



Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des Sciences Exactes
Département des Sciences de la matière

MÉMOIRE DE MASTER

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

Réf. : /

Présenté et soutenu par :

Bacha Fatma

Le :

Conception par modélisation moléculaire de nouvelles molécules anticancéreuses

Jury :

Mme ZEKRI Afaf	M.C.A	Université de Biskra	Présidente
Mme KHAMOULI Saida	M.C.A	Université de Biskra	Rapporteur
Mme LEHRAKI Faiza	M.A.A	Université de Biskra	Examinatrice

Année universitaire : 2024 /2025

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Dédicace

À ceux qui étaient la lumière qui éclairait mon chemin

*À ceux qui m'ont inculqué des valeurs et des principes et qui ont été mon
aide et mon soutien, à mon cher père, mon modèle et la source de ma
force.*

Ma mère aimante est la source de tendresse et de prière sincère.

*Vous avez tout mon amour et ma gratitude ; sans vous, je n'aurais pas
atteint cet accomplissement.*

À mes frères qui ne m'ont pas lésiné sur les encouragements

*À mes estimés professeurs qui m'ont inculqué l'amour de la science et de la
diligence*

Pour mes amis et collègues, vous êtes des chapitres de mon histoire.

Ce travail est le fruit d'années de fatigue.



Remerciement

*Tout d'abord, je tiens à remercier **ALLAH** le Tout-Puissant de m'avoir donné la foi et la force, d'avoir éclairé ma route et de m'avoir guidé dans le meilleur et bon chemin.*

*Mes plus sincères remerciements vont à mon encadreur. Madame **KHAMOULI Saïda** Maître de conférences à Université de Biskra.*

Pour avoir accepté de diriger mon mémoire de mastère. Je le remercie vivement pour le temps qu'il a consacré à ce mémoire.

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

*Je tiens à exprimer mes sincères remerciements et ma gratitude aux membres du comité de discussion **ZEKRI Afaf** et **LEHRAKI Faïza** d'avoir accepté la discussion de ce travail scientifique et le genre d'observations et de conseils précis.*

Vous avez toute mon appréciation et mon respect.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	I
LISTE DES TABLEAUX	III
LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS	IV
INTRODUCTION GENERALE.....	1
CHAPITRE I : GENERALITE SUR LE CANCER ET LA KINASE DEPENDANTE DES CYCLINES 2 (CDK2)	
I.1 Introduction	6
I.2 Définition du cancer	6
I.3 Types du cancer.....	7
I.4 Classification des cancers.....	7
I.5 Épidémiologie du cancer	8
I.5.1 Épidémiologie de cancer dans le monde	8
I.5.2 Épidémiologie du cancer dans l'Alger	8
I.6 Cause du cancer.....	9
I.7 Caractéristique du cancer	10
I.8 Cancérogénèse.....	11
I.8.1 Propriétés des cellules cancéreuses	11
I.8.2 Etapes de cancérogénèses.....	12
I.9 Les Symptômes	13
I.10 Facteurs de risque	14
I.11 Diagnostic du cancer	15
I.12 Traitement du cancer.....	16
I.12.1 La chirurgie	16
I.12.2 La chimiothérapie.....	16
I.12.3 La radiothérapie.....	17
I.12.4 Traitement ciblé.....	17
I.12.5 Immunothérapie	18
I.12.6 Hormonothérapie.....	18
I.13 Récepteur CDK2	18
I.13.1 Introduction	18
I.13.2 Définition de CDK2	19
I.13.3 Structure générale.....	20
I.13.4 Mécanisme d'action de CDK2.....	21
Références	22

CHAPITRE II : ASPECT THEORIQUE ET METHODOLOGIE

TABLE DES MATIÈRES

II.1 Drug Discovery	27
II.1.1 Histoire de la découverte des médicaments	27
II.1.2 Méthodes de criblage virtuel in silico	31
II.1.2.1 Criblage virtuel basé sur les ligands	32
II.1.2.2 Criblage virtuel basé sur la structure	32
II.2 Docking Moléculaire	32
II.2.1 Définition	32
II.2.2 Principe de Docking.....	33
II.2.3 Les outils du Docking moléculaire	33
II.2.4 Types de Dockings moléculaires	34
II.2.4.1 Docking rigide	34
II.2.4.2 Docking flexible.....	35
II.2.4.3 Dockings semi-flexible	35
II.2.5 Algorithmes de recherche	35
II.2.6 Scoring	36
II.2.7 Les interactions protéine-ligand.....	37
II.3 Filtrage ADME-Tox	39
II.3.1 Signification ADMET.....	40
Références	42

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

III.1 Introduction	48
III.2 Matériels Et Methodes	48
III.2.1 Matériels	49
III .2.1.1 Micro-ordinateur.....	49
III.2.1.2 Logiciels utilisés	50
III.2.2 Méthodes.....	53
III.2.2.1 Préparation de La protéine.....	53
III.2.2.2 Préparation des ligands	53
III.2.2.3 Détection des cavités	56
III.3 Résultats et discussion	57
III.3.1 Les interactions CDK2 – ligand	57
III.3.2 Filtration par ADME /TOX	64
III.3.2.1 Propriété physicochimique et Drug likeness	64
III.3.2.2 Prédiction des propriétés pharmacocinétiques.....	67
III.3.2.3 Prédiction des propriétés toxicologique.....	69
Références	73

| TABLE DES MATIÈRES

CONCLUSION GENERALE 77

RESUME

Liste des Figures

Figure I.1 : Cellule cancéreuse.....	7
Figure I.2 : Courbes de projections annuelles de l'incidence brute des cancers en Algérie 2016-2025	9
Figure I.3 : Les différentes caractéristiques d'une cellule tumorale, selon Han ahan et Weber	11
Figure I.4 : Propriétés des cellules cancéreuses.....	12
Figure I.5 : Les étapes de cancérogénèse.....	13
Figure I.6 : Mécanismes d'action de divers médicaments de chimiothérapie	17
Figure I.7 : Action des thérapies ciblées	18
Figure I.8 : CDKs et Pathologies. Au centre de la régulation de divers processus biologiques, les CDKs sont impliquées dans plusieurs types de pathologies. A ce jour, la recherche s'oriente plus particulièrement sur leur rôle dans différents cancers ainsi	19
Figure I.9 : Représentation de la kinase CDK2 seule ou en association avec Cycline A. L'association avec la Cycline A permet le changement de conformation de CDK2 par rotation l'hélice C-terminale. Cette rotation permet l'ouverture de la poche catalytique	21
Figure I.10 : Mécanisme d'action de CDK2 au niveau du cycle cellulaire	21
Figure II.1: Etapes du processus de recherche et de développement des médicaments	27
Figure II.2 : Classification des méthodes de criblage virtuel « ligand-based » et « structure- based », les plus utilisés au cours du processus R&D notamment par les chimistes	31
Figure II.3 : Représentation schématique du Docking de deux molécules.....	33
Figure II.4 : Principe général d'un programme de Docking.....	33
Figure II.5 : Les interactions électrostatiques.....	37
Figure II.6 : Les interactions de Van der Waals	38
Figure II.7 : Exemples d'une liaison hydrophobes.	38
Figure II.8 : Les liaisons hydrogène	39
Figure II.9 : principes ADME.....	40
Figure III.1 : Protocole de calcul	49
Figure III.2 : Interface de logiciel MOE.....	50
Figure III.3 : l'interface graphique du site Web de base de données PDB.....	51
Figure III.4 : Interface de logiciel ChemDraw	51
Figure III.5 : La page d'accueil du serveur SwissADME	52
Figure III.6 : Interface du serveur pkCSM	52
Figure III.7 : Représentation 3D de la protéine 2WIH	53

Figure III.8 : Structure de base de 4-thiazol-N-(pyridin-2-yl)pyrimidin-2-amine.....	54
Figure III.9 : Structure chimique de ligand de référence	54
Figure III.10 : Cavité 1 de protéine 2WIH	57
Figure III.11 : Les interaction de ligand Lref avec les résidus du site actif de la CDK2.....	59
Figure III.12 : Les interaction de ligand L3 avec les résidus du site actif de la CDK2	60
Figure III.13 : Les interaction de ligand L5 avec les résidus du site actif de la CDK2	61
Figure III.14 : Les interaction de ligand L6 avec les résidus du site actif de la CDK2	62
Figure III.15 : Les interaction de ligand L11 avec les résidus du site actif de la CDK2	62
Figure III .16 : Les interaction de ligand L17 avec les résidus du site actif de la CDK2	63
Figure III.17: Les interaction de ligand L21 avec les résidus du site actif de la CDK2	64

Liste des Tableaux

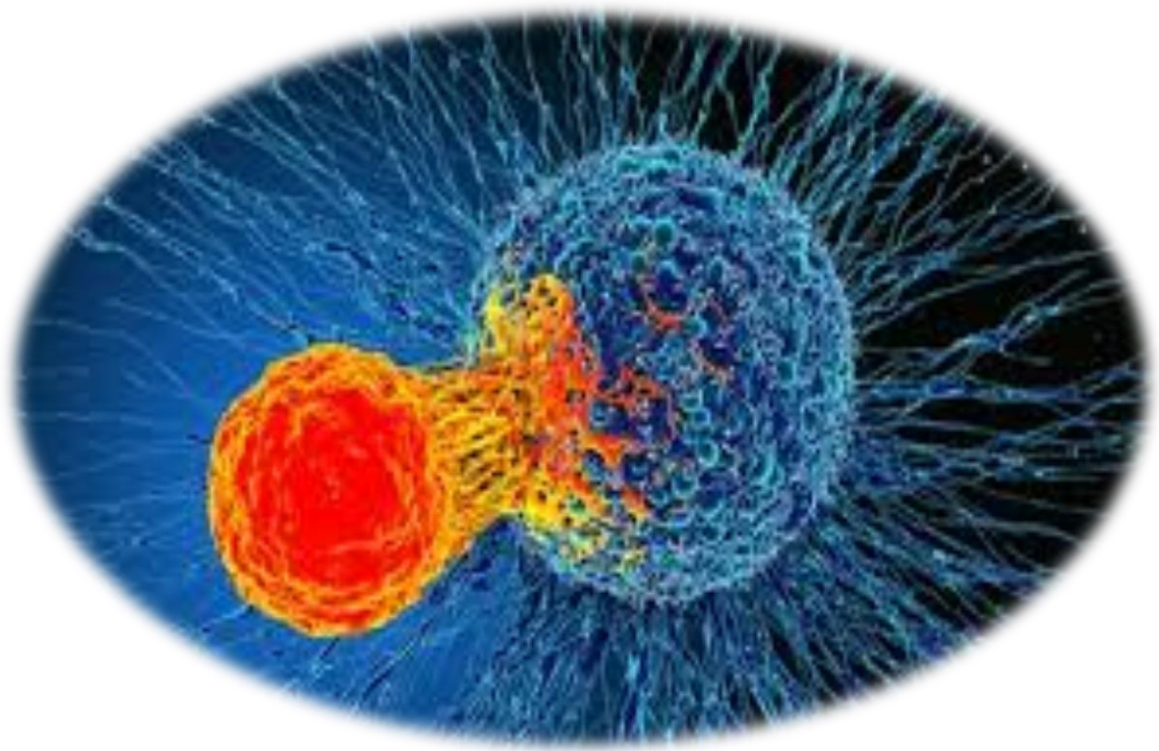
Tableau III.1 : Structure chimique des molécules étudiées.	54
Tableau III.2 : Différentes propriétés de cavité 1 détectée par MOE de CDK2.....	56
Tableau III.3: Résultats de docking moléculaire.....	57
Tableau III.4 : Le rapport des interactions entre le Lréf et les résidus du site actif de la CDK2 ...	59
Tableau III.5: Le rapport des interactions entre L3 et les résidus du site actif de la CDK2.....	59
Tableau III.6 : Le rapport des interactions entre L5 et les résidus du site actif de la CDK2.....	60
Tableau III.7: Le rapport des interactions entre L6 et les résidus du site actif de la CDK2.....	61
Tableau III.8 : Le rapport des interactions entre L11 et les résidus du site actif de la CDK2.....	62
Tableau III.9 : Le rapport des interactions entre L17 et les résidus du site actif de la CDK2.....	63
Tableau III.10 : Le rapport des interactions entre L21 et les résidus du site actif de la CDK2....	63
Tableau III.11 : Propriétés physicochimiques des ligands L3, L5, L6, L11, L17, L21et LRéf.....	65
Tableau III.12 : Drug likeness et biodisponibilité des ligands L3, L5, L11, L17, L21, et LRéf. ...	66
Tableau III.13 : Propriétés pharmacocinétique des composes L3, L5, L6, L11, L17, L21.....	68
Tableau III.14 : Résultats de la prédiction, in silico, de la toxicité.	71

Liste des principales abréviations

ΔG :	Énergie d'activation
3D :	Trois dimensions
5-ring :	Cycle a 5 chénones
6-ring :	Cycle a 6 chénones
Å :	Angstrom
ADN :	Acide désoxyribonucléique
ADMET :	Absorption Distribution Métabolisme Elimination – Toxicité.
Arg :	Arginine
Ala :	Alanine
Asp :	Acide Aspartique
BBB :	Blood-Brain barrier
Cys :	Cystéine
CDK2 :	Cycline Dependent kinase2
Glu :	Acide Glutamique
Gly :	Glycine
HBA :	Hydrogen-Bond Acceptors
HBD :	Hydrogen-Bond Donors
Lys :	Lysine
Log P :	Coefficient de Partage Eau/Octanol
Met :	Méthionine
Moe :	Molecular operating Environment
MW :	Molecular weight.
NROT :	Number of Rotatable Bonds
OMS :	L'Organisation mondiale de la santé
PDB :	Protein Data Bank
PSA :	La surface polaire (Polar Surface Area)
QSAR :	QSAR Relation quantitative structure activité
R&D :	Recherche et de développement
RMN :	Résonance magnétique nucléaire
Ser :	Sérine
Trp :	Tryptophane

Tyr :	Tyrosine
TPSA :	Topological Polar Surface Area
Val :	Valine
VDW :	Van Der Waals

Introduction générale



Le cancer représente aujourd'hui l'une des principales causes de mortalité dans le monde. Il s'agit d'un ensemble de maladies caractérisées par la prolifération incontrôlée de cellules anormales. Les données épidémiologiques mettent en évidence une forte augmentation de l'incidence et une quasi stabilité de la mortalité [1], malgré les avancées notables en matière de prévention, de diagnostic et de traitement, le cancer reste difficile à guérir dans de nombreux cas, en particulier lorsqu'il est diagnostiqué à un stade avancé.

Il est crucial de développer de nouveaux médicaments capables de réduire les effets secondaires tout en optimisant leur efficacité thérapeutique. Actuellement, de nombreux agents anticancéreux sont conçus en ciblant la kinase dépendante de la cycline 2 (CDK2). Cette enzyme appartient à la famille des kinases dépendantes de la cycline (CDK), qui jouent un rôle essentiel dans la prolifération des cellules cancéreuses. En effet, la CDK2 intervient dans la régulation de processus cellulaires complexes tels que le cycle de division cellulaire, l'apoptose, la transcription et la différenciation [2].

La conception des médicaments anticancéreux a connu une évolution significative, ce qui a abouti à la création d'une multitude de molécules. Par conséquent, les options thérapeutiques à la disposition des médecins se sont élargies, passant des traitements de base tels que la chimiothérapie cytotoxique, la chirurgie et la radiothérapie, à l'émergence de nouvelles approches comme l'hormonothérapie, l'immunothérapie et les thérapies ciblées. Malgré les avancées notables réalisées au cours des dernières décennies, la recherche en oncologie demeure un pilier essentiel du développement de nouveaux produits pharmaceutiques [3].

D'autre part, La modélisation moléculaire est un terme général qui inclut diverses techniques de graphisme moléculaire et de chimie computationnelle pour dessiner, afficher, simuler, analyser, calculer et stocker les propriétés des molécules. C'est des domaines scientifiques à la croissance la plus rapide. Cela peut aller de la construction et de la visualisation de molécules simples en trois dimensions (3D) à la réalisation de simulations informatiques complexes sur de grandes protéines et nanostructures. Modélisation moléculaire est un ensemble de technologies informatiques permettant de contrôler, de représenter et de traiter les structures et les réactions des molécules, ainsi que les propriétés qui dépendent de ces structures 3D. Mm technologies couvre de nombreuses questions, notamment la chimie computationnelle, la conception de médicaments, la biologie computationnelle, la nanotechnologie et la science des matériaux [4].

Docking moléculaire est une telle méthode de conception de médicaments basée sur la structure qui simule l'interaction moléculaire et prédit le mode de liaison et l'affinité entre les récepteurs et les ligands. Ces dernières années, cette technologie a été largement utilisée dans le domaine de la recherche sur la conception de médicaments. L'utilisation de la base de données des composés pour cribler les pharmacophores potentiels est non seulement pratique pour les chercheurs d'acheter, de synthétiser et de compléter des tests pharmacologiques de suivi, mais améliore également considérablement l'efficacité et réduit le coût de la recherche. De plus, l'émergence de la technologie d'amarrage moléculaire inverse pourrait améliorer considérablement la capacité prédictive de la cible médicamenteuse et comprendre le mécanisme moléculaire associé à la conception des médicaments [5].

Les méthodes *in silico* ont connu une application majeure dans l'étude des propriétés pharmacocinétiques d'un médicament (étapes ADME absorption, distribution, métabolisme, excrétion. Et l'étape toxicologique). Elles sont utilisées dans la phase d'évaluation préclinique, et même pour les molécules commercialisées pour l'évaluation d'une éventuelle interaction médicamenteuse ou apparition d'un effet secondaire tardif [6].

L'objectif de ce travail est de concevoir de nouvelles molécules à activité anticancéreuse en utilisant la technique de modélisation moléculaire.

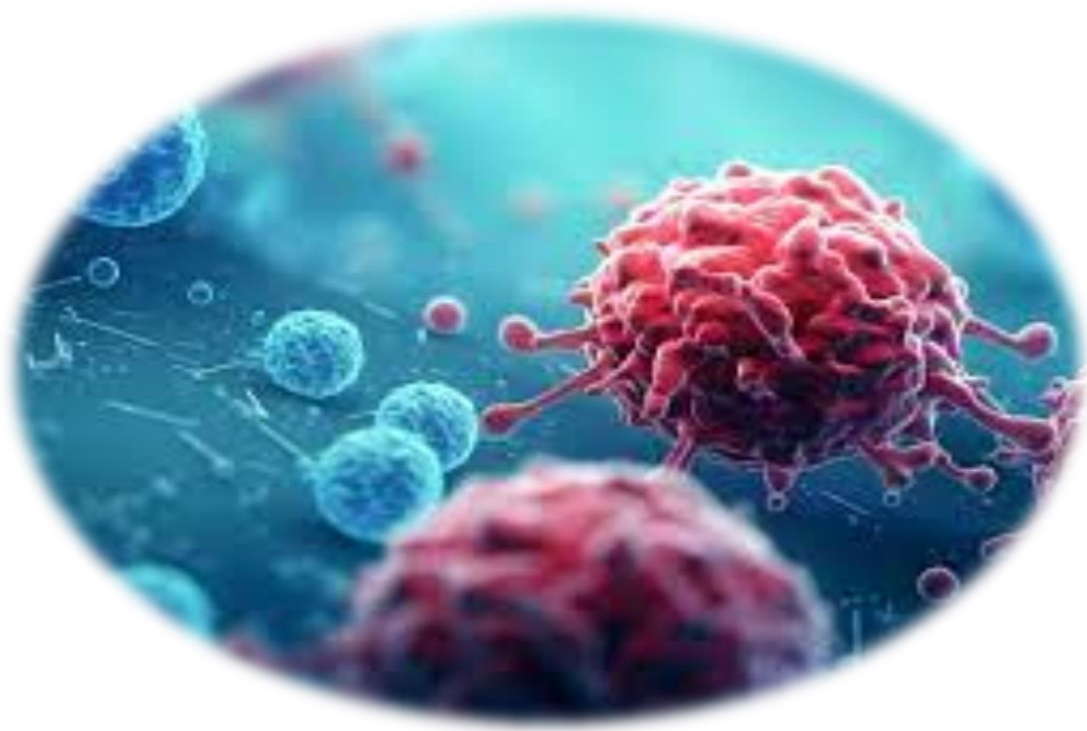
Le travail de cette thèse est présenté en trois chapitres :

- ✚ Le premier chapitre : Aperçu général sur le cancer et le récepteur CDK2.
- ✚ Le deuxième chapitre : Présentation des principales stratégies de criblage virtuel, notamment celles basées sur la structure de la cible et sur celle des ligands.
- ✚ Le troisième chapitre : Présentation des résultats obtenus et interprétation.

Référence

- [1] Siegel, R.L., Kratzer, T.B., Giaquinto, A.N., Sung, H., Jemal, A. (2025). Cancer statistics, CA: A Cancer Journal for Clinicians 75, 10–45.
- [2] Kurniawan, I., Anggraini, M. M., Aditsania, A., & Setiawan, E. B. (2023). Implementation of ensemble methods on classification of CDK2 inhibitor as anti-cancer agent. Indonesian Journal of Computing and Cybernetics Systems (IJCCS), 17(1), 11–22.
- [3] Djilali, M., & Oubyi, N. (2023). Modélisation moléculaire de potentiels inhibiteurs de VEGFR-2 et HER-2: Étude comparative bibliographique (Thèse de doctorat en pharmacie, Université Saad Dahlab - Blida 1), p. 1.
- [4] Pimentel, A. S., Guimarães, C. R., & Miller, Y. (2013). Modélisation moléculaire : avancées et applications. Journal of Chemistry, 1–2.
- [5] Fan, J., Fu, A., & Zhang, L. (2019). Progrès dans l'arrimage moléculaire. Biologie Quantitative, 7, 83–89.
- [6] Chrysanthi, P. (2021, 11 juin). Les méthodes in silico dans la recherche pharmaceutique. Exemple d'application pour l'étude pharmacocinétique post-autorisation de mise sur le marché des β -bloquants utilisés pour le traitement du glaucome (Thèse d'exercice, Université de Limoges, p.13.

Chapitre I : Généralité sur le cancer et la Kinase dépendante des cyclines 2 (CDK2)



I.1 Introduction

Le cancer est un terme générique appliqué à un grand groupe de maladies pouvant toucher une partie quelconque de l'organisme. Les autres termes employés sont ceux de tumeurs malignes et de néoplasmes. Près de 200 types de cancer différents existent. Cependant, ils résultent tous d'un processus biologique commun de croissance incontrôlée de cellules anormales [1].

Par conséquent, la croissance inhabituelle des cellules anormales suivie par leur migration vers d'autres organes entraîne les envahissements des parties voisines de l'organisme. On parle alors de métastases. La présence de métastases étendues est la principale cause de décès par cancer [2].

I.2 Définition du cancer

- **Selon l'OMS**

« Cancer » est un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une de ses caractéristiques est la prolifération rapide de cellules anormales qui peuvent essaimer dans d'autres organes, formant ce qu'on appelle des métastases [3-6].

- **Selon Larousse médicale**

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.

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 [7].

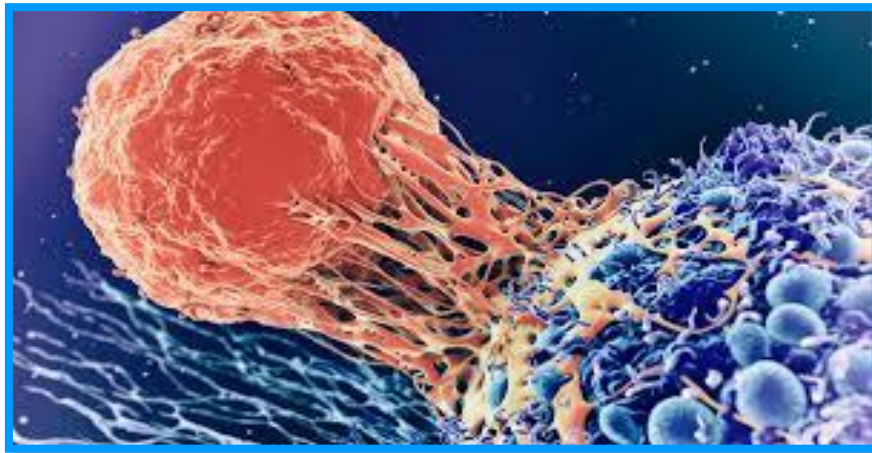


Figure I .1 : Cellule cancéreuse

1.3 Types du cancer

Nous pouvons distinguer dans la première catégorie les types de cancers nommés comme suit :

Les cancers hématopoïétiques : qui touchent les cellules sanguines.

Les sarcomes : qui évoluent dans les tissus conjonctifs (les os).

Les carcinomes : qui prolifèrent dans l'épithélium (surface composée de cellules uniquement) [8].

1.4 Classification des cancers

Trois types de cancer sont distingués : les tumeurs, la leucémie et les hémato sarcomes.

1.4.1 Tumeurs solides

Elles touchent les organes comme : les poumons, le foie, le sein, la thyroïde, la prostate.... Sont des tumeurs malignes. La maladie bien que locale peut se généraliser par passage dans le sang ou dans les vaisseaux lymphatiques.

1.4.2 Leucémies

Elles se traduisent par un envahissement uniforme des cellules cancéreuses du sang et de tous les organes hématopoïétiques. Ces leucémies peuvent secondairement évoluer en tumeurs malignes. Les ganglions lymphatiques, dans leur rôle de filtre de certaines particules comme les cellules cancéreuses, peuvent donner naissance à des cancers à partir de leurs propres Cellules.

1.4.3 Hémato sarcomes

Tumeur maligne développée aux dépens des cellules lymphoïdes ou réticulaires, bien localisée et circonscrite à son début, mais évoluant plus ou moins rapidement vers la dissémination [9].

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

- ❖ Le cancer du poumon.
- ❖ Le cancer du sein.
- ❖ Le cancer du côlon.
- ❖ Le cancer du foie.
- ❖ Le cancer du pancréas.
- ❖ Le cancer du sang ou leucémie.
- ❖ Le cancer de la moelle osseuse ou myélome multiple.
- ❖ Le cancer des vaisseaux sanguins ou sarcome de Kaposi.

Lymphomes maladie de Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens [3,6,10].

1.5 Épidémiologie du cancer

1.5.1 Épidémiologie de cancer dans le monde

En 2022, les statistiques révèlent qu'il y a eu 20 millions de nouveaux cas de cancer et 9,7 millions de décès liés à cette maladie. Environ 53,5 millions de personnes survivent encore cinq ans après avoir été diagnostiquées. Environ une personne sur cinq est affectée par le cancer au cours de sa vie, et environ un homme sur neuf et une femme sur douze en décèdent. Seulement 39 % des pays ayant participé à l'enquête mondiale de l'OMS sur la couverture sanitaire universelle et le cancer incluent les services de prise en charge du cancer dans leurs offres de soins de santé financés pour tous les citoyens (connus sous le nom de " paquets de services de santé"). De plus, seulement 28 % de ces pays assurent une telle couverture pour les soins palliatifs, y compris le soulagement de la douleur, sans se limiter au cancer [11].

1.5.2 Épidémiologie du cancer dans l'Alger

Depuis 2014, la création des registres des cancers des wilayas regroupés en 3 réseaux régionaux, a permis d'améliorer la qualité et l'exhaustivité des données sur les cancers en Algérie. À partir de 2015, les premiers indices nationaux de cancer ont été produits. En 2017, dernière année de records publiés, 43 920 nouveaux cas de cancer ont été enregistrés dans

toute l'Algérie, 57,5% d'entre eux sont survenus chez des femmes et 42,5% chez des hommes. Le taux brut moyen national d'incidence du cancer était de 112,2 nouveaux cas pour 100 000 habitants. Il était beaucoup plus élevé chez les femmes (131,7 nouveaux cas pour 100 000) que chez les hommes (93,7 nouveaux cas pour 100 000). Le cancer du sein féminin est de loin le plus fréquent de tous les cancers dans toutes les wilayas. Avec 9 362 nouveaux cas et un taux brut moyen de 49,3 nouveaux cas pour 100 000 femmes, il est en situation quasi épidémique. Avec 4934 nouveaux cas, le cancer colorectal est le 1er cancer masculin et le 2e cancer féminin. Il croît rapidement : + 3,7% par an. Enfin, le cancer de la prostate, troisième cancer masculin, progresse en lien avec l'amélioration de l'espérance de vie moyenne. L'augmentation significative et rapide de l'incidence des cancers en Algérie depuis le début des années 2000 nécessite la mise en place de programmes nationaux de dépistage, notamment contre les cancers du sein et colorectal.

Les données obtenues par les registres de wilayas permettent de tracer pour la première fois, les grandes tendances de la décennie à venir. Partant d'un taux et 2025, montrent un nombre de nouveaux cas attendus de 48.527 en 2020 et de 59.497 en 2025 si l'exposition au risque reste inchangée [12].

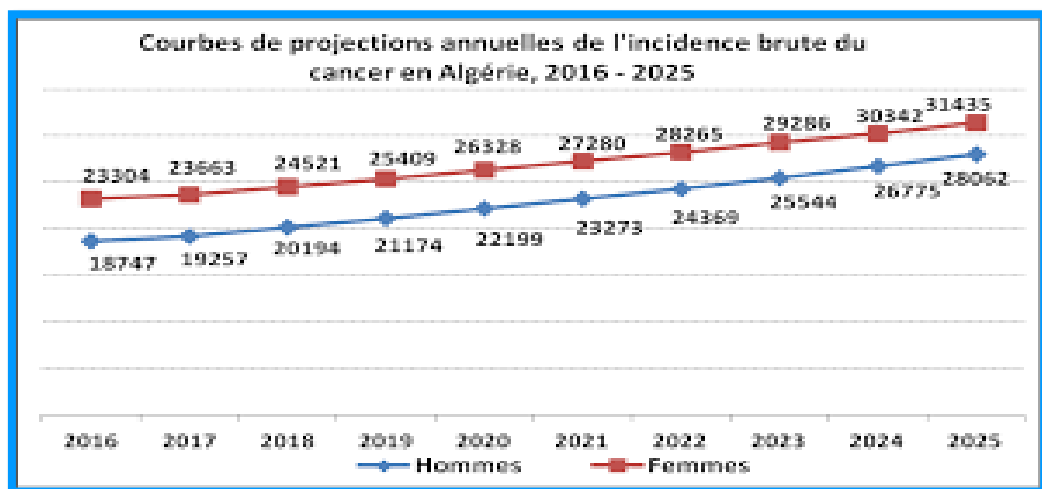


Figure I.2 : Courbes de projections annuelles de l'incidence brute des cancers en Algérie 2016-2025

I.6 Cause du cancer

Principalement avec le vieillissement de la population et l'industrialisation, l'incidence du cancer a fortement augmenté [13]. Malgré l'amélioration des techniques de diagnostic et des traitements, le cancer reste une importante cause de décès à travers le monde. C'est la première cause de décès avant même les maladies du cœur [14].

Les cancers sont causés par l'exposition à des virus, à des substances naturelles ou chimiques, à des rayonnements. Cela a pour effet d'induire des mutations ou des expressions inappropriées de divers gènes appelés oncogènes, impliqués dans la prolifération des cellules (→ division cellulaire), dans leur différenciation et dans la régulation de ces phénomènes.

Les oncogènes sont normalement sous le contrôle de gènes inhibiteurs, les antioncogènes, qui peuvent être perdus ou subir eux-mêmes une mutation sous l'action des agents différents et multiples, leur fonction s'en trouvant réduite. Mais ces antioncogènes peuvent manquer de façon héréditaire, ce qui explique en partie l'existence de prédispositions familiales à certains cancers. Ces formes à prédisposition familiale représentent 5% de la totalité des cancers [15].

1.7 Caractéristique du cancer

Les caractéristiques des cellules tumorales ont été finement définies en 2000 puis 2011 par Hanahan et Weinberg. Lorsqu'une cellule normale subit une transformation, elle acquiert de nouvelles caractéristiques, notamment :

- **Maintien des signaux de prolifération** : la cellule transformée maintient la capacité de se diviser de manière incontrôlée, conduisant à une prolifération excessive.
- **Résistance aux suppresseurs de croissance** : les mécanismes de régulation de la croissance cellulaire sont contournés, ce qui permet à la cellule transformée de continuer à se diviser malgré les signaux inhibiteurs [16].
- **Échappement au système immunitaire** : la cellule transformée peut échapper à la reconnaissance et à la destruction par le système immunitaire, lui permettant de se développer sans être détectée.
- **Réplication illimitée** : contrairement aux cellules normales qui ont une limite de réplication, les cellules transformées ont la capacité de se reproduire indéfiniment [17].
- **Promotion de l'inflammation** : la cellule transformée peut stimuler une réponse inflammatoire chronique, favorisant ainsi la croissance tumorale.
- **Capacité d'invasion et de métastase** : les cellules transformées ont la capacité d'envahir les tissus environnants et de se propager à d'autres parties du corps, formant des métastases.
- **Induction de l'angiogenèse** : les cellules transformées peuvent stimuler la formation de nouveaux vaisseaux sanguins pour assurer un apport en nutriments et en oxygène à la tumeur en croissance [18].

- Stabilité génétique et mutations : des altérations génétiques se produisent dans les cellules transformées, entraînant une instabilité génétique et favorisant l'accumulation de nouvelles mutations.
- Résistance à la mort cellulaire : les mécanismes de mort cellulaire programmée sont perturbés Dans les cellules transformées, leur permettant de survivre plus longtemps que les cellules normales.
- Dérégulation du métabolisme cellulaire : les cellules transformées peuvent modifier leur métabolisme pour répondre aux besoins de croissance et de survie tumorales. Ces caractéristiques, définies par Hanahan et Weinberg, sont essentielles pour la progression et le développement du cancer [19].

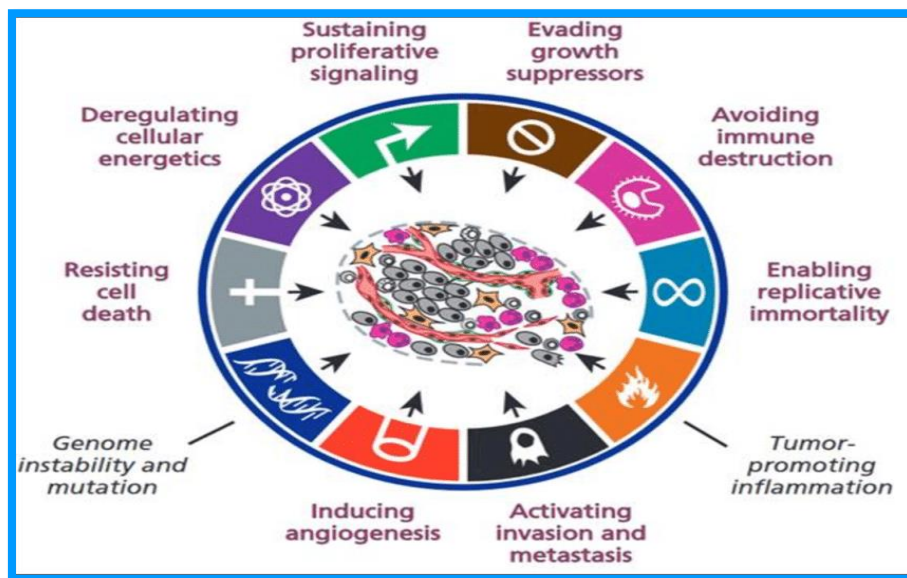


Figure I. 3 : Les différentes caractéristiques d'une cellule tumorale, selon Hanahan et Weber

I.8 Cancérogénèse

C'est un ensemble d'événements qui conduisent à la transformation d'un tissu physiologique (normal) en tissu cancéreux ainsi qu'une accumulation d'altérations génétiques et une acquisition progressive des propriétés des cellules cancéreuses.

I.8.1 Propriétés des cellules cancéreuses

- Insensibilité aux signaux extérieurs : perte de l'inhibition du contact.
- Formation anormale de vaisseaux : néo angiogenèse.
- Échappement aux défenses immunitaires.
- Potentiel de prolifération illimité « immortalisation ».
- Échappement à la mort cellulaire programmée.

- Prolifération incontrôlée : processus autocrine.
- Invasion des tissus et création de métastases [20].

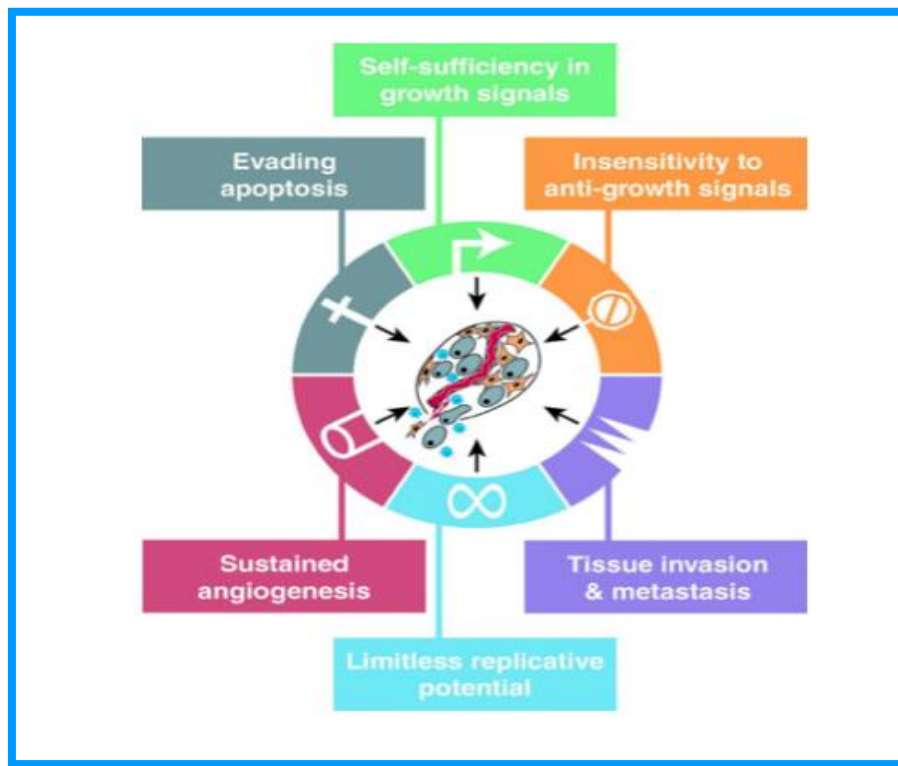


Figure I.4 : Propriétés des cellules cancéreuses

I.8.2 Etapes de cancérogénèses

Différentes étapes ont été identifiées dans le développement d'un cancer : l'initiation, la promotion et la progression. En effet, plusieurs événements sont nécessaires au développement du cancer allant de la simple mutation à la dissémination métastatique dans tout l'organisme (**Figure I.5**).

I.8.2.1 Initiation

C'est la première phase (état précancéreux). L'action de substances cancérogènes entraîne une mutation de gène et donc des lésions majeures au niveau de l'ADN. Il en résulte une transformation cellulaire. L'initiation comprend deux éléments principaux : l'immortalisation (les cellules deviennent incapables d'initier leur propre mort) et la perte d'homéostasie (ne répondent plus aux signaux extérieurs qui déclenchent la mort cellulaire) [21].

I.8.2.2 Promotion

Dans un second temps, la cellule transformée se développe et prolifère en formant un groupe de cellules transformées identiques grâce à des facteurs de prolifération ou « promoteurs ». Cette étape correspond à la croissance tumorale [22].

I.8.2.3 Progression

La cellule obtient les caractéristiques d'une cellule cancéreuse : elle se multiplie de façon anarchique, en perdant en partie son identité liée au tissu auquel elle appartenait. Les cellules ne régulent plus leur cycle cellulaire et ne répondent plus aux signes de mort cellulaire. Ces cellules cancéreuses nouvellement formées créent une population poly clonale, à l'origine des lésions précancéreuses [21].

I.8.2.4 Dissémination métastatique

Les cellules cancéreuses deviennent capables d'infiltrer les tissus sains voisins et de migrer dans l'organisme pour donner des métastases. La croissance tumorale augmente et la membrane basale se rompt. Le cancer devient alors invasif [22].

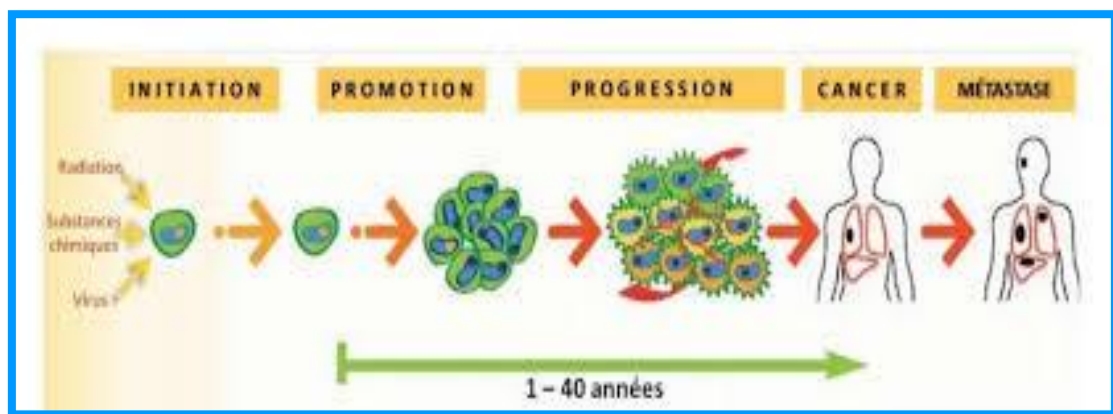


Figure I.5 : Les étapes de cancérogénèse

I.9 Les Symptômes

Le cancer peut provoquer de nombreux symptômes différents, certains plus subtiles que d'autres. Certains symptômes apparaissent précocement au cours du développement d'un cancer [23] :

I.9.1 Anxiété et dépression

Comme nous le savons tous, la détresse psychologique est une conséquence. Le cancer survient souvent. Plusieurs études ont été menées pour évaluer la prévalence des symptômes de dépression et d'anxiété chez les patients cancéreux. Déprimé, perte d'intérêt pour les activités de divertissement, le sentiment d'intériorité et le sentiment de difficulté à se

concentrer sont Les symptômes se retrouvent chez les patients souffrant de dépression. Problème en ce qui concerne l'anxiété, il se réfère surtout à l'inquiétude, à l'excitation, Irritabilité et tension musculaire [24].

I.9.2 Insomnie

L'insomnie compte également parmi les problèmes les plus fréquemment rapportés par les personnes atteintes de cancer [25]. L'insomnie peut référer à des difficultés à s'endormir lors du coucher, à rester endormi pendant la nuit ou à se réveiller trop tôt le matin sans retrouver sommeil. Elle peut également se manifester sous forme de plaintes d'un sommeil non réparateur et peut être accompagnée d'une altération du fonctionnement (ex., fatigue, perturbations de l'humeur, performance diminuée) ou d'une détresse marquée. Bien que l'insomnie puisse survenir de façon indépendante (insomnie primaire), elle peut également se développer au cours d'un autre trouble du sommeil (ex., apnée) ou d'un trouble psychopathologique (ex., dépression, anxiété) ou être liée aux effets physiques d'une substance (ex., caféine) ou d'une affection médicale (ex., cancer). Ces situations réfèrent alors à de l'insomnie Comorbide [26,27].

I.9.3 Fatigue

Est très fréquente chez les personnes atteintes d'un cancer avancé. Elles se fatiguent souvent très vite et ont moins d'énergie. Elles peuvent être somnolentes et moins alertes et actives [28].

I.9.4 Douleur

La douleur est un phénomène multidimensionnel, notamment : Physique (par ex. Emplacement, fréquence, gravité), psychologique (par ex. Dépression ou anxiété liée à la douleur), cognition (par ex. Douleur, croyances liées à sa prise en charge) et socialisation [29]. La littérature Brabant, Park et Katz (2010) a souligné que la douleur associée au cancer symptômes douloureux souvent sous diagnostiqués et mal gérés principaux facteurs de risque d'idées et de comportements suicidaires patient atteint de cancer [30].

I.10 Facteurs de risque

L'étiologie des cancers est multifactorielle et complexe. Malgré tout, à ce jour, de nombreux facteurs de risque de cancer ont été identifiés [31]. Selon (CIRC), On site quatre facteurs principaux qui sont : l'essor démographique, le vieillissement de la population, l'environnement et le mode de vie.

Il existe tout d'abord des facteurs de risque dits « internes », liés à l'âge ou l'histoire familiale. En vieillissant, le risque de développer un cancer devient plus important.

Différents facteurs génétiques liés au fait de porter une mutation sur un ou plusieurs gènes peuvent également jouer un rôle dans le risque de développer un cancer [32].

Il existe ensuite des facteurs dits « externes ». Les virus, les bactéries et les parasites : Les infections chroniques peuvent causer un cancer à long terme en provoquant une inflammation persistante. Cette inflammation entraîne la production de radicaux libres qui peuvent endommager l'ADN de manière durable, augmentant ainsi le risque de cancer.

- Les radiations : peuvent endommager l'ADN en provoquant des mutations, notamment dans le cas du cancer de la peau causée par les rayons ultraviolets UV.

- Le mode de vie : Certains modes de vie, comme le stress, le tabagisme, la consommation d'alcool et l'exposition excessive au soleil, peuvent générer des radicaux libres qui endommagent l'ADN et favorisent le développement du cancer.

- L'alimentation : Une alimentation riche en sucre et en mauvaises graisses, présentes dans de nombreux produits, perturbe les habitudes alimentaires et favorise le développement du cancer [33].

I.11 Diagnostic du cancer

Il faut noter que les tests biologiques et les constatations cliniques n'apportent de renseignement qu'au stade avancé du cancer. Par ce qu'il n'existe pas de tests biologiques hormis certains dosages sanguins permettant d'affirmer qu'un individu est atteint de cancer. Seuls les examens radiologiques et encore plus, les examens histologiques et cytologiques, sont capables de diagnostiquer un cancer avec une haute probabilité en permettant de détecter très tôt des cancers au début ou des métastases totalement invisibles autrement [34].

✓ Biopsie

La biopsie demeure le seul moyen de diagnostiquer avec certitude un cancer et de le classer (adénocarcinome, par exemple). Cet examen consiste à prélever une portion de la tumeur ou d'une métastase. Les moyens techniques modernes permettent de réduire considérablement les interventions chirurgicales liées à ce type d'examen. En effet, il est souvent possible d'accéder à la tumeur grâce à une aiguille fine et flexible pour effectuer le prélèvement. L'aiguille est guidée par la palpation ou par un système d'imagerie médicale. Le fragment de tissu ainsi prélevé est ensuite soumis à divers examens cytologiques pour déterminer la nature et la malignité de la tumeur [35].

I.12 Traitement du cancer

Il existe plusieurs méthodes pour traiter le cancer, et leur choix dépend de divers facteurs, notamment du type de cancer et de son stade.

I.12.1 La chirurgie

La chirurgie fut le premier traitement utilisé pour les patients atteints d'un cancer. Le médecin Romain Celsus a écrit : « après l'excision, même lorsqu'une cicatrice est formée, la maladie est réapparue ». Les chirurgies effectuées avant le 19^e siècle étaient primitives en plus de présenter fréquemment plusieurs complications comme des infections et des pertes de sang importantes. C'est à partir du 19^e siècle que des avancées majeures ont été réalisées. Le début de l'anesthésie en 1846 a créé une avancée spectaculaire en chirurgie, au point que le siècle suivant fut appelé « le siècle du chirurgien ». Trois chirurgiens se sont démarqués pour leurs contributions à la chirurgie des patients atteints du cancer : W. Sampson Handley en Angleterre, Theodor Bilroth en Allemagne et W. Stewart Halsted aux États-Unis. L'expertise technique des chirurgiens acquise lors du 20^e siècle a permis de minimiser la quantité de tissus sains enlevés durant les opérations. Par exemple, des tumeurs osseuses des bras et des jambes ne nécessitaient plus d'amputation dans la majorité des cas. Aujourd'hui, les technologies comme la fibre optique et la miniaturisation des caméras permettent de limiter les chirurgies très invasives. Les chirurgies servent aussi à prévenir et diagnostiquer les cancers, par exemple en effectuant des biopsies incisionnelles (retrait d'une fraction d'une masse ou d'une section anormale) ou excisionnelles (retrait de l'entièreté d'une masse ou d'une section anormale). Dans certains cas de cancers avec une tumeur localisée et avancée, l'ablation partielle de la tumeur est de mise pour améliorer les probabilités de réussite des traitements subséquents comme la radiothérapie chimiothérapie. Finalement, la chirurgie peut servir de traitement palliatif pour regagner une fonctionnalité perdue ou diminuer la douleur afin d'améliorer la qualité de vie du patient [36].

I.12.2 La chimiothérapie

Les médicaments sont administrés par perfusion ou voie orale pour agir sur la division cellulaire. En traitement systémique, il agit sur toutes les cellules cancéreuses quelle que soit leur localisation. Elle est proposée en fonction du stade du cancer au moment du diagnostic, des facteurs de risque et de récurrence, etc. Dans les cancers infiltrants et avant une chirurgie, elle sert à réduire la taille de la tumeur. Si celle-ci est inflammatoire, la chimiothérapie est "adjuvante" : pour stabiliser l'évolution du cancer et améliorer la QdV [37].

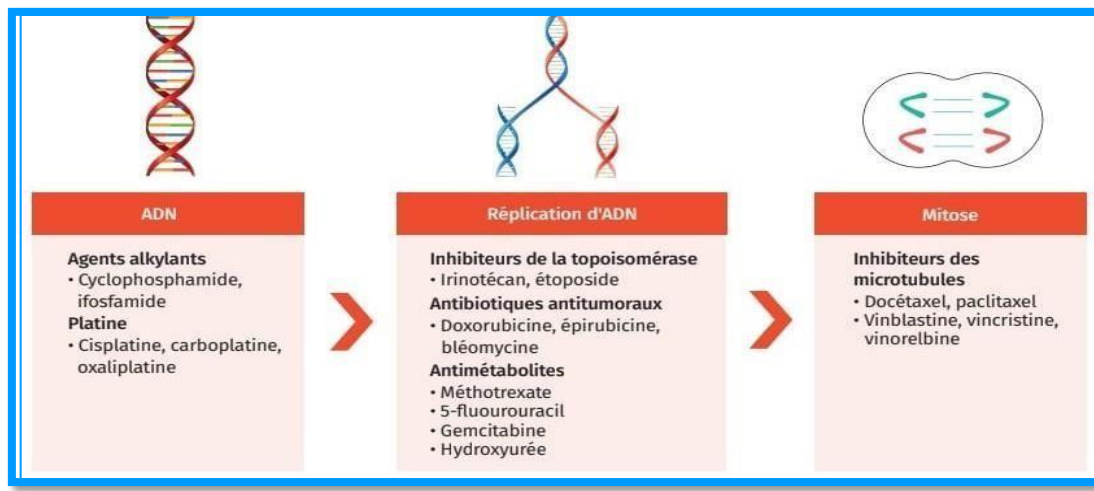


Figure I.6: Mécanismes d'action de divers médicaments de chimiothérapie

I.12.3 La radiothérapie

Présente de nombreux avantages, notamment le caractère non invasif et la haute tolérance. Elle agit par différents mécanismes, comme son puissant effet antitumoral, qui s'avère particulièrement efficace lorsque la tumeur est radiosensible. Il réduit également la résorption osseuse et le risque de fractures en inhibant l'activité des ostéoclastes et en stimulant les ostéoblastes. De plus, la radiothérapie prévient les fractures vertébrales, améliore la réossification et améliore la mobilité. Les patients ressentent également des effets analgésiques rapides en quelques jours de traitement.

Il existe trois types de radiothérapie :

- ✓ La radiothérapie externe classique est une méthode couramment utilisée aussi bien Pour les lésions vertébrales qu'extra-vertébrales.
- ✓ La radiothérapie stéréotaxique génère une dose élevée de rayonnement visant une Cible spécifique, ce qui entraîne une suppression rapide de la douleur et un meilleur Contrôle local.
- ✓ La radiothérapie métabolique qui utilise des radionucléides ; elle aide à soulager la Douleur tout en offrant un contrôle tumoral et une survie plus longue ; Généralement Réservée aux patients atteints d'un cancer de la prostate [38].

I.12.4 Traitement ciblé

Cette technique consiste à utiliser des médicaments qui s'attaquent aux cellules tumorales en perturbant sélectivement certaines étapes de leur fonctionnement. Par exemple,

ils peuvent inhiber certaines transmissions de signaux qui les encouragent à se développer. Cependant, ils fonctionnent uniquement si les cellules cancéreuses sont porteuses de cibles spécifiques, comme des anomalies au niveau de certains gènes, pour qu'elles puissent être ciblées par un médicament particulier. Il convient donc de réaliser au préalable ce que l'on appelle un profil tumoral afin de déterminer si les cibles spécifiques sont présentes ou non au sein des cellules concernées [39].

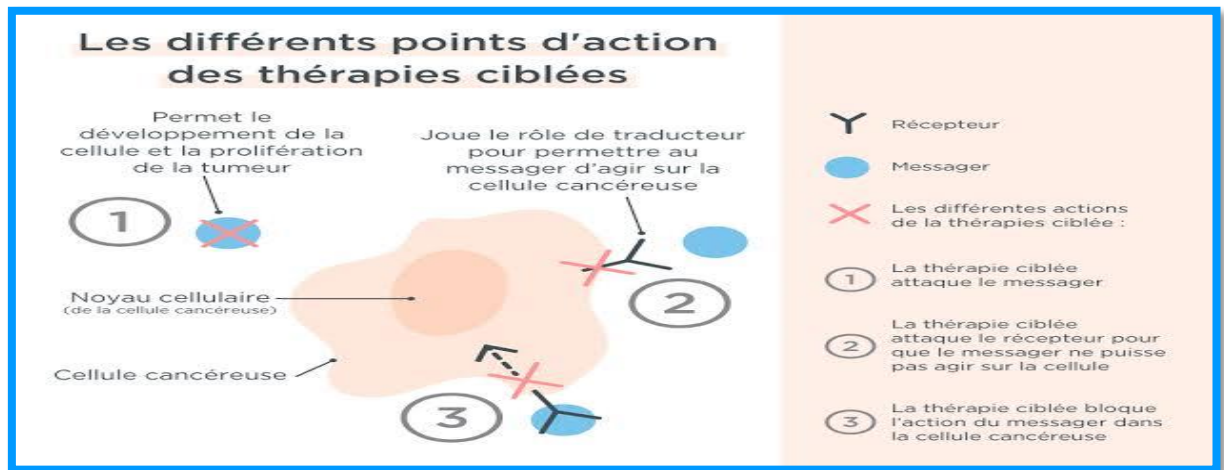


Figure I.7 : Action des thérapies ciblées

I.12.5 Immunothérapie

Utilisés en cancérologie, les traitements par immunothérapie n'agissent pas directement sur les cellules malignes. Ils ciblent au contraire le système immunitaire dans son ensemble. Objectif le stimuler pour renforcer les défenses du malade contre les cellules cancéreuses [40].

I.12.6 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 [41].

I.13 Récepteur CDK2

I.13.1 Introduction

Les kinases sont des enzymes capables de catalyser la fixation d'un groupement phosphate sur leur(s) substrat(s). On distingue les lipide kinases des protéine kinases en fonction du substrat qu'elles phosphorylent. Parmi la protéine kinases, il existe différentes

classes qui sont différenciées par la nature des résidus qu'elles peuvent phosphoryler : les sérine/thréonine kinases sont, avec la tyrosine kinases, les plus répandues. Chez l'Homme, on estime le nombre de kinase à environ 518 protéines, parmi lesquelles on retrouve la famille des CDKs (pour Cycline dépendant kinases ou kinases dépendantes des cyclines). Ces dernières sont très largement étudiées pour leur rôle dans la régulation du cycle cellulaire. Elles appartiennent à la famille des sérine/thréonine kinases le transfert du groupement phosphate se fait sur les chaînes latérales de certains résidus sérine et thréonine des protéines par réaction d'estérification sur leur fonction alcool. Bien que le séquençage du génome ait permis d'estimer l'existence d'une vingtaine de CDKs chez l'Homme, seule la multitude des processus biologiques dans lesquels les CDKs sont essentielles explique pourquoi leur régulation est nécessaire au maintien de l'intégrité de la cellule (et par extension, de l'organisme). Il apparaît alors logique qu'un mauvais fonctionnement ou une mauvaise régulation de leurs activités peut entraîner diverses pathologies (voir figure 9). En effet, dans certaines maladies, des anomalies du fonctionnement des CDKs ont été constatées, ces anomalies étant des causes et/ou des conséquences des symptômes relevés. Quelques exemples de ces maladies liées aux CDKs sont ici présentés de manière non-exhaustives onze d'entre elles (numérotées de 1 à 11) ont été répertoriées pendant très longtemps [42].

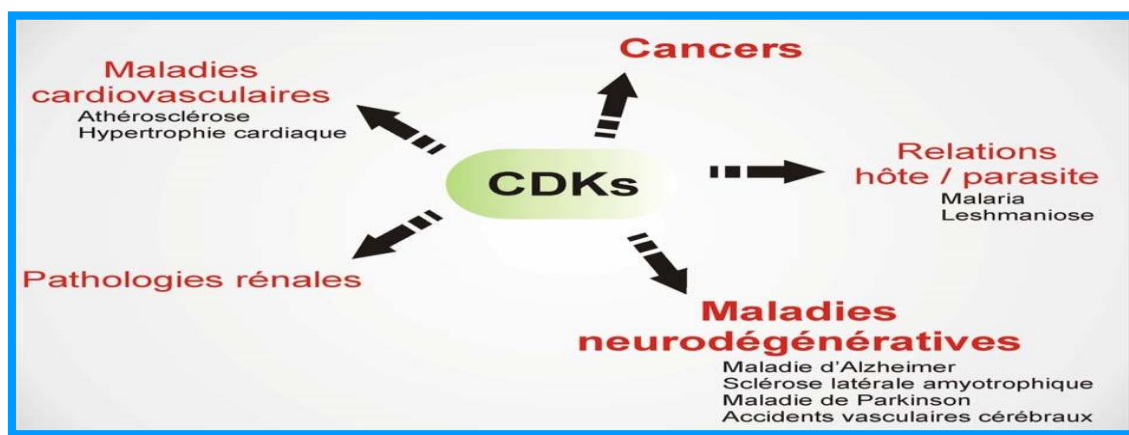


Figure I.8: CDKs et Pathologies. Au centre de la régulation de divers processus biologiques, les CDKs sont impliquées dans plusieurs types de pathologies. A ce jour, la recherche s'oriente plus particulièrement sur leur rôle dans différents cancers ainsi

I.13.2 Définition de CDK2

La kinase dépendante des cyclines 2(CDK2) est surtout connue pour le rôle clé qu'elle joue lors de la progression du cycle cellulaire. Ce membre de la famille des kinases

dépendantes de la cycline (CDK) est impliqué dans la synthèse de l'ADN, la transition de phase G1/S et la modulation de la croissance G2. Alors que la forme monomère de CDK2 est inactive, la kinase devient active, comme de nombreuses autres CDK, lorsqu'elle forme un complexe hétérodimérique fonctionnel avec l'un de ses deux partenaires régulateurs Cyclines A et E. CDK2 module une variété de voies de signalisation oncogènes lorsqu'elle régit l'ylation du phosphore d'un large éventail de facteurs de transcription: SMAD3, FOXM1, FOXO1, ID2, ainsi que UBF, NFY, B-MYB et MYC. Sans surprise, l'activation aberrante de la protéine CDK2 est un facteur de transcription. CDK2, qui survient dans de nombreux cancers humains, entraîne une prolifération cellulaire incontrôlée au cours de l'oncogenèse [43].

I.13.3 Structure générale

Les CDKs sont des protéines dont le nombre d'acides aminés est compris entre 250 et 1500. Ce sont des kinases classiques qui vont préférentiellement catalyser la phosphorylation des résidus sérines/thréonines de leur substrat lorsque ceux-ci sont proches d'une proline qui sera alors reconnue par le domaine hydrophobique des CDKs. Ces CDK sont des protéines composées de deux lobes. Le domaine qui contient l'activité catalytique est compris entre ces deux lobes. Le lobe N-terminal est composé de feuillets β tandis que le domaine C-terminal est quant à lui riche en hélices α . Le lobe N-terminal est enrichi en glycine (G-loop) alors que le domaine C-terminal contient le domaine PSTAIRE retrouvé dans tous les CDKs. Dans le lobe C-terminal se trouve également le fragment activateur ainsi que le site d'activation par phosphorylation (T160 pour CDK2). Enfin, la séquence "T-loop" y est aussi localisée. Lorsque la CDK est sous une forme inactive monomérique c'est dire en l'absence de son partenaire activateur (cycline), la "T-loop" va bloquer le domaine catalytique pour prévenir l'activité enzymatique de cette kinase. De plus, en conformation inactive, le domaine C-terminal est aussi mal orienté ce qui altère l'activation de la kinase [44].

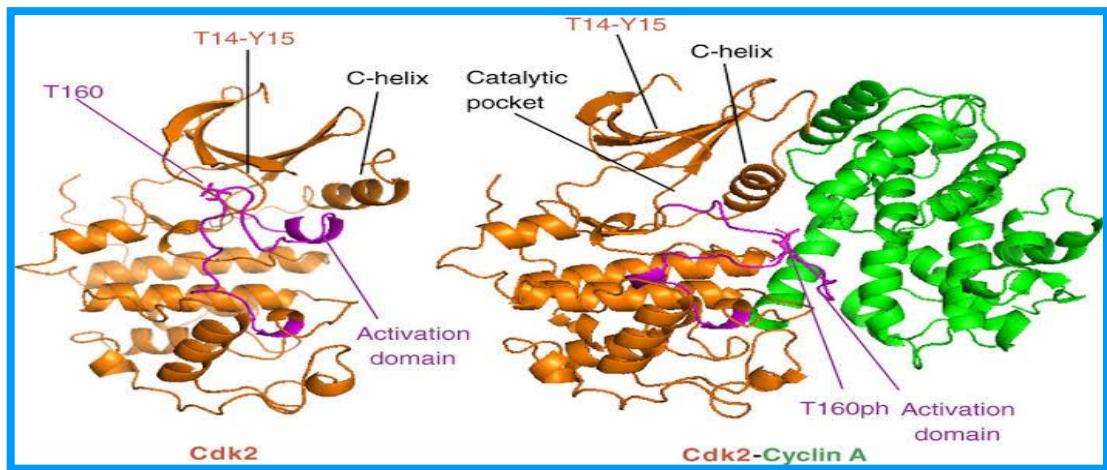


Figure I.9 : Représentation de la kinase CDK2 seule ou en association avec Cycline A. L'association avec la Cycline A permet le changement de conformation de CDK2 par rotation l'hélice C-terminale. Cette rotation permet l'ouverture de la poche catalytique

I.13.4 Mécanisme d'action de CDK2

La CDK2 peut s'associer au de transcription E2F, responsable de l'expression d'un certain nombre de gènes participant à la réplication de l'ADN. Dans des cellules en phase G1 tardive, certains auteurs ont trouvé la CDK2 dans un complexe avec la cycline E, E2F et une protéine p107, apparentée à pRb. Produit du gène de susceptibilité au rétinoblastome. Durant la phase S, la cycline E est remplacée dans ce complexe par la cycline A [45]. Le complexe CDK2-cycline A peut également se lier à E2F-1, un membre de la famille E2F, directement, sans l'intermédiaire de p107. CDK2-cycline A, à la différence de CDK2-cycline E, est capable de phosphoryler E2F-1, qui perd, de ce fait, son affinité pour l'ADN et son activité comme facteur de transcription [46].

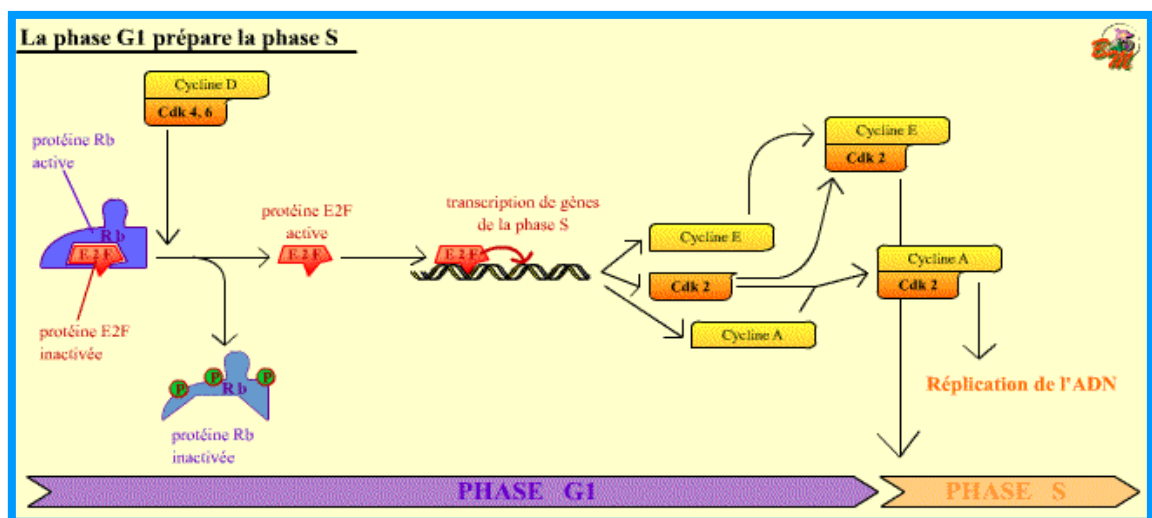


Figure I. 10 : Mécanisme d'action de CDk2 au niveau du cycle cellulaire

Références

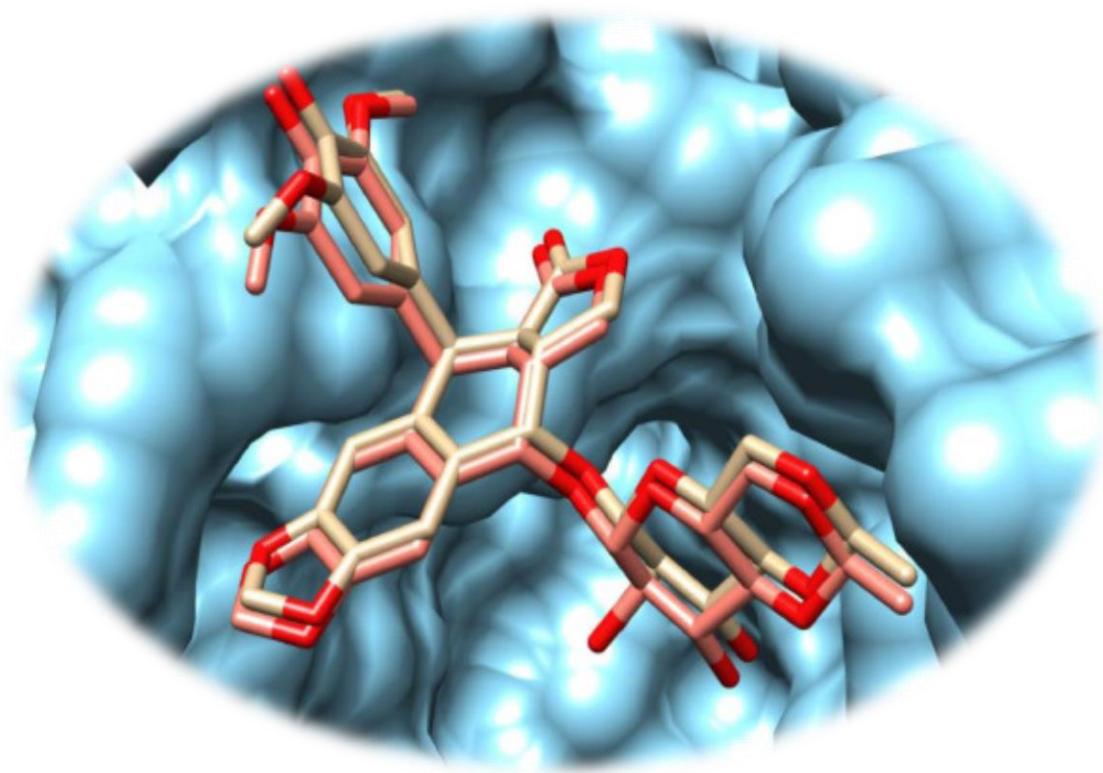
- [1] Mansour, F. (2019). État nutritionnel et alimentation de patientes atteintes de cancer non digestif – CAC Batna (Algérie), août 2015 - février 2016 (Thèse de doctorat, Université Frères Mentouri Constantine 1). Sciences alimentaires.
- [2] Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., Pineros, M., Znaor, A., Soerjomataram, I., & Bray, F. (2020). Observatoire mondial du cancer : « Cancer Today ». Centre international de recherche sur le cancer.
- [3] Makhoulfi, K., & Lazreg, I. (2019). Conception in silico de nouveaux composés anticancéreux [Mémoire de master, Université Mohamed Khider de Biskra].
- [4] Ghadhab, E.-H. T., & Soufi, M. (2020). Application du docking moléculaire par Surflex pour la mise en évidence des nouveaux inhibiteurs de la kinase dépendante de la cycline 2 (CDK2) [Mémoire de master, Université des Frères Mentouri Constantine 1].
- [5] Bouksil, D., & Tachour, S. (2019). Étude des effets secondaires liés au Capegard® « Capécitabine » au niveau du service d'oncologie, unité de Belloua, CHU de Tizi-Ouzou [Thèse de doctorat, Université Mouloud Mammeri].
- [6] Benhamza, S., & Bassi, S. (2021). Identification de nouveaux inhibiteurs de protéine kinase B par criblage virtuel [Mémoire de master, Université Mohamed Khider de Biskra].
- [7] DAMART A, (2008), « Larousse médicale », Paris
- [8] Puyo, S. (2011). Recherche d'alternatives thérapeutiques aux taxanes dans les cancers de la prostate de hauts grades : Identification d'une signature prédictive de la réponse à l'oxaliplatine [Thèse de doctorat, Université Victor Segalen Bordeaux 2].
- [9] Qioenijm, C., Camatnr, R., & Bayelet, R. (1971). Le cancer en Afrique. Médecine d'Afrique Noire, 18, 165–185.
- [10] Asses, Y. (2011). Conception par modélisation et criblage in silico d'inhibiteurs du récepteur c-Met [Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré – Nancy I].
- [11] Siegel, R. L., Miller, K. D., Wagle, N. S., & Jemal, A. (2023). Cancer statistics, 2023. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 73(1), 17–48.
- [12] Hammouda, D., & Boutekdjiret, L. (2020). Surveillance épidémiologique des cancers : Résultats préliminaires nationaux. Algerian Journal of Health Sciences, 2(3), 32–41.

- [13] Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. (2015). Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 65(2).
- [14] Statistique Canada. (2014). Les dix principales causes de décès (Rapport gouvernemental). Dans *Le Quotidien*. Gouvernement du Canada.
- [15] Lallement, A. (2006). *Larousse médical : Une encyclopédie médicale sur CD-ROM*. Larousse.
- [16] DaJon, M. (2017). Rôle de TLR7 dans la progression tumorale dans le cancer du poumon (Thèse de doctorat, Université Pierre et Marie Curie - Paris VI).
- [17] MARCAND, Stéphane, BRUN, B., ANCELIN, Katia, et al. (1997). Les télomères : du normal au pathologique.
- [18] Azzi, S., & Gavard, J. (2014). Vaisseaux sanguins et tumeurs ou l'art du dialogue. *Médecine/Sciences*, 30(4), 408–414.
- [19] TERME, Magali, & TANCHOT, Corinne. (2017). Système immunitaire et tumeurs. In *Annales de pathologie* (pp. 11–17). Elsevier Masson.
- [20] Adjailia, H. (2018). Facteurs de risque nutritionnel de cancer du sein (Mémoire de fin d'études, Université Abdelhamid Ibn Badis – Mostaganem, Faculté des sciences de la nature et de la vie).
- [21] Bellesoeur A, Cabel L, Hutt E, Moustarhfir M, Kurtz J-E. (2013), *Cancérologie : Module 10*. Edition 2013. Editions Vernazobres-Grego ; 381 p.
- [22] Khiter, S., & Bekhouche, N. (2021). *Étude sur les molécules anticancéreuses phytosynthétiques et leur mode d'action* (Master's thesis, Université Frères Mentouri Constantine 1). Sciences de la nature et de la vie.
- [23] Robert Peter Gale, MD, PhD (2018). *Signes précurseurs de cancer* Imperial College. London .
- [24] Popple, J. A. (1965). Approximate self-consistent molecular orbital theory. *The Journal of Chemical Physics*, 43(10), S129–S135.
- [25] Savard, J., Ivers, H., Villa, J., Caplette-Gingras, A., & Morin, C. M. (2011). Natural course of insomnia comorbid with cancer: An 18-month longitudinal study. *Journal of Clinical Oncology*, 29(26), 3580-3586.

- [26] Fillion, L., Gélinas, C., Simard, S., Savard, J., & Gagnon, P. (2003). Validation evidence for the French Canadian adaptation of the Multidimensional Fatigue Inventory as a measure of cancer-related fatigue. *Cancer Nursing*, 26(2), 143-154.
- [27] Hofman, M., Ryan, J. L., Figueroa-Moseley, C. D., Jean-Pierre, P., & Morrow, G. R. (2007). Cancer-related fatigue: The scale of the problem. *Oncologist*, 12 Suppl 1, 4-10.
- [28] Institut national du cancer -Principaux facteurs de risque de cancer
- [29] Karzazi, Y. (1996). Structure électronique et champ de forces moléculaire des cycloimmoniumylures [Thèse de doctorat d'État, Université des Sciences et Technologies de Lille].
- [30] Slimani, M. (2023). Conception par modélisation moléculaire et criblage in silico de nouveaux inhibiteurs de la protéine kinase B (Mémoire de master, Université Mohamed Khider de Biskra, Faculté des Sciences Exactes, des Sciences de la Nature et de la Vie, Département des Sciences de la Matière).
- [31] Fondation contre le Cancer. (n.d.). Fondation contre le Cancer. (Consulté le 12 février 2023)
- [32] McGuire, S. (2016). World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. *Advances in Nutrition*, 7(2), 418–419.
- [33] Ferlay, J., Laversanne, M., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., & Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*, 149(4), 778–789.
- [34] Hoerni, B. (2001). *Cancérologie et hématologie* (p. 32). Paris, France.
- [35] Rouessé, J., Turpin, F. (1994). *Oncologie* ; Paris, Masson, collection « Abrégés de médecine », 3ème édition, 360.
- [36] Gagné-Boulet, M. (2021). Conception, synthèse, caractérisation chimique et évaluation biologique de nouveaux agents anticancéreux ciblant les microtubules et les mécanismes de réparation et de réplication de l'ADN [Thèse de doctorat, Université Laval, Faculté de pharmacie].

- [37] Bauvet, F., Klastersky, J. & Awada, A. (2008). Soins de support en oncologie : concepts, accomplissements et nouveaux défis. *Bulletin du Cancer*, 95(3), 381-388.
- [38] Gueziz, A. O., & Ouddane, M. A. (2023). Prise en charge des douleurs cancéreuses : Étude prospective au niveau de l'unité d'oncologie médicale du CAC Ouargla de janvier 2023 à mars 2023 [Mémoire de fin d'étude, Université Kasdi Merbah Ouargla].
- [39] Piecharski, N. (2023). Évaluation de la planification robuste sur le GTV en radiothérapie stéréotaxique pulmonaire [Mémoire de master, Université de Liège].
- [40] Gueziz, A. O., & Ouddane, M. A. (2023). Prise en charge des douleurs cancéreuses : Étude prospective au niveau de l'unité d'oncologie médicale du CAC Ouargla de janvier 2023 à mars 2023 [Mémoire de fin d'étude, Université Kasdi Merbah Ouargla].
- [41] Beral, V., Peto, R., Pirie, K., & Reeves, G. (2019). Menopausal hormone therapy and 20-year breast cancer mortality. *The lancet*.
- [42] Guiffant, D. (2008). Utilisation de la levure en tant que modèle et outil : De la compréhension de la cytokinèse à l'étude de sélectivité d'une molécule à potentiel thérapeutique [Thèse de doctorat, Université de Rennes 1].
- [43] zhang, J, Gan,y,Li.H,Yin .J,He .X,Lin.L,XU.S,et al.(2022) . inhibition of the CDK2and cyclin Acomplex leads to autophagic degradation of CDK2 in cancer cells. *Nature communications*,13,2835.
- [44] Champagne, J. (2018). Étude du rôle de la cycline D1 dans la survie cellulaire [Thèse de doctorat en biochimie, Université de Montpellier].
- [45] Lees, E., Faha, B., Dulic, V., Reed, S. I., & Harlow, E. (1992). Cyclin E/cdk2 and cyclin A/cdk2 kinases associate with p107 and E2F in a temporally distinct manner. *Genes & Development*, 6(10), 1874–1885.
- [46] Xu, M., Sheppard, K. A., Peng, C. Y., Yee, A. S., & Piwnica-Worms, H. (1994). Cyclin A/CDK2 binds directly to E2F-1 and inhibits the DNA-binding activity of E2F-1/DP-1 by phosphorylation. *Molecular and Cellular Biology*, 14(12), 8420–8431.

Chapitre II : Aspect théorique et méthodologie



II.1 Drug Discovery

II.1.1 Histoire de la découverte des médicaments

Les maladies et les « essais thérapeutiques » remontent à l'existence de l'homme sur Terre. De la préhistoire jusqu'au début du XXe siècle, la grande majorité des médicaments provenaient de l'identification de principes actifs extraits de substances naturelles. Les premiers efforts sérieux étaient réalisés en vue d'isoler et de purifier les principes actifs de ces remèdes (c'est-à-dire les substances chimiques. Qui sont responsables de leur action pharmacologique. Dans les premiers temps, il n'y avait aucune possibilité de comprendre la nature de la maladie [1].

La découverte d'une molécule médicamenteuse « **Drug Discovery** ». Le processus de recherche et de développement de nouveaux médicaments est extrêmement long et coûteux. Les différentes étapes sont illustrées schématiquement dans la Au cours des phases successives, des milliers de molécules doivent être triées et sélectionnées, afin d'obtenir un nombre très limité de candidats.

Pour chaque nouveau médicament, le temps passé depuis la première étape, au cours de laquelle une cible biologique pertinente dans un processus pathologique donné est identifiée, jusqu'à la mise sur le marché d'un composé tourne autour d'une moyenne d'environ 12 à 14 ans. Le coût global estimé est de 800 millions de dollars par composé mis sur la marche [2].

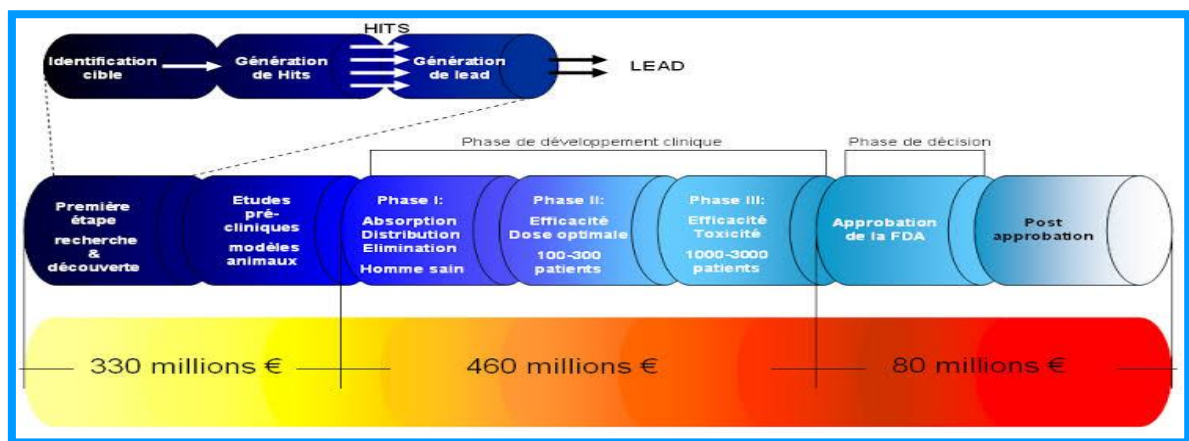


Figure II.1: Etapes du processus de recherche et de développement des médicaments

II.1.1.1 Le choix d'une cible thérapeutique

Une cible médicamenteuse est définie comme une entité biologique, généralement une protéine, capable de moduler les phénotypes de la maladie. Ainsi, l'identification des principales cibles médicamenteuses est la première et la plus importante étape de la découverte de médicaments. Des stratégies conventionnelles d'identification de cibles

médicamenteuses sont mises en œuvre expérimentalement, telles que l'identification de gènes exprimés de manière différentielle entre des cellules ou tissus normaux et malades et des protéines hautement interconnectées avec des protéines liées à la maladie [3].

II.1.1.2 Criblage virtuel Identification de « hits »

Après la validation d'une cible thérapeutique, l'étape suivante est l'identification des "succès", qui au sens large peuvent être définis comme des composés qui provoquent l'activité souhaitée dans un test de criblage. Pour l'identification des résultats positifs, il existe diverses méthodes de dépistage dont certaines seront brièvement décrites. Dans une méthode de criblage à haut débit (HTS), des bibliothèques de, dans certains cas, jusqu'à un million de composés de type médicamenteux peuvent être évaluées directement et rapidement par rapport à une cible protéique dans un test biochimique (où le besoin en protéine est moindre) ou un test cellulaire, si la cible s'est avérée moduler l'activité cellulaire. Cela implique une automatisation complexe comme l'utilisation de systèmes robotiques de manipulation de liquides. Dans cette méthodologie, les chercheurs ne disposent pas d'informations préalables sur le chimiotype requis pour la démonstration de l'activité contre la cible et comme résultat un ou quelques composés. Peut être identifié avec l'activité souhaitée dans la plage de haute affinité (IC) en μM). Certains inconvénients de HTS incluent une mauvaise couverture de l'espace chimique et une difficulté d'optimisation due à la nature complexe des résultats. À la suite de l'identification des résultats positifs et sous réserve de l'accessibilité de la structure tridimensionnelle de la protéine, le ou les composés peuvent être Co-cristallisés avec la protéine et par cristallographie aux rayons X, la structure du complexe protéine-ligand est acquise. Cela aide à déterminer la structure du site de liaison sur la protéine, fournissant ainsi les informations pour l'optimisation du hit, et constitue ainsi la base de la conception de médicaments basée sur la structure [4].

II.1.1.3 Génération et optimisation « leads »

Cette étape nécessite l'intervention des chimistes médicaux et de chimoinformaticiens qui vont tenter, à partir des hits précédemment identifiés, d'obtenir de nouvelles molécules que l'on qualifiera de têtes de séries ou leads. Les leads idéaux sont des composés qui sont plus actifs et plus sélectifs que les hits dont ils sont issus, tout en présentant des propriétés pharmacocinétiques optimales. Pour obtenir ces leads, de vastes études de relations structure-activité (RSA) sont menées en faisant varier les structures chimiques des hits par modification des groupements fonctionnels tout en gardant leurs squelettes de bases. Lors de ces études, les informations (activité, sélectivité, propriétés physico-chimiques...) des

composés nouvellement synthétisés sont comparées à celles des hits et permettent de guider la sélection de nouveaux leads. L'analyse des résultats de RSA pouvant être fastidieuse et complexe, des approches bioinformatiques ont été développées pour assister ces études. Les meilleurs leads seront ensuite optimisés en prenant garde de conserver les propriétés favorables d'activité et drug-like tout en tentant d'améliorer l'affinité, la sélectivité (en vue de minimiser d'éventuels effets secondaires délétères) ainsi que la perméabilité (pour s'assurer que le médicament pourra atteindre sa cible). De plus, lors de la phase d'optimisation des leads, il est important de rechercher les preuves que l'effet biologique observé est bien induit par interaction du lead avec la cible [5].

✓ Phase préclinique

Une fois la cible validée, le but est de mettre au point un ligand modulant son activité, en l'activant ou en l'inhibant, afin d'obtenir l'effet curatif souhaité. L'identification de hits se fait par le criblage expérimental d'une chimiothèque. Des approches de modélisation, détaillées ultérieurement dans ce manuscrit, peuvent permettre de ne sélectionner qu'un sous-ensemble de molécules à tester en priorité. Les hits primaires confirmés sont ensuite optimisés dans le but d'améliorer leur affinité pour la cible, leur spécificité vis-à-vis d'autres macromolécules biologiques, et leurs propriétés pharmacocinétiques. Différents filtres, connus sous l'acronyme ADMET, sont appliqués pour éliminer les molécules indésirables le plus tôt possible dans le processus [6].

✓ Phase clinique

Au terme de l'étude chez l'animal, on décidera si la molécule étudiée mérite d'être essayée chez l'homme ou doit être abandonnée. L'analyse complète des résultats permet d'évaluer le rapport efficacité/toxicité. La mise en route des essais chez l'homme dépendra de ce rapport et de sa comparaison avec ceux de principes actifs de même type, éventuellement déjà commercialisés. Ce dossier expérimental constitue le prérequis à un éventuel essai du candidat médicament chez l'homme.

La pharmacologie clinique évalue les propriétés des médicaments (efficacité, tolérance, pharmacocinétique...) très souvent chez l'homme sain et toujours chez le malade. Cette évaluation s'effectue par des essais dont les protocoles doivent répondre à une rigueur suffisante pour aboutir au but fixé sans nuire à l'état de santé des volontaires sains ou des malades qui y participent, et être conformes à l'éthique. Le consentement éclairé, donné par écrit, des volontaires qui participent à l'étude nécessite qu'ils soient bien informés du déroulement de l'étude et des risques éventuels qu'elle comporte. Les études doivent être

menées selon une méthodologie rigoureuse selon des normes sévères émises par des organismes de réglementation tels la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis et l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en Europe. Avant toute mise en route, un comité d'éthique doit également se prononcer favorablement [7].

- **Phase I**

Elle privilégie la sécurité d'emploi du produit. C'est l'épreuve de toxicité chez l'homme. Elle se pratique exclusivement chez un nombre limité de sujets masculins en bonne santé, surveillés en milieu hospitalier avec le maximum de précautions, notamment l'accès immédiat à un service de réanimation parfaitement équipé. Pour les futurs médicaments seront mesurés la toxicité, la tolérance, la dose maximale tolérée (rapport entre la dose efficace et la dose tolérée) et les paramètres pharmacocinétiques. Pour les vaccins, on précisera la toxicité, la tolérance et la dose minimale immunogène (rapport entre la dose immunogène et la dose tolérée).

- **Phase II**

Elle étudie la tolérance et l'efficacité dans des conditions précises d'utilisation du produit. Les essais se font sur un nombre plus important de sujets qui sont choisis parmi ceux à qui le produit est destiné en priorité, sauf risques particuliers nécessitant une approche progressive. C'est le cas, notamment, des médicaments destinés aux enfants ou à des personnes présentant un état spécifique, comme les femmes enceintes par exemple. Les phases II peuvent se dérouler en milieu hospitalier ou non, selon l'état des patients et la sévérité des effets indésirables attendus [8].

- **La phase III**

Est la phase réelle d'essai thérapeutique. Elle est conduite chez les patients atteints de la maladie à traiter. Les règles méthodologiques sont très précises et l'essai doit être mené en comparaison entre deux groupes, en « double aveugle », l'un sous traitement, l'autre sous placebo, afin de diminuer la part de subjectivité de l'évaluation [9].

- **La phase IV**

Cette phase relativement récente (également appelée pharmacovigilance) consiste à surveiller, à travers le réseau de médecins et après la mise sur le marché de la molécule, l'apparition d'effets indésirables non détectés précédemment [10].

II.1.2 Méthodes de criblage virtuel in silico

Le terme criblage virtuel regroupe un ensemble de techniques computationnelles ayant pour objectif l'exploration de bases de composés à la recherche de molécules d'intérêt. Une analogie souvent utilisée compare ces techniques à des filtres qui permettraient de constituer des ensembles de molécules partageant certaines propriétés, de sélectionner les plus susceptibles d'interagir avec une cible donnée et d'éliminer les composés supposés inactifs ou les molécules indésirables [11].

Aujourd'hui, le criblage virtuel est largement utilisé pour identifier de nouvelles substances bioactives et pour prédire la liaison d'une grande base de données de ligands à une cible particulière, dans le but d'identifier les composés les plus prometteurs. Il s'agit d'une méthode qui vise à identifier les petites molécules pour l'interaction avec les sites de protéines cibles afin de faire des analyses et des traitements ultérieures. Plus précisément, le criblage virtuel est défini comme l'évaluation automatique de très grandes banques de composés à l'aide de programmes informatiques, il se réfère à une série in-silico, qui est une technique effectuée à base d'ordinateur par l'intermédiaire des modèles mathématiques et des simulations informatiques. Il aide à la découverte de nouveaux médicaments et de déterminer de nouveaux composés les plus susceptibles pour se lier à une molécule cible présentant d'une structure 3D connue [12].

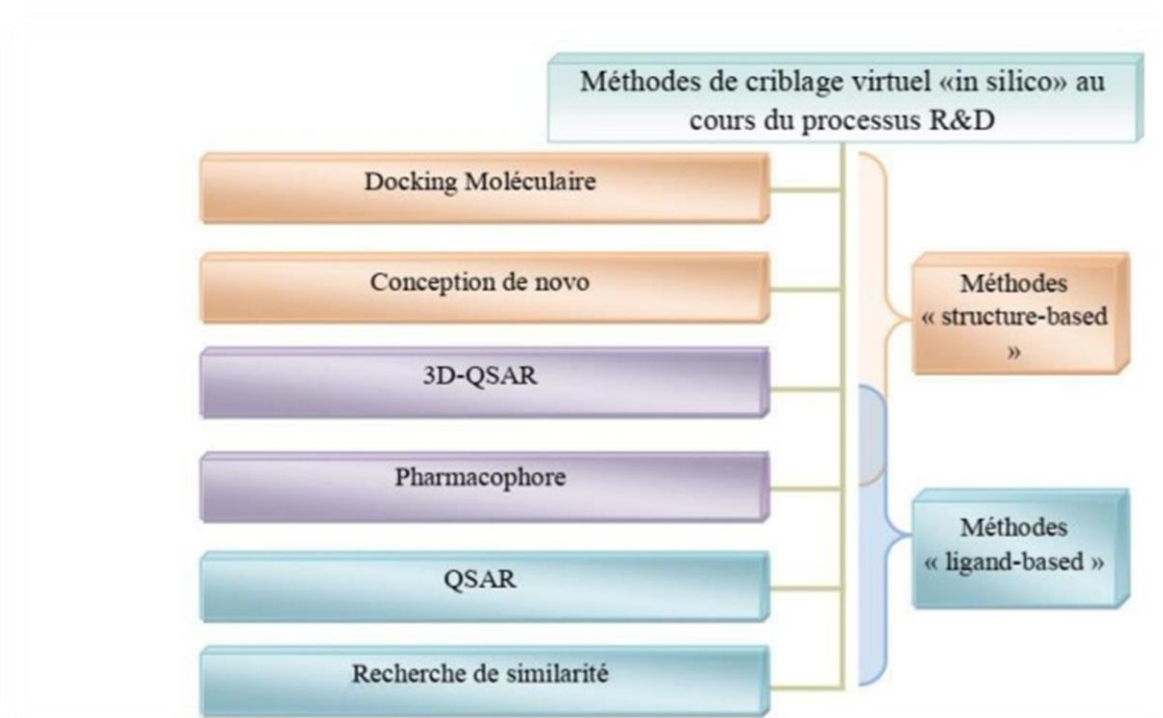


Figure II.2 : Classification des méthodes de criblage virtuel « ligand-based » et « structure-based », les plus utilisés au cours du processus R&D notamment par les chimistes

II.1.2.1 Criblage virtuel basé sur les ligands

Les méthodes de criblage virtuel basées sur les ligands « Ligand Based Virtuel Screening » sont utilisées lorsque les informations sur la cible sont introuvables, c'est-à-dire l'absence de la structure 3D de la cible, elles exploitent les propriétés moléculaires non-structurelles des ligands pour modéliser les interactions avec la cible [13].

- **La méthode QSAR**

La méthode QSAR « Quantitative Structure-Activity Relationship » vise à de trouver une corrélation entre la structure de la molécule et l'activité. Elle permet de décrire mathématiquement la relation entre les caractéristiques (descripteurs) structurelles d'un ensemble de composés (ligands) et leur réponse cible [14].

II.1.2.2 Criblage virtuel base sur la structure

Est basé sur la structure de la cible en évaluent la capacité des ligands à établir des interactions avec le site de liaison étudié et ainsi sélectionner les molécules capables de se lier à cette cible. Lorsque la structure 3D de la cible biologique d'intérêt est disponible, des méthodes dites basées sur la structure peuvent être employées [15].

II.2 Docking Moléculaire

II.2.1 Définition

L'analyse d'amarrage moléculaire permet d'identifier l'interaction de deux molécules et de déterminer la meilleure orientation du ligand pour un complexe énergétique minimal. Le ligand, c'est-à-dire une petite molécule, occupe généralement un espace dans la cavité protéique, tel qu'estimé par l'algorithme de recherche. Ces cavités protéiques deviennent actives au contact de molécules étrangères et sont donc appelées sites actifs. Les résultats sont évalués par une fonction de notation statistique qui convertit l'énergie d'interaction en valeurs numériques, appelées score d'amarrage ; cette énergie est également calculée. La pose 3D du ligand lié peut être inspectée grâce à différents outils de visualisation tels que Pymol et Rasmol, ce qui peut aider à déduire l'ajustement optimal du ligand. La prédiction du mode d'interaction protéine-ligand peut ignorer le site actif de la protéine et faciliter l'annotation des protéines [16].

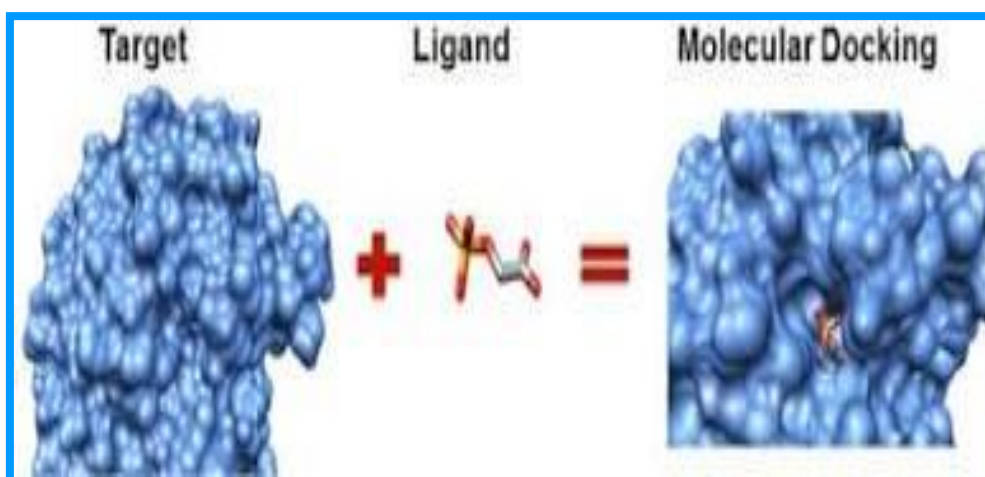


Figure II.3 : Représentation schématique du Docking de deux molécules

II.2.2 Principe de Docking

Le plus important dans une étape de Docking c'est de parcourir le mieux possible l'espace conformationnel. Prendre en compte le nombre de degrés de liberté de translation, de rotation en plus des conformations de départ possibles du ligand permet d'éviter ou limiter des calculs que les machines ne peuvent résoudre ou seulement dans des temps bien trop importants [17].

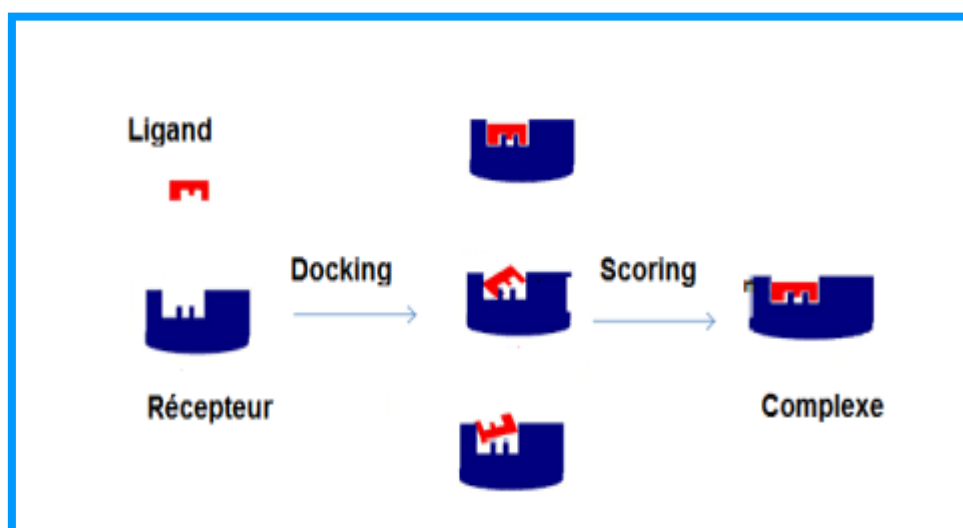


Figure II.4 : Principe général d'un programme de Docking

II.2.3 Les outils du Docking moléculaire

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

II.2.3.1 Le récepteur

La connaissance de la structure 3D d'une protéine se révèle donc être d'une importance capitale. Cette structure est obtenue généralement à partir des banques de données PDB.

La Protéine Data Bank (PDB) est un répertoire mondial de dépôt d'informations sur la structure tridimensionnelle de macromolécules biologiques protéines, essentiellement et des acides nucléiques. Les structures tridimensionnelles sont issues principalement d'analyses par diffraction des rayons X, les autres par résonance magnétique nucléaire (RMN) ou de modélisations moléculaires. La banque contient des fichiers pour chaque modèle moléculaire. Ces fichiers décrivent la localisation exacte de chaque atome de la macromolécule étudiée, c'est-à-dire les coordonnées cartésiennes de l'atome dans un repère à trois dimensions [18].

II.2.3.2 Ligands

Plusieurs méthodes permettent d'obtenir la structure tridimensionnelle d'une molécule (ligand). L'utilisation des ligands provenant de la littérature scientifique. Ces structures peuvent être optimisées et sauvegardées sous différents formats (pdb, mol2, etc.) à l'aide de logiciels de modélisation moléculaire (Cheddar, Marvin Sketch, Avogadro, etc.).

De même, ces ligands peuvent être générés en consultant les banques de données de ligands (chimiothèques). On retrouve parmi les chimiothèques les plus couramment utilisées ZINC, PubChem. AvailableChemicalDirectory (ACD), MDL Drug Data Report (MDDR) et la base de données du National Cancer Institute (NCI) [19].

II.2.3.3 Programme

Le Docking moléculaire s'accomplit en deux étapes complémentaires. La première consiste à rechercher les conformations du ligand aptes à établir des interactions idéales avec le récepteur. La deuxième est une fonction de score qui permet d'évaluer ces conformations par un calcul rapide de leur énergie d'interaction avec ce récepteur [20].

Parmi ces programmes d'amarrage moléculaire on peut trouver : comme GOLD, FlexX, DOCK, AutoDock, MOE ou bien UCSF Chimera et Molegro Virtuel Docker (MVD). L'application des programmes d'amarrage permet de conduire à de nombreuses réussites dans le domaine de la découverte de nouvelles molécules bioactives [21].

II.2.4 Types de Dockings moléculaires

II.2.4.1 Docking rigide

Le Docking rigide, au cours duquel la protéine et le ligand sont tous deux traités comme entièrement rigides. Ainsi, seuls les degrés de liberté translationnels et rotationnels du ligand

relativement au récepteur sont explorés. Cette simplification s'apparente à considérer un modèle de liaison de type "serrure-clé" où ni le ligand ni le récepteur ne subissent de réarrangements conformationnels suite à leur interaction. Le Docking rigide est généralement employé pour l'amarrage entre deux macromolécules (Docking protéine-protéine ou protéine/acide nucléique structuré) pour lesquelles les degrés de liberté sont trop importants pour réaliser un échantillonnage conformationnel efficace dans des temps de calculs raisonnables [22], la recherche de la pose optimale se limite au positionnement. Cette opération consiste en la recherche exhaustive dans l'espace discrétisé des 6 degrés de liberté. Certains programmes, s'ils n'appartiennent pas à la famille des techniques de Docking rigide, utilisent plusieurs étapes successives d'optimisation dont les premières peuvent s'apparenter à du Docking rigide. Par exemple, le programme Glide, utilise initialement, dans son approche multi-étape, une recherche systématique pour positionner le ligand de façon approchée au sein du site actif de la protéine [23].

II.2.4.2 Docking flexible

Cette méthode, considère la totale flexibilité de la protéine de manière indirecte, en diminuant certains termes de répulsion. Ce qui permet, au ligand d'infiltrer légèrement dans la surface des protéines, qui se déforment et changent de conformation au cours des réactions enzymatiques pour s'adapter au ligand, en formant des interactions spécifiques et sans gênes stériques, afin d'améliorer la complémentarité de surface autorisant la formation de liaisons hydrogènes [24].

L'évaluation de l'affinité du complexe protéine-ligand se fait, en se basant sur les effets d'entropie et en calculant la fonction d'énergie "Scoring Fonction". Il convient de noter que ces modélisations sont plus rapides à calculer, bien qu'elles soient moins précises [25].

II.2.4.3 Dockings semi-flexible

Le docking moléculaire semi-flexible est une approche qui a permis d'obtenir des résultats plus précis en tenant compte de la flexibilité du ligand tout en considérant le récepteur comme un corps rigide [26].

II.2.5 Algorithmes de recherche

Les modes de liaison attendus pour les ligands devraient être produits par un algorithme de Docking en théorie. Cela nécessite un algorithme de recherche conformationnelle qui peut explorer efficacement et en profondeur l'espace conformationnel potentiel [27].

Les algorithmes génétiques reprennent des mécanismes et la terminologie de la génétique naturelle et de l'évolution biologique. L'organisation d'un ligand en complexe avec un

récepteur peut être définie par un jeu de paramètres décrivant la position, l'orientation et la conformation du ligand par rapport au récepteur. Ces paramètres sont les « variables d'état » et dans un AG, chaque variable d'état correspond à un gène. La valeur de ces variables correspond au génotype et les coordonnées atomiques associées correspondent au phénotype. Chaque état défini du ligand correspond à un individu [28]. Pour l'implémentation de l'AG dans AUTODOCK, le chromosome est composé d'une chaîne de valeur-gènes réelle qui décrit :

- L'emplacement ligand : trois coordonnées.
- L'orientation : trois coordonnées pour définir l'axe principal de la rotation, et une valeur pour l'angle de rotation du ligand autour de l'axe principal. Ces 4 coordonnées constituent le « quatérion » d'orientation.
- La conformation : une valeur pour chaque torsion [26].

II.2.6 Scoring

II.2.6.1 Principe

Le score est un donné numérique utile pour quantifier le degré avec lequel un ligand se complexe à un récepteur. C'est globalement une approximation de l'énergie libre résultant du passage de la forme libre de la protéine et du ligand à l'association sous forme de complexe. Le principe thermodynamique suivant :

$$\Delta G = \Delta G_{\text{complex}} - \Delta G_{\text{protéine}}$$

L'établissement d'une bonne fonction de score est un important problème du Docking. Il arrive souvent que la solution évaluée comme étant la plus probable ne soit pas la forme native attendue. Ceci peut être dû au fait que le complexe natif n'est pas forcément celui qui présente la plus grande surface d'accès, ou encore le plus grand nombre de liaisons hydrogène disponibles [29].

II.2.6.2 Fonction du score

La méthode d'amarrage permet de générer une liste de complexes qui représente les modes d'association préférable entre le ligand et le récepteur. Une évaluation des complexes est faite pour repérer les complexes les plus susceptibles de pour le vrai mode d'association.

Plusieurs paramètres thermodynamiques gouvernent ces associations telles que les interactions hydrophobes et électrostatiques et les liaisons hydrogène [30].

II.2.7 Les interactions protéine-ligand

Mises à part quelques exceptions, les atomes ne sont pas isolés dans les conditions habituelles. Ils établissent entre eux des liaisons chimiques covalentes, ou liaisons fortes, afin de former des molécules. Une particularité des molécules biologiques qui rend leur étude d'autant plus complexe est l'importance, aussi bien dans leur structure que lors d'interactions de la formation de liaisons non covalentes, ou liaisons faibles. Dans cette partie nous allons développer les liaisons chimiques faibles d'importance biologique.

Ces liaisons sont essentielles pour expliquer les propriétés des molécules biologiques. Du fait de leur faible énergie (généralement comprise entre 4 et 30 kJ/mol), elles peuvent se rompre et se rétablir très facilement à la température physiologique, permettant ainsi des interactions temporaires entre molécule [31].

➤ Les Interactions électrostatiques

Les interactions électrostatiques agissent à plus grande distance entre dipôles chargés (**Figure II .5**). La distance pour une liaison saline, par exemple, est de 3,7 à 4,5 Å, et sa force est de l'ordre de 8 Kcal/mol. En présence de solvant, ces interactions sont favorisées du fait de la polarité et de la petite taille de la molécule d'eau. Interactions électrostatiques [32].

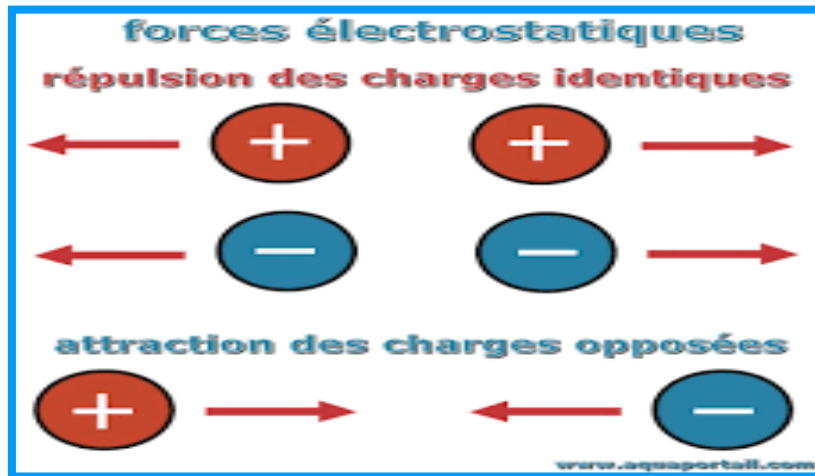


Figure II.5 : Les interactions électrostatiques

➤ Les interactions de Van Der Waals

Les interactions de Van Der Waals résultent de l'interaction des nuages électroniques de deux atomes voisins, produisant une force attractive entre eux [33].

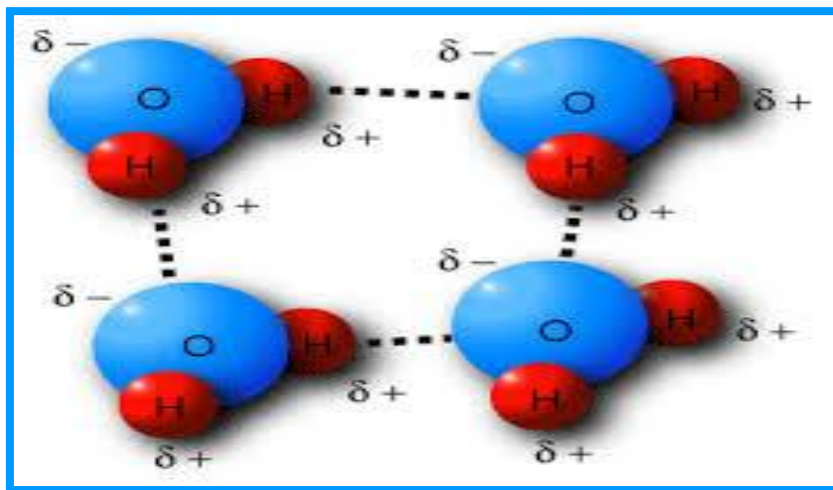


Figure II.6: Les interactions de Van der Waals

➤ Les interactions hydrophobes

Les interactions hydrophobes sont des chaînes organiques saturées ou aromatiques non polaires ayant très peu d'affinité pour l'eau. Ils ont tendance à se positionner de manière à présenter la plus faible surface de contact avec l'environnement aqueux [34].



Figure II.7 : Exemples d'une liaison hydrophobes.

➤ 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.t avec l'environnement aqueux [35],[36].

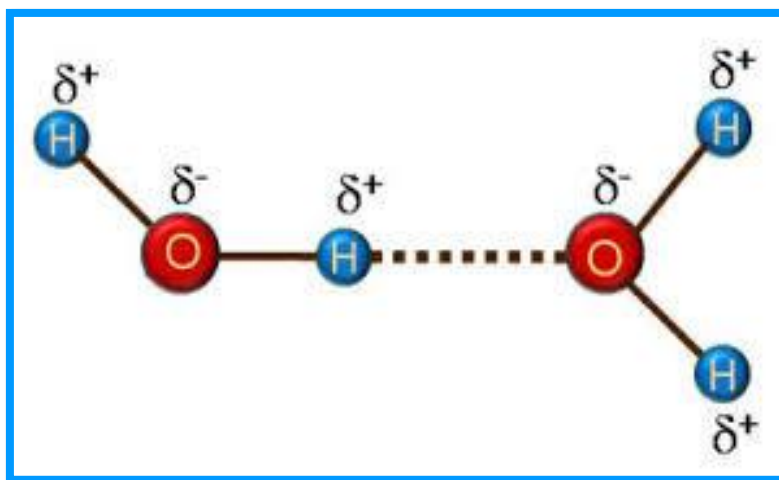


Figure II.8 : Les liaisons hydrogène

II.3 Filtrage ADME-Tox

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

Les filtres par ADME-Tox (Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination et Toxicité) sont rapidement devenus populaires. Ils reposent sur plusieurs critères déterminant les propriétés pharmacocinétiques potentielles des molécules et sont désormais largement utilisés pour réduire le nombre de composés d'une chimiothèque en sélectionnant les plus aptes à devenir des candidats médicaments, avant tout processus de criblage. L'utilisation de ces filtres a donné de très bons résultats [37].

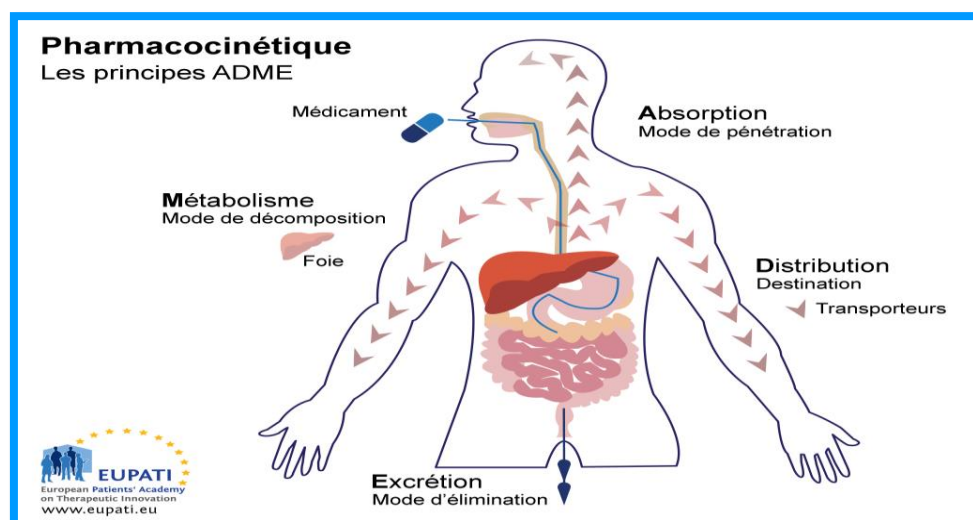


Figure II.9 : principes ADME

II.3.1 Signification ADMET

✓ Absorption

Dans la majorité des situations rencontrées en clinique, le site d'administration du médicament est distinct de son site d'action : administration par voie orale d'un médicament dont le site d'action pourra être le cœur, les vaisseaux, les reins par exemple. Le site de l'administration, le tube digestif dans la situation présentée ici, n'est qu'un lieu de transit, le médicament étant ensuite véhiculé dans l'organisme par la circulation sanguine. L'absorption correspond donc au passage du médicament de son site d'administration à la circulation sanguine générale, au travers de membranes biologiques. Avant toute absorption, il est souvent nécessaire que le principe actif soit libéré de la forme galénique : dissolution du comprimé, ou de la paroi de la gélule. Plusieurs phénomènes interviennent ensuite dans l'absorption des médicaments : d'une manière schématique, on peut distinguer des phénomènes d'absorption actifs et des phénomènes d'absorption passifs [38].

✓ Distribution

La distribution, qui correspond à la diffusion du médicament dans les différents tissus de l'organisme, est également influencée par le caractère plus ou moins lipophile du principe actif, ainsi que par son affinité pour différents tissus : os, tissu adipeux, ... Le médicament peut se fixer de manière réversible aux protéines plasmatiques : cette fixation se fait principalement sur l'albumine et l'alpha 1 glycoprotéine acide, l'albumine fixant préférentiellement les médicaments acides, alors que l'alpha 1 glycoprotéine acide fixe davantage les médicaments basiques. On distingue alors la fraction de médicament liée aux

protéines et la fraction libre. Le plus souvent, seule la fraction libre peut agir sur son site d'action, diffuser dans les tissus, ou subir les processus de métabolisme ou d'élimination, si bien que l'on peut considérer que la fraction du médicament qui est liée aux protéines plasmatiques constitue une forme de stockage du médicament [39].

✓ Métabolisme

Le métabolisme par les enzymes de biotransformation médicamenteuse implique la conversion enzymatique de médicaments en métabolites médicamenteux. Les réactions de biotransformation peuvent être globalement classées en réactions de fonctionnalisation (réactions de phase I) et en réactions de conjugaison ou de synthèse (réactions de phase II). Les réactions de fonctionnalisation impliquent la création d'un groupe fonctionnel ou la modification d'un groupe existant. Les réactions synthétiques impliquent le couplage du médicament ou de l'un de ses métabolites de phase I avec une diversité de groupements [38].

✓ Elimination

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

✓ Toxicologie

La toxicité d'un candidat-médicament est l'un des paramètres les plus redoutés par les développeurs, surtout lorsqu'il entre en phases cliniques. En effet, un candidat-médicament présentant des effets secondaires graves lors des phases cliniques est immédiatement abandonné, et ce généralement de manière définitive. Il est donc très important de tenter de prédire la toxicité d'un composé à partir de sa structure lors des phases précoces de développement. La toxicité peut être classifiée selon l'organe affecté ou selon le mécanisme de toxicité [40].

Références

- [1] Benous, S. (2022). Étude théorique de l'activité inhibitrice de quelques enzymes par le criblage virtuel et docking moléculaire (Thèse de doctorat en sciences, Université Badji Mokhtar – Annaba, Faculté de chimie organique appliquée).
- [2] Mlle LAOUD Aicha. (2018). Développement de nouveaux inhibiteurs de l' α -glucosides à partir de molécules d'origine naturelle : étude 3D-QSAR et criblage virtuel, thèse de doctorat, université ANNABA.
- [3] Shaker, B., Ahmad, S., Lee, J., Jung, C., & Na, D. (2021). Méthodes et outils in silico pour la découverte de médicaments. *Informatique en Biologie et Médecine*, 137, 104851.
- [4] Sinha, S., & Vohora, D. (2018). Découverte et développement de médicaments : aperçu. *Médecine Pharmaceutique et Recherche Clinique Translationnelle*, 19–32.
- [5] Lagarde, N. (2014, 29 octobre). Méthodes de criblage virtuel in silico : Importance de l'évaluation et application à la recherche de nouveaux inhibiteurs de l'interleukine 6 (Thèse de doctorat, École doctorale Abbé Grégoire, Laboratoire de génomique, bioinformatique et applications).
- [6] Hughes, J. P., Rees, S., Kalindjian, S. B., & Philpott, K. L. (2011). Principles of early drug discovery. *British Journal of Pharmacology*, 162(6), 1239–1249.
- [7] Touhami, M. (2012). L'outil informatique dans la conception des médicaments (Mémoire de master, Université Moulay Tahar de Saïda, Faculté des sciences et de la technologie).
- [8] Jaillon, P. (2007). L'essai clinique contrôlé randomisé. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 191(4-5), 739–758.
- [9] Ghemtio, W. L. A. (2010). Simulation numérique et approche orientée connaissance pour la découverte de nouvelles molécules thérapeutiques (Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré-Nancy).
- [10] Lagarde, N. (2014). Méthodes de criblage virtuel in silico : importance de l'évaluation et application à la recherche de nouveaux inhibiteurs de l'interleukine 6 (Doctoral dissertation, Conservatoire National des Arts et Métiers, École Doctorale Abbé Grégoire, Laboratoire Génomique, Bioinformatique et Applications).

- [11] Lakehal, S. (2016). *Étude docking et synthèse de dérivés de xanthone : voie d'accès à de nouveaux inhibiteurs de l' α -glucosidase* (Doctoral dissertation, Université Badji Mokhtar Annaba).
- [12] Parida, P., Yadav, R., Shankar, B., Chakraborty, D., Das, A., & Singh, N. (2012). In-silico protein–ligand interaction study of typical antipsychotic drugs against dopaminergic D2 receptor. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(1), 183–189.
- [13] Rifaioğlu, A. S., Atas, H., Martin, M. J., Cetin-Atalay, R., Atalay, V., & Doğan, T. (2019). Recent applications of deep learning and machine intelligence on in silico drug discovery: Methods, tools and databases. *Briefings in Bioinformatics*, 20(5), 1878–1912.
- [14] Kotla, N. K., Kamila, S., Patel, S., Kothapally, J., Kongara, A., & Madhav, S. (2020). Nootropic herbal formulations for the treatment of Alzheimer's disease: In vivo pharmacological assay and molecular docking studies. *Journal of the Faculty of Pharmacy of Istanbul University*, 50(2), 116–125.
- [15] Lagarde, N. (2014). *Méthodes de criblage virtuel in silico : importance de l'évaluation et application à la recherche de nouveaux inhibiteurs de l'interleukine 6* (Doctoral dissertation, École doctorale Abbé Grégoire, France). Thèse de doctorat en Bioinformatique, 316 pages.
- [16] Rangaragu A. & Rao A. V., (2013) A REVIEW ON MOLECULAR DOCKING Novel tool in drug design and analysis, *Jour. Harmo. Res. Pharm.*, 2(4), 215-221.
- [17] Gann, M., & Fred, M. (2011). Pose prediction and virtual screening accuracy. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 51(3), 578–596.
- [18] Mahdjoub, Y. (2010). *Développement d'une application distribuée en utilisant la plateforme Jini : Application docking moléculaire* (Mémoire de magister, Université des Sciences et des Technologies d'Oran Mohamed Boudiaf, Oran, Algérie). Département d'Informatique, 93 pages.
- [19] Monge, A. (2006). *Création et utilisation de chimiothèques optimisées pour la recherche in silico de nouveaux composés bioactifs* (Thèse de doctorat en Chimie Informatique et Théorique, Université d'Orléans, France), 154 pages.

[20] Bensegueni, A. (2007). Étude théorique des métabolites secondaires des végétaux et des composés de synthèse sur le plan de l'activité biologique : Simulation par docking (arrimage) moléculaire sur la lipoxgénase et la cyclooxygénase (Thèse de doctorat en Biochimie appliquée, Université Frères Mentouri - Constantine 1, Algérie), 76 pages.

[21] Daissa, F. (2019). Contribution à la modélisation des biomolécules et leurs interactions : Inhibition de l'Acétylcholinestérase et du Butyrylcholinestérase (AChE/BChE) par une nouvelle classe de dérivés (Mémoire de master, Université Med Khider Biskra, Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie) .

[22] Chevrollier, N. (2019). Développement et application d'une approche de docking par fragments pour modéliser les interactions entre protéines et ARN simple-brin (Thèse de doctorat, Université Paris-Saclay, France).

[23] Sehil, M., & Benabdallah, A. (2021). Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de la tyrosine kinase EGFR (Thèse de master, Université Mohamed Khider de Biskra, Algérie). Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie.

[23] Hammad, S. (2020). Conception par bioinformatique et modélisation moléculaire de nouvelles molécules bioactives dans le domaine du cancer (Thèse de doctorat, Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, Faculté des sciences, Département de chimie).

[24] Vogt A. D., Cera E. D., (2013). Conformational selection is a dominant mechanism of ligand binding. *Biochemistry*, 52: 5723-5729.

[25] Ferrari A. M., Wei B. Q., Costantino L., Shoichet B. K., (2004). Soft Docking and Multiple Receptor Conformations in Virtual Screening. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47 (21): 5076-5084.

[26] 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).

[27] Benelhadj Djelloul, A. (2021). *Structure moléculaire de substances organiques et relation avec leur activité biologique* (Thèse de doctorat, Université de Mostaganem, Algérie).

[28] Fortuné, A. (2006). Techniques de modélisation moléculaire appliquées à l'étude et à l'optimisation de molécules immunogènes et de modulateurs de la chimiorésistance (Thèse de doctorat, Université Joseph Fourier - Grenoble I, France).

[29] Bahadi, R. (2021). Synthèse, activité biologique et complexation de nouveaux dérivés de phosphate (Thèse de doctorat, Université Badji Mokhtar – Annaba, Faculté des sciences, Département de chimie).

[30] Bentifour, A. (2022, 30 juin). Effet du delta-tocophérol sur le Bcl-2 lors du cancer : simulation par docking moléculaire (Mémoire de master, Université de Tlemcen, Faculté des sciences de la nature et de la vie et sciences de la terre et de l'univers).

[31] Chaouch, M. L. A. (2014, 23 juin). Contribution à l'amélioration de l'activité biologique des alcaloïdes dans l'inhibition de la télomérase par docking moléculaire (Mémoire de master, Université Constantine 1, Faculté des sciences de la nature et de la vie, Département de biochimie).

[32] Gauchard, P.-A. (2006). *Les interactions de faible énergie*. Université Paris Descartes. Consulté le 16 mars 2011.

[33] Ghadhab, E. T., & Soufi, M. (2020). Application du docking moléculaire par SURFLEX pour la mise en évidence de nouveaux inhibiteurs de la Kinase Dépendante de la Cycline 2 (CDK2) (Mémoire de master, Université Frères Mentouri - Constantine 1, Algérie).

[34] Veselovsky, A. V., Ivanov, Y. D., Ivanov, A. S., Archakov, A. I., Lewi, P., & Janssen, P. (2002). Protein-protein interactions: mechanisms and modification by drugs. *Journal of Molecular Recognition*, 15(6), 405–422.

[35] Copeland, R. A. (2013). *Evaluation of enzyme inhibitors in drugdiscovery: a guide for medicinal chemists and pharmacologists*. John Wiley & Sons.

[36] Sambrook, J., & Russell, D. W. (2006). Fragmentation of DNA bysonication. *Cold spring harbor protocols*.

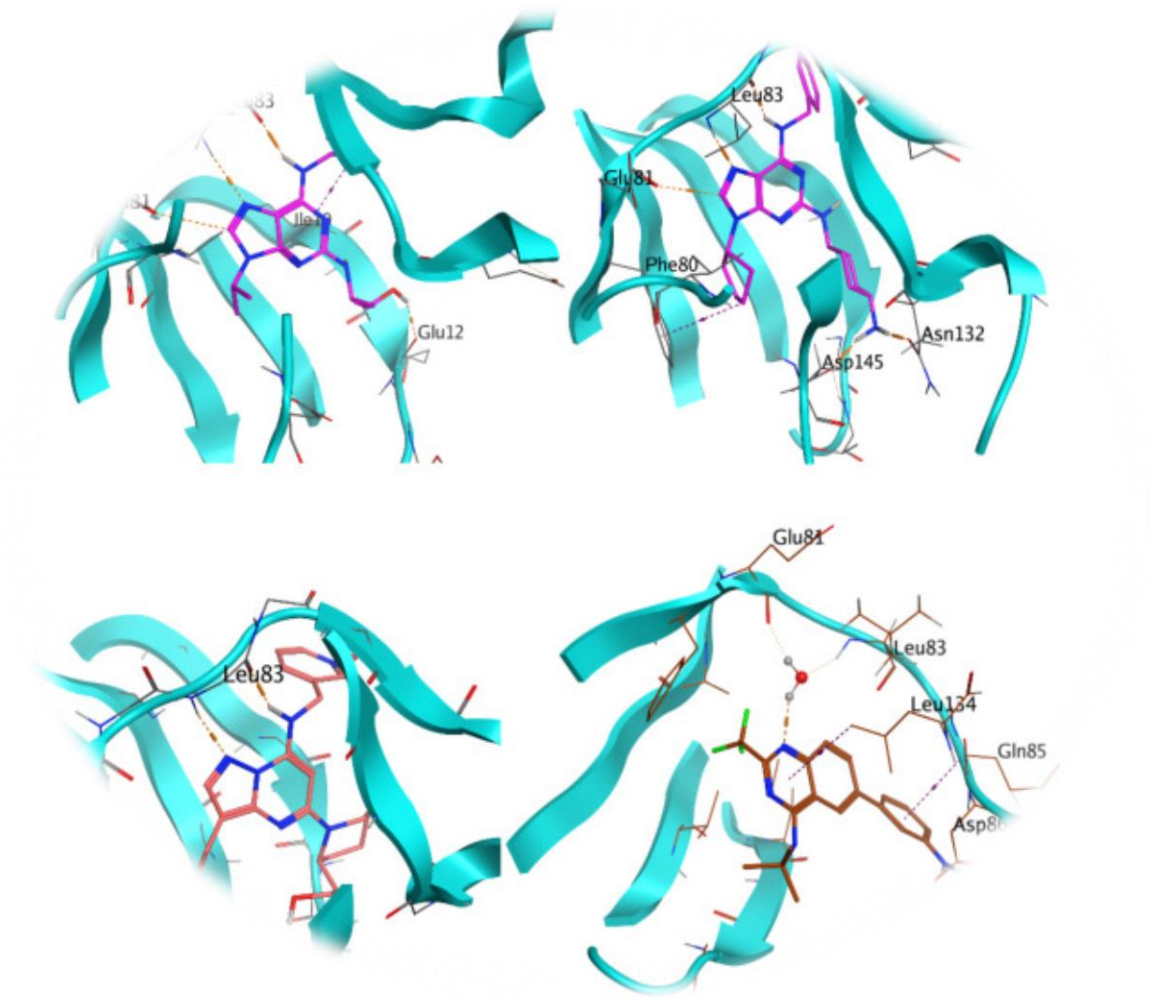
[37] Bassi, S., & Benhamza, S. (2020). *Identification des nouveaux inhibiteurs de protéine kinase B par criblage virtuel* (Mémoire de master, Université Mohamed Khider de Biskra, Algérie).

[38] Abboud, F., & Selmi, I. (2021). Étude par modélisation moléculaire des propriétés cytotoxiques de certains dérivés de 1,2-dithiole-3-thione (Mémoire de master, Université Med Khider Biskra, Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie).

[39] Talevi, A., & Quiroga, P. A. M. (Éds.). (2018). ADME Processes in Pharmaceutical Sciences: Dosage, Design, and Pharmacotherapy Success. Springer Nature Switzerland.

[40] Djeriou, A., Amroune, N. E., & Loubibet, F. Z. (2020). 3D-QSAR, docking moléculaire et criblage ADMET pour des inhibiteurs potentiels de la polymérisation de la tubuline (Mémoire de master, Université Mohamed Boudiaf – M'Sila, Faculté des sciences, Département de chimie).

Chapitre III : Résultats et discussion



Chapitre III : Résultats et discussion

III.1 Introduction

La découverte de nouveaux médicaments est un processus complexe et chronophage, nécessitant en moyenne plus de 12 années et un investissement financier considérable avant qu'un médicament puisse être disponible pour les patients. Ce processus est également associé à un risque élevé [1,2]. Grâce à un système dynamique de découverte de médicaments, les molécules candidates acquièrent un contenu informationnel élevé, traité ensuite par des méthodes sophistiquées d'analyse de données, faisant partie intégrante du domaine de la chimie informatique [3].

L'interaction entre une protéine et son substrat est la première étape de la plupart des réactions biologiques. Comprendre son mode de fonctionnement et définir quels sont les résidus mis en jeu, est donc primordial pour pouvoir expliquer les mécanismes qui influent sur l'affinité entre deux molécules. De même, la découverte de nouvelles drogues activant ou inhibant l'activité biologique d'une protéine ne peut se faire qu'en prédisant leur affinité respective. C'est dans ce but que des techniques de modélisations moléculaires, regroupées sous le nom de "amarrage" ou "Docking" moléculaire ont été développées [4].

Le profil ADME-Tox d'une molécule est l'ensemble des paramètres caractérisant sa biodisponibilité dans l'organisme, c'est à dire, son absorption, sa distribution, son métabolisme, son excrétion et sa toxicité. La démocratisation du criblage in silico a entraîné la nécessité de modèles ADME-Tox pour éliminer rapidement les composés ayant les propriétés physicochimiques les moins similaires avec les médicaments disponibles sur le marché (qui ne sont pas « drug like ») [5].

L'objectif de travail est d'identifier de nouveaux composés potentiels capables d'agir comme inhibiteurs efficaces de l'enzyme CDK2, en utilisant la technique de docking moléculaire. Par ailleurs, les propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques de ces composés sont évaluées à travers l'analyse des paramètres ADME-T (Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination et Toxicité), dans le but de sélectionner les molécules les plus prometteuses pour le développement en tant que médicaments anticancéreux.

III.2 MATERIELS ET METHODES

L'amarrage moléculaire est une technique informatique utilisée pour évaluer l'interaction des molécules candidates avec l'enzyme CDK2, qui est l'une des enzymes associées à l'apparition du cancer.

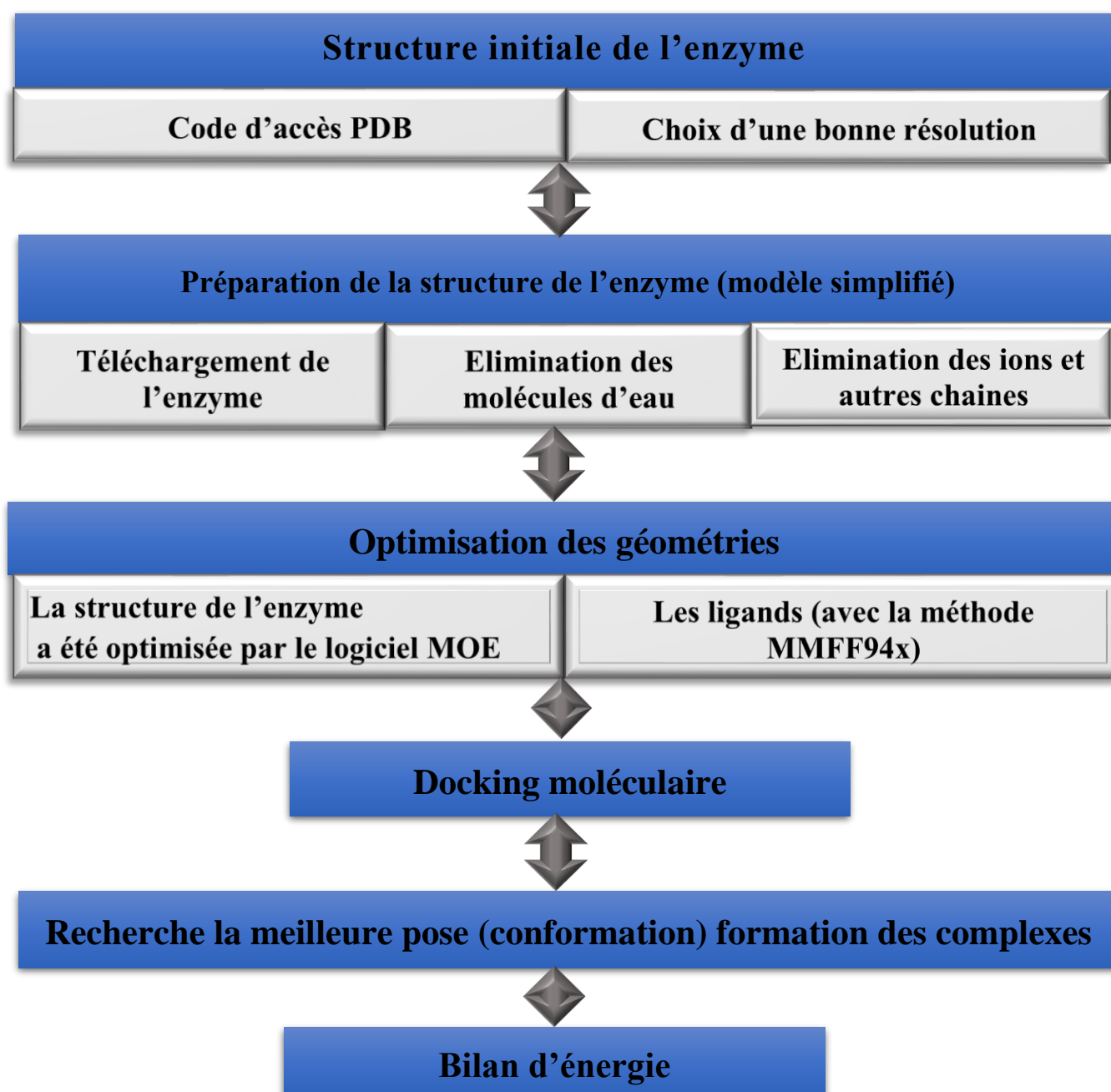


Figure III.1 : Protocole de calcul

III.2.1 Matériels

III .2.1.1 Micro-ordinateur

Dans notre étude, nous avons utilisé un ordinateur portable HP exécutant le Windows 10 Professionnel qui intègre un processeur Intel (R) Core TM i5-8365U@ 1.60 GHz avec une mémoire (RAM) de 8 Go et un système d'exploitation 64 bits.

Chapitre III : Résultats et discussion

III.2.1.2 Logiciels utilisés

➤ MOE

MOE (Molecular Operating Environment) est un outil de calcul chimique et de modélisation moléculaire, un logiciel largement utilisé dans les applications scientifiques [6]. Ce programme robuste est généralement disponible pour une utilisation en classe à un coût académique réduit. Et permet la visualisation, la présentation, l'analyse, l'interprétation et le traitement des données biomoléculaires directement grâce à l'utilisation d'outils d'infographie 3D interactifs. Il intègre également : la visualisation, la modélisation moléculaire, la modélisation des protéines, la bio-informatique et la bio-informatique dans un seul programme [7].

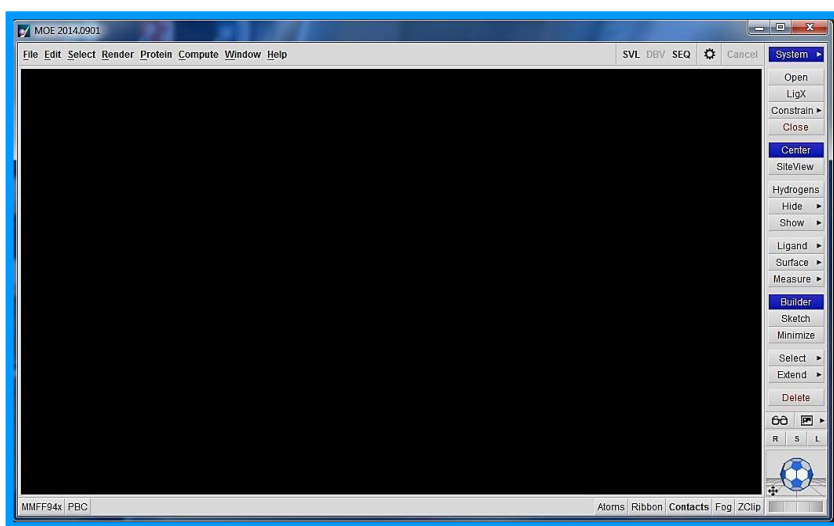


Figure III.2: Interface de logiciel MOE

➤ Banque de données sur les protéines « Protein Data Bank (PDB) »

La banque de Protein Data Bank ou PDB est une collection mondiale de données sur la structure tridimensionnelle (3D) de macromolécules biologiques comme les protéines, essentiellement, et les acides nucléiques. Ces structures sont essentiellement déterminées par cristallographie aux rayons X ou par spectroscopie RMN. Ces données expérimentales sont déposées dans la PDB par des biologistes et des biochimistes du monde entier et appartiennent au domaine public. Leur consultation est gratuite et peut se faire directement depuis le site web de la banque (<https://www.rcsb.org/>) [8].



Figure III.3 : l'interface graphique du site Web de base de données PDB

➤ ChemDraw

ChemDraw est un outil complet destiné aux chimistes et biologistes, intégrant toute une gamme d'outils intelligents permettant de faciliter les travaux des chercheurs, il est développé en 1985 par David A. Evans et Stewart Rubenstein. C'est un outil essentiel et préféré pour illustrer les concepts chimiques et biologiques et il s'est imposé comme une référence pour le dessin de structures moléculaires. Puisqu'il est simple à utiliser, puissant et permet de dessiner de manière intuitive et efficace en deux et trois dimensions [9].

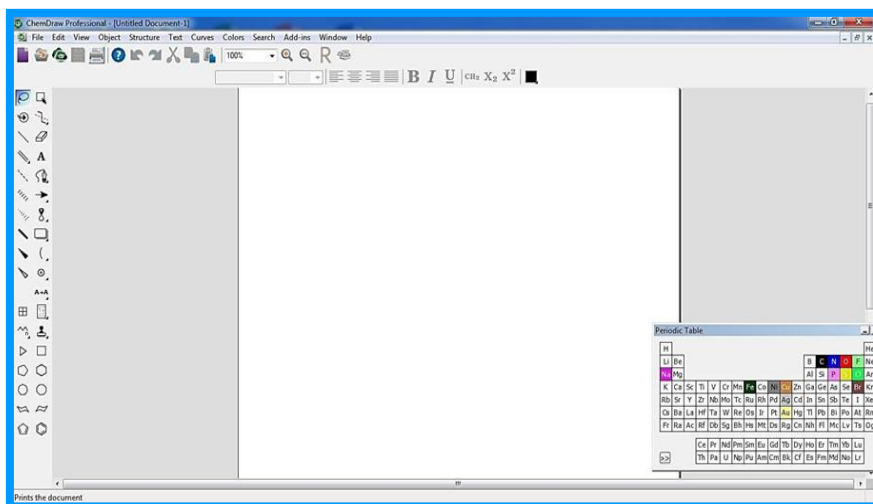


Figure III.4 : Interface de logiciel ChemDraw

Chapitre III : Résultats et discussion

➤ SwissADME

L'outil web SwissADME (<http://www.swissadme.ch>) est un serveur en ligne géré par l'institut suisse de bio-informatique (SIB), qui fournit des services et des ressources en bio-informatique aux scientifiques. SwissADME fournit notamment une plate-forme pour évaluer la règle de cinq de Lipinski sur la biodisponibilité orale des médicaments. Ainsi que de prédire les propriétés pharmacocinétiques et les propriétés « druglike » des candidats médicaments et des petites molécules [10].

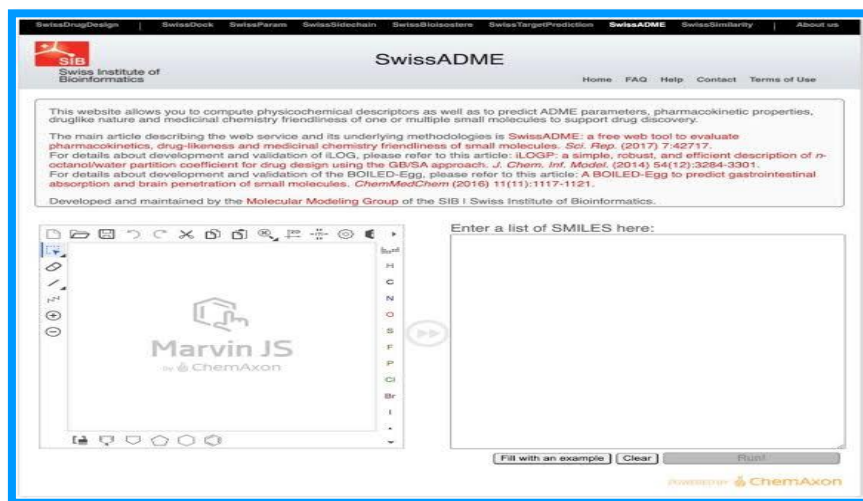


Figure III.5: La page d'accueil du serveur SwissADME

➤ pkCSM

PkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsml/>) est un outil Web gratuit qui donne accès à un ensemble de modèles prédictifs rapides pour les propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et de toxicité potentielle d'un composé (Figure III.6). Nous avons utilisé ce serveur pour la prédiction des propriétés ADMET des inhibiteurs développés [11].

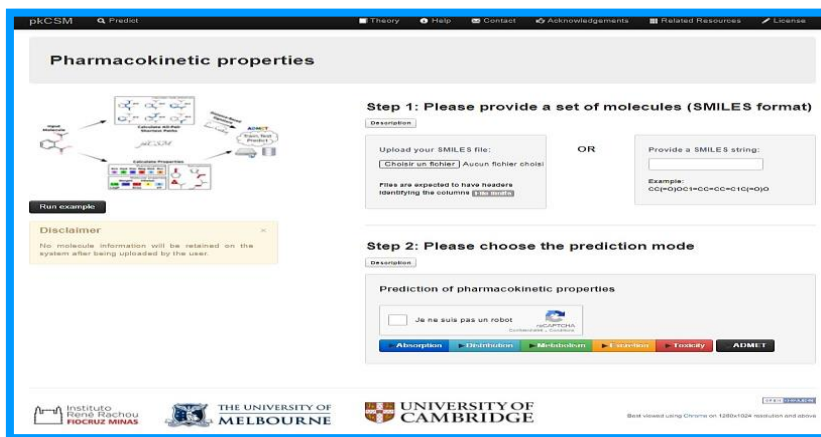


Figure III.6 : Interface du serveur pkCSM

Chapitre III : Résultats et discussion

III.2.2 Méthodes

III.2.2.1 Préparation de La protéine

Le téléchargement de l'enzyme a été effectué à partir de la base de données Protein Data Bank (PDB) accessible à l'adresse suivante : www.rcsb.org/pdb, sous le code d'accès 2WIH [12]. La PDB regroupe plusieurs milliers de structures protéiques, obtenues principalement par cristallographie aux rayons X ou par résonance magnétique nucléaire (RMN) [13].

La structure tridimensionnelle (3D) de l'enzyme a été déterminée principalement par diffraction des rayons X, avec une résolution de 2.50 Å. Elle est co-cristallisée avec un inhibiteur : *N*,1,4,4-tetraméthyl-8- $\{[4-(4\text{-méthylpipérazin-1-yl})\text{phényl}]\text{amino}\}$ -4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*h*]quinazoline-3-carboxamide (C₂₅H₃₂N₈O).

Les molécules d'eau ainsi que les cofacteurs ont été éliminés. Ensuite, le récepteur a été optimisé à l'aide du logiciel MOE, en utilisant le champ de force MMFF94X. L'énergie de la structure a été minimisée afin d'obtenir la meilleure conformation possible, dans le but de générer un modèle simplifié de l'enzyme (**Figure III.7**).

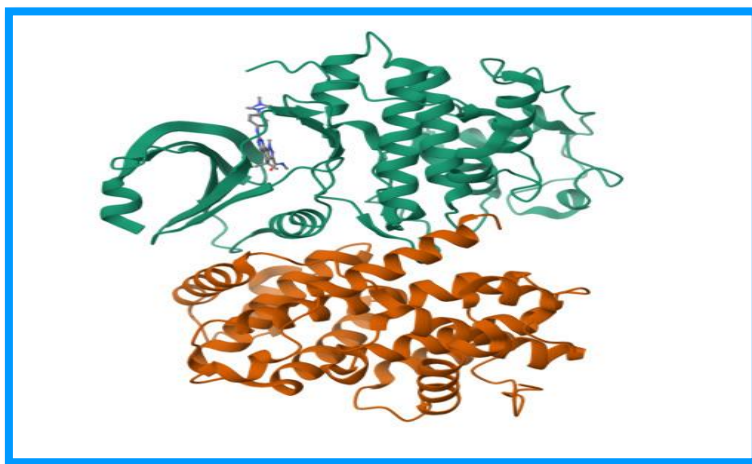


Figure III.7 : Représentation 3D de la protéine 2WIH

III.2.2.2 Préparation des ligands

Dans la présente étude, un ensemble de données de 36 des dérivés de 4-thiazol-*N*-(pyridin-2-yl) pyrimidin-2-amine a été choisi à partir de la littérature avec leurs activités inhibitrices in vitro [14]. La structure de base de cette molécule est illustrée dans la **Figure III.8**. Les structures 2D des molécules étudiées ont été dessinées et analysées à l'aide du logiciel ChemDraw 8.0. La **Figure III.9** présente la structure chimique du ligand de référence utilisé pour la comparaison dans l'étude de docking. Par la suite, toutes les structures ont été

Chapitre III : Résultats et discussion

optimisées à l'aide du programme MOE [6]. L'optimisation géométrique des ligands a été réalisée à l'aide du champ de force MMFF94X, intégré dans la version professionnelle du logiciel MOE, afin de déterminer leur conformation la plus stable.

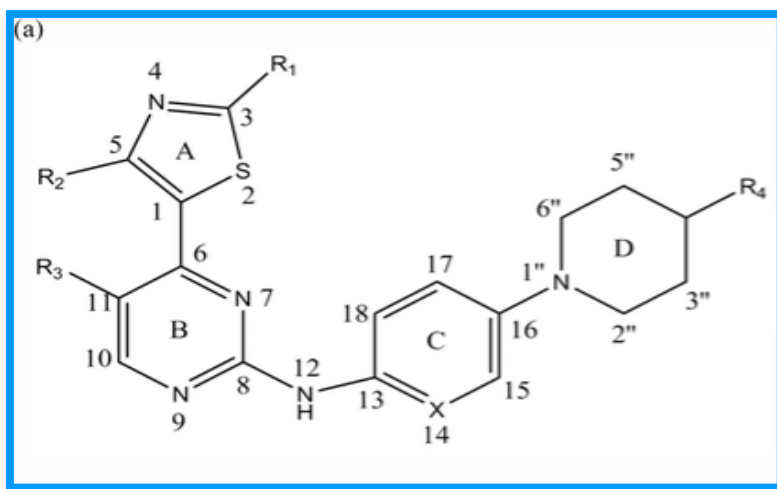


Figure III.8 : Structure de base de 4-thiazol-N-(pyridin-2-yl)pyrimidin-2-amine

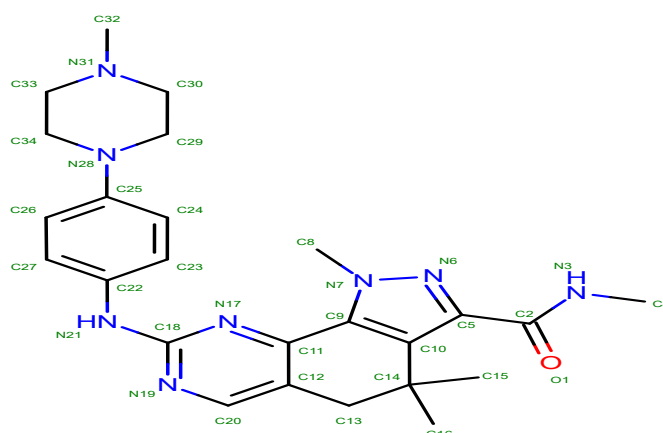


Figure III.9: Structure chimique de ligand de référence

Tableau III.1 : Structure chimique des molécules étudiées.

N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X
1	NH-Cyclopentyl	CH ₃	H	CH ₂ NH	N
2	NH-Cyclopentyl	CH ₃	H	NCH ₃	N
3	NH-Cyclopentyl	CH ₃	H	NCH ₂ CH ₃	N
4	NH-Cyclopentyl	CH ₃	H	NCOCH ₃	N
5	NH-Cyclopentyl	CH ₃	H	O	N

Chapitre III : Résultats et discussion

6	NH-Cyclopentyl	CH ₃	H	CHNH ₂	N
7	NH-Cyclopentyl	CH ₃	H	NSO ₂ CH ₃	N
8	NCH ₃ -Cyclopentyl	CH ₃	H	NH	N
9	NCH ₃ -Cyclopentyl	CH ₃	H	NCH ₃	N
10	NCH ₃ -Cyclopentyl	CH ₃	H	NCOCH ₃	N
11	NCH ₃ -C ₆ H ₅	CH ₃	H	NCH ₃	N
12	NH-CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	NH	N
13	NH-CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	CH ₂ NH	N
14	NH-CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	NCH ₃	N
15	NH-CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	NCOCH ₃	N
16	NH-CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	O	N
17	NH-Cyclopentyl	CF ₃	H	NH	N
18	NH-Cyclopentyl	CF ₃	H	NCH ₃	N
19	NH-Cyclopentyl	CF ₃	H	NCOCH ₃	N
20	NH-Cyclopentyl	CF ₃	H	O	N
21	NH-Cyclopentyl	CF ₃	H	NCHO	N
22	NH-Cyclopentyl	CH ₃	F	NH	N
23	NH-Cyclopentyl	CH ₃	F	CH ₂ NH	N
24	NH-Cyclopentyl	CH ₃	F	NCH ₃	N
25	NH-Cyclopentyl	CH ₃	F	NCH ₂ CH ₃	N
26	NH-Cyclopentyl	CH ₃	F	NCOCH ₃	N
27	NH-Cyclopentyl	CH ₃	F	O	N
28	NH-Cyclopentyl	CH ₃	F	NSO ₂ CH ₃	N
29	NH-Cyclopentyl	CH ₃	F	CHN(CH ₃) ₂	N
30	NHCH ₃	CH ₃	CN	NBn	CH
31	NHCH ₃	CH ₃	H	NBn	CH
32	NHCH ₃	CH ₃	H	NH	N
33	NHCH ₃	CH ₃	H	NCH ₃	N
34	NHCH ₃	CH ₃	H	NCOCH ₃	N
35	NHCH ₃	CH ₃	H	O	N
36	NHCH ₃	CH ₃	CN	NH	N

Chapitre III : Résultats et discussion

III.2.2.3 Détection des cavités

Dans le programme Moe, nous déterminons le site de réaction d'une protéine à l'aide de l'outil de « site Finder » disponible en « Compute », où il est caractérisé qu'il contient le plus grand groupe d'acides aminés aux propriétés covalentes, polaires ou hydrophobes, et c'est une poche ou une cavité à la surface d'une protéine, et aussi le site de réaction est le même que le site efficace ou plutôt proche, ce qui en fait une cible importante, et les caractéristiques de la cavité choisies dans le tableau ci-dessous.

Tableau III.2 : Différentes propriétés de cavité 1 détectée par MOE de la CDK2.

Site	Size ^a	PLB ^b	Hyd ^c	Side ^d	Résidus
1	230	3.96	64	98	1:(GLU8 ILE10 GLY11 GLU12 GLY13 THR14 TYR15 GLY16 VAL18 ALA31 LYS33 ILE35 ARG36 THR39 GLU40 PRO45 SER46 THR47 ALA48 GLU51 VAL64 LEU78 PHE80 GLU81 PHE82 LEU83 HIS84 GLN85 ASP86 LYS129 GLN131 ASN132 LEU134 ALA144 ASP145 PHE146 GLY147 LEU148 ARG297 LEU298 NME299)

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

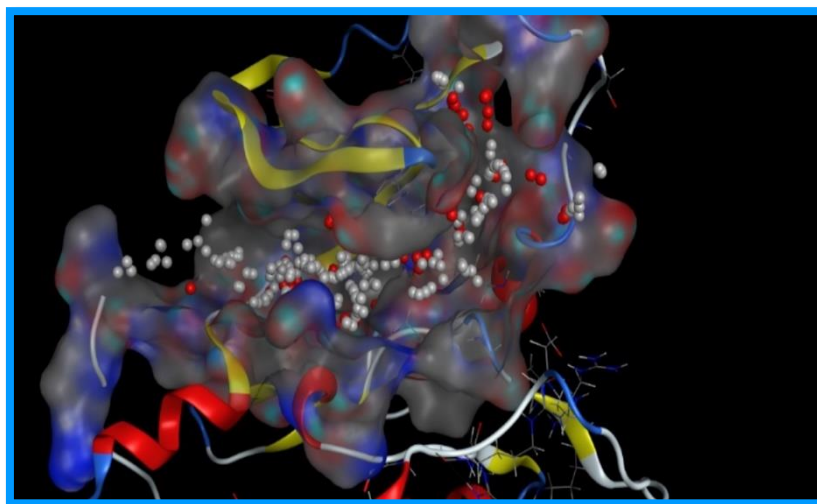


Figure III.10: Cavité 1 de protéine 2WIH

III.3 Résultats et discussion

III.3.1 Les interactions CDK2 – ligand

Le docking moléculaire de type semi-flexible a été réalisé à l'aide du programme MOE 2014. Dans ce type, le ligand est considéré comme flexible, tandis que la protéine est maintenue rigide. Les scores de docking obtenus indiquent la stabilité des complexes formés, plus la valeur est négative, plus la structure est stable. Ces résultats sont résumés dans le (Tableau III.3).

Tableau III.3: Résultats de docking moléculaire.

Ligand	Score	Ligand	Score
L1	-7.67	L19	-7.55
L2	-7.22	L20	-7.11
L3	-8.40	L21	-7.80
L4	-7.19	L22	-6.83
L5	-7.89	L23	-7.20
L6	-8.15	L24	-7.32
L7	-7.31	L25	-7.30
L8	-7.66	L26	-7.33
L9	-7.17	L27	-6.84
L10	-7.57	L28	-7.59

Chapitre III : Résultats et discussion

L11	-8.08	L29	-7.26
L12	-6.72	L30	-7.63
L13	-7.10	L31	-7.49
L14	-7.25	L32	-6.77
L15	-7.41	L33	-7.41
L16	-7.02	L34	-6.82
L17	-7.97	L35	-7.31
L18	-7.08	L36	-7.04
Lréf	-7.57		

Parmi les ligands étudiés, les ligands **L1, L3, L5, L6, L8, L11, L17, L21, L28 et L30** (colorés en rouge) présentent les valeurs de score les plus faibles, ce qui suggère une plus grande stabilité de leurs complexes par rapport aux autres ligands.

En outre, les valeurs de RMSD obtenues pour ces complexes étaient toutes inférieures à 2 Å, ce qui confirme la fiabilité des résultats de docking et suggère une bonne stabilité conformationnelle des ligands dans le site actif.

Ces ligands peuvent être classés par ordre croissant de leurs scores (du plus stable au moins stable) comme suit :

$$\mathbf{L28 < L30 < L1 < L8 < L21 < L5 < L17 < L11 < L6 < L3}$$

- Les ligands cités ci-dessus présentent également un degré de liberté élevé, ce qui indique une plus grande flexibilité comparée aux autres ligands.

Les meilleurs ligands, présentant les scores d'interaction les plus faibles par rapport au ligand de référence, sont :

L3, L5, L6, L11, L17 et L21.

- **Ligand de référence**

L'étude de l'interaction (CDK2- ligand de référence) est importante pour effectuer une Comparaisant avec les autres ligands.

Les résultats de docking moléculaire montrent que le ligand de référence est caractérisé par une énergie de score **-7.57 kcal/mol**. L'analyse visuelle révèle que le ligand de référence établit trois liaisons (**Figure III.11, Tableau III. 4**), la première est une liaison hydrogène de type H-accepteur entre l'atome N2 du ligand et l'atome Nz du résidu LYS129 du site actif

Chapitre III : Résultats et discussion

CDK2. La deuxième est une liaison hydrogène de type H-accepteur entre l'atome N15 et l'atome Nz du résidu LYS33. en plus, une interaction non covalente de type Pi-H a été observée entre le 5-ring du ligand et l'atome de CA du résidu GLY147 .

Tableau III.4 : Le rapport des interactions entre le Lréf et les résidus du site actif de la CDK2

Ligand	Récepteur	Interaction	E(Kcal/mol)
N2	LYS 129	H-acceptor	-5.3
N15	LYS 33	H-acceptor	-6.7
5-ring	GLY147	Pi-H	-0.6

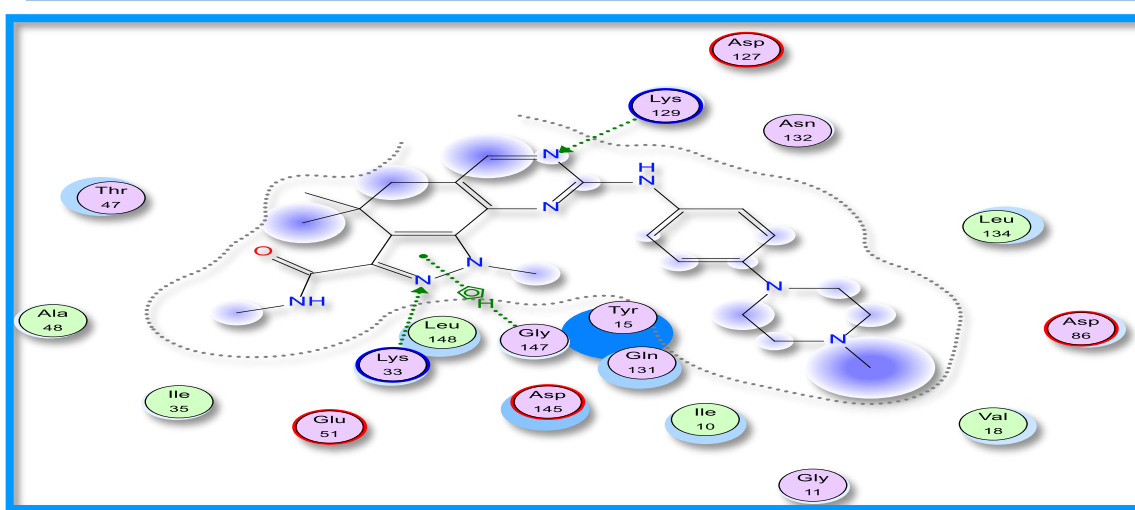


Figure III.11 : Les interaction de ligand Lref avec les résidus du site actif de la CDK2

• Ligand 03

Le complexe CDK2-ligand 03 est caractérisé par une énergie de score **-8.40 kcal/mol**. L'analyse visuelle montre que le ligand 03 forme trois interactions avec le site actif de la CDK2(**Tableau III.5 et Figure III.12**) : Deux interactions de type (H- accepteur), la première entre l'atome N4 du ligand et l'atome NZ du résidu LYS33, et la seconde entre l'atome N11 du ligand et l'atome NZ d le résidu LYS33.En outre, une interaction non covalente de type (Pi-Pi) a été observée entre le 6-ring du ligand et celui du résidu TYR15.

Tableau III.5: Le rapport des interactions entre L3 et les résidus du site actif de la CDK2

Ligand	Receptor	Interaction	E (Kcal /mol)
N4	LYS 33	H-acceptor	-3.0

N11	LYS33	H-acceptor	-1.0
6-ring	TYR15	Pi-Pi	-0.0

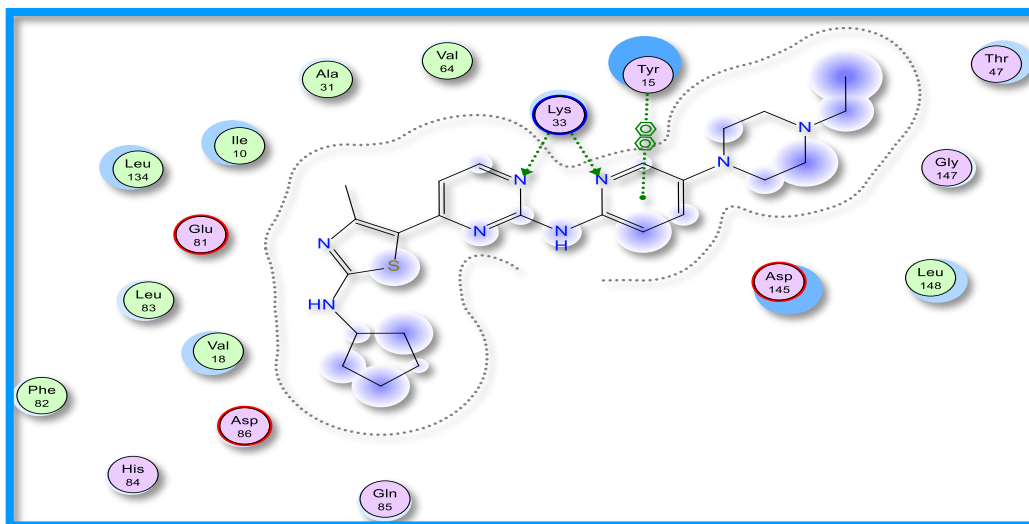


Figure III.12: Les interaction de ligand 03 avec les résidus du site actif de la CDK2

• Ligand 05

La reconstruction du complexe CDK2-Ligand 05 par docking moléculaire avec MOE donne un score de **-7.89 kcal/mol**.

L'analyse visuelle des interactions du Ligand 05 avec le site actif de l'enzyme CDK2 a révélé la présence de cinq interactions (**Tableau III.6, Figure III.13**), la première est une liaison de type (H-accepteur) entre l'atome N4 du ligand et l'atome NZ du résidu LYS33, la deuxième interaction également de type H-accepteur entre l'atome N11 du ligand et l'atome NZ du même le résidu LYS33, et la troisième interaction est de type (Pi-H) entre le 5-ring du ligand et le résidu ILE10. La quatrième interaction, également de type (Pi-H), s'établit entre le 5-ring du ligand et le résidu VAL18. Enfin, la cinquième interaction est de type (pi-pi) entre le 6-ring du ligand et celui du résidu TYR15 dans le site actif de CDK2.

Tableau III.6 : Le rapport des interactions entre L5 et les résidus du site actif de la CDK2

Ligand	Receptor	Interaction	E (Kcal /mol)
N4	LYS 33	H-acceptor	-5.4
N11	LYS 33	H-acceptor	-0.6

5-ring	ILE10	Pi-H	-0.6
5-ring	VAL18	Pi-H	-0.7
6-ring	TYR15	Pi-Pi	-0.0

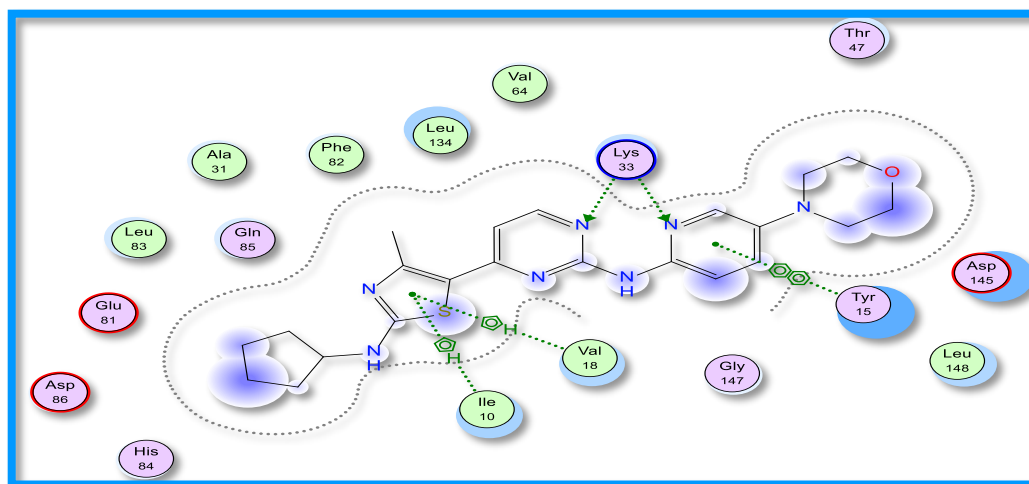


Figure III.13 : Les interaction de ligand 05 avec les résidus du site actif de la CDK2

• Ligand 06

Le complexe CDK2-ligand 06 est caractérisé par une énergie de score **-8.15kcal/mol**.

L'analyse visuelle montre que le ligand 06 forme trois interactions avec le site actif CDK2(**Tableau III.7, figure III.14**), la première interaction une liaison hydrogène de type (H-accepteur) entre l'atome N4 du ligand et l'atome Nz du résidu LYS34, ce qui contribue à la stabilité de la liaison du complexe, la seconde de type Pi-H entre le 5-ring du ligand et le résidu VAL18, Enfin, la troisième interaction est de type (Pi-Pi) entre l'anneau à 6-ring du ligand et celui du résidu de TYR15.

Tableau III.7: Le rapport des interactions entre L6 et les résidus du site actif de la CDK2

Ligand	Receptor	Interaction	E (Kcal /mol)
N4	LYS33	H-acceptor	-7.6
5-ring	VAL18	Pi-H	-0.9
6-ring	TYR15	Pi-pi	-0.0

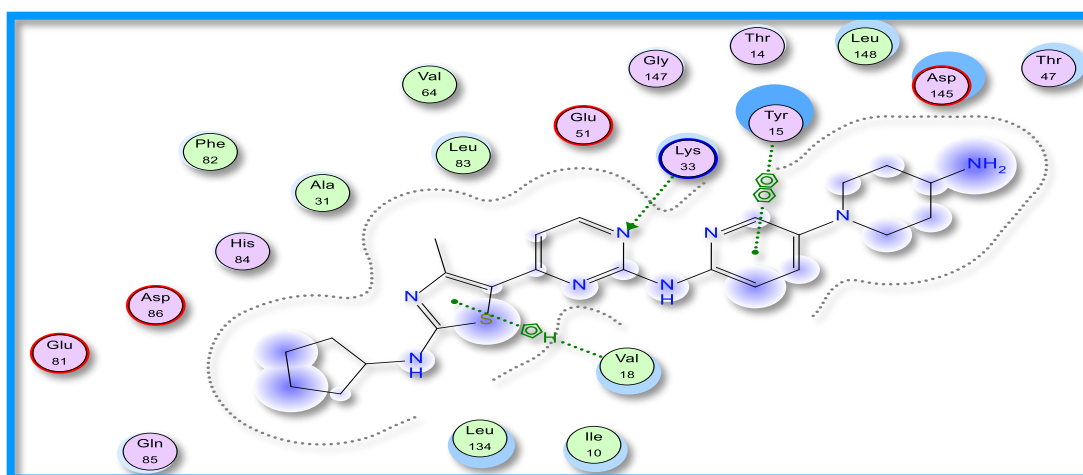


Figure III.14 : Les interaction de ligand 06 avec les résidus du site actif de la CDK2

• Ligand 11

Le complexe CDK2-ligand 11 est caractérisé par une énergie de score **-8.08 kcal/mol**. L'analyse visuelle révèle que le ligand 11 forme trois interactions avec le site actif CDK2 (Tableau III.8, figure III.15), la première interaction est de type (pi-H) entre le 5-ring du ligand et le résidu VAL18. La deuxième est une interaction de type(pi-pi) entre l'anneau à 6-ring de ligand et celui du résidu TYR15.

Tableau III.8 : Le rapport des interactions entre L11 et les résidus de site actif de la CDK2

Ligand	Receptor	Interaction	E(Kcal/mol)
5-ring	VAL18	Pi-H	-1.0
6-ring	TYR15	Pi-Pi	-0.0

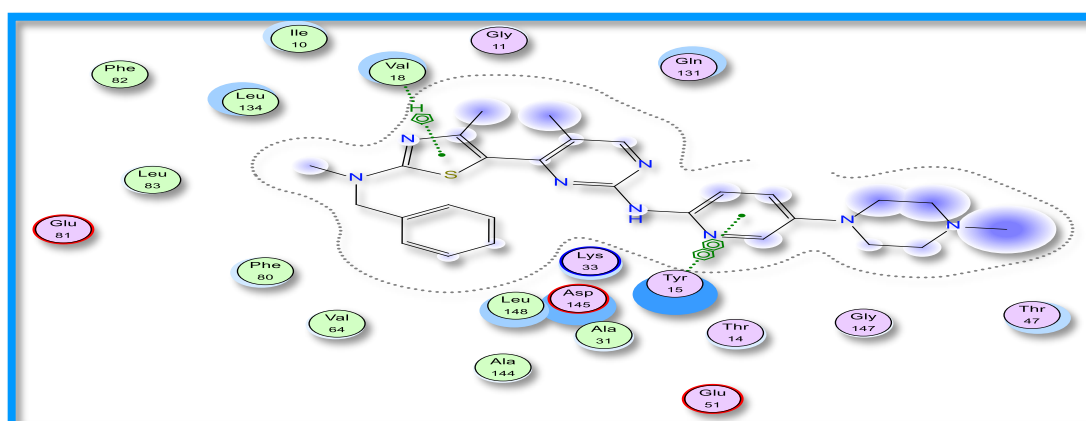


Figure III.15 : Les interaction de ligand 11 avec les résidus du site actif de la CDK2

• Ligand 17 :

Les résultats de docking moléculaire montrent que le ligand 17 est caractérisé par une énergie de score **-7.97kcal/mol**. L'analyse visuelle indique que le ligand 17 forme deux liaisons interactions (**Figure III.16, Tableau III. 9**), la première est une liaison hydrogène de type (H-accepteur) entre l'atome N4 du ligand et l'atome NZ du résidu LYS33 et la seconde est une interaction de type (Pi-Pi) entre le 6-ring du ligand et celui du résidu TYR15.

Tableau III.9 : Le rapport des interactions entre L17 et les résidus du site actif de la CDK2

Ligand	Receptor	Interaction	E(Kcal/mol)
N4	LYS33	H-acceptor	-2.5
6-ring	TYR15	Pi-Pi	-0.0

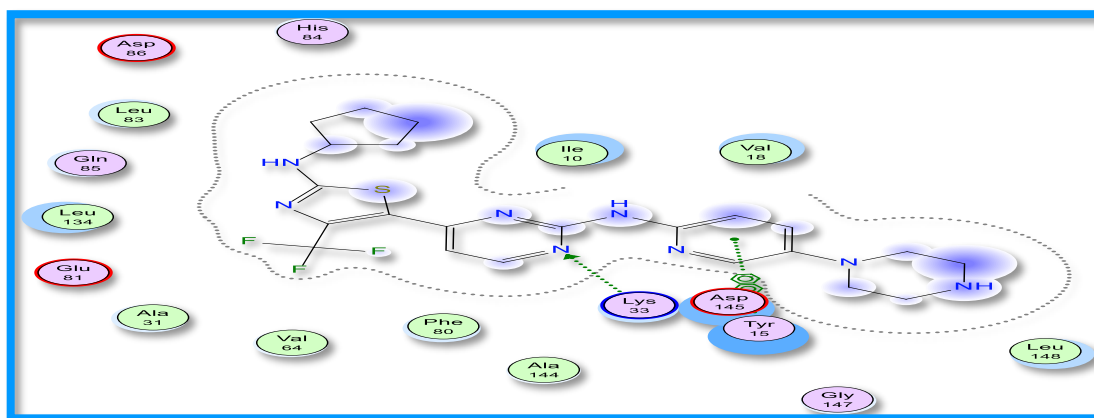


Figure III .16 : Les interaction de ligand 17 avec les résidus du site actif de la CDK2

• Ligand 21 :

Les résultats de docking moléculaire montrent que le ligand 21 est caractérisé par une énergie de score **-7.80 kcal/mol**. L'analyse visuelle a révélé que le ligand 21 forme quatre interactions (**Tableau III.10, figure III.17**), la première est une liaison hydrogène de type (H-donneur) entre l'atome N38 du ligand et l'atome d'oxygène du résidu de LEU83. Deuxième est une liaison hydrogène de type (H-accepteur) entre l'atome N15 du ligand et l'atome d'azote du résidu Leu83, la troisième interaction de type (pi-H) entre le 5-ring du ligand et le résidu LEU134, Enfin, la quatrième interaction est de type (Pi-Pi) entre le 6-ring du ligand et le résidu TYR 15.

Tableau III.10 : Le rapport des interactions entre L21 et les résidus du site actif de la CDK2

Ligand	Receptor	Interaction	E (Kcal /mol)
N38	LEU83	H-donor	-1.9

N15	LEU83	H-acceptor	-0.7
5-ring	LEU134	Pi-H	-0.6
6-ring	TYR15	Pi-Pi	-0.0

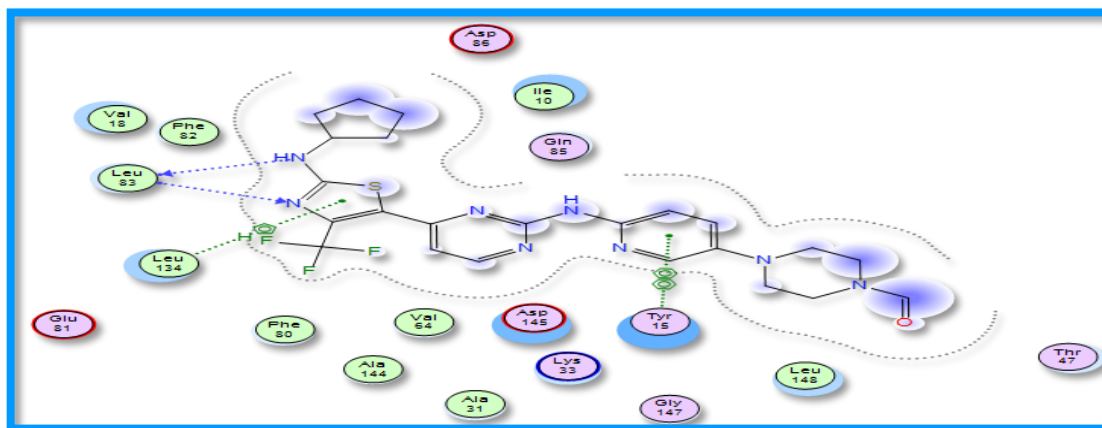


Figure III.17: Les interaction de ligand 21 avec les résidus du site active de CDK2

III.3.2 Filtration par ADME /TOX

Afin d'évaluer les propriétés d'ADME-Tox, une étude informatique a été menée sur sept composés qui ont enregistré l'énergie de liaison la plus faible par rapport aux composés de référence, et pour prédire les propriétés d'ADME-T, nous utilisons les plateformes swiss ADME et pkCSM.

III.3.2.1 Propriété physicochimique et Drug likeness

✓ Règle de Lipinski

Les conditions empiriques pour satisfaire la règle de Lipinski et manifester une bonne biodisponibilité orale impliquent un équilibre entre la solubilité aqueuse d'un composé et sa capacité à diffuser passivement à travers les différentes barrières biologiques [15]. Cette règle est la plus utilisée pour l'identification des composés "drug-like". D'après cette règle, les composés ne validant pas au moins deux des critères suivants ont de très fortes chances d'avoir des problèmes d'absorption ou de perméabilité par voie orale :

- Masse moléculaire ≤ 500 Da
- $\text{Log } P \leq 5$
- Accepteurs de liaisons H ≤ 10
- Donneurs de liaisons H ≤ 5 [16].

Chapitre III : Résultats et discussion

✓ La règle de Veber

- Le nombre de liaisons de rotation (NRB) est < 10 ;
- La surface polaire de la molécule (PSA) est $< 140 \text{ \AA}^2$.

La surface polaire est représentée par la somme des surfaces des atomes polaires de la molécule (calcul basé sur la topologie de la molécule ou TPSA) et permet de prédire l'absorption intestinale et le passage de la barrière hématoencéphalique [17].

✓ Règle d'Egan

Le filtre Egan anticipe l'absorption des médicaments en fonction des processus impliqués dans la perméabilité membranaire d'une petite molécule. Ces modèles symbolisent la molécule en tant que médicament comme s'ils avaient respectivement $WLOGP \leq 5.88$ et $TPSA \leq 131.6$. Le modèle informatique d'Egan pour l'absorption intestinale passive humaine (HIA) de petites molécules tient compte des mécanismes de transport actif et il est donc robuste pour prédire l'absorption des médicaments [18].

✓ Règle de Muegge

Le filtre Muegge est un filtre ponctuel pharmacophore autonome qui sépare les molécules médicamenteuses et non médicamenteuses. Ces modèles symbolisent la molécule en tant que médicament comme s'ils avaient un poids moléculaire compris entre 200 et 600 Da, $XLOGP$ entre -2 et 5, $TPSA \leq 150$, nombre de liaisons rotatives ≤ 15 , accepteur de liaison H ≤ 10 , donneur de liaison H ≤ 5 [19].

Les résultats des propriétés physico-chimiques des composés L3, L5, L6, L11, L17, L21 et ligand de référence obtenus avec le serveur SwissADME sont rapportés dans le **Tableau III.11** :

Tableau III.11 : Propriétés physicochimiques des ligands L3, L5, L6, L11, L17, L21 et LRéf

	MW	HBA	HBD	NROT	LogP	MR	LogS	TPSA
Ligand réf	450.57	5	2	5	2.80	140.63	-4.50	91.21
Ligand03	464.63	5	2	7	4.36	142.93	-5.39	110.34
Ligand05	437.56	5	2	6	3.81	127.59	-4.96	116.33
Ligand06	450.60	5	3	6	3.79	134.02	-5.02	133.12
Ligand11	500.66	5	1	7	4.72	155.36	-5.93	101.55
Ligand17	490.55	8	3	7	4.04	133.26	-5.33	119.13

Chapitre III : Résultats et discussion

Ligand21	518.56	8	2	8	3.98	138.75	-5.38	127.41
----------	--------	---	---	---	------	--------	-------	--------

MW : molecular weight.

HBA: Num. H-bond acceptors.

HBD: Num. H-bond donors.

NROT: Num. rotatable bonds.

Log P: Log Po/w (XLOGP3).

TPSA: Topological polar surface Area.

MR: Molar Refractivity.

Log S: topological Methode implemented from Delaney.

Les résultats présentés dans le **Tableau III.11** montrent que tous les composés étudiés répondent à plusieurs critères essentiels pour le développement de médicaments oraux.

Tout d'abord, tous les composés présentent une valeur de $\text{LogP} < 5$ et un LogS compris entre 0 et -6, indiquant une bonne solubilité dans les lipides et l'amidon. Cela favorise leur passage à travers les membranes biologiques, condition nécessaire à une absorption efficace.

Par ailleurs, tous les composés possèdent une surface polaire topologique (TPSA) inférieure à 140 \AA^2 , ce qui suggère une bonne absorption intestinale ainsi qu'une perméabilité potentielle à travers la barrière hémato-encéphalique, et tous les composés respectent les critères suivants :

- Nombre de donneurs de liaisons hydrogène (HBD) ≤ 5
- Nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène (HBA) ≤ 10

Ces caractéristiques indiquent une capacité adéquate à former des liaisons hydrogène, ce qui améliore à la fois la solubilité et l'absorption, bien que cela puisse parfois réduire la perméabilité membranaire.

Le poids moléculaire est un facteur important influençant l'absorption des composés et leur capacité à traverser les membranes biologiques. Les composés L3, L5, L6 et L17 présentent un poids moléculaire adéquat ($\leq 500 \text{ Da}$), favorable à une bonne absorption orale. Bien que les composés L11 et L21 dépassent légèrement cette limite, ils conservent néanmoins des propriétés pharmacologiques prometteuses.

Tableau III.12 : Drug likeness et biodisponibilité des ligands L3, L5, L11, L17, L21, et LRéf.

Chapitre III : Résultats et discussion

	Lipinski	Veber	Egan	Muegge	Bioavaila Bility
Ligand réf	Oui	Oui	Oui	Oui	0.55
Ligand03	Oui	Oui	Oui	Oui	0.55
Ligand05	Oui	Oui	Oui	Oui	0.55
Ligand06	Oui	Oui	Non	Oui	0.55
Ligand11	Oui	Oui	Oui	Oui	0.55
Ligand17	Oui	Oui	Oui	Oui	0.55
Ligand21	Oui	Oui	Oui	Oui	0.55

Le **Tableau III.12** présente les résultats liés à la biodisponibilité et à la similitude médicamenteuse des composés étudiés, évalués selon quatre règles principales : Lipinski, Veber, Egan, Muegge, ainsi que la valeur théorique de biodisponibilité.

Tous les composés satisfont les critères de la règle de Lipinski, ce qui indique un bon potentiel pour une administration orale. La majorité des composés respectent également les critères de Veber, associés à une bonne absorption intestinale. En revanche, le composé L6 ne respecte pas les critères de la règle d'Egan, ce qui pourrait suggérer une biodisponibilité réduite ou des propriétés d'absorption moins optimales.

La biodisponibilité prédite est identique pour l'ensemble des composés, avec une valeur de 0,55, ce qui reflète un niveau modéré à bon de disponibilité systémique après administration orale.

En conclusion, la majorité des composés présentent des caractéristiques compatibles avec des profils médicamenteux, ce qui suggère leur potentiel en tant que candidats pour le développement pharmaceutique.

III.3.2.2 Prédiction des propriétés pharmacocinétiques

✓ L'absorption gastro-intestinal

Comprendre la perméabilité de l'intestin aux médicaments est fondamental lors du développement de produits pharmaceutiques oraux pour que l'absorption du médicament atteigne le sang et atteigne ensuite sa cible, il doit pouvoir traverser le tube gastro-intestinal [20].

Chapitre III : Résultats et discussion

✓ La perméabilité BBB

La barrière hémato-encéphalique (BHE) est un élément important de la régulation de l'environnement interne du cerveau. Les médicaments agissant dans le système nerveux central doivent traverser le BHE [21]. La BBB empêche la plupart des composés externes (98%) de pénétrer dans le système nerveux central (SNC) afin de maintenir l'homéostasie du SNC [22].

✓ P-gp substrat

La modulation du transport médiée par la glycoprotéine P a des implications pharmacocinétiques importantes pour les substrats de la p-gp qui peuvent être exploitées pour des avantages thérapeutiques spécifiques ou entraîner des contre-indications [23].

✓ Inhibition des Cytochrome CYP450

Parmi les enzymes les plus importantes qui interviennent dans le métabolisme des substances endogènes et exogènes d'un point de vue médical en particulier, les enzymes hépatiques du cytochrome P450 sont les plus courantes. Les enzymes CYP les plus importantes impliquées dans le métabolisme des médicaments sont : CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4. Il est préférable de choisir des médicaments à faible affinité pour le CYP afin qu'il ne puisse [24].

✓ Coefficient de perméabilité cutanée (Kp)

Est adapté de Potts et Guy [25], qui ont trouvé que Kp était en corrélation linéaire avec la taille moléculaire et la lipophilicité. Plus le log Kp est négatif (avec Kp en cm / s), moins la peau est perméante à la molécule [26].

Tableau III.13 : Propriétés pharmacocinétique des composés L3, L5, L6, L11, L17, L21.

	Abs G1	BBB Perméant	P-gp Substrat	CYP1A2 Inhibitor	CYP2C19 Inhibitor	CYP2C9 Inhibitor	CYP2D6 Inhibitor	CYP3A4 Inhibitor	Log kp (Cm /S)
Ligand réf	Haute	Non	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui	-7.12
Ligand03	Haute	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	-6.04
Ligand05	Haute	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	-6.25
Ligand06	Faible	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Oui	-6.36
Ligand11	Haute	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	-6.00
Ligand17	Faible	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	-6.42
Ligand21	Faible	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	-6.64

Chapitre III : Résultats et discussion

D'après les résultats ADME présentés dans le Tableau **III.13** :

- Absorption gastro-intestinale : la majorité des composés étudiés présentent une absorption élevée, notamment le ligand de référence, L3, L5 et L11, ce qui suggère une bonne biodisponibilité orale potentielle.
- Perméabilité à la barrière hémato-encéphalique (BBB) : aucun des composés n'est considéré comme perméant à la BBB, ce qui signifie qu'ils ne sont pas actifs au niveau du système nerveux central et présentent un faible risque de neurotoxicité.
- Substrat de la P-glycoprotéine (P-gp) : tous les composés sont identifiés comme substrats de la P-glycoprotéine, une protéine d'efflux qui peut limiter l'efficacité des molécules dans certains tissus, en particulier au niveau du cerveau.
- Inhibition des enzymes du cytochrome P450 (CYP) : tous les composés inhibent les isoenzymes CYP3A4 et CYP2D6, mais n'inhibent pas CYP1A2. La plupart inhibent également CYP2C9, à l'exception du ligand de référence (Lréf). Les composés n'inhibant aucune enzyme CYP présentent un risque réduit d'interactions médicamenteuses.
- Perméabilité cutanée (Log Kp) : comme attendu, les valeurs de Log Kp sont négatives, ce qui est typique pour les composés hydrophiles. Toutefois, des valeurs plus élevées (moins négatives) indiquent une meilleure perméabilité transdermique.

III.3.2.3 Prédiction des propriétés toxicologique

La toxicité est le degré auquel une substance peut causer des dommages à un organisme vivant ou à l'une de ses sous-structures et constitue l'une des conséquences les plus importantes de l'échec du développement de médicaments à un stade avancé [27].

✓ Le test d'AMES

Le test de mutation inverse des bactéries (test d'Ames) est l'un des tests couramment utilisés. Ce test comprend des sous-tests parallèles dans lesquels chaque souche de bactérie *salmonella typhimureum* est compensée pour la substance à la place de chaque souche présente une mutation différente dans le gène nécessaire à la synthèse de l'histidine, nécessaire à sa croissance si l'exposition à une substance d'intérêt permet à la cellule mutante de produire l'histidine nécessaire au développement de chaque culture exempte de cette dernière, la substance est considérée comme mutagène [28].

Chapitre III : Résultats et discussion

✓ Cancérogénicité

Le but de ces études est de déterminer le potentiel cancérogène d'une substance chez un animal afin de tolérer un éventuel danger pour l'homme. Ces études sont nécessaires lors d'une utilisation clinique prolongée de la substance chez l'homme pendant au moins 6 mois ou lors d'une administration répétée sur plusieurs cycles [29].

✓ Inhibition de HERG

La cardiotoxicité est l'un des principaux effets secondaires et l'une des principales raisons du retrait des candidats médicaments au cours de la phase de découverte du médicament provoque souvent un blocage indésirable du canal ionique potassique hERG (l'éther humain est l'un des gènes liés au Go-Go), ce qui conduit finalement à des arythmies ventriculaires conduisant à une mort subite [30].

✓ Toxicité aiguë par voie orale chez le rat (DL50)

Le terme toxicité orale aiguë est plus souvent utilisé en liaison avec les déterminations de la létalité et de la DL50 "dose létale". La DL50 est définie comme la dose déterminée statistiquement qui, lorsqu'elle est administrée dans un test de toxicité aiguë, est susceptible de causer la mort de 50% des animaux traités sur une période donnée [31]. En général, plus la DL50 est petite, plus le produit chimique est toxique. Le contraire est également vrai : plus la DL50 est élevée, plus la toxicité est faible [32].

✓ Hypatotoxicité

Le test d'hépatotoxicité est une procédure utilisée pour évaluer le potentiel d'une substance ou d'un médicament à causer des dommages au foie. Ce test est crucial dans le développement de médicaments et l'évaluation de leur sécurité avant leur mise sur le marché. Comme le foie joue un rôle central dans le métabolisme des médicaments et des toxines, il est donc important d'identifier et de comprendre les effets secondaires liés au foie de toute nouvelle substance [33].

✓ Sensibilisation cutanée

La sensibilité cutanée est un effet néfaste potentiel pour les produits appliqués par voie cutanée. L'évolution de la question de savoir si un composé susceptible de rencontrer la peau peut induire une dermatite de contact allergique est une préoccupation de sécurité importante. Ce prédicteur a été construit en utilisant 254 composés qui ont été évalués pour leur capacité à induire une sensibilisation cutanée [34].

Chapitre III : Résultats et discussion

Tableau III.14 : Résultats de la prédiction, in silico, de la toxicité.

	Inhibition de HERG1	Inhibition de HERG2	Test d'AMES	Sensibilisation cutanée	H-HT	Toxicité aiguë chez le rat LD50 (mol/kg)
Ligand3	Non	Oui	Non	Non	Oui	2.788
Ligand5	Non	Oui	Non	Non	Oui	2.558
Ligand11	Non	Oui	Non	Non	Oui	2.945
Ligand réf	Non	Oui	Non	Non	Oui	2.732

✓ Inhibiteur HERG I et HERG II :

Tous les composés n'inhibent pas HERG1 mais inhibent HERG2, Cela indique que le composé a la capacité d'inhiber le canal HERG cardiaque et qu'il joue un rôle car son inhibition peut provoquer des troubles du rythme cardiaque.

✓ Toxicité AMES (effet mutagène) :

Il est utilisé pour identifier le composé qui provoque des mutations génétiques, et dans cette étude, tous les composés ont des résultats négatifs, c'est-à-dire qu'ils ne sont pas mutagènes en principe.

✓ Sensibilisation cutanée :

Chaque composé a des résultats négatifs, c'est-à-dire qu'il ne provoque pas d'allergies cutanées.

✓ H-HT (hépatotoxicité humaine) :

Tous les composés donnent des résultats positifs, c'est-à-dire qu'ils provoquent une sorte de toxicité pour le foie.

✓ Toxicité aiguë par voie orale chez le rat (DL 50) :

Plus la DL50 est élevée, plus la toxicité est faible, Nous notons que les composés L11 ont une valeur DL50 élevée, ce qui les rend moins toxiques, tandis que les autres composés ont des valeurs quelque peu similaires.

En conclusion, sur la base des résultats de toxicité, les composés L11, L5 et L3 apparaissent comme les plus prometteurs, ils n'inhibent pas le canal ionique HERG1,

Chapitre III : Résultats et discussion

présentent des résultats négatifs au test d'Ames (absence de mutagénicité), ne provoquent pas de sensibilisation cutanée, ne montrent pas d'hépatotoxicité et affichent également les valeurs de DL50 les plus élevées, ce qui confirme leur profil toxicologique favorable.

Références

- [1] Supuran, C. T., Casini, A., & Scozzafava, A. (2003). Protease inhibitors of the sulfonamide type: anticancer, antiinflammatory, and antiviral agents. *Medicinal Research Reviews*, 23(5), 535-558.
- [2] Al-Mohammed, N. N., Alias, Y., Abdullah, Z., Shakir, R. M., Taha, E. M., & Hamid, A. A. (2013). Synthesis and antibacterial evaluation of some novel imidazole and benzimidazole sulfonamides. *Molecules*, 18(10), 11978-11995.
- [3] El Ghalia, H. (2018). Corrélation- (structure-activité anticancéreuse) par les méthodes QSAR des molécules hétérocycliques précurseurs de médicaments.
- [4] Lengauer, T., & Rarey, M. (1996). Computational methods for biomolecular docking. *Current Opinion in Structural Biology*, 6(3), 402-406.
- [5] Chen, C. Y. C. (2011). TCM Database@Taiwan: The world's largest traditional Chinese medicine database for drug screening in silico. *PLoS ONE*, 6(1), e15939.
- [6] Imberty, A., Hardman, K. D., Carver, J. P., & Pérez, S. (1991). Molecular modelling of protein-carbohydrate interactions. Docking of monosaccharides in the binding site of concanavalin A. *Glycobiology*, 1(6), 631-642.
- [7] Sapundzhi, F., & Dzimbova, T. (2020). A computational study of cannabinoid receptors and cannabinoid ligands. *Journal of Chemical Technology and Metallurgy*, 55(5), 959-964.
- [8] ABD ELALI, M., & BELTOUM, A. (2022). Détermination de mode de liaison de la thymoquinone et ses dérivées contre la xanthine oxydoréductase avec la simulation informatique (Mémoire de Master, Centre Universitaire Abdelhafid Boussouf-Mila, Institut des Sciences et de la Technologie, Département des Sciences de la Nature et de la Vie).
- [9] Khainnar, M., & Aimeur, O. (2019). Étude des relations quantitatives structure-activité (QSAR) de plusieurs familles de composés sur des données biologiques [Mémoire de master, Université Frères Mentouri Constantine 1].
- [10] Boucherit, H. (2020). Recherche in silico de nouveaux composés bioactifs et applications à l'inhibition de la méthionine aminopeptidase (Thèse de doctorat, Université Frères Mentouri Constantine 1, Algérie).
- [11] Djekrif, A., & Nouadri, Y. (2021, September 23). Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de la transmembranaire protéase sérine 2 (TMPRSS2) pour lutter contre le

Chapitre III : Résultats et discussion

SARS-CoV-2 (Mémoire de Master, Université Frères Mentouri Constantine 1, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire).

[12] Brasca, M. G., Amboldi, N., Ballinari, D., Cameron, A. D., Casale, E., Cervi, G., Colombo, M., Colotta, F., Croci, V., Dalessio, R., Fiorentini, F., Isacchi, A., Mercurio, C., Moretti, W., Panzeri, A., Pastori, W., Pevarello, P., Quartieri, F., Roletto, F., ... Ciomei, M. (2009). Identification of a novel inhibitor of cyclin-dependent kinase 1 and cyclin-dependent kinase 2 with potent antitumor activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(16), 5152–5163.

[13] Protein Data Bank (PDB). Biological Macromolecular Resource. Consulté le : [20-03-2017].

[14] Liang, J.-D., Zhang, Y.-E., Qin, F., Chen, W.-N., Jiang, W.-M., Fang, Z., Liang, X.-L., Zhang, Q., & Li, J. (2024). Molecular docking and MD simulation studies of 4-thiazol-N-(pyridin-2-yl) pyrimidin-2-amine derivatives as novel inhibitors targeted to CDK2/4/6. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 150, 302.

[15] Vistoli, G., Pedretti, A., & Testa, B. (2008). Assessing drug-likeness – What are we missing? *Drug Discovery Today*, 13(7–8), 285–294.

[16] Monge, A. (2006). Design and use of optimized chemical databases for “in silico” research of new bioactive compounds (Doctoral dissertation). Université d’Orléans.

[17] Kadri, H., Kllai, S., Kpir, A., & Ladjimi, C. H. (2021). Place de la modélisation moléculaire dans le domaine pharmaceutique : Étude par docking moléculaire de deux nouvelles séries antifongiques (Mémoire de fin d’études). Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, Faculté de Médecine.

[18] Egan, W. J., K. M. Merz, et al. (2000). "Prediction of drug absorption using multivariate statistics." *Journal of medicinal chemistry* 43(21): 3867-3877.

[19] Villar, H. O. (2002). Reviews in Computational Chemistry. Volume 17, edited by Kenny B. Lipkowitz and Donald B. Boyd [Book review]. *Journal of the American Chemical Society*, 124(6), 1133–1134.

[20] 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*, 7, 42717.

- [21] Allam, L. (2020). Conception et évaluation des molécules anticancéreuses par approches in silico : inhibiteurs des kinases AKTI et LMTK3 (Doctoral thesis, Université Mohammed V, Maroc). Thèse de doctorat en Biotechnologie et Biologie Moléculaire.
- [22] Gao, Z., Chen, Y., Cai, X., Xu, R., & Sahinalp, C. (2017). Predict drug permeability to blood-brain barrier from clinical phenotypes: Drug side effects and drug indications. *Bioinformatics*, 33(6), 901–908.
- [23] Pires, D. E. V., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). PkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(9), 4066–4072.
- [24] Moroy, G., Martiny, V. Y., Vayer, P., Villoutreix, B. O., & Miteva, M. A. (2012). Toward in silico structure-based ADMET prediction in drug discovery. *Drug Discovery Today*, 17(1–2), 44–55.
- [25] Potts, R., & Guy, R. H. (1992). Predicting skin permeability. *Pharmaceutical Research*, 9(5), 663–669.
- [26] Di, L. (2014). The role of drug metabolizing enzymes in clearance. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 10(3), 379–393.
- [27] Wang, Y., Xing, J., Xu, Y., Zhou, N., Peng, J., Xiong, Z., Liu, X., Luo, X., Luo, C., Chen, K., Zheng, M., & Jiang, H. (2015). In silico ADME/T modelling for rational drug design. *Quarterly Reviews of Biophysics*, 48(4), 488–515.
- [28] Levy, D. D., Zeiger, E., Escobar, P. A., Hakura, A., van der Leede, B. M., Kato, M., Moore, M. M., & Sugiyama, K. (2019). Recommended criteria for the evaluation of bacterial mutagenicity data (Ame's test). *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 848, 403074.
- [29] Hibaut, B. (2016). Approche toxicologique lors du développement d'un médicament radiopharmaceutique, application à une étude préclinique d'un nouveau traceur de la plaque d'athérome vulnérable [Thèse de doctorat, Université de Grenoble]. Université de Grenoble.
- [30] Lee, H. M., Yu, M. S., Kazmi, S. R., Oh, S. Y., Rhee, K. H., Bae, M. A., Lee, B. H., Shin, D. S., Oh, K. S., Ceong, H., Lee, D., & Na, D. (2019). Computational determination of hERG-related cardiotoxicity of drug candidates. *BMC Bioinformatics*, 20(10), 250.

Chapitre III : Résultats et discussion

[31] Oliver, G. J. A. (1986). Opportunities for using fewer animals in acute toxicity studies. In International Seminar: Chemicals Testing and Animal Welfare (Stockholm, Sweden: OECD, May 20–22, 1986).

[32] Paramveer, S. D., Chanchal, K. M., Mavani, P., Asha, R., Shrivastava, B., Nema, R. K., et al. (2010). Effective alternative methods of LD50 help to save number of experimental animals. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2(6), 450–453.

[33] Chang, C. Y., & Schiano, T. D. (2007). Review article: Drug hepatotoxicity. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 25(10), 1135–1151.

[34] Pires, D. E. V., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). PkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(9), 4066–4072.

Conclusion Générale

Conclusion Générale

L'objectif de ce travail est de contribuer au développement de nouveaux inhibiteurs potentiels de la CDK2 pour le traitement du cancer. Notre étude se divise en deux étapes principales.

Dans la première étape : Nous nous sommes concentrés sur l'étude de docking base sur deux facteurs principaux : l'énergie de liaison (ou score énergétique) issue de la formation du complexe enzyme-substrat (E-S), ainsi que les interactions n entre une série de 36 composés et l'enzyme CDK2. La structure tridimensionnelle de cette enzyme a été obtenue à partir de la base de données PDB, sous l'identifiant 2WIH. L'étude a été réalisée à l'aide du logiciel MOE, qui a permis de conduire avec précision des opérations de modélisation moléculaire et d'amarrage protéine-ligand.

L'étude de Docking moléculaire a révélé que L3, L5, L6, L11, L17 et L21 présentent les meilleurs ligands, en raison de leur forte affinité pour le site actif de l'enzyme CDK2. De plus, ces ligands ont les énergies de liaison les plus faibles par rapport à l'autre ligands, ainsi que des interactions stables avec l'enzyme, ce qui témoigne de leur capacité à former des complexes protéine-ligand stables et potentiellement efficaces.

Dans la deuxième étape, les propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques des meilleurs composés ont été évaluées à l'aide des plateformes SwissADME. Cet outil permet une analyse précise du potentiel des composés en termes d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion (ADME), ainsi que la prédiction de certaines propriétés pharmacologiques critiques. Les résultats ont montré que tous composés satisfont aux critères des règles de Lipinski et de Veber, ce qui suggère une bonne biodisponibilité orale et renforce leur potentiel en tant qu'inhibiteurs efficaces dotés de profils pharmacologiques favorables.

D'autre part, l'étude des propriétés pharmacocinétiques a révélé que les composés L3, L5 et L11 présentent une bonne absorption intestinale, ainsi qu'une capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique (BBB), ce qui constitue un avantage en réduisant le risque d'effets secondaires neurologiques. Par ailleurs, les résultats de l'évaluation toxicologique indiquent que les composés L3, L5 et L11 ne sont pas mutagènes. Toutefois, tout résultat positif au test hERG2 pourrait indiquer un risque potentiel de toxicité hépatique ou d'interaction avec le canal cardiaque hERG2, ce qui impose une certaine prudence dans la perspective de leur développement comme agents anticancéreux.

Conclusion Générale

Nous concluons de cette étude que les composés L5, L3 et L11 peuvent être considérés comme les meilleurs candidats pour un développement futur en tant qu'inhibiteurs potentiels de l'enzyme CDK2.

Résumé

Notre travail a porté sur la conception de nouveaux composés anticancéreux ciblant la kinase CDK2. Nous nous sommes intéressés à des dérivés de la pyridine. Les résultats ont montré que plusieurs composés présentaient une énergie de liaison inférieure à celle du ligand de référence, ce qui suggère une affinité plus élevée pour la cible enzymatique. Par la suite, une analyse approfondie des propriétés physico-chimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques des six meilleurs ligands a été réalisée à l'aide des serveurs *SwissADME* et *pkCSM*. Les composés L3, L5 et L11 ont montré les profils les plus prometteurs. Ces résultats *in silico* indiquent que ces molécules pourraient constituer des candidats potentiels pour le développement de nouveaux inhibiteurs de CDK2, dans le cadre de la lutte contre le cancer.

Mots Clés : Cancer, Docking moléculaire, CDK2, ADME-T.

Abstract

Our work focused on the conceptualization of new anticancer compounds targeting the CDK2 kinase. We focused on pyridine derivatives. The results showed that several compounds had a binding energy lower than that of the reference ligand, suggesting a higher affinity for the enzymatic target. Subsequently, a thorough analysis of the physicochemical, pharmacokinetic, and toxicological properties of the six best ligands was conducted using the *SwissADME* and *pkCSM* servers. The compounds L3, L5, and L11 showed the most promising profiles. These *in silico* results indicate that these molecules could be potential candidates for the development of new CDK2 inhibitors in the context against.

Keywords: Cancer, Molecular docking, CDK2, ADME-T.



تصريح شرفي

خاص بالالتزام بقواعد النزاهة العلمية لإنجاز بحث
(ملحق القرار 1082 المؤرخ في 2021/12/27)

أنا الممضي أسفله،

السيدة(ة): باشا حاطمة

تخصص: كيمياء حيوية

الصفة: طالب سنة ثانية ماستر كيمياء

الحامل(ة) لبطاقة التعريف الوطنية رقم: 209996495 الصادرة بتاريخ: 2024.02.26

المسجل بكلية: كلية العلوم الدقيقة قسم: علوم المادة والمكلف

بانجاز أعمال بحث : مذكرة ماستر في الكيمياء

عنوانها: conception par modélisation moléculaire

de nouvelles molécules anticancéreuses

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

التاريخ: 2025/05/26

إمضاء المعني بالمر