium international organisé par l'Organisation mondiale de la santé a suscité l'intérêt des participants face aux variations spectaculaires des types de cancer détectés dans diverses régions du monde [6]. On a appris que les personnes qui ont émigré vers d'autres pays ont développé des types de cancer communs à leur pays d'adoption plutôt qu'à leur pays d'origine. Cela impliquait que la plupart des cancers étaient causés par des expositions dans l'environnement plutôt que par des facteurs génétiques héréditaires [7].

II.2.2.1 Les causes professionnel, pharmaceutique et tabac

- Les produits pharmaceutiques ont commencé à être fréquemment identifiés comme cancérogènes, à titre d'exemple : Des taux élevés de carcinome du bassinet du rein auraient été observés chez les utilisateurs de doses élevées de mélanges analgésiques contenant de la phénacétine [8]. Ainsi que les receveurs de greffe d'organe, qui ont utilisé l'azathioprine, un médicament immunosuppresseur, auraient développé des taux élevés de lymphomes [9].
- Les cas de cancer du poumon les plus fréquents ont été observés chez les fumeurs les plus actifs, à la fois dans les études cas-témoins et prospectives, ce qui a été interprété comme une preuve que le tabagisme en était responsable [10].

II.2.2.2 Les causes virales

Tel que : Virus de l'hépatite C (HCV) [11], Papillomavirus humain (HPV) [12], Virus d'Epstein-Barr (EBV) qu'il a également été démontré que l'EBV provoque un cancer des lymphomes chez les patients immunodéprimés [13]. C'est en général, concernant tous les virus qui peuvent causer un certain type de cancer.

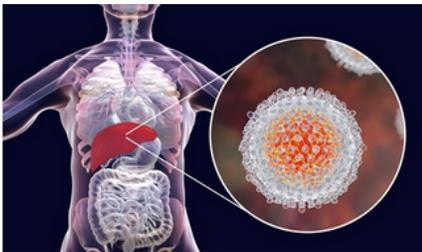


FIGURE II.17 – Virus de HCV.

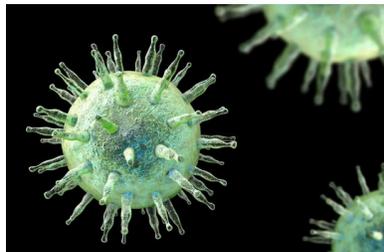


FIGURE II.18 – Virus d'EBV.

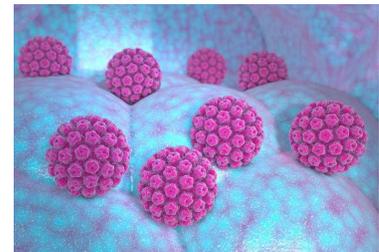


FIGURE II.19 – Virus de HPV.

II.2.2.3 Facteurs naturels et agents infectieux non viraux

(a) Les hormones :

Le fait que des facteurs naturels soient à l'origine du cancer suscite un intérêt qui remonte généralement aux années 1930. Une première identification de l'estrone dans l'urine des femmes enceintes remonte à 1929 [14], suivie d'une recherche approfondie qui a permis de comprendre les structures du cholestérol, des acides biliaires et des hormones sexuelles [15].

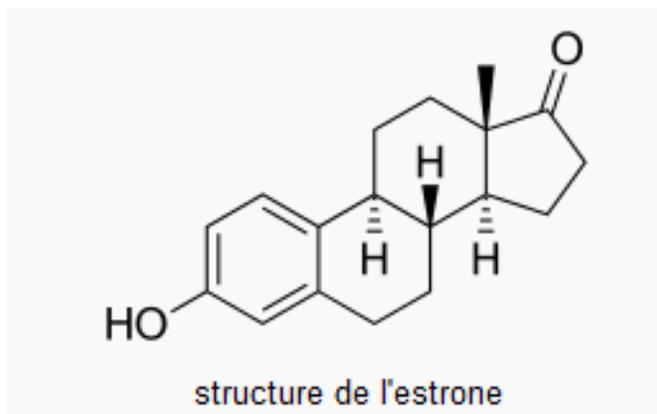


FIGURE II.20 – Structure de l'hormone d'estrone.

(b) **Rayonnement ultraviolet :**

Paul Unna, un médecin généraliste, était particulièrement intéressé par les problèmes de peau [16]. Il a édifié une clinique pour le traitement et le diagnostic des patients souffrant de maladies de la peau et a publié un manuel de dermatologie. Une "rougeur cyanotique diffuse" a été observée sur le visage et les mains des marins suite à une exposition prolongée aux "intempéries", ce qui semble être dû implicitement à la lumière ultraviolette. Il a exposé les modifications cliniques et histologiques au fur et à mesure de l'évolution des lésions vers le cancer [17].

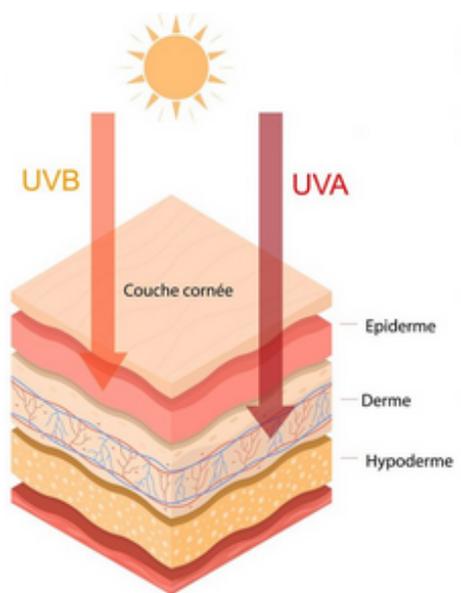


FIGURE II.21 – Schéma explicatif de pénétration des rayons UV dans la peau.

(c) **Parasites :**

Schistosoma haematobium est un parasite douve endémique d'Afrique et d'Asie du Sud-Ouest. C'est par contact cutané humain avec de l'eau infectée qu'il se propage [18]. La série de cas de *S. haematobium* et de cancer de la vessie en Égypte a été rapportée par Ferguson en 1911 [19]. Selon ses recherches, 40% des hommes de plus de 5 ans étaient atteints de l'infection par le parasite. Il a également décrit 40 patients souffrant d'un

cancer de la vessie avec des ovules de la douve principalement présents dans la veine porte, la vessie ou la tumeur. *Opisthorchis viverrini* (*O. viverrini*) est un autre parasite de la douve qui se développe après avoir mangé du poisson cru. La prévalence des cas d'infection est constante en Thaïlande et dans d'autres pays d'Asie de l'Est [6].



FIGURE II.22 – Parasite de *Schistosoma haematobium*.

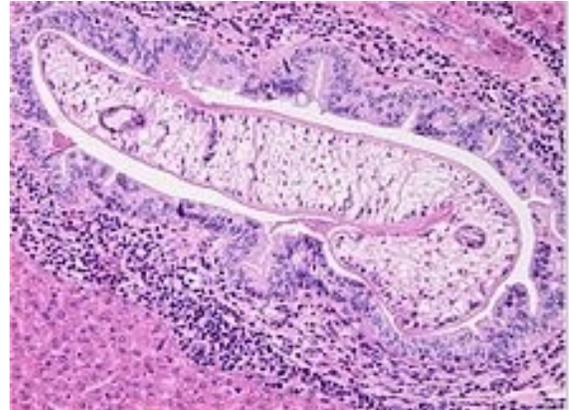


FIGURE II.23 – *Opisthorchis viverrini*.

(d) **Champignon :**

Le facteur cancérigène a été identifié comme étant l'aflatoxine B1 (AFB1), une toxine synthétisée par le champignon *Aspergillus flavus* [20]. L'aflatoxine est cancérigène et qu'il existe une forte interaction positive entre l'aflatoxine et le VHB [21], L'aflatoxine provoque le cancer du foie. Dans de nombreuses cultures, il



FIGURE II.24 – Le champignon *Aspergillus flavus*.

entraîne la pourriture de stockage et génère une mycotoxine très réglementée, l'aflatoxine B1. Les espèces d'*Aspergillus* sont devenues de plus en plus importantes en tant qu'agents pathogènes pour l'homme, car les individus immunodéprimés sont extrêmement vulnérables à l'infection par ces champignons [21].

(e) **Bactéries :**

Par exemple, on peut citer la bactérie appelée *Helicobacter pylori*. On sait que l'infection à *H.pylori* est le principal facteur de risque d'adénocarcinome gastrique. La gastrite causée par *H. pylori* représente le principal facteur de risque spécifique pour les cancers de l'estomac [22].



FIGURE II.25 – La bactérie de H.pylori dans l'estomac.

(f) **Poussière de bois, alcool :**

Des menuisiers d'Oxford, en Angleterre, sont plus susceptibles d'être atteints d'adénocarcinome nasal [23], en particulier s'ils sont exposés à la poussière de bois de feuillus [24]. En outre, les individus qui exercent des professions où la consommation d'alcool est élevée, telles que les brasseurs et les aubergistes, présentent un risque élevé de développer un cancer de l'œsophage [25].

(g) **Herbe :**

Un groupe de femmes de moyen âge suivait en Belgique un programme de perte de poids avec un mélange d'herbes chinoises, dont l'une était l'espèce *Aristolochia*. Elles ont par la suite présenté des taux élevés de fibrose rénale, fréquemment suivis de carcinomes urothéliaux dans le bassin et du rein et l'uretère [26].

II.2.3 Le cancer de sein

Il est probable que les paroles « vous avez un cancer du sein » soient l'une des déclarations les plus tragiques qu'un patient puisse entendre de la part de son médecin, même si le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes. Le diagnostic engendre une grande anxiété et une grande peur quant au traitement et à la survie globale. Toutefois, les études ont permis aux professionnels de la santé d'approfondir leur compréhension des bénéfices du dépistage, du diagnostic et des traitements précoces, ce qui a progressivement diminué le taux de mortalité par cancer du sein au cours des 20 dernières années [27, 28].

Il est la principale cause de décès chez les femmes âgées de 35 à 55 ans [29], ce qui pose un problème majeur de santé publique. Il représente 20% des décès causés par le cancer. [30].

II.2.3.1 La définition de cancer de sein

Le terme "cancer du sein" désigne les cancers qui se produisent dans le tissu mammaire, généralement dans la paroi interne des conduits galactophores ou des lobules qui alimentent les conduits laitiers. Les cellules cancéreuses

présentent une grande similitude avec les cellules de l'organisme dont elles proviennent et ont un ADN et un ARN semblables (mais pas identiques). C'est pourquoi le système immunitaire ne les détecte pas très fréquemment, surtout s'il est affaibli [31].

En général, le cancer est nommé en fonction de la partie du corps dont il provient ; ainsi, le cancer du sein désigne la croissance et la prolifération irrégulière de cellules provenant du tissu mammaire [32].

Les tissus du sein sont constitués de deux types principaux : les tissus glandulaires et les tissus stromaux (de support). Les glandes productrices de lait (lobules) et les conduits (passages du lait) se trouvent dans les tissus glandulaires, tandis que les tissus stromaux sont constitués des tissus conjonctifs graisseux et fibreux du sein. Dans le sein, on retrouve également des tissus lymphatiques et un système immunitaire qui élimine les fluides cellulaires et les déchets [33].

Différents types de tumeurs peuvent se former dans diverses parties du sein. La majorité des tumeurs proviennent d'anomalies bénignes (non cancéreuses) du sein. Prenons l'exemple du changement fibro kystique, une maladie non cancéreuse où les femmes présentent des kystes (des paquets de liquides accumulés), une fibrose (formation de tissu conjonctif similaire à une cicatrice), des bosses et des zones d'épaississement, de sensibilité ou de douleur dans les seins [31].

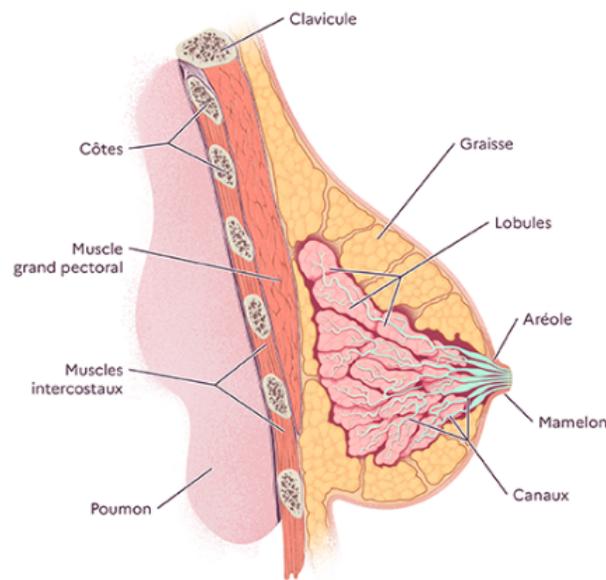


FIGURE II.26 – L'anatomie de sein.

II.2.3.2 Les causes de cancer de sein

(a) Histoire de famille :

Le risque de développer un cancer du sein augmente lorsque des antécédents familiaux de cancer du sein sont présents. Il est possible que cela soit dû à des ressemblances génétiques et environnementales entre les membres de la famille. Le cancer du sein présente un risque deux à trois fois plus élevé, ce qui en fait l'indicateur le plus puissant de la susceptibilité génétique. Globalement, environ 10 à 15% des cas de cancer du sein sont liés à des antécédents familiaux, et environ la moitié de ces cas sont attribuables à des gènes de susceptibilité héréditaires dominants. Un gène de susceptibilité au cancer du sein, BRCA2 et BRCA1, a été cloné et séquencé. Environ

1 femme sur 1300 porte ce gène, qui est responsable d'environ 4% des cancers du sein [34].

La présence de gènes anormaux BRCA1 et BRCA2 entraîne une augmentation significative du risque de cancer du sein, avec un risque à vie estimé entre 40 et 85%. Les femmes qui possèdent le gène BRCA1 ont une tendance à contracter un cancer du sein à un âge précoce [35].

(b) **Hormones :**

Un changement dans le niveau harmonique peut entraîner une augmentation rapide du risque de cancer du sein. Cela pourrait inclure le début et l'arrêt des règles (cycle menstruel), une grossesse précoce, un traitement hormonal substitutif, l'utilisation de pilules orales, etc [36].

(c) **Mode de vie et cause diététique :**

Le fait de vivre de manière sédentaire et d'avoir une alimentation riche en graisses, surtout chez les femmes ménopausées, peut entraîner un cancer du sein. L'alcool est également un autre facteur de risque de cancer du sein. Le risque s'accroît avec la consommation d'alcool. Les femmes qui boivent deux à cinq boissons alcoolisées par jour ont un risque d'un cancer du sein environ une fois et demi plus élevé que les non-buveuses [37, 38].

(d) **Cause environnementale :**

On connaît une légère hausse du risque chez les femmes qui sont exposées à de faibles doses de rayonnement pendant une longue période, comme les techniciennes en radiologie [37, 38].

II.2.3.3 Les symptômes de cancer de sein

Les symptômes de cancer de sein sont [39] :

- La masse mammaire était la plus fréquente.
- Les symptômes mammaires non nodulaires (par exemple, anomalies des mamelons, Douleurs mammaires).
- Symptômes non mammaires (par exemple maux de dos, et perte de poids).

II.2.3.4 Les stades de cancer de sein

Quand on diagnostique un cancer, on lui attribue un stade en fonction de son stade d'évolution. Cette étape permet aux professionnels de santé de sélectionner le traitement le plus adapté et le pronostic. En général, les différents stades du cancer du sein peuvent être classés en tant qu'in situ (non invasifs) ou invasifs. Il est possible de décrire en détail les étapes et de les identifier par un numéro (0 à IV) [40, 41].

II.2.3.5 Gestion de cancer de sein

Les approches suivantes doivent être adoptées pour la gestion du cancer du sein. Ils sont les suivants :

(a) **Chirurgie :**

En fonction du stade et du type de tumeur, une tumorectomie (ablation de la grosseur seulement) ou une mastectomie (ablation chirurgicale de l'ensemble du sein) est effectuée [42].

(b) **Approches récentes dans la prise en charge du cancer du sein :**

(1) **Thérapie génique :**

On sait que le cancer survient par suite d'une accumulation de nombreux défauts génétiques moléculaires qui conduisent à un phénotype cellulaire avec une croissance non régulée. En se basant sur ces

informations, plusieurs approches de thérapie génique ont été élaborées en tant que nouvelles thérapies potentielles contre le cancer [43].

(2) **Inactivation des oncogènes :**

On a découvert plusieurs protéines oncogènes qui sont liées à différentes tumeurs malignes. À ce jour, l'approche la plus fréquemment utilisée dans les essais cliniques a été l'emploi de stratégies antisens [43].

(3) **Suicide ciblé sur les cellules :**

Grâce au génie génétique des cellules tumorales, il est possible de transformer un pro-médicament en un métabolite toxique, ce qui permet de créer une différence artificielle entre les tissus normaux et la tumeur. Il est possible d'accomplir cela en exprimant un gène qui donne aux cellules cancéreuses un phénotype dominant et négativement sélectionnable, comme la mort cellulaire causée par l'expression d'un pro médicament - une enzyme du métabolisme [31].

(4) **Oncolyse à médiation virale :**

Les cellules tumorales lysées peuvent être infectées par certains virus, tels que l'adénovirus et le HSV-1. L'association du virus oncolytique avec d'autres stratégies antinéoplasiques génétiques s'est révélée être un élément prometteur dans le traitement multidimensionnel des cancers. Dans les cellules tumorales, la réplication sélective du virus entraîne la lyse cellulaire et la propagation locale de la descendance virale infectieuse vers les cellules cancéreuses voisines. La majorité des expériences menées avec cette stratégie ont employé un adénovirus capable de se reproduire et le HSV-1 [44].

(5) **Immunomodulation :**

Le renforcement de l'immunité contre les cellules cancéreuses peut être renforcé par différentes cytokines, et cette observation a encouragé le développement d'approches génétiques pour réguler la réponse immunitaire en cas de cancer [45].

(6) **Anticorps monoclonaux dans le cancer humain :**

Tous les anticorps monoclonaux (MAB), qu'ils soient de souris, chimériques, humanisés ou humains, sont employés dans le traitement du cancer chez l'homme. Les anticorps ont la capacité de stimuler le système immunitaire (toxicité cellulaire dépendante des anticorps [ADCC], toxicité dépendante du complément [CDC], induction de l'immunité tumorale [réseau d'idiotypes]). Si les MAB sont utilisés au début de l'évolution de la maladie, on peut obtenir le meilleur effet thérapeutique [31].

II.2.4 Le Cancer de foie

II.2.4.1 Définition de Cancer de foie

Le cancer du foie (CHC) a entraîné plus de 600 000 décès en 2002. Ils représentent la troisième cause de mortalité par cancer chez les hommes et la sixième chez les femmes. Environ 80% des cas de CHC et des décès qui en découlent se produisent dans les pays en développement d'Asie et d'Afrique [46].

Le cancer hépatique est une tumeur agressive qui se développe dans le foie et qui est souvent associée à une maladie hépatique chronique et à une cirrhose. Le cancer du foie le plus courant, également appelé cancer primitif du foie ou carcinome hépatocellulaire (CHC), représente 85% des cas de cancer du foie [47].

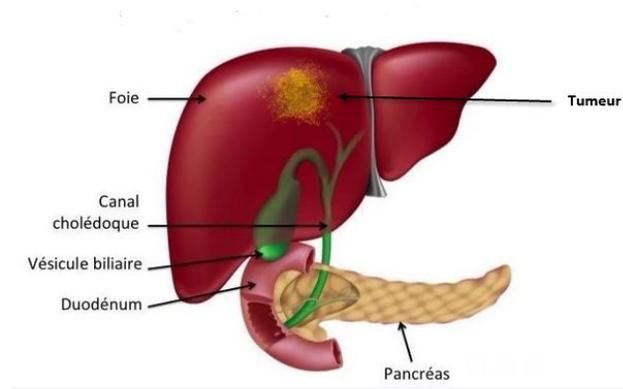


FIGURE II.27 – L'anatomie de foie présenter un cancer de foie.

II.2.4.2 Les cause de cancer de foie

(a) Virus de l'hépatite :

On sait que l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) joue un rôle dans l'apparition du CHC. L'IARC publie une monographie qui résume les résultats d'une quinzaine d'études de cohortes et de 65 études cas-témoins à travers le monde sur l'association entre la séropositivité pour l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) et le risque de CHC. Les recherches en cohorte permettent d'estimer le risque relatif entre 3 et 30 [48].

(b) Alcool :

L'alcool est l'une des principales causes de maladies hépatiques telles que la cirrhose et le CHC chez la population occidentale [49]. La consommation excessive d'alcool et les infections par le VHC sont les principaux facteurs de risque de décès par cancer du foie au Japon. [50]L'alcool est plus prédominant que les infections par le VHC en tant que principale cause de cancer du foie chez les hommes japonais [51], et le facteur de risque le plus important d'hépatocarcinogénèse dans les zones à faible prévalence du virus de l'hépatite [52].

(c) Aflatoxine :

Le CHC carcinogénèse est principalement influencé par l'aflatoxine, une toxine fongique d'*Aspergillus flavus* et *Aspergillus parasiticus*, notamment chez les personnes chroniquement infectées par le VHB [53]. Cela entraîne une augmentation du risque de développement de plus de 50 fois.

(d) Fumer des cigarettes :

Il existe un effet statistiquement significatif et dose-dépendant association entre le tabagisme et l'AgHBs négatif CHC [54] Une recherche prospective sur le tabagisme et le cancer du foie a été réalisée dans une région endémique du Japon. Selon les résultats, le tabagisme constitue un élément de risque de cancer du foie et de l'estomac dans une population à risque élevé de ces cancers [55].

II.2.4.3 Notions de base

(a) Hépatite B :

L'hépatite B est une maladie du foie qui se manifeste par une irritation et une inflammation causées par une infection par le virus de l'hépatite B (VHB). L'hépatite B est transmise par le sang ou les liquides

organiques (sperme, sécrétions vaginales, salive) d'un individu infecté par le virus. Les symptômes de l'hépatite B peuvent ne pas se manifester avant 6 mois après l'infection. La perte d'appétit, la fatigue, la faible fièvre, les douleurs musculaires et articulaires, les nausées et les vomissements, la jaunisse, l'urine foncée sont les premiers symptômes. Douleur dans le côté droit de l'hypochondre et hépatomégalie [56].

(b) **Hépatite C :**

La maladie virale de l'hépatite C provoque un gonflement (inflammation) du foie. C'est par contact avec le sang d'une personne atteinte d'hépatite C que l'hépatite C se propage. En cas d'infection par ce virus, on peut observer les symptômes suivants : une douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, un gonflement abdominal causé par un liquide (ascite), des selles argileuses ou pâles, des urines foncées, une fatigue, une fièvre, des démangeaisons, une ictère, une perte d'appétit, des nausées et des vomissements [57].

II.2.4.4 La prévention

Il est essentiel de prévenir les infections par le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC) pour réduire le risque de développer un carcinome hépatocellulaire (CHC). Voici quelques points clés [58] :

1. **Vaccination contre le VHB :** Le vaccin contre le VHB est efficace pour réduire le risque de cancer du foie. Cependant, son utilisation est souvent limitée en raison du coût.
2. **Pas de vaccin contre le VHC :** Contrairement au VHB, il n'existe pas encore de vaccin contre le VHC. Le développement d'un vaccin contre le VHC est difficile en raison de la variabilité élevée des protéines virales.
3. **Prévention des infections :** Les programmes éducatifs publics doivent se concentrer sur la prévention des infections par le VHB et le VHC. Cela inclut des mesures telles que la sécurité des transfusions sanguines, l'utilisation d'aiguilles non contaminées et la promotion de rapports sexuels protégés.
4. **Risque associé à l'alcoolisme :** Les programmes de santé publique et d'éducation du public doivent également sensibiliser aux risques liés à l'alcoolisme et à l'insuffisance hépatique, car l'abus d'alcool peut aggraver les problèmes hépatiques.

En somme, la prévention reste essentielle pour réduire le risque de CHC.

II.2.4.5 Les symptômes de cancer de foie

Les symptômes de cancer de foie sont [58] :

- Douleur abdominale /Nausées Vomissements /Perte/atrophie/ anorexie.
- Fatigue/faiblesse.
- Jaunisse/prurit.
- Ascite/cœdème périphérique.
- Hépatomégalie.
- Tabourets de couleur claire.
- Urine foncée.
- Bruit hépatique.
- Tendance aux saignements.

- Splénomégalie.
- Syndrome paranéoplasique : érythrocytose, hypoglycémie, hypercholestérolémie hypercalcémie, Changements sexuels.

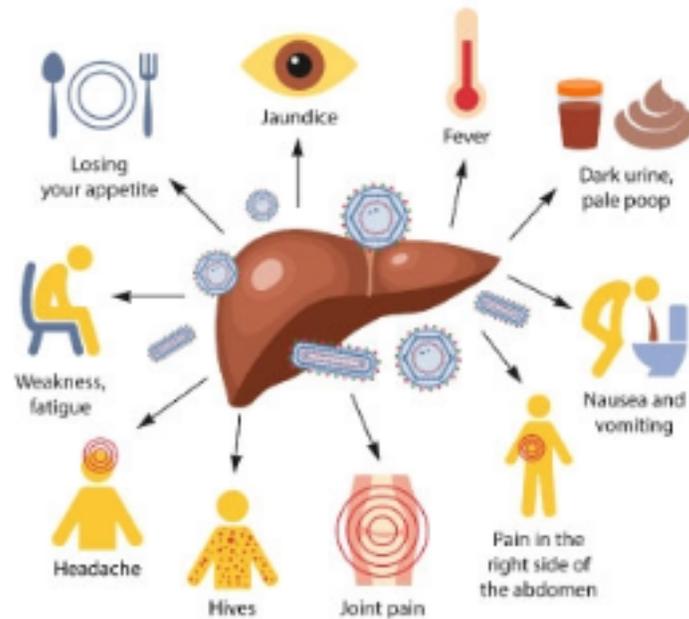


FIGURE II.28 – Les symptômes de cancer de foie.

II.2.4.6 Le diagnostic de cancer de foie

Même si des méthodes de diagnostic avancées sont disponibles pour identifier les tumeurs hépatiques liées à l'anatomie hépatique, le CHC est souvent diagnostiqué tardivement lors de l'évolution de la maladie. Les symptômes sont fréquents chez les patients lorsqu'une tumeur importante a déjà remplacé une partie importante du foie. Plus de 50% du foie peut être remplacé par la tumeur sans avoir de conséquences importantes sur ses fonctions vitales, sans donner de symptômes ou perturber le fonctionnement d'autres organes [59]. En outre, il n'y a pas de changements biochimiques spécifiques dans les premiers stades du CHC, ce qui rend les tests de laboratoire standards peu utiles pour le diagnostic.

II.2.4.7 Le traitement de cancer de foie

En raison de l'importance des infections virales de l'hépatite B et C, de l'abus d'alcool et des lésions hépatiques chroniques qui y sont liées, dans l'apparition du CHC, il n'est pas étonnant que la cirrhose du foie soit si fréquemment observée chez les patients atteints de CHC. Effectivement, la gravité de la cirrhose du foie est étroitement liée aux différentes options de traitement et au pronostic du CHC [60].

Avant d'envisager des traitements, il est nécessaire de stadifier tous les patients diagnostiqués avec un CHC pour évaluer l'importance de l'implication tumorale. La stadification vise principalement à classer le patient dans une catégorie qui permet de prédire l'évolution de la maladie et d'orienter le traitement. Il est possible de prédire le risque de résection chirurgicale et de transplantation, ainsi que la survie globale, en étudiant l'histologie de

la tumeur, l'anatomie du foie par rapport à la tumeur et la présence ou l'absence de métastases. La modalité de traitement choisie est également influencée par la fonction hépatique du patient, la présence ou l'absence de cirrhose, l'âge, les comorbidités, l'état nutritionnel, les mécanismes d'adaptation et les systèmes de soutien disponibles [58].

(a) **Prise en charge chirurgicale :**

Actuellement, plusieurs options de traitement sont disponibles pour les patients souffrant de CHC. Il est essentiel de personnaliser le traitement selon le stade de la maladie, la fonction hépatique et l'état de santé du patient. Il est nécessaire de proposer aux patients éligibles des options à but curatif, telles que l'ablation (chirurgicale ou percutanée) pour les tumeurs de petite taille, généralement inférieures à 2 cm, la résection du foie et la transplantation hépatique orthotopique (OLT) [61].

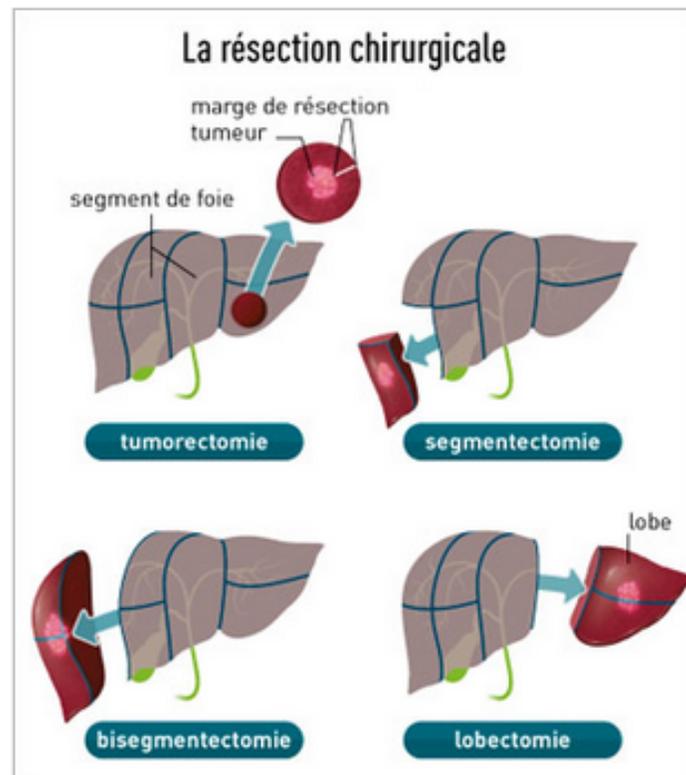


FIGURE II.29 – la résection chirurgicale.

(b) **Transplantation du foie :**

La résection demeure la méthode privilégiée pour les patients souffrant de CHC. Toutefois, il est possible d'envisager la transplantation hépatique chez un petit groupe d'individus présentant de petites lésions non révisable en raison d'une cirrhose et de l'absence de lésions extra hépatiques [62].

(c) **La radio thérapie :**

La combinaison de radiothérapie et de chimiothérapie est fréquemment employée pour les patients souffrant d'un CHC non résecable afin de diminuer la charge tumorale totale, atténuer la douleur et l'inconfort, et transformer une maladie non résecable en une maladie résecable. Seul, un rayonnement externe de 2500 eGy apporte des avantages temporaires en termes de survie et ne fournit qu'un taux de réponse de 15 à 30% [63]. En règle générale, la réponse consiste en une réapparition rapide et temporaire des tumeurs sans autre intervention médicale. Parce que les hépatocytes normaux sont relativement sensibles aux radiations, des doses supérieures

à 2500 eGy entraînent souvent une hépatite radiologique sur un foie déjà altéré [64]. Il est possible d'utiliser des anticorps radio marqués comme alternative au rayonnement externe afin de cibler sélectivement les tissus du CHC avec un rayonnement. Les deux antigènes liés au CHC sont la ferritine et l'alpha-foetoprotéine, qui sont utilisés pour cibler les tumeurs. Les antigènes associés aux tumeurs sont identifiés par des anticorps marqués au ^{131}I ou au ^{90}Y et administrés par voie intraveineuse [65].

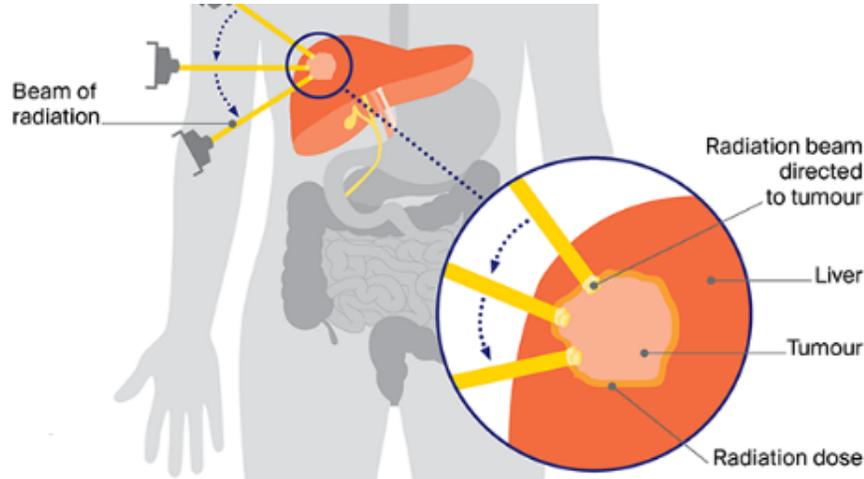


FIGURE II.30 – Schéma illustrer le phénomène de radiothérapie.

Le fonctionnement général de la radiothérapie repose sur l'emploi d'éléments physiques tels que des électrons, des protons et différents ions afin de détruire les cellules cancéreuses. Les radiations à haute énergie arrêtent la division cellulaire et entravent leur capacité à se reproduire en altérant leur matériel génétique. Si la radiothérapie est administrée avant la chirurgie, elle vise à diminuer la tumeur. Lorsqu'elles sont réalisées après la chirurgie, les rayonnements détruiront les cellules tumorales qui sont restées sur le site et diminueront la probabilité de rechute du cancer [66]. La radiothérapie agit localement, ce qui permet de traiter les cancers systémiques.

(d) **Chimiothérapie :**

La période avant 1950 privilégiait principalement la chirurgie comme option thérapeutique pour traiter le cancer. Cependant, à partir des années 1960, la radiothérapie est devenue une méthode courante pour gérer les maladies locales [2]. La chimiothérapie, utilisée seule ou en combinaison avec la radiothérapie, est considérée comme l'approche la plus efficace et la plus répandue pour de nombreux types de cancer. Les médicaments de chimiothérapie ciblent spécifiquement les cellules tumorales et génèrent des espèces réactives d'oxygène qui endommagent ces cellules par génotoxicité [67]. Cependant, la chimiothérapie peut également affecter les cellules normales, entraînant des effets secondaires dose-dépendants tels que fatigue, nausées, perte de cheveux et vomissements, voire, dans les cas extrêmes, la mort [68]. Pour le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable et des métastases hépatiques d'origine colorectale, la chimiothérapie systémique et intra-artérielle est largement utilisée. Bien que le taux de réponse global à la chimiothérapie systémique soit généralement faible (10 à 20%), les chimiothérapies régionales ont montré des taux de réponse plus élevés, allant de 60 à 80% [69]. Les candidats éligibles au traitement hépatique intra-artériel (HIA) doivent présenter une maladie hépatique anatomiquement non résécable sans signe de métastases extra-hépatiques.

II.3 Les cibles des cellules cancéreuses pour les deux types de cancer étudiés, le cancer de sein (MCF-7) et de foie(HepG2)

II.3.1 Les cellules cancéreuse de cancer de sein (MCF-7)

L'une des contributions les plus importantes de la lignée cellulaire MCF-7 à la recherche sur le cancer du sein a été son utilité pour l'étude du récepteur alpha des œstrogènes (ER). Les études sur la résistance aux hormones ont également été fondamentalement influencées par l'utilisation de cellules MCF-7. Des approches in vitro utilisant le retrait des œstrogènes ou l'exposition chronique aux anti-estrogènes ont conduit à l'isolement de variantes de cellules MCF-7 résistantes aux hormones, qui peuvent être soit ER-positives, soit ER-négatives [70].

II.3.2 Les cellules cancéreuses de cancer de foie (Hep-G2)

HepG2 est une lignée cellulaire hépatique populaire. Il est utilisé dans un large éventail d'études, de l'oncogenèse à la cytotoxicité de substances sur le foie [71]. Il est caractérisé le récepteur de l'interleukine 1 (IL-1) de surface cellulaire dans les cellules d'hépatome HepG2, les récepteurs fonctionnels ont été démontrés par l'induction de l'IL-8 par des cellules stimulées par l'IL-1 [72].

II.3.3 La pharmacodynamique

La pharmacodynamique est l'étude des effets ou des actions moléculaires, biochimiques et physiologiques d'un médicament. Tous les médicaments produisent leurs effets en interagissant avec des structures ou des cibles biologiques au niveau moléculaire pour induire un changement dans le fonctionnement de la molécule cible en ce qui concerne les interactions intermoléculaires ultérieures. Ces interactions comprennent la liaison aux récepteurs, les effets post-récepteurs et les interactions chimiques [73].

II.3.4 Le mécanisme d'actions des cellules cancéreuses

Dans le cas des cellules MCF-7 (Cancer de sein) .Plusieurs mécanismes ont été proposés pour contribuer à un état de résistance endocrinienne, notamment l'activation des voies du facteur de croissance et des kinases (par exemple, Her2/neu, MAPK) [74].

Dans le cas de cancer de foie, le mécanisme est connue par présentait un effet significatif d'inhibition de la VEGFR-2 kinase.

Bibliographie

- [1] Maria Lavdaniti and Nikolaos Tsitsis. Definitions and conceptual models of quality of life in cancer patients. *Health Science Journal*, 9(2) :1, 2015.
- [2] Zeeshan Abbas and Sajid Rehman. An overview of cancer treatment modalities. *Neoplasia*, 1 :139–157, 2018.
- [3] Dupre de Lisle. *Traite Du Vice Cancereux*. Couturier fils, 1774.
- [4] J Rouëssé. *Le cancer*. Le Cavalier bleu, 2001.
- [5] Marion Piñeros, Lesley Mery, Isabelle Soerjomataram, Freddie Bray, and Eva Steliarova-Foucher. Scaling up the surveillance of childhood cancer : a global roadmap. *JNCI : Journal of the National Cancer Institute*, 113(1) :9–15, 2021.
- [6] Charles B Blackadar. Historical review of the causes of cancer. *World journal of clinical oncology*, 7(1) :54, 2016.
- [7] Michael B Shimkin. Contrary to nature : Being an illustrated commentary on some persons and events of historical importance in the development of knowledge concerning... cancer. *US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health*, 76(720), 1977.
- [8] Ulf Bengtsson, Lars Angervall, Hans Ekman, and Lars Lehmann. Transitional cell tumors of the renal pelvis in analgesic abusers. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 2(3) :145–150, 1968.
- [9] I William L T Penn, William Hammond, Leo Brettschneider, and Thomas E Starzl. Malignant lymphomas in transplantation patients. *Transplantation proceedings*, 1(1) :106, 1969.
- [10] Richard Doll and Austin Bradford Hill. The mortality of doctors in relation to their smoking habits. *British medical journal*, 1(4877) :1451, 1954.
- [11] Robert H Purcell. Hepatitis c virus : Historical perspective and current concept. *FEMS microbiology reviews*, 14(3) :181–191, 1994.
- [12] Harald Zur Hausen. Viruses in human tumors—reminiscences and perspectives. *Advances in cancer research*, 68 :1–22, 1996.
- [13] Jeffrey I Cohen. Epstein–barr virus vaccines. *Clinical & translational immunology*, 4(1) :e32, 2015.
- [14] Edward A Doisy, Charles D Veler, and Stanley A Thayer. Folliculin from urine of pregnant women. *American Physiological Society*, 1929.
- [15] Louis F Fieser and Mary Fieser. *Steroids*. Reinhold Publ. Co, 1959.
- [16] A Bernard Hollander. Development of dermatopathology and paul gerson unna. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 15(4) :727–734, 1986.
- [17] Paul Gerson Unna. *The Histopathology of the Diseases of the Skin*. WF Clay, 1896.

- [18] W Warren, P J Biggs, M Ei-baz, M A Ghoneim, M R Stratton, and S Venitt. Mutations in the p53 gene in schistosomal bladder cancer : a study of 92 tumours from egyptian patients and a comparison between mutational spectra from schistosomal and non-schistosomal urothelial tumours. *Carcinogenesis*, 16(5) :1181–1189, 1995.
- [19] Alexander R Ferguson. Nant disease of the urinary bladder, with observations on a series of forty. *Journal of Pathology and Bacteriology*, 16 :76, 1911.
- [20] K Sargeant, A Sheridan, J O'kelly, and RB A Carnaghan. Toxicity associated with certain samples of ground-nuts. *Nature*, 192(4807) :1096–1097, 1961.
- [21] Felicia Wu, John D Groopman, and James J Pestka. Public health impacts of foodborne mycotoxins. *Annual review of food science and technology*, 5 :351–372, 2014.
- [22] D B Polk and R M Peek Jr. Helicobacter pylori : gastric cancer and beyond. *Nature reviews cancer*, 10(6) :403–414, 2010.
- [23] E D Acheson, R H Cowdell, E Hadfield, and R G Macbeth. Nasal cancer in woodworkers in the furniture industry. *British Medical Journal*, 2(5605) :587, 1968.
- [24] S S Siew. Occupational exposures (wood dust, iron and welding fumes) and risk in cancers of lung and nose among men in nordic countries. 27(3) :128–133, 2007.
- [25] M Young and W T Russell. An investigation into the statistics of cancer in different trades and professions. *An Investigation into the Statistics of Cancer in Different Trades and Professions*, 1926.
- [26] J P Cosyns, M Jadoul, J P Squifflet, F X Wese, and C V Y de Strihou. Urothelial lesions in chinese-herb nephropathy. *American journal of kidney diseases*, 33(6) :1011–1017, 1999.
- [27] S Ely and A N Vioral. Breast cancer overview. *Plastic and Aesthetic Nursing*, 27(3) :128–133, 2007.
- [28] D M Parkin, J Ferlay, M Hamdi-Cherif, F Sitas, J O Thomas, H Wabinga, and S L Whelan. Cancer in africa. *Epidemiology and prevention*, 4 :268–276, 2003.
- [29] S M Moss. 16-year mortality from breast cancer in the uk trial of early detection of breast cancer. *The Lancet*, 353(9168) :1909–1914, 1999.
- [30] Jacques Ferlay, Freddie Bray, Paola Pisani, and Donald Maxwell Parkin. Globocan 2002 : cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. *IARC cancer base*, 5(2.0), 2004.
- [31] G N Sharma, R Dave, J Sanadya, P Sharma, and K Sharma. Various types and management of breast cancer : an overview. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*, 1(2) :109, 2010.
- [32] G A Khuwaja and A N Abu-Rezq. Bimodal breast cancer classification system. *Pattern analysis and applications*, 7 :235–242, 2004.
- [33] S P Leong, Z Z Shen, T J Liu, G Agarwal, T Tajima, N S Paik, and W D Foulkes. Is breast cancer the same disease in asian and western countries? *World journal of surgery*, 34 :2308–2324, 2010.

- [34] B S Hulka and A T Stark. Breast cancer : cause and prevention. *The Lancet*, 346(8979) :883–887, 1995.
- [35] R Mahboob. Breast cancer in bangladesh : Demographic details, risk factors, diagnostic procedures & treatment pattern. *East West University*, 2010.
- [36] S W Fletcher. Patient information : Risk factor for breast cancer. *Up-To-Date*, 2008. Jan 29,[20 Mar 2010].
- [37] A McTiernan. Behavioral risk factors in breast cancer : can risk be modified? *The oncologist*, 8(4) :326–334, 2003.
- [38] A C Antoniou, A B Spurdle, O M Sinilnikova, S Healey, K A Pooley, R K Schmutzler, and D F Easton. Common breast cancer-predisposition alleles are associated with breast cancer risk in brca1 and brca2 mutation carriers. *The American Journal of Human Genetics*, 82(4) :937–948, 2008.
- [39] M M Koo, C von Wagner, G A Abel, S McPhail, G P Rubin, and G Lyratzopoulos. Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals : Evidence from a national audit of cancer diagnosis. *Cancer epidemiology*, 48 :140–146, 2017.
- [40] R A Smith, V Cokkinides, and O W Brawley. Cancer screening in the united states, 2008 : a review of current american cancer society guidelines and cancer screening issues. *CA : a cancer journal for clinicians*, 58(3) :161–179, 2008.
- [41] V Bigorie, P Morice, P Duvillard, M Antoine, A Cortez, J F Flejou, and E Barranger. Ovarian metastases from breast cancer : report of 29 cases. *Cancer : Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 116(4) :799–804, 2010.
- [42] V N Dange, S J Shid, C S Magdum, and S K Mohite. A review on breast cancer : an overview. *Asian Journal of Pharmaceutical Research*, 7(1) :49–51, 2017.
- [43] C Osborne, P Wilson, and D Tripathy. Oncogenes and tumor suppressor genes in breast cancer : potential diagnostic and therapeutic applications. *The oncologist*, 9(4) :361–377, 2004.
- [44] G Weber, C I Chamorro, F Granath, A Liljegren, S Zreika, Z Saidak, and M Stähle. Human antimicrobial protein hcap18/ll-37 promotes a metastatic phenotype in breast cancer. *Breast cancer research*, 11 :1–13, 2009.
- [45] M L Disis and K H Park. Immunomodulation of breast cancer via tumor antigen specific th1. *Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association*, 41(3) :117, 2009.
- [46] W T London and K A McGlynn. Liver cancer. *Cancer epidemiology and prevention*, pages 763–786, 2006.
- [47] C Y Liu, K F Chen, and P J Chen. Treatment of liver cancer. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 5(9), 2015.
- [48] P Srivatanakul, H Sriplung, and S Deerasamee. Epidemiology of liver cancer : an overview. *Asian Pacific journal of cancer prevention*, 5(2) :118–125, 2004.
- [49] R Donato. *The Other Struggle for Equal Schools : Mexican Americans During the Civil Rights Era*. Suny Press, 1997.

- [50] P. C. Turner, A. G. McLennan, A. D. Bates, and M. R. White. *Instant notes in molecular biology*. BIOS Scientific Publishers Limited, 1997.
- [51] Howard K Schachman. Considerations on the tertiary structure of proteins. In *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, volume 28, pages 409–430. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1963.
- [52] David B Huang, Curtis F Ainsworth, Frank J Stevens, and Marianne Schiffer. Three quaternary structures for a single protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(14) :7017–7021, 1996.
- [53] S. Damodaran and K. L. Parkin. Amino acids, peptides, and proteins. In *Fennema’s food chemistry*, pages 235–356. CRC Press, 2017.
- [54] H Kuper, A Tzonou, E Kaklamani, C C Hsieh, P Lagiou, H O Adami, and S O Stuver. Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. *International journal of cancer*, 85(4) :498–502, 2000.
- [55] T Mizoue, N Tokui, K Nishisaka, S I Nishisaka, I Ogimoto, M Ikeda, and T Yoshimura. Prospective study on the relation of cigarette smoking with cancer of the liver and stomach in an endemic region. *International journal of epidemiology*, 29(2) :232–237, 2000.
- [56] W M Lee. Hepatitis b virus infection. *New England journal of medicine*, 337(24) :1733–1745, 1997.
- [57] S Sivakrishnan and M Pharm. Liver disease overview. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8(1) :1385–1395, 2019.
- [58] K A Groen. Primary and metastatic liver cancer. *Seminars in oncology nursing*, 15(1) :48–57, 1999.
- [59] D LaBrecque. Liver regeneration : a picture emerges from the puzzle. *The American journal of gastroenterology*, 89(8Suppl) :S86–96, 1994.
- [60] A Aguayo and Y Z Patt. Liver cancer. *Clinics in liver disease*, 5(2) :479–508, 2001. Traitement de cancer de foie.
- [61] O Hyder, R M Dodson, H Nathan, J M Herman, D Cosgrove, I Kamel, and T M Pawlik. Referral patterns and treatment choices for patients with hepatocellular carcinoma : a united states population-based study. *Journal of the American College of Surgeons*, 217(5) :896–906, 2013.
- [62] V Mazzaferro, E Regalia, R Doci, S Andreola, A Pulvirenti, F Bozzetti, and L Gennari. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *New England Journal of Medicine*, 334(11) :693–700, 1996.
- [63] J V Sitzmann. Conversion of unresectable to resectable liver cancer : an approach and follow-up study. *World journal of surgery*, 19 :790–794, 1995.
- [64] J V Sitzmann and R Abrams. Improved survival for hepatocellular cancer with combination surgery and multimodality treatment. *Annals of surgery*, 217(2) :149, 1993.
- [65] J V Sitzmann and S E Order. Immunoradiotherapy for primary nonresectable hepatocellular carcinoma. *The Surgical Clinics of North America*, 69(2) :393–400, 1989.

- [66] G Delaney, S Jacob, C Featherstone, and M Barton. The role of radiotherapy in cancer treatment : estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer : Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 104(6) :1129–1137, 2005.
- [67] V T DeVita Jr and E Chu. A history of cancer chemotherapy. *Cancer research*, 68(21) :8643–8653, 2008.
- [68] M S Aslam, S Naveed, A Ahmed, Z Abbas, I Gull, and M A Athar. Side effects of chemotherapy in cancer patients and evaluation of patients opinion about starvation based differential chemotherapy. *Journal of Cancer Therapy*, 2014.
- [69] Y Z Patt, A Hoque, R Lozano, R Pozdur, J Chase, H Carrasco, and D V Jones Jr. Phase ii trial of hepatic arterial infusion of fluorouracil and recombinant human interferon alfa-2b for liver metastases of colorectal cancer refractory to systemic fluorouracil and leucovorin. *Journal of clinical oncology*, 15(4) :1432–1438, 1997.
- [70] Adrian V Lee, Steffi Oesterreich, and Nancy E Davidson. Mcf-7 cells—changing the course of breast cancer research and care for 45 years. *Journal of the National Cancer Institute*, 107(7) :djv073, 2015.
- [71] Viktoriia A Arzumanian, Olga I Kiseleva, and Ekaterina V Poverennaya. The curious case of the hepg2 cell line : 40 years of expertise. *International journal of molecular sciences*, 22(23) :13135, 2021.
- [72] Judith G Giri, Richard Robb, Wai Lee Wong, and Richard Horuk. Hepg2 cells predominantly express the type ii interleukin 1 receptor (biochemical and molecular characterization of the il-1 receptor). *Cytokine*, 4(1) :18–23, 1992.
- [73] John van den Anker, Michael D Reed, Karel Allegaert, and Gregory L Kearns. Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 58 :S10–S25, 2018.
- [74] Joshua D Stender, Jerome C Nwachukwu, Irida Kastrati, Yohan Kim, Tobias Strid, Maayan Yakir, Sathish Srinivasan, Jason Nowak, Tina IZard, Erumbi S Rangarajan, et al. Structural and molecular mechanisms of cytokine-mediated endocrine resistance in human breast cancer cells. *Molecular cell*, 65(6) :1122–1135, 2017.

CHAPITRE III :
RESULTATS ET DISCUSSION

Chapitre III

Résultats et discussion

III.1 Introduction

La modélisation moléculaire joue un rôle primordial et complémentaire aux études expérimentales. Elle fournit des prédictions pour des systèmes difficiles à étudier et obtient des informations moléculaires détaillées qui peuvent ne pas être accessibles en laboratoire [1].

Parmi les méthodes utilisées en modélisation moléculaire, le docking Moléculaire et la dynamique moléculaire. Le docking Moléculaire explore le comportement de petites molécules dans le site actif d'une protéine cible. Il est de plus en plus utilisé comme outil de découverte de nouveaux médicaments [2].

En plus, les simulations de la dynamique moléculaire étudient le comportement des protéines et d'autres biomolécules avec tous les détails atomiques et avec une résolution temporelle très fine. Améliorations majeures de la vitesse, de la précision et de la précision de la simulation [3].

D'autre part, les prédictions des propriétés l'ADME ont été intégrées plus tôt dans la phase de découverte de médicaments [4] et les principales raisons qui empêchent la mise sur le marché de nombreux candidats précoces sont les propriétés inappropriées de l'ADME (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) et la toxicité induite par le médicament.

Ce travail consiste à étudier les interactions entre une série nouvellement synthétisées de chalcone contiennent 18 molécules avec deux cibles cancéreuses (MCF-7 (PDB ID : 3ERT), cellule HepG2 (PDB ID : 1YWN) par des approches théorique à savoir : docking moléculaire, la dynamique moléculaire, les propriétés ADME et le remplacement bioisostères.

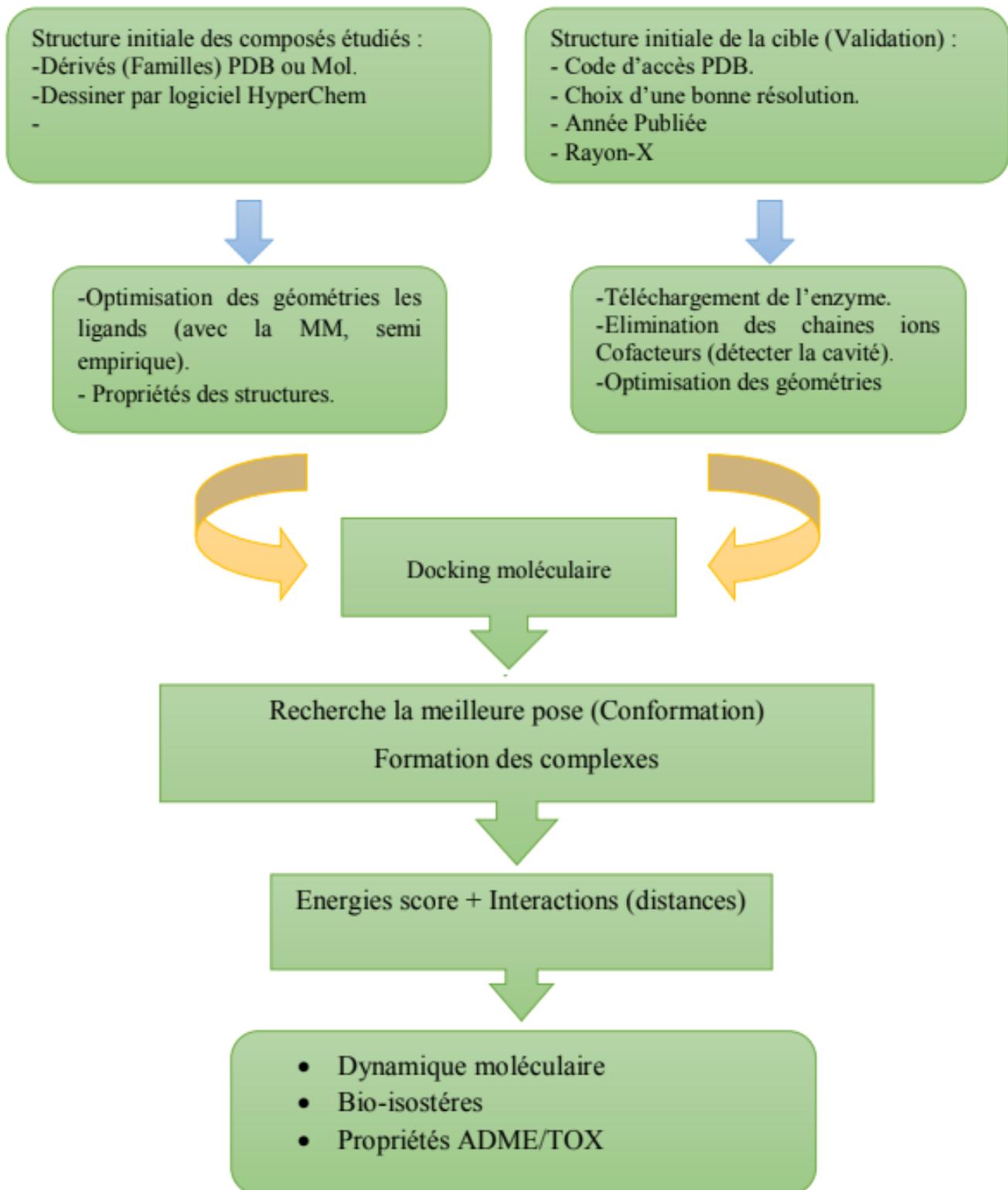


FIGURE III.1 – Protocole général utilisé dans la présente étude avec différentes méthodes.

III.2 Méthodes et Matériels

III.2.1 Préparation et optimisation des enzymes et des ligands

III.2.1.1 Préparation et optimisation des enzymes

Les structures 3D des deux cibles (Figure III.2) ont été téléchargées à partir de la base de données Protein Data Bank (www.rcsb.org/pdb) et sélectionnées comme cibles anticancéreuses, à savoir : la protéine de la cellule MCF-7 (PDB ID : 3ERT) [5] complexé avec le ligand 4-Hydroxytamoxifène (OHT), et la protéine de la cellule HepG2 (PDB ID : 1YWN) [6] complexé avec le ligand 4-amino-furo [2,3-d] pyrimidine (LIF).

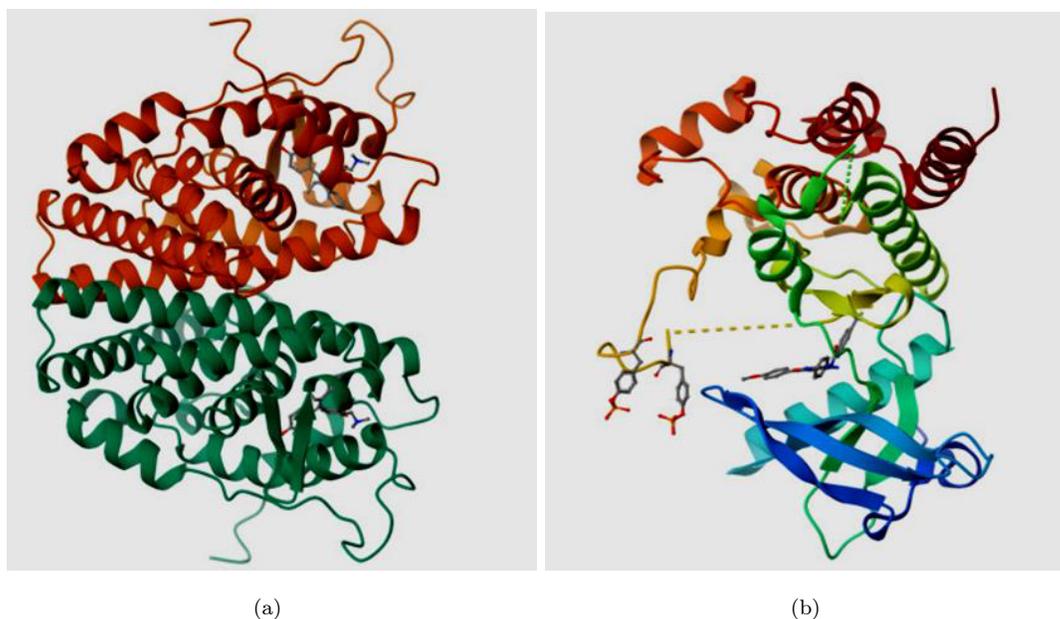


FIGURE III.2 – (a) Structure 3D de l'enzyme 3ERT, (b) Structure 3D de l'enzyme 1YWN.

Nous avons mentionné quelques propriétés des enzymes étudiés dans le tableau III.1 :

TABLE III.1 – Quelques propriétés de cibles sélectionnées pour l'étude.

Cibles	Co-Cristallisation ligand	Classification	Masse moléculaire (kDa)	Chaines	Résolution (Å)
(PDB ID: 3ERT)	 OHT	Nuclear receptor	30.24	A	1.90
(PDB ID: 1YWN)	 LIF	TRANSFER ASE	36.89	A	1.71

III.2.1.2 Préparation des ligands

Dans cette étude nous avons choisi une série des dérivés de chalcones. Elle contient 18 analogues qui sont synthétisées et évaluées leurs activités cytotoxiques [7]. La structure de base de ces ligands est donnée dans la figure III.3 :

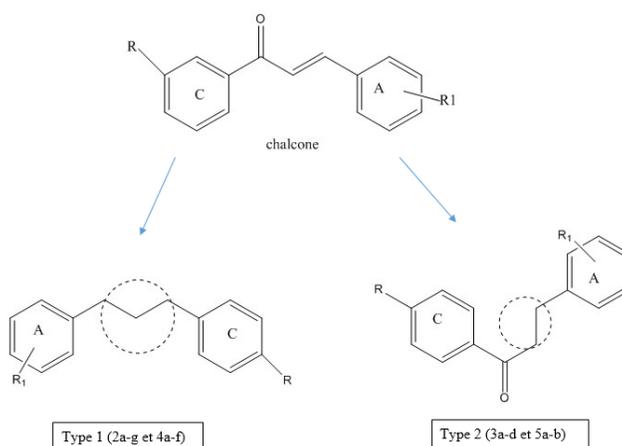


FIGURE III.3 – La structure de base de chalcone et dérivés.

Les structures 3D des dérivés de chalcones (Tableau III.2) ont été optimisées à l'aide de la méthode semi-empirique AM1 implémentée dans le logiciel Hyperchem 8.0.8 (Version 8.0.8, Hypercube, USA, <http://www.hyper.com>). De plus, toutes ces structures ont été converties au extension *.mdb afin d'être utilisées comme entrée MOE-docking.

TABLE III.2 – Structure des analogues de chalcones.

Ligands*	Ligands**	R	R ¹	R ²
2a	L1	3-OCH ₃	Cl	-
2b	L2	3-OCH ₃	Br	-
2c	L3	4-OCH ₃	Br	-
2d	L4	3, 4,5-(OCH ₃) ₃	Cl	-
2e	L5	3, 4,5-(OCH ₃) ₃	Br	-
2f	L6	3, 4,5-(OCH ₃) ₃	F	-
2g	L7	3, 4,5-(OCH ₃) ₃	OCH ₃	-
3a	L8	3-OCH ₃	Cl	-
3b	L9	3-OCH ₃	Br	-
3c	L10	4-OCH ₃	F	-
4a	L11	3-OCH ₃	Cl	C ₆ H ₅
4b	L12	3-OCH ₃	Br	C ₆ H ₅
4c	L13	4-OCH ₃	F	C ₆ H ₅
4d	L14	4-OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅
4e	L15	3-OCH ₃	Cl	H
4f	L16	3-OCH ₃	Br	H
5a	L17	OCH ₃	Cl	-
5b	L18	OCH ₃	Br	-

* : Numérotation basée sur la référence [9] ; ** : Numérotation dans ce mémoire

III.2.2 Docking moléculaire

III.2.2.1 Le protocole de docking moléculaire

Les calculs de docking moléculaire ont été réalisés à l'aide du logiciel MOE [8] pour identifier la position la plus favorable du ligand dans le site actif des deux cibles en question, justifiant par la formation des différents types d'interactions entre ces deux entités. De plus, les étapes de la simulation de docking moléculaire ont été mentionnés en détaille dans les articles récemment publiés [9, 10], sachant que nous avons utilisé les paramètres suivants : Placement : Triangle Matcher, Rescoring 1 : London dG. La fonction de notation London dG.

III.2.2.2 Résidus de site actif pour les deux cibles

L'option « Site Finder » [8] intégrée dans le logiciel MOE2014, nous a permis d'identifier et d'explorer les sites actifs (cavités) des deux enzymes sélectionnées dans cette étude. Le tableau et la figure suivantes montrent tous les résidus formant ces sites.

TABLE III.3 – Propriétés de site actif favorable deux cibles visés (3ERT et 1YWN).

PDB	Size ^(a)	PLB ^(b)	Hyd ^(c)	Side ^(d)	Résidus
3ERT	135	4,31	59	94	ILE424, LEU428, PHE445, LYS449, GLY521, HIS524, LEU525).
1YWN	146	3.94	52	77	CYS1022, ILE1023, HIS1024, ARG1025, LEU1033, ILE1042, CYS1043, ASP1044, PHE1045 GLY1046 LEU1047.

(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.

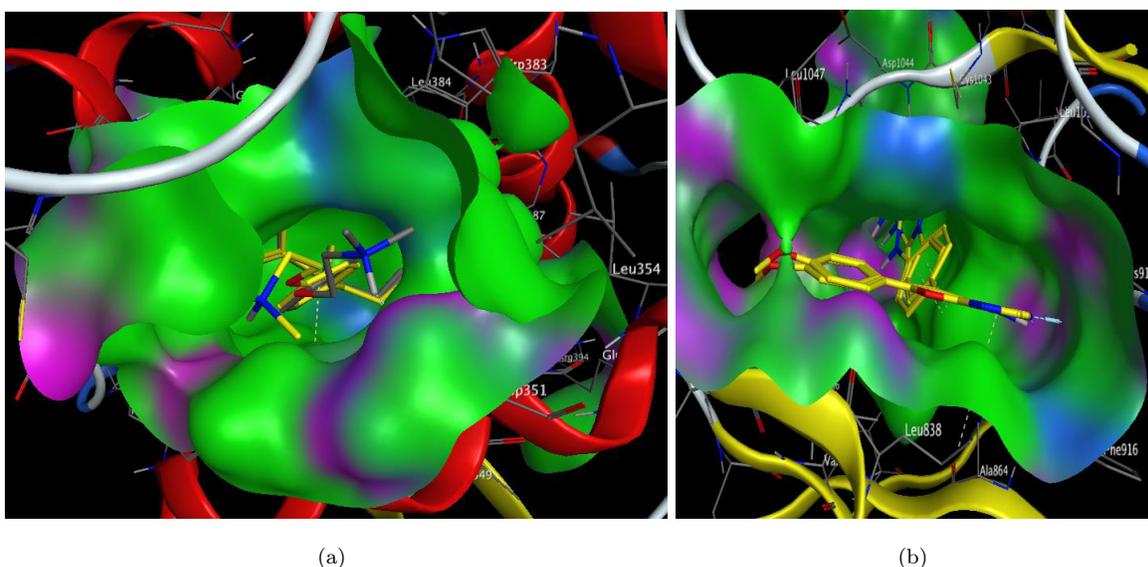


FIGURE III.4 – Les résidus de site actif (a) : de l'enzyme 3ERT et (b) : de l'enzyme 1YWN.

III.2.2.3 Validation de la méthode

De plus, la méthode a été validée en ré-docking les deux ligands natifs à leurs cibles, et nous constatons que les valeurs de RMSD des obtenus étaient inférieures à 2,5 Å [11], ce qui implique que la méthode de docking utilisée (logiciel) est précise et fiable (Figure III.5(a et b)).

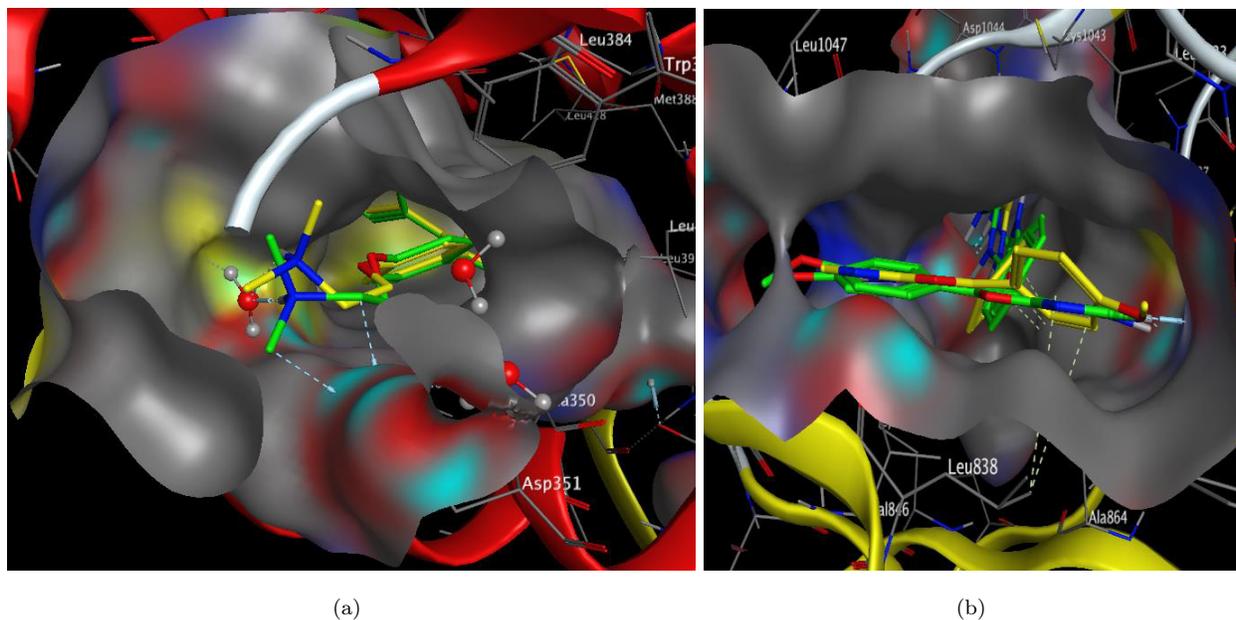


FIGURE III.5 – Validation de la méthode de docking en ré-docking (a) : le OHT dans la cible 3ERT et (b) : le LIF dans 1YWN (Jaune : ligand natif, Vert : re-docking position du ligand natif).

III.2.3 Dynamique moléculaire

Les simulations de dynamique moléculaire ont été réalisées à l'aide du même logiciel MOE dans le but d'étudier la variation de l'énergie potentielle en fonction du temps [12, 13] en appliquant les paramètres standards suivants : L'algorithme Nose Poincaré – Andersen (NPA) visait à rechercher les interactions distinctes des résidus d'acides aminés dans chaque système, et le champ de force MMFF94x a été utilisé dans l'étape de minimisation de l'énergie pour ces complexes [14, 15].

Pour confirmer la stabilité des meilleurs complexes obtenus à partir de calcul de docking, un calcul de dynamique moléculaire a été effectué.

III.2.4 Transformation bioisostérique

Les remplacements bioisostérique transforment un composé actif en un autre composé en échangeant un atome ou un groupe d'atomes avec un autre groupe d'atomes de structure similaire [16, 17]. Un nouveau composé obtenu conserve son activité biologique tout en essayant d'améliorer les propriétés indésirables du composé d'origine. Nous avons trouvé de nombreux logiciels et dans notre cas, nous avons utilisé le serveur web en ligne Molopt [18].

III.2.5 Prédiction ADME-T et propriétés physico-chimiques

Pour étudier les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des composés sélectionnés, différents paramètres ont été calculés à l'aide des deux serveurs : SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) [19] et pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/prediction>) [20].

III.3 Résultats et discussion

III.3.1 Analyse de docking moléculaire

III.3.1.1 Energie et interactions entre les composés (L1-L18) avec les résidus de site actif des deux enzymes 3ERT et 1YWN

Après l'identification de la cavité idéale pour les deux cibles sélectionnées, nous avons effectué un calcul de docking moléculaire entre 18 dérivés de chalcones (L1-18) et les résidus du site actif des enzymes (PDB : 3ERT et PDB :1YWN) et les résultats obtenus sont regroupés dans les tableaux III.4 et III.5.

De plus, les interactions des meilleures poses pour chaque complexe ont été analysées et visualisées à l'aide de logiciel Discovery Studio.

Les résultats de le docking ont été analysés et discutés en se basant sur des divers paramètres tels que l'affinité (score S), RMSD, et les interactions (types et distances). Premièrement, la stabilité du complexe cible-composé dépend de la forte affinité entre ces deux entités, justifiée par le score énergétique négatif du complexe formé. Deuxièmement, les liaisons non covalentes (liaisons hydrogène et interactions hydrophobes. . .) assurent la formation de complexes (cible-composé), et elles peuvent être classées dans les intervalles suivants. Selon la littérature :

- Les distances de liaison Hydrogène appartenant à l'intervalle compris entre 2,5 et 3,1 Å sont considérées comme des interactions fortes, et celles comprises entre 3,1 et 3,55 Å sont considérées comme faibles [21].
- Concernant les interactions hydrophobes : selon Janiak [22] qui suggère que la partie optimale d'interactions hydrophobes se situe entre : 3,3 et 3,8 Å. Alors que d'autres chercheurs ont suggéré une fourchette relativement plus élevée [23, 24].

III.3.1.2 Interaction entre les composés L1-L18 et les résidus de site actif de l'enzyme 3ERT

Les résultats obtenus de la meilleure pose des dérivés de chalcones avec la cavité de cible 3ERT sont regroupé dans le tableau III.4 (pour les résultats des autres composés, svp voir le tableau S1 dans les annexes).

TABLE III.4 – Score S (énergie), RMSD et interactions entre les composés L11, L14 et OHT avec les résidus du site actif de la cible ER α (MCF-7).

Composés		Récepteur de œstrogènes humains-Alpha (ER α)(PDB ID : 3ERT)							
		S-Score (kcal/mol)	RMSD (Å)	Atome de composé	Atome de cible	Résidus de récepteur	Catégorie	Type d'interaction	Distance (Å)
*	**								
4a	L11	-8,02	1,83	H	SD	Met343(A)	Liaison hydrogène	Conventionnel	2,82
				H	OD1	ASP351(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,74
				H	OD1	ASP351(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,66
				CL	/	Met421(A)	Hydrophobique	Alkyl	5,23
				CL	/	ILE424(A)	Hydrophobique	Alkyl	4,89
				CL	/	HIS524(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,82
				/	/	ALA350(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,44
				/	/	LEU525(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,69
				/	/	Met421(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,38
				/	/	LEU525(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,93
				/	/	ALA350(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,87
				/	/	LEU387(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,30
/	/	LEU391(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,25				
4d	L14	-7,72	1,84	H	SD	Met343(A)	Liaison hydrogène	Conventionnel	2,92
				O	HA3	GLY521(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,31
				H	O	GLY420(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,44
				/	/	ALA350(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,47
				/	/	LEU525(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,82
				/	/	LEU525(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,86
				/	/	ALA350(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,74
				/	/	LEU387(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,28
/	/	LEU391(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,34				
/	OHT	-10,282	0,452	H24	OD1	ASP351(A)	Electrostatique	Charge attractive	1,93
				H4	OE2	GLU353(A)	Liaison hydrogène	conventionnel	1,78
				H232	OD1	ASP351(A)	Liaison hydrogène	Carbone	3,08
				H251	OD1	ASP351(A)	Liaison hydrogène	Carbone	3,08
				/	SD	MET343(A)	Autre	Pi-Soufre	5,04
/	/	/	/	/	C,O	LEU346(A)	Hydrophobique	Amide-Pi Stacked	4,37
				C10	/	MET388(A)	Hydrophobique	Alkyle	4,45
				C10	/	LEU391(A)	Hydrophobique	Alkyle	5,27
				C10	/	MET421(A)	Hydrophobique	Alkyle	4,59
				C10	/	ILE424(A)	Hydrophobique	Alkyle	5,39
				C10	/	LEU428(A)	Hydrophobique	Alkyle	4,97
				/	/	MET421(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	5,09
				/	/	LEU525(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	4,95
				/	/	LEU346(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	5,33
				/	/	ALA350(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	4,68
				/	/	LEU387(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	4,56
				/	/	LEU391(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	5,31
				/	/	ALA350(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	3,90
/	/	LEU525(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	4,88				

Les énergies de score et les interactions des deux meilleurs composés avec la cible 3ERT sont présentées dans le tableau III.4 et le tableau S1 dans les annexes. Nous remarquons que presque tous les composés forment des interactions (hydrogène et/ou hydrophobe) avec des résidus de sites actifs communs de la poche : Met343(A), ASP351(A), ALA350(A), LEU387(A) et LEU525(A) (voir la figure S1 dans les annexes).

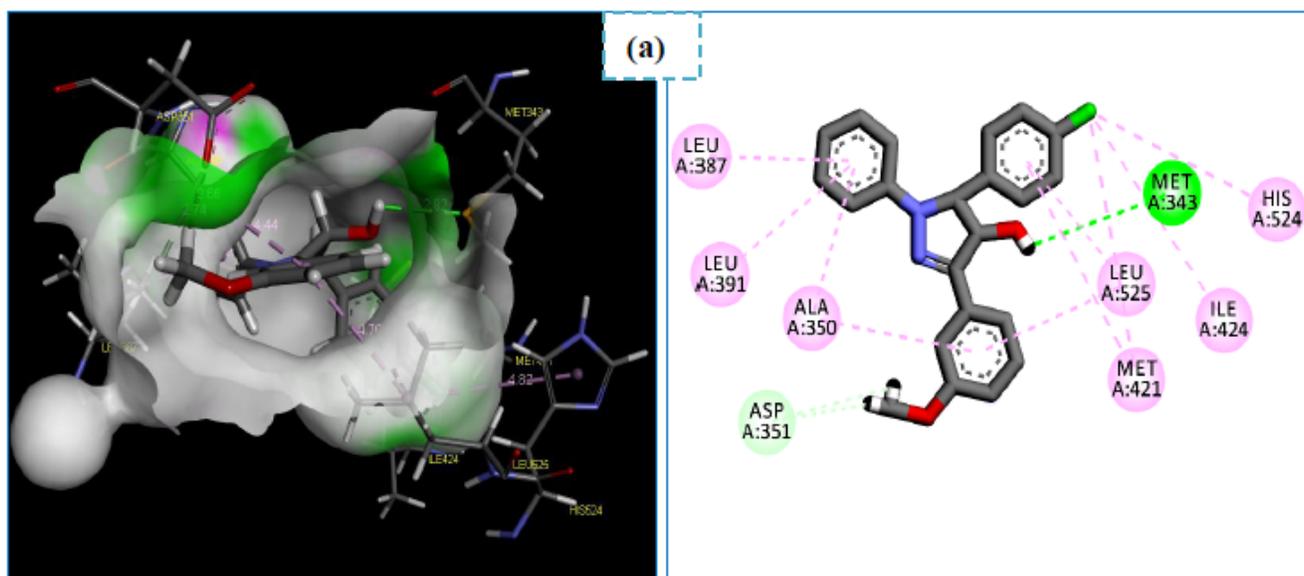
Selon les résultats de docking et d'énergie de score, les composés L11 and L14 ont montré la meilleure affinité de liaison (score de docking = -8.02 et -7.72 kcal/mol, respectivement) avec le site actif de la cible 3ERT. De plus, on constate clairement que le composé L11 établit plus d'interactions que le composé L14 (voir Tableau III.4, Tableau S1 et figure S1 dans les annexes). D'un autre côté, comme présenté dans le tableau III.4, le composé L14 a interagi avec les résidus du site actif de la cible 3ERT et a donné un score d'énergie négative moyenne en présentant plusieurs types d'interactions.

D'autre part, nous remarquons que les valeurs de RMSD des deux ligands L11 et L14 sont inférieure a 2,5 Å ceci signifie que ces deux composés occupent la même orientation de ligand de référence OHT (voir Tableau III.4).

Selon le tableau III.4, le composé L11 établi trois liaisons d'hydrogènes fortes [21] (de type conventionnelle) avec les résidus : Met343 (2,82 Å.), ASP351 (2,74 Å.) ASP351 (2,66 Å.). En plus, ce composé forme dix liaisons hydrophobiques [22–24] : deux de type Alkyl avec les résidus : Met421(5.23 Å) et ILE424(4.89 Å) et huit de type Pi-Alkyl avec les résidus : Met421(5.38 Å) HIS524(4.82 Å), ALA350(4.44 Å, 4.87 Å), LEU525(4.69 Å, 4.93 Å), et LEU387(4.30 Å), et LEU391(5.25 Å) (Voir le Table III.4 et la figure III.6 (a)).

En revanche, le composé L14 présente trois liaisons hydrogène fortes [21]. Une liaison d'hydrogène de type conventionnelle a été établie avec le résidu Met343 (2.92Å), et deux autres de type Carbon-Hydrogènes ont été formé avec les résidus : Gly521 (2.31Å) et Gly420 (2.44Å). Ce composé forme six autres liaisons hydrophobiques [22–24] de type Pi-alkyl avec les résidus suivants : ALA350(4.47Å), LEU525(4.82Å), LEU525(4.86Å), ALA350(4.74Å), LEU387(4.28Å), LEU391(5.34Å) (Voir le Table III.4 et la figure III.6 (b)).

Nous avons également pu observer que les deux composés (L11 et L14) forment des interactions avec la majorité des résidus du site actif de 3ERT formés dans le cas de ligand de référence. Ceci signifie que ces deux composés présentent une meilleure inhibition de la cellule de MCF-7.



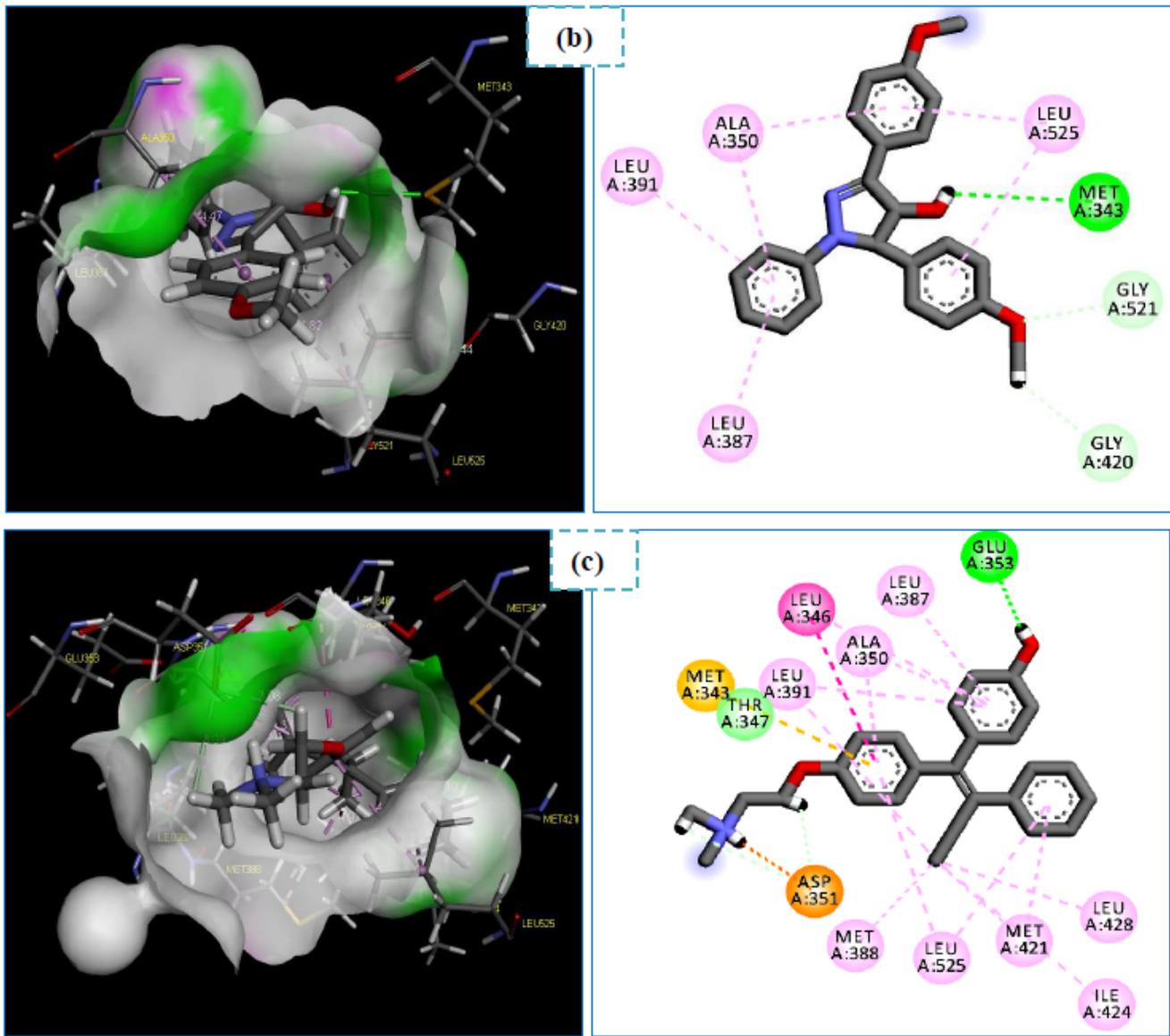


FIGURE III.6 – Diagramme en 3D et 2D des interactions entre les meilleurs composés ((a) :L11, (b) : L14, et (c) : OHT) et les résidus de site actif de 3ERT.

III.3.1.3 Interaction entre les composés L1-L18 et les résidus de site actif de l'enzyme 1YWN

Le tableau III.5 regroupe les résultats obtenus de la meilleure pose des dérivés de chalcones avec les résidus de site actif de la cible 1YWN (pour les résultats des autres composés, svp voir le tableau S2 dans les annexes).

TABLE III.5 – Score S (énergie), RMSD et interactions entre les composés L1, L14 et LIF avec les résidus du site actif des cibles Vegfr2 (Hep-G2).

Composés		Vegfr2 (PDB ID : 1YWN)							
		S-Score (kcal/mol)	RMSD (Å)	Atome de composé	Atome de cible	Résidus de récepteur	Catégorie	Type d'interaction	Distance (Å)
*	**								
4a	L1	-7.13	1.83	H	O	GLY844(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,91
				H	O	GLY1046(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,60
				H	O	PHE843(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,61
				H	O	GLY844(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,74
				/	/	PHE1045(A)	Hydrophobique	Pi-Pi Stacked	4,75
				/	/	PHE1045(A)	Hydrophobique	Pi-Pi T-shaped	4,72
				CL	/	LEU887(A)	Hydrophobique	Alkyl	5,03
				CL	/	VAL897(A)	Hydrophobique	Alkyl	4,29
				/	/	VAL846(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,28
				/	/	LEU1047(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,83
				/	/	ALA864(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,33
				/	/	VAL897(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,82
/	/	VAL914(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,31				
4d	L14	-7.14	1.64	O	HA3	GLY920(A)	Liaison hydrogène	Carbone	3,00
				H	OE2	GLU883(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,82
				H	O	ASP1044(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,86
				/	/	PHE1045(A)	Hydrophobique	Pi-Pi Stacked	4,83
				/	/	VAL897(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,05
				/	/	VAL914(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,31
				/	/	LEU838(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,22
				/	/	VAL846(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,33
/	/	LEU391(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,76				
/	LIF	-9,291	1,149	N28	H	CYS917(A)	Liaison hydrogène	Conventionnel	2,34
				H12	OE2	GLU883(A)	Liaison hydrogène	Conventionnel	1,96
				H312	O	GLU915(A)	Liaison hydrogène	Conventionnel	1,89
				F1	HA	CYS1043(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,37
				O38	HA	LEU1047(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,76
				H391	O	GLY844(A)	Liaison hydrogène	Carbone	3,09
				H392	O	GLY1046(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,60
				H393	O	GLY844(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,92
				H393	O	GLY1046(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,73

	H27	O	CYS917(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,88
	F11	OE2	GLU883(A)	Halogène	Fluor	3,29
	F1	O	ILE1042(A)	Halogène	Fluor	2,83
	F3	C	CYS1043(A)	Halogène	Fluor	3,05
	/	/	PHE1045(A)	Hydrophobique	Pi-Pi Stacked	4,02
	/	/	PHE1045(A)	Hydrophobique	Pi-Pi Stacked	4,85
	/	/	PHE1045(A)	Hydrophobique	Pi-Pi T-shaped	4,38
	C2	/	VAL896(A)	Hydrophobique	Alkyle	5,00
	/	/	LEU887(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	4,75
	/	/	VAL897(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	4,82
	/	/	VAL914(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	4,64
	/	/	CYS1043(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	5,32
	/	/	LEU838(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	4,70
	/	/	VAL846(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	4,90
	/	/	ALA864(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	4,53
	/	/	VAL846(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	3,71
	/	/	LEU1047(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	5,38
	/	/	LEU838(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	4,58
	/	/	ALA864(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	4,25
	/	/	CYS917(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	5,41
	/	/	LEU1033(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	5,02

Nous voyons que presque tous les composés étudiés établissent des interactions (hydrogène et/ou hydrophobe) avec des résidus de sites actifs communs tel que : GLY844, VAL897, PHE1045 et VAL846 (voir la figure S1 dans les annexes).

Les énergies de score et les interactions (types et distances) des deux meilleurs composés avec les résidus de sites actifs de la cible 1YWN sont présentées dans le tableau III.5 et le tableau S2 dans les annexes.

D'après les résultats de docking et d'énergie de score, les composés L1 et L14 ont présenté la meilleure affinité (score de docking = -7.13 et -7.14 kcal/mol, respectivement) avec le site actif de la cible 1YWN. De plus, on remarque clairement que le composé L1 forme plus d'interactions que le composé L14 (voir Tableau III.5, figure III.7). D'un autre côté, comme présenté dans le tableau 5, le composé L14 a établi des interactions avec les résidus du site actif de la cible 1YWN et a donné un score d'énergie négative moyenne.

Nous remarquons aussi que les valeurs de RMSD des deux ligands L1 et L14 sont inférieures à 2,5 Å ceci signifie que ces deux composés occupent la même orientation de ligand de référence LIF (voir Tableau III.5).

Après l'analyse des résultats obtenue, le composé L1 a établi divers types d'interactions, notamment. Ce composé forme quatre (4) liaisons d'hydrogènes fortes (de type carbone-Hydrogène) avec les résidus GLY844(2,91 Å), GLY1046(2,60 Å), PHE843(2,61 Å), et GLY844(2,74 Å). En plus, le composé L1 forme neuf liaisons hydrophobiques [22-24] : deux de type Pi-Pi avec le résidu PHE1045 (4,75 Å et 4,72 Å), deux de type Alkyl avec les résidus : LEU887(5,03 Å), VAL897(4,29 Å) et cinq de type Pi-Alkyl avec les résidus : VAL846 (4,28 Å) LEU1047(4,83 Å), ALA864(5,33 Å), VAL807(4,82 Å), VAL914(4,31 Å). (Voir le Table III.5 et la figure III.7(a)).

De même, le composé L14 a établi trois liaisons d'hydrogènes fortes (de type carbone hydrogène) avec les résidus (GLY920(3,00 Å), GLU883(2,82 Å) et ASP1044(2,86 Å)). Ce composé forme six liaisons hydrophobiques : une liaison de type Pi-Pi avec PHE1045 (4,83 Å) et cinq de type Pi-alkyl avec les résidus : VAL897 (5,05 Å), VAL914 (4,31 Å), LEU838 (5,22 Å), VAL846(4,33 Å) et LEU1047 (4,76 Å) (Voir le Table III.5 et la figure III.7(b)).

Finalement, les composés L1 et L14 partagent la même région de liaison avec une pose similaire à celle de ligand de référence LIF (Fig III.7(a)). Cependant, ces composés forment une liaison H et deux interactions hydrophobes.

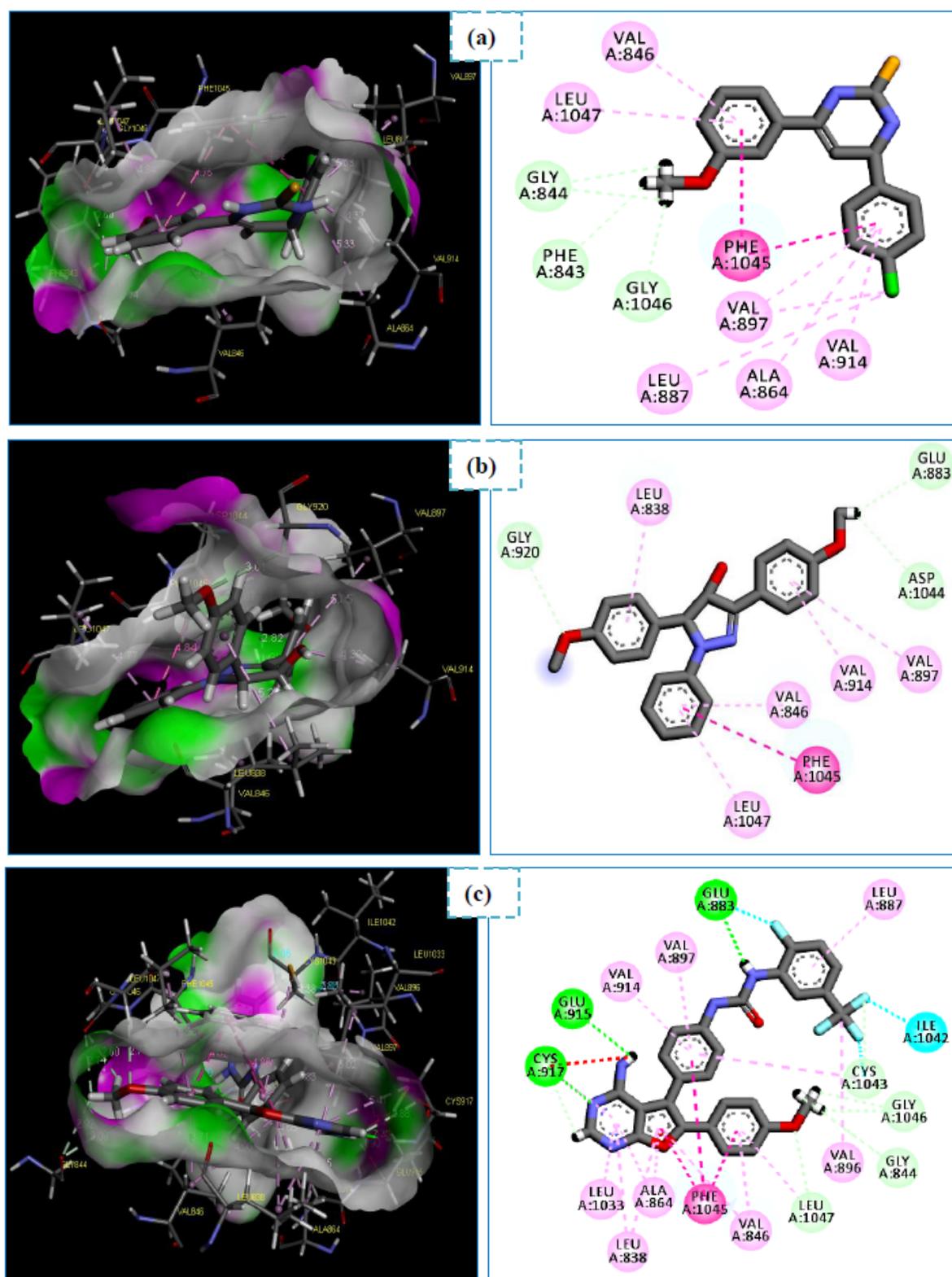


FIGURE III.7 – Diagramme en 3D et 2D des interactions entre les meilleurs composés ((a) :L1, (b) :L14, et (c) :LIF) et les résidus de site actif de 1YWN.

III.3.2 Analyse de dynamique moléculaire

III.3.2.1 Stabilité des complexes 3ERT-L11 et 3ERT-L14

Les meilleurs complexes obtenus dans le cas des calculs de docking moléculaire ont été validés par les simulations de dynamique moléculaire (la simulation a été exécutée pendant 1000 ps (100 ps d'équilibre et 900 ps de production) afin de vérifier la stabilité de ces complexes.

La figure III.8 montre la variation de l'énergie potentielle des deux complexes (3ERT-L11 et 3ERT-L14) en fonction du temps lors de simulations de dynamique moléculaire.

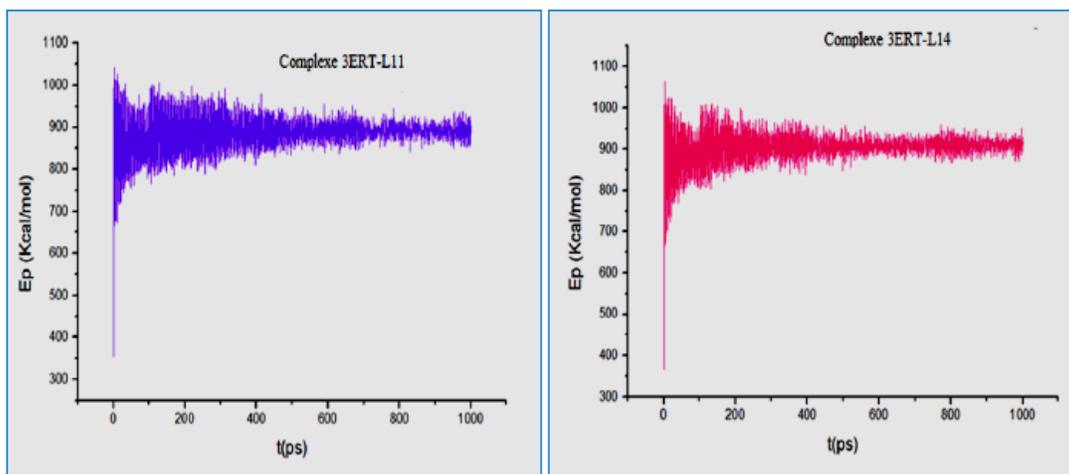


FIGURE III.8 – Variation de l'énergie potentielle en fonction du temps des complexes 3ERT-L11 et 3ERT-L14.

Les courbes des complexes 3ERT-L11 et 3ERT-L14 montrent des fluctuations significatives au cours des 100 premiers ps. Nous remarquons aussi, une légère variation de l'énergie potentielle est observée entre 100 et 600 ps pour ces deux complexes passant de -804,391 à 974,643 kcal/mol et 831,454 à 970,059 kcal/mol, respectivement (Figure III.8). Finalement, Nous observons que pendant le temps de simulation restant (600 et 1000 ps), une stabilité de l'énergie potentielle a été apparée des deux complexes étudiés (Figure III.8).

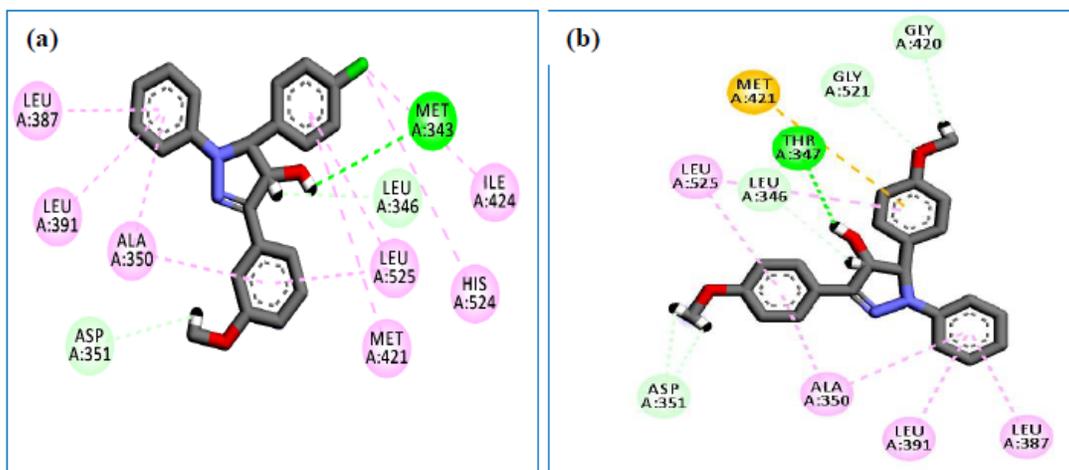


FIGURE III.9 – Schéma en 2D des interactions entre les ligands L11 et L14 et les résidus de site actif de 3ERT après la simulation de la dynamique moléculaire.

Selon la figure III.9 (a) et (b), on peut observer une légère différence entre les interactions obtenues avant et après la simulation de la Dynamique moléculaire (voir le Table s3 dans l'annexe).

Selon les résultats de la dynamique moléculaire, et la comparaison aux résultats de docking moléculaire, les deux composés : L11 et L14, ont établi différents types d'interactions avec les résidus de site actif de la cible 3ERT (voir la figure III.9 (a-b) et Table s3 dans l'annexe).

Dans le cas du composé L11, on constate que le nombre de liaisons hydrogène formées avec les résidus du site actif de l'enzyme 3ERT reste le même avant et après la simulation de dynamique moléculaire, sauf que la liaison hydrogène qui s'est formée avant MD avec le résidu ASP351 s'est formé avec un autre résidu, qui est le LEU346. En plus ce composé garde presque le même nombre des interactions hydrophobiques, ceci confirme la stabilité de complexe formé par le composé L11 (3ERT-L11).

D'autre part, le composé L14 conserve les six types d'interactions avec les résidus de sites actifs (ALA350, LEU525, LEU525, ALA350, LEU387, LEU391) de la cible 3ERT comparant avec les résultats de docking moléculaire. Cependant, et après le calcul de dynamique moléculaire, ce composé forme 7 nouvelles interactions (6 interactions de type hydrogène et une autre interaction de type Pi-Sulfur) avec les résidus de cible 3ERT (THR347, GLY521, ASP351, ASP351, LEU346, GLY420).

III.3.2.2 Stabilité des complexes 1YWN-L1 et 1YWN-L14

Une simulation de dynamique moléculaire (la simulation a été exécutée pendant 1000 ps (100 ps d'équilibre et 900 ps de production) a été exécuté pour les meilleurs complexes obtenus dans les calculs de docking moléculaire à le but de vérifier la stabilité de ces complexes.

La figure III.10 montre la variation de l'énergie potentielle des deux complexes 1YWN-L1 et 1YWN-L14 en fonction du temps lors de simulations de dynamique moléculaire.

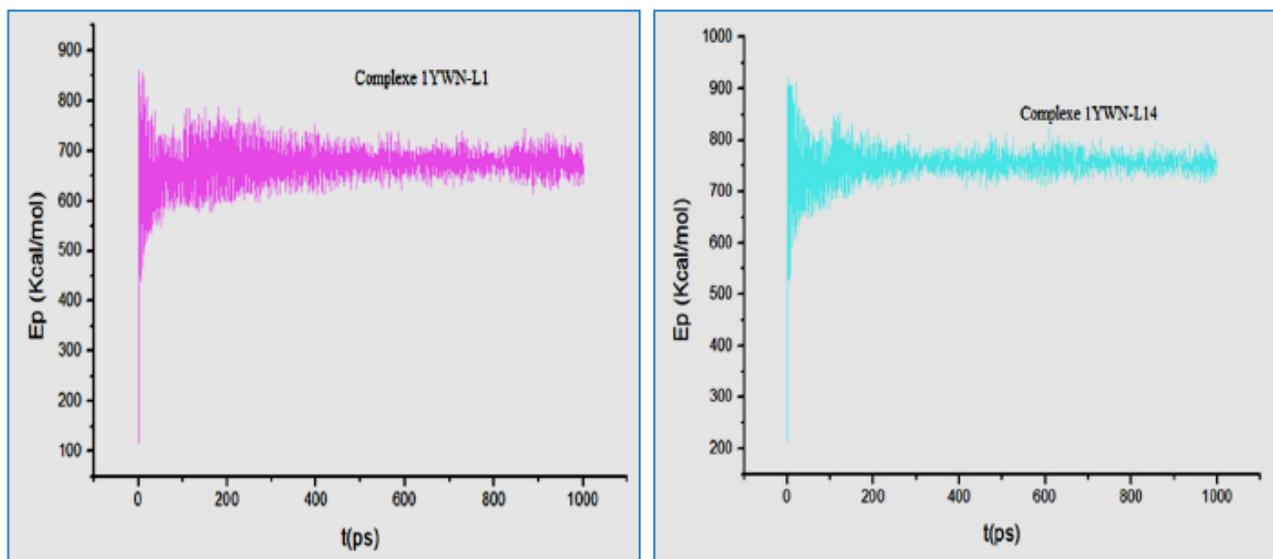


FIGURE III.10 – Variation de l'énergie potentielle en fonction du temps des complexes 1YWN-L1 et 1YWN-L14.

Les courbes des complexes 1YWN-L1 et 1YWN-L14 présentent une fluctuation significative d'énergie potentielle au cours des 100 premiers ps (variant de 128,189 à 852,225 kcal/mol pour le composé L1 et de 217,240 à 914,540 kcal/mol pour le composé L14). En plus, une légère variation de l'énergie potentielle a été examinée entre 100 et

600 ps pour ces deux complexes variant de 615,727 à 744,510 kcal/mol et varie de 728,397 jusqu'à 802,373 kcal/mol, respectivement (Figure III.10). En fin, on observe qu'entre 600 et 1000 ps, une stabilité de l'énergie potentielle a été inscrite des deux complexes étudiés (Figure III.10).

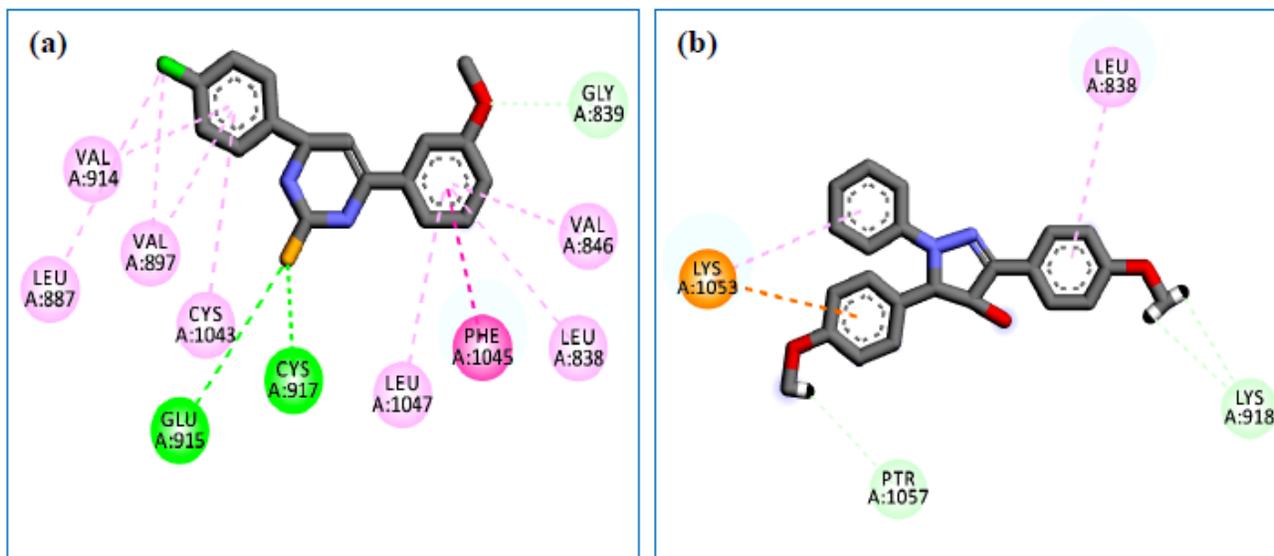


FIGURE III.11 – Schéma en 2D des interactions entre les ligands L1 et L14 et les résidus de site actif de l'enzyme 1YWN après la simulation de la dynamique moléculaire.

Selon la figure III.11 (a) et (b), on peut observer une petite différence entre les interactions obtenues avant et après la simulation de la Dynamique moléculaire (voir le Table S4 dans l'annexe).

Après un analyse des résultats de la dynamique moléculaire, et les comparés aux résultats de docking moléculaire, nous pouvons constater que les deux composés : L1 et L14 ont formé des différents types d'interactions avec les résidus de site actif de la cible 1YWN (voir la figure III.11 (a-b) et Table S4 dans l'annexe).

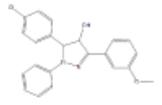
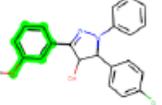
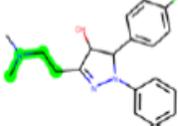
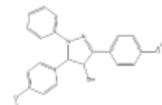
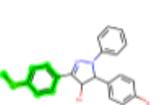
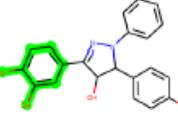
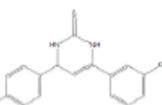
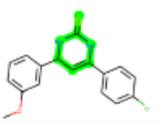
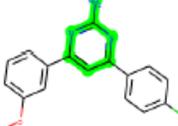
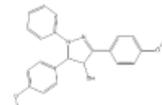
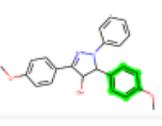
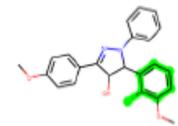
On remarque que le composé L1 conserve les neuf liaisons hydrophobiques avant et après la simulation de la dynamique moléculaire, mais le nombre des liaisons d'hydrogènes est diminué et devenue 3 liaisons d'hydrogènes au lieu 4 ((voir la figure III.11 (a-b) et Table S4 dans l'annexe). D'autre part, le composé L14 garde le nombre des liaisons d'hydrogènes avant et après la simulation de la dynamique moléculaire avec les résidus (LYS918, LYS918 et PTR1057) de l'enzyme 1YWN.

Cependant, il y a une apparition des trois nouvelles interactions, un est électrostatique avec le résidu LYS1053 et deux se sont de type hydrophobique avec les résidus LEU838 et LYS1053 (voir la figure III.11 (a-b) et Table S4 dans l'annexe).

III.3.3 Remplacement bioisostères

La méthode de remplacement bioisostérique a été appliquée en utilisant le site web molopt (<http://xundrug.cn/molopt>) pour identifier de nouveaux analogues basés sur la structure des meilleurs composés (L11 et L14 dans le cas de l'enzyme 3ERT, L1 et L14 dans le cas de l'enzyme 1YWN) et les résultats obtenus sont répertoriés dans le tableau III.6.

TABLE III.6 – Les analogues des composés L11, L1 et L14 obtenus par la méthode de remplacement bioisostérique.

Composés et analogues	Structures	Groupe ment remplacés	Transformat ion dans les études précédentes	Structures des analogues	Smiles
Récepteur de œstrogènes humains-Alpha (ERα)(PDB ID : 3ERT)					
L11			<i>Eur. J. Med. Chem.</i> , 2014, 71, 324-332	Analog-1	 <chem>CN(CCC1=NN(C(C1O)c2ccc(C)cc2)c3ccccc3)C</chem>
L14			<i>Eur. J. Med. Chem.</i> , 2010, 45, 5071-5079	Analog-1	 <chem>COc1ccc(C2C(C(c3cc(O)c(O)cc3)=NN2c4ccccc4)O)c1</chem>
Vegfr2 (PDB ID : 1YWN)					
L1			<i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> , 2013, 23, 1502-1506]	Analog-1	 <chem>COc1cc(c2nc(N)n(c3ccc(C1)cc3)c2)ccc1</chem>
L14			<i>Med Chem Res.</i> , 2008, 17, 578-586	Analog-1	 <chem>COc1ccc(C2=NN(C(C2O)c3c(C1)c(OC)ccc3)c4ccccc4)cc1</chem>

Les groupes qui changent dans l'application bioisostérique dépendent principalement des résultats de docking moléculaire, c.à.d. qu'on a essayé de trouver les fragments qui n'ont pas formé d'interactions avec les cibles en questions et de les remplacer par d'autres groupes avec une bonne affinité avec les enzymes étudiées.

Plusieurs analogues des composés L11, L14 et L1 ont été obtenus grâce à l'application de transformations de bioisostérique.

Sur la base de calculs de docking moléculaire (énergie) de ces analogues avec leurs cibles, nous avons choisi deux analogues pour chacun des composés L11, L14 et L1 (Tableau III.6), et une étude prédictive ADME-Tox a été menée pour ces composés et leurs analogues.

III.3.4 Propriétés d'ADME/Tox

ADMET (Absorption, distribution, métabolisme, élimination et toxicité), est une méthode qui évalue les propriétés physico-chimiques et pharmacodynamiques des composés.

III.3.4.1 Les propriétés physico-chimiques

Nous avons calculé des différentes propriétés physico-chimiques des meilleurs composés et de leurs analogues à l'aide du serveur SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) afin d'assurer le nombre de violation des règles de Lipinski, Veber et Egan. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau III.7.

TABLE III.7 – Propriétés physico-chimiques des meilleurs ligands (L1, L11 et L14) et leur analogues.

Entry	TPSA Å ²	n-ROTB	MW	MLog P	n-ON acceptors	n-OHND donors	Lipinski's violations	Veber violations	Egan violations		
				WLog P							
	<140	<10	<500	≤5	<10	<5	≤0	≤0	≤0		
Pour enzyme 1 de cellule Hep-G2											
L1	65.38	3	330.83	2.91	1	2	Accepted	Accepted	Accepted		
				2.82							
L14	54.29 Å ²	5	374.43	2.87	4	1	Accepted	Accepted	Accepted		
				2.94							
Pour l'enzyme 2 de cellule MCF-7											
L11	45.06	4	378.85	3.70	3	1	Accepted	Accepted	Accepted		
				3.59							
L14	54.29 Å ²	5	374.43	2.87	4	1	Accepted	Accepted	Accepted		
				2.94							
ADME-T	Absorption		Distribution		Metabolism			Excretion		Toxicity	
	Caco2 (10 ⁻⁶ cm/s)	HIA %	CNS (log PS)	BBB (log BB)	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2D6 substrate	Renal OCT2 substrate	Total Clearance (mL/min/kg)	AMES toxicity	Hepatotoxicity
L1	1.374	89.24	-1.4	0.25	YES	YES	NO	NO	-0.171	YES	YES
L14	1.029	97.37	-2.08	-0.15	YES	YES	NO	NO	0.182	NO	YES
L11	1.005	94.818	-1.45	0.02	YES	YES	NO	NO	0.167	YES	NO

TPSA: Topological Polar Surface Area, n-ROTB: Number Of Rotatable Bonds, MW: Molecular Weight, MLogP: logarithm of partition coefficient of compound between n-octanol and water, n-ON acceptors: Number of hydrogen bond acceptors, n-OHND donors: Number of hydrogen bonds donors. Caco-2: Colon adenocarcinoma, HIA: Human intestinal absorption, CNS: Central Nervous System permeability, BBB: Blood-Brain Barrier permeability.

Selon l'analyse des résultats obtenue au tableau III.7, on observe que les composés et leurs analogues ont un nombre des liaisons rotatifs moins de 11 (< 11). En plus, ces composés ont un nombre important de liaisons hydrogène accepteurs < 10 (n-HA : (0 ~ 10)) et donneurs < 7 (n-HD : (0 ~ 7)). De plus, ces composés ont des masses moléculaires compris entre 300 et 500 g/mol et des valeurs MLogP et WLogP < 5.

En revanche, la caractéristique la plus significative de ces composés sont leurs valeurs TPSA, qui sont souvent utilisées comme modèle pour évaluer la capacité des molécules à traverser la barrière hémato-encéphalique (inférieure à 140 Å). De plus, les composés étudiés sont entièrement adéquats à la règle de Lipinski, Veber et Egan, ce qui signifie qu'ils ont un bon profil de type médicamenteux (voir le tableau III.7).

III.3.4.2 Les propriétés ADME-Tox

Le test ADME/T (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité) a été réalisé sur les composés L11, L14, L1 et leurs analogues à l'aide du serveur pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/prediction>) afin de prédire leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques telles que : la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, l'absorption intestinale humaine, la capacité d'inhibition du CYP, la perméabilité au Caco-2, etc... Le tableau 8 présente les résultats ADME/T pour les composés L11, L14, L1 et leurs analogues.

TABLE III.8 – Propriétés pharmacocénitiques des composés (L1, L11 et L14) et leurs analogues.

ADME-T	Absorption		Distribution		Metabolism			Excretion		Toxicity
	Caco2 (10 ⁻⁶ cm/s)	HIA %	CNS (log PS)	BBB (log BB)	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2D6 substrate	Renal OCT2 substrate	Total Clearance (mL/min/kg)	Hepato- toxicity
Pour les cellules MCF-7										
L11	1.005	94.81	-1.45	0.02	YES	YES	NO	NO	0.167	NO
Analog L11	1.252	93.28	-1.11	0.042	YES	NO	YES	NO	0.577	YES
L14	1.029	97.37	-2.08	-0.15	YES	YES	NO	NO	0.182	YES
Analog L14	1.005	96.53	-1.88	-0.2	YES	YES	NO	NO	0.387	YES
Pour les cellules Hep-G2										
L1	1.374	89.24	-1.4	0.25	YES	YES	NO	NO	-0.171	YES
Analog L1	1.397	94.63	-1.94	0.094	YES	YES	NO	NO	0.259	YES
L14	1.029	97.37	-2.08	-0.15	YES	YES	NO	NO	0.182	YES
Analog L14	1.005	96.53	-1.88	-0.2	YES	YES	NO	NO	0.387	YES

Caco-2 : Adénocarcinome du côlon, **HIA** : Absorption intestinale humaine, **SNC** : Perméabilité du système nerveux central, **BBB** : Perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, **Renal OCT2** : Transporteur de cations organiques 2.

Tout d'abord, à propos de l'absorption : si le composé a un $\log P_{app} > 0,90$ cm/s, cela signifie qu'il a une perméabilité élevée au Caco-2. D'après le tableau III.8, nous avons constaté que tous les composés ont des taux élevés d'absorption dans l'intestin, et que la valeur d'absorption intestinale humaine (HIA) est effectivement trop élevée, et la probabilité est supérieure à 90 %. De plus, d'après les résultats du tableau III.8, on constate que les valeurs de $\log PS$ des composés sont comprises entre : $-3 < \log PS < -2$, ce qui signifie que ces composés peuvent pénétrer dans le SNC.

Nous avons également noté que, comme aucun des composés ne présentait de valeurs de $\log BB$ supérieures à 0, 3, cela indiquait qu'ils ne traversaient que modérément la barrière hémato-encéphalique.

Les données de ce tableau indiquent que les composés (L1, L11 et L14) et leurs analogues sont des inhibiteurs du CYP1A2 et CYP2C19 sauf l'analogue de L11. De plus, tous les composés et leurs analogues ne sont pas des substrats du CYP2D6 sauf l'analogue de L11.

En conséquence, un transporteur de protéines appelé OCT2 joue un rôle crucial dans l'absorption, l'élimination et la clairance rénale des molécules pharmacologiques. Les résultats du tableau III.8 indiquent que tous les composés et leurs analogues ne sont pas des substrats OCT2. D'autre part, on constate clairement que les composés et leurs analogues testés présentaient une clairance totale moyenne.

Enfin, les résultats de prévision de la toxicité ont indiqué que tous les composés et leurs analogues présentaient une Hepatotoxicity, à l'exception du composé L11 qui ne présentait aucune toxicité.

Bibliographie

- [1] K. E. Gubbins, Y. C. Liu, J. D. Moore, and J. C. Palmer. The role of molecular modeling in confined systems : impact and prospects. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 13(1) :58–85, 2011.
- [2] N. S. Pagadala, K. Syed, and J. Tuszynski. Software for molecular docking : a review. *Biophysical Reviews*, 9 :91–102, 2017.
- [3] S. A. Hollingsworth and R. O. Dror. Molecular dynamics simulation for all. *Neuron*, 99(6) :1129–1143, 2018.
- [4] J. Lin, D. C. Sahakian, S. M. De Morais, J. J. Xu, R. J. Polzer, and S. M. Winter. The role of absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity in drug discovery. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 3(10) :1125–1154, 2003.
- [5] A. K. Shiau, D. Barstad, P. M. Loria, L. Cheng, P. J. Kushner, D. A. Agard, and G. L. Greene. The structural basis of estrogen receptor/coactivator recognition and the antagonism of this interaction by tamoxifen. *Cell*, 95(7) :927–937, 1998.
- [6] Y. Miyazaki, S. Matsunaga, J. Tang, Y. Maeda, M. Nakano, R. J. Philippe, and R. T. Nolte. Novel 4-amino-furo [2, 3-d] pyrimidines as tie-2 and vegfr2 dual inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15(9) :2203–2207, 2005.
- [7] S. El-Meligie, A. T. Taher, A. M. Kamal, and A. Youssef. Design, synthesis and cytotoxic activity of certain novel chalcone analogous compounds. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 126 :52–60, 2017.
- [8] Chemical Computing Group Inc. Molecular operating environment (moe), 2013.08.
- [9] I. Daoud, N. Melkemi, T. Salah, and S. Ghalem. Combined qsar, molecular docking and molecular dynamics study on new acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitors. *Computational Biology and Chemistry*, 74 :304–326, 2018.
- [10] I. Daoud, F. Mesli, N. Melkemi, S. Ghalem, and T. Salah. Discovery of potential sars-cov 3cl protease inhibitors from approved antiviral drugs using : virtual screening, molecular docking, pharmacophore mapping evaluation and dynamics simulation. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, pages 1–18, 2021.
- [11] M. Bajda, A. Więckowska, M. Hebda, N. Guzior, C. A. Sotriffer, and B. Malawska. Structure-based search for new inhibitors of cholinesterases. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(3) :5608–5632, 2013.
- [12] M. Stitou, H. Toufik, M. Bouachrine, and F. Lamchouri. Quantitative structure–activity relationships analysis, homology modeling, docking and molecular dynamics studies of triterpenoid saponins as kirsten rat sarcoma inhibitors. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*, 39 :152–170, 2021.
- [13] R. Djebaili, S. Kenouche, I. Daoud, N. Melkemi, A. Belkadi, and F. Mesli. Investigation of [3h] diazepam derivatives as allosteric modulators of gabaa receptor $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ subtypes : combination of molecular docking/dynamic simulations, pharmacokinetics/druglikeness prediction, and qsar analysis. *Structural Chemistry*, 34(3) :791–823, 2023.
- [14] SD Bond, BJ Leimkuhler, and BB Laird. The nose-poincare method for constant temperature molecular dynamics. *Journal of Computational Physics*, 151 :114–134, 1999.

- [15] AA Parikesit, AS Nugroho, A Hapsari, and USF Tambunan. The computation of cyclic peptide with prolin-prolin bond as fusion inhibitor of denv envelope protein through molecular docking and molecular dynamics simulation. *arXiv preprint arXiv :1511.01388*, 2015.
- [16] M Wagener and JP Lommerse. The quest for bioisosteric replacements. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 46 :677–685, 2006.
- [17] R. Kherachi, I. Daoud, N. Melkemi, S. Kenouche, M. Mettai, and F. Mesli. Investigation of spirooxindole-pyrrolidine derivatives as acetylcholinesterase inhibitors using molecular docking/dynamics simulations, bioisosteric replacement, mep, and adme/tox properties. *Biologia*, 78(12) :3691–3711, 2023.
- [18] J Shan and C Ji. Molopt : a web server for drug design using bioisosteric transformation. *Current Computer-Aided Drug Design*, 16 :460–466, 2020.
- [19] A. Daina, O. Michielin, and V. Zoete. Swissadme : a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7 :1–13, 2017.
- [20] DE Pires, TL Blundell, and DB Ascher. pkcsm : predicting small molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58 :4066–4072, 2015.
- [21] A. Imberty, KD Hardman, JP Carver, and S Perez. Molecular modeling of protein-carbohydrate interactions. docking of monosaccharides in the binding site of concanavalin a. *Glycobiology*, 1(6) :631–642, 1991.
- [22] C Janiak. A critical account on π - π stacking in metal complexes with aromatic nitrogen-containing ligands. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, (21) :3885–3896, 2000.
- [23] SK Burley and GA Petsko. Aromatic-aromatic interaction : a mechanism of protein structure stabilization. *Science*, 229(4708) :23–28, 1985.
- [24] D. Piovesan, G. Minervini, and SCE Tosatto. The ring 2.0 web server for high quality residue interaction networks. *Nucleic Acids Research*, 44(W1) :W367–W374, 2016.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion Générale

Le présent travail s'est concentré sur l'étude et le criblage virtuel des activités inhibitrices des deux cellules cancéreuses (MCF-7 et HepG2) avec des dérivés de la chalcone dans le but de trouver des molécules anti-cancer puissantes et peu coûteuses sans ou avec une toxicité minimale.

Or, les deux cibles $ER\alpha$ (Pdb ID : 3ERT) et Vegfr2 (Pdb ID : 1YWN) représentées les cellules MCF-7 et HepG2, qui sont impliquées dans le cancer de sein de foie respectivement. Une série de 18 dérivés de chalcone a été testée à l'aide de quatre approches informatiques : docking moléculaire, simulations de dynamique moléculaire, remplacement bioisostérique et propriétés ADME/T.

Les résultats de docking moléculaire ont révélé que parmi tous les composés étudiés de dérivés de chalcone les composés L11 et L14 présentaient une forte affinité avec la cible $ER\alpha$ (Pdb ID : 3ERT) et que les deux composés L1 et L14 montraient aussi une forte affinité avec la cible Vegfr2 (Pdb ID : 1YWN), ce qui a été confirmé par la formation de fortes liaisons hydrogène et d'interactions hydrophobiques avec les résidus de site actif des deux cibles. De plus, les résultats de la dynamique moléculaire obtenus confirment que la majorité des complexes formés dans les deux cas : $ER\alpha$ (3ERT-L11, 3ERT-L14) et Vegfr2 (1YWN-L1, 1YWN-L14), possèdent presque le même type d'interactions avec celles ont été formés dans le docking moléculaire, à l'exception de l'apparitions de nouvelles types d'interactions au sein de ces quatre complexes.

D'autre part, à l'aide de la méthode de remplacement bioisostères, nous avons identifié deux nouveaux analogues pour chaque composé L1, L11 et L14 afin d'améliorer les propriétés thérapeutiques ainsi que l'affinité entre ces analogues et leurs cibles.

De plus, les composés L1, L11, L14 et leurs analogues ont été identifiés et leurs prédictions ADME-T et Drug-likeness révèlent qu'ils ont des propriétés pharmacocinétiques et une biodisponibilité orale prometteuses.

Enfin, ces résultats suggèrent que les composés L1, L11, L14 et leurs analogues sont de bons candidats médicaments multi-cibles pour concevoir un composé phare pour les maladies cancéreuses.

LES ANNEXES

Les Annexes

Résultats de calcul de docking des restes des ligands avec les deux enzymes 3ERT et 1YWN.

Tableau S1 : Score S (énergie), RMSD et interactions entre les composés L1- L18 avec les résidus du site actif de la cible ER α (MCF-7).

Récepteur alpha des œstrogènes humains (ERα)(PDB ID : 3ERT)									
Composé		S-Score (kcal.mol⁻¹)	RMSD (Å)	Liaisons entre atomes de composés et résidus de sites actifs					
*	**			Atome de composé	Atome de cible	Résidus de récepteur	Catégorie	Type d'interaction	Distance (Å)
2a	L1	-6.58	2.44	H	OE2	GLU353(A)	Liaison d'hydrogène	Carbone	2,67
				H	OE2	GLU353(A)	Liaison d'hydrogène	Carbone	2,73
				/	SD	Met343(A)	Autre	Pi-Sulfure	5,27
				/	/	MN901(A)	Hydrophobique	Amide-Pi stacked	4,89
				/	/	LEU387(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,86
				/	/	Met388(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,30
				/	/	LEU391(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,81
				/	/	ALA350(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,29
				/	/	LEU525(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,39
				2b	L2	-6.69	0.69	H	OE2
H	OE2	GLU353(A)	Liaison d'hydrogène					Carbone	2,51
/	SD	Met343(A)	Autre					Pi-Sulfure	5,22
/	C	LEU346	Hydrophobique					Amide-Pi stacked	4,86
/	/	LEU387(A)	Hydrophobique					Pi-Alkyl	5,01

				/	/	Met388(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,33
				/	/	LEU391(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,75
				/	/	ALA350(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,28
				/	/	LEU525(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,37
2c	L3	-5.97	0.55	H	OE2	GLU353(A)	Liaison d'hydrogène	Carbone	2,71
				H	O	LEU387(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,55
				H	O	LEU387(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,14
				/	SD	Met343(A)	Autre	Pi-Sulfure	5,39
				/	/	PHE404(A)	Hydrophobique	Pi-Pi T shaped	5,90
				O	C	LEU346(A)	Hydrophobique	Amide-Pi stacked	5,19
				/	/	LEU346(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,99
				/	/	ALA350(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,95
				/	/	LEU387(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,99
				/	/	LEU391(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,17
				/	/	ALA350(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,58
				/	/	LEU525(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,31
				2d	L4	-6.35	2.44	H	OD1
H	OD1	ASP351(A)	Liaison hydrogène					carbone	2,60
/	OE2	GLU353(A)	Electrostatique					Pi-Anion	4,54
/	SD	Met343(A)	Autre					Pi-Sulfure	5,78
CL	/	LEU349(A)	Hydrophobique					Alkyl	4,55
CL	/	LEU391(A)	Hydrophobique					Alkyl	4,54
CL	/	PHE404(A)	Hydrophobique					Pi-Alkyl	5,06
/	/	ALA350(A)	Hydrophobique					Pi-Alkyl	4,91
/	/	LEU525(A)	Hydrophobique					Pi-Alkyl	4,41
/	/	LEU346(A)	Hydrophobique					Pi-Alkyl	4,95
/	/	ALA350(A)	Hydrophobique					Pi-Alkyl	4,39
/	/	LEU387(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,81				

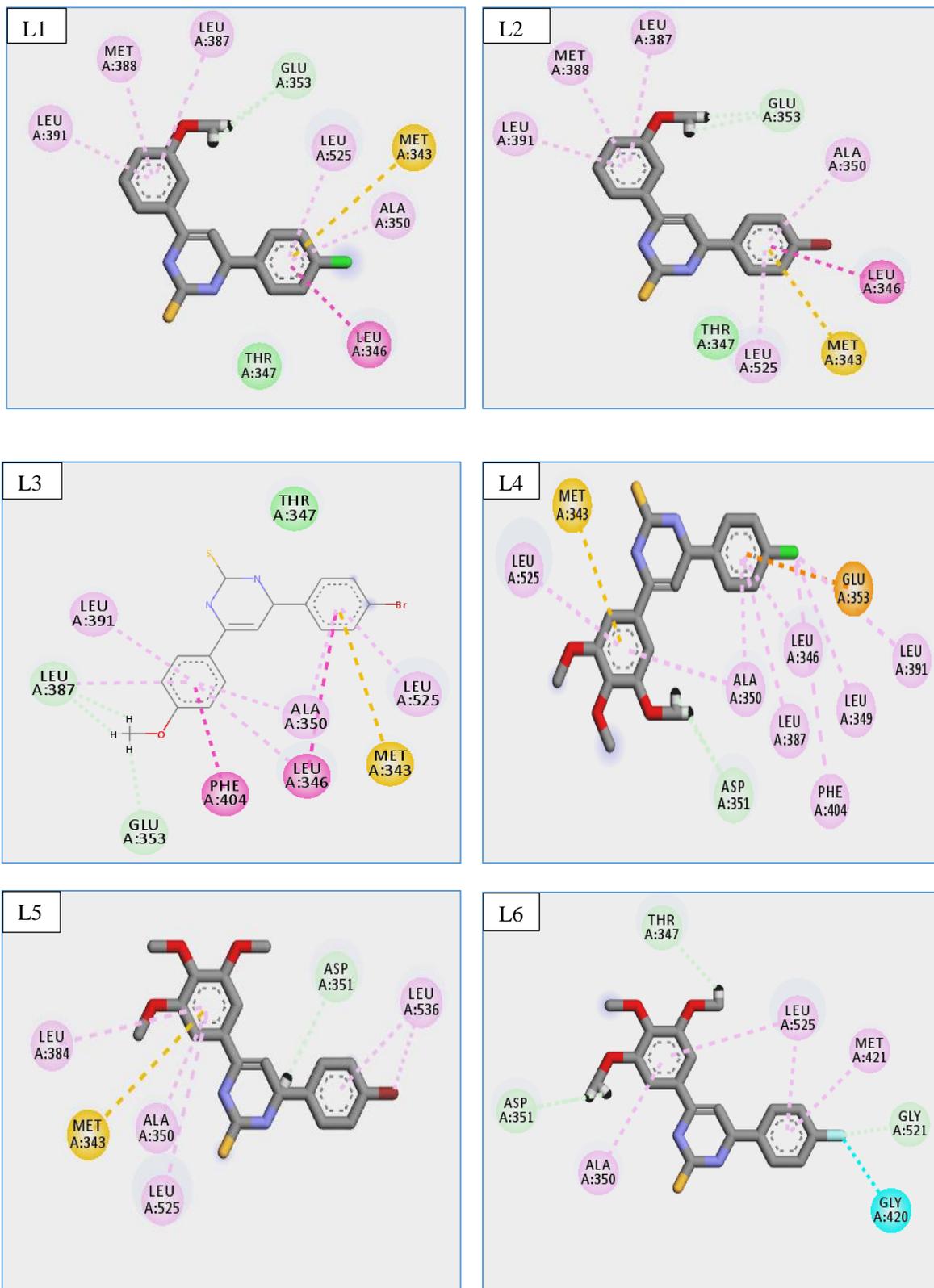
2e	L5	-5.80	2.62	H	OD1	ASP351(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,47
				H	O	/	Liaison hydrogène	carbone	2,49
				/	SD	Met343(A)	Autre	Pi-Sulfure	5,33
				BR	/	LEU536(A)	Hydrophobique	Alkyl	4,19
				/	/	ALA350(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,41
				/	/	LEU384(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,46
				/	/	LEU525(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,09
				/	/	LEU536(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,98
2f	L6	-6.69	1.09	F	HA2	GLY521(A)	Liaison hydrogène ; Halogène	carbone Halogène (Fluorine)	2,19
				H	OD1	ASP351(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,83
				H	OD1	ASP351(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,60
				H	OG1	THR347(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,51
				O	F	GLY420(A)	Halogène	Halogène (Fluorine)	3,26
				O	F	GLY521(A)	Halogène	Halogène (Fluorine)	3,27
				/	/	ALA350(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,40
				/	/	LEU525(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,67
				/	/	Met421(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,20
				/	/	LEU525(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,78
2g	L7	-6.28	2.22	O	HA2	GLY521(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,27
				H	O	/	Liaison hydrogène	carbone	2,74
				H	OD1	ASP351(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,76
						/	Liaison hydrogène	carbone	2,55
				H	O	GLY420(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,44
				/	/	ASP350(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,65
				/	/	LEU525(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,93
				/	/	LEU525(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,73
3a	L8	-6.26	1.21	/	OD1	ASP351(A)	Electrostatique	Pi-Anion	4,18

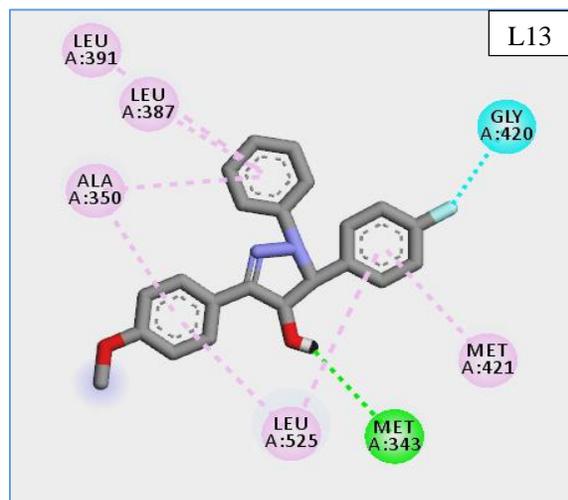
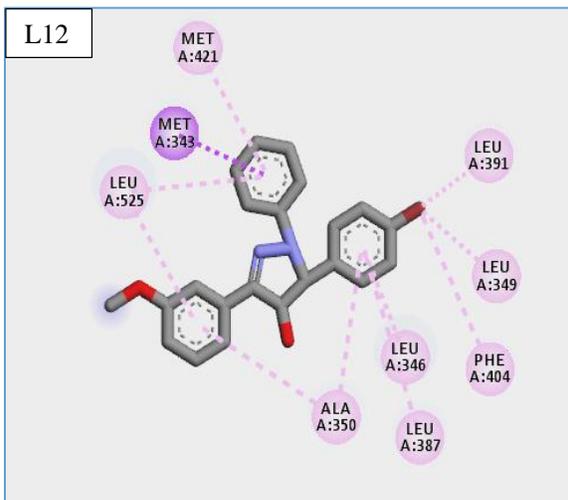
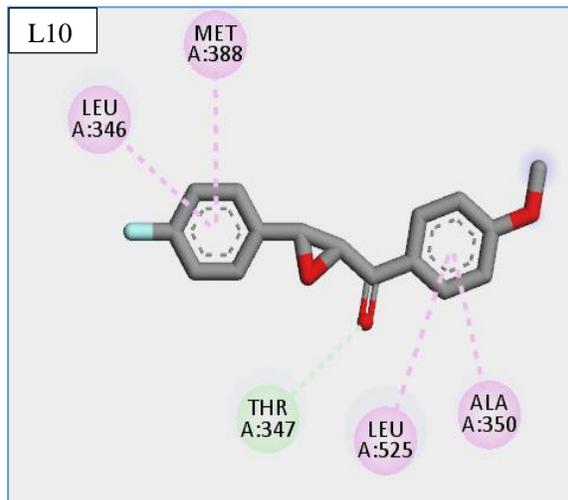
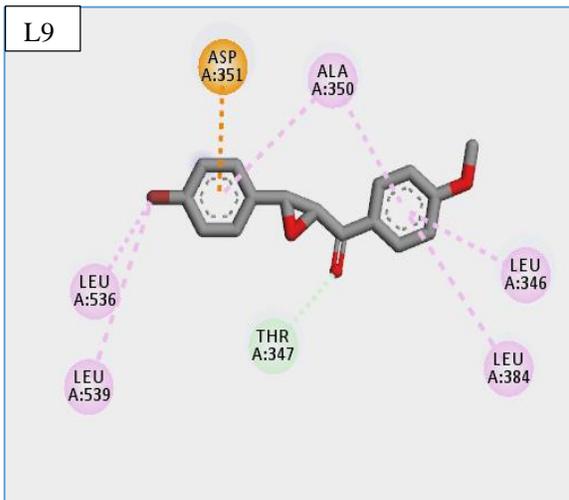
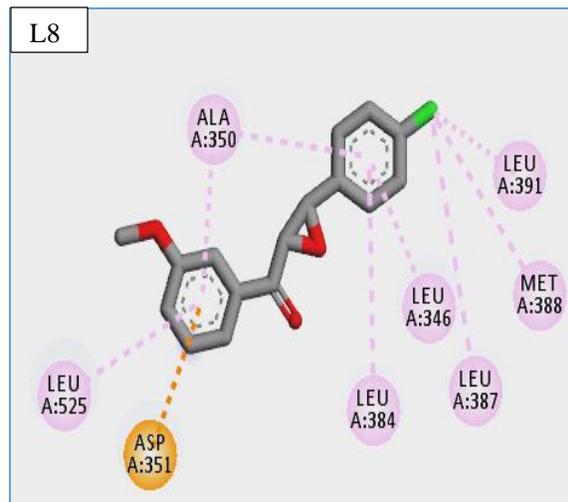
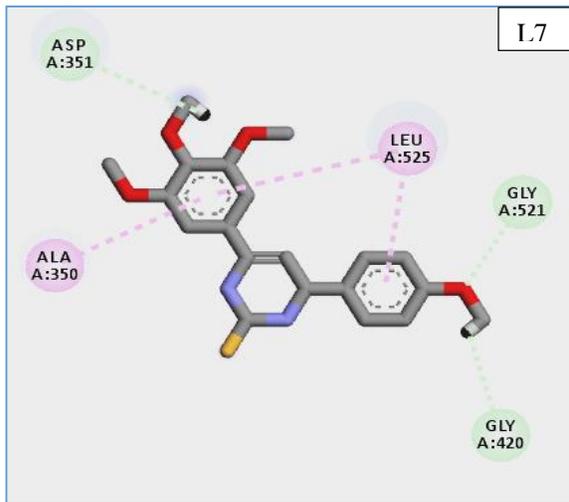
				CL	/	LEU387(A)	Hydrophobique	Alkyl	5,00
				CL	/	Met388(A)	Hydrophobique	Alkyl	4,30
				CL	/	LEU391(A)	Hydrophobique	Alkyl	4,20
				/	/	ALA350(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,30
				/	/	LEU525(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,99
				/	/	LEU346(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,16
				/	/	ALA350(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,95
				/	/	LEU384(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,38
3b	L9	-6.18	1.44	O	HA	THR347(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,69
				/	OD1	ASP351(A)	Electrostatique	Pi-Anion	3,27
				BR	/	LEU536(A)	Hydrophobique	Alkyl	4,22
				BR	/	LEU539(A)	Hydrophobique	Alkyl	5,42
				/	/	LEU346(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,09
				/	/	ALA350(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,66
				/	/	LEU384(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,46
				/	/	ALA350(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,46
3c	L10	-6.01	1.69	HA	O	THR347(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,62
				/	/	ALA350(1)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,95
				/	/	LEU525(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,59
				/	/	LEU346(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,29
				/	/	Met388(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,10
4b	L12	-6.42	2.50	/	HE3	Met343(A)	Hydrophobique	Pi-Sigma	2,71
				BR	/	LEU349(A)	Hydrophobique	Alkyl	5,18
				BR	/	LEU391(A)	Hydrophobique	Alkyl	4,24
				BR	/	PHE404(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,41
				/	/	ALA350(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,84
				/	/	LEU525(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,73
				/	/	LEU346(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,89
				/	/	ALA350(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,58

				/	/	LEU387(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,10
				/	/	Met421(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,92
				/	/	LEU525(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,05
4c	L13	-6.64	1.47	H	SD	Met343(A)	Liaison hydrogène	conventionnelle	2,73
				F	O	GLY420(A)	Halogène	Halogène (Fluorine)	3,42
				/	/	ALA350(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,43
				/	/	LEU525(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,73
				/	/	ALA350(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,85
				/	/	LEU387(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,28
				/	/	LEU391(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,26
				/	/	Met421(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,20
				/	/	LEU525(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,20
4e	L15	-7.17	1.71	H	OD1	ASP351(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,68
				H	O	LEU346(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,50
				CL	/	Met421(A)	hydrophobique	Alkyl	4,97
				CL	/	ILE424(A)	hydrophobique	Alkyl	5,01
				CL	/	HISS524(A)	hydrophobique	Pi-Alkyl	4,85
				/	/	ALA350(A)	hydrophobique	Pi-Alkyl	4,86
				/	/	LEU525(A)	hydrophobique	Pi-Alkyl	4,63
				/	/	LEU525(A)	hydrophobique	Pi-Alkyl	4,88
4f	L16	-6.97	1.54	H	OD1	ASP351(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,85
				H	O	LEU346(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,46
				BR	O	GFLY420(A)	Halogène	Halogène (Cl, Br, I)	3,36
				BR	/	Met421(A)	hydrophobique	Alkyl	4,96
				BR	/	ILE424(A)	hydrophobique	Alkyl	5,07
				BR	/	HIS524(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,77
				/	/	ALA350(A)	hydrophobique	Pi-Alkyl	4,85
				/	/	LEU525(A)	hydrophobique	Pi-Alkyl	4,64

				/	/	LEU525(A)	hydrophobique	Pi-Alkyl	4,93
5a	L17	-5.10	0.84	H	O	PHE404(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,80
				H	OE2	GLU353(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,89
				CL	O	GLY420(A)	Halogène	Halogène (Cl, Br, I)	2,87
				CL	/	Met342(A)	hydrophobique	Alkyl	5,00
				CL	/	ILE424(A)	hydrophobique	Alkyl	4,80
				CL	/	HIS524(A)	hydrophobique	Pi-Alkyl	4,67
				/	/	ALA350(A)	hydrophobique	Pi-Alkyl	5,33
				/	/	LEU387(A)	hydrophobique	Pi-Alkyl	4,52
				/	/	Met388(A)	hydrophobique	Pi-Alkyl	5,47
				/	/	LEU391(A)	hydrophobique	Pi-Alkyl	4,97
				/	/	LEU525(A)	hydrophobique	Pi-Alkyl	4,52
5b	L18	-6.03	0.96	H	OD1	ASP351(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,50
				S	SD	Met343(A)	Other	Sulfure-X	3,55
				BR	/	LEU391(A)	hydrophobique	Alkyl	3,90
				BR	/	PHE404(A)	hydrophobique	Pi-Alkyl	5,38
				/	/	ALA350(A)	hydrophobique	Pi-Alkyl	4,52
				/	/	LEU525(A)	hydrophobique	Pi-Alkyl	4,95
				/	/	LEU346(A)	hydrophobique	Pi-Alkyl	4,91
				/	/	ALA350(A)	hydrophobique	Pi-Alkyl	4,68
/	/	LEU387(A)	hydrophobique	Pi-Alkyl	5,25				

Figure S1 : Les interactions des restes des ligands avec les résidus de l'enzyme 3ERT.





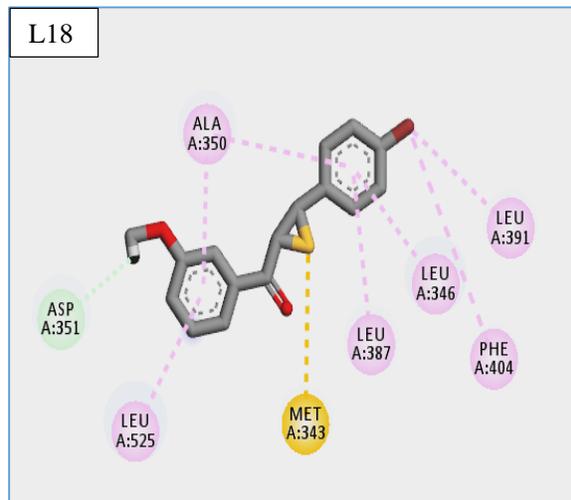
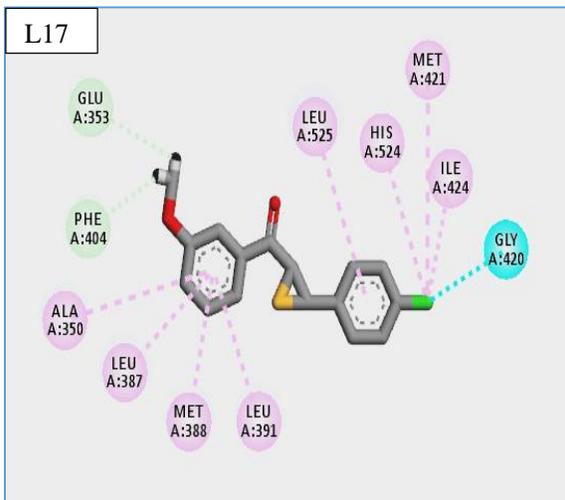
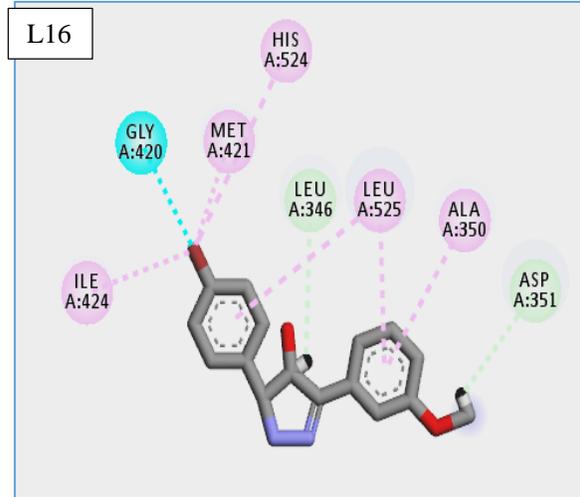
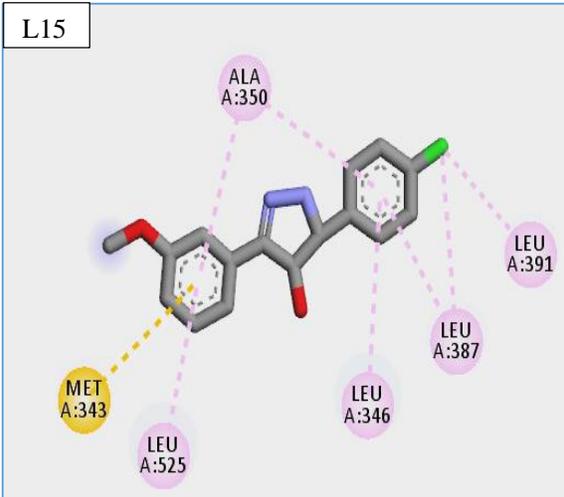


Tableau S2 : Score S (énergie), RMSD et interactions entre les composés L1 -L18 avec les résidus du site actif des cibles Vegfr2 (Hep-G2).

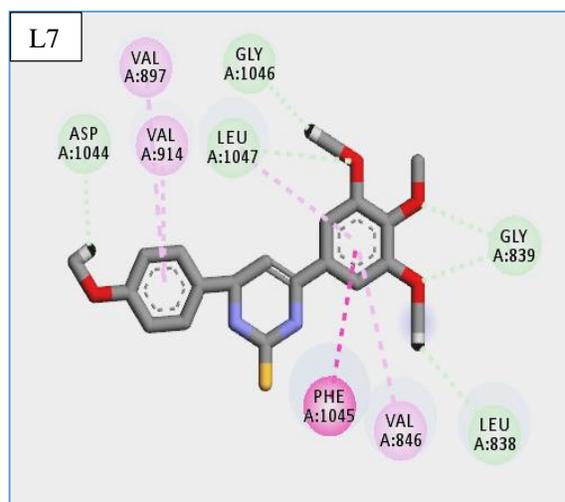
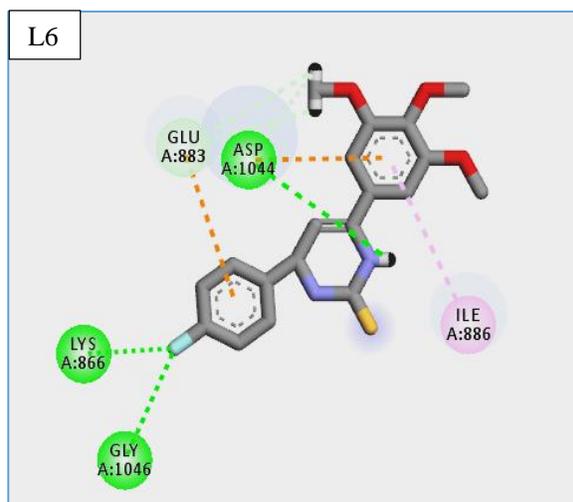
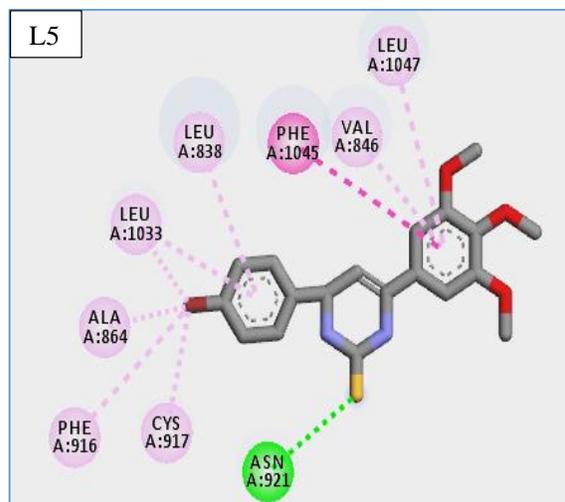
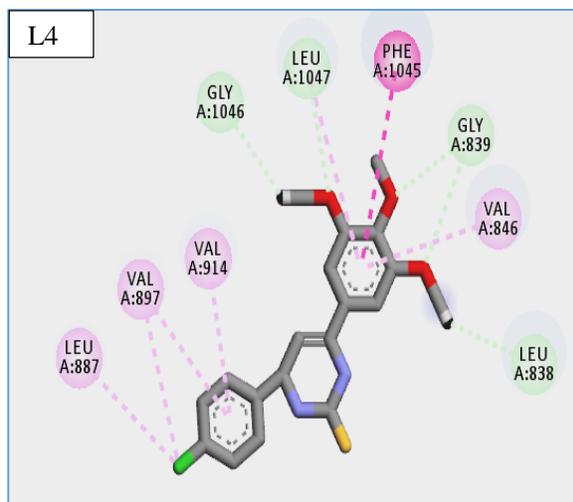
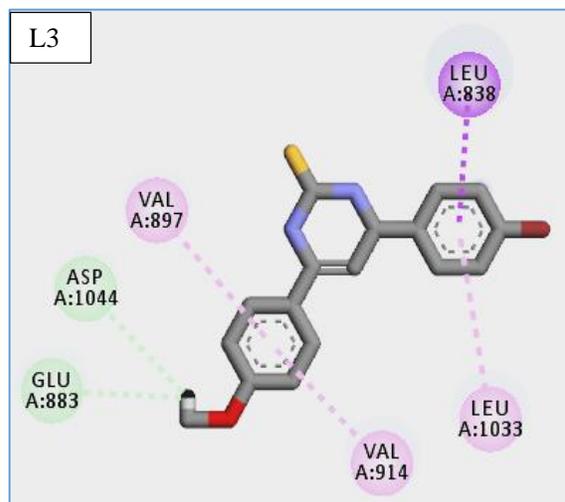
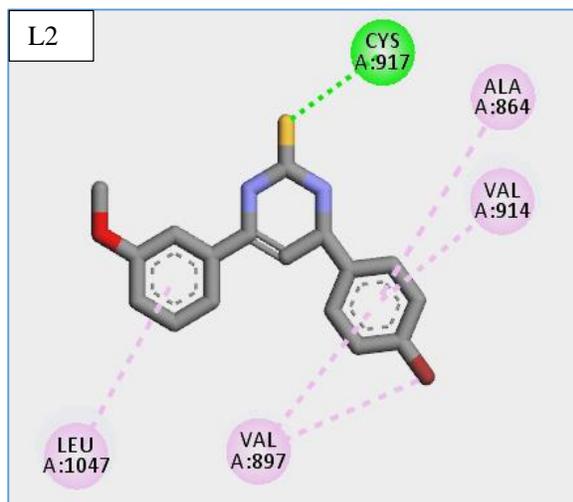
Vegfr2 (PDB ID : 1YWN)									
Composé		S-Score (kcal.mo I ⁻¹)	RMSD (Å)	Liaisons entre atomes de composés et résidus de sites actifs					
*	**			Atome de composé	Atome de cible	Résidus de récepteur	Catégorie	Type d'interaction	Distance (Å)
2b	L2	-6.42	4.41	S	HN	ASP498(A)	Liaison hydrogène	Conventional	2,38
				S	O	ALA446(A)	Liaison hydrogène	Conventional	3,49
				BR	/	ASN474(A)	Hydrophobique	Alkyl	4,56
				/	/	LEU1047(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,99
				/	/	ALA864(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,39
				/	/	VAL897(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,99
				/	/	VAL914(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,58
2c	L3	-7.04	3.28	H	OE2	GLU883(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,77
				H	O	ASP1044(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,79
				/	HD21	LEU838(A)	Hydrophobique	Pi-Sigma	2,87
				/	/	VAL897(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,22
				/	/	VAL914(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,54
				/	/	LEU1033(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,44
2d	L4	-6.29	1.18	O	HA1	GLY839(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,54
				O	HA1	GLY839(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,82
				O	HA	LEU1047(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,79
				H	O	GLY1046(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,79
				H	O	LEU838(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,80
				/	/	PHE1045(A)	Hydrophobique	Pi-Pi Stacked	4,13
				CL	/	LEU887(A)	Hydrophobique	Alkyl	4,25
				CL	/	VAL897(A)	Hydrophobique	Alkyl	4,95
				/	/	VAL846(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,04
				/	/	LEU1047(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,02
				/	/	VAL897(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,60
				/	/	VAL914(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,03
				2e	L5	-6.48	3.49	S	HD21
/	/	PHE1045(A)	Hydrophobique					Pi-Pi Stacked	4,47
BR	/	ALA864(A)	Hydrophobique					Alkyl	4,31
BR	/	CYS917(A)	Hydrophobique					Alkyl	4,36
BR	/	LEU1033(A)	Hydrophobique					Alkyl	5,00
BR	/	PHE916(A)	Hydrophobique					Pi-Alkyl	4,68
/	/	VAL846(A)	Hydrophobique					Pi-Alkyl	4,54

				/	/	LEU1047(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,80
				/	/	LEU838(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,92
				/	/	LEU1033(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,18
2f	L6	-6.53	2.17	F	HZ3	LYS866(A)	Liaison hydrogène ; Halogène	Conventional ; Halogène (Fluorine)	2,00
				F	HN	GLY1046(A)	Liaison hydrogène ; Halogène	Conventionel ; Halogène (Fluorine)	2,87
				H	OD1	ASP1044(A)	Liaison hydrogène	Conventional	2,62
				H	OE2	GLU883(A)	Liaison hydrogène	Carbone	3,01
				H	OE2	GLU883(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,91
				H	O	ASP1044(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,54
				/	OE1	GLU883(A)	Electrostatique	Pi-Anion	4,18
				/	OD2	ASP1044(A)	Electrostatique	Pi-Anion	4,08
				/	/	ILE886(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,48
2g	L7	-6.87	2.37	O	HA1	GLY839(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,47
				O	HA1	GLY839(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,83
				O	HA	LEU1047(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,80
				H	O	GLY1046(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,76
				H	O	LEU838(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,79
				H	O	ASP1044(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,40
				/	/	PHE1045(A)	Hydrophobique	Pi-Pi Stacked	4,17
				/	/	VAL846(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,08
				/	/	LEU1047(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,98
				/	/	VAL897(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,67
				/	/	VAL914(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	3,94
3a	L8	-7.03	1.30	CL	O	GLY844(A)	Halogen	Halogen (Cl, Br, I)	3,06
				/	/	PHE1045(A)	Hydrophobique	Pi-Pi Stacked	5,18
				/	/	PHE1045(A)	Hydrophobique	Pi-Pi Stacked	4,70
				CL	/	VAL846(A)	Hydrophobique	Alkyl	5,45
				/	/	ALA864(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	3,85
				/	/	LEU1033(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,05
				/	/	VAL846(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,18
				/	/	LEU1047(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,10
3b	L9	-7.11	2.67	H	OE2	GLU883(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,60
				/	/	PHE1045(A)	Hydrophobique	Pi-Pi Stacked	4,21
				/	/	PHE1045(A)	Hydrophobique	Pi-Pi T-shaped	4,71
				BR	/	VAL846(A)	Hydrophobique	Alkyl	5,00
				BR	/	LEU1047(A)	Hydrophobique	Alkyl	4,92

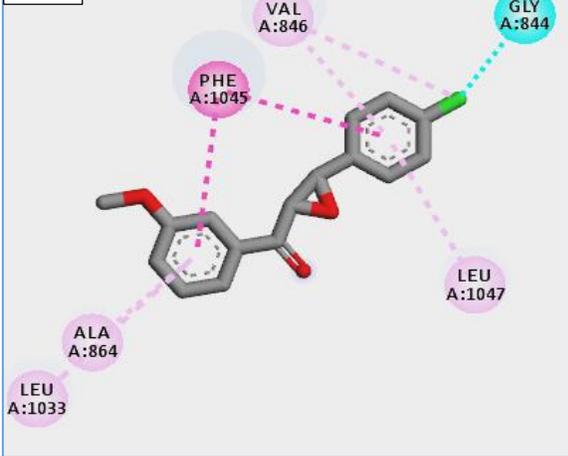
				/	/	ALA864(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,82
				/	/	VAL897(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,99
				/	/	VAL914(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,41
				/	/	VAL846(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,06
				/	/	LEU1047(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,25
3c	L10	-6.59	2.88	F	H	GLY841(A)	Liaison hydrogène ; Halogène	Conventional ; Halogène (Fluorine)	2,97
				F	HA2	GLY841(A)	Liaison hydrogène Halogène	Carbone ; Halogène (Fluorine)	2,59
				F	O	GLY844(A)	Halogène	Halogène (Fluorine)	3,23
				F	O	GLY1046(A)	Halogène	Halogène (Fluorine)	2,76
				/	/	PHE1045(A)	Hydrophobique	Pi-Pi Stacked	4,82
				/	/	LEU838(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,33
				/	/	LEU1033(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,06
				/	/	VAL846(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,20
				/	/	LEU1047(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,09
4a	L11	-6.78	2.53	H	OE2	GLU883(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,69
				H	O	ASP1044(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,92
				CL	/	PHE916(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,77
				/	/	LYS866(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,01
				/	/	VAL897(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,36
				/	/	VAL914(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,02
				/	/	LEU838(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,14
				/	/	ALA864(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,34
				/	/	LEU1033(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,32
				/	/	VAL846(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,97
				/	/	LEU1047(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,83
4b	L12	-6.84	1.62	H	O	GLY1046(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,33
				/	/	PHE1045(A)	Hydrophobique	Pi-Pi Stacked	5,08
				/	/	VAL846(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,53
				/	/	LEU1047(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,64
				/	/	LEU838(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,39
				/	/	LEU838(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,89
				/	/	ALA864(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,21
				/	/	CYS917(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,42
				/	/	LEU1033(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,81
4c	L13	-7.82	2.63	H	OE2	GLU883(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,75
				H	O	ASP1044(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,89

				/	/	PHE1045(A)	Hydrophobique	Pi-Pi Stacked	5,09
				/	/	VAL897(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,14
				/	/	VAL914(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,40
				/	/	VAL846(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,41
				/	/	LEU1047(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,84
				/	/	LEU838(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,11
4e	L15	-5.78	7.76	H	O	LYS918(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,67
				/	/	PHE1045(A)	Hydrophobique	Pi-Pi Stacked	4,18
				CL	/	LYS866(A)	Hydrophobique	Alkyl	4,99
				CL	/	PHE1045(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,80
				/	/	LEU838(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,99
				/	/	VAL846(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,03
				/	/	ALA864(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,59
				/	/	VAL914(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,44
4f	L16	-4.98	1.44	O	HA	LEU1047(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,70
				/	/	PHE1045 (A)	Hydrophobique	Pi-Pi Stacked	4,17
				BR	/	LEU887(A)	Hydrophobique	Alkyl	4,25
				BR	/	VAL897(A)	Hydrophobique	Alkyl	5,33
				/	/	VAL846(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,11
				/	/	LEU1047(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,38
				/	/	VAL897(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,43
				/	/	VAL914(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,17
5a	L17	-6.78	2.57	/	/	PHE1045(A)	Hydrophobique	Pi-Pi Stacked	4,42
				/	/	PHE1045(A)	Hydrophobique	Pi-Pi T-shaped	4,65
				CL	/	VAL897(A)	Hydrophobique	Alkyl	4,62
				/	/	VAL846(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,26
				/	/	LEU1047(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,09
				/	/	ALA864(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,10
				/	/	VAL897(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,96
				/	/	VAL914(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,41
5b	L18	-7.13	1.95	H	OE2	GLU883(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,94
				H	O	ASP1044(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,87
				/	/	PHE1045(A)	Hydrophobique	Pi-Pi Stacked	4,14
				/	/	PHE1045(A)	Hydrophobique	Pi-Pi T-shaped	4,88
				BR	/	VAL846(A)	Hydrophobique	Alkyl	4,92
				BR	/	LEU1047(A)	Hydrophobique	Alkyl	4,90
				/	/	VAL846(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,48
				/	/	ALA864(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,97
				/	/	VAL897(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,21
				/	/	VAL914(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,25
				/	/	VAL846(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,03
				/	/	LEU1047(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,34

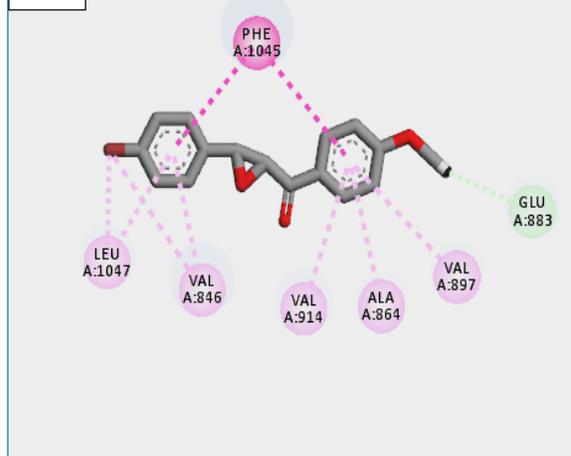
Figure S2 : les interactions des restes des ligands avec les résidus de l'enzyme 1YWN.



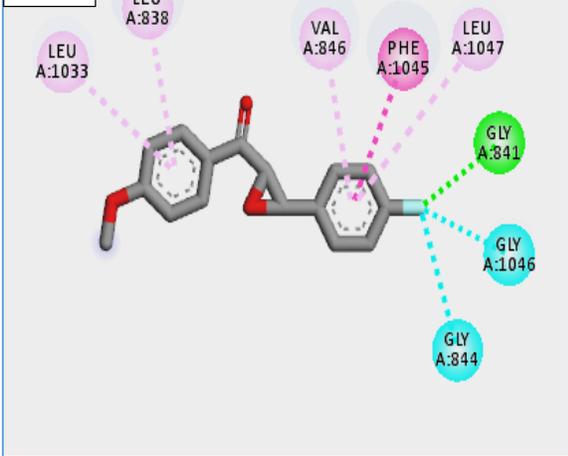
L8



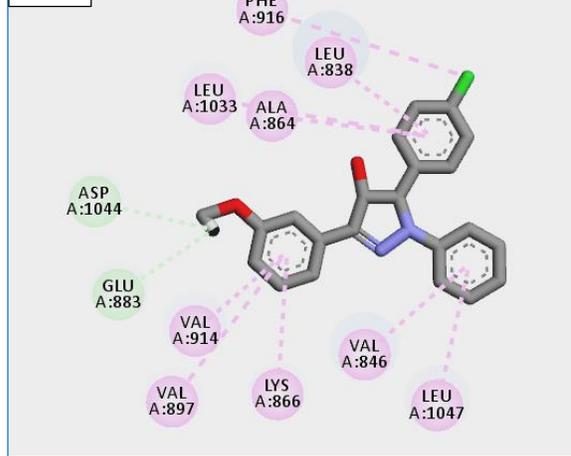
L9



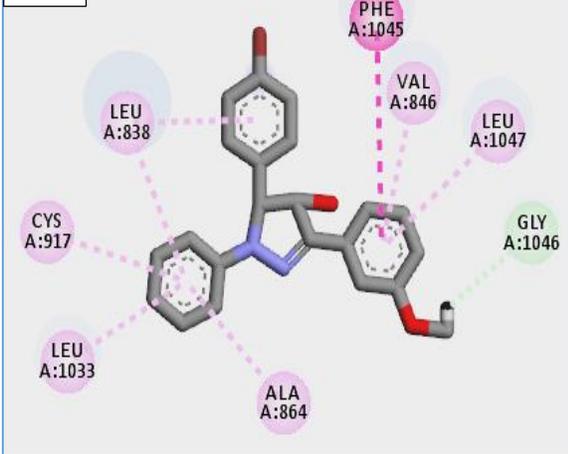
L10



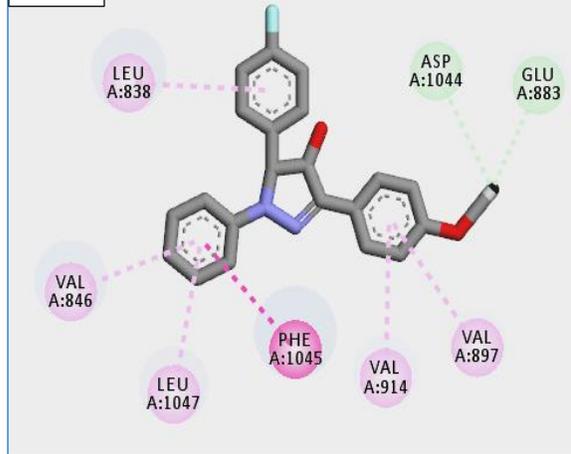
L11

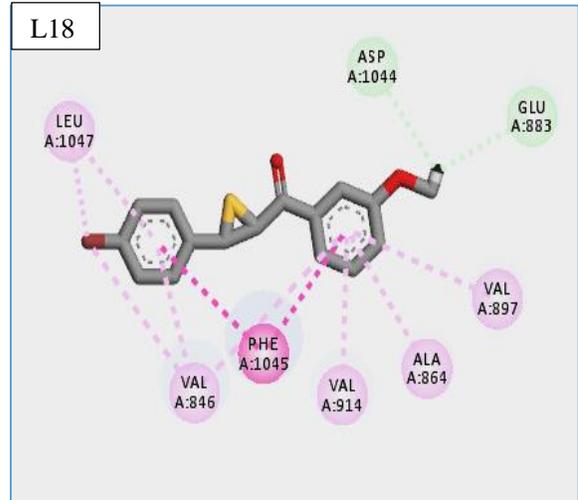
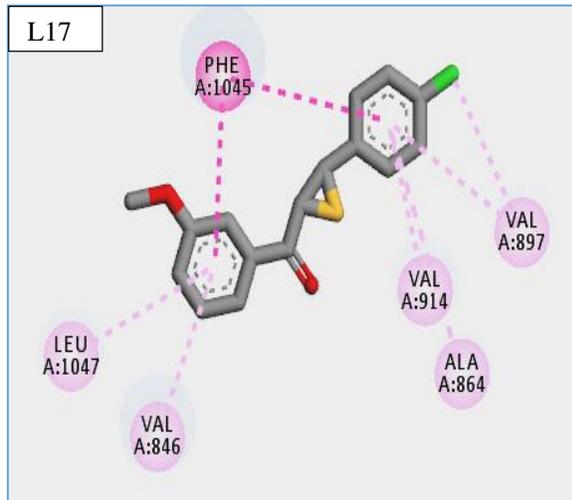
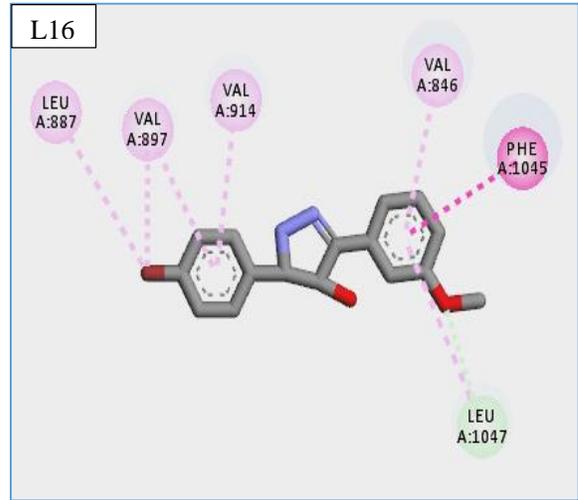
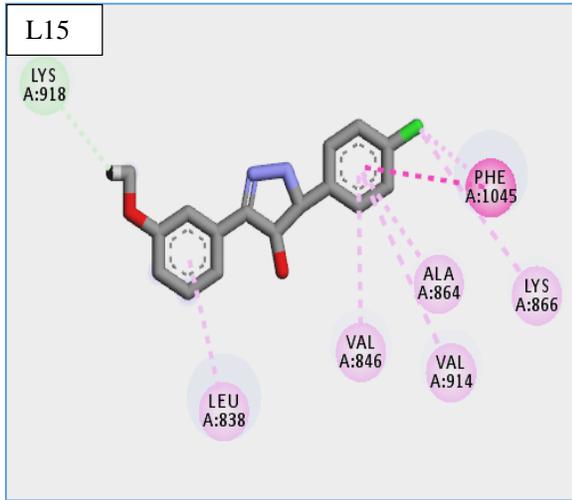


L12



L13





Résultats de dynamique moléculaire des ligands L11, L14 avec 3ERTet L1, L14 avec 1YWN :

Tableau S3 : Score S (énergie), RMSD et interactions entre les composés L11, L14 et les résidus du site actif des cibles Alpha (MCF-7). (ID PDB : 3ERT) cible.

Récepteur alpha des œstrogènes humains (ER α) (PDB ID : 3ERT)									
Composé		S-Score (kcal.mol ⁻¹)	RMSD (Å)	Liaisons entre atomes de composés et résidus de sites actifs					
*	**			Atome De composé	Atomes récepteurs impliqués	Résidus récepteurs impliqués	Catégorie	Type d'interaction/liaison	Distance (Å)
4a	L11	-8.02	1.83	H	SD	Met343(A)	Liaison hydrogène	conventionnelle	2,79
				H	OD1	ASP351(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,67
				H	O	LEU346(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,60
				CL	/	ILE424(A)	Hydrophobique	Alkyl	4,75
				CL	/	HIS524(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,14
				/	/	ALA350(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,32
				/	/	LEU525(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,60
				/	/	Met421(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,41
				/	/	LEU525(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,17
				/	/	ALA350(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,05
				/	/	LEU387(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,11
/	/	LEU391(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,13				
4d	L14	-7.72	1.84	H	OG1	THR347(A)	Liaison hydrogène	conventionnelle	2,59
				O	HA3	GLY521(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,73
				H	OD1	ASP351(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,38
				H	OD1	ASP351(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,45
				H	O	LEU346(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,31
				H	O	GLY420(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,72
				/	SD	Met421(A)	Autre	Pi-Sulfure	5,35
				/	/	ALA350(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,46
				/	/	LEU525(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,07
				/	/	LEU525(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,21
				/	/	ALA350(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,07
				/	/	LEU387(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,44
				/	/	LEU391(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,11

Tableau S4 : Score S (énergie), RMSD et interactions entre les composés L1, L14 et les résidus du site actif des cibles Vegfr2 (Hep-G2). (ID PDB : 1YWN) cible.

Vegfr2 (PDB ID: 1YWN)									
Composé		S-Score (kcal.mol⁻¹)	RMS D (Å)	Liaisons entre atomes de composés et résidus de sites actifs					
*	**			Atome de composé	Atomes récepteurs impliqués	Résidus récepteurs impliqués	Catégorie	Type d'interaction/ liaison	Distance (Å)
2a	L1	-7.13	1.02	S	HN	CYS917(A)	Liaison hydrogène	conventionnelle	2,33
				S	O	GLU915(A)	Liaison hydrogène	conventionnelle	3,77
				O	HA1	GLY839(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,40
				/	/	PHE1045(A)	Hydrophobique	Pi-Pi empilé	4,62
				CL	/	LEU887(A)	Hydrophobique	Alkyl	4,92
				CL	/	VAL897(A)	Hydrophobique	Alkyl	4,81
				/	/	LEU838(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,09
				/	/	VAL846(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,07
				/	/	LEU1047(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,18
				/	/	VAL897(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,84
				/	/	VAL914(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,24
				/	/	CYS1043(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	5,49
4d	L14	-7.14	1.64	H	O	LYS918(A)	Liaison hydrogène	carbone	3,05
				H	O	LYS918(A)	Liaison hydrogène	carbone	3,02
				H	O	PTR1057(A)	Liaison hydrogène	carbone	3,06
				/	NZ	LYS1053(A)	Electrostatique	Pi-Cation	3,88
				/	/	LEU838(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,99
				/	/	LYS1053(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyl	4,99

Tableau S5, Score S (énergie), RMSD et interactions entre les analogues de L11, L14 avec les résidus du site actif des cibles Alpha (MCF-7).

Composés		Récepteur de œstrogènes humains-Alpha (ER α)(PDB ID : 3ERT)							
		S-Score (kcal/mol)	RMSD (Å)	Atome de composé	Atome de cible	Résidus de récepteur	Catégorie	Type d'interaction	Distance (Å)
*	**								
4a	Analogue de L11	7,05	1,57	H	O	LEU346(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,76
				H	OE2	GLU353(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,78
				H	O	LEU346(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,96
				H	OE2	GLU353(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,71
				CL	O	GLY420(A)	Halogène	Halogène (Cl, Br, I)	2,95
				/	SD	MET343(A)	Autre	Pi-Soufre	5,06
				/	SD	MET343(A)	Autre	Pi-Soufre	5,24
				O	C	LEU346(A)	Hydrophobique	Amide-Pi stacked	4,60
				/	CL	ILE424(A)	Hydrophobique	Alkyle	4,66
				/	CL	HIS524 (A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	4,81
				/	/	LEU525(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	4,67
				/	/	ALA350(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	3,90
/	/	LEU525(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	4,56				
4d	Analogue de L14	-6.97	1.35	O	HH11	ARG394 (A)	Liaison hydrogène	conventionel	2.99
				O	HH22	ARG394(A)	Liaison hydrogène	conventionel	1.92
				H	O	LEU387(A)	Liaison hydrogène	conventionel	2.02
				H	OE2	GLU353(A)	Liaison hydrogène	conventionel	1.76

				/	SD	MET343(A)	Autre	Pi-Soufre	4.79
				/	/	PHE404(A)	Hydrophobique	Pi-Pi T-shaped	5.76
				/	/	ALA350(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	4.38
				/	/	LEU525(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	4.19
				/	/	LEU387(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	4.87
				/	/	LEU391(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	4.38
				/	/	MET421(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	5.07
				/	/	LEU525(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	4.84

Résultats de docking moléculaire des analogues des ligands L11, L14 avec 3ERTet L1, L14 avec 1YWN :

Figure S5 : les interactions des analogues des ligands L11, L14 avec les résidus de l'enzyme 3ERT.

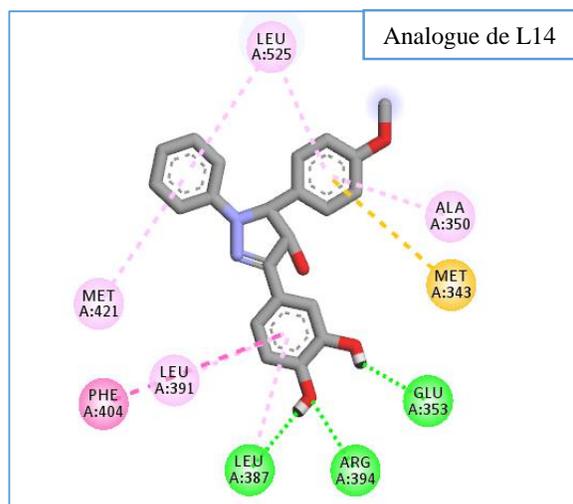
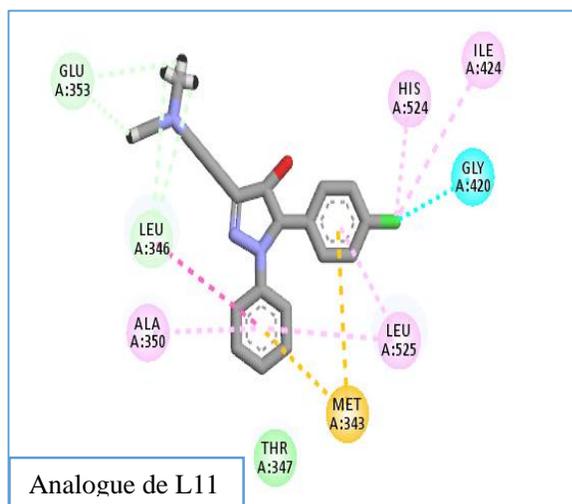
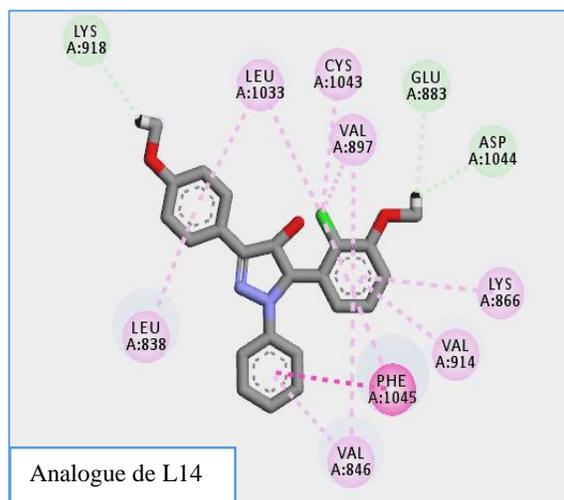
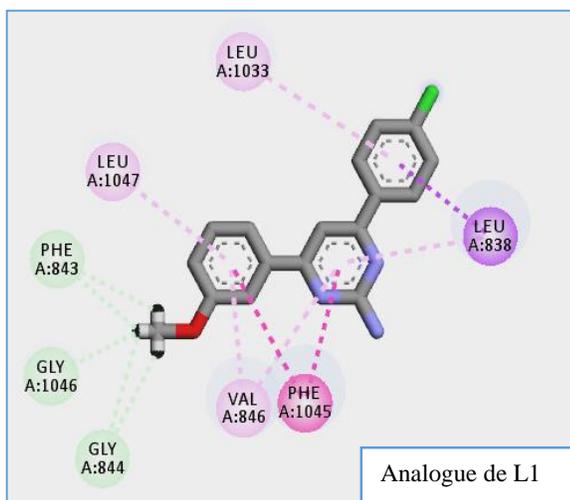


Tableau S6 Score S (énergie), RMSD et interactions entre les analogues de L1, L14 avec les résidus du site actif des cibles Vegfr2 (Hep-G2)

Composés		Vegfr2 (PDB ID : 1YWN)							
		S-Score (kcal/mol)	RMSD (Å)	Atome de composé	Atome de cible	Résidus de récepteur	Catégorie	Type d'interaction	Distance (Å)
*	**								
2a	Analogu e de L1	-7.45	1.94	H	O	GLY844(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,73
				H	O	PHE843(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,93
				H	O	GLY844(A)	Liaison hydrogène	carbone	3,05
				H	O	GLY1046(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,47
				H	O	PHE843(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,61
				/	HD21	LEU838(A)	Hydrophobique	Pi-Sigma	2,88
				/	/	PHE1045 (A)	Hydrophobique	Pi-Pi Stacked	4,79
				/	/	PHE1045(A)	Hydrophobique	Pi-Pi stacked	4,02
				/	/	VAL846(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	4,20
				/	/	LEU1047(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	4,98
				/	/	LEU838(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	5,20
				/	/	VAL846(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	4,36
4d	Analog ue de L14	-7.40	1.36	H	O	LYS918(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,67
				H	OE2	GLU883(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,77
				H	O	ASP1044(A)	Liaison hydrogène	carbone	2,91
				/	/	PHE1045(A)	Hydrophobique	Pi-Pi Stacked	3,82
				CL	/	VAL897(A)	Hydrophobique	Alkyle	3,78
				CL	/	LEU1033(A)	Hydrophobique	Alkyle	4,75
				CL	/	CYS1043(A)	Hydrophobique	Alkyle	3,99

				CL	/	PHE1045(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	4,33
				/	/	LEU838(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	4,49
				/	/	LEU1033(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	5,22
				/	/	VAL846(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	5,47
				/	/	LYS866(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	5,05
				/	/	VAL897(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	5,47
				/	/	VAL914(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	4,11
				/	/	VAL846(A)	Hydrophobique	Pi-Alkyle	3,82

Figure S6 : les interactions des analogues des ligands L1, L14 avec les résidus de l'enzyme 1YWN.





تصريح شرفي

خاص بالالتزام بقواعد النزاهة العلمية لإنجاز بحث

(ملحق القرار 1082 المؤرخ في 2021/12/27)

أنا الممضي أسفله،

السيدة(ة): هند حبيبي هتار

الصفة: طالب سنة ثانية ماستر كيمياء

الحامل(ة) لبطاقة التعريف الوطنية رقم: 909384719 الصادرة بتاريخ: 2023/07/11

المسجل بكلية: علوم الطبيعة والحياة قسم: علوم المادة

والمكلف بإنجاز أعمال بحث: مذكرة ماستر في الكيمياء

عنوانها: Elucidation de différents types d'interaction

entre une cible cancéreuse et une nouvelle classe de dérivés de chalcon
approche de docking dynamique moléculaire et ADME et Bio-isostères

أصرح بشرفي أنني التزم بمراعاة المعايير العلمية والمنهجية ومعايير الأخلاقيات المهنية والنزاهة الأكاديمية المطلوبة في إنجاز البحث المذكور أعلاه وفق ما ينص عليه القرار رقم 1082 المؤرخ في 2021/12/27 المحدد للقواعد المتعلقة بالوقاية من السرقة العلمية ومكافحتها.

التاريخ: 2023/05/29

إمضاء المعني بالأمر