



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

Chimie

Chimie pharmaceutique

Présenté et soutenu par :
HAMANI FATIMA

Le :
Juin 2023

Étude de docking moléculaire d'une nouvelle classe de 1,3,5-triazine

Jury :

Boumedjane Youcef	Professeur	Université Med Khider de Biskra	Président
Zekri Afaf	MCB	Université Med Khider de Biskra	Encadrante
Lehraki Faiza	MAA	Université Med Khider de Biskra	Examinatrice

Année universitaire : 2022-2023

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

Ce travail a été réalisé à l'Université Med Khider Biskra, Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie, Département des Sciences de la Matière spécialité Chimie pharmaceutique

Au début, j'ai souhaité adresser mon remerciement les plus sincères aux personnes qui ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire. J'exprime également mes chaleureux remerciements aux membres de jury : Lehraki Faiza et Boumedjane Youcef, Je à remercier tout particulièrement mon rapporteuse Mme ZEKRI Afaf pour me suivi et conseillés au long de la réalisation de ce mémoire.

Souhaite également remercier toutes mes professeurs pour avoir su me faire confiance et m'avoir conseillée tout au long de ces Cinq années.

Je voudrais remercier tous mes collègues et Toute ma famille, maman et papa, mes frères et sœurs.

Dédicaces

Je Dédie cette présente thèse à ...

A tous mes enseignants depuis le primaire jusqu'à
l'université

A Ma Chers mère BADIAA et papa MILOUD, mes
frères et sœurs. Source constante de confiance,
d'amour, d'encouragement, de soutien et d'affection.
Je de ce travail spécialement à mon frère, qui nous a
quitté en 2018, que Dieu lui fasse miséricorde. Je
voulais que tu sois présent avec nous aujourd'hui
Ne t'inquiète pas, mon frère, je vais aller de l'avant
pour réussir.

Table des matières :

Contenu

Remerciements	
Dédicaces	
Table des matières :	
Liste des tableaux :	
Liste des figures :	
Introduction générale	1
Références bibliographiques	3
Chapitre I: Généralité sur le cancer du sein.....	3
I Le cancer	4
I.1. Définition	5
I.2. La classification	6
I.3. La cancérogenèse	6
I.3.1. Dépistage du cancer	6
I.3.2. Les caractéristiques de la cellule cancéreuse	7
I.3.3. Les étapes de cancérisation.....	8
I.4. Les causes du cancer	9
II. Cancer de sein.....	10
II.1. Les types de cancer du sein.....	12
II.2. Les facteurs de risque de cancer du sein.....	12
II.3. Les symptômes du cancer du sein	13
II.4. Dépistage organisé de cancer du sein	14
II.5. Le pronostic et l'évolution de cancer du sein	15
II.6. Traitements	15
III. Hormonothérapie.....	16
III.1. Cancers hormonodépendants	16
III.2. Comment fonctionne l'hormonothérapie ?	17
III.3. Différents types d'hormonothérapie	18
III.3.1. Les traitements à base de médicaments	18
III.4. Les anti-œstrogènes	19
III.4.1. Les types des anti-œstrogènes	19
➤ Références bibliographiques	20
CHAPITRE II : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LE DOCKING MOLÉCULAIRE.....	23
1. Introduction	24

2.le développement de docking moléculaire	24
3.Théorie de base du docking	25
4. Le principe du docking.....	25
5.Type de docking moléculaires	27
5.1. Le Docking rigide.....	27
5.2. Le Docking flexible.....	27
5.3. Docking semi-flexible	28
6.Les outils du docking moléculaire	28
6.1. Le récepteur	28
6.2. Ligand.....	28
6.3. Programme.....	29
7.Etapes de docking moléculaire	30
8. Les algorithmes de recherche	30
8.1. Les algorithmes d'échantillonnage	31
8.1.1. La recherche exhaustive	31
8.1.2. L'algorithme de Monte Carlo	31
8.1.3. L'algorithme génétique	31
8.1.4. L'algorithme basé sur les grilles.....	31
8.1.5. L'algorithme de dynamique moléculaire	31
8.2. Fonctions de score.....	32
8.2.1. Fonctions de score empirique	32
8.2.2. Les fonctions, de type knowledge-based	33
9.Interactions protéines-ligands	33
9.1. Mécanisme d'action entre l'enzyme et le substrat	33
9.1.1. Modèle de Fisher : Clé-serrure.....	33
9.1.2- Modèle de Koshland	34
9.1.3. Modèle de Strain-Jenks.....	34
9.2. Les différentes interactions.....	35
9.2.1. La liaison hydrogène	35
9.2.2. Les interactions de Van Der Walls.....	35
9.2.3. Les interactions hydrophobes:	36
10.Pharmacocinétique des médicaments.....	36
10.1. La concentration 50% d'un inhibiteur IC ₅₀	36
10.2.1. Propriétés physicochimiques.....	37
► Références bibliographiques.....	39
Chapitre III : Résultats et discussion	42
I. Introduction	43

II.1. Préparation et optimisation d'enzyme et des ligands	45
II.1.1. Préparation et optimisation du récepteur	45
II.1.2 Préparation des structures de dérivés de 1, 3,5-triazine	47
II.2. Etude des propriétés ADME	49
II.3. Etude de docking moléculaire	50
III. Résultats et discussions	50
III.1. Evaluation des propriétés ADME	50
III.2. Résultats de docking moléculaire	52
IV. Conclusion.....	59
► Références bibliographiques.....	60
CONCLUSION GENERALE	62
Résumé	63

Liste des tableaux :

N°	Titre	Page
	<u>Chapitre 2 :</u>	
1	Principaux programmes de docking moléculaire	29
	<u>Chapitre 3 :</u>	
1	Données cristallographiques.	46
2	Structures chimiques des ligands.	48
3	Propriétés ADME pour les composés.	51
4	Propriétés ADME pour Ligand de référence.	52
5	Résidus de la première cavité détectée par MOE du 5AK2.	54
6	Scores et interactions entre les dérivés de 1,3,5-triazine et les résidus du site actif de la protéine (ID : 5AK2).	55
7	Scores et interactions entre Ligand de référence et les résidus du site actif de la protéine (ID : 5AK2).	56

Liste des figures :

N°	Titre	Page
	<u>Chapitre 1 :</u>	
1	Figure 1 : Propriétés des cellules cancéreuses	8
2	Figure 2 : Les étapes de cancérisation	9
3	Figure 3 : Représentation de l'anatomie du sein	11
4	Figure 4 : La processus de l'hormonothérapie	18
	<u>Chapitre 2 :</u>	
1	Figure 1 : Principe général d'un programme de docking	26
2	Figure 2 : Modèle de Fisher	34

3	Figure 3 : Modèle de Koshland	34
4	Figure 4 : Interactions électrostatique	35
	<u>Chapitre 3 :</u>	
1	Figure 1. Procédure suivie dans l'étude de docking moléculaire.	44
2	Figure 2 : Structure du récepteur d'œstrogènes alpha (ER α) (ID : 5AK2).	46
3	Figure 3 : Modèle simplifié et la cavité choisie du récepteur 5AK2.	47
4	Figure 4 : Interactions entre le ligand 10 et les résidus de site actif de la protéine (ID :5AK2).	56
5	Figure 5 : Interactions entre le ligand 13 et les résidus de site actif de la protéine (ID :5AK2).	57
6	Figure 6 : Interactions entre le ligand 14 et les résidus de site actif de la protéine (ID :5AK2).	57
7	Figure 7 : Interactions entre le ligand 16 et les résidus de site actif de la protéine (ID :5AK2).	58
8	Figure 8 : Interactions entre le ligand 08 et les résidus de site actif de la protéine (ID :5AK2).	58

INTRODUCTION GENERALE :

Le cancer est une maladie complexe et grave qui est considérée comme un problème majeur de santé du siècle. Elle représente la deuxième cause de décès en Algérie et dans le monde, avec près d'un décès sur six étant attribué au cancer.

Cependant, ces dernières années ont vu des avancées significatives dans la prise en charge des patients atteints de cancer, grâce aux progrès technologiques et à la découverte de molécules innovantes. Cela a permis la mise en place de programmes de dépistage et de diagnostic précoce, améliorant ainsi la gestion des protocoles thérapeutiques.

L'évolution de la conception des médicaments anticancéreux a joué un rôle essentiel. Au fil du temps, de nombreuses molécules ont été développées, élargissant ainsi l'arsenal thérapeutique à la disposition des professionnels de la santé. Cela va de la chimiothérapie cytotoxique, de la chirurgie et de la radiothérapie de base, aux avancées révolutionnaires telles que l'hormonothérapie, l'immunothérapie et les thérapies ciblées.

Dans certaines situations, il est possible d'administrer une partie du traitement des patients à domicile grâce à l'utilisation de chimiothérapies orales [1].

Le développement de médicaments constitue une interface essentielle entre la biochimie et la médecine. En général, les médicaments agissent en se liant à des récepteurs spécifiques ou des enzymes, inhibant ainsi leur activité ou la modulant d'une certaine manière. Cependant, un médicament efficace va au-delà d'être simplement un puissant modulateur de sa cible. Il doit être administrable facilement aux patients, idéalement sous forme de petits comprimés pris par voie orale, et doit rester stable suffisamment longtemps dans le corps pour atteindre ses cibles. De plus, afin d'éviter tout effet indésirable sur les propriétés physiologiques, les médicaments ne doivent pas moduler les caractéristiques d'autres biomolécules que leurs cibles. Ces critères restreignent considérablement le nombre de composés ayant le potentiel de devenir des médicaments cliniquement utiles [2].

Les interactions entre protéines sont essentielles pour de nombreux processus biologiques. Comprendre les mécanismes moléculaires de ces interactions revêt donc une grande importance. Pour cela, des techniques telles que la cristallographie aux rayons X ou la résonance magnétique nucléaire (RMN) peuvent être utilisées. Cependant, en raison de la diversité des molécules présentes au sein d'une seule cellule, ces techniques ne permettent malheureusement pas de caractériser toutes les interactions dans leur intégralité [3].

Le docking moléculaire est une méthode utilisée pour prédire la structure d'un complexe moléculaire en partant de molécules isolées. Cette approche est considérablement plus facile à mettre en œuvre, moins coûteuse et plus rapide que les méthodes expérimentales mentionnées précédemment. Les logiciels de docking sont donc des outils précieux dans les domaines de la biologie, de la pharmacie, de la chimie et de la médecine. Ils permettent d'étudier les interactions entre de petites molécules (ligands), qui sont souvent des principes actifs, et une cible biologique d'intérêt thérapeutique, généralement une protéine (récepteur). Ces interactions influencent le mécanisme dans lequel cette protéine est impliquée [3].

Le cancer du sein est la forme la plus répandue de cancer chez les femmes. Il constitue la principale cause de décès liés aux cancers chez la population féminine [4].

Le cancer du sein est un problème de santé publique majeur et son incidence ne cesse d'augmenter de manière constante au cours des dernières années. Sa prévalence croissante

en fait un phénomène particulièrement préoccupant. On observe une tendance où il devient plus fréquent que d'autres types de cancer, tels que le cancer du col de l'utérus. La situation donne l'impression d'une véritable épidémie [5].

Notre objectif de travail est d'étudier les interactions existantes entre les composés d'une nouvelle série de 1,3,5-triazine avec l'enzyme (ID : 5AK2) pour le traitement du cancer du sein en combinant deux méthodes : le docking moléculaire et l'étude des propriétés ADME.

Le manuscrit est divisé en trois chapitres :

- Le premier chapitre présente des rappels généraux sur le cancer, le cancer du sein, l'hormonothérapie et de la prescription des récepteurs d'œstrogènes alpha ($ER\alpha$)
- Le deuxième chapitre concerne l'étude bibliographique du docking moléculaire.
- Le troisième chapitre présente les résultats obtenus et leurs discussions.

► Références bibliographiques :

- [1] Bouksil,D. ; Tachour, S., 2019. Étude des effets secondaires liés au Capegard®« Capécitabine »». Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université de Mouloud MAMMERI.
- [2] Berg, J.; Tymoczko, J.; Stryer, L., 2013 Biochimie. Edition : Springer.
- [3] Saugues, E., 2011.Synthèse de nouveaux inhibiteurs de kinases Pim et de modulateurs des protéines de la famille des Bcl-2, anticancéreux potentiels. Thèse de doctorat Université Blaise Pascal.
- [4] OMS, Organisation mondiale de la santé. 2021 Cancer du sein : prévention et lutte contre la maladie. [En ligne]. http://www.who.int/cancer/events/breast_cancer_month/fr/.
- [5] Derouache, N, El Houda., DIB, N., HACHIM, Amina, 2016 Etude descriptive et Rétrospective de cas de cancer du sein, Thèse de doctorat EN MEDECIN, Université Abou Bakr Belkaid– Tlemcen.

**Chapitre I:
Généralité sur le
cancer du sein**

I - Le cancer

Le cancer est une préoccupation croissante en termes de santé publique à l'échelle mondiale. Il affecte toutes les populations, indépendamment de leur âge, de leur sexe ou de leur statut [1,2].

Dans le but d'assurer des services de prévention et de traitement du cancer de qualité, les pays ont développé et mis en place des plans nationaux de lutte contre cette maladie. Ces plans sont soutenus par des ressources adéquates et des mécanismes de responsabilisation appropriés. L'objectif est de fournir à tous un accès équitable à des services de prévention et de lutte contre le cancer, en fonction des ressources disponibles. De plus, ces efforts visent à atteindre les objectifs du programme de développement durable à l'horizon 2030, qui inclut des cibles spécifiques liées à la lutte contre le cancer [3].

Le cancer est une maladie qui résulte de modifications de l'ADN des cellules. Ces altérations génétiques entraînent un dysfonctionnement du processus normal de mort cellulaire programmée, appelée apoptose, ce qui conduit à l'immortalité des cellules malignes. Ces cellules cancéreuses ont également la capacité de stimuler la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, processus connu sous le nom d'angiogenèse. En outre, elles ont la capacité d'envahir les tissus environnants et de former des colonies dans d'autres parties du corps, un phénomène appelé métastase [4].

Une fois que les métastases ont atteint plusieurs organes, on parle de cancer généralisé certains cancers comme la leucémie, Il ne forment pas de masse et sont alors qualifiés de tumeur liquide, Le cancer peut commencer dans n'importe quelle cellule du corps se développe initialement à la suite d'une lésion de l'ADN d'une cellule normale à ce stade, la cellule commence à devenir anormale dans la grande majorité des cas, elle reconnaît elle-même ces mutations, les répare ou se détruit par mort cellulaire programmée la cellule cancéreuse produira de nouvelles molécules à sa surface appelées antigènes tumoraux qui la distingueront de irriguer et alimenter la tumeur avec de l'oxygène et des nutriments

Heureusement notre système immunitaire est composé d'un certain nombre de cellules capables de combattre et de vaincre naturellement les cellules cancéreuses

Ces derniers ont la capacité de se propager aux tissus, organes ou ganglions lymphatiques voisins, et parfois les cellules cancéreuses se propagent à d'autres parties du corps qui sont loin du lieu de croissance tumorale et commencent à s'y multiplier, et dans ce cas s'est appelé cancer métastatique ou cancer de stade quatre. Les cellules cancéreuses métastatiques sont identiques aux cellules de la tumeur d'origine et prennent également le nom de la tumeur d'origine. Par exemple, un cancer du sein qui se propage aux poumons est appelé cancer du sein métastatique [5,6].

I.1. Définition :

Le cancer est une maladie où les cellules anormales se multiplient de manière incontrôlée dans un tissu de l'organisme. Ces cellules proviennent toutes d'une seule cellule initiatrice du cancer qui a acquis des caractéristiques spécifiques lui permettant de se diviser de manière illimitée, en évitant les mécanismes normaux de différenciation et de régulation de la croissance cellulaire. Au cours de la progression de la maladie, certaines cellules peuvent se déplacer depuis leur site d'origine et former des métastases [5].

I.1.1. Selon l'OMS :

Le cancer regroupe diverses maladies pouvant affecter toutes les parties du corps, caractérisées par la multiplication rapide de cellules anormales qui peuvent se répandre et former des métastases dans d'autres organes [7].

I.1.2. Selon Larousse

- Le cancer se réfère à des tumeurs malignes qui résultent d'une multiplication incontrôlée de cellules anormales appelées "cellules malignes". Ces cellules se développent à partir d'un point de départ initial et peuvent réapparaître localement après leur retrait. Elles peuvent également se propager dans d'autres parties du corps, formant des métastases [8].
- Le cancer est provoqué par des mutations génétiques qui déséquilibrent le contrôle de la croissance cellulaire. Dans la majorité des cas (90%), les anomalies de l'ADN se produisent dans les cellules corporelles, entraînant cette maladie grave [8].

I.2. La classification :

La classification des cancers est un système permettant de classer les différents types de cancers selon leur origine, leur comportement et leur traitement. Le système le plus utilisé est la classification **TNM**, qui se base sur trois critères : la taille de la tumeur (**T**), la présence de ganglions lymphatiques atteints (**N**) et la présence ou non de métastases à distance (**M**). Cette classification est utilisée pour de nombreux types de cancer tels que le cancer du sein, le cancer du poumon, le cancer de la prostate, le cancer colorectal et le cancer de la peau. Elle permet de déterminer le stade du cancer, c'est-à-dire le degré de propagation de la maladie dans l'organisme.

D'autres systèmes de classification des cancers existent également, comme la classification histologique qui se base sur l'aspect microscopique des cellules cancéreuses pour déterminer le type histologique du cancer. Il y a également la classification moléculaire, qui utilise les caractéristiques génétiques et moléculaires des cellules cancéreuses pour identifier les sous-types de cancer et adapter le traitement en conséquence [9,11].

I.3. La cancérogenèse :

La cancérogenèse est le processus qui conduit à la transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse, qui se multiplie sans contrôle et forme une tumeur. Ce processus prend du temps et implique des altérations génétiques et épigénétiques dans la cellule. Des facteurs de risque tels que l'exposition à des substances cancérogènes, le tabagisme, la consommation d'alcool et une mauvaise alimentation peuvent contribuer à la cancérogenèse. L'étude de la cancérogenèse est importante pour mieux comprendre la biologie du cancer et développer de nouveaux traitements et mesures préventives [5], [11, 13].

I.3.1. Dépistage du cancer :

Le dépistage du cancer consiste à détecter les anomalies avant l'apparition de symptômes, permettant ainsi une prise en charge précoce et une augmentation des chances de guérison.

Pour proposer un dépistage, il est nécessaire d'effectuer des tests afin d'identifier les personnes les plus à risque, qui peuvent être porteuses de

lésions précancéreuses. Certains examens possibles incluent des tests radiologiques, des examens microscopiques des cellules, ainsi que la recherche de saignements gastro-intestinaux anormaux pour détecter des polypes et cancers du côlon et du rectum [14].

I.3.2. Les caractéristiques de la cellule cancéreuse :

a. Prolifération cellulaire incontrôlée : Les cellules cancéreuses se multiplient de manière excessive et désorganisée, contrairement aux cellules normales qui suivent un cycle cellulaire régulé. Cette prolifération incontrôlée conduit à la formation de tumeurs [6].

b. Capacité d'invasion et de métastase : Les cellules cancéreuses ont la capacité de s'infiltrer dans les tissus environnants de manière invasive. De plus, elles peuvent se détacher de la tumeur initiale et se propager à d'autres parties du corps, formant des métastases [5].

c. Angiogenèse : Les cellules cancéreuses stimulent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins pour assurer l'approvisionnement en nutriments nécessaires à leur croissance. Ce processus, appelé angiogenèse, soutient la survie et la prolifération des cellules cancéreuses [6].

d. Évasion du système immunitaire : Les cellules cancéreuses développent des mécanismes pour échapper à la reconnaissance et à la destruction par le système immunitaire. Elles peuvent modifier leur surface cellulaire pour éviter d'être détectées par les cellules immunitaires ou sécréter des substances qui suppriment l'activité immunitaire [15].

e. Altérations génétiques : Les cellules cancéreuses présentent souvent des mutations dans les gènes impliqués dans la régulation de la croissance cellulaire et la réparation de l'ADN. Ces altérations génétiques contribuent à la progression et à la survie des cellules cancéreuses [5].

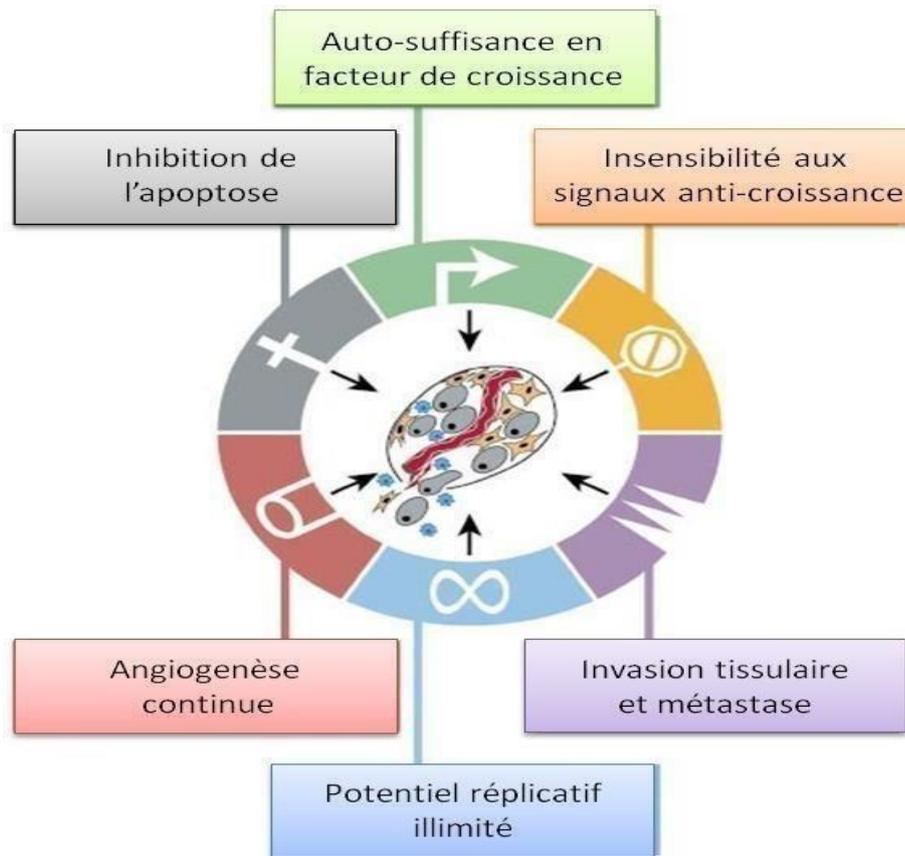


Figure 1 : Propriétés des cellules cancéreuses

I.3.3. Les étapes de cancérisation :

Le processus de cancérisation varie d'un type de cancer à l'autre, mais il passe généralement par les étapes suivantes :

- a. **Initiation** : À cette étape, des modifications génétiques se produisent dans une cellule normale. Ces modifications peuvent résulter de facteurs environnementaux tels que l'exposition à des agents cancérogènes ou de mutations génétiques héritées. La source de l'initiation peut varier en fonction du type de cancer [6].
- b. **Promotion** : Après que des modifications génétiques ont eu lieu dans une cellule, celle-ci peut commencer à se diviser plus rapidement que les cellules normales environnantes. Les facteurs de promotion peuvent inclure des substances chimiques, des hormones ou des facteurs de croissance. La promotion favorise la croissance et la multiplication des cellules mutées [5].
- c. **Progression** : À ce stade, les cellules mutées continuent à se multiplier

et à acquérir de nouvelles altérations génétiques. Ces altérations supplémentaires peuvent conférer aux cellules mutées des capacités telles que l'invasion des tissus environnants et la formation de métastases. La progression est un processus graduel qui peut prendre du temps [16].

- d. **Invasion locale** : Les cellules cancéreuses acquièrent la capacité d'envahir les tissus environnants. Elles peuvent se détacher de la tumeur initiale et pénétrer dans les tissus adjacents, entraînant la destruction de la structure normale des organes ou des tissus [5].
- e. **Métastases** : À ce stade, les cellules cancéreuses peuvent se détacher de la tumeur d'origine et se propager à d'autres parties du corps par le biais du système lymphatique ou sanguin. Elles peuvent former de nouvelles tumeurs dans des endroits éloignés du site d'origine. Les métastases rendent le cancer plus difficile à traiter [6].

Il est important de noter que ces étapes sont générales et peuvent varier en fonction du type de cancer et d'autres facteurs individuels. Chaque cancer présente son propre profil de cancérisation.

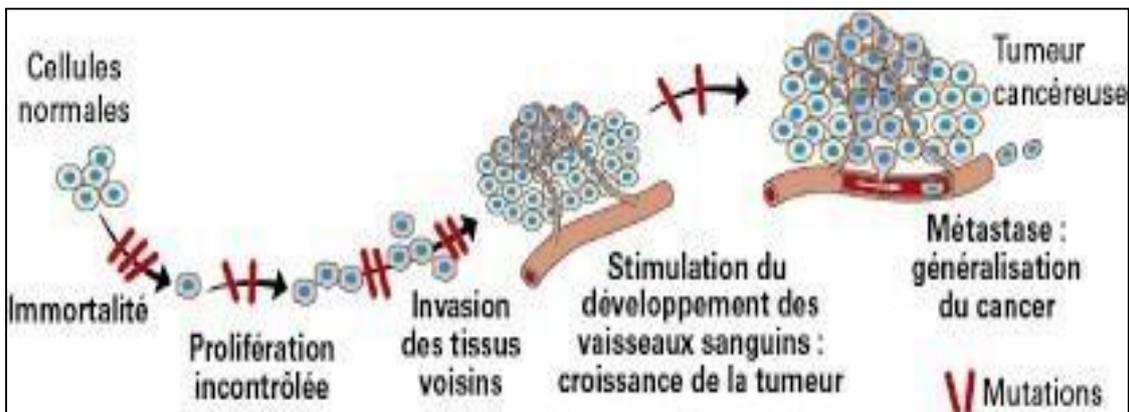


Figure 2 : Les étapes de cancérisation

I.4. Les causes du cancer

Le cancer est une maladie complexe et multifactorielle, et ses causes exactes peuvent varier selon le type de cancer et le contexte individuel. Toutefois, c'est quelques facteurs de risque courants associés au développement du cancer :

- I.4.1. **Tabagisme** : Le tabagisme est étroitement lié à de nombreux types de cancer, notamment le cancer du poumon, de la bouche, de la gorge, de

l'œsophage, de la vessie, du rein et du pancréas [5].

I.4.2. Exposition aux produits chimiques et à la pollution :

Certaines substances chimiques présentes dans l'environnement peuvent accroître le risque de cancer. Par exemple, l'amiante est un cancérigène connu associé au mésothéliome et au cancer du poumon. De plus, l'exposition à la pollution atmosphérique peut augmenter le risque de cancer du poumon [6].

I.4.3. Alimentation non saine :

Une alimentation déséquilibrée, comprenant des aliments transformés, des graisses saturées, des sucres et de la viande rouge, peut contribuer au développement du cancer colorectal et d'autres types de cancer. En revanche, une alimentation riche en fruits, légumes et fibres peut contribuer à réduire le risque de cancer

[17].

I.4.4. Sédentarité et manque d'activité physique :

Un mode de vie sédentaire et un manque d'exercice physique régulier sont associés à un risque accru de plusieurs types de cancer, tels que le cancer du sein, le cancer colorectal et le cancer de l'endomètre [5].

I.4.5. Exposition aux radiations :

Les radiations ionisantes, telles que celles utilisées dans les rayons X et la radiothérapie, peuvent accroître le risque de cancer, en particulier lorsqu'elles sont administrées à fortes doses [6].

I.4.6. Prédisposition génétique :

Certaines mutations génétiques héréditaires peuvent augmenter la prédisposition au cancer. Par exemple, les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 sont associées à un risque accru de cancer du sein et de l'ovaire [6].

II. Cancer de sein :

Le cancer du sein est la forme de cancer la plus répandue chez les femmes. Il est responsable du plus grand nombre de décès liés au cancer chez les femmes [21].

Le cancer du sein est devenu un véritable enjeu de santé publique, avec une augmentation constante du nombre de femmes touchées au cours des dernières années. Cette prévalence croissante donne l'impression d'une véritable épidémie, surpassant même d'autres types de cancer tels que le cancer du col

de l'utérus.

Au fil des trois dernières décennies, le nombre de personnes atteintes de cancer du sein alégalement augmenté de manière régulière. Cependant, grâce aux avancées dans le domaine du dépistage, du diagnostic et du traitement, le taux de mortalité a continuellement diminué pendant cette même période.

Cette baisse de la mortalité est le résultat des progrès réalisés dans la détection précoce du cancer du sein, permettant ainsi une intervention thérapeutique plus rapide et plus efficace.

De plus, les avancées dans les traitements, tels que la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'immunothérapie et l'hormonothérapie, ont également contribué à améliorer les résultats et les perspectives des patientes atteintes de cancer du sein [30].

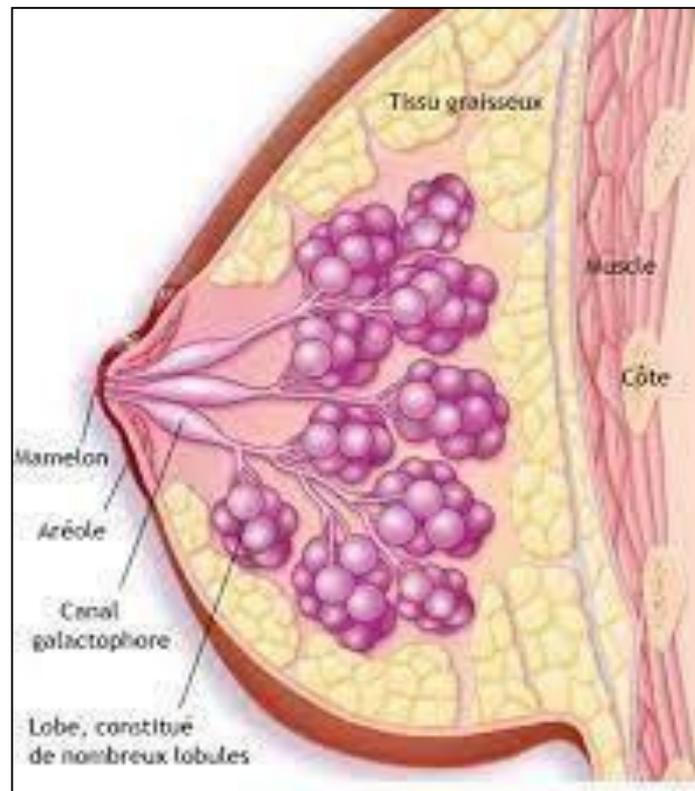


Figure 3 : Représentation de l'anatomie du sein

Le sein est une glande qui subit une hypertrophie pendant la période de lactation. Pendant cette période, des amas de lobes en forme de grains de raisin appelés glandes mammaires ou acini produisent du lait. Le lait est ensuite transporté à travers un système de canalisations ramifiées qui se remplissent et se dilatent (figure 8) [23], Environ 90% des cas de cancer du

sein prennent leur origine dans les cellules épithéliales des canaux galactophores, également connu sous le nom de carcinome canalaire. Dans certains cas, le cancer peut également se développer à partir des cellules des lobules, ce qui est appelé carcinome lobulaire. On parle de cancer du sein "in situ" lorsque les cellules cancéreuses sont confinées aux canaux et aux lobules. Cependant, il est qualifié de "infiltrant" lorsque les cellules cancéreuses se propagent aux tissus environnants [24].

II.1. Les types de cancer du sein :

Il existe plusieurs types de cancer du sein, classés en fonction de la zone où ils se développent, de leur apparence microscopique et de leurs caractéristiques génétiques :

- a) **Carcinome canalaire infiltrant** : Aussi appelé cancer invasif du sein, il se développe dans les canaux lactifères du sein et envahit les tissus environnants. Il s'agit du type le plus répandu de cancer du sein [5]
- b) **Carcinome lobulaire infiltrant** : Ce type de cancer du sein se forme dans les lobules de la glande mammaire et peut également se propager aux tissus voisins. Bien qu'il soit moins courant que le carcinome canalaire infiltrant, il représente une proportion significative des cas de cancer du sein [5].
- c) **Carcinome canalaire in situ** : Également connu sous le nom de carcinome intraductal, il se développe dans les canaux lactifères du sein mais ne se propage pas aux tissus environnants. C'est un stade précoce du cancer du sein [25].
- d) **Carcinome lobulaire in situ** : Également appelé néoplasie lobulaire in situ (NLIS), il se forme dans les lobules du sein mais ne se propage pas aux tissus voisins. Il est également considéré comme un stade précoce du cancer du sein [5].
- e) **Tumeur phyllode** : Il s'agit d'une tumeur rare du sein qui se développe dans le tissu conjonctif. Elle peut être bénigne (tumeur phyllode bénigne) ou maligne (tumeur phyllode maligne) [6].

II.2. Les facteurs de risque de cancer du sein :

Chaque année, environ un million de femmes sont diagnostiquées avec un cancer du sein et plus de 410 000 risquent de mourir de cette maladie. Cependant, des études récentes ont montré que les facteurs de risque du

cancer du sein sont mal connus, même par certains professionnels de santé et les patientes elles-mêmes. Pour une meilleure gestion de cette pathologie oncologique, il est crucial de prendre en compte les différents facteurs de risque.

Les facteurs qui augmentent le risque de cancer du sein incluent :

- a. **Sexe féminin** : Être une femme est le principal facteur de risque de développer un cancer du sein. Les femmes sont environ 100 fois plus susceptibles de développer un cancer du sein que les hommes [26].
- b. **Âge avancé** : Le risque de cancer du sein augmente avec l'âge, la majorité des cas survenant chez des femmes de plus de 50 ans [27].
- c. **Antécédents familiaux et génétiques** : Les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein, notamment chez les membres du premier degré (mère, sœur), présentent un risque plus élevé. Les mutations des gènes BRCA1 (Breast Cancer gene 1) et BRCA2 (Breast Cancer gene 2) sont également associées à un risque accru [28].
- d. **Antécédents personnels de cancer du sein ou de lésions précancéreuses** : Les femmes ayant déjà eu un cancer du sein ou des lésions précancéreuses ont un risque accru de développer un nouveau cancer du sein [29].
- e. **Exposition aux hormones** : Une exposition prolongée aux hormones féminines, que ce soit par des cycles menstruels plus longs, une première menstruation précoce ou une ménopause tardive, peut augmenter le risque de cancer du sein [27].

II.3. Les symptômes du cancer du sein :

- a. **Présence d'une masse ou d'un nodule dans le sein** : Une masse ou une bosse détectable lors de l'examen physique est l'un des symptômes les plus communs du cancer du sein. Elle peut se caractériser par sa consistance dure, sa fixation et des bords irréguliers [5].
- b. **Changements de taille ou de forme du sein** : Des modifications de la taille ou de la forme du sein, notamment une asymétrie entre les deux seins, peut être des signes précoces de cancer du sein [11].
- c. **Douleur dans le sein** : Bien que la douleur dans le sein soit souvent liée à des affections bénignes, elle peut également être présente dans certains cas

de cancer du sein [25].

- d. **Altérations de la peau du sein** : Des changements cutanés tels que rougeurs, desquamation, ulcérations ou aspect plissé peuvent indiquer la présence de cancer du sein [31].
- e. **Écoulement au niveau du mamelon** : L'écoulement du mamelon, qu'il soit clair, sanglant ou d'une couleur inhabituelle. Peut-être un symptôme du cancer du sein [32].

Il est important de noter que la présence de ces symptômes ne garantit pas le diagnostic de cancer du sein, car ils peuvent également être associés à d'autres affections moins graves.

II.4. Dépistage organisé de cancer du sein :

- a. **Mammographie de dépistage** : La mammographie est la méthode la plus couramment utilisée pour dépister le cancer du sein chez les femmes asymptomatiques. Elle implique la réalisation de radiographies spéciales des seins pour détecter d'éventuelles anomalies [33].
- b. **Âge et fréquence de dépistage** : Les programmes de dépistage organisé du cancer du sein recommandent généralement des mammographies régulières à partir d'un certain âge, souvent entre 50 et 74 ans. La fréquence peut varier en fonction des recommandations spécifiques de chaque pays [34].
- c. **Avantages et limites** : Le dépistage organisé du cancer du sein vise à réduire la mortalité en détectant les cancers à un stade précoce. Toutefois, il peut également entraîner des résultats faussement positifs, nécessitant des examens de suivi supplémentaires, ainsi que des cas de sur diagnostic et de traitements non nécessaires [35].
- d. **Efficacité et impact** : Les études évaluant l'efficacité du dépistage organisé du cancer du sein ont montré des réductions significatives de la mortalité liée au cancer du sein chez les femmes participant régulièrement au programme. Cependant, l'impact sur la mortalité globale et les effets à long terme font encore l'objet de recherches [33].

II.5. Le pronostic et l'évolution de cancer du sein :

Le pronostic et l'évolution du cancer du sein sont influencés par divers facteurs par exemple :

- a) **Stade du cancer** : Le stade du cancer du sein, qui évalue la taille de la tumeur et sa propagation éventuelle, joue un rôle important dans la prédiction du pronostic. Les stades précoces ont généralement de meilleurs pronostics que les stades avancés [6].
- b) **Caractéristiques tumorales** : Des caractéristiques spécifiques de la tumeur, telles que la présence de récepteurs hormonaux ou d'un récepteur HER2, peuvent influencer le pronostic. Par exemple, les tumeurs avec des récepteurs hormonaux positifs ont tendance à avoir un meilleur pronostic [36].
- c) **Traitements** : Les types de traitements administrés, tels que la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'immunothérapie et l'hormonothérapie, peuvent avoir un impact significatif sur le pronostic. Un traitement adapté aux caractéristiques individuelles du cancer du sein peut améliorer les résultats [37].
- d) **Réponse au traitement** : La réaction de la tumeur au traitement initial est un indicateur important du pronostic. Une réponse positive au traitement initiale est généralement associée à de meilleurs résultats à long terme [38].
- e) **Facteurs individuels** : Des facteurs individuels tels que l'âge, l'état de santé général et la présence de comorbidités peuvent également influencer le pronostic du cancer du sein [29].

II.6. Traitements :

Le cancer du sein peut être traité par différentes méthodes visant à éliminer les tumeurs primaires et les métastases éventuelles. Les traitements les plus courants incluent :

a. Chirurgie :

Cette intervention consiste à retirer la quasi-totalité des cellules cancéreuses. Elle est souvent suivie d'autres traitements comme la radiothérapie ou la chimiothérapie [4].

b. Radiothérapie :

Les rayons ionisants sont utilisés pour altérer les chromosomes des cellules cancéreuses et bloquer leur croissance. Des cellules saines peuvent également être touchées [4].

c. Chimiothérapie :

Les agents antinéoplasiques, qui sont des substances chimiques, sont utilisés pour tuer les cellules cancéreuses ou bloquer leur multiplication. Les effets secondaires incluent des nausées, des vomissements, une perte de cheveux et une faiblesse générale [4]

d. Thérapies ciblées :

Ces traitements peuvent bloquer des mécanismes spécifiques de la croissance tumorale. L'hormonothérapie, par exemple, bloque les hormones stimulant la croissance de certaines tumeurs. Des effets secondaires peuvent inclure des bouffées de chaleur, une prise de poids, des douleurs articulaires et musculaires.

Des nouvelles thérapies ciblées sont actuellement développées pour agir spécifiquement sur certaines voies de signalisation tumorales [4].

III. Hormonothérapie :

L'hormonothérapie est une méthode de traitement spécifiquement destinée aux cancers hormono-dépendants, tels que les cancers du sein et de la prostate, dont la prolifération est stimulée par les hormones. Cette technique consiste à administrer des hormones ou des médicaments qui bloquent la production d'hormones, dans le but de ralentir la croissance des cellules cancéreuses [38].

III.1. Cancers hormonodépendants :

Un cancer est dit "hormono-dépendant" lorsque les hormones participent activement à la prolifération des cellules cancéreuses. Ce sont des types de cancer qui se développent en réponse aux hormones, notamment les hormones sexuelles féminines (estrogènes et progestérone). Ses types sont représentés par :

- a) **Cancer du sein** : Le cancer du sein hormonodépendant est le type le plus courant de cancer du sein. Il est caractérisé par la présence de récepteurs hormonaux (récepteurs aux œstrogènes et/ou aux progestérones) sur les cellules cancéreuses. Ces récepteurs permettent aux hormones de stimuler la croissance tumorale [39].
- b) **Cancer de l'utérus (endomètre)** : Le cancer de l'utérus, également appelé cancer de l'endomètre, peut être hormonodépendant. Il se développe dans la muqueuse de l'utérus et est souvent associé à un excès d'œstrogènes sans opposition de la progestérone [40].
- c) **Cancer de l'ovaire** : Bien que la majorité des cancers de l'ovaire ne soient pas hormonodépendants, certains peuvent être influencés par les hormones, en particulier les tumeurs du type séreux de bas grade. Les récepteurs hormonaux dans les tumeurs ovariennes peuvent être associés à un pronostic plus favorable et à une réponse potentielle aux traitements hormonaux [41].

III.2. Comment fonctionne l'hormonothérapie ?

L'hormonothérapie vise à réduire l'influence des hormones sur la croissance et la propagation des cellules cancéreuses par :

- a. **Blocage des récepteurs hormonaux** : Dans le cas du cancer du sein hormonodépendant, les cellules cancéreuses expriment des récepteurs aux hormones, tels que les récepteurs aux œstrogènes et/ou aux progestérones. L'hormonothérapie peut impliquer l'utilisation de médicaments, comme les inhibiteurs de l'aromatase, qui bloquent la production d'œstrogènes, ou les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM), qui se lient aux récepteurs hormonaux et interfèrent avec leur activité. Ces médicaments réduisent l'effet stimulant des hormones sur la croissance des cellules cancéreuses [43].
- b. **Suppression de la production hormonale** : Dans le cas du cancer de la prostate hormonodépendant, l'hormonothérapie vise à réduire les niveaux de testostérone, l'hormone masculine qui stimule la croissance des cellules cancéreuses de la prostate. Cela peut être réalisé grâce à l'administration de médicaments appelés agonistes de l'hormone de libération de la gonadotrophine (GnRH) ou par la chirurgie de castration. En réduisant les niveaux de testostérone, la croissance des cellules cancéreuses de la prostate est inhibée [44].
- c. **Inhibition de la production hormonale par les glandes endocrines** :

Dans certains cas de cancer de l'endomètre hormonodépendant, l'hormonothérapie peut impliquer l'utilisation de médicaments qui inhibent la production d'œstrogènes par les ovaires. Cela peut être réalisé à l'aide d'agonistes de l'hormone de libération de la gonadotrophine (GnRH) ou d'antagonistes des récepteurs d'œstrogènes. En réduisant les niveaux d'œstrogènes, la croissance des cellules cancéreuses de l'endomètre est limitée [45].

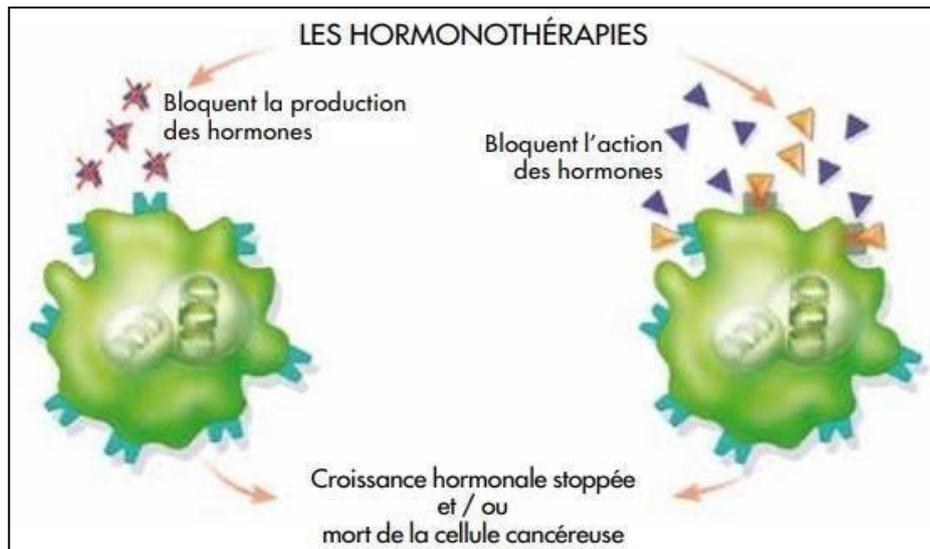


Figure 4 : La processus de l'hormonothérapie [42].

III.3. Différents types d'hormonothérapie :

Il existe deux catégories d'hormonothérapie pour le traitement du cancer du sein chez les femmes : l'utilisation de médicaments ainsi que, de manière moins courante, des traitements qui ne sont pas basés sur des médicaments.

III.3.1. Les traitements à base de médicaments :

On distingue :

- ▣ **Les anti-œstrogènes** : Les anti-œstrogènes agissent en se liant aux récepteurs hormonaux des cellules pour empêcher les œstrogènes de stimuler la croissance des cellules cancéreuses. Le tamoxifène est un exemple d'anti-œstrogène utilisé pour traiter le cancer du sein [42].
- ▣ **Les anti-aromatases (ou inhibiteurs de l'aromatase)** qui empêchent la fabrication des œstrogènes chez la femme ménopausée [42].
- ▣ **Les analogues de la LH-RH** qui suppriment la production des hormones féminines par les ovaires chez la femme non ménopausée [42].

III.3.2. LES TRAITEMENTS NON MÉDICAMENTEUX :

Les traitements visent à arrêter la production d'œstrogènes par les ovaires, via des interventions chirurgicales (ovariectomie) ou une irradiation des ovaires (radiothérapie) [6].

III.4. Les anti-œstrogènes :

Leur fonction est de bloquer les récepteurs d'œstrogènes présents dans les tissus du corps, ce qui réduit l'activité de l'œstrogène. En bloquant l'œstrogène, ils peuvent ralentir la croissance de certaines formes de cancer du sein et réduire les symptômes de l'endométriose, tels que les douleurs menstruelles et les saignements abondants. Les anti-œstrogènes peuvent également aider à diminuer les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes chez les femmes ménopausées

III.4.1. Les types des anti-œstrogènes :

Il existe deux types d'anti-œstrogènes

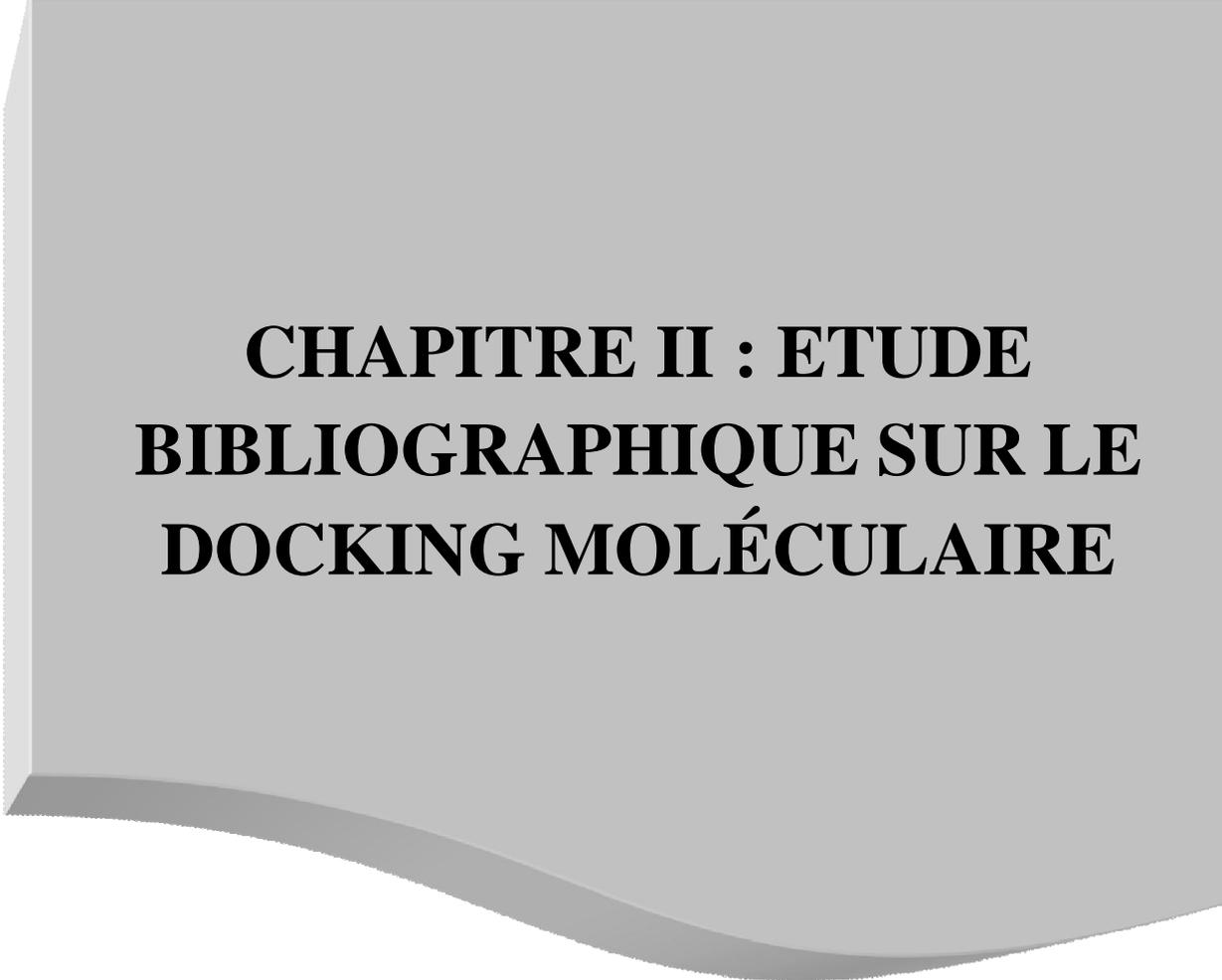
Les SERM, ou modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes, sont des médicaments qui compétitionnent avec les œstrogènes en se liant aux récepteurs hormonaux, les empêchant ainsi d'exercer leur effet sur les cellules cancéreuses. Les SERM couramment utilisés dans le traitement du cancer du sein sont le tamoxifène et le toremifène. Ces médicaments sont administrés sous forme de comprimés [6].

Les SERD, ou agents de dégradation sélective des récepteurs aux œstrogènes, agissent en endommageant les récepteurs hormonaux des cellules cancéreuses, empêchant ainsi les œstrogènes d'exercer leur effet sur ces cellules. Le fulvestrant est un exemple de SERD commercialisé en France. Il est administré sous forme liquide par injection intramusculaire [6].

➤ Références bibliographiques :

- [1] Dangou, J. M., Sambo, B. H., Moeti, M., & Diarra-Nama, A. J. (2009). Prévention et lutte contre le cancer dans la région africaine de l’OMS : un appel à l’action. *Journal africain du cancer/African Journal of Cancer*.
- [2] MAAMRI, A. 2015, Données épidémiologiques sur le cancer dans le monde et au Maroc. Institut Supérieur des Professions Infirmières et Techniques de Santé, Oujda. *Annales des Sciences de la Santé*.
- [3] OMS, 2016, Lutte contre le cancer dans le cadre d’une approche intégrée : Rapport du Secrétariat, Organisation Mondiale de la Santé, Conseil Exécutif, Cent quarantième session, EB 140/31.
- [4] Makhloufi, k. ; Lazreg, I. 2019, Conception in silico de nouveaux composés anticancéreux. Mémoire de master Université Mohamed Khider de Biskra.
- [5] American Cancer Society. (n.d.). What Is Cancer? Retrieved March 11, 2021, from <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/what-is-cancer.html>
- [6] National Cancer Institute. (n.d.). Cancer Basics. Retrieved March 11, 2021, from <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
- [7] OMS, Le cancer dans le monde. IARC : Press Lyon, (2005).
- [8] DAMART A, (2008), « Larousse médicale », Paris
- [9] Organisme canadien du cancer. Classification des cancers. <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/classification-of-cancer/>. Consulté le 7 juillet 2021.
- [10] Société canadienne du cancer de l’ovaire. Classification des tumeurs malignes de l’ovaire. <http://www.ovariancanada.org/fr/about-ovarian-cancer/diagnosis/classification-of-cancer>. Consulté le 7 juillet 2021.
- [11] World Health Organization. Classification of Tumours -Digestive System Tumours. <https://www.who.int/publications/i/item/classification-of-tumours-digestive-system-tumours>. Consulté le 7 juillet 2021.
- [12] Hanahan D. Rethinking the war on cancer. *Lancet*. 2014.
- Vogelstein B, Kinzler KW. 2004. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med*.
- [13] Vogelstein B, Kinzler KW. 2004. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med*.
- [14] Les stratégies de dépistage des cancers, 2015. <https://www.e-cancer.fr/Professionnelsde-sante/Depistage-et-detection-precoce/Strategies-de-depistage>
- [15] Cancer Research UK - <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/what-is-cancer/how-cancer-starts/avoiding-the-immune-system>
- [16] Nature Reviews Cancer - <https://www.nature.com/articles/nrc1275>
- [17] World Cancer Research Fund] (<https://www.wcrf.org/dietandcancer>)
- [18] Cancer Research Institute] (<https://www.cancerresearch.org/immunotherapy>)
- [19] infocancer (19 septembre 2022)] (<https://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/le-cancer/chiffres-du-cancer/epidemiologie-du-cancer.html>)
- [20] OMS, 2018, Dernières données mondiales sur le cancer : le fardeau du cancer atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès par cancer en 2018, Organisation Mondiale de la Santé : Communiqué de Presse N° 263
- [21] Ammokrane. I, 2018 <https://www.liberte-algerie.com/actualite/plus-de-29000-deces-en-algerie-en-2018-3>
- [22] Mihoubi A, 2009, Effet des habitudes alimentaires sur les cancers du tube digestif au niveau de la wilaya de Batna Etude cas-témoins. Thèse médicale.
- [23] Stéphane PUYO. Recherche d’alternatives thérapeutiques aux taxanes dans les cancers de la prostate de hauts degrés : Identification d’une signature prédictive de la réponse à l’oxaliplatine. Thèse de doctorat. Université Victor Segalen Bordeaux 2, (2011).
- [24] Korichi Mohamed Anes. Randomisation Mendélienne facteurs de risque des de survenu de cancer du sein d’une population de Ouargla. Thèse de master en biologie moléculaire et génétique. Université de Tlemcen, 2016.
- [25] National Breast Cancer Foundation- <https://www.nationalbreastcancer.org/breast-cancer-in-situ/>

- [26] Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., ... & Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*.
- [27] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (2019). *The Lancet*.
- [28] Kuchenbaecker, K. B. et al. (2017). *JAMA*, 317(23), 2402-2416.
- [29] Han, Y., Miao, Z. F., Lian, M., Peterson, L. L., Colditz, G. A., & Liu, Y. (2020). Racial and ethnic disparities in 21-gene recurrence scores, chemotherapy, and survival among women with hormone receptor-positive, node-negative breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 184, 915-925.
- [30] AMRANI, A., & BELAILI, A. *CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME* (Doctoral dissertation).
- [31] Breastcancer.org. (2021). Breast Cancer Signs and Symptoms: Skin Changes
- [32] Mayo Clinic. (2021). Breast Discharge: When to Worry.
- [33] Cantor, A. G., Pappas, M., Daeges, M., & Nelson, H. D. (2016). Screening for syphilis: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*.
- [34] Siu, A. L. (2016). *Annals of Internal Medicine*.
- [35] Tuttle, R. M., Fagin, J. A., Minkowitz, G., Wong, R. J., Roman, B., Patel, S., ... & Morris, L. G. (2017). Natural history and tumor volume kinetics of papillary thyroid cancers during active surveillance. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*
- [36] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (2019). *The Lancet*.
- [37] Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., ... & Senkus, E. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of oncology*.
- [38] Beral, V., Peto, R., Pirie, K., & Reeves, G. (2019). Menopausal hormone therapy and 20-year breast cancer mortality. *The lancet*.
- [39] Anderson, W. F. et al. (2014). *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*.
- [40] Creasman, W. T. (2016). *Journal of Clinical Oncology*.
- [41] Köbel, M. et al. (2015). *Gynecologic Oncology*.
- [42] Fondation pour la recherche sur le cancer, Qu'est-ce que l'hormonothérapie ?2018.
- [43] Burstein, H. J. et al. (2014). *Journal of Clinical Oncology*.
- [44] Crawford, E. D. et al. (2018). *European Urology*.
- [45] Oza, A. M., Matulonis, U. A., Malander, S., Hudgens, S., Sehouli, J., Del Campo, J. M., ... & Mirza, M. R. (2018). Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomized controlled trial. *The Lancet Oncology*.
- [46] Wardell, S. E., Nelson, E. R., Chao, C. A., McDonnell, D. P. (2013). Bazedoxifene exhibits antiestrogenic activity in animal models of tamoxifen-resistant breast cancer: implications for treatment of advanced disease. *Clinical Cancer Research*,
- [47] Jiang, T., Ren, S., Li, X., Su, C., Zhou, C., & O'Brien, M. (2017). The changing diagnostic pathway for lung cancer patients in Shanghai, China. *European Journal of Cancer*.



**CHAPITRE II : ETUDE
BIBLIOGRAPHIQUE SUR LE
DOCKING MOLÉCULAIRE**

1. Introduction :

La chimoinformatique est une discipline qui utilise des outils informatiques pour étudier et modéliser des molécules et leurs interactions. La modélisation moléculaire est une de ses techniques, qui permet de comparer les propriétés physico-chimiques associées aux molécules chimiques, ainsi que d'analyser les interactions supramoléculaires responsables d'un phénotype biologique, des éléments clés pour la conception de nouveaux ligands [1].

Il existe plusieurs modèles mathématiques pour définir les conformations associées à chaque structure moléculaire, allant des méthodes de mécanique quantique aux méthodes de mécanique moléculaire. Ces méthodes prennent en compte la complexité de la molécule et les propriétés que l'on souhaite modéliser, permettant ainsi de simuler et de prédire les propriétés physico-chimiques et les interactions moléculaires. La modélisation moléculaire est donc une approche *in silico* qui peut aider à optimiser la conception de nouvelles molécules et à prédire leur activité biologique, ce qui est particulièrement utile dans le cadre du développement de médicaments [2].

Dans le processus de développement de nouveaux médicaments, un mécanisme d'action courant est l'inhibition d'une enzyme (récepteur) impliquée dans le développement d'une maladie, qu'elle soit causée par un microorganisme pathogène ou par un dysfonctionnement de l'organisme humain. L'identification de la structure tridimensionnelle de protéines impliquées dans ces maladies a permis de découvrir des inhibiteurs potentiellement puissants grâce à des simulations informatiques. Cette approche a considérablement réduit le nombre d'essais de screening nécessaires pour aboutir à un nouveau médicament [3].

2. Théorie de base du docking :

La théorie de base du docking moléculaire est que pour qu'un ligand puisse se lier de manière efficace à une macromolécule (comme une protéine ou un acide nucléique), il doit être complémentaire géométriquement et électroniquement avec la macromolécule. Cela signifie que les deux structures doivent être adaptées l'une à l'autre en termes de forme et de propriétés électrostatiques pour permettre une liaison spécifique.

Le processus de docking implique la modélisation des différentes conformations possibles du complexe ligand-récepteur en explorant les

différentes positions et orientations du ligand dans l'environnement du site de liaison de la protéine, tout en calculant l'énergie de la conformation associée à chaque position et orientation. L'objectif est d'identifier la conformation la plus probable du ligand dans le site actif de la protéine qui minimise l'énergie de liaison et qui est donc considérée comme la conformation "bioactive" du ligand [4,5].

3. le développement de docking moléculaire :

Le développement de la technique de docking moléculaire a débuté dans les années 1970, en réponse à la demande croissante de modélisation moléculaire et de conception de médicaments. Les premiers programmes de docking étaient basés sur la chimie théorique et ont été appliqués à la modélisation de petites molécules. Depuis lors, la méthode de docking a évolué pour inclure la flexibilité de la protéine cible et l'utilisation de simulations de dynamique moléculaire pour affiner les prédictions.

Les progrès dans la puissance de calcul, les bases de données de structures de protéines et de ligands et les algorithmes d'optimisation ont permis d'augmenter la vitesse et la précision des prédictions de docking. Les programmes de docking modernes peuvent maintenant traiter des molécules beaucoup plus grandes et complexes, ainsi que des interactions protéine-protéine et protéine-ADN.

L'objectif actuel du développement de la technique de docking moléculaire est d'améliorer encore la précision et la vitesse des prédictions, ainsi que d'étendre son utilisation à de nouveaux domaines, tels que la conception de catalyseurs artificiels et la découverte de nouveaux matériaux [4,5].

4. Le principe du docking :

Le docking moléculaire est une méthode qui permet de prédire la structure d'un complexe moléculaire en étudiant les modes d'interaction entre deux molécules isolées. Cette méthode est souvent utilisée en biologie, pharmacie et médecine, car elle permet de prédire l'interaction entre un petit composé (ligand) et une cible biologique d'intérêt thérapeutique, généralement une protéine. Les logiciels de docking sont donc des outils précieux pour la découverte de nouveaux médicaments, car ils permettent de réduire le nombre

d'essais nécessaires pour trouver des composés actifs en simulant leur interaction avec la cible biologique. Le terme docking est couramment employé pour désigner un « docking protéine-ligand », car les protéines sont les récepteurs macromoléculaires les plus couramment étudiés.

Une simulation de docking implique généralement deux étapes principales : le docking et le scoring.

- Le docking implique la modélisation de la conformation possible d'un complexe ligand-récepteur en explorant les différentes positions et orientations du ligand dans l'environnement du site de liaison de la protéine, tout en calculant l'énergie de la conformation associée à chaque position et orientation. L'objectif est d'identifier la conformation la plus probable du ligand dans le site actif de la protéine qui minimise l'énergie de liaison et qui est donc considérée comme la conformation "bioactive" du ligand.
- Le scoring, quant à lui, consiste à évaluer l'affinité entre le ligand et la protéine en calculant un score pour chaque pose obtenue lors de la phase de docking. Le score permettra de classer les poses en fonction de leur aptitude à se lier au site actif de la protéine. Le score est généralement calculé en utilisant une fonction d'énergie, qui prend en compte les interactions stériques, électrostatiques, hydrophobes, etc. entre le ligand et la protéine. La pose avec le score le plus élevé est considérée comme la pose la plus probable et la plus stable du complexe ligand-récepteur [6].

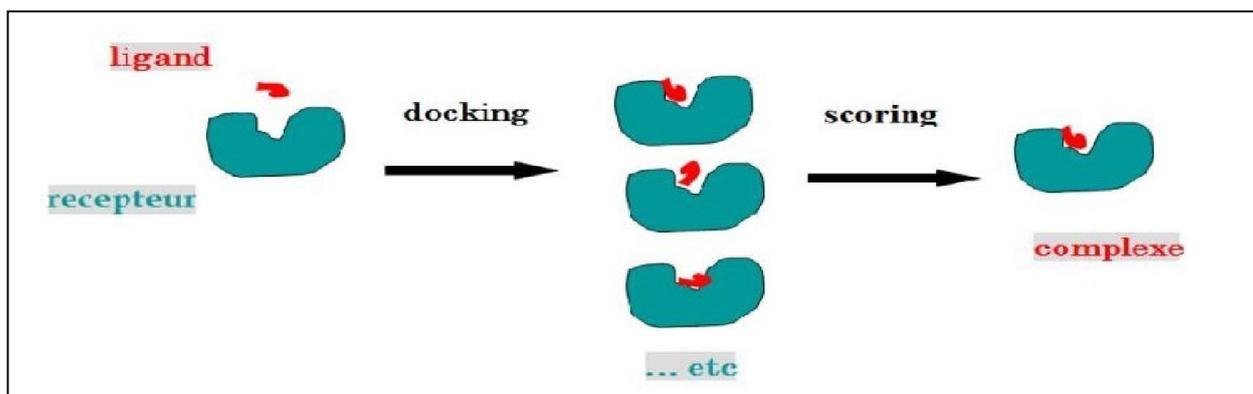


Figure II.1 : Principe général d'un programme de docking [9].

5. Type de docking moléculaires :

Le docking moléculaire est une étape importante dans la compréhension des réactions biologiques et dans la conception de médicaments. Initialement, les tentatives de docking étaient basées sur le concept de "clé-serrure", considérant le récepteur et le ligand comme des structures rigides. Cette approche est considérée comme la catégorie la plus simple et rapide de docking moléculaire [7].

Il existe trois types de docking moléculaire :

5.1. Le Docking rigide :

Le Docking rigide est une méthode qui permet d'obtenir la conformation la plus favorable d'un système protéine-ligand en supposant que chacune des molécules est une entité rigide et en conservant une géométrie interne fixe similaire. Cette approche ne tient pas compte de la relaxation de la géométrie interne de chaque entité qui interagit dans le complexe [8].

Cette opération consiste en la recherche exhaustive dans l'espace discrétisé des 6 degrés de liberté de façon optimisée. Cette étape est suivie d'une optimisation plus fine des poses possibles du ligand, qui prend en compte les interactions entre les différents atomes et les contraintes géométriques. Cette approche multi-étape permet d'améliorer la précision de la prédiction de l'interaction ligand-protéine, tout en restant relativement efficace en termes de temps de calcul. En résumé, le docking flexible est une méthode de simulation informatique qui permet de prédire l'interaction entre une molécule de ligand et une protéine en recherchant la meilleure position et orientation possibles des atomes de la molécule de ligand pour la fixation sur la protéine en utilisant des méthodes d'optimisation avancées [9].

5.2. Le Docking flexible :

Lorsque les méthodes de docking prennent en compte la flexibilité du ligand, elles impliquent deux étapes successives tout au long du processus de docking. La première étape consiste à explorer l'espace conformationnel afin de retrouver la conformation bioactive parmi les différentes conformations proposées. Pendant la deuxième étape, les conformations sont évaluées par une fonction de score. Plusieurs types d'algorithmes sont utilisés pour traiter la flexibilité du ligand, tels que les méthodes systématiques (fragmentation/reconstruction), les méthodes aléatoires et les méthodes de

simulation (dynamique moléculaire) [10].

5.3. Docking semi-flexible :

Lorsqu'on explore l'espace de conformation des ligands, il peut y avoir un grand nombre de degrés de liberté à prendre en compte, en particulier pour les molécules très flexibles. Dans de tels cas, l'utilisation de méthodes de recherche exhaustives est souvent inappropriée car elles nécessitent des simplifications significatives dans l'échantillonnage. Au lieu de cela, d'autres algorithmes, appelés algorithmes de fragmentation, sont utilisés pour construire de manière progressive le ligand à l'intérieur du site actif de la protéine. Cela restreint l'espace des conformations du ligand à proximité d'un ensemble initial d'états simplifiés. Cette approche de recherche par construction est utilisée dans plusieurs programmes tels que DOCK, FLEXX et Hammerhead, chacun avec ses propres variantes [11].

6. Les outils du docking moléculaire :

6.1. Le récepteur :

Un récepteur est un organe, une cellule ou une molécule qui assure la réception d'information. Dans le cas d'une molécule, le récepteur est une protéine spécialisée capable de se lier spécifiquement et réversiblement à une autre molécule appelée ligand. Les structures 3D que nous utilisons proviennent de la PDB (« Protein Data Bank », (en anglais), la plus grande archive de données structurales de macromolécules biologiques, comme les protéines et les acides nucléiques (ARN et ADN)

6.2. Ligand :

Le ligand doit être sous forme 3D, est une molécule qui se lie de manière réversible à une macromolécule ciblée qui jouant des caractères fonctionnels : stabilisation structurale, catalyse, ajustement sur l'activité enzymatique, transmission des signaux

Dans le Docking moléculaire, l'étape la plus importante c'est le choix du ligand.

Il existe deux moyens :

- La première est constituée de bases de données de structures chimiques appelés chimiothèques et souvent d'aspect commercial. Les chimiothèques virtuelles incluent un ensemble d'informations organisées comprend des

données (structure, activité, caractéristiques physiques et chimiques, etc.) de différents ligands. Dans ce type la structure 3D de chaque composé est enregistré dans des fichiers avec un format Smile, SDF, MOL2 et PDB [12].

- Le second moyen consiste à utiliser des ligands de la PDB ou de la littérature qu'on peut dessiner, optimiser et enregistrer dans différents formats (pdb, mol, mol2...etc.) grâce à des logiciels de construction moléculaire tels que chemDraw [13], [14], [15].

6.3. Programme :

Docking moléculaire est un ensemble d'algorithmes et de méthodes géométriques qui permettant la prédiction in silico de la conformation, (Le programme de docking est utilisé pour placer des représentations générées par ordinateur d'une petite molécule appelé ligand dans une structure cible représentée le plus souvent par une protéine. Le ligand peut être aussi placé dans une partie de la cible définie par l'utilisateur. Par exemple, le site actif d'une enzyme dans lequel le ligand se placera dans diverses positions, conformations et orientations) [8].

Les programmes de docking les plus cités sont :

Table 1: Principaux programmes de docking moléculaire.

Nom	Editeur
AutoDock	Scripps
MOE	CCG
Glide	Schrödinger
Surflex-Dock	Tripes International
DOCK	UCSF
FlexX	BioSolveIT
Gold	CCDC
Fred	OpenEyes
ICM	Molsoft
LigandFit	Accelrys

7. Etapes de docking moléculaire :

La première étape du docking moléculaire consiste au téléchargement des structures chimiques des cibles à traiter, telles que des enzymes, à partir de la banque de données PDB (Protein Data Bank) en utilisant un logiciel approprié. Si la structure n'est pas encore déposée dans la banque de données, la modélisation par homologie peut être utilisée pour construire la structure 3D de la cible souhaitée. Ensuite, il est important de visualiser la structure de la cible et d'identifier les ligands co-cristallisés avec l'enzyme, tels que des molécules d'eau, des ions ou des ligands, en utilisant un logiciel de visualisation. Pour localiser le site actif de l'enzyme, la méthode de détection de cavité, telle que la méthode "knob & Hole", peut être utilisée [8].

La deuxième étape du docking moléculaire consiste à sélectionner les structures des ligands qui seront utilisées lors de la simulation. Il existe deux grandes bases de données pour cela. La première est constituée de structures générées par des programmes de modélisation moléculaire qui utilisent les lois de la chimie quantique pour optimiser la géométrie des molécules. La seconde est constituée de bases de données publiques telles que le Pub Chem Project ou la Protein Data Bank (PDB), où les structures sont disponibles sous différents formats tels que le SDF [16].

8. Les algorithmes de recherche :

Un algorithme est une méthode utilisée pour résoudre un problème spécifique et qui garantit de trouver toujours une réponse en un temps fini. Dans le domaine de la modélisation moléculaire, les algorithmes de docking sont largement utilisés pour prédire le mode d'interaction entre deux molécules, tels que les médicaments et leurs cibles protéiques. Ces algorithmes peuvent être divisés en deux catégories : les algorithmes de simulation de la mécanique moléculaire et ceux de la dynamique moléculaire, qui peuvent être soit systématiques soit aléatoires.

Les logiciels de docking disponibles sur le marché sont très divers, mais ils ont tous deux composants de base : l'algorithme d'échantillonnage et la fonction de score. L'algorithme d'échantillonnage est responsable de générer des conformations possibles du ligand et de les positionner sur le site actif de la cible. La fonction de score est utilisée pour évaluer la qualité des complexes protéine-ligand générés par l'algorithme d'échantillonnage, en évaluant les interactions entre les deux molécules et en prédisant l'énergie de liaison. Le choix de l'algorithme d'échantillonnage et de la fonction de

scores appropriés est crucial pour garantir des résultats de docking précis et fiables [17].

8.1. Les algorithmes d'échantillonnage :

Il existe plusieurs algorithmes d'échantillonnage couramment utilisés dans le docking moléculaire pour explorer l'espace conformationnel et identifier la conformation la plus probable pour la liaison ligand-protéine :

8.1.1. La recherche exhaustive :

Cette méthode teste toutes les conformations possibles du ligand dans l'espace de recherche, mais peut être très coûteuse en termes de temps de calcul.

8.1.2. L'algorithme de Monte Carlo :

Cet algorithme utilise des méthodes probabilistes pour explorer l'espace de recherche de manière plus efficace que la recherche exhaustive. Il échantillonne l'espace de recherche de manière aléatoire en utilisant des étapes de perturbation aléatoires pour le ligand.

8.1.3. L'algorithme génétique :

Cette méthode utilise des techniques issues de la théorie de l'évolution pour rechercher efficacement l'espace de recherche. L'algorithme commence par une population de solutions aléatoires et les évalue en fonction de leur score de liaison. Les solutions les mieux adaptées sont ensuite croisées pour créer de nouvelles solutions.

8.1.4. L'algorithme basé sur les grilles :

Cette méthode utilise une grille pour diviser l'espace de recherche en sections discrètes, ce qui permet une exploration efficace de l'espace de recherche. Cette méthode peut être utilisée pour prédire les sites de liaison potentielles pour le ligand.

8.1.5. L'algorithme de dynamique moléculaire :

Cette méthode simule la dynamique moléculaire pour échantillonner l'espace conformationnel du système ligand-protéine. Les trajectoires de la dynamique moléculaire peuvent être utilisées pour identifier les

conformations les plus probables pour la liaison ligand-protéine [4,5]. [18,19].

8.2. Fonctions de score :

Les fonctions de score en docking moléculaire sont des méthodes mathématiques qui permettent de discriminer les poses de docking correctes de celles incorrectes. Ces fonctions permettent non seulement de retenir la meilleure pose parmi toutes celles proposées, mais également de classer la meilleure pose de différents ligands pour identifier les meilleurs d'entre eux. En somme, les fonctions de score sont essentielles pour l'identification de candidats médicaments et pour la compréhension des interactions ligand-protéine [20].

Le score est une mesure numérique qui représente une approximation de l'énergie libre résultant de la formation du complexe entre le ligand et la protéine, à partir de leurs états libres respectifs. En termes thermodynamiques, le score correspond à la différence d'énergie libre entre le complexe formé et les états libres du ligand et de la protéine. Plus le score est élevé, plus la probabilité de formation d'un complexe stable entre le ligand et la protéine est grande. Les fonctions de score sont utilisées pour discriminer les poses de docking correctes de celles incorrectes, ce qui permet non seulement de retenir la meilleure pose parmi toutes celles proposées, mais également de classer les meilleures poses de différents ligands pour identifier les meilleurs d'entre eux [20].

8.2.1. Fonctions de score empirique :

Les fonctions de score empiriques sont des approximations de l'énergie libre de liaison entre le ligand et la protéine. Elles somment de façon pondérée différents termes d'interaction dérivés de paramètres structuraux. Les poids des différents termes sont ajustés pour reproduire des données expérimentales, telles que les constantes de liaison d'un jeu d'entraînement de complexes protéine-ligand. De nombreux programmes de docking utilisent ce type de fonction de score en raison de leur efficacité en termes de rapport précision/rapidité. Cependant, le principal inconvénient de ces fonctions empiriques est leur forte dépendance aux données utilisées pour les calibrer, ce qui peut limiter leur transférabilité sur des systèmes différents. Les fonctions de score empiriques couramment utilisées comprennent ChemScore, PLP et

LigScore [20].

8.2.2. Les fonctions, de type knowledge-based:

Les fonctions dont nous parlons sont les fonctions de potentiel de force moyenne (PMF), qui sont des fonctions de score basées sur des calculs de mécanique statistique et des simulations de dynamique moléculaire. Les PMF ont l'avantage de ne pas dépendre de données empiriques pour leur calibration, ce qui les rend potentiellement plus transférables à des systèmes différents. Cependant, leur utilisation nécessite souvent des calculs de dynamique moléculaire, ce qui peut être coûteux en temps de calcul [20].

9. Interactions protéines-ligands :

9.1. Mécanisme d'action entre l'enzyme et le substrat :

- La réaction enzymatique implique la fixation du substrat au niveau du site actif de l'enzyme.
- Il existe différents modèles qui décrivent comment le site actif doit être configuré spatialement pour permettre la fixation du substrat. En fin de compte, la compréhension de la structure et de la fonction du site actif est essentielle pour la conception de médicaments et la compréhension des réactions biochimiques.

9.1.1. Modèle de Fisher : Clé-serrure :

Ce modèle stipule que la formation du complexe enzyme-substrat [ES] est déterminée par l'interaction entre un ou plusieurs groupes fonctionnels ou domaines du substrat avec des motifs spécifiques présents dans la cavité enzymatique. Ainsi, ce modèle est utile pour expliquer la spécificité de l'enzyme pour son substrat. Cependant, il ne prend pas en compte l'effet des effecteurs sur la réaction enzymatique [26].

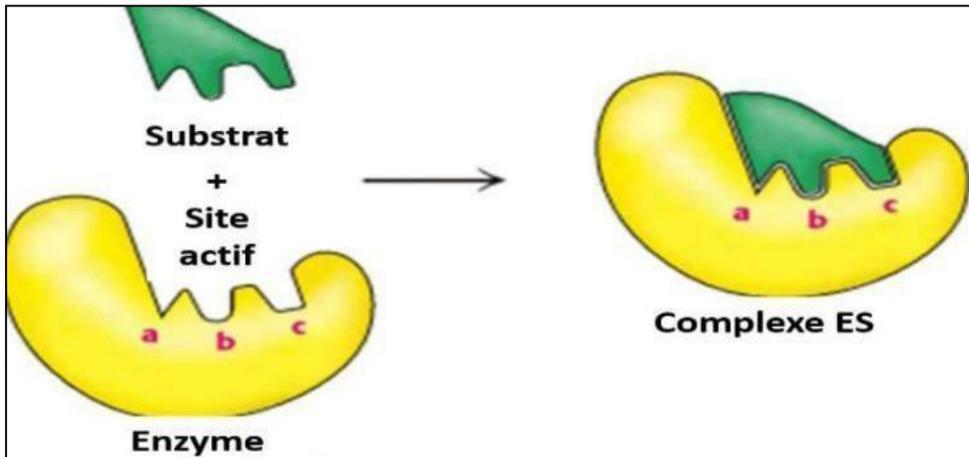


Figure .2 : Modèle de Fisher : Clé-serrure

9.1.2- Modèle de Koshland :

La liaison entre l'enzyme et le substrat est rendue possible grâce à une modification de la conformation de l'enzyme, qui est induite par l'interaction avec une partie du substrat qui est entrée dans la cavité enzymatique. Cette modification de conformation permet ensuite la formation du complexe enzyme-substrat [ES] [26].

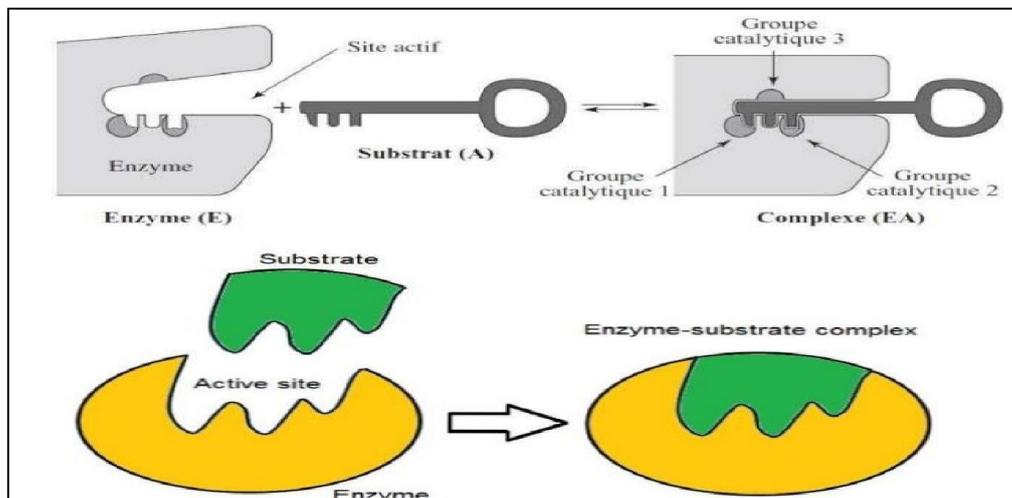


Figure 3 : Modèle de Koshland

9.1.3. Modèle de Strain-Jenks :

Lorsque l'enzyme et le substrat sont dans leur état libre, chacun présente une conformation unique. Cependant, lorsque les deux molécules sont en présence, une déformation partagée de l'enzyme et du substrat se produit, ce qui permet au substrat de se fixer sur les acides aminés de l'enzyme et de former le complexe enzyme-substrat. Cette interaction est possible grâce aux fonctions

complémentaires des acides aminés de contacts présents sur l'enzyme et le substrat [26].

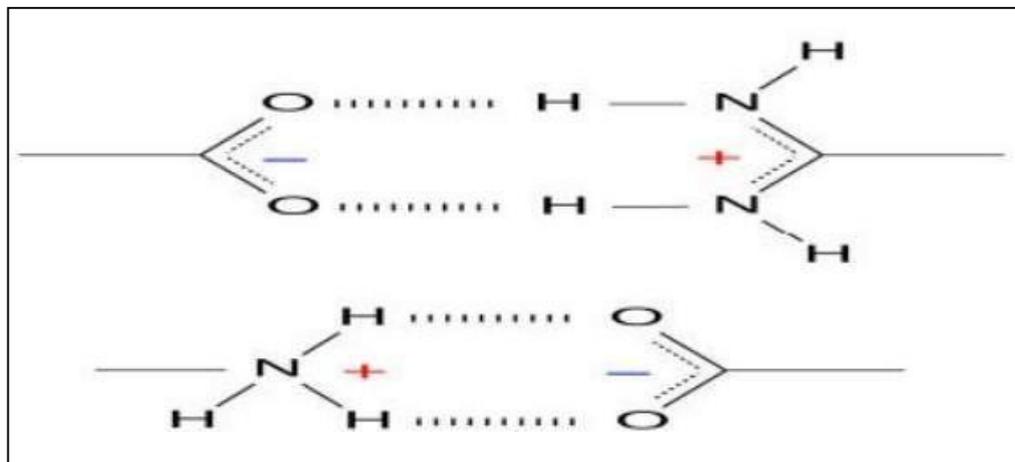


Figure II.4 : Interactions électrostatique

9.2. Les différentes interactions :

- Les interactions électrostatiques : Les acides aminés contenant des charges positives ou négatives peuvent interagir électrostatiquement à des distances relativement longues, généralement autour de 10 Å, en formant des liaisons ioniques ou des liaisons hydrogène. Ces interactions électrostatiques sont importantes dans la reconnaissance moléculaire, car elles peuvent contribuer à l'attraction ou à la répulsion entre deux molécules.

9.2.1. La liaison hydrogène :

Une liaison hydrogène est une interaction électrostatique entre un atome d'hydrogène (H), lié par covalence à un atome électronégatif (O, N, S) appelé donneur, et un deuxième atome électronégatif possédant une paire d'électrons non partagée appelé accepteur. Cette liaison est plus forte que les interactions de van der Waals et peut jouer un rôle important dans la reconnaissance moléculaire entre une protéine et un ligand. Les liaisons hydrogène peuvent se former entre les groupes fonctionnels de la protéine et du ligand et peuvent être critiques pour la stabilité du complexe protéine-ligand.

9.2.2. Les interactions de Van Der Waals :

Les interactions de Van Der Waals sont des interactions faibles entre atomes ou molécules, qui résultent de l'interaction entre les charges électriques fluctuantes autour des noyaux atomiques. Ces interactions sont de courte portée

et ne concernent que les atomes de surface. Elles sont nombreuses et jouent un rôle important dans la recherche de la concordance stérique entre le ligand et la protéine réceptrice lors du docking moléculaire.

9.2.3. Les interactions hydrophobes:

Les interactions hydrophobes résultent de l'aversion des acides aminés hydrophobes et apolaires pour les molécules d'eau, qui ont tendance à s'associer entre elles. Dans la structure des protéines, ces acides aminés se regroupent pour former des zones hydrophobes où les molécules d'eau ne peuvent pas établir de liaisons hydrogène avec les radicaux d'acides aminés. Ces interactions sont importantes pour la stabilité et la conformation des protéines, ainsi que pour la reconnaissance entre les protéines et les ligands.

10. Pharmacocinétique des médicaments :

10.1. La concentration 50% d'un inhibiteur IC_{50} :

L' IC_{50} , ou concentration inhibitrice à 50%, est une mesure couramment utilisée pour évaluer l'activité d'un composé qui inhibe une enzyme ou une protéine cible. Il correspond à la concentration de l'inhibiteur nécessaire pour réduire l'activité de la cible de moitié. Plus l' IC_{50} est faible, plus l'inhibiteur est considéré comme efficace.

L' IC_{50} est déterminé en réalisant une courbe dose-réponse, où des concentrations croissantes de l'inhibiteur sont testées pour mesurer leur effet sur l'activité de la cible. L' IC_{50} est ensuite calculé à partir de la courbe dose-réponse.

Cependant, il est important de noter que l' IC_{50} ne fournit pas d'informations sur la cinétique de l'inhibition, la spécificité de l'inhibiteur ou sa toxicité. Par conséquent, il est souvent utilisé en combinaison avec d'autres mesures pour caractériser les propriétés des composés candidats [21, 22].

10.2. Les propriétés ADME :

Les propriétés ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme et Élimination) sont des critères clés pour l'évaluation de la pharmacocinétique et de la sécurité d'un médicament.

- **Absorption** : La capacité d'un médicament à être absorbé dans le sang dépend de plusieurs facteurs, tels que la solubilité dans l'eau, la taille moléculaire, le pKa, la présence ou l'absence de transporteurs

membranaires, et la perméabilité des membranes cellulaires. Les médicaments ayant une bonne solubilité dans l'eau, une taille moléculaire optimale et une perméabilité élevée ont tendance à être bien absorbés.

- **Distribution** : Une fois qu'un médicament est absorbé dans le sang, il se distribue dans tout le corps. La distribution dépend de plusieurs facteurs tels que la lipophilie, la taille moléculaire, la charge électrique et la perméabilité des membranes cellulaires. Les médicaments lipophiles ont tendance à se distribuer dans les tissus adipeux, tandis que les médicaments hydrophiles ont tendance à se concentrer dans le sang et les tissus riches en eau.
- **Métabolisme** : Les médicaments subissent souvent des réactions métaboliques dans le corps, principalement dans le foie, pour être éliminés. Ces réactions peuvent rendre les médicaments plus solubles dans l'eau pour faciliter leur excrétion. Le métabolisme dépend de la présence d'enzymes hépatiques, de l'activité enzymatique et de la solubilité des métabolites.
- **Élimination** : Les médicaments sont éliminés du corps principalement par les reins et le foie. Les médicaments qui sont facilement excrétés dans l'urine sont généralement plus hydrosolubles, tandis que les médicaments qui sont excrétés par le foie sont souvent transformés en métabolites solubles dans l'eau avant leur excrétion [23,24]

10.2.1. Propriétés physicochimiques :

a. Les propriétés « drug-like » sur la base de Lipinski :

Les règles de Lipinski sont un ensemble de critères empiriques utilisés pour prédire la capacité d'une molécule à être développée en tant que médicament en évaluant sa solubilité, son absorption, sa distribution et son élimination. Les règles de Lipinski comprennent :

1. La masse moléculaire ne doit pas dépasser 500 Da.
2. Le coefficient de partition octanol/eau (logP) doit être compris entre -0,4 et 5,0.
3. Le nombre maximal d'hydrogènes donneurs de liaisons hydrogène ne doit pas dépasser 5.

4. Le nombre maximal d'hydrogènes accepteurs de liaisons hydrogène ne doit pas dépasser 10.

b. La règle de Veber :

La règle de Veber est une règle empirique qui vise à prédire la biodisponibilité orale d'un médicament. Selon cette règle, un composé doit avoir moins de 10 liaisons rotatives et moins de 10 liaisons doubles aromatiques pour être considéré comme ayant une bonne biodisponibilité.

Cette règle a été proposée à la suite d'une étude statistique portant sur les données de biodisponibilité de plus de 9000 composés pharmaceutiques. Les composés qui respectent cette règle ont tendance à être plus biodisponibles que ceux qui ne la respectent pas [25].

► **Références bibliographiques :**

- [1] Bureau, R. (2014). Modélisation moléculaire et conception de nouveaux ligands d'intérêt biologiques. Tech l'Ingénieur
- [2] La chémoinformatique : (2020). concept et applications. Revue de l'ocpi.
- [3] Geldenhuys, W. J., Gaasch, K. E., Watson, M., Allen, D. D., & Van der Schyf, C. J. (2006). Optimizing the use of open-source software applications in drug discovery. Drug discovery today.
- [4] Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. Journal of computational chemistry.
- [5] Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. Nature Reviews Drug Discovery.
- [6] Warren, G. L., Andrews, C. W., Capelli, A. M., Clarke, B., La Londe, J., Lambert, M. H., ... & Head, M. S. (2006). A critical assessment of docking programs and scoring functions. Journal of medicinal chemistry.
- [7] Mokrani, E. H., & Bensegueni, A. (2012). Contribution à l'amélioration de l'activité biologique des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 dans le diabète de type 2 par simulation informatique (Doctoral dissertation, Université Frères Mentouri-Constantine 1).
- [8] Thiriot E. (2009). Modélisation de la reconnaissance et de la catalyse enzymatiques : Développements méthodologiques et détermination du mécanisme des Méthionine Sulfoxyde Réductases de classe A. thèse de doctorat d'université : Chimie informatique et théorique. Nancy : Université de Nancy. France.
- [9] Makhloufi, k. Lazreg, I., 2019. Conception in silico de nouveaux composés anticancéreux. Mémoire de master Université Mohamed Khider de Biskra.
- [10] Ayaz M, D, and Shafia M. 2017. Molecular Docking: Approaches, Types, Applications, and Basic Challenges. J Anal Bioanal Tech.

- [11] Alexandre, (2008). Thèse doctorat en Chimie Informatique, et Théorique développement et validation de la plateforme de criblage virtuel VSM-G et étude du domaine fat de la kinase d'adhérence focale FAK. Université Henri Poincaré.
- [12] Martin, L.(2006).Développement d'une plateforme bioinformatique d'outils pour la modélisation des structures et pour le criblage virtuel comparatif : une application sur la protéine kinase FAK. Thèse de doctorat d'université : Bioinformatique. Montpellier : Université Montpellier 2. France.
- [13] Paine MF, Hart HL, Ludington SS, Haining RL, Rettie AE, Zeldin DC. (2006). The human intestinal cytochrome P450 "pie". Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals.
- [14] Galetin,A, Houston JB. (2006).Intestinal and hepatic metabolic activity of five cytochromes P450 enzymes: impact on prediction of first-pass metabolism. The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics.
- [15] Danielson, P. Á. (2002). The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. Current drug metabolism.
- [16] Thomsen R, Christensen MH: 2006.MolDock. A New Technique for High- Accuracy Molecular Docking. J Med Chem.
- [17]. Sethi, A., Joshi, K., Sasikala, K., & Alvala, M. (2019). Molecular docking in modern drug discovery: Principles and recent applications. Drug discovery and development-new advances.
- [18] Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. Journal of computational chemistry.
- [19] Shoichet, B. K. (2004). Virtual screening of chemical libraries. Nature.
- [20] Arrault, A. (2007). Stratégies de docking-scoring assistées par analyse de données. Application au criblage virtuel des cibles thérapeutiques COX-2 et PPAR gamma (Doctoral dissertation, Université d'Orléans).
- [21] Copeland, R. A. (2013). Evaluation of enzyme inhibitors in drug discovery: a guide for medicinal chemists and pharmacologists. John Wiley & Sons.

- [22] Sambrook, J., & Russell, D. W. (2006). Fragmentation of DNA by sonication. Cold spring harbor protocols.
- [23] Walters, W. P., & Murcko, M. A. (2002). Prediction of 'drug-likeness'. Advanced drug delivery reviews.
- [24] Muller, P. Y., & Milton, M. N. (2012). The determination and interpretation of the therapeutic index in drug development. Nature Reviews Drug Discovery.
- [25] Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. Journal of medicinal chemistry.
- [26] Koshland, D. E. (1958). "Application of a Theory of Enzyme Specificity to Protein Synthesis." Proceedings of the National Academy of Sciences.



Chapitre III : Résultats et discussion

I. Introduction :

La modélisation moléculaire est une méthode informatique utilisée pour étudier la structure, la dynamique et les interactions des molécules biologiques telles que les protéines, les acides nucléiques et les lipides. Cette technique permet de prédire les propriétés et les comportements de ces molécules en utilisant des algorithmes de calcul complexes [1, 2, 3].

La modélisation moléculaire est largement utilisée dans de nombreux domaines de la recherche scientifique, notamment pour la découverte de médicaments, la compréhension des interactions protéine-ligand, la prédiction de la structure de protéines à partir de séquences d'acides aminés et l'étude des interactions moléculaires dans des conditions physiologiques ou pathologiques. Elle peut également être utilisée pour évaluer les effets des mutations génétiques sur la fonction des protéines.

Elle peut être réalisée à différents niveaux de précision, allant de la modélisation moléculaire *ab initio*, qui repose sur des calculs quantiques pour résoudre les équations de Schrödinger, à la modélisation moléculaire de champs de force, qui utilise des approximations classiques pour décrire les interactions entre les atomes [1], [4,5].

Ce travail consiste à étudier les interactions entre une nouvelle série de 1,3,5-triazine avec l'enzyme (5AK2) par les méthodes de modélisation moléculaire (docking moléculaire) en utilisant le logiciel MOE. Une étude des propriétés ADME a été effectuée avant de faire l'étude de docking moléculaire afin d'évaluer leurs propriétés et de sélectionner ceux qui ne posent pas de problème avec la biodisponibilité orale.

Dans ce chapitre, nous aborderons la discussion des résultats obtenus à partir des calculs effectués. Nous nous concentrerons sur deux paramètres clés : l'énergie (score) et les distances d'interaction entre les groupes de la chaîne latérale de l'enzyme (résidus du site actif) et les inhibiteurs étudiés.

- Premièrement, Nous avons, schématisé un organigramme qui résume toutes les étapes de calcul au cours de ce travail (Figure 1).

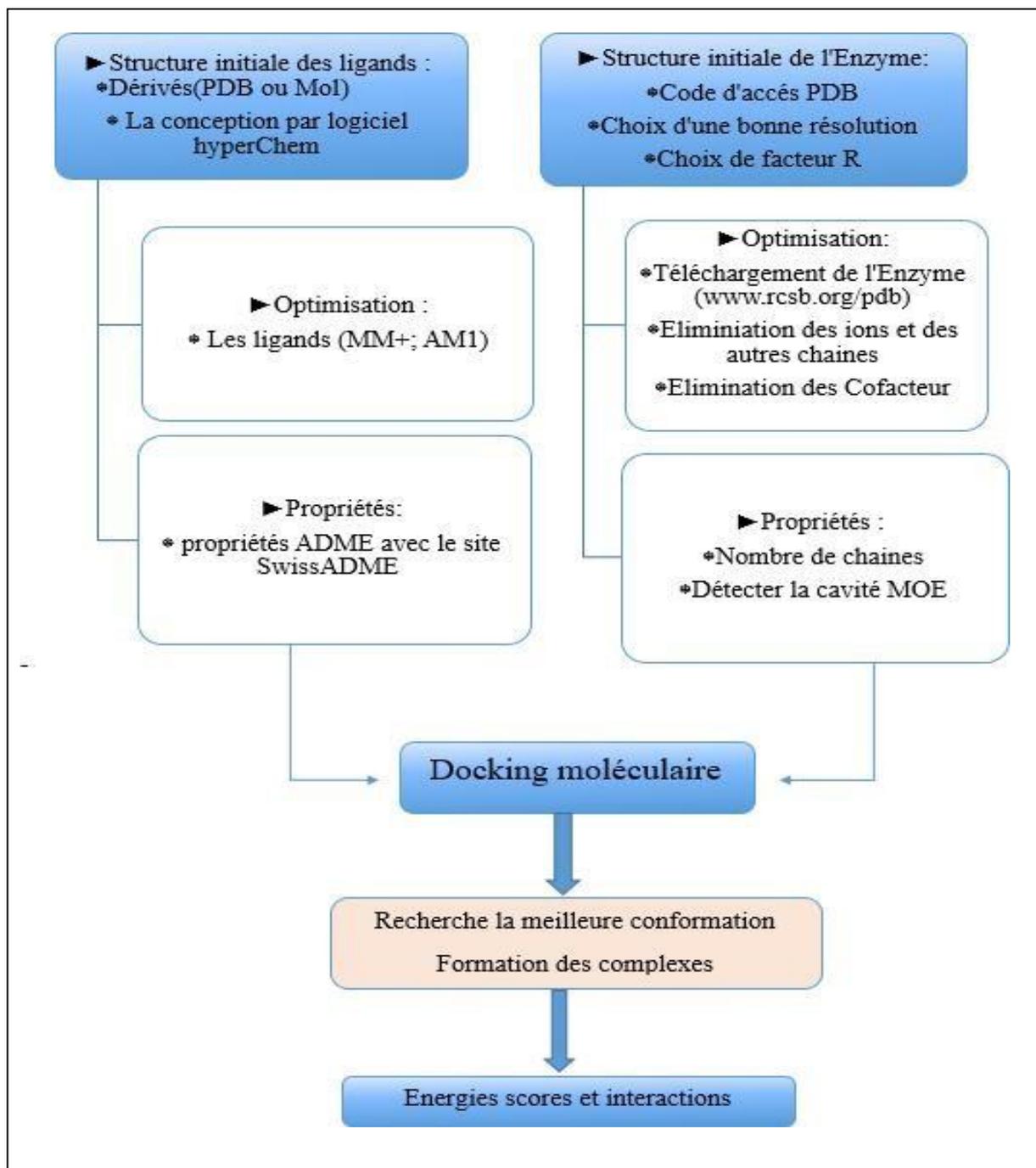


Figure 1 : Procédure suivie dans l'étude de docking moléculaire.

II. Méthodes de calcul :

II.1. Préparation et optimisation d'enzyme et des ligands :

II.1.1. Préparation et optimisation du récepteur :

L'enzyme a été téléchargée à partir de la base de données Protein Data Bank (PDB) de Bookhaven (www.rcsb.org/pdb).

Le récepteur 5AK2 est un récepteur aux œstrogènes humain cristallisé en complexe avec un ligand de type acide oxyphénylpropénoïque. Il s'agit d'un récepteur d'œstrogène alpha ($ER\alpha$), une protéine impliquée dans la régulation de la réponse cellulaire aux œstrogènes. Le récepteur d'œstrogènes est une cible thérapeutique importante pour le traitement du cancer du sein et d'autres maladies.

La structure cristalline de 5AK2 a été résolue à une résolution de 2.19 Å. Elle montre que le ligand se lie dans le site de liaison des ligands du récepteur d'œstrogènes, formé par un creux hydrophobe sur la surface de la protéine. Cette liaison induit un changement conformationnel dans le récepteur, qui favorise l'interaction avec des protéines régulatrices et permet la régulation de l'expression génique. L'étude de la structure cristalline du récepteur d'œstrogènes et de ses interactions avec les ligands permet de mieux comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation de la réponse cellulaire aux œstrogènes, ce qui peut conduire au développement de nouveaux traitements.

La structure cristalline de récepteur d'œstrogènes alpha ($ER\alpha$) (ID : 5AK2) est co-cristallisé (E)-3-[4-[[3-(4-fluoranyl-2-methyl-phenyl) -7-oxidanyl-2-oxidanylidene-chromen-4-yl] methyl]phenyl]prop-2-enoic acid (**85Z**) de formule $C_{26} H_{19} F O_5$ (Figure 2) [6],

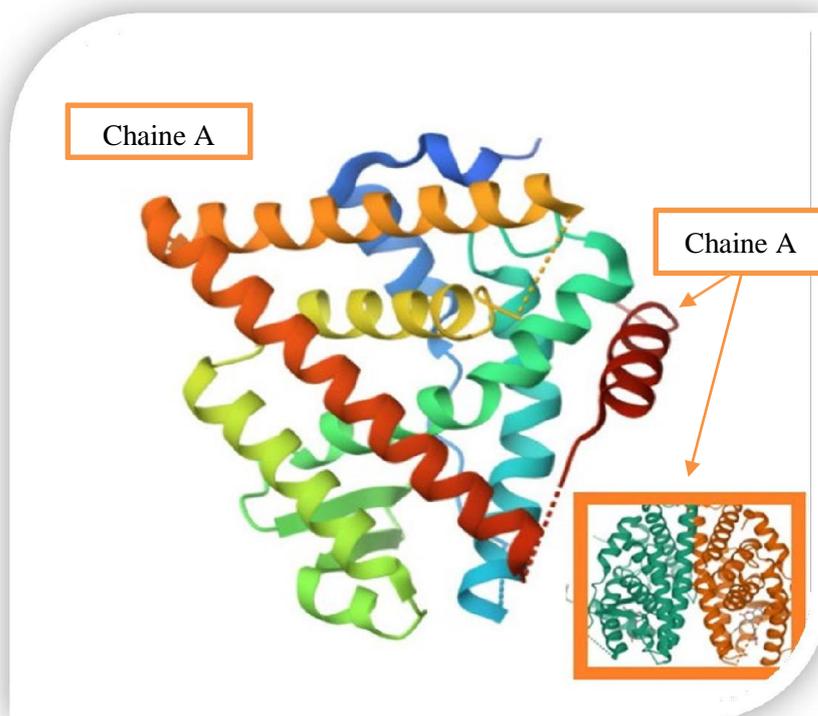


Figure 2 : Structure du récepteur d'œstrogènes alpha (ER α) (ID : 5AK2) [6],

La structure tridimensionnelle de l'enzyme a été obtenue par diffraction en rayon X. Les données de la co-cristallisation sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Données cristallographiques.

Enzyme	Inhibiteur de co-cristallisation	Classification	Polymère	Chaîne	Résolution (Å)
5AK2		Protéines de signalisation	1	<u>A</u> , <u>B</u>	2.19 Å

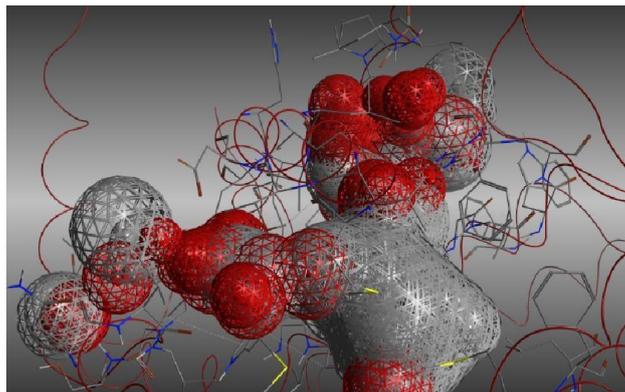


Figure 3 : Modèle simplifié et la cavité choisie du récepteur 5AK2.

II.1.2. Préparation des structures de dérivés de 1,3,5-triazine :

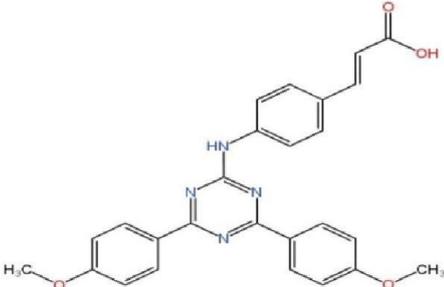
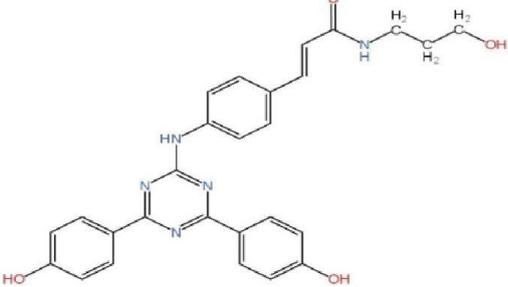
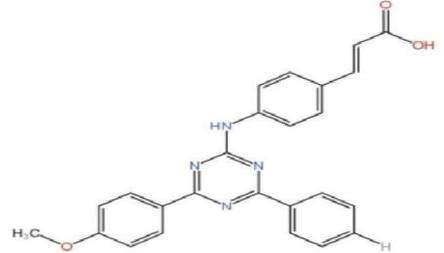
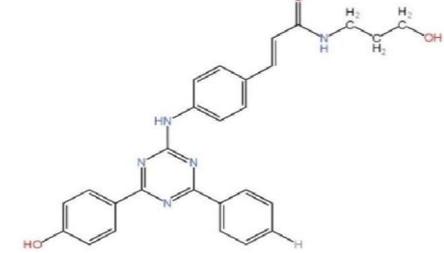
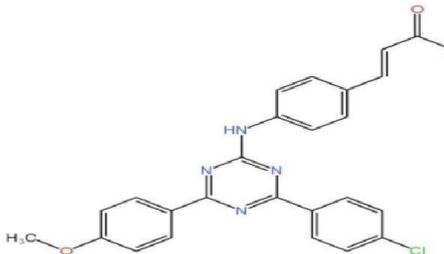
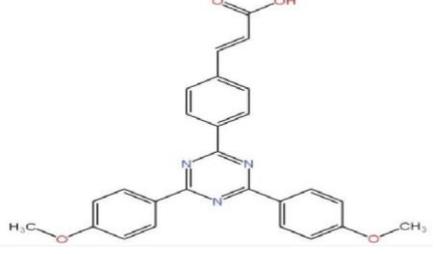
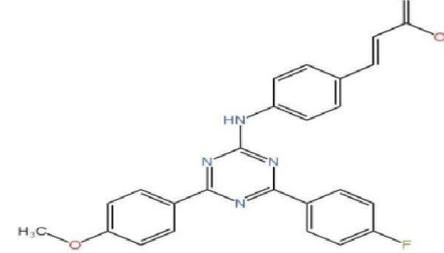
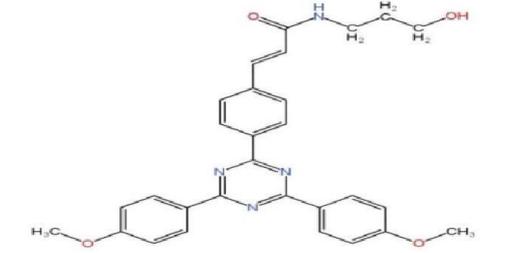
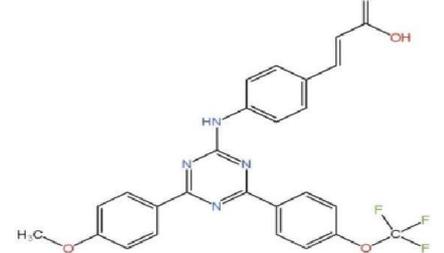
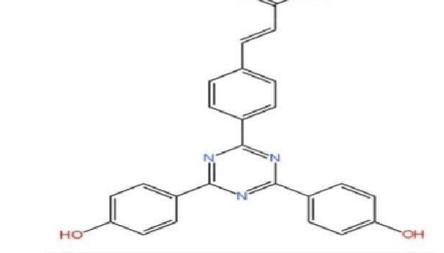
En modélisation moléculaire, le ligand est généralement une molécule organique dont la structure de départ est dessinée à l'aide de logiciels dotés d'interface graphique ou de logiciels spécialisés.

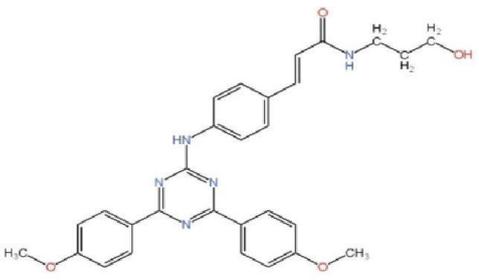
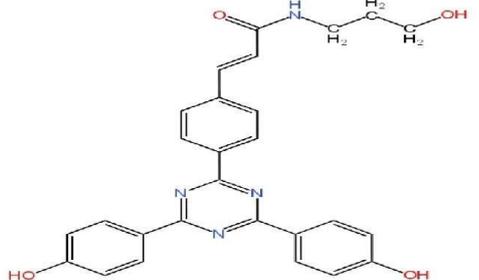
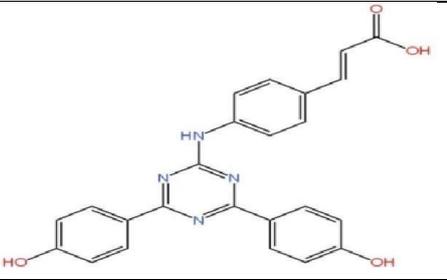
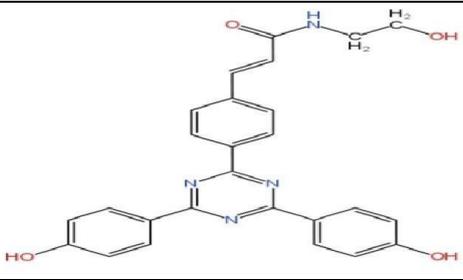
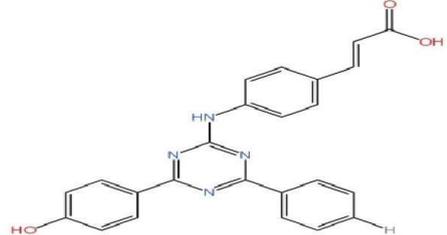
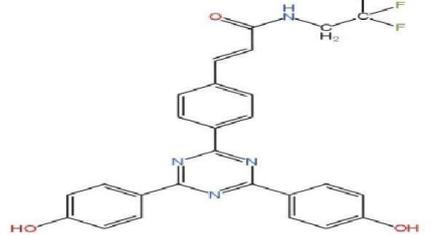
Tous les composés utilisés sont rapportés par Xiang Lu et al [8].

Elles ont été dessinées et optimisées par le logiciel HyperChem 7 en utilisant à la fois la mécanique moléculaire, champ de force MM+ et la méthode semi-empirique AM1. Les molécules ainsi obtenues sont enregistrées au format pdb ou mol 2 [7].

- Nous avons 16 composés chimiques

Tableau 2 : Structures chimiques des ligands.

	Structure		Structure
01		09	
02		10	
03		11	
04		12	
05		13	

06		14	
07		15	
08		16	

II.2. Etude des propriétés ADME :

Les propriétés ADME ont été prises en compte dans la sélection des ligands, en particulier en ce qui concerne les critères de la règle de Lipinski (règle du 5) et de la règle de Veber. Le respect de ces règles peut augmenter les chances de réussite du développement de médicaments. Nous avons calculé ces propriétés en utilisant le calcul de propriété en ligne SwissADME

II.3. Etude de docking moléculaire :

Le logiciel MOE (Molecular Operating Environment) est l'un des nombreux logiciels utilisés pour le docking moléculaire. Il est basé sur une méthode semi-flexible et est couramment utilisé pour le docking protéine-ligand, où la chaîne principale de la protéine est rigide et le ligand est flexible. En utilisant ce logiciel, nous pouvons étudier les interactions entre l'enzyme (ID : 5AK2) et les dérivés de 1,3,5-triazine pour former des complexes, et sélectionner les complexes les plus stables en fonction de certains critères, afin de mieux comprendre le mécanisme moléculaire de l'inhibition [10,11].

III. Résultats et discussions :

III.1. Evaluation des propriétés ADME :

Une méthode récente appelée Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion (ADME) a été développée pour sélectionner des ligands qui respectent différentes règles, notamment la règle de Lipinski et la règle de Veber.

Ces calculs ont été effectués en utilisant le lien suivant: <http://www.swissadme.ch/index.php> , Les valeurs obtenues figurent dans le tableau 3.

Tableau 3 : Propriétés ADME pour les composés.

	La règle de veber		La règle de lipinski				G L absorption	Nombre de violation
	NROT B < 10	TPSA <140 Å ²	N H-bond accepteur < 10	N H-bond donneur < 5	Log P (M LOGP) < 5	Masse moléculaire <500 g/mol		
01	8	106.46	7	2	2.57	454.48	Haute	0
02	7	97.23	6	2	3.15	424.45	Haute	0
03	7	97.23	6	2	3.35	458.90	Haute	0
04	7	97.23	7	2	3.25	442.44	Haute	0
05	9	106.46	10	2	2.87	508.45	Faible	1 Violation MW>500
06	12	118.49	7	3	1.98	511.57	Haute	1 Violation MW>500
07	6	128.46	7	4	2.15	426.42	Faible	0
08	6	108.23	6	3	2.94	483.52	Haute	0
09	10	140.49	7	5	1.58	483.52	Faible	0
10	10	120.26	6	4	2.36	467.52	Haute	0
11	7	94.43	7	1	2.68	439.46	Haute	0
12	11	106.46	7	2	2.08	496.56	Haute	0
13	5	116.43	7	3	2.54	411.41	Haute	0
14	9	128.46	7	4	1.96	468.50	Haute	0
15	8	128.46	7	4	1.75	454.48	Haute	0
16	8	108.23	9	3	2.58	492.45	Faible	0

Tableau 4 : Propriétés ADME pour Ligand de référence.

	La règle de veber		La règle de lipinski				G L absorption	Nombre de violation
	NROTB < 10	TPSA <140 Å ²	N H-bond accepteur < 10	N H-bond donneur < 5	Log P (M LOGP) < 5	Masse moléculaire <500 g/mol		
85Z	5	87.74	6	2	4.09	430.42	Haute	0

- Selon les résultats on observe que :
 - Tous les composés sont conformes aux règles de Lipinski selon les critères suivant :
 - ✓ Une masse moléculaire inférieure à 500 g/mol
 - ✓ Le coefficient de partition log P < cinq
 - ✓ Le nombre de liaisons hydrogènes dans l'intervalle approprié de Lipinski (HBD <5 / HBA <10)
 - Seuls quatre composés (5, 7, 9, 16) ont une faible absorption par rapport aux autres (haute)
 - Tous les composés sont en accord aux règles de Veber sauf les composés 9 et 12 qui possèdent des liaisons rotatives supérieur à 10 et le composé 6 montrer son absorption dans l'intestin est faible à cause de PSA supérieur à 140 Å².
 - Ces résultats confirment que la plupart des composés de la série étudiée présentent une bonne biodisponibilité orale

III.2. Résultats de docking moléculaire :

L'interaction entre une protéine et son inhibiteur est la première étape de la plupart des réactions biologiques. Dans notre étude, la protéine (ID : 5AK2) a été considérée comme rigide, tandis que les composés de la nouvelle série de 1,3,5-triazine ont été considérés comme flexibles.

Afin de rechercher les meilleurs sites de liaison dans la protéine, nous avons utilisé le logiciel MOE, qui définit la cavité pour nous et comprend un outil de détection de cavité enzymatique. Nous avons choisi la cavité de la figure 3 dans notre étude, car elle a le plus grand volume et contient le ligand co-cristallisé (figure 3) [11,12,13].

Les résidus de la cavité détectée par le logiciel MOE ont été résumés dans le tableau 4.

Tableau 5 : Résidus de la première cavité détectée par MOE du 5AK2

Cavité	Taille	PLB	Hyd	Côté	Résidus
1	187	3.46	83	127	1:(GLU323 PRO324 PRO325 ILE326 LEU327 MET343 LEU346 THR347 LEU349 ALA350 ASP351 GLU353 LEU354 HIS356 MET357 TRP360 TRP383 LEU384 ILE386 LEU387 MET388 GLY390 LEU391 TRP393 ARG394 PHE404 MET421 ILE424 PHE425 LEU428 PHE445 LYS449 GLY521 HIS524 LEU525 MET528 LYS531 ASN532 VAL533 VAL534 PRO535 SER536 LEU539)

Taille : le nombre de sphères alpha comprenant le site

PLB : le score de Propension pour le ligand pour les résidus de contact dans le récepteur

Hyd : le nombre d'atomes de contact hydrophobes dans le récepteur

Côté : le nombre d'atomes de contact de la chaîne latérale dans le récepteur

Selon l'étude menée par Imberty et al, les interactions dont la distance est comprise entre 2,5 Å et 3,1 Å sont classées comme étant fortes. Les interactions dont la distance se situe entre 3,1 Å et 3,55 Å sont considérées comme moyennes, tandis que les interactions dont la distance est supérieure à 3,55 Å sont considérées comme faibles [14].

L'énergies de score et l'interactions entre les dérivés de 1,3,5-triazine et les résidus du site actif de la protéine (ID : 5AK2) sont rassembler dans le tableau 6.

Tableau 6 : Scores et interactions entre les dérivés de 1,3,5-triazine sélectionnés et les résidus du site actif de la protéine (ID : 5AK2).

Ligand	IC50 (µM)	RMSD (Å)	Score (Kcal/mol)	Atome de ligand	Atome de récepteur	Résidus impliqués	Type interaction	Distance (Å)	Energies (Kcal/mol)
01	23.71	1.4023	-5.3484	6-ring 6-ring	CB CD1	LEU 346 LEU 387	pi-H pi-H	3.93 4.08	-1.0 -0.7
02	35.23	1.5941	-4.7552	6-ring	CD1	LEU 387	pi-H	3.80	-0.6
03	53.16	1.4200	-5.5948	O 31 O 31	NH1 NH1	ARG 394 ARG 394	H-acceptor ionic	3.09 3.09	-6.9 -3.9
04	49.67	1.7613	-5.9489	6-ring	CD1	LEU 387	pi-H	3.99	-0.6
05	37.08	1.9706	-4.3703	6-ring	CD1	LEU 539	Pi-H	4.13	-0.6
07	78.95	1.2055	-6.4737	O 47	SD	MET 421	H-donor	3.09	-1.3
08	39.51	1.5155	-7.1555	O 3	O	LEU 387	H-donor	3.27	-0.8
10	10.11	1.6737	-7.7185	6-ring	CD1	LEU 387	pi-H	3.94	-0.6
11	60.37	1.1666	-5.6556	O 33	CA	VAL 533	H-acceptor	3.49	-0.7
13	60.37	1.8571	-7.3920	O 31 O 31	O NH2	LEU 387 LEU 387	H-donor H-acceptor	3.21 2.80	-0.9 -0.6
14	3.15	1.3667	-7.3104	O 3 O 51	O O	LEU 387 ASN 532	H-donor H-donor	3.02 2.89	-1.6 -1.1
15	4.00	1.5326	-6.1417	O 3 O 36	SD NH2	MET 421 ARG 394	H-donor H-acceptor	3.32 2.61	-1.4 -1.2
16	3.87	1.3412	-6.7534	O 28	O	LEU 387	H-donor	3.07	-1.5

Tableau 7 : Scores et interactions entre Ligand de référence et les résidus dusite actif de la protéine (ID : 5AK2).

Ligand de référence	IC ₅₀ (μM)	RMSD (Å)	Score (Kcal/mol)	Atome de ligand	Atome de récepteur	Résidus impliqués	Type interaction	Distance (Å)	Energies (Kcal/mol)
85Z	10.69	0.8866	-7.8499	O 7 O 42	O CA	LEU 387 VAL 534	H-donor H-acceptor	3.26 3.38	-1.0 -0.7

- Selon les résultats : les scores pour tous les composés sont compris entre [-4.3703 et -7.7228] Kcal/mol. Tous les composés ont des valeurs de RMSD acceptables car elles sont <2Å
- Les composés (10, 14, 15, 16) ayant les affinités les plus élevées avec la protéine 5AK2 sont considérés actifs à cause de leurs faibles valeurs d'activité biologiques IC₅₀. Le composé 14 est le composé le plus actif parmi les composés qui ont les meilleures énergies de score.

► Le complexe formé par le composé 10 a une faible énergie de score -7.7185 Kcal/mol. Ce composé a le meilleur score de docking moléculaire par rapport aux autres. Il forme une faible interaction de type pi-H avec une distance de 3.94 Å entre 6-ring et CD1 du résidu LEU 387.

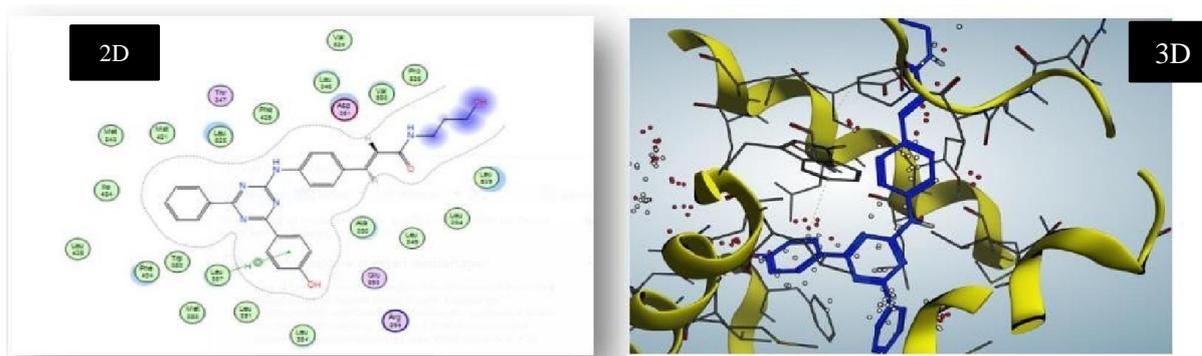


Figure 4 : Interactions entre le ligand 10 et les résidus de site actif de laprotéine (ID : 5AK2).

► Le complexe formé par le composé 13 a une énergie de Score (-7.3920 Kcal/mol). Ce composé forme deux interactions :

- Une liaison hydrogène modérée avec une distance de 3.21 Å entre O 31 de ce ligand et du résidu LEU 387.
- Une forte liaison hydrogène avec une distance de 2.80 Å entre O 31 de ce ligand et NH2 du résidu LEU 387.

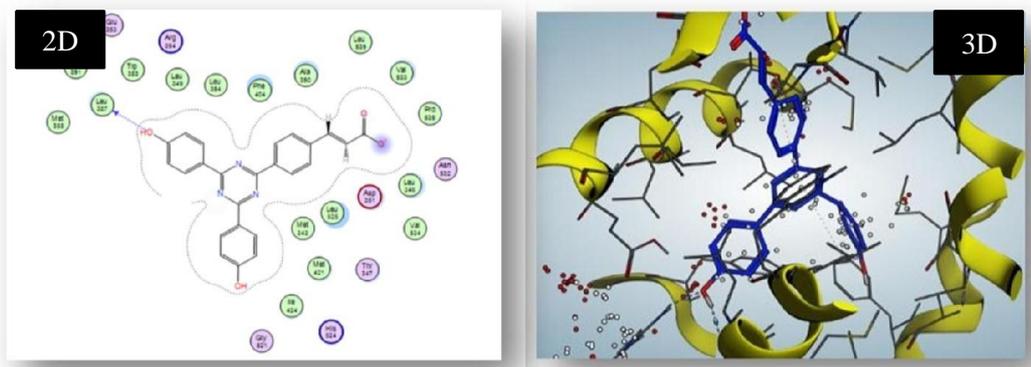


Figure 5 : Interactions entre le ligand 13 et les résidus de site actif de la protéine (ID :5AK2).

► Le complexe formé par le composé 14 a une énergie de Score (-7.3104 Kcal/mol).

C'est le composé le plus actif par rapport ligand du référence ($IC_{50}=3.15$). Il forme deux fortes liaisons hydrogène : l'une avec une distance de 3.02 Å entre O 3 de ce ligand et O du résidu LEU 387 et l'autre avec une distance de 2.89 Å.

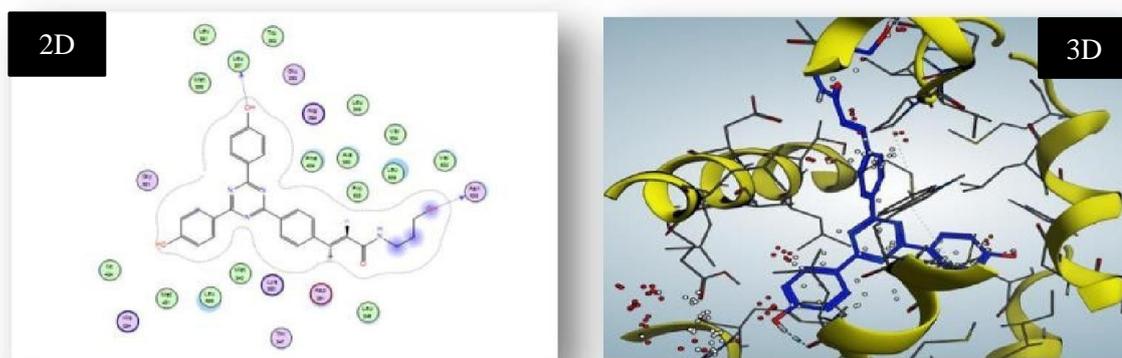


Figure 6 : Interactions entre le ligand 14 et les résidus de site actif de la protéine (ID : 5AK2).

- Le complexe formé par le composé 16 a une énergie de Score (-6.7534 Kcal/mol). Il a une valeur de IC₅₀ plus actif par rapport ligand du référence. Ce composé forme : une forte liaison hydrogène avec une distance de 3.07 Å entre O 28 de ce ligand et O du résidu LEU 387.

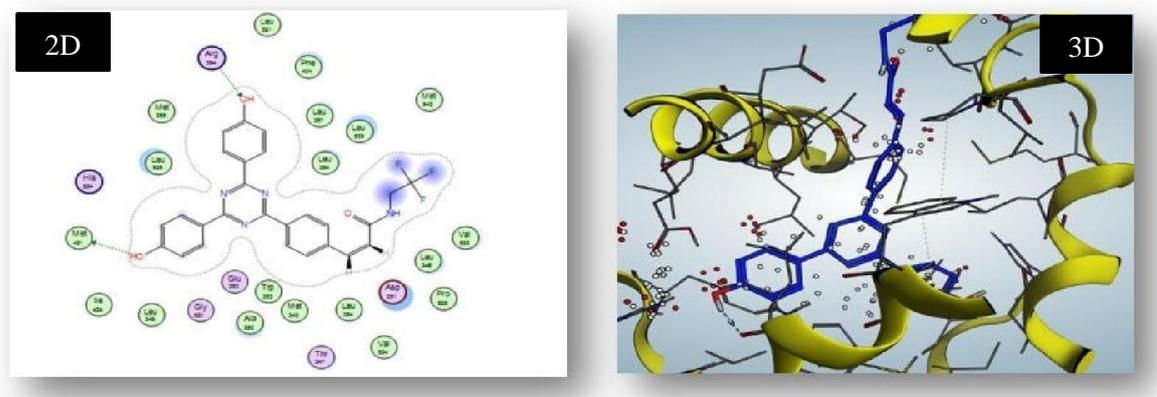


Figure 7 : Interactions entre le ligand 16 et les résidus de site actif de la protéine (ID : 5AK2).

- Le complexe formé par le composé 08 a une énergie de Score (-7.1555 Kcal/mol). Ce composé forme une seule liaison hydrogène modérée avec une distance de 3.27 Å entre O 3 de ce ligand et O du résidu LEU 387.

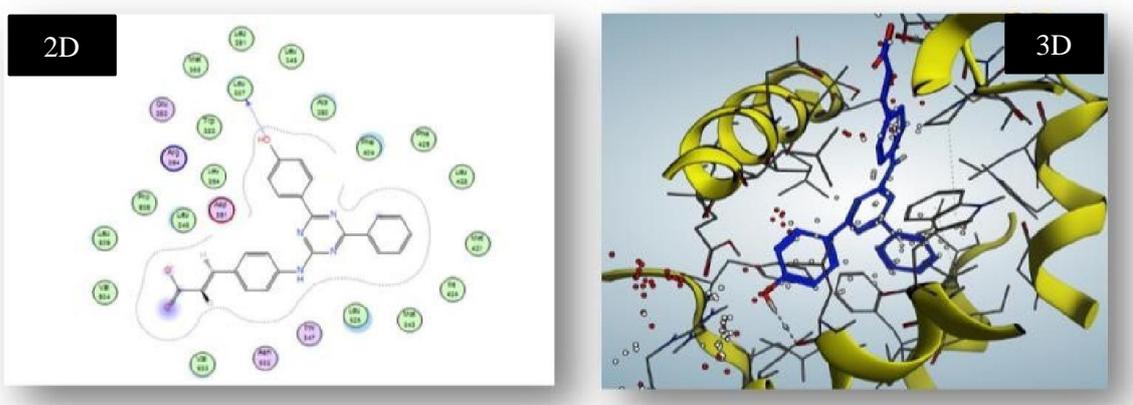


Figure 8 : Interactions entre le ligand 08 et les résidus de site actif de la protéine (ID :5AK2).

IV. Conclusion :

Les complexes ligand-récepteur ont été étudiés à l'aide du logiciel MOE pour effectuer des simulations de docking moléculaire et détecter les interactions présentes entre les molécules ligands et les récepteurs.

Dans ce travail, nous avons utilisé une approche combinant deux méthodes de modélisation moléculaire : le docking moléculaire et le calcul des propriétés ADME. Cette approche a été utilisée pour valider ces méthodes et pour mieux comprendre le mécanisme d'inhibition associé à cette maladie.

L'étude a révélé que les ligands 08, 10, 13, 14,16 sont les meilleurs complexes, ceci justifié par la présence des différents types d'interactions.

La valeur de RMSD de composé 11 est le plus proche de celle du ligand de référence.

Les quatre composés (10, 14, 15, 16) ayant les affinités les plus élevées avec la protéine

(ID : 5AK2) sont considérés actifs à cause de leurs faibles valeurs d'activité biologiques IC50 qui sont dans la gamme de 3.15 – 23.71 μ M. Le composé 14 est le composé le plus actif parmi les quatre composés qui ont les meilleures énergies de score.

► Références bibliographiques :

- [1] Dror, R. O., Green, H. F., Valant, C., Borhani, D. W., & Shaw, D. E. (2013). Molecular dynamics simulation of a G protein-coupled receptor. *Methods in molecular biology*.
- [2] Leach, A. R. (2001). *Molecular modelling: principles and applications*. Pearson education.
- [3] Van Der Spoel, D., Lindahl, E., Hess, B., Groenhof, G., Mark, A. E., & Berendsen, H. J. (2005). GROMACS: fast, flexible, and free. *Journal of computational chemistry*.
- [4] Jorgensen, W. L., & Tirado-Rives, J. (2005). Molecular modeling of organic and biomolecular systems using BOSS and MCPRO. *Journal of computational chemistry*.
- [5] Kukol, A. (2009). *Molecular modeling of proteins*. Springer Science & Business Media.
- [6] Degorce, S.L., Bailey, A., Callis, R., De Savi, C., Ducray, R., Lamont, G., Macfaul, P., Maudet, M., Martin, S., Morgentin, R., Norman, R.A., Peru, A., Pink, J.H., Ple, P.A., Roberts, B., Scott, J.S.(2015) *J Med Chem* 58: 3522
- [7] Stewart, J. J., 2007. Optimization of parameters for semi-empirical methods V: modification of NDDO approximations and application to 70 elements. *Journal of Molecular Modeling*.
- [8] Xiang Lua,b, Ali Huang,a,b, Maoxu Xiaoa,b, Liang Sunc, Jiashun Maoc, Guoshun Luo,a,b, Hua Xianga,b,(2020) A new class of 1,3,5-triazine-based selective estrogen receptor degraders (SERDs): Lead optimization, molecular docking and dynamic simulation
- [9] Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness, and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*.
- [10] MOE. Chemical Computing Group Inc., Montreal, QC, Canada. Disponible en ligne : <https://www.chemcomp.com/> (consulté le 7 mai 2023).
- [11] Molecular Operating Environment (MOE), 2013.08, chemical Computing Group Inc., 1010 Sherbrooke St, West, Suite 910., Montreal, QC, Canada, H3A2R77.

[12] Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*.

[13] Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of medicinal chemistry*.

[14] Imberty, A., Hardman, K. D., Carver, J. P., & Perez, S. (1991). Molecular modeling of protein-carbohydrate interactions. Docking of monosaccharides in the binding site of concanavalin A. *Glycobiology*.

CONCLUSION GENERALE

Un but fondamental de la chimie pharmaceutique et de la biologie consiste à comprendre les mécanismes de reconnaissance qui se produisent entre un ligand et un récepteur protéique. Le docking moléculaire est largement reconnu comme l'outil de recherche le plus utile pour les méthodes *in silico*. Il est utilisé pour étudier le mode de liaison des ligands actifs avec le récepteur afin d'obtenir des informations permettant une optimisation plus approfondie de la structure.

L'objectif principal de cette étude est d'explorer les interactions entre une nouvelle classe de molécules appartenant à la série de 1,3,5-triazine et l'enzyme (ID : 5AK2). L'objectif est d'identifier de nouveaux inhibiteurs potentiels qui pourraient servir de base pour le développement de nouveaux médicaments contre le cancer du sein.

Selon les résultats du docking moléculaire, les composés 08,10, 13, 14 et 16 se démarquent comme de potentiels inhibiteurs les plus prometteurs pour ralentir la progression de la maladie étudiée. Ces composés pourraient être envisagés comme de nouveaux médicaments potentiels dans le cadre de cette recherche.

Résumé :

Une étude de docking moléculaire a été réalisée en utilisant le logiciel MOE pour examiner et identifier les interactions entre une nouvelle classe d'inhibiteurs de 1,3,5-triazine et l'enzyme 5AK2. Les propriétés ADME ont été calculées, révélant que tous les composés de la série choisie respectent les règles de Lipinski et de Veber, à l'exception des composés 05,09, 06 et 12. Cela suggère que les autres composés ne présentent aucun problème de biodisponibilité orale.

Mots Clés : ADME, Docking Moléculaire, 5AK2, Règles de Lipinski et de Veber, MOE.

ABSTRACT:

A molecular docking study was carried out using the MOE software to examine and identify the interactions between a new class of 1,3,5-triazine inhibitors and the 5AK2 enzyme. The ADME properties have been calculated, revealing that all the compounds of the chosen series respect the Lipinski and Veber rules, with the exception of compounds 05,09, 06 and 12. This suggests that the other compounds do not present any oral bioavailability problems.

Keywords: ADME, Molecular Docking, Lipinski and Veber Rules, 5AK2. MOE.