

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE UNIVERSITE SALAH BOUBNIDER CONSTANTINE 3
FACULTE DE MEDECINE DE CONSTANTINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE**



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DOCTORAT

Domaine : PHARMACIE

Présenté par : ISLEM BECHAMI

**THEME : CONCEPTION IN-SILICO DE NOUVEAUX INHIBITEUR ANTI- VEGFR EN
VUE D'UNE APPLICATION ANTICANCEREUSE.**

Sous la Direction de : Dr. AMINA ALLAOUA

Jury d'évaluation :

Président du jury : BELMAHI. (Maitre-Assistant Hospitalo Universitaire en Toxicologie - UC3SB).

Examineur : GUEROUI. (Maitre-Assistant Hospitalo Universitaire en Chimie Thérapeutique - UC3SB).

Année Universitaire : 2019/2020

Table des matières

REMERCIEMENT	
DEDICACE	
LISTE DES FIGURES	v
LISTE DES TABLEAUX.....	xi
LISTE DES ABREVIATIONS.....	xiii
Introduction :	2
<i>RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE</i>	4
<i>CHAPITRE 1 : SIGNALISATION CELLULAIRE ET CANCER</i>	5
1.1 Le Cancer :.....	6
1.1.1 Epidémiologie :	6
1.1.2 Les origines du cancer :.....	6
1.1.3 Les caractéristiques du cancer :.....	6
1.1.4 Les étapes de cancer :.....	8
1.1.5 Diagnostic et traitements :.....	9
1.2 La signalisation cellulaire (pour localiser les enzymes tyrosines kinases et les identifier) :.....	10
1.2.1 Définition :	10
1.2.2 Des récepteurs aux effecteurs :.....	11
1.2.3 Classification des systèmes de réception des signaux :.....	13
1.2.4 Ciblage des récepteurs a activité tyrosine kinase :.....	16
1.2.5 Les récepteurs à activité tyrosine kinase et cancers :.....	20
1.2.6 Les voies de signalisation médiées par les récepteurs à activité tyrosine kinase : 20	
<i>CHAPTER 2: VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (VEGFR)</i>	22
2.1.1 Généralité :	23
2.1.2 La découverte des facteurs de croissance de la famille VEGF :.....	23
2.1.3 Biologie du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) :.....	23
2.1.4 Structure des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire et activation :.....	24
2.1.5 Les corécepteurs des VEGFR :	26
2.1.6 Le rôle du domaine transmembranaire dans l'activation de récepteur :.....	29
2.1.7 Le rôle du domaine juxta membranaire dans l'activation de récepteur :.....	30

2.1.8	Le rôle du domaine kinase dans la dimérisation de récepteur :	31
2.2	L'inhibition des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR) :	31
CHAPITRE 3 : LE CRIBLAGE VIRTUEL		33
3.1	Le docking moléculaire :	34
3.2	Les approches d'amarrage moléculaire :	35
3.2.1	La complémentarité de forme :	35
3.2.2	La simulation :	36
3.3	Les différents types d'amarrage moléculaire :	36
3.3.1	Amarrage des corps rigides :	36
3.3.2	Amarrage flexible du ligand :	36
3.3.3	Amarrage flexible :	36
3.3.4	Amarrage protéine- protéine :	36
3.3.5	L'amarrage protéine-ligand :	37
3.4	Les interactions protéines-ligands :	37
3.4.1	La liaison hydrogène :	38
3.4.2	Interaction ionique :	38
3.4.3	Les interactions de van der Waals :	39
3.4.4	Les interactions hydrophobes :	39
3.5	Les algorithmes de docking :	40
3.5.1	Les méthodes de recherche systématiques :	40
3.5.2	Les algorithmes de recherche aléatoire ou algorithmes stochastiques :	41
3.5.3	L'algorithme de Monte Carlo :	41
3.5.4	Les méthodes de recherche déterministe (de simulation) :	43
3.6	Le criblage virtuel :	43
3.6.1	Le criblage virtuel « ligand-based » (LBVS) :	43
3.6.2	Le criblage virtuel basé sur la structure (SBVS) :	44
3.7	Les outils du criblage virtuel :	44
3.7.1	Le récepteur :	44
3.7.2	Le ligand :	45
3.7.3	Les programmes :	45
PARTIE PRATIQUE		46
<i>OBJECTIF</i> :		46
MATERIEL ET METHODES :		47
4.1	Matériel :	47

4.1.1	Microordinateur :.....	47
4.1.2	Programmes :.....	47
4.1.3	Banques de Données :.....	48
4.2	Méthodes :.....	48
4.2.1	Docking moléculaire (D.M) :.....	48
4.2.2	Etapes du Docking moléculaire :.....	53
4.2.3	Analyse des résultats du Docking moléculaire :.....	54
4.2.4	Filtrage ADME/tox :.....	54
RESULTATS ET DISCUSSION :		57
5.1	Tests de fiabilité du programme AutoDock Vina :.....	57
5.1.1	RMSD :.....	57
5.1.2	L'analyse visuelle :.....	57
5.1.3	Le coefficient de corrélation (r) :.....	59
5.2	Etude des interactions 3WEZ-Sorafenib :.....	62
5.3	Criblage virtuel d'une collection de molécules :.....	64
5.4	Etude d'interaction des meilleurs analogues :.....	75
5.4.1	Visualisation de compose 12 (ID- 59772957) :.....	75
5.4.2	Visualisation de compose 30 (ID- 68778052):.....	78
5.4.3	Visualisation de compose 28 (ID- 75306509) :.....	80
5.4.4	Conclusion de visualisation :.....	81
5.5	Résultat filtrage ADME/tox :.....	82
5.5.1	Propriétés physico-chimiques :.....	83
5.5.2	Propriétés pharmacocinétiques :.....	84
5.5.3	Toxicité aigüe :.....	85
Conclusion et perspectives :.....		87
Références Bibliographique :.....		88
Annexes :.....		107
Résumé :.....		115

Résumé :

Le docking moléculaire fait partie des méthodes de modélisation des interactions moléculaires. Dans notre travail qui s'inscrit dans le cadre du mémoire de doctorat, le programme AutoDock vina a été utilisé afin de développer *in silico* des inhibiteurs potentiellement plus puissants et plus affins de la VEGFR(3wze) ; cible thérapeutique impliquée dans le traitement du cancer. En effet, une collection de 132 molécules similaires du sorafenib issues de la PubChem a été testée envers le site actif de la VEGFR(3wze), à l'issue de ce criblage les composés 12,28 et 30 révélant des meilleurs scores par rapport au sorafenib. Cette étude nous a permis de révéler ces composés comme nouveaux inhibiteurs théoriquement. Plus sélectifs et actifs envers la VEGFR avec des énergie d'interaction égale à -12,-11.9 et -11.7 Kcal/Mole ; nettement inférieures à celle du composé de départ s'évaluant à -11.6 Kcal/Mole. Enfin, l'application des règles de Lipinski et Veber, la vérification de la solubilité dans l'eau et l'accessibilité à la synthèse, les paramètres pharmacocinétiques ainsi que les tests de toxicité potentielle, nous renseignent de manière positive sur les propriétés ADME/tox de ces nouvelles molécules.

Mots clés : Docking moléculaire, AutoDock vina, Energie d'interaction, VEGFR, Cancer.

Abstract:

Molecular docking is one of the methods for modeling molecular interactions. In our work, which is part of the doctoral thesis, the AutoDock vina program was used to develop *in silico* potentially more powerful and more refined inhibitors of VEGFR (3wze); therapeutic target involved in the treatment of cancer. Indeed, a collection of 132 molecules similar to sorafenib obtained from PubChem was tested towards the active site of VEGFR (3wze), at the end of this screening the compounds 12, 28 and 30 revealing better scores compared to with sorafenib. This study allowed us to reveal these compounds as new inhibitors theoretically. More selective and active towards VEGFR with interaction energies equal to -12, -11.9 and -11.7 Kcal / Mole; significantly lower than that of the starting compound which is evaluated at -11.6 Kcal / Mole. Finally, the application of the rules of Lipinski and Veber, the verification of the solubility in water and the accessibility to the synthesis, the pharmacokinetic parameters as well as the tests of potential toxicity, inform us positively about the ADME /tox properties of these new molecules.

Keywords: Molecular docking, AutoDock Vina, Interaction energy, VEGFR, Cancer.