



**RÉPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET**  
**DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**  
**UNIVERSITÉ FRÈRES MENTOURI-CONSTANTINE 1**  
**FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE**  
**DÉPARTEMENT DE BIOCHIMIE ET BIOLOGIE CELLULAIRE ET**  
**MOLECULAIRE**



**Mémoire**

Pour obtenir le diplôme de Master en Biochimie Appliquée

**Intitulé**

**Etude *in silico* de l'inhibition de la tubuline en tant que cible thérapeutique anti-cancéreuse**



**Présenté par :**

***ABDELAZIZ Mohamed Amine***

***AKAKBA Naamane***

**Devant le jury :**

Président	Abderahmane BENSEGUENI	Prof UFMC1
Encadreur	El Hassen MOKRANI	MCB UFMC1
Examinatrice	Soumia TENIOU	MAA UFMC1

***Soutenu le: 13/07/2021***

Année universitaire : 2020-2021

## REMERCIEMENT

En tout premier lieu, nous remercions **ALLAH** Le Tout Puissant pour nous avoir donné la volonté, le courage, la persévérance et l'obstination pour réaliser ce travail

Nous remercions chaleureusement Mr **MOKRANI E.H.** Maître de conférences « B » à l'Université Frères Mentouri Constantine -1, pour avoir accepté de poursuivre l'encadrement de notre travail et pour nous avoir donné l'opportunité de travailler dans de bonnes conditions. Merci également pour vos encouragements, conseils dispensés et la confiance accordée durant cette épreuve.

Toute notre gratitude s'adresse aussi à Mr. **BENSEGUENI A.** Professeur à l'Université Frères Mentouri Constantine-1 pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider ce jury

On exprime également toute notre reconnaissance à Mme **TENIOU S.** Maître assistante « A » à l'Université Frères Mentouri Constantine -1 pour avoir accepté de juger ce modeste travail.

Un grand merci à toutes les personnes ayant participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

# Dédicaces

*Du fond de mon cœur et avec l'intensité de mes émotions, je dédie ce  
travail aux personnes*

*Zui comptent dans ma vie,*

*À celle qui m'a arrosé de tendresse et d'espoirs, ma chère mère,*

*À mon cher père,*

*Zui n'ont jamais cessé de me soutenir et de m'encourager pour que je  
puisse atteindre mes*

*Objectifs.*

*À mes chères frères et sœurs, qui ont toujours été à mes côtés durant  
ces*

*Années d'études.*

*À la mémoire de ma grand-mère maternelle et mon grand-père  
paternel que le cancer était la cause de son départ.*

*À toute ma famille et mes amis.*

*À mon chère ami et partenaire de travail Amine et à toute sa famille.*

*Naamane*

# Dédicaces

*C'est avec une profonde gratitude et de sincères mots, que je dédie ce  
modeste travail*

*Aux personnes qui m'ont permis de voir le jour : mes chers parents  
Qui n'ont jamais cessé de me soutenir et de m'épauler pour que je  
puisse atteindre mes objectifs,*

*Je ne saurais point à vous remercier comme il se doit.*

*Votre bienveillance me guide, et votre présence à mes côtés a toujours  
été ma source de force pour affronter les différents obstacles.*

*A mes chères sœurs Amira et Lina*

*Etant toujours à mes côtés pour me soutenir et m'encourager.*

*A ma très chère amie Nour*

*Qui n'a cessé de me soutenir et me motiver durant mes années  
d'études.*

*A mes amis Marouane et Imed.*

*A mon chère ami et binôme Naamane.*

*Sans oublier toutes les personnes que je porte dans mon cœur.*

*Amine*

# Table des matières

INTRODUCTION .....	1
--------------------	---

## Partie Bibliographique

<b>CHAPITRE 1 : APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE SUR LE CANCER .....</b>	<b>3</b>
1.1 – GENERALITES .....	3
1.2 – CLASSIFICATION DES CANCERS .....	3
1.3 – L’ONCOGENESE .....	3
1.4 – GENES IMPLIQUES DANS L’ONCOGENESE .....	4
1.5 – EPIDEMIOLOGIE .....	4
1.6 – DIAGNOSTIC .....	5
1.6.1 – Biomarqueurs protéiques .....	5
1.6.2 – Biomarqueurs à base d’acides nucléiques .....	5
1.7 – TRAITEMENT .....	6
1.7.1 – Chirurgie .....	6
1.7.2 – Radiothérapie .....	6
1.7.3 – Hormonothérapie .....	6
1.7.4 – Immunothérapie .....	7
1.7.5 – Thérapies ciblées .....	7
1.7.6 – Chimiothérapie .....	7
1.7.6.a – Les alkylants .....	7
1.7.6.b – Les agents intercalants et les agents scindant .....	7
1.7.6.c – Les inhibiteurs de topoisomérases .....	7
1.7.6.d – Les anti métabolites .....	7
1.7.6.e – Les anti-tubulines .....	8
<b>CHAPITRE 2 : LA TUBULINE : UNITE INDISPENSABLE DANS LA DIVISION CELLULAIRE .....</b>	<b>9</b>
2.1 – INTRODUCTION .....	9
a – Les microfilaments d’actine .....	9
b – Les microtubules .....	9
c – Les filaments intermédiaires .....	10
2.2 – LA TUBULINE .....	11
2.2.1 – Structure .....	11
2.2.2 – Fonction .....	12
2.2.3 – La colchicine et son site de liaison .....	13
2.3 – MECANISME D’INHIBITION .....	16
<b>CHAPITRE 3 : LE DOCKING MOLECULAIRE .....</b>	<b>17</b>
3.1 – INTRODUCTION .....	17
3.2 – CRIBLAGE VIRTUEL .....	17
3.2.1 – Criblage virtuel « Structure-based » .....	17
3.2.2 – Criblage virtuel « Ligand-based » .....	17

3.3 – OUTILS DU CRIBLAGE VIRTUEL .....	18
3.3.1 – Récepteur .....	18
3.3.2 – Ligand(s) .....	18
3.3.3 – Programme de docking moléculaire .....	19
3.3.4 – Concept de rigidité et de flexibilité.....	20
3.3.5 – Scoring .....	20

## *Partie Pratique*

<b>CHAPITRE 4 : MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>21</b>
1 – MATERIALS .....	21
1.1 – Schrödinger Suites 2018-4 .....	21
1.2 – ADMETlab2.0 .....	21
1.3 – PyMOL 2.4.0 .....	22
1.4 – PDBaser .....	23
1.5 – ChemDraw 20.0 .....	24
2 – METHODS .....	24
2.1 – Validation of docking protocol .....	24
2.2 – Protein preparation .....	25
2.3 – Ligand preparation .....	25
2.4 – Molecular Docking .....	25
2.5 – Pharmacokinetic and toxicity properties prediction .....	25
<b>CHAPITRE 5 : RESULTATS ET DISCUSSION .....</b>	<b>26</b>
1 – VALIDATION OF DOCKING PROTOCOL.....	26
2 – INTERACTIONS INVOLVED IN THE INHIBITION OF THE COLCHICINE BINDING SITE .....	30
3 – PREDICTION OF PHARMACOKINETIC AND TOXICITY PROPERTIES .....	40
CONCLUSION .....	41

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

RESUME

## *List d'abréviations*

**Å:** Angstrom

**μM:** Micromolar

**ADMET:** Administration, distribution, métabolisme, élimination et toxicité.

**ADN :** Acide désoxyribonucléique

**BBB:** Barrière hémato-encéphalique

**CA-4:** Combrétastatin A-4

**CACO-2:** Adénocarcinome du colon humain

**CBSI:** Inhibiteurs du site de liaison de colchicine

**CID:** Identifiant de composé chimique (Compound identifier)

**CYP:** Cytochrome P450

**GDP:** Guanosine Diphosphate

**GI-Absorption:** Absorption gastrointestinale

**GTP:** Guanosine triphosphate

**hERG:** Human Ether-à-go-go-Related Gene

**HTS:** Criblage à haut débit (High throughput screening)

**IARC:** Centre international de recherche sur le cancer (International agency for research on cancer)

**IC<sub>50</sub>:** Concentration inhibitrice 50

**Kcal/mol:** Kilocalories/mole

**MTA:** Agents de ciblage des microtubules (Microtubules targeting agents)

**PDB:** Protein Databank

**PSA:** Antigène spécifique de la prostate

**RMN:** Résonance magnétique nucléaire

**RMSD:** Ecart quadratique moyen (Root Mean Square Deviation)

**SLCT:** Site de liaison de colchicine de la tubuline (Colchicine binding site, CBS en anglais)

**SNC:** Système nerveux centrale

## List des figures

<b>Figures</b>	<b>Page</b>
<b>Chapitre 2</b>	
Figure 1: Arrangement des protéines du cytosquelette	9
Figure 2: Formation et désassemblage du microtubule	10
Figure 3: Structure 3D de la tubuline en rubans et en Surface avec les sites de fixations les plus importants.	12
Figure 4: Formation et dépolymérisation des microtubules	13
Figure 5: Structure de la colchicine, de la combrétastatine a-4	14
Figure 6: Représentation du site de liaison avec la colchicine.	15
<b>Chapitre 3</b>	
Figure 7: Comparaison des programmes de docking les plus cités avant 2019	20
<b>Chapitre 4</b>	
Figure 8: Schrodinger Maestro interface	21
Figure 9: ADMETlab2.0 website interface	22
Figure 10: User interface of PyMOL	23
Figure 11: User interface of PDBaser.	23
Figure 12: User interface of ChemDraw	24
<b>Chapitre 5</b>	
Figure 13: Superposition of the crystal conformation of the ligand extracted from 6BR1 with the best predicted pose	26
Figure 14: Correlation between experimental activities (Log IC <sub>50</sub> ) and binding energy values of diverse CBSI.	29
Figure 15: Positioning of compounds CA-4 , S1 and S2 in the tubulin colchicine binding site.	30
Figure 16: Binding mode prediction of Combretastatin A-4, S1 and S2 into the tubulin colchicine binding site	31

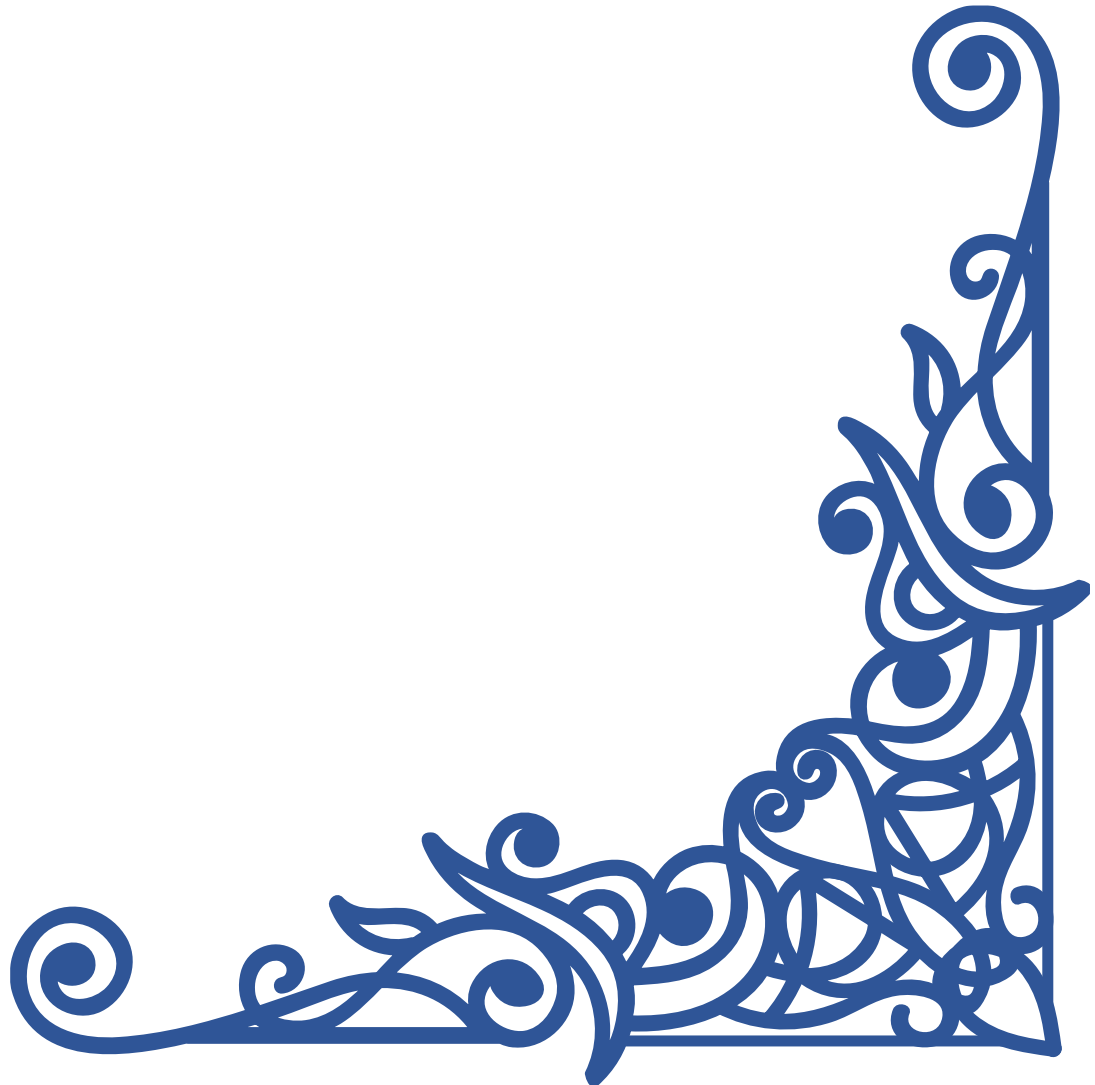
## List des tableaux

<b>Tableau</b>	<b>Page</b>
<b>Chapitre 3</b>	
Tableau 1: Principaux programmes d'amarrage moléculaire	19
<b>Chapitre 5</b>	
Table 2: List of 100 complexes used in RMSD test.	27
Table 3: Tubulin colchicine binding site inhibitors with reported biological activity and binding energy values calculated by Glide	28
Table 4: Predicted pharmacokinetic and toxicity proprieties of the most promising compounds.	32





*Introduction*



## Introduction générale

Le cancer, maladie caractérisée par une prolifération anormale des cellules, est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité. L'agence internationale de la recherche sur le cancer (International Agency for Research on Cancer, IARC) compte 19.3 millions nouveaux cas par an, avec 9.9 millions de décès à travers le monde [1].

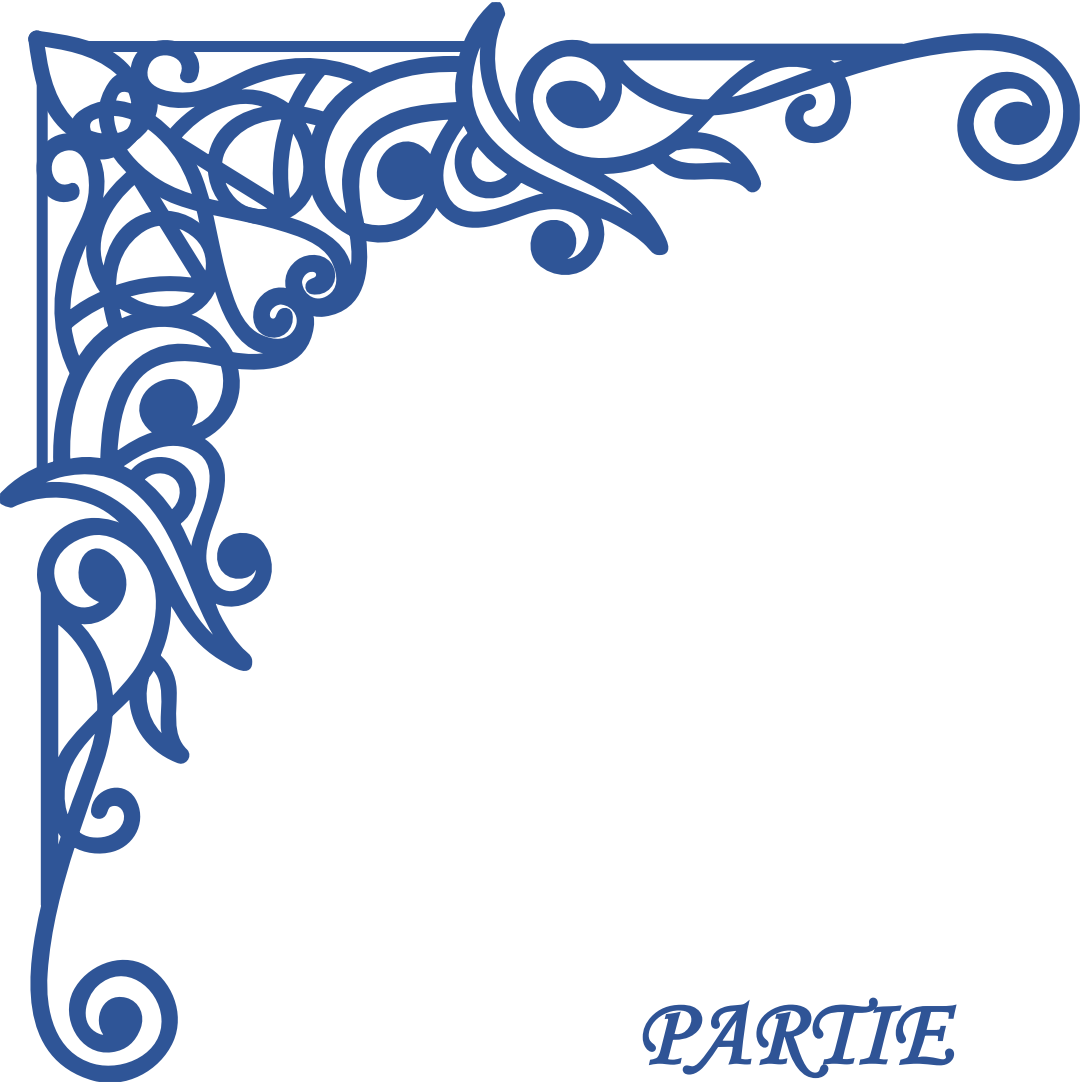
Le traitement du cancer englobe trois catégories de thérapies qui peuvent être utilisées chacune toute seule ou associées selon la décision des professionnels de santé. Ces stratégies thérapeutiques regroupent la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicaux par hormonothérapie, l'immunothérapie et la chimiothérapie [2]. Dans le présent travail, nous nous intéressons par la chimiothérapie et plus exactement par les anti-tubulines en prenant comme cible thérapeutique le site de liaison de la Colchicine dans la tubuline (SLCT). En effet, la tubuline est une protéine jouant un rôle crucial dans le processus de division cellulaire. L'expression de cette protéine, particulièrement la tubuline  $\beta$  classe III, augmente chez les cellules cancéreuses. Ainsi, l'inhibition de cette protéine empêche la division cellulaire des cellules cancéreuses. Parmi les sites de liaison de la tubuline, le SLCT est celui le plus conservé dans toutes les isomères de la tubuline ce qui fait de ce site une cible thérapeutique de choix pour développer de nouveaux agents anticancéreux.

Dans l'espoir de proposer de nouveaux inhibiteurs du SLCT, nous avons fait appel aux approches du docking moléculaire. Il s'agit d'une nouvelle approche qui s'est très vite incrustée dans le domaine de la recherche de nouveaux médicaments, permettant la prédiction de la position la plus favorable d'un ligand au sein de son récepteur, ce qui est plus facile à mettre en œuvre, plus rapide et moins onéreux que l'utilisation d'une méthode expérimentale[3][4].

Notre travail de master a pour objectif essentiel de contribuer à la mise en évidence de nouveaux inhibiteurs du SLCT par docking moléculaire. Dans un premier temps, la performance du programme de docking moléculaire Glide a été évaluée via deux tests. Le premier test consiste à calculer l'écart quadratique moyen (RMSD) entre la position du ligand conçue par le logiciel et celle déterminée expérimentalement. Les résultats issus de ce test seront par la suite analysés visuellement afin de confirmer davantage leur crédibilité. Le deuxième test, quant à lui, consiste à calculer le degré de corrélation existant entre les scores des différents inhibiteurs du SLCT calculés par le logiciel et leur  $IC_{50}$  déterminés expérimentalement.

Dans un deuxième temps, nous avons mené un criblage virtuel sur une collection de 850 similaires chimiques d'un puissant inhibiteur du SLCT connu à travers la littérature (Combrétastatine a-4). Les meilleurs inhibiteurs issus de ce criblage vont faire l'objet d'une étude prédictive sur leur propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et de toxicité potentielle afin de se renseigner sur les propriétés ADMET.

Globalement, ce mémoire est divisé en deux grandes parties distinctes : une partie bibliographique, qui comprend trois chapitres dont le premier parle des généralités sur le cancer. Le deuxième est consacré au traitement du cancer par inhibition du SLCT, alors que le troisième aborde le docking moléculaire et ses différents aspects. La deuxième partie de ce mémoire représente la partie pratique. Elle regroupe essentiellement le matériel et les méthodes utilisés pour aboutir aux résultats obtenus. Au final, une conclusion générale et quelques perspectives achèveront ce mémoire.



*PARTIE*  
*BIBLIOGRAPHIQUE*



*Chapitre I :*  
*Aperçu bibliographique sur le cancer*

## **1 – Généralités**

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération anormale des cellules dérivant du même clone et confinées au sein d'un tissu de l'organisme. La cellule initiatrice du cancer acquies certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment et d'une manière anarchique en formant une tumeur bénigne. Son développement avec l'accumulation des mutations permet aux cellules qui la composent de poursuivre leur expansion et d'acquies la capacité de coloniser les tissus environnants, la tumeur devient maligne. Il est possible que les cellules parviennent à franchir la membrane délimitant l'organe du reste de l'organisme pour essaimer dans d'autres organes en formant des métastases.

## **2 – Classification des cancers**

Il existe deux types : les tumeurs solides et les tumeurs liquides. Les carcinomes sont parmi les cancers solides. Elles se développent à partir d'un épithéliome comme la peau, l'œsophage, le poumon, le sein. Il s'agit aussi des cancers neuroectodermiques touchant le système nerveux central (SNC). Les tumeurs liquides sont des cancers atteignent les cellules sanguines et se trouvent sous forme diffuse dans le sang, les ganglions et la moelle osseuse.

On peut également classer les cancers selon l'organe ou le tissu touché : cancer du sein, cancer du poumon, cancer du sang (leucémie), cancer du système lymphatique, cancer de la moelle osseuse...[5].

## **3 – L'oncogenèse**

Le cancer se développe en trois étapes. La première est l'étape d'initiation, un agent cancérigène entraîne des lésions au niveau de l'ADN, permettant à la cellule initiatrice du cancer d'être indépendante du signal de prolifération à cause des mutations qui ont échappées aux systèmes de réparations de l'ADN. Après vient la progression par prolifération pour former une hyperplasie où les cellules garde un aspect normal et la dérégulation peut s'arrêter à ce stade. Si la progression continue vers la dysplasie où une suite de mutation va parvenir chez ces cellules, elles vont acquies des caractéristiques leur permettant de se modifier avec une perte de fonction et des propriétés structurales. Par la suite, le carcinome s'installe quand les cellules cancéreuses arrivent à franchir les barrières de l'organe pour former un cancer invasif. Ce carcinome peut parvenir à rejoindre les vaisseaux sanguins et lymphatiques pour devenir un cancer métastatique. Les cellules auront désormais la possibilité d'envahir de nouveaux organes et de s'y implanter pour former des métastases [2].

## **4 – Gènes impliqués dans l'oncogenèse**

Il existe trois familles de gènes qui interviennent dans la majorité des cancers. Il s'agit des oncogènes, gènes suppresseurs de tumeurs et les gènes de maintien de l'intégrité.

Les mutations génétiques peuvent activer les oncogènes, entraînant ainsi une hyperproduction de protéines qui agissent sur les mécanismes de la prolifération cellulaire en inhibant les gènes suppresseurs de tumeurs, qui – à l'état normal – répriment l'évolution cancéreuse. Ce phénomène pourrait permettre aux cellules cancéreuses d'échapper à l'apoptose et aux signaux d'inhibition de la progression tumorale. Pour les gènes de maintien de l'intégrité, leur fonction est de surveiller le génome via l'intervention de différents systèmes de réparation qui, en cas d'échec, initie la mort cellulaire via apoptose à l'état normal [6].

Les facteurs environnementaux peuvent aussi conduire au développement d'un cancer en entraînant des lésions définitives au niveau de l'ADN par les agents initiateurs, dont les carcinogènes chimiques comme les hydrocarbures polycycliques aromatiques (pétrole, tabac), les radiations, les virus (hépatite B). Certains facteurs peuvent favoriser l'expression d'une lésion génétique préalablement induite par un agent initiateur, parmi ces facteurs on cite les mauvaises habitudes nutritionnelles, l'alcool, les graisses alimentaires (cancers coliques) etc...

## **5 – Epidémiologie**

Le cancer est l'une des causes primaires de morbidité et de mortalité au monde [7]. A l'échelle mondiale, 19.3 millions de nouveaux cas ont été enregistré par le centre internationale de la recherche sur le cancer (International Agency for Research on Cancer, IARC) en 2020 avec près de 10 millions de décès [1].

En Algérie, l'IARC compte 58418 nouveaux cas, 32802 décès et 150390 cas courant en 2020. La forme la plus répondu est le cancer du sein, représentant 21.5% des nouveaux cas, ou 40.3% pour la population femelle, suivi par les cancers colorectaux et thyroïdiens avec 9.9% et 5.7% respectivement. Chez les mâles, le type le plus répondu est celui des poumons (15.2% des cas) suivi par les cancers de prostate, colorectaux et de la vessie (13.2%, 12.7%, 10% respectivement) [8].

Les incidents les plus répondu et les plus fatales sont ceux du poumon avec un pourcentage de mortalité de 13.2% des décès total dont la majorité sont des mâles, et celui du sein (12.5%) pour les femmes [8].

### **6 – Diagnostic**

Dû à la nature de la maladie, le diagnostic d'un cancer dépend de son type. Il existe plusieurs manières de conduire un diagnostic : le changement des niveaux de certains biomarqueurs pourrait indiquer la présence d'une tumeur, mais les biopsies restent à ce jour le moyen le plus sûr pour affirmer la présence d'un cancer.

Les biomarqueurs sont des molécules biologiques qui se trouvent dans le plasma et dans d'autres liquides biologiques. Il existe une grande variété de types de biomarqueurs, ils peuvent être des protéines, des enzymes, des acides nucléiques, des anticorps...etc [9].

#### **6.1–Biomarqueurs protéiques**

Les protéines plasmatiques circulent dans le sang avec des taux stables, les perturbations de leurs niveaux pourraient révéler la présence d'une tumeur. A titre d'exemple, l'élévation du niveau de la PSA, une protéine synthétisée uniquement par la prostate, est l'un des indicateurs du cancer de la prostate [10]. Le dosage de certaines protéines plasmatiques forme un profil protéique, ces profils facilitent le suivi des fluctuations de certaines protéines, permettant ainsi le suivi la progression de la maladie, mais aussi l'évaluation de l'efficacité d'un traitement.

#### **6.2–Biomarqueurs à base d'acides nucléiques**

Les microARN sont une famille de régulateur post-transcriptionnelle de l'expression des gènes. Ils possèdent une fonction similaire aux facteurs de transcriptions. Il est supposé que les microARN régulent la transcription de plus de 60% des gènes codant pour des protéines [11].

En 2008, les microARN ont été observés pour la première fois dans le sang, ces études ont pu conclure que leurs niveaux varient selon l'état pathologique du sujet. En effet, la détection de certains modèles d'expression des microARN dans les sujets atteints de cancer a permis leurs sélections comme biomarqueur de qualité dans le diagnostic [12].

D'autres méthodes de diagnostic non basées sur le dosage des biomolécules existent aussi, tel que les examens physiques et les scanners.



## **7 – Traitement**

Il existe trois catégories de traitements dans la prise en charge des cancers :

- La chirurgie
- La radiothérapie
- Les traitements médicaux regroupant : l'hormonothérapie, l'immunothérapie, les thérapies ciblées et la chimiothérapie.

### **7.1–Chirurgie**

La chirurgie traite souvent les tumeurs solides situées dans une seule région. Elle intervient dans la prise en charge de 80% des patients associé ou non à d'autres types de traitement. Elle consiste à retirer la tumeur et le tissu avoisinant afin de soulager le patient des douleurs ou diminuer la pression exercée sur d'autres tissus. Dans certain cas, où on ne peut pas faire une ablation sans endommager une grande partie de l'organe touché suite à la taille de la tumeur ou sa localisation interne, on emploie une chimio ou radiothérapie dite « Néoadjuvante » afin de diminuer le volume de la tumeur et faciliter la chirurgie.

### **7.2–Radiothérapie**

La radiothérapie est un traitement loco-régional du cancer qui est mis à profit dans la prise en charge d'un cancer sur deux. Elle peut être utilisée seule afin de guérir une tumeur, ou en association avec d'autres techniques telles que la chirurgie ou la chimiothérapie pour but de soulager, on parle donc de radiothérapie palliative. Ce traitement est basé sur l'utilisation des rayonnements ionisants afin de détruire par radiation les cellules cancéreuses tout en épargnant au mieux les tissus sains et les organes avoisinants. La radiothérapie reste peu mutilante et participe à la guérison de 40% des cancers.

### **7.3–Hormonothérapie**

L'hormonothérapie est utilisée dans les cancers dits hormono-dépendants (hormonosensible) pour lesquels une tumeur prolifère sous l'effet des hormones. C'est le cas pour le cancer du sein et de la prostate qui peuvent exprimer des récepteurs à ces hormones. Il existe différentes méthodes pour bloquer l'effet des hormones sur leurs récepteurs tumoraux, certaine technique vise d'inhiber leur production au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, d'autres ciblent leur fixation au niveau des récepteurs. L'hormonothérapie n'est pas un traitement curatif, elle permet cependant de ralentir l'évolution de la maladie.

#### 7.4–Immunothérapie

L'immunothérapie consiste à manipuler le système immunitaire en réactivant la réponse immunitaire antitumorale pour augmenter sa sensibilité vers les cellules cancéreuses. Plusieurs techniques existent, les plus populaires sont l'immunothérapie par inhibitions des points de contrôles, et la thérapie cellulaire adoptive.

#### 7.5–Thérapies ciblées

Plusieurs mécanismes entrent dans la croissance et le développement des cellules cancéreuses, la thérapie ciblée, comme son nom l'indique, interfère avec le développement de ces cellules en agissant sur les mécanismes ou les molécules responsables de la croissance ou de la dissémination, les cibles peuvent être des facteurs de croissance, des récepteurs membranaires, des messagers...

#### 7.6–Chimiothérapie

La chimiothérapie vise à détruire les cellules cancéreuses ou bloquer leur multiplication en employant plusieurs agents anticancéreux agissant avec des mécanismes d'action différents pour augmenter l'efficacité du traitement, et éviter des phénomènes de résistance. L'inconvénient majeur des composés utilisés est le manque de sélectivité qui entraîne de nombreux effets secondaires. Un traitement par chimiothérapie peut être mis en place à de différents moments lors de la prise en charge d'un cancer selon le type de la tumeur et du stade de la maladie.

L'ADN et les microtubules sont les principales cibles des agents anti cancéreux classés selon leur mode d'action [2]:

**a– Les alkylants** : sont les agents anticancéreux les plus anciens, elles entraînent la formation de pont inter ou intra caténaire qui bloque la réplication ou la transcription de l'ADN et provoque la mort de la cellule.

**b– Les agents intercalants et les agents scindant** : entraînent des coupures simples et des doubles brins de l'ADN à l'origine de l'effet toxique.

**c– Les inhibiteurs de topoisomérases** : Ces anticancéreux inhibent la topoisomérase de type I et la topoisomérase de type II.

**d– Les anti métabolites** : bloquent la prolifération des cellules en s'incorporant de manière frauduleuse parmi les bases qui vont constituer l'ADN ce qui inhibe la synthèse de ces bases. Il existe trois familles : les analogues puriques, les analogues pyrimidiques et les anti-folates.

e– **Les anti-tubulines** : Les inhibiteurs des microtubules agissent en se liant à la tubuline perturbant ainsi la mise en place correcte d'un fuseau mitotique fonctionnel. Il existe deux principales familles de médicaments aux propriétés « anti-tubuline », elles tirent toutes deux leurs origines du règne végétal. Les dérivés de la plus ancienne proviennent de la Pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*), qui sont regroupés sous le nom de vinca alcaloïdes. Pour l'autre famille, appelée famille des taxanes, ils sont extraits de l'If (*Taxus baccata*).

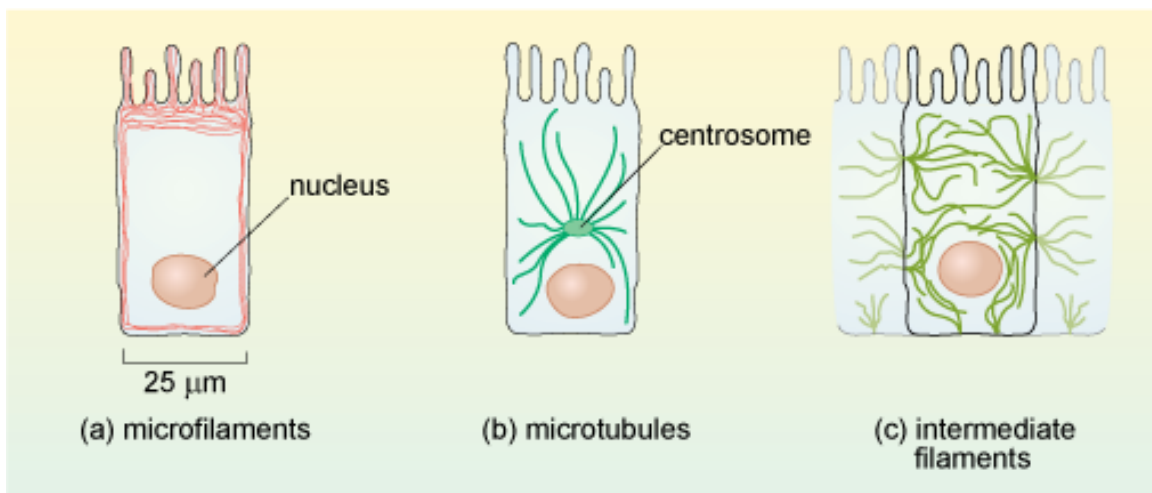
Parmi les différents agents thérapeutiques cités précédemment, les anti-tubulines retiennent d'avantage notre attention. La tubuline est une protéine cytoplasmique qui s'assemble en microtubules par polymérisation/dépolymérisation. Cette capacité à former des polymères la fait intervenir dans différents mécanismes cellulaires tels que la division, la mobilité, la signalisation cellulaire ou encore la conduction neuronale. L'étendue de ces fonctions font d'elle une cible privilégiée des médicaments anticancéreux. Ceci révèle l'importance d'approfondir l'étude biochimique de ces anti-tubulines en passant par une meilleure connaissance de leur mécanisme d'action afin de contribuer au développement *in silico* de nouveaux inhibiteurs de cette protéine.

## *Chapitre 2 :*

*La tubuline : Unité indispensable dans la division  
cellulaire*

## 1 – Introduction

Les cellules sont des machines biologiques très dynamiques et très complexes. La structure d'une cellule varie drastiquement d'un tissu à l'autre, ce qui permet la diversité biologique et la spécialisation dans des processus différents. Cette variété structurale est largement garantie par le cytosquelette. C'est un ensemble de fibres macromoléculaires protéiques polymérisées présentes chez toutes les cellules eucaryotes. Il est composé de trois types de fibres : les microfilaments d'actine, les microtubules et les filaments intermédiaires.



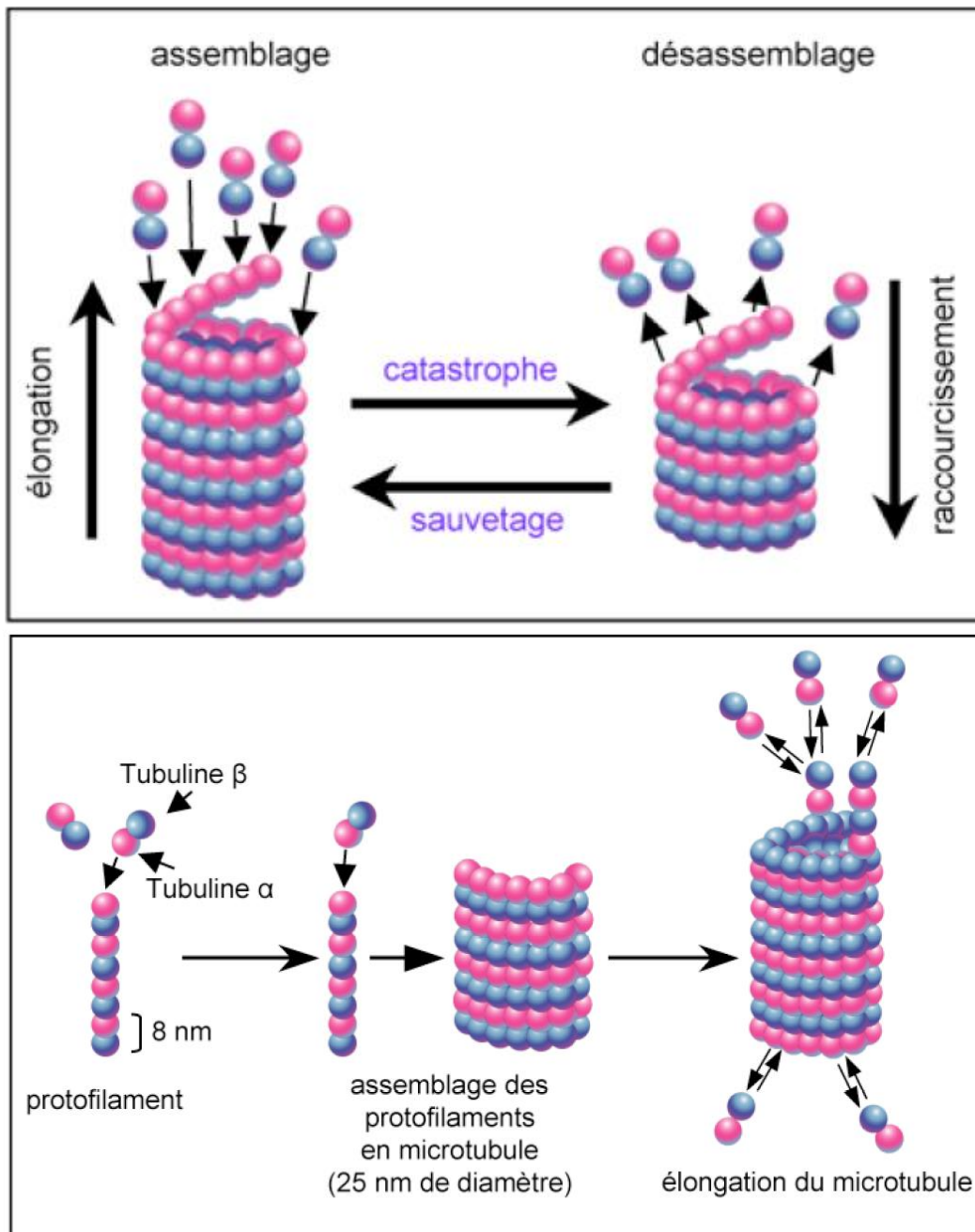
**Figure 1:** Arrangement des protéines du cytosquelette

**a – Les microfilaments d'actine :** issue de l'assemblage de l'actine pour former une structure hélicoïdale en double brin avec un diamètre d'environ 8nm. L'actine joue un rôle dans la distribution des forces et des phénomènes impliquant des mouvements cellulaires [13].

**b – Les microtubules :** sont des polymères très rigide de tubuline  $\alpha$  et  $\beta$  dimérisés pour former des protofilaments, qui ensuite s'associent longitudinalement afin de former un tube creux d'environ 25nm de diamètre, les microtubules. Ils sont indispensables pour la division cellulaire, une caractéristique qui leurs qualifie d'être une cible stratégique pour le développement d'inhibiteurs des division cellulaires anarchiques dans les tumeurs.

Les microtubules suivent un cycle biphasique constant, une première phase de polymérisation appelé sauvetage, ou il y'a l'assemblage des profilements et l'élongation du microtubule, et une phase de dépolymérisation, appelé catastrophe, où le désassemblage de la

tubuline est plus rapide que sa fixation, ce qui cause le raccourcissement du microtubule [14]. Même si la fonction principale des microtubules se manifeste dans la mitose, ils peuvent aussi exercer d'autres fonctions, notamment d'assurer la bonne formation de la paroi cellulaire dans les cellules végétales [15].



**Figure 2:** Formation et désassemblage du microtubule

**c – Les filaments intermédiaires :** leurs noms dérivent de leur diamètre (environ 10nm) situé entre 8nm et 25nm, le diamètre des microfilaments et des microtubules, respectivement.

Contrairement aux autres types de fibres qui sont très dynamiques avec peu de variations structurales, ces filaments sont peu conservés, possédant des séquences très variables et une dynamique faible. Cette dernière leur confère une fonction non pas de motilité, mais plutôt comme support mécanique pour l'ensemble du cytosquelette [16][17].

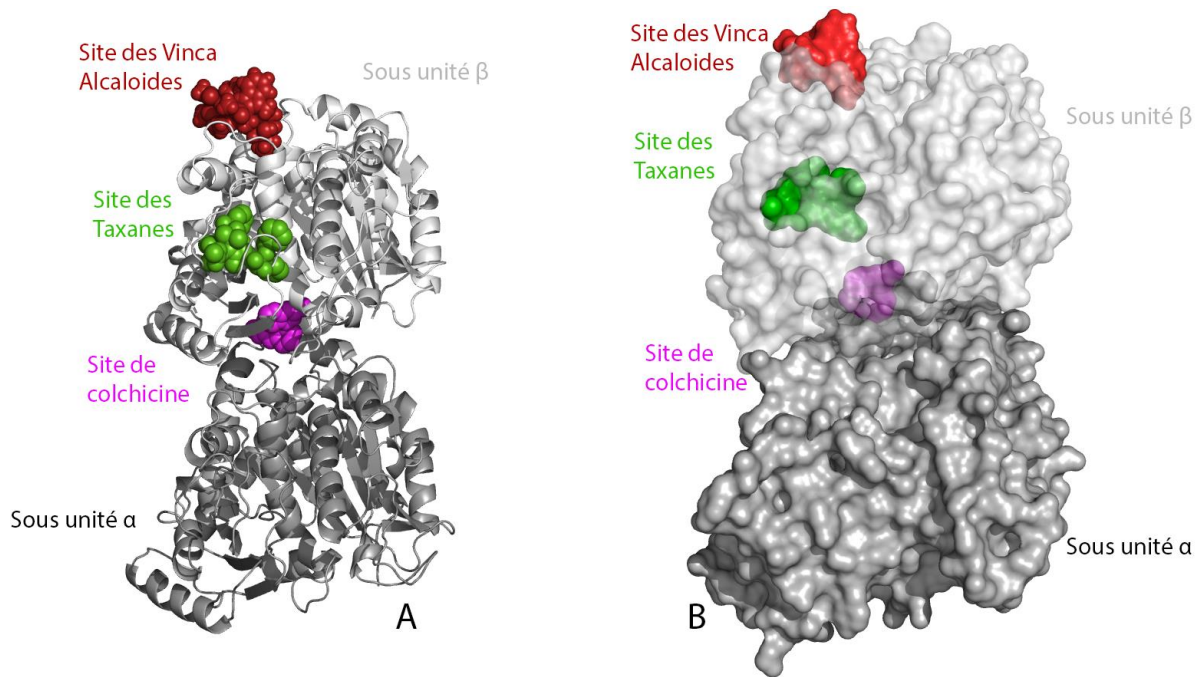
## 2 – La Tubuline

### 2.1 – Structure

La tubuline est un hétérodimère protéique composé de deux sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  ayant un poids moléculaire de 50 et 55 kDa respectivement et formant un complexe de 8nm de longueur. Chaque sous-unité possède un domaine qui peut fixer une molécule de Guanosine triphosphate (GTP). Cependant ce dernier, étant lié à la sous-unité  $\alpha$ , n'est pas hydrolysé ou échangé, tandis que celui lié à la sous-unité  $\beta$  peut être hydrolysé en Guanosine diphosphate (GDP). Cette réaction joue un rôle crucial dans la stabilité des protofilaments : les tubulines- $\beta$ -GTP sont plus stables et forment des protofilaments droits, tandis que les protofilaments formés par les tubulines  $\beta$ -GDP ont tendance à être incurvés et beaucoup moins résistants aux tensions [18]. La tubuline possède aussi plusieurs autres domaines de fixation avec d'autres molécules, dont la majorité sont présentes seulement au niveau de la sous-unité  $\beta$ , on cite :

- Site de fixation des vinca-alcaloïdes.
- Site de fixation des taxanes.
- Site de fixation de la **colchicine**.
- Site de fixation de la maytansine.
- Site de fixation du laulimalide ou peloruside.
- Site de fixation de peronitine

Il existe plusieurs classes de sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  chez l'homme. La tubuline  $\beta$  Class VI est exclusivement présente dans les mégacaryocytes et les plaquettes et semble jouer un rôle important dans leurs développements [19]. La tubuline  $\beta$  Class III est exprimée presque exclusivement dans les neurones [20], mais certaines études ont démontré qu'elle est généralement présente dans les tumeurs cancéreuses, et possède une certaine résistance aux drogues [21][22].

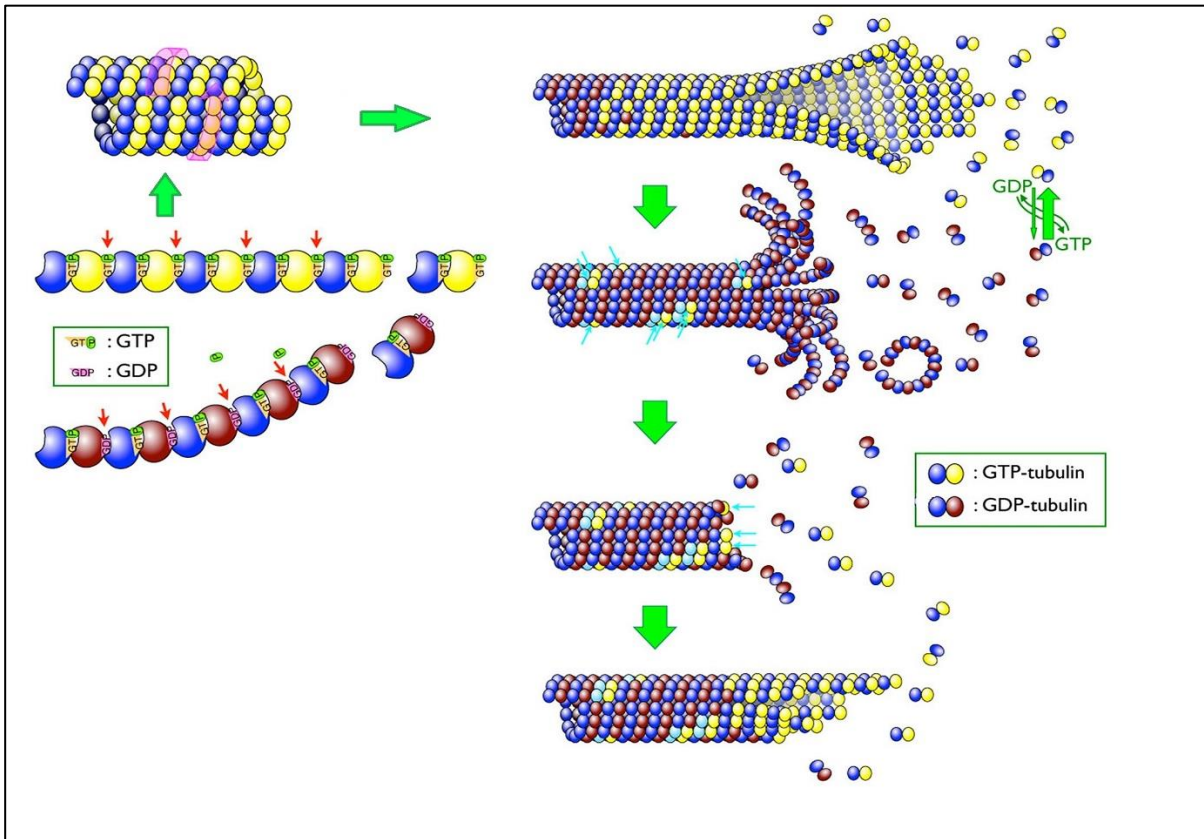


**Figure 3:** Structure 3D de la tubuline en rubans (A) et en surface (B). Les zones colorées représentent les sites de liaison les plus importants.

## 2.2 – Fonction

Les microtubules sont formés suite à l'assemblage de tubuline  $\alpha$  et  $\beta$  en protofilaments. L'hydrolyse du GTP situées à l'interface tête-bêche entre les sous-unités en GDP le long d'un protofilament affecte la conformation de l'interface inter-dimère. Des études structurales ont indiqué que le protofilament composé de GTP-tubuline est presque droit. La conformation naturelle du protofilament de GDP-tubuline est courbée vers l'extérieur à partir de la paroi du microtubule. Les interactions latérales entre les molécules de GTP-tubuline fournissent la force qui maintient ces molécules ensemble, résistant à la tendance naturelle des protofilaments composés de GDP-tubulines à se courber vers l'extérieur. Le démontage des microtubules peut être déclenché par une modification subtile des interactions latérales entre les protofilaments. Les sous-unités de tubuline près des extrémités des microtubules à croissance rapide sont plus susceptibles d'être liées au GTP, et la perte de la partie GTP-tubuline rend les microtubules plus sujets à la dépolymérisation [18].





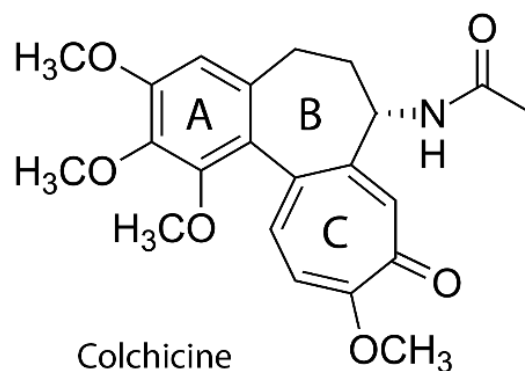
**Figure 4:** Formation et dépolymérisation des microtubules [6].

Les microtubule ont une dynamique intrinsèque jouant un rôle primordial dans la fonction du réseau microtubulaire [23], l'architecture et l'organisation interne des cellules, la formation des fuseaux mitotiques [24], le transport de l'information (microtubules neuronaux) [25], et aussi la régulation de la migration cellulaire [26]. Ils peuvent encore exercer d'autres fonctions, notamment dans la formation de la paroi cellulaire dans les cellules végétale [15].

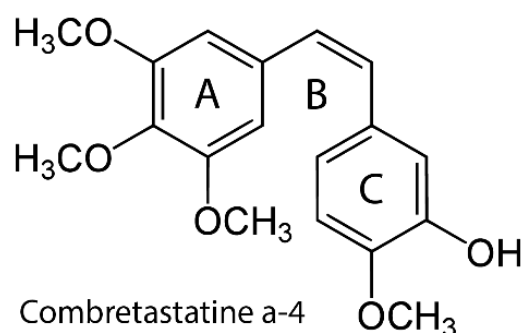
### 2.3 – La colchicine et son site de liaison

Le site de liaison de la colchicine de la tubuline (SLCT) se situe entre la sous unité  $\alpha$  et  $\beta$  de la tubuline. Il peut accommoder des structures de type « anneau aromatique – pont – anneau aromatique » ayant une complémentarité spatiale vis-à-vis de la Colchicine et de la combrétastatine a-4. La majorité des résidus du SLCT se trouvent dans la chaîne  $\beta$ . Selon Massaroti et al [27], le SLCT est divisé en 03 zones.

La zone 1 se situe à l'interface avec la sous unité  $\alpha$  et comporte la Val $\alpha$ 181, Ser $\alpha$ 178, Val $\beta$ 313, Met $\beta$ 257 et l'Asn $\beta$ 256. La zone 2 est une poche hydrophobique comportant les résidus : Lys $\beta$ 350, Asn $\beta$ 348, Ile $\beta$ 368, Val $\beta$ 313, Ala $\beta$ 315, Ala $\beta$ 314, Leu $\beta$ 253, Lys $\beta$ 252, Leu $\beta$ 250, Ala $\beta$ 248, Leu $\beta$ 246, Leu $\beta$ 240 et la Cys $\beta$ 239. Il est à souligner que le cycle aromatique A dont la colchicine et ses analogues possède se lie particulièrement à cette zone hydrophobique. La zone 3 est enfoncé dans la sous unité  $\beta$  et est formée des acide aminés Thr $\beta$ 237, Val $\beta$ 236, Tyr $\beta$ 200, Glu $\beta$ 198, Phe $\beta$ 167, Asn $\beta$ 165, Gln $\beta$ 134 et Ile $\beta$ 4 (Figure 6). Il est à noter que la zone 2 est considéré comme le domaine principal d'interaction avec les ligands [27].



a



b

**Figure 5:** Structure de la colchicine (a) et de la combrétastatine a-4 (b)



SLCT [29], ce qui en fait une cible de choix pour développer de nouveaux médicaments qui ne souffrent pas de la résistance aux drogues.

### **3 – Mécanisme d'inhibition**

Les agents de ciblage des microtubules (MTA) qui stabilisent ou déstabilisent les microtubules peuvent interférer avec la dynamique des microtubules, ce qui conduit au blocage mitotique et à l'apoptose cellulaire[30]. Parmi les inhibiteurs déstabilisant de la dynamique des microtubules on retrouve la colchicine qui interfère avec son site de liaison (Figure 4), où à une faible concentration de tubuline-colchicine, la croissance des microtubules est entravée et la dynamique des microtubules est inhibée.

À des concentrations élevées, les microtubules dépolymérisent. La base structurelle de ces effets est expliquée par le fait que la stabilité des microtubules nécessite des interactions longitudinales et latérales entre les molécules de tubuline ; les boucles M des sous-unités de tubuline droite sont les éléments centraux de ces dernières interactions. Lorsque la tubuline-colchicine est ajoutée à un microtubule, les contacts latéraux de la sous-unité à l'extrémité nouvellement formée du protofilament ne sont pas établis parce que la boucle M est déplacée (par plus de 9 Å dans la structure). C'est parce que la conformation de la tubuline droite n'est pas adoptée, car elle conduirait à un choc stérique de la colchicine avec la sous-unité, et ce sera le cas à de faibles concentrations ajoutée de tubuline-colchicine, comme observé. En revanche, à des concentrations élevées de tubuline-colchicine, à mesure que la proportion de contacts latéraux manquants augmente, les extrémités déstabilisées des microtubules mèneront au démontage [31].

*Chapitre 3 :*  
*Le docking moléculaire*

## 1 – Introduction

La découverte de nouveaux ligands bioactives et non toxiques est un processus couteux en temps et en argent, atteignant jusqu'à 2.6 milliards de dollars en moyenne, et durant généralement plus de 12 ans [32]. Dans le passé, des méthodes purement expérimentales ont été employées. Le criblage à haut débit (HTS) consiste à évaluer expérimentalement l'affinité d'un très grand nombre de composés à l'égard d'une protéine cible afin d'identifier des « hits » interagissant significativement plus que la moyenne. Ces hits sont ensuite optimisés afin d'obtenir des molécules « *Drug-like* », c'est-à-dire ayant des caractéristiques proches de celles d'un médicament. Avec le développement des outils informatiques, notamment la puissance de calcul et la capacité de stockage des bases de données, plusieurs nouvelles approches informatisées dites « *in-silico* » ont été développées afin de rationaliser le processus de conception de médicaments

## 2 – Criblage virtuel

Le criblage virtuel par docking moléculaire est une approche théorique permettant la simulation de l'affinité d'un très grand nombre de ligands envers une cible thérapeutique donnée, ce qui est plus facile à mettre en œuvre, pour un coût bien moindre que le criblage à haut débit [33]. Le criblage virtuel permet donc de filtrer les molécules indésirables ou ceux ayant une faible affinité, ce qui aboutit à l'amélioration des résultats obtenus comparés aux méthodes traditionnelles.

À présent, on distingue deux types de criblage virtuel, en fonction de la nature des informations disponibles : Le criblage virtuel « *Structure-based* » et « *Ligand-based* ».

### 2.1 – Criblage virtuel « *Structure-based* »

Aussi connue sous le nom de Criblage virtuel directe, c'est une approche qui se base sur la connaissance de la structure spatiale de la cible biologique. Elle consiste à prédire les différentes interactions chimiques spécifiques entre la cible et les différentes molécules de la chimiothèque.

### 2.2 – Criblage virtuel « *Ligand-based* »

C'est une approche indirecte du ciblage virtuel. Elle se repose exclusivement sur les connaissances acquises concernant des ligands de référence ayant prouvé expérimentalement une affinité à l'égard de la cible d'intérêt biologique. Ces ligands peuvent être utilisés afin

d'en dériver un pharmacophore qui définit un ensemble de points caractéristiques que doit posséder une molécule pour être active [34].

### 3 – Outils du criblage virtuel

Pour réaliser un docking moléculaire, trois paramètres sont indispensables : un récepteur de nature protéique, un (des) ligand(s) et un programme de docking.

#### 3.1 – Récepteur

Le récepteur est une macromolécule de nature protéique dont la structure 3D est disponible via la banque de données *Protein Data Bank* (PDB). Cette dernière est la plus grande archive mondiale de données structurales de macromolécules biologiques : protéines essentiellement et acides nucléiques. Ces structures tridimensionnelles sont essentiellement déterminées par cristallographie aux rayons X ou par spectroscopie RMN.

Pour avoir la structure 3D d'une protéine donnée, il suffit de consulter la PDB et d'inscrire le nom de la structure pour télécharger sa structure dans un fichier au format *pdb* ; un format de référence contenant diverses informations sur la macromolécule telle que le nom du récepteur, l'équipe qui a résolu la structure, la méthode expérimentale, ...etc. Ce format est lu par les différents logiciels de visualisation, de modélisation et de criblage virtuel.

Il est important de signaler que certaines protéines ne sont pas encore disponibles dans cette banque de données et si cette dernière contient une protéine avec des séquences similaires, il devient alors possible de construire la structure 3D de la cible souhaitée, en utilisant la modélisation par homologie [33].

#### 3.2 – Ligand(s)

Un ligand est, en général, une petite molécule capable de se lier de manière réversible à une macromolécule cible, de nature protéique ou nucléique. La liaison ainsi constituée peut soit enclencher un cycle de modifications ayant pour point de départ le récepteur (effet activateur), soit au contraire inhiber le fonctionnement de celui-ci (effet bloquant). C'est ce dernier cas qui nous intéresse dans notre étude.

Il y a deux moyens pour obtenir la structure chimique (3D) d'un ligand donné. Le premier consiste à utiliser des ligands de la PDB ou de la littérature qu'on peut dessiner, optimiser et enregistrer dans différents formats (*pdb*, *mol*, *mol2*...etc) grâce à des logiciels de construction moléculaire tels que ChemDraw, Titan ou Sybyl [33]. Le deuxième moyen consiste à

consulter des banques de données de ligands (chimiothèques) fournissant un nombre très important de structures 3D de ligands prêtes pour le docking. Parmi les chimiothèques les plus utilisées, nous pouvons citer : PubChem, Zinc etc...

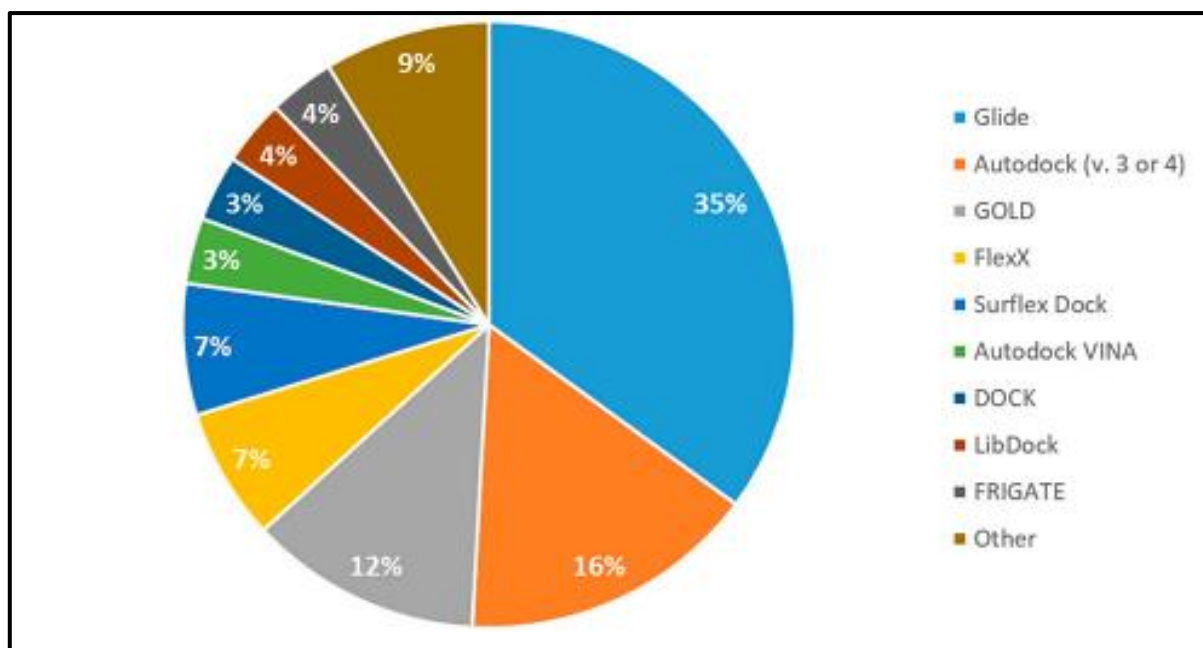
### 3.3 – Programme de docking moléculaire

L'utilisation du docking moléculaire a largement facilité la découverte de nouveaux candidats médicaments grâce à des programmes de docking, citons à titre d'exemple : Glide, Autodock, GOLD, FlexX et Surflex [35]. Ces programmes reposent le plus souvent sur des algorithmes spécifiques tel que : l'Algorithme génétique (GA), l'algorithme de Monte Carlo (MC) et l'Algorithme de construction incrémentale (IC) [36].

**Tableau 1** : Principaux programmes d'amarrage moléculaire

Nom	Editeur	Site internet
Glide	Schrodinger	<a href="http://www.schrodinger.com/products/glide.html">http://www.schrodinger.com/products/glide.html</a>
AutoDock	Institut de recherche Scripps	<a href="http://www.scripps.edu/mb/olson/doc/autodock/">http://www.scripps.edu/mb/olson/doc/autodock/</a>
Gold	Centre de données cristallographiques de Cambridge	<a href="http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/">http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/</a>
FlexX	BioSolveIT	<a href="http://www.biosolveit.de/FlexX/">http://www.biosolveit.de/FlexX/</a>
Surflex	Biopharmics	<a href="http://www.biopharmics.com/products.html">http://www.biopharmics.com/products.html</a>
Dock	Université de California-San Francisco	<a href="http://dock.compbio.ucsf.edu/">http://dock.compbio.ucsf.edu/</a>
Fred	OpenEyes	<a href="http://www.eyesopen.com/products/applications/fred.html">http://www.eyesopen.com/products/applications/fred.html</a>
ICM	Molsoft	<a href="http://www.molsoft.com/products.html">http://www.molsoft.com/products.html</a>
LigandFit	Accelrys	<a href="http://www.accelrys.com/cerius2/c2ligandfit.html">http://www.accelrys.com/cerius2/c2ligandfit.html</a>
FDS	Université de Southampton	<a href="http://www.southampton.ac.uk/">http://www.southampton.ac.uk/</a>
PLANTS	Université de Konstanz	<a href="http://www.uni-konstanz.de/">http://www.uni-konstanz.de/</a>
QXP	Novartis Pharmaceuticals Corporation	<a href="http://www.novartis.com/">http://www.novartis.com/</a>





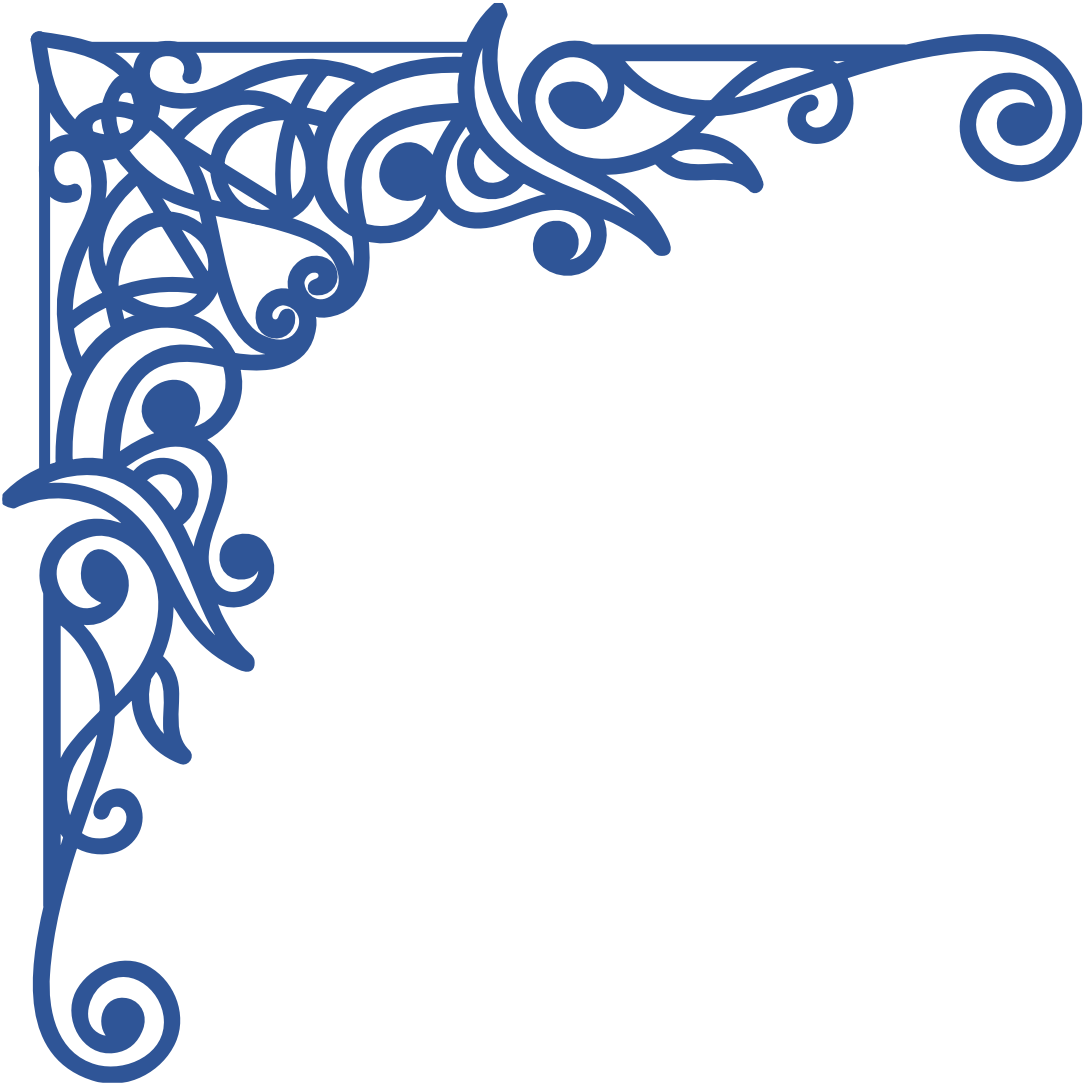
**Figure 7 :** Comparaison des programmes de docking les plus cités avant 2019 [35].

### 3.4 – Concept de rigidité et de flexibilité

Les protéines et les ligands sont des espèces chimiques soumis à de différentes forces pouvant altérer leur forme tri-dimensionnelle. Les premiers algorithmes de Docking ne prenaient pas en compte de telles altérations et considéraient la rigidité totale des ligands et des récepteurs en se basant sur le modèle « Clé-Serrure ». Les algorithmes de docking Semi-Flexible, apparu plus tard, supporte la flexibilité du ligand ce qui amené à l'amélioration de la précision et des résultats du Docking [33]. C'est la catégorie du docking la plus utilisé jusqu'à là. Actuellement, il existe certains logiciels qui considèrent aussi bien la flexibilité du ligand que celle de la cible. C'est ce qu'on appelle : docking flexible.

### 3.5 – Scoring

La procédure de docking permet de générer une liste de complexes représentant les modes d'association les plus favorables entre le ligand et le récepteur macromoléculaire. Les méthodes de "scoring" permettent, par la suite, d'évaluer l'affinité du complexe formé et d'attribuer un score aux poses obtenues lors de la phase de docking et ce afin de trouver celui ou ceux les plus susceptibles de reproduire au mieux le mode d'association réel [33].



*PARTIE PRATIQUE*



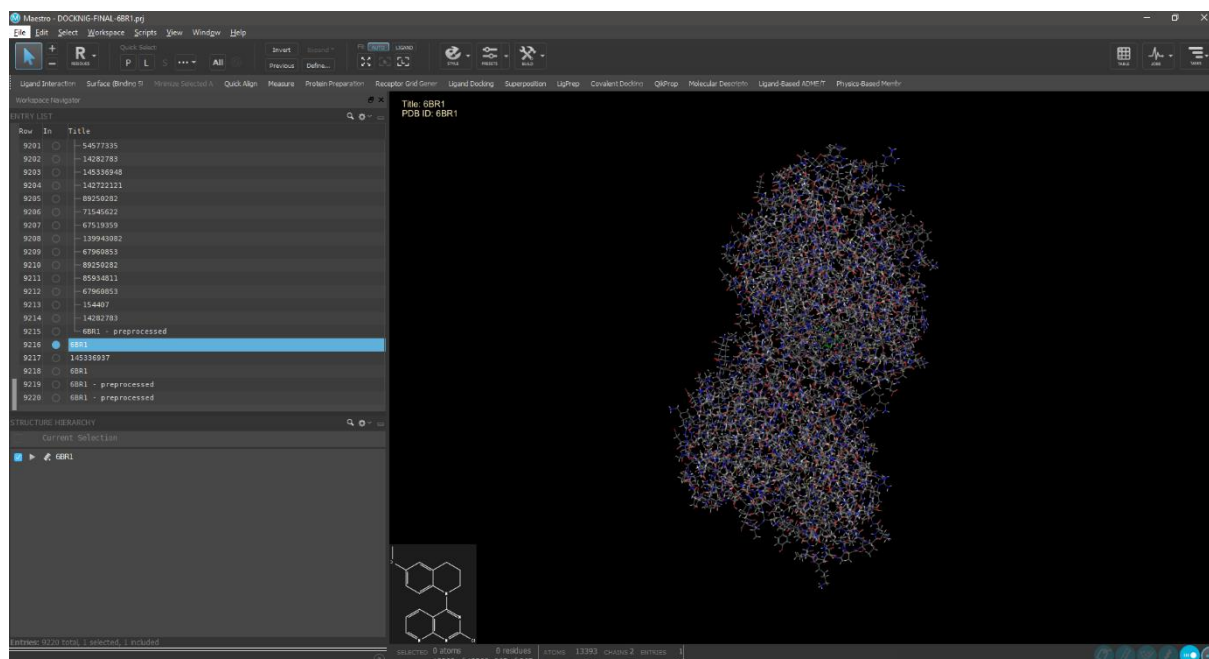
*Chapitre 4 :*  
*Matériel et méthodes*

Cancer is a real public health problem that figures among the main causes of morbidity and mortality in the world. Tubulin colchicine binding site is an important target in antitumor drug discovery. In order to identify new potent inhibitors of this protein, molecular docking study was performed.

## 1 – MATERIALS

### 1.1 – Schrödinger Suites 2018-4

Schrödinger Suites is one of the most popular software for computer aided drug design. In this context, Glide [37] was used for molecular docking calculations. This program ranks molecules using GlideScore scoring function which is an empirical scoring function that estimates the free binding energy in Kcal/mol. In this study, we also used LigPrep [38] for ligand preparation, Epik [39] and Maestro [40] for protein preparation.

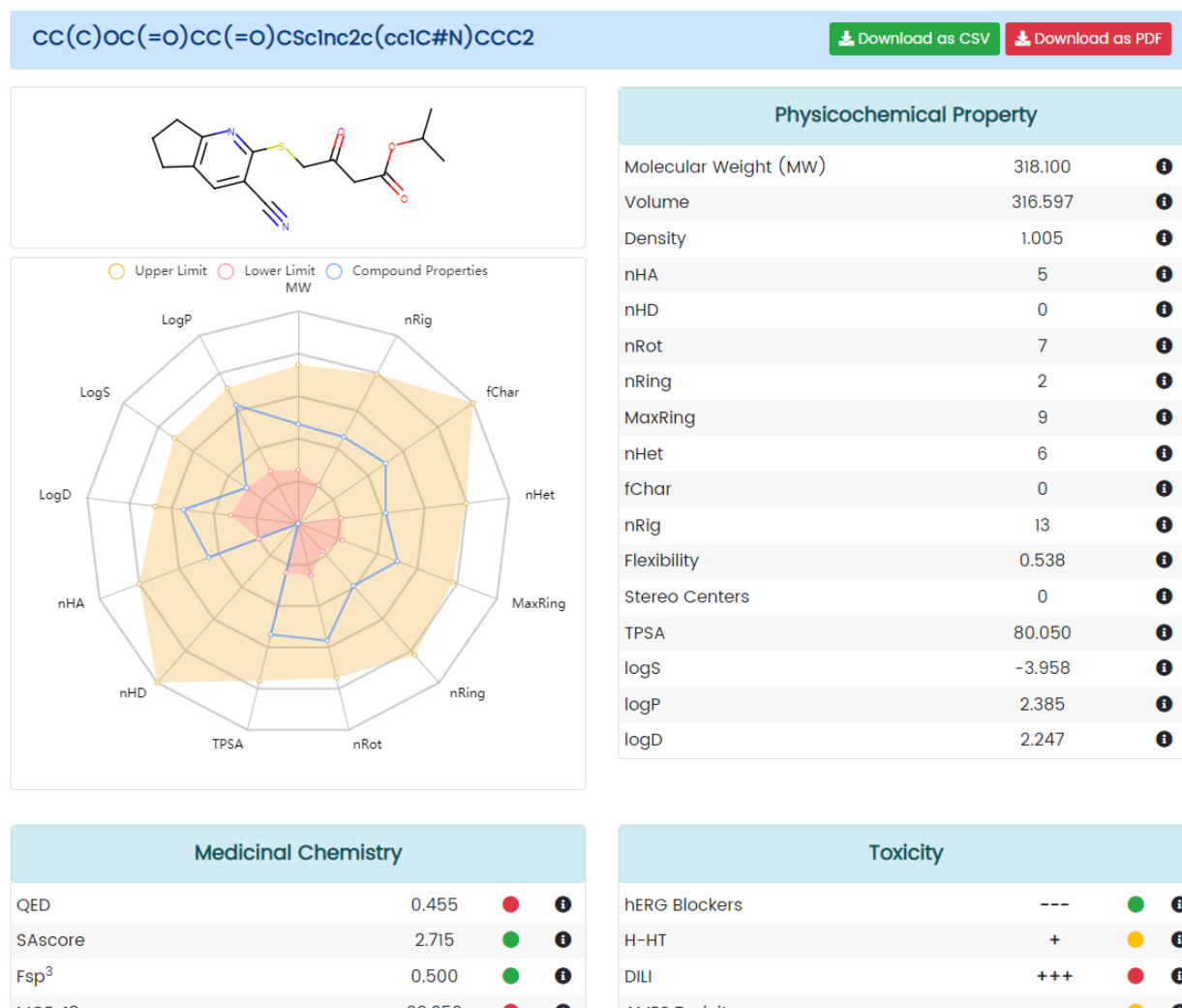


**Figure 8:** Schrödinger Maestro interface.

### 1.2 – ADMETlab2.0

ADMETlab2.0 (<http://admet.scbdd.com/>) is a web server that provides ADMET predictions based on a comprehensive database of 288967 entries [41]. It was used to predict

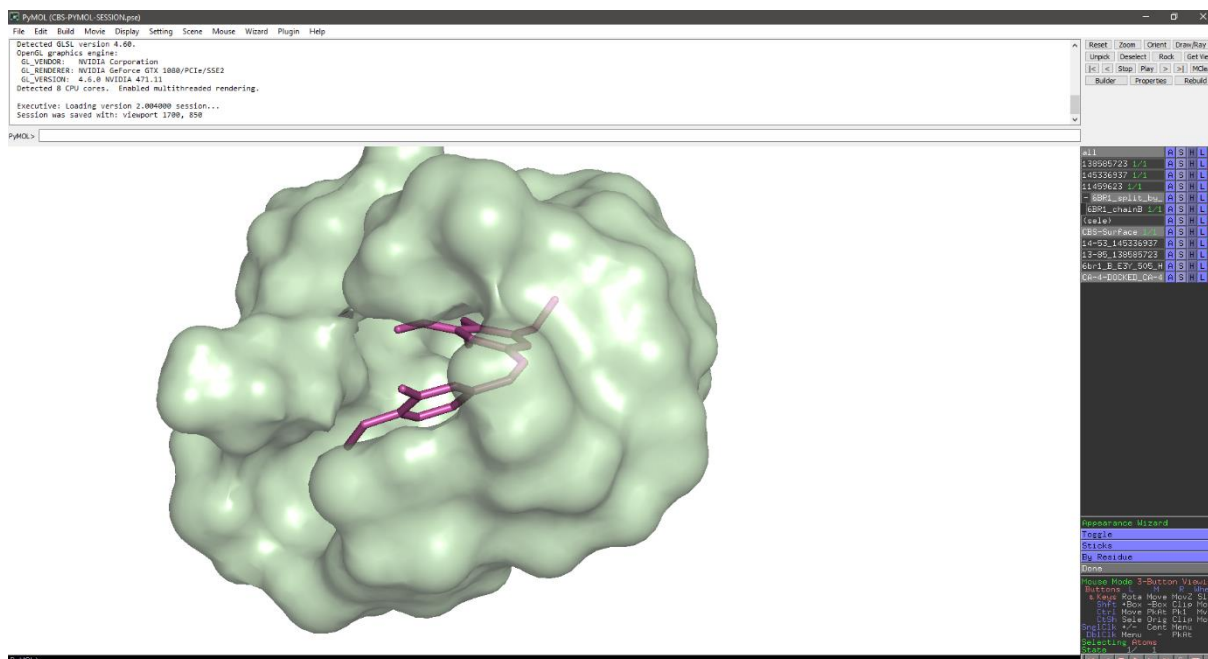
pharmacokinetic and toxicity properties of the most promising compounds selected by molecular docking.



**Figure 9:** ADMETlab2.0 website interface

### 1.3 – PyMOL 2.4.0

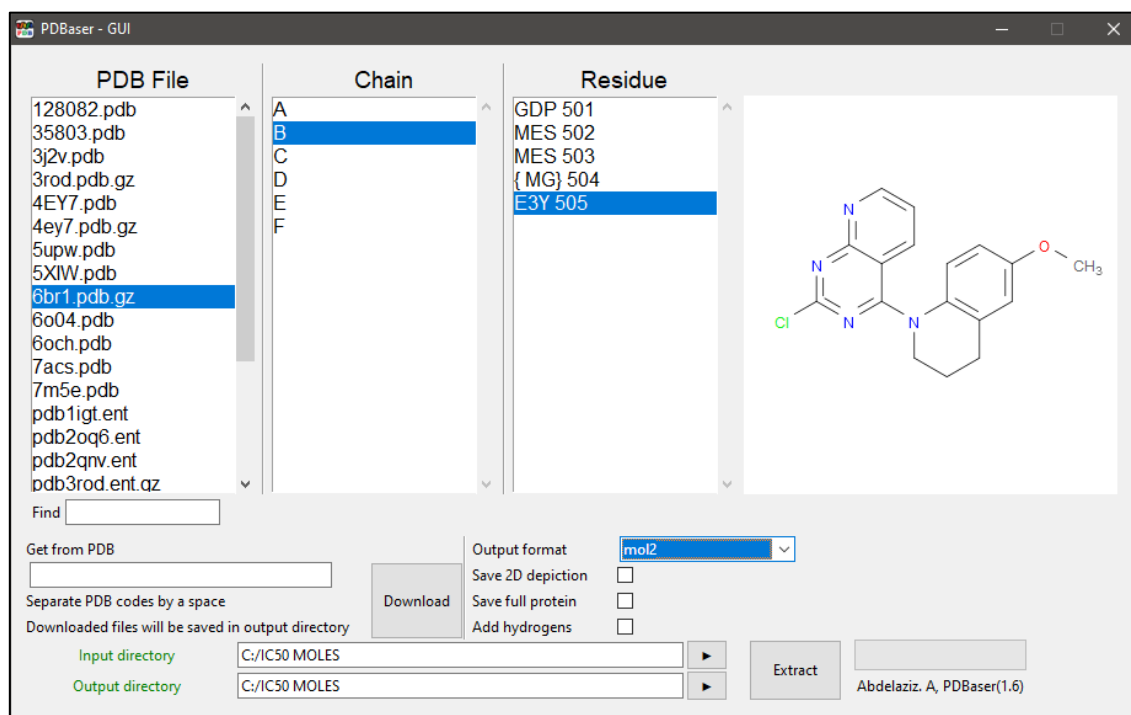
PyMOL is an open-source software for 3D visualization. Tubulin surface generation and visualization of 3D poses of the docked compounds were performed using PyMOL 2.4.0 [42].



**Figure 10:** User interface of PyMOL

#### 1.4 – PDBaser

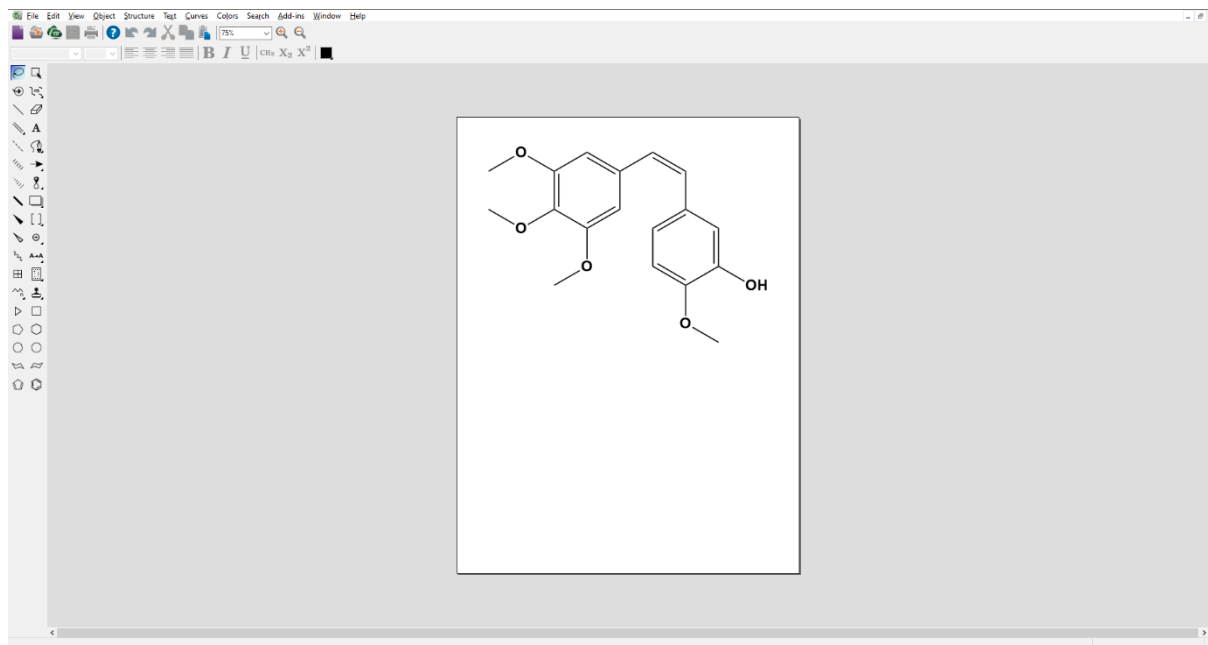
PDBaser is an open-source python tool that we designed on top of Biopython [43] and Openbabel [44], it is powered by a custom algorithm to provide a fast and intuitive way to separate ligands and chains from protein PDB files [45]. We used this tool in order to facilitate the preparation process for RMSD reliability test.



**Figure 11:** User interface of PDBaser.

## 1.5 – ChemDraw 20.0

ChemDraw is a molecular construction software, it was used to draw the structures of the molecules used in IC<sub>50</sub>-Binding energy correlation test.



**Figure 12:** User interface of ChemDraw

## 2 – METHODS

### 2.1 – Validation of docking protocol

The performance of Glide protocol was evaluated before starting docking study on colchicine's binding site. First, the Root Mean Square Deviation (RMSD) was calculated for 100 protein-ligand crystal structures from the PDB. It is a metric that measures average distances between the docking binding mode and the experimental conformation of a ligand. A docking protocol can reproduce correctly the experimental conformation of a ligand in its binding site when RMSD value is less than or equal to 2Å [46].

To further confirm docking protocol reliability, correlation curve between experimental IC<sub>50</sub> values and docking score of 40 experimentally tested ligands was traced.

## 2.2 – Protein preparation

The tubulin protein-ligand complex was downloaded from the PDB (ID: **6BR1**). Hydrogen bond assignment was performed using Schrödinger's Epik for a pH range of  $7.0 \pm 2$ . The Colchicine binding site is defined using a grid box which was generated from the centroid position of the co-crystallized ligand occupying the CBS (**E3Y**) using default settings.

## 2.3 – Ligand preparation

850 analogs to combretastatin a-4, a potent CBSI, were downloaded from PubChem database as an "sdf" file. These compounds were prepared for docking using LigPrep module of the Schrodinger suite. This preparation was undertaken to generate for each ligand a number of structures (up to 32) with various enantiomers (when undefined), protonation states at  $\text{pH } 7.0 \pm 2$  and tautomers. The final library contained 1151 molecules.

## 2.4 – Molecular Docking

Docking calculations of the prepared molecules against the colchicine binding site were performed using Glide SP (Standard Precision) with ligand flexibility enabled and a maximum free energy binding threshold of 0 Kcal/mol, in order to filter higher energy poses. Glide was set to output and perform post docking minimizations for 10 poses per docked ligand, which were scored using GlideScore.

## 2.5 – Pharmacokinetics and toxicity properties prediction

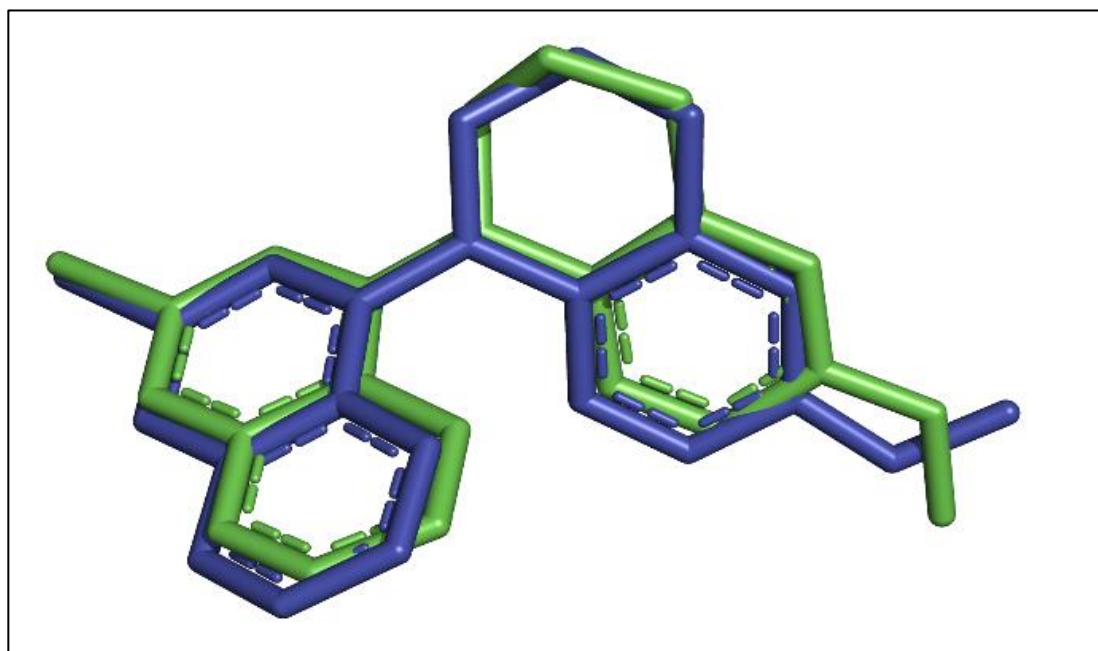
The pharmacokinetic and the toxicity properties of the best CBSI obtained in this study were predicted using ADMETLab2.0 at <http://admet.scbdd.com/>. These properties consist of Lipinski and Veber's Rule, blood-brain barrier permeability (BBB), gastrointestinal absorption (GI), Cytochrome P450 (CYP) inhibition, cell permeability (CACO-2) and toxicity (hERG inhibition, Ames test, carcinogenicity). The same parameters of Colchicine were also studied for comparison.



*Chapitre 5 :*  
*Résultats et discussion*

## 1 – Validation of docking protocol

Before carrying out molecular docking study, the docking protocol was evaluated by calculating the RMSD value of 100 protein-ligand complexes from the PDB. As shown in table 2, 86 out of 100 of RMSD values were less than 2Å. In most cases, there was a negligible deviation between the experimental and the docked conformation (Figure 13). The obtained results indicate the capacity of the docking protocol used to reproduce the interaction modes and orientations of the co-crystal ligands [47].



**Figure 13:** Superposition of the crystal conformation of the ligand extracted from **6BR1** (colored in green) with the best predicted pose (colored in blue).

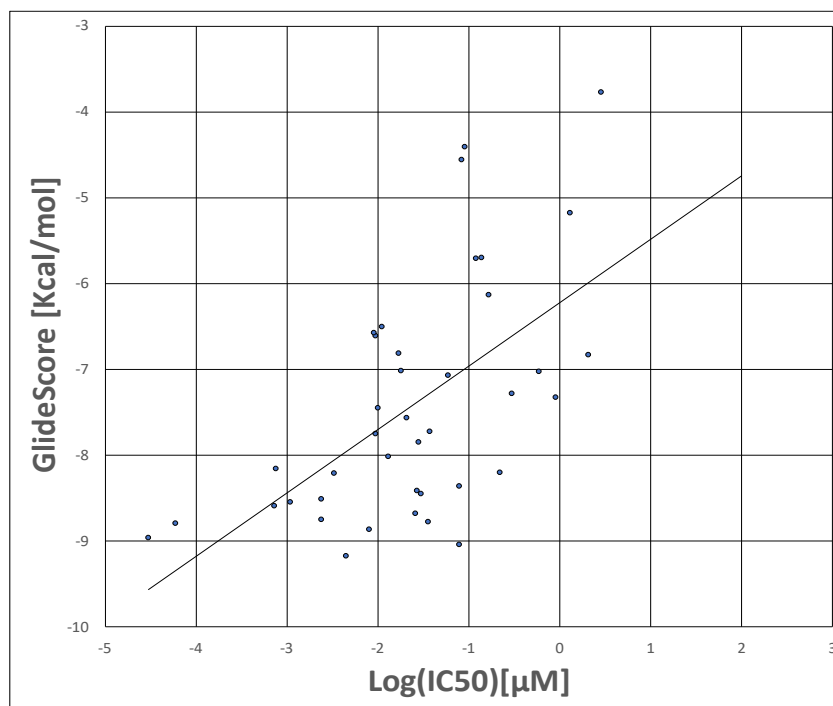
**Table 2:** List of 100 complexes used in RMSD test, green entries represent tubulin crystal structure

Protein	Ligand	RMSD	Protein	Ligand	RMSD	Protein	Ligand	RMSD
6OHS	MJY	1.876	2NQ7	HM5	1.1931	4D09	788	4.0803
2XF0	4UB	0.4289	2OLE	KR2	1.7138	4DR9	BB2	2.3316
3C56	PH4	1.459	2OS3	BB2	1.9188	4E00	OF1	0.4476
5IX0	6EZ	0.3958	2P98	YE7	0.5281	4E01	OF1	0.8993
6MD7	JE1	0.7884	2P9A	YE6	2.6817	4EY7	E20	0.9358
1CEB	AMH	0.8469	2Q95	A05	0.8423	4FLL	YZ6	1.663
1G27	BB1	1.4265	2Q96	A18	0.2668	4IKR	PVP	1.3035
1G2A	BB2	1.1678	2QT9	524	0.8796	4IKS	TFD	4.8465
1G36	R11	0.9716	2QTB	474	1.345	4IU6	FZ1	1.9144
1LOX	RS7	0.772	2R3O	2SC	1.0854	4JE7	BB2	2.2446
1LQY	BB2	1.2246	2R4B	GW7	0.3121	4O09	2R6	0.4272
1LRY	BB2	1.9926	2RGU	356	1.8357	4PES	2PJ	0.8403
1N7I	LY1	0.4849	2FZD	TOL	0.943	4U69	Q07	1.2069
1N8Q	DHB	0.1285	2RJP	886	0.5776	4WY1	3VO	0.2048
1Q1Y	BB2	0.9882	2RJQ	BAT	1.7085	5AUV	AGI	0.4577
1QZF	CB3	7.5903	2VOZ	C41	1.7057	5CA1	NZO	0.4506
1QZY	TDE	1.7746	3C43	315	1.0281	5CVK	56E	6.6885
1RBP	RTL	1.1126	3D01	PG5	4.2033	5DC5	B3N	2.6629
1RTI	HEF	0.8429	3D4L	P6G	1.1565	5EDH	5MF	0.5759
1S17	GNR	3.0068	3EBH	BES	1.0669	5F00	5T8	0.2391
1SZZ	BB2	1.7339	3F8S	PF2	2.2045	5JF1	BB2	1.7818
1X7J	GEN	0.2432	3G0B	T22	1.0045	5LB6	UN9	0.5594
1YVM	TMG	0.5978	3G0D	XIH	0.3508	5OR6	A4K	1.0859
1ZVX	FIN	1.5694	3HAB	677	0.7651	5PZQ	93V	1.1727
2ABI	1CA	0.3414	3IU8	T03	0.6359	5S1O	WQA	0.7486
2ADU	R20	0.9403	3IU9	T07	0.9728	5UMW	RBF	5.072
2AI7	SB7	0.4472	3K6L	2BB	1.0032	6HOT	CIY	0.4124
2AIA	SB8	1.2518	3KWF	B1Q	0.4655	6IND	AKO	1.2239
2AIE	SB9	0.8716	3L0L	HC3	0.4431	6M8C	IRH	0.7043
2AJ8	SC3	0.9461	3M6P	BB2	2.4957	5LYJ	7BA	1.4671
2BUC	008	1.1211	3OAP	9CR	1.0484	6BR1	E3Y	0.5614
2EW5	Y12	2.3255	3PKC	Y08	1.4013	6PZ0	FMN	0.8904
2EW6	Y13	1.4993	3PN4	BB2	1.2453	6PZR	P7D	1.2664
						6THZ	NB5	1.3521

Furthermore, the correlation curve between experimental IC<sub>50</sub> values and docking score of 40 CBSI was done (Table 3 and Figure 10). Indeed, docking scores are in agreement with the experimental values [48] and thus confirms the good reliability of the used docking protocol.

**Table 3:** Tubulin colchicine binding site inhibitors with reported biological activity and binding energy values calculated by Glide (IC<sub>50</sub> data was taken from [49], [50])

N°	ID	IC <sub>50</sub> (µM)	Log (IC <sub>50</sub> )	Glide Score (Kcal/mol)
1	Colchicine	2,9	0,462397998	-3,766
2	CA-4	1,3	0,113943352	-5,173
3	15	0,165	-0,78251606	-6,122
4	27	0,0033	-2,48148606	-8,202
5	28	0,0094	-2,02687215	-7,74
6	29	0,021	-1,67778071	-7,561
7	33	0,036	-1,4436975	-8,765
8	34	0,0081	-2,09151498	-8,86
9	35	0,22	-0,65757732	-8,196
10	41	0,0011	-2,95860731	-8,543
11	42	0,0024	-2,61978876	-8,741
12	43	0,083	-1,08092191	-4,554
13	44	0,079	-1,10237291	-8,357
14	49	0,017	-1,76955108	-6,805
15	50	0,01	-2	-7,439
16	53	0,00003	-4,52287875	-8,958
17	54	0,00006	-4,22184875	-8,785
18	55	0,00073	-3,13667714	-8,583
19	61	0,079	-1,10237291	-9,035
20	62	0,0024	-2,61978876	-8,499
21	63	0,0094	-2,02687215	-6,598
22	64	0,037	-1,43179828	-7,713
23	65	0,028	-1,55284197	-7,844
24	66	0,09	-1,04575749	-4,396
25	70	0,3	-0,52287875	-7,274
26	73	2,1	0,322219295	-6,827
27	76	0,013	-1,88605665	-8,007
28	77	0,03	-1,52287875	-8,445
29	85	0,9	-0,04575749	-7,314
30	86	0,6	-0,22184875	-7,02
31	88	0,139	-0,8569852	-5,692
32	89	0,059	-1,22914799	-7,061
33	90	0,018	-1,74472749	-7,008
34	105	0,0045	-2,34678749	-9,166
35	106	0,00076	-3,11918641	-8,151
36	153	0,12	-0,92081875	-5,698
37	92	0,026	-1,58502665	-8,671
38	93	0,027	-1,56863624	-8,403
39	116	0,009	-2,04575749	-6,567
40	117	0,0111	-1,95467702	-6,493



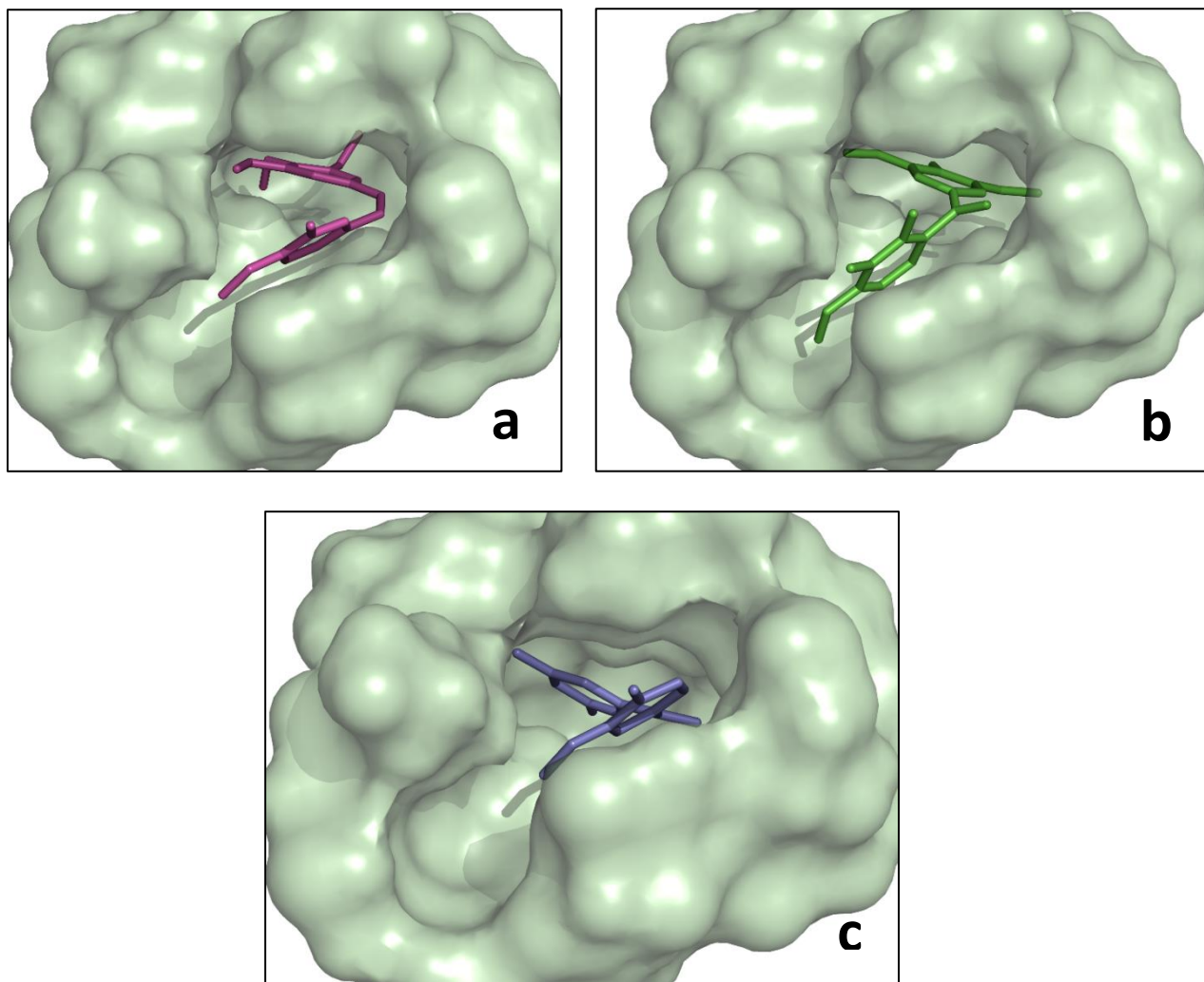
**Figure 14:** Correlation between experimental activities (Log IC<sub>50</sub>) and binding energy values of diverse CBSI.

## 2 – Interactions involved in the inhibition of the Colchicine binding site

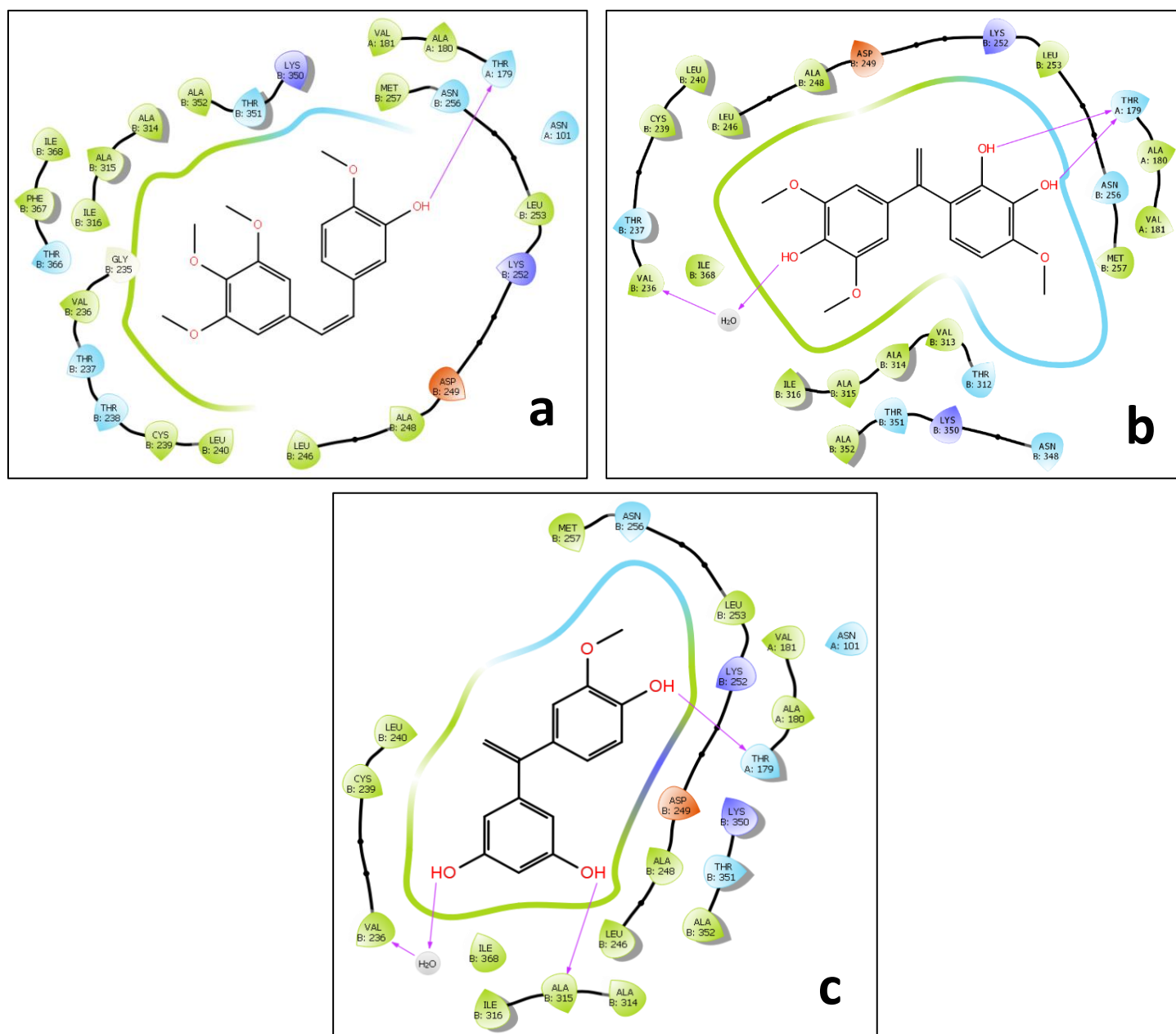
In order to identify new potent CBSI, the prepared 1151 analogs to combretastatin-a-4 were docked into the colchicine binding site. The results show that 795 compounds exhibited a higher CBS inhibitory activity than that of combretastatin A-4, the reference molecule, whose score is -5.173 Kcal/mol. Compounds **S1** and **S2** were found to have obtained the best scores, spial poses and interactions in this study (-9,462 Kcal/mol and -9,017 Kcal/mol respectively).

The binding mode of these potent inhibitors into the tubulin colchicine binding site was predicted using the poses given by Glide. As shown in figure 15, compounds **S1** and **S2** cover the entire CBS in a rational orientation, thus leading to an important inhibitory potency. In addition, compound **S1** makes two hydrogen bonds with Thr $\alpha$ 179 whereas **S2** and combretastatin A-4 make one such bond with the same residue. However, an additional hydrogen bond is observed between **S2** and Ala $\beta$ 315, whereas S1 combretastatin A-4 have bare contacts with this residue. It should be noted that both **S1** and **S2** establish a hydrogen bond with a structural water molecule, which therefore connects the ligands to Val $\beta$ 236. The difference of the inhibitory potency between these two compounds and combretastatin A-4

may be explained by the different number of hydrogen bonds between them and the protein. Indeed, whereas S1 and S2 are involved in three such bonds, combretastatin A-4 is involved in only one.



**Figure 15:** Positioning of compounds CA-4 (a), S1 (b) and S2 (c) in the tubulin colchicine binding site. The surface of the colchicine binding site ( $\beta$  subunit) is represented in pale green.



**Figure 16:** Binding mode prediction of Combretastatin A-4 (a), S1 (b) and S2 (c) into the tubulin colchicine binding site. Purple arrows head from the donor to the acceptor of hydrogen bond, while green outlines represent hydrophobic interactions.

### 3 – Prediction of pharmacokinetics and toxicity properties

Finally, we predicted the pharmacokinetic and toxicity parameters of the most promising CBSI **S1** and **S2** using ADMETLab2.0. The same properties of colchicine were also predicted for comparison.

As shown in table 4, compounds **S1** and **S2** are predicted to have a higher BBB penetration than that of colchicine. In addition, they have a high CACO-2 cell permeability and gastrointestinal absorption, which allows them to reach the bloodstream. With no Lipinski and Veber's rule violation, both **S1** and **S2** follow the criteria for orally available drugs. Furthermore, these two promising compounds show no potential toxicity, which guarantees their use *in vivo*. However, these two compounds inhibit the same CYP which are essential for the metabolism of numerous drugs in the liver. It should be noted that this problem can be resolved during their optimization.

**Table 4:** Predicted pharmacokinetic and toxicity proprieties of the most promising compounds.

<i>Properties</i>	<b>Colchicine</b>	<b>S1</b>	<b>S2</b>
<b>BBB permeability</b>	Suitable, average	Suitable	Suitable
<b>GI absorption</b>	High	High	High
<b>CYP inhibition</b>	None	CYP1A2	CYP1A2 CYP2D6 CYP3A4
<b>CACO-2a</b>	-4.712	-5.110	-5.023
<b>Lipinski</b>	Suitable	Suitable	Suitable
<b>Veber</b>	Suitable	Suitable	Suitable
<b>Toxicity</b>	None	None	None

In brief, molecular docking approach using Glide was employed to predict the binding energies and the interaction modes of 850 compounds from the PubChem database. After the validation of docking protocol, compounds **S1** and **S2** were identified as new potent tubulin colchicine binding site inhibitors. Still more remarkably, these two compounds were predicted to have good ADMET properties indicating that they might be promising lead compounds for further anticancer drug discovery.





## *Conclusion*



## Conclusion générale

L'objectif essentiel de notre travail de Master était de proposer de nouveaux inhibiteurs potentiels de la tubuline pour le traitement des tumeurs cancéreuses. Dans ce but, nous avons fait appel aux approches par docking moléculaire avec Glide.

Au préalable, nous avons testé la fiabilité du programme Glide avec le test RMSD permettant de calculer la déviation entre une pose expérimentale d'un ligand vis-à-vis de sa pose prédite par le programme. Sur 100 complexes arbitrairement choisis, 86% des poses prédites sont acceptables et leur déviation est parfaitement dans les normes ( $<2\text{Å}$ ). Par la suite, nous avons évalué le degré de corrélation entre les valeurs expérimentales des  $IC_{50}$  de 41 inhibiteurs et leur énergie d'interaction calculée par Glide. Avec un coefficient de corrélation égale à 0.59, nous pouvons conclure que Glide est suffisamment fiable pour mener une étude par docking moléculaire sur la tubuline.

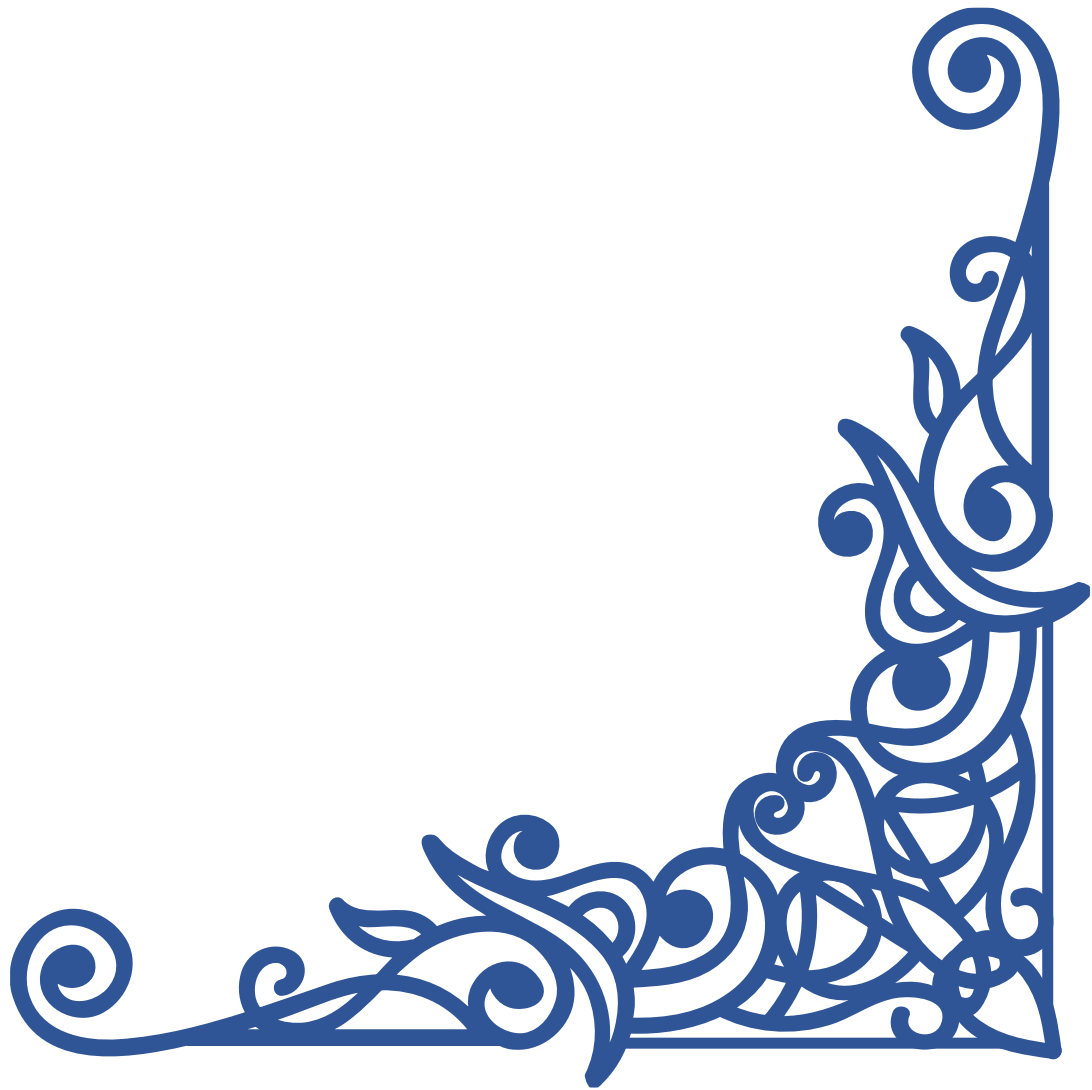
Dans l'espoir de proposer de nouveaux inhibiteurs de la tubuline, une collection de 850 similaires chimiques d'un puissant inhibiteur de cette cible a fait l'objet d'un criblage virtuel par Glide. À l'issue de ce criblage virtuel, les composés **S1** et **S2** ont présentés les meilleurs scores soit -9.462 et -9.017 Kcal/mol respectivement. Il est à souligner que ces scores sont nettement meilleurs que celui du composé de départ soit (-5.173 Kcal/mol). De plus, ces deux composés prometteurs ont formé plus de liaisons et d'interaction à l'égard du site de liaison étudié.

Enfin, l'étude prédictive portant sur les propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques nous renseigne de manière positive sur les propriétés « *Drug-like* » de ces deux composés qui peuvent être proposés comme nouveaux inhibiteurs de la tubuline.

Il conviendrait dans le prolongement de ce travail théorique de tester *in vitro* et/ou *in vivo* l'activité biologique de ces composés à l'égard de la cible.



*Références bibliographiques*



## Références bibliographiques

- [1] H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, and F. Bray, "Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," *CA. Cancer J. Clin.*, p. caac.21660, Feb. 2021, doi: 10.3322/caac.21660.
- [2] A. Hontaas, "Prise en charge des patients cancéreux à l'officine." Université Toulouse III-Paul Sabatier, 2014.
- [3] A. Grosdidier, "Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives." PhD thesis, Université Joseph Fourier Grenoble 1, France, 2007.
- [4] A. Sethi, K. Joshi, K. Sasikala, and M. Alvala, "Molecular docking in modern drug discovery: principles and recent applications," *Drug Discov. Dev. Adv.*, pp. 1–21, 2019.
- [5] F.-X. Rio-Schmidt, "Cancer de la prostate: revue d'informations pour le pharmacien d'officine." Thèse de Doctorat, Université de Nantes, 110p, 2012.
- [6] A. Le Corgne, "Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein après chirurgie mammaire." Éditeur inconnu, 2016.
- [7] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal, "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 68, no. 6, pp. 394–424, 2018.
- [8] "Global Cancer Observatory - Algeria." [Online]. Available: <https://gco.iarc.fr/data/12-algeria-fact-sheets.pdf>
- [9] N. L. Henry and D. F. Hayes, "Cancer biomarkers," *Mol. Oncol.*, vol. 6, no. 2, pp. 140–146, Apr. 2012, doi: 10.1016/j.molonc.2012.01.010.
- [10] R. Boissier, "L'antigène spécifique de la prostate ou PSA," *Progrès en Urol.*, vol. 21, no. 11, pp. 798–800, Nov. 2011, doi: 10.1016/j.purol.2011.09.004.
- [11] M. Esteller, "Non-coding RNAs in human disease," *Nat. Rev. Genet.*, vol. 12, no. 12, pp. 861–874, Dec. 2011, doi: 10.1038/nrg3074.
- [12] X. Chen, Y. Ba, L. Ma, X. Cai, Y. Yin, K. Wang, J. Guo, Y. Zhang, J. Chen, X. Guo, Q. Li, X. Li, W. Wang, Y. Zhang, J. Wang, X. Jiang, Y. Xiang, C. Xu, P. Zheng, J. Zhang, R. Li, H. Zhang, X. Shang, T. Gong, G. Ning, J. Wang, K. Zen, J. Zhang, and C.-Y. Zhang, "Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers

- for diagnosis of cancer and other diseases,” *Cell Res.*, vol. 18, no. 10, pp. 997–1006, Oct. 2008, doi: 10.1038/cr.2008.282.
- [13] A. T. Michelot, “Dynamique des filaments d’actine: de la molécule individuelle à la formation de structures organisées,” Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2007. [Online]. Available: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00164946>
- [14] I. M. Jánosi, D. Chrétien, and H. Flyvbjerg, “Structural Microtubule Cap: Stability, Catastrophe, Rescue, and Third State,” *Biophys. J.*, vol. 83, no. 3, pp. 1317–1330, Sep. 2002, doi: 10.1016/S0006-3495(02)73902-7.
- [15] H. J. MARCHANT, “Microtubules, cell wall deposition and the determination of plant cell shape,” *Nature*, vol. 278, no. 5700, pp. 167–168, Mar. 1979, doi: 10.1038/278167a0.
- [16] E. Fuchs and K. Weber, “Intermediate Filaments: Structure, Dynamics, Function and Disease,” *Annu. Rev. Biochem.*, vol. 63, no. 1, pp. 345–382, Jun. 1994, doi: 10.1146/annurev.bi.63.070194.002021.
- [17] D. J. Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D, “Intermediate Filaments,” in *Molecular Cell Biology, 4th edition*, 4th ed., W. H. Freeman, Ed. New York: ., 2000.
- [18] T. Horio and T. Murata, “The role of dynamic instability in microtubule organization,” *Front. Plant Sci.*, vol. 5, Oct. 2014, doi: 10.3389/fpls.2014.00511.
- [19] P. Lecine, J. E. Italiano, S.-W. Kim, J.-L. Villeval, and R. A. Shivdasani, “Hematopoietic-specific  $\beta$ 1 tubulin participates in a pathway of platelet biogenesis dependent on the transcription factor NF-E2,” *Blood*, vol. 96, no. 4, pp. 1366–1373, Aug. 2000, doi: 10.1182/blood.V96.4.1366.
- [20] K. F. Sullivan and D. W. Cleveland, “Identification of conserved isotype-defining variable region sequences for four vertebrate beta tubulin polypeptide classes,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 83, no. 12, pp. 4327–4331, Jun. 1986, doi: 10.1073/pnas.83.12.4327.
- [21] C. D. Katsetos, M. M. Herman, and S. J. Mörk, “Class III  $\beta$ -tubulin in human development and cancer,” *Cell Motil. Cytoskeleton*, vol. 55, no. 2, pp. 77–96, Jun. 2003, doi: 10.1002/cm.10116.
- [22] F. Person, W. Wilczak, C. Hube-Magg, C. Burdelski, C. Möller-Koop, R. Simon, M. Noriega, G. Sauter, S. Steurer, S. Burdak-Rothkamm, and F. Jacobsen, “Prevalence of  $\beta$ III-tubulin (TUBB3) expression in human normal tissues and cancers,” *Tumor Biol.*, vol. 39, no. 10, p. 101042831771216, Oct. 2017, doi: 10.1177/1010428317712166.

- [23] C. Aillaud, “Modifications post-traductionnelles de la tubuline: identification des tubulines carboxypeptidases et découverte de nouveaux variants.” Université Grenoble Alpes, 2017.
- [24] C. B. O’Connell and A. L. Khodjakov, “Cooperative mechanisms of mitotic spindle formation,” *J. Cell Sci.*, vol. 120, no. 10, pp. 1717–1722, 2007.
- [25] E. W. Dent and P. W. Baas, “Microtubules in neurons as information carriers,” *J. Neurochem.*, vol. 129, no. 2, pp. 235–239, 2014.
- [26] I. Kaverina and A. Straube, “Regulation of cell migration by dynamic microtubules,” *Semin. Cell Dev. Biol.*, vol. 22, no. 9, pp. 968–974, Dec. 2011, doi: 10.1016/j.semcdb.2011.09.017.
- [27] A. Massarotti, A. Coluccia, R. Silvestri, G. Sorba, and A. Brancale, “The Tubulin Colchicine Domain: a Molecular Modeling Perspective,” *ChemMedChem*, vol. 7, no. 1, pp. 33–42, Jan. 2012, doi: 10.1002/cmdc.201100361.
- [28] R. Karki, M. Mariani, M. Andreoli, S. He, G. Scambia, S. Shahabi, and C. Ferlini, “ $\beta$ III-Tubulin: biomarker of taxane resistance or drug target?,” *Expert Opin. Ther. Targets*, vol. 17, no. 4, pp. 461–472, Apr. 2013, doi: 10.1517/14728222.2013.766170.
- [29] C. Stengel, S. P. Newman, M. P. Leese, B. V. L. Potter, M. J. Reed, and A. Purohit, “Class III  $\beta$ -tubulin expression and in vitro resistance to microtubule targeting agents,” *Br. J. Cancer*, vol. 102, no. 2, pp. 316–324, Jan. 2010, doi: 10.1038/sj.bjc.6605489.
- [30] C. Dumontet and M. A. Jordan, “Microtubule-binding agents: a dynamic field of cancer therapeutics,” *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 9, no. 10, pp. 790–803, 2010.
- [31] R. B. G. Ravelli, B. Gigant, P. A. Curmi, I. Jourdain, S. Lachkar, A. Sobel, and M. Knossow, “Insight into tubulin regulation from a complex with colchicine and a stathmin-like domain,” *Nature*, vol. 428, no. 6979, pp. 198–202, 2004.
- [32] R. C. Mohs and N. H. Greig, “Drug discovery and development: Role of basic biological research,” *Alzheimer’s Dement. Transl. Res. Clin. Interv.*, vol. 3, no. 4, pp. 651–657, Nov. 2017, doi: 10.1016/j.trci.2017.10.005.
- [33] E. MOKRANI, “Contribution à l’amélioration de l’activité biologique des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 dans le diabète de type 2 par simulation informatique.,” Université Mentouri Constantine, 2012.
- [34] K. M. Merz, D. Ringe, and H. C. Reynolds, *Drug Design: Structure- and Ligand-Based Approaches*. 2010.
- [35] G. O. Timo, R. S. S. V. dos Reis, A. F. de Melo, T. V. L. Costa, P. de O. Magalhães, and M. Homem-de-Mello, “Predictive Power of In Silico Approach to Evaluate

- Chemicals against M. tuberculosis: A Systematic Review,” *Pharmaceuticals*, vol. 12, no. 3, p. 135, Sep. 2019, doi: 10.3390/ph12030135.
- [36] R. Dias, L. Timmers, and R. A. Caceres, “De Azevedo Jr., WF (2008),” *Curr. Drug Targets*, vol. 9, no. 12, pp. 1040–1047.
- [37] T. A. Halgren, R. B. Murphy, R. A. Friesner, H. S. Beard, L. L. Frye, W. T. Pollard, and J. L. Banks, “Glide: A New Approach for Rapid, Accurate Docking and Scoring. 2. Enrichment Factors in Database Screening,” *J. Med. Chem.*, vol. 47, no. 7, pp. 1750–1759, Mar. 2004, doi: 10.1021/jm030644s.
- [38] “Schrödinger Release 2018-4: LigPrep, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2018.”.
- [39] J. C. Shelley, A. Cholleti, L. L. Frye, J. R. Greenwood, M. R. Timlin, and M. Uchimaya, “Epik: a software program for pK a prediction and protonation state generation for drug-like molecules,” *J. Comput. Aided. Mol. Des.*, vol. 21, no. 12, pp. 681–691, Dec. 2007, doi: 10.1007/s10822-007-9133-z.
- [40] “Schrödinger Release 2018-4: Maestro, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2018.”.
- [41] D.-S. C. Jie Dong, Ning-Ning Wang, Zhi-Jiang Yao, Lin Zhang, Yan Cheng, Defang Ouyang, Ai-Ping Lu, “ADMETlab: a platform for systematic ADMET evaluation based on a comprehensively collected ADMET database.”, *J. Cheminform.*, 2018.
- [42] “The PyMOL Molecular Graphics System, Version 2.4.0, Schrödinger, LLC.”, [Online]. Available: <https://github.com/schrodinger/pymol-open-source>
- [43] T. Hamelryck and B. Manderick, “PDB file parser and structure class implemented in Python,” *Bioinformatics*, vol. 19, no. 17, pp. 2308–2310, Nov. 2003, doi: 10.1093/bioinformatics/btg299.
- [44] N. M. O’Boyle, M. Banck, C. A. James, C. Morley, T. Vandermeersch, and G. R. Hutchison, “Open Babel: An open chemical toolbox,” *J. Cheminform.*, vol. 3, no. 1, p. 33, Dec. 2011, doi: 10.1186/1758-2946-3-33.
- [45] M. A. Abdelaziz, “PDBaser, A python tool for fast protein - ligand extraction.”, [Online]. Available: <https://github.com/mimminou/PDBASER>
- [46] A. Chikhi and A. Bensegueni, “Comparative Study of the Efficiency of Three Protein-Ligand Docking Programs,” *J. Proteomics Bioinform.*, vol. 01, no. 03, pp. 161–165, Jun. 2008, doi: 10.4172/jpb.1000022.
- [47] A. Merzoug, H. Boucherit, R. Khaled, A. Chefiri, A. Chikhi, and A. Bensegueni, “Molecular docking study of the acetylcholinesterase inhibition,” *Curr. Issues Pharm. Med. Sci.*, vol. 34, no. 1, pp. 20–27, Mar. 2021, doi: 10.2478/cipms-2021-0005.
- [48] B. Abderrahmane and B. Mustapha, “Etude théorique des métabolites secondaires des

végétaux et des composés de synthèse sur le plan de l'activité biologique." Université Mentouri, 2007.

- [49] J. Chen, T. Liu, X. Dong, and Y. Hu, "Recent Development and SAR Analysis of Colchicine Binding Site Inhibitors," *Mini-Reviews Med. Chem.*, vol. 9, no. 10, pp. 1174–1190, Sep. 2009, doi: 10.2174/138955709789055234.
- [50] Y. Lu, J. Chen, M. Xiao, W. Li, and D. D. Miller, "An Overview of Tubulin Inhibitors That Interact with the Colchicine Binding Site," *Pharm. Res.*, vol. 29, no. 11, pp. 2943–2971, Nov. 2012, doi: 10.1007/s11095-012-0828-z.





*Annexes*



**Annex 1:** List of the 795 docked molecules that have a higher score than the reference molecule. Green highlighted entries in green are S1 and S2 respectively, CA-4 is highlighted in yellow and is in last rank in the table.

Rank	Name	Score	Rank	Name	Score	Rank	Name	Score
1	145336937	-9,462	40	44598730	-8,601	79	74316922	-8,367
2	138585723	-9,017	41	102138540	-8,6	80	24795023	-8,367
3	68331548	-8,968	42	123507228	-8,598	81	77145957	-8,366
4	129260017	-8,873	43	67511187	-8,589	82	15728083	-8,36
5	10879760	-8,858	44	69416812	-8,576	83	73316271	-8,359
6	53394021	-8,858	45	45487126	-8,57	84	49844403	-8,359
7	72447296	-8,824	46	53426441	-8,565	85	71545621	-8,356
8	58864018	-8,824	47	123460235	-8,558	86	14017333	-8,356
9	153998684	-8,821	48	85446349	-8,556	87	69932141	-8,355
10	3085362	-8,805	49	69932142	-8,556	88	9995882	-8,355
11	44192093	-8,799	50	10246056	-8,556	89	91228183	-8,345
12	53395093	-8,784	51	44192032	-8,554	90	69302241	-8,343
13	21681009	-8,784	52	145647887	-8,55	91	9883392	-8,343
14	53471650	-8,779	53	129260015	-8,516	92	139587783	-8,335
15	53420076	-8,779	54	75019146	-8,514	93	11522527	-8,332
16	72988360	-8,767	55	58864013	-8,514	94	642896	-8,321
17	69933463	-8,767	56	22995051	-8,514	95	15736297	-8,296
18	60130678	-8,767	57	56597214	-8,497	96	129693749	-8,295
19	11748144	-8,763	58	134136501	-8,491	97	9972143	-8,29
20	130592	-8,763	59	73025850	-8,485	98	57394538	-8,29
21	139585221	-8,749	60	71665820	-8,478	99	14731336	-8,286
22	137454022	-8,747	61	148383344	-8,472	100	53395127	-8,28
23	50900234	-8,722	62	69401450	-8,463	101	11737354	-8,28
24	131839256	-8,71	63	76533891	-8,459	102	71422443	-8,273
25	123267169	-8,694	64	155532146	-8,438	103	11565462	-8,261
26	53995949	-8,666	65	68571620	-8,428	104	67328252	-8,254
27	75022643	-8,666	66	25208516	-8,428	105	11347175	-8,251
28	129834588	-8,642	67	137656906	-8,421	106	69301537	-8,249
29	129848774	-8,634	68	85870925	-8,42	107	60017978	-8,249
30	45272232	-8,633	69	144926392	-8,42	108	86251456	-8,246
31	75107869	-8,633	70	53395175	-8,42	109	125467394	-8,241
32	5458993	-8,626	71	124350732	-8,42	110	46205955	-8,236
33	122777	-8,626	72	69203269	-8,402	111	44185363	-8,235
34	101466997	-8,626	73	11572997	-8,402	112	73702604	-8,231
35	72297259	-8,614	74	135281937	-8,384	113	129693878	-8,225
36	59432211	-8,614	75	134143600	-8,375	114	102138539	-8,216
37	15698946	-8,612	76	71361751	-8,37	115	131836141	-8,209
38	71711202	-8,609	77	117800974	-8,367	116	129853565	-8,205
39	85990412	-8,603	78	24996163	-8,367	117	356758	-8,198

Rank	Name	Score	Rank	Name	Score	Rank	Name	Score
118	85133562	-8,195	159	117221883	-8,015	200	10405105	-7,888
119	10403575	-8,195	160	141531996	-8,012	201	86256736	-7,884
120	60006750	-8,193	161	368147	-8,011	202	21575213	-7,877
121	142722121	-8,189	162	71524985	-8,008	203	89320729	-7,873
122	73006688	-8,187	163	118892573	-8,007	204	134612793	-7,87
123	68654987	-8,185	164	54768566	-8,001	205	146348	-7,87
124	118516272	-8,183	165	139943082	-7,997	206	44538573	-7,867
125	44538786	-8,148	166	70680958	-7,993	207	11739002	-7,866
126	14213544	-8,141	167	101239833	-7,991	208	86253215	-7,865
127	134817992	-8,133	168	10041439	-7,99	209	44538680	-7,861
128	132190705	-8,132	169	71370084	-7,987	210	72658467	-7,861
129	10108163	-8,125	170	46838971	-7,984	211	60130686	-7,861
130	102476850	-8,121	171	75217407	-7,984	212	71545965	-7,859
131	67978370	-8,118	172	442701	-7,983	213	53220956	-7,858
132	77410166	-8,116	173	11572481	-7,983	214	5388061	-7,856
133	44192034	-8,114	174	46838973	-7,982	215	356750	-7,856
134	69302604	-8,112	175	11694735	-7,978	216	139701057	-7,855
135	60017976	-8,112	176	141470728	-7,976	217	145784064	-7,847
136	135716	-8,102	177	10591494	-7,975	218	74074898	-7,847
137	53310212	-8,082	178	138393165	-7,971	219	101681954	-7,843
138	11722558	-8,081	179	86150014	-7,961	220	13499471	-7,839
139	85830339	-8,077	180	6444140	-7,958	221	69244670	-7,839
140	141497900	-8,074	181	196654	-7,958	222	141341208	-7,839
141	86024946	-8,069	182	141178096	-7,952	223	126629598	-7,837
142	132190746	-8,069	183	44720381	-7,947	224	11325621	-7,834
143	101061775	-8,067	184	10247286	-7,94	225	68857664	-7,834
144	101324906	-8,057	185	53220957	-7,93	226	68611185	-7,833
145	102102603	-8,054	186	137796511	-7,926	227	44418770	-7,83
146	155228437	-8,052	187	13908509	-7,92	228	132601484	-7,827
147	131839271	-8,051	188	5351344	-7,916	229	140268554	-7,821
148	129866148	-8,045	189	72686	-7,916	230	129693840	-7,812
149	71545622	-8,045	190	146465805	-7,914	231	179660	-7,81
150	102102600	-8,039	191	152211539	-7,911	232	102309906	-7,806
151	182974	-8,037	192	153349	-7,908	233	71545961	-7,805
152	142818288	-8,037	193	13436194	-7,907	234	10221179	-7,804
153	137638877	-8,032	194	10754781	-7,906	235	52949099	-7,794
154	69988307	-8,026	195	91597409	-7,905	236	356759	-7,787
155	129865705	-8,026	196	53220964	-7,896	237	68443995	-7,786
156	9972142	-8,023	197	46211448	-7,896	238	141470723	-7,783
157	69301541	-8,023	198	91543668	-7,893	239	22753767	-7,781
158	141298342	-8,016	199	69323428	-7,888	240	141218517	-7,78

Rank	Name	Score	Rank	Name	Score	Rank	Name	Score
241	67068251	-7,777	281	14805975	-7,651	321	85357748	-7,551
242	53326133	-7,776	282	89122708	-7,649	322	11022484	-7,551
243	67803441	-7,769	283	67960853	-7,645	323	102165112	-7,549
244	70327991	-7,762	284	50900236	-7,635	324	155540172	-7,539
245	73182651	-7,75	285	13908510	-7,634	325	69288015	-7,537
246	91127164	-7,75	286	57319779	-7,629	326	10020506	-7,537
247	89722771	-7,749	287	335929	-7,624	327	20813833	-7,523
248	147597210	-7,748	288	100154	-7,624	328	69783843	-7,523
249	146036350	-7,747	289	21075984	-7,623	329	85934811	-7,523
250	102102594	-7,744	290	12292346	-7,623	330	16196968	-7,52
251	101659108	-7,741	291	146579880	-7,613	331	69289864	-7,518
252	129882671	-7,739	292	91054359	-7,612	332	10247807	-7,518
253	68331798	-7,738	293	71503429	-7,612	333	134816998	-7,517
254	91537983	-7,736	294	10215428	-7,61	334	67376801	-7,51
255	122775	-7,734	295	91435255	-7,61	335	67376796	-7,51
256	57577908	-7,733	296	69324421	-7,61	336	10423261	-7,508
257	90470263	-7,73	297	11723515	-7,61	337	150897743	-7,507
258	53438937	-7,73	298	442508	-7,609	338	76524346	-7,502
259	10108164	-7,729	299	142350382	-7,606	339	10039637	-7,493
260	134967034	-7,722	300	86288255	-7,601	340	11219892	-7,489
261	10617825	-7,718	301	10108048	-7,597	341	46226507	-7,483
262	76327832	-7,718	302	130593	-7,597	342	9948266	-7,483
263	117765759	-7,713	303	146633	-7,595	343	5315860	-7,48
264	53380484	-7,704	304	132557874	-7,595	344	141470725	-7,479
265	153922417	-7,703	305	44575594	-7,594	345	85672351	-7,479
266	141206204	-7,702	306	71329574	-7,592	346	10735175	-7,474
267	14135389	-7,687	307	25208515	-7,586	347	11244532	-7,473
268	72196380	-7,681	308	11302066	-7,585	348	71418271	-7,473
269	5386528	-7,677	309	71418270	-7,585	349	102496204	-7,469
270	164020	-7,677	310	71545788	-7,584	350	256604	-7,463
271	71812222	-7,677	311	89373150	-7,578	351	439703	-7,457
272	101563997	-7,673	312	44511349	-7,577	352	10130521	-7,457
273	11659128	-7,67	313	44538574	-7,577	353	148323635	-7,451
274	137652809	-7,666	314	10106664	-7,571	354	155552540	-7,444
275	143903914	-7,664	315	139701055	-7,567	355	16109945	-7,443
276	44130318	-7,657	316	13436198	-7,565	356	5282095	-7,441
277	12888722	-7,656	317	372869	-7,564	357	443704	-7,441
278	11777169	-7,654	318	71369129	-7,563	358	155518534	-7,44
279	73097128	-7,654	319	11779671	-7,554	359	53220965	-7,436
280	142237968	-7,653	320	14757910	-7,551	360	44417464	-7,434

Rank	Name	Score	Rank	Name	Score	Rank	Name	Score
361	69401821	-7,434	401	10018630	-7,249	441	44282448	-7,092
362	10244451	-7,433	402	44266582	-7,249	442	353074	-7,092
363	44609841	-7,432	403	9973641	-7,248	443	69302248	-7,092
364	101501333	-7,43	404	140751636	-7,245	444	58600715	-7,092
365	91503109	-7,425	405	16109946	-7,242	445	16104870	-7,083
366	14830746	-7,425	406	10703933	-7,241	446	89538753	-7,081
367	13932393	-7,423	407	3084744	-7,236	447	101446114	-7,075
368	125467395	-7,42	408	67376390	-7,235	448	126629596	-7,07
369	91244154	-7,419	409	102460720	-7,232	449	10309096	-7,068
370	144193747	-7,413	410	11359891	-7,229	450	90800283	-7,068
371	53362757	-7,406	411	153148	-7,212	451	139587620	-7,068
372	46836503	-7,403	412	71454058	-7,202	452	16204067	-7,065
373	118797359	-7,4	413	75149948	-7,202	453	154407	-7,061
374	134955831	-7,395	414	69347427	-7,198	454	11142886	-7,053
375	142237966	-7,394	415	117220399	-7,19	455	70013856	-7,053
376	9895264	-7,392	416	130324573	-7,189	456	597493	-7,052
377	12321278	-7,382	417	153056999	-7,183	457	101543488	-7,048
378	86024947	-7,342	418	10665672	-7,183	458	102022032	-7,045
379	44605718	-7,338	419	129887868	-7,179	459	151652018	-7,03
380	134817091	-7,335	420	89538752	-7,176	460	10997885	-7,029
381	44400801	-7,324	421	71457184	-7,16	461	85361106	-7,029
382	71346334	-7,319	422	14353469	-7,157	462	176096	-7,028
383	141206150	-7,299	423	21596147	-7,152	463	135042969	-7,027
384	25208514	-7,29	424	102339781	-7,152	464	353035	-7,024
385	67511790	-7,289	425	137649067	-7,148	465	44567164	-7,019
386	117980559	-7,284	426	87773220	-7,146	466	71665370	-7,015
387	12321280	-7,275	427	53355504	-7,145	467	44609684	-7,013
388	101681955	-7,27	428	122421223	-7,142	468	101148925	-7,01
389	46836504	-7,27	429	72617009	-7,14	469	140015294	-7,009
390	89373151	-7,268	430	152699728	-7,139	470	54029030	-7,007
391	91249783	-7,268	431	53329410	-7,139	471	146483318	-7,007
392	131983600	-7,262	432	101995868	-7,139	472	148477524	-7,005
393	44572212	-7,262	433	10244127	-7,129	473	11078510	-7,005
394	5280507	-7,26	434	129892777	-7,126	474	137661644	-7,003
395	23246982	-7,26	435	60017982	-7,118	475	86152022	-7
396	141206125	-7,256	436	69301204	-7,118	476	100936824	-6,98
397	53387512	-7,252	437	353033	-7,115	477	13436191	-6,961
398	11438919	-7,25	438	53967159	-7,1	478	5352905	-6,958
399	71363091	-7,25	439	20627169	-7,097	479	176439	-6,958
400	155562507	-7,25	440	122381983	-7,093	480	11252334	-6,958

Rank	Name	Score	Rank	Name	Score	Rank	Name	Score
481	87773224	-6,951	521	131838312	-6,776	561	57392814	-6,63
482	141206169	-6,95	522	44609990	-6,776	562	91224667	-6,627
483	118720089	-6,938	523	38362222	-6,774	563	147969634	-6,625
484	71334011	-6,922	524	68751242	-6,772	564	102496207	-6,621
485	101239710	-6,921	525	71555382	-6,766	565	101052649	-6,62
486	69301561	-6,917	526	9811009	-6,765	566	57116843	-6,613
487	132557875	-6,915	527	10679874	-6,764	567	35960	-6,607
488	45359574	-6,912	528	145297003	-6,752	568	44266556	-6,601
489	102309902	-6,912	529	102116630	-6,747	569	67025808	-6,593
490	141184378	-6,91	530	53310303	-6,746	570	11581354	-6,576
491	11425074	-6,91	531	44428181	-6,738	571	140286825	-6,574
492	72375571	-6,902	532	10471008	-6,72	572	141206186	-6,569
493	22734675	-6,897	533	90470211	-6,712	573	90978950	-6,564
494	5352906	-6,896	534	53440675	-6,712	574	132525426	-6,561
495	67323680	-6,885	535	69302239	-6,71	575	70558689	-6,555
496	10085384	-6,88	536	60017974	-6,71	576	75180349	-6,537
497	71524941	-6,877	537	100615	-6,71	577	149337605	-6,535
498	53438324	-6,873	538	129847915	-6,709	578	126887	-6,516
499	46949241	-6,866	539	67988271	-6,708	579	129682826	-6,514
500	71834916	-6,866	540	141218394	-6,707	580	102384745	-6,512
501	14803824	-6,866	541	78426201	-6,707	581	68977985	-6,482
502	56681941	-6,863	542	13436193	-6,704	582	148028545	-6,48
503	11771466	-6,855	543	44609685	-6,699	583	89250282	-6,457
504	10018631	-6,844	544	71746436	-6,692	584	101613412	-6,454
505	11393711	-6,844	545	102139105	-6,69	585	5386531	-6,449
506	44192092	-6,837	546	39373088	-6,682	586	67519359	-6,435
507	53329231	-6,826	547	10038868	-6,673	587	49871580	-6,422
508	70362768	-6,821	548	9902898	-6,672	588	72723771	-6,411
509	141206123	-6,819	549	78426202	-6,671	589	44266638	-6,407
510	129887456	-6,818	550	66635382	-6,669	590	101507746	-6,399
511	141206198	-6,812	551	12312982	-6,668	591	73033485	-6,398
512	24041582	-6,802	552	141206167	-6,663	592	102285774	-6,395
513	46933139	-6,8	553	71295528	-6,662	593	141206174	-6,386
514	15931558	-6,797	554	15931555	-6,662	594	68103184	-6,365
515	142736244	-6,79	555	155228438	-6,652	595	131835330	-6,364
516	102506939	-6,788	556	78426349	-6,652	596	10686877	-6,354
517	69302242	-6,785	557	5315205	-6,643	597	21577371	-6,352
518	20813834	-6,785	558	76323982	-6,642	598	66573583	-6,35
519	129844573	-6,777	559	138582056	-6,635	599	141819050	-6,347
520	54213747	-6,776	560	132068076	-6,634	600	141206155	-6,34

Rank	Name	Score	Rank	Name	Score	Rank	Name	Score
601	69301559	-6,333	641	76335073	-6,167	681	67511789	-5,925
602	22349251	-6,333	642	11558520	-6,158	682	72723768	-5,918
603	102496205	-6,329	643	129887865	-6,148	683	117801124	-5,908
604	72723773	-6,316	644	66552744	-6,14	684	50900666	-5,908
605	22349258	-6,316	645	20813831	-6,133	685	72196852	-5,9
606	85695041	-6,31	646	11393712	-6,129	686	16736493	-5,899
607	72723772	-6,304	647	69288014	-6,112	687	6476708	-5,892
608	87783233	-6,3	648	117792754	-6,108	688	14282783	-5,891
609	10021296	-6,296	649	152758087	-6,104	689	23637512	-5,886
610	129728939	-6,294	650	22349262	-6,088	690	142739104	-5,881
611	10016720	-6,294	651	71680338	-6,081	691	89616229	-5,876
612	68977983	-6,293	652	10448451	-6,077	692	44410932	-5,875
613	368064	-6,29	653	11624675	-6,072	693	69290832	-5,861
614	44609527	-6,289	654	87767581	-6,07	694	57878779	-5,836
615	102004701	-6,284	655	155551109	-6,069	695	142007450	-5,835
616	148073095	-6,275	656	46231908	-6,063	696	44243661	-5,833
617	13436195	-6,274	657	147018377	-6,061	697	44428186	-5,82
618	53329230	-6,264	658	102005940	-6,059	698	137643703	-5,819
619	8427043	-6,258	659	123191858	-6,054	699	102309905	-5,818
620	131835376	-6,255	660	89911821	-6,054	700	57387611	-5,811
621	72164690	-6,254	661	129834508	-6,048	701	6439895	-5,807
622	137706118	-6,25	662	66575864	-6,043	702	13499470	-5,806
623	57387610	-6,241	663	131838320	-6,041	703	11522311	-5,804
624	66573579	-6,239	664	152501588	-6,041	704	66573524	-5,804
625	66573581	-6,234	665	15965507	-6,035	705	5386529	-5,794
626	131835299	-6,231	666	152174032	-6,031	706	20735621	-5,793
627	13436200	-6,231	667	21770236	-6,011	707	5320954	-5,792
628	11472544	-6,23	668	101682249	-6,011	708	11089642	-5,781
629	72974950	-6,23	669	73349087	-6,003	709	22349261	-5,78
630	22349259	-6,222	670	89827383	-5,997	710	139880990	-5,778
631	87377040	-6,216	671	11393710	-5,993	711	5809575	-5,774
632	142736245	-6,211	672	87783539	-5,98	712	10691533	-5,767
633	146075484	-6,209	673	100966166	-5,969	713	72196379	-5,754
634	129696249	-6,209	674	66573702	-5,967	714	85846510	-5,75
635	155072359	-6,208	675	15426289	-5,962	715	66573582	-5,744
636	133561466	-6,199	676	44563815	-5,962	716	22349242	-5,729
637	291372	-6,187	677	153694004	-5,952	717	101681241	-5,724
638	54577335	-6,18	678	131838298	-5,946	718	11507326	-5,717
639	53462009	-6,179	679	142739100	-5,935	719	134887826	-5,714
640	44254875	-6,176	680	11068029	-5,925	720	66573700	-5,707

Rank	Name	Score	Rank	Name	Score
721	12282524	-5,695	761	11601663	-5,469
722	53329587	-5,69	762	9992576	-5,468
723	11460836	-5,679	763	24148525	-5,462
724	129689714	-5,678	764	101267278	-5,458
725	15698945	-5,678	765	145336948	-5,453
726	23652113	-5,671	766	76535667	-5,431
727	5318650	-5,666	767	44253635	-5,43
728	15698947	-5,665	768	44479481	-5,427
729	44428185	-5,66	769	54586166	-5,418
730	11565665	-5,66	770	122421220	-5,403
731	71348662	-5,655	771	87241499	-5,395
732	23846533	-5,635	772	137636363	-5,377
733	87783700	-5,631	773	141497898	-5,347
734	117664288	-5,628	774	5385086	-5,324
735	11045249	-5,619	775	69337389	-5,32
736	22349250	-5,612	776	118729404	-5,312
737	10989781	-5,61	777	141497897	-5,306
738	122421222	-5,607	778	6078282	-5,298
739	141218505	-5,606	779	150052405	-5,292
740	49798693	-5,6	780	22349247	-5,281
741	60199551	-5,6	781	143877878	-5,281
742	140256459	-5,598	782	88059146	-5,28
743	72723620	-5,594	783	141143173	-5,276
744	129693519	-5,59	784	131838299	-5,269
745	11220804	-5,586	785	57403825	-5,266
746	44563762	-5,572	786	72723623	-5,26
747	68724938	-5,564	787	10016063	-5,258
748	137641210	-5,563	788	12300163	-5,252
749	11652152	-5,56	789	67328249	-5,229
750	88961374	-5,546	790	87783282	-5,229
751	5386397	-5,542	791	141466660	-5,217
752	49798695	-5,539	792	24859347	-5,211
753	44609840	-5,532	793	22349248	-5,208
754	101959361	-5,521	794	68727178	-5,189
755	72723769	-5,517	795	44563736	-5,184
756	15965508	-5,506	796	CA-4	-5,173
757	53302702	-5,495			
758	101863377	-5,48			
759	148970799	-5,474			
760	22349255	-5,473			





## *Résumé*



**Résumé :**

Dans notre travail, le programme Glide a été utilisé pour proposer *in silico* de nouveaux inhibiteurs du Site de liaison de la colchicine dans la tubuline (SLCT), cible thérapeutique intéressante dans le traitement du cancer. En effet, le criblage virtuel d'une collection de 850 similaires chimiques du Combrétastatine a-4 ; un puissant inhibiteur du SLCT, révèle les composés S1 et S2 avec les scores respectifs de -9.462 et -9.017 Kcal/mol. Ces scores sont nettement meilleurs que celui du composé de départ soit -5.173 Kcal/mol. L'étude prédictive des propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques nous renseigne de manière favorable sur les propriétés *Drug-like* de ces deux composés qui peuvent être proposés comme nouveaux inhibiteurs de la tubuline.

**Mots clés :**

Cancer, Docking moléculaire, Glide, Inhibiteur, Score, SLCT.

**Abstract:**

In our work, the Glide program has been used to propose *in silico* new inhibitors of the Colchicine Binding Site in Tubulin (CBS), an interesting therapeutic target in the treatment of cancer. Indeed, the virtual screening of a collection of 850 similar chemicals of Combretastatine a-4; a potent inhibitor of CBS, reveals compounds S1 and S2 with the respective scores of -9.462 and -9,017 Kcal / mol. These scores are clearly better than that of the starting compound, is -5,173 Kcal / mol. The predictive study of the physicochemical and pharmacokinetic properties gives us favorable information on the drug-like properties of these two compounds which can be proposed as new inhibitors of tubulin.

**Key words:**

Cancer, Molecular docking, Glide, inhibitor, Score, CBS.

**ملخص:**

في هذا العمل، تم استخدام برنامج Glide لاقتراح مثبطات نظرية جديدة لموقع ربط الكولشيسين في التوبيلين (SLCT)، وهو هدف علاجي مثير للاهتمام في علاج السرطان. الفحص الافتراضي لمجموعة من 850 مادة كيميائية مماثلة ل-4-Combrétastatine a؛ مثبط قوي ل-SLCT، يكشف عن المركبين S1 و S2 ذوي النتائج -9.462 و -9,017 كيلو كالوري / مول بالترتيب. من الواضح أن هذه النتائج أفضل من تلك الخاصة بمركب البداية، أي -5.173 كيلو كالوري / مول. تعطينا الدراسة التنبؤية للخصائص الفيزيائية والكيميائية والحركية الدوائية معلومات مواتية عن الخصائص الشبيهة بالعقاقير لهذين المركبين واللذان يمكن اقتراحهما كمثبطين جديدين للتوبيلين.

**الكلمات المفتاحية:**

السرطان، الفحص الافتراضي، Glide، مثبط، نتائج، SLCT.

Année universitaire : 2020/2021

Présenté par :  
ABDELAZIZ Mohamed Amine  
AKAKBA Naamane

# Etude *in silico* de l'inhibition de la tubuline en tant que cible thérapeutique anti-cancéreuse

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie appliquée.

## Résumé

Dans notre travail, le programme Glide a été utilisé pour proposer *in silico* de nouveaux inhibiteurs du Site de liaison de la colchicine dans la tubuline (SLCT), cible thérapeutique intéressante dans le traitement du cancer. En effet, le criblage virtuel d'une collection de 850 similaires chimiques du Combrétastatine a-4 ; un puissant inhibiteur du SLCT, révèle les composés S1 et S2 avec les scores respectifs de -9.462 et -9.017 Kcal/mol. Ces scores sont nettement meilleurs que celui du composé de départ soit -5.173 Kcal/mol. L'étude prédictive des propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques nous renseigne de manière favorable sur les propriétés Drug-like de ces deux composés qui peuvent être proposés comme nouveaux inhibiteurs de la tubuline.

**Mots clés :** Cancer, Docking moléculaire, Glide, Inhibiteur, Score, SLCT.

**Laboratoire de recherche :** Laboratoire de Biochimie Appliquée.

## Jury d'évaluation

Président du jury : Mr. BENSEGUENI A.  
Encadreur : Mr. MOKRANI E. H.  
Examinatrice : Mme TENIOU S.

Prof UFMC1  
MCB UFMC1  
MAA UFMC1

Soutenu le : 13/07/2021

