



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET
POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE
LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Frères Mentouri Constantine1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biochimie - Biologie Cellulaire et Moléculaire

Mémoire Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Spécialité : Biochimie Appliquée

Thème

**Étude *In silico* des nouveaux inhibiteurs de l'EGFR-
TK pour le traitement de cancer bronchique non à
petites cellules (CBNPC).**

Réalisé Par :

-ZERGUINE BOUCHRA

-KARA DALAL

Soutenu le **8 Juillet 2019**

Devant le jury :

Président du jury : Mr CHIKHI A. (Professeur -UFM Constantine 1).

Encadreur : Mme TENIOU S. (Maître assistante « A » - UFM Constantine1).

Examineur : Mr. MOKRANI E.H (Maitre-assistant 'A' - UFM Constantine 1).

Année universitaire :

2018-2019



Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Allah qui nous a donné la force et la puissance pour réaliser et achever ce travail dans des bonnes conditions.

Nous sommes heureux de pouvoir remercier tous ceux et celles qui nous ont accompagné et soutenu tout au long de cette aventure.

Nous voudrions tout d'abord remercier notre encadreur, Madame Teniou. Maître assistante à l'université des Frères Mentouri Constantine 1 De Nous Avoir donné la possibilité de réaliser ce travail, nous vous remercions madame pour vos conseils pratiques et scientifiques tout au long de ce travail.

Nous tenons à présenter notre sincère remerciement Aux membres du jury Mr CHIKHI A. Professeur à l'Université Frères Mentouri Constantine 1, pour avoir accepté de présider ce Jury.

Aussi Un grand merci à Mr. MOKRANI E.H Maître-assistant à l'université Frères Mentouri Constantine 1, pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant d'examiner ce travail.

MERCI.

Dédicaces

*Je tiens en tout premier lieu à remercier le bon dieu
Allah Qui m'a guidé tout au long de mon chemin.*

*À mes chères parentes qui m'a donné un soutien très
précieux, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur
tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de
mes études.*

*À mes chères sœurs, aïcha, Leïla, et mon cher frère
Houssem, et aussi mes chères cousines
Ahlem, Soumia Selma, Samia, fatima, Pour leurs
encouragements permanents et leur soutien moral.*

À mes amis proches et collègues d'études.

*Enfin je tiens à remercier tous ceux qui ont contribué
de près ou de loin.*

Bouchra

Dédicaces

Une chance m'a été offerte pour dédier ce travail

Aux personnes qui me sont très chers.

A mes chères parentes.

A mes chers frères : Nadji, Zakaria, Youssef et ben yamine

pour leurs encouragements

permanents, et leur soutien moral.

A ma chère sœur : Manel, pour leur appui et leur

encouragement.

A mes chères cousines : khadidja, hakima.

A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon

parcours universitaire.

Mon mari plus chère de mon cœur Saber, qui m'a

encouragé, qui ma donnée la force et la volonté de

surmonter tous les obstacles et les difficultés

A mes chers amis et collègues d'études.

Dalal

TABLE DES MATIERES

Introduction .	1
Revue bibliographique	
I. Chapitre Le cancer broncho-pulmonaire	
I. Le cancer broncho – pulmonaire (CBP)	3
1. Rappel d’anatomie et physiologie de l’appareil respiratoire	3
2. Les poumons	4
3. le cancer broncho – pulmonaire (CBP)	4
3.1. Le cancer bronchique à petites cellules	4
3.2. Le cancer bronchique non à petites cellules	5
3.2.1 les carcinomes épidermoïdes	5
3.2.2. Les adénocarcinomes	5
3.2.3. Les carcinomes à grandes cellules	6
4. Facteurs de risque	6
5. Les signes cliniques du cancer broncho-pulmonaire (CBP)	6
6. Diagnostic	6
7. Traitement	7
Chapitre II.Le récepteur du facteur de croissance épidermique	
II. Le récepteur au facteur de croissance des épidermes(EGFR)	9
1. Définition	9
2. Structure	9
3. Voies de signalisation et fonctions de l’EGFR	10
4. Le Récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et cancer du poumon	11
5. Les inhibiteurs d’EGFR	11
5.1 Définition	11
5.2 Mécanisme d’action	12

5.3 Effets indésirables des inhibiteurs de l'EGFR	14
5.3.1 Toxicité cutanée	14
5.3.2 Toxicité digestive	15
5. 3.3 Perturbation de bilan hépatocellulaire	15
5.4 Gefitinib :	15
5.4.1 Mécanisme d'action	16
Chapitre III. Docking moléculaire	
III. Docking moléculaire	18
1. Introduction	18
2. Définition de docking moléculaire	18
3. Principes théoriques de docking moléculaire	18
4. Applications du docking moléculaire	20
5. Les outils du docking moléculaire	20
5.1 Récepteur	20
5.2 Ligand	21
5.3 Les programmes d'amarrage moléculaire	21
6. Le programme de docking moléculaire Surflex	22
Partie pratique	
Chapitre IV. Matériel et méthodes	
IV. Matériel et méthodes	24
1. Matériels	24
1.1 microordinateur	24
1.2 Programmes	24
1.2.1 Surflex	24
1 .2.2 VMD 1.9.6	24
1.2.3 Open Babel	24
1.2.4 Titan	24
1.2.5. Viewerlite	24

1.2.6 Excel 2010	24
1.3 Les banques de données	25
1.3.1 PubChem	25
1.3.2 PDB	25
1.4 Le serveur molinspiration	25
2. Méthodes :	26
2.1. Préparation des molécules pour le docking moléculaire	26
2.1.1. Préparation de l'enzyme (récepteur) :	26
2.1.2. Préparation de ligand	27
2.2 Docking avec Surflex	27
2.3. Visualisation des résultats	28
2.4. La règle de Lipinski	29
Chapitre V. Résultats et discussions	
V. Résultats et discussions	30
1. Tests de fiabilité du programme Surflex	30
1.1. RMSD (<i>root mean square deviation</i>):	30
1.2 Analyse visuelle	31
1.3. Conclusion	35
2. Conception de nouveaux inhibiteurs de EGFR-TK	35
3. Etude d'interaction	36
3.1 Etude des interactions de gefitinib envers la EGFR-TK	36
3.2 Etude des interactions du composé 175 envers l'EGFR-TK	38
4. Application de la règle de Lipinski	39
4.1 Application de la règle de Lipinski sur la gefitinib	40
4.2 Application de la règle de Lipinski sur les 13 composés	40
5. Les Substitutions	41
5.1 Les mono substitutions :	42
5.2 les bi substitutions	42

5.3 Application de la règle de Lipinski	44
5.4 l'étude d'interaction de Composé 13	45
Conclusion et perspectives.	46

LISTE DES ABREVIATIONS

3D : Trois Dimensions.

Å : Angström.

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion.

Akt : RAC-alpha serine/threonine-protein kinase (ou Protein kinase B).

ATP : adénosine triphosphate.

CBNPC : carcinome bronchique non à petite cellule.

CBP : Le cancer broncho – pulmonaire.

CBPC : carcinome bronchique à petites cellules.

DAG :Diacylglycerol.

DCI : Dénomination commune internationale,

EGF: Epidermal Growth Factor.

EGFR:epidermal growth factor receptor.

EGFR-TK: epidermal growth factor receptor tyrosine kinase.

erbB: Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene.

Erk: Extracellular-Signal-Regulated Kinase.

Grb2: Growth factor Receptor-Bound protein 2.

HER2: human epidermal growth factor receptor 2.

IC50 :Inhibitory Concentration 50.

IP : Inhibiteur pharmacologique.

ITK : inhibiteur de tyrosine kinase.

Log P : coefficient de partition calculé.

Log P : Le coefficient de patrition Eau/Octanol.

MAPK: Mitogen-activated protein kinase.

Mek: MAPK kinase/ Extracellular-signal regulated kinase.

nOH,N : nombre d'accepteurs de liaisons H.

nOH,NH : nombre de donneurs de liaisons H .

nrotb : liaisons rotables.

PDB : Protein Data Bank.

PI3K : Phosphoinositide-3 Kinase

PKC : Protein kinase C.

PLC γ : Phospholipase C γ .

PM : poids moléculaire.

Raf: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma.

Ras: Rat Sarcoma.

RMSD: Root Mean Square Deviation.

Shc: SH2-containing collagen-related proteins.

Sos: Son of Sevenless.

TDM: tomodensitométrie.

TGF α : Tumor Growth Factor- α .

VEGF: Vascular endothelial growth factor.

LISTE DES TABLEAUX

N°	Tableau	Page
1.	Tableau 01. Principales thérapie moléculaire ciblée autorisée en oncologie.	8
2.	Tableau02. Caractéristiques des premiers inhibiteurs de tyrosine kinase développés en pratique clinique	14
3.	Tableau 03 : Principaux programmes de dockingmoléculaire.	21
4.	Tableau 04 : Valeurs de RMSD des trois complexes étudiés.	32
5.	Tableau 05 : la valeur de RMSD de géfitinib (molécule de référence).	34
6.	Tableau 06 : Numéro d'accèsion et score des meilleurs structures obtenus suite au docking moléculaire de la collection de similaires du gefitinib.	36
7.	Tableau 07 : Les interactions hydrogènes entre les acides aminés et le composé 175	39
8.	Tableau 08 : Les propriétés pharmacocinétiques de la gefitinib.	40
9.	Tableau09: Résultats de la règle de Lipinski sur les 13 composés.	40
10.	Tableau 10 : les mono substitutions de composé 175.	42
11.	Tableau 11 : les bi substitutions de composé 175.	42
12.	Tableau 12 : les résultats de la règle de lipinski des neuf composés	44
13.	Tableau 13 : Les interactions hydrogènes entre les acides aminés et le composé 13.	45

LISTE DES FIGURES

N°	Figure	Page
1.	Figure N°01 : Anatomie de l'appareil respiratoire.	3
2.	Figure N°02 : Structure de l'EGFR.	9
3.	Figure N°03 : Les principales voies de signalisation activée par l'EGFR.	70
4.	Figure N°04 : les Cibles de l'EGFR dans le cancer du poumon.	12
5.	Figure N°05 : structure de quelques inhibiteurs de l'EGFR.	13
6.	Figure N°06 : Identification de la poche de liaison dugéfitinib dans le domaine de la kinase EGFR.	16
7.	Figure N°07 : Mode de liaison du gefitinib à l'EGFR.	17
8.	Figure N°08 : Principe général d'un programme de docking	20
9.	Figure N°09 : Représentation de l'interface du serveur Molinspiration pour le calcul des paramètres décrits par Lipinski.	25
10.	Figure N°10 : Structure tertiaire du complexe 1M17.	26
11.	Figure N°11 : Représentation par VMD de la protéine EGFR-TK avec son ligand (AQ4) positionné dans la cavité catalytique	27
12.	Figure N°12 : Résultat du docking par Surfex	28
13.	Figure N°13 : Résultats en % obtenus par Surfex à deux intervalles de RMSD(A°).	31
14.	Figure N°14 : Superposition de l'inhibiteur (coloré en jaune) et du final-0 calculé par Surfex (coloré en vert) du complexe 1FKO (RMSD=0,051Å).	32
15.	Figure N°15 : Superposition de l'inhibiteur (coloré en jaune) et du final-0 calculé par Surfex (coloré en vert) du complexe 1M17 (RMSD=0,998Å).	33
16.	Figure N°16 : Superposition de l'inhibiteur (coloré en jaune) et du final-0 calculé par Surfex (coloré en vert) du complexe 4KQ8 (RMSD=8,750Å).	33
17.	Figure N°17 : Superposition de gefitinib (coloré en jaune) et du final-0 (coloré en vert) calculé par Surfex (coloré en vert) (RMSD=0,917Å).	34
18.		
19.	Figure N°18 : Représentation par VMD du	37

	positionnement du gefitinib dans le site actif de L'EGFR-TK.	
20.	Figure N°19 : Interactions entre le gefitinib et le site actif de l'enzyme EGFR-TK.	37
21.	Figure N°20 : Représentation par VMD du positionnement du composé 175 dans le site actif de l'EGFR-TK.	38
22.	Figure N°21 : Interactions entre le composé 175 et site actif de l'enzyme EGFR-TK.	39
23.	Figure N°22 : figure montre les positions des substitutions du composé du composé 175.	41
24.	Figure N°23 : Interactions entre le composé 13 et le site actif de l'enzyme EGFR-TK.	45

Introduction

Au cours des années récentes, le cancer a été considéré comme l'un des plus maladies mortelles. À l'heure actuelle, les thérapies ciblées sont anticancéreuses la plate-forme la plus courante pour la conception et développer de nouveaux médicaments anticancéreux. Il y a plusieurs cibles pour les médicaments anti-cancéreux ; Ils peuvent interférer avec les enzymes spécifiques, des protéines ou bloquer certains récepteurs conduisant à la mort des cellules cancéreuses. [1]

Selon l'OMS (2015), le cancer le plus fréquemment diagnostiqué dans le monde est le cancer du poumon avec 1,69 million de cas.[2], soit 13,0 % du total. Malgré les efforts déployés pour le dépistage des maladies cancéreuses, le cancer de poumon reste sournois et se développe rapidement sous de simples signes cliniques pouvant passer inaperçus tels que la toux persistante. Ainsi la plupart des patients se présentent à un stade localement avancé ou métastatique avec une survie de moins de 5 ans chez 15% des patients.

Parmi les facteurs incriminés dans les mécanismes de cancérogenèse, le récepteur de facteurs de croissance épidermique (EGFR) qui est surexprimé dans l'ensemble des carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC), est dû au phénomène d'amplification génique et aux nombreuses mutations touchant le gène, plus exactement son domaine tyrosine kinase. Conférant ainsi une activation constitutive du récepteur et donc une hyperprolifération tumorale. L'EGFR, de par sa fonction normale, son activité est donc amplifiée en présence de mutations provoquant ainsi l'apparition de nombreuses pathologies cancéreuses telle que le cancer du cavum, le cancer colorectal et les carcinomes pulmonaires.[3]

Le développement d'un nouveau médicament est un processus complexe, long, très coûteux et fortement encadré juridiquement à cause des risques de santé publique. Le temps s'écoulant entre la première étape, correspondant au choix d'une cible thérapeutique adéquate et pertinente, et la dernière étape qu'est la mise sur le marché d'un médicament, est estimé entre 12 et 14 ans avec un coût total entre 800 millions et 1 milliard de dollar [4]

Avec le développement des outils informatiques, la modélisation moléculaire et plus précisément le docking moléculaire (assemblage ou arrimage moléculaire) si rapidement investit le domaine de la recherche en biologie. Celui-ci peut être défini comme la recherche du meilleur appariement entre deux molécules. Le docking moléculaire a pour objectif

essentiel de prédire la conformation (position et orientation relative) la plus favorable du ligand au sein de son récepteur comme il peut servir à l'optimisation de molécules et au criblage de bases de données. [5]

- L'objectif principal de notre étude consiste à effectuer un docking moléculaire entre l'enzyme EGFR-TK et divers similaires du médicament "géfitinib" utilisé pour le traitement du cancer de poumon "CBNPC" par simulation informatique avec programme surflex, afin de rechercher de nouveaux similaires inhibants l'EGFR plus fortement que la géfitinib.

Pour cela différentes étapes ont été réalisées :

-Tester la fiabilité du programme de docking moléculaire "Surflex" utilisé dans cette étude. Nous nous sommes servis du RMSD (*Root Mean Square Deviation*) où critère de déviation de la structure du ligand calculée par le programme par rapport à sa conformation donnée par diffraction des rayons X. Le test a été réalisé sur 100 complexes pris de la *Protéine Data Bank* "PDB".

-Un criblage virtuel de 300 similaires de la géfitinib, nous a permis de rechercher des inhibiteurs plus efficaces de l'EGFR-TK.

-Mettre en évidence les liaisons hydrogènes et hydrophobiques impliqués dans la formation des complexes "ligands -EGFR-TK".

- Enfin, l'application de la règle de Lipinski nous permettra de vérifier la biodisponibilité des inhibiteurs proposés.

Chapitre I :

Le cancer broncho- pulmonaire

I. Le cancer broncho – pulmonaire (CBP)

1. Rappel d'anatomie et physiologie de l'appareil respiratoire

Anatomiquement l'appareil respiratoire se divise en deux parties séparées par le pharynx :

- Les voies aériennes supérieures (Le nez et la cavité nasale, pharynx).
- L'appareil broncho-pulmonaire (voies aériennes inférieures : Le larynx, La trachée, Les bronches, Les poumons, Le diaphragme) (voir figure1). [5 ,6]

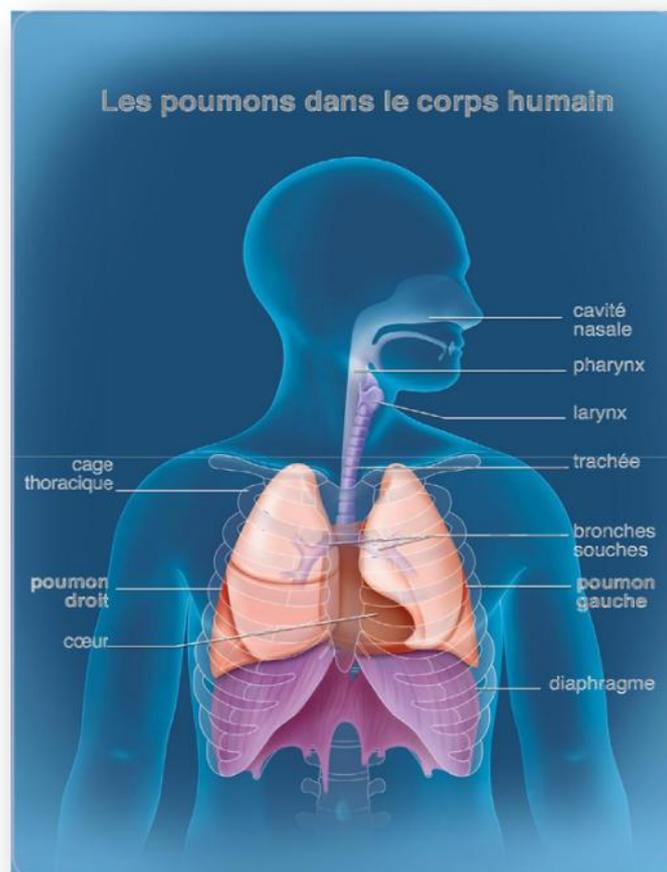


Figure N°01 : Anatomie de l'appareil respiratoire.

2. Les poumons

Les poumons sont situés dans le thorax, de chaque côté du cœur, ils servent à respirer, c'est-à-dire à inspirer et à expirer l'air, grâce à la contraction active et automatique du diaphragme, les poumons sont divisés en plusieurs lobes, eux-mêmes divisés en plusieurs segments : Le poumon gauche comprend deux lobes et le poumon droit en compte trois (Figure N°01).

L'air inspiré par le nez et par la bouche apporte à toutes les cellules du corps l'oxygène nécessaire à leur fonctionnement, il circule dans la trachée qui se divise à droite et à gauche en deux bronches souches, ces bronches souches se ramifient dans les poumons en bronches, puis en bronchioles, elles se terminent par des alvéoles pulmonaires, petites cavités où ont lieu les échanges gazeux entre l'air respiré et le sang. L'oxygène contenu dans l'air inspiré traverse la paroi des alvéoles pour passer dans le sang, le sang distribue ensuite l'oxygène à toutes les cellules de l'organisme.[7]

3. le cancer broncho – pulmonaire (CBP)

Les cancers broncho-pulmonaires (CBP) sont presque exclusivement des carcinomes dont les tumeurs se forment à partir de l'épithélium de la trachée, des bronches ou des poumons. Il en existe plusieurs types histologiques, les plus courants sont le carcinome épidermoïde (ou à cellules squameuses), l'adénocarcinome et le carcinome à petites cellules.

Le cancer broncho-pulmonaire est une maladie maligne la plus courante dans le monde. Selon l'OMS, elle est la cause la plus fréquente de décès par cancer chez les hommes, et, après le cancer du sein chez les femmes.[8]

Les cancers broncho-pulmonaires sont classés en deux grandes catégories : [9]

- Les carcinomes bronchiques dits « à petites cellules » (CBPC).
- Les carcinomes bronchiques dits « non à petites cellules » (CBNPC)

3.1. Le cancer bronchique à petites cellules

Les carcinomes pulmonaires à petites cellules (CBPC) sont des cancers bronchiques qui apparaissent chez le fumeur, aussi bien chez le sujet âgé que chez le sujet jeune. Ils sont le plus souvent de siège hilair ou médiastino-pulmonaire ; plus rarement, ils peuvent se

présenter comme une tumeur périphérique, isolée (moins de 10 % des cas). La mort survient en quelques mois, le temps de doublement étant de 30 à 40 jours.

3.2. Le cancer bronchique non à petites cellules

Le cancer du poumon (ou cancer bronchique) non à petites cellules (CBNPC) est le nom générique d'un groupe de cancers du poumon. Ces cancers sont qualifiés de « non à petites cellules », car les cellules observées dans la tumeur ne semblent pas petites au microscope. Le cancer du poumon non à petites cellules peut apparaître n'importe où dans les tissus qui tapissent les voies aériennes des poumons.[10]

Les CBNPC représente 80 à 85 % de tous les cas de cancers du poumon, se traitent en fonction du degré d'extension, par chirurgie, par chimiothérapie et/ou par radiothérapie.

On distingue trois grands groupes de CBNPC.[11]

- Les carcinomes épidermoïdes.
- Les adénocarcinomes.
- Les carcinomes à grandes cellules.

3.2.1. Les carcinomes épidermoïdes

Le carcinome épidermoïde représente 35% des cas et est caractérisé par la synthèse de kératine par les cellules tumorales et par des ponts intercellulaires. C'est un cancer bien différencié qui se développe également dans les parties proximales du poumon.

3.2.2. Les adénocarcinomes

Les adénocarcinomes touchent 40% des patients et forment des tumeurs glandulaires, les cellules tumorales sécrètent des mucosités intracytoplasmiques. Il est lié au tabac mais est également surreprésenté chez les non-fumeurs ainsi que chez les femmes.[12]

Contrairement aux autres types de cancer bronchique, il se développe dans les parties plus distales, Il existe 5 sous types différents d'adénocarcinomes: acineux, solide, mixte, papillaire ou broncho-alvéolaire qui est dû à une prolifération des cellules de Clara ou pneumocytes de type II, ce dernier sous-type mérite d'être individualisé du fait d'une oncogenèse distincte (absence de lien avec le tabac, mutations fréquentes du récepteur à l'EGF (EGFR) dans le sous-type non-mucineux) et d'un meilleur pronostic lors des diagnostics précoces.[13]

3.2.3. Les carcinomes à grandes cellules

Le carcinome à grandes cellules représente 10% des patients atteints de cancer bronchique, il regroupe les carcinomes à grandes cellules indifférenciés et les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules, c'est un cancer agressif et de mauvais pronostic. [13]

4. Facteurs de risque

Le principal facteur de risque des cancers broncho-pulmonaires est le tabagisme actif ou, passif (Le tabagisme passif se définit comme ; l'inhalation involontaire, par un sujet non-fumeur, de la fumée dégagée dans son voisinage par un ou plusieurs sujets fumeurs) (85-90 % des cancers broncho-pulmonaires).

D'autres facteurs environnementaux ou professionnels sont reconnus comme cancérigènes (Amiante, gaz d'échappement des moteurs diesel, radon, arsenic, nickel, cobalt, chrome hydrocarbures polycycliques aromatiques, silice, cadmium). Pour une personne exposée à l'amiante, le risque de cancer broncho-pulmonaire est multiplié par 5 chez un patient non tabagique et multiplié par 50 chez un patient tabagique.

D'autres facteurs semblent impliqués dans le cancer broncho-pulmonaire comme l'exposition professionnelle ou accidentelle aux rayonnements ionisants. [14]

5. Les signes cliniques du cancer broncho-pulmonaire (CBP)

Le plus souvent, le cancer broncho-pulmonaire est évoqué devant la présence ou la persistance de symptômes respiratoires (toux, dyspnée, hémoptysie, etc.), en particulier chez un fumeur ou un ancien fumeur. D'autres signes peuvent également être révélateurs d'un cancer broncho-pulmonaire.

- Des symptômes liés à la présence d'une ou de plusieurs métastases.
- Une altération inexplicée de l'état général.
- Une maladie thromboembolique sans circonstance favorisante. [15]

6. Diagnostic

Au cours du diagnostic, deux situations cliniques amènent à découvrir un cancer bronchique : la découverte sur un cliché radiographique ou une TDM réalisée pour une autre cause par

exemple d'un nodule (taille < 3 cm) ou d'une masse chez un patient peu symptomatique ou asymptomatique. [16]

Le bilan diagnostique repose notamment sur un examen clinique, une radiographie du thorax, un scanner thoracique et une biopsie. Dans certaines situations, il n'est pas possible, avant traitement, d'obtenir un diagnostic histologique, qui nécessite une analyse de tissus prélevés sur la tumeur. Celui-ci est alors réalisé durant l'intervention chirurgicale. L'opération a alors un objectif diagnostique et thérapeutique. [17]

7. Traitement

Trois types de traitements sont utilisés en première intention pour traiter les cancers du poumon : la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux (chimiothérapie conventionnelle, thérapies ciblées, immunothérapie). Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou associés les uns aux autres. Selon les cas, ils ont pour objectif(s) de :

- Supprimer la tumeur ou les métastases.
- Réduire le risque de récurrence.
- Ralentir le développement de la tumeur ou des métastases.
- Prévenir et traiter les symptômes et les complications engendrés par la maladie pour assurer la meilleure qualité de vie possible.[17]

Tableau 01. Principales thérapie moléculaire ciblée autorisée en cancérologie. [18]

Nom commerciale	DCI	Classe	Cibles	Indication autorisée en cancérologie
Avastin ®	Bevacizumab	Anticorps monoclonal	VEGF	Cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules non épidermoïde
Giotrif ®	Afatinib	IP	erbB, EGF-R, HER2	Cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules localement avancé ou métastatique
Iressa ®	Géfitinib	IP	EGF-R	Cancer broncho-pulmonaire non à Petites cellules Localement avancé ou Métastatique
Tarceva ®	Erlotinib	IP	EGF-R	

Chapitre II :

*Récepteur du facteur de croissance
épidermique (EGFR)*

II. Le Récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)

1. Définition

Le récepteur au facteur de croissance des épidermes (*Epidermal Growth Factor Receptor*) est l'un des quatre membres de la famille des récepteurs transmembranaires HER à activité tyrosine kinase. Les ligands préférentiels de l'EGFR sont l'EGF et le TGF α . Après liaison d'un ligand au domaine extracellulaire du récepteur, ces récepteurs se dimérisent (homo ou hétéro dimérisation). Cette dimérisation provoque la réorganisation conformationnelle du domaine intracellulaire qui déclenche l'activité tyrosine kinase par un mécanisme de trans-autophosphorylation. L'activation de l'activité tyrosine kinase entraîne la phosphorylation sur des résidus tyrosyls intracytoplasmiques induisant la transduction des signaux intracellulaires. [19]

2. Structure

L'EGFR présente sous forme d'une glycoprotéine transmembranaire codée par le proto-oncogène c-erb. Il se compose d'une seule chaîne polypeptidique d'environ 170 KDA (1186 Aa) et se subdivise en 3 domaines fonctionnels. Le premier domaine est représenté par un domaine extracellulaire de liaison du ligand, le second domaine est transmembranaire et le dernier domaine est intracellulaire flanqué dans ses régions (Figure N°02). [20,21]

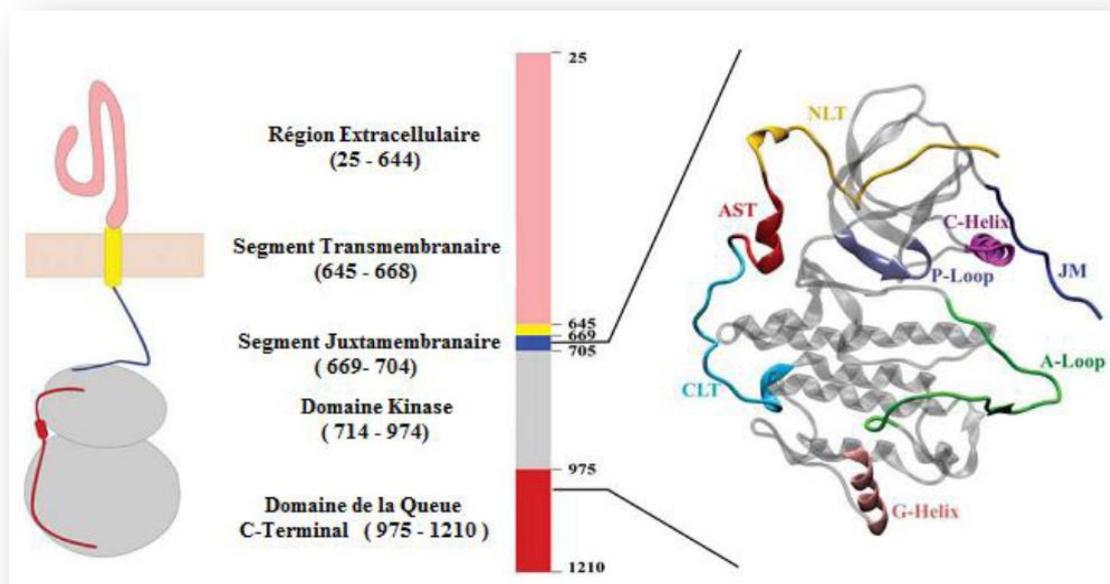


Figure N°02 : Structure de l'EGFR.

3. Voies de signalisation et fonctions de l'EGFR-TK

Lors de la liaison du ligand, le récepteur subit un changement conformationnel qui permet son homo- ou son hétérodimérisation avec un récepteur de la famille erbB. Les ligands de la famille erbB ont une affinité spécifique selon le type de dimère formé.

La dimérisation d'EGFR provoque l'ouverture de la poche qui lie l'ATP et la phosphorylation intermoléculaire de résidus tyrosine, avec pour conséquence la liaison de molécules dites "adaptatrices" (Grb2, Shc, Sos). Ces effecteurs sont capables de discriminer entre différentes phosphotyrosines en fonction de leur contexte local de structure et de séquence, constituant ainsi la base de la spécificité du signal. Les principales voies signalétiques sous-jacentes à EGFR sont :

- La voie PI3K-Akt et la voie Stat, qui favorisent toutes deux la survie cellulaire.
- La voie des MAP kinases (Ras-Raf-Mek-Erk), qui favorise la prolifération cellulaire.
- La voie PLC ζ -DAG, PKC, favorise la transformation, différenciation, apoptose.

L'activation d'EGFR entraîne également, via ces différentes voies une modulation de l'adhésion cellulaire, de la migration, de la différenciation des cellules épithéliales et de l'angiogenèse (Figure N°03). [22,23]

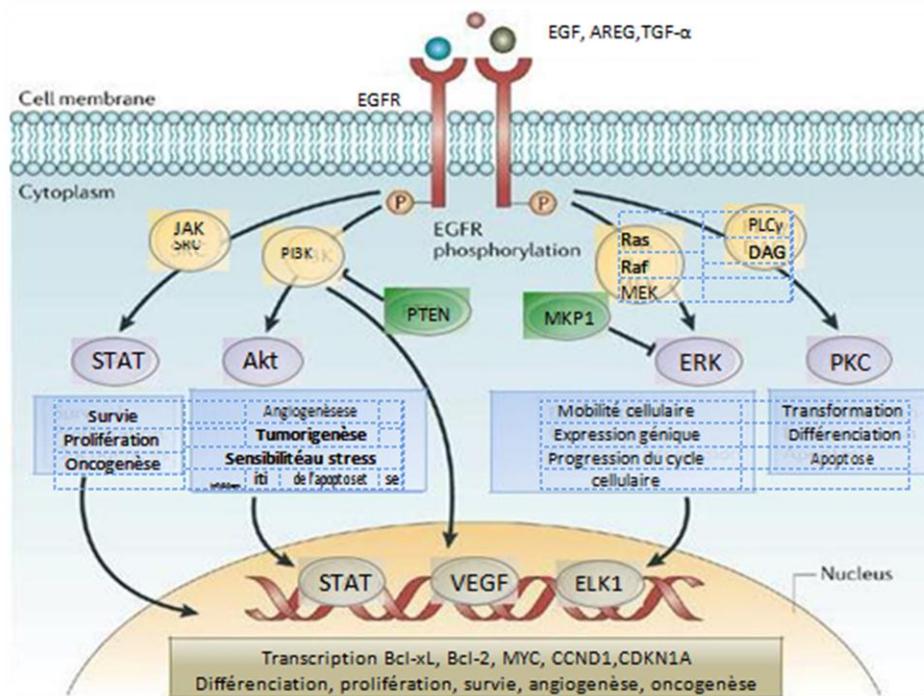


Figure N°03 : Les principales voies de signalisation activée par l'EGFR-TK

4. Le Récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et cancer du poumon

La progression du cancer du poumon provient de la prolifération cellulaire dérégulée, ce qui incite les cellules normales à subir une transformation maligne.

La recherche a prouvé que le groupe EGFR de facteurs de croissance était un facteur clé de la génération et de la propagation du cancer du poumon. En raison de leur incapacité à pénétrer dans la membrane cellulaire, les facteurs de croissance sécrétés fonctionnent via des voies de transduction de signaux ciblées qui acheminent des informations cellulaires de l'EGFR à l'intérieur des cellules pulmonaires. Ces événements de signalisation sont activés par des voies autocrines ou paracrines ou les deux simultanément. En fin de compte, les cascades de signalisation contribuent non seulement à la croissance et au développement des cellules, mais favorisent également les métastases pulmonaires. En particulier, les récepteurs tyrosine kinases EGFR jouent un rôle important dans le déclenchement d'événements de signalisation pour les CBNPC et les CBPC.

Dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), les mutations oncogéniques sont retrouvées au sein des exons 18 à 21 codant le domaine tyrosine kinase du récepteur [24]. Elles se situent au niveau du site de fixation de l'ATP qui est aussi le site de fixation des EGFR-TKIs, 85% pour cent des mutations de l'EGFR retrouvées dans les CBNPC sont des délétions dans l'exon 19 et la mutation ponctuelle L858R située dans l'exon 21, ces mutations oncogéniques dans les exons 19 ou 21 confèrent une sensibilité accrue aux EGFR-TKI, les mutations de l'EGFR sont associées à certaines caractéristiques cliniques et histologiques.[25]

5. Les inhibiteurs d'EGFR-TK

5.1 Définition

La vaste famille des inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) se compose de petites molécules pharmacologiques actives oralement et utilisées dans le traitement de nombreuses pathologies tumorales. Parmi les pharmacophores identifiés lors du développement des TKI, la classe des anilinoquinazolines est aujourd'hui la plus représentée dans les essais cliniques.[26]

Le noyau quinazoline se fixe de façon réversible ou irréversible dans la poche ATP du récepteur. L'ATP ne peut plus fournir le groupement phosphate à transférer sur le substrat à phosphoryler ce qui inhibe l'activité tyrosine kinase de la cible (EGFR). Consécutivement, les

voies de signalisation de survie et de prolifération cellulaire se trouvent également bloquées, et la cellule meurt par apoptose [26]. Deux mécanismes permettent l'inhibition des RTK : (Figure N°4). [27,28]

- Les anticorps monoclonaux.
- Les petites molécules inhibitrices de l'activité tyrosine kinase.

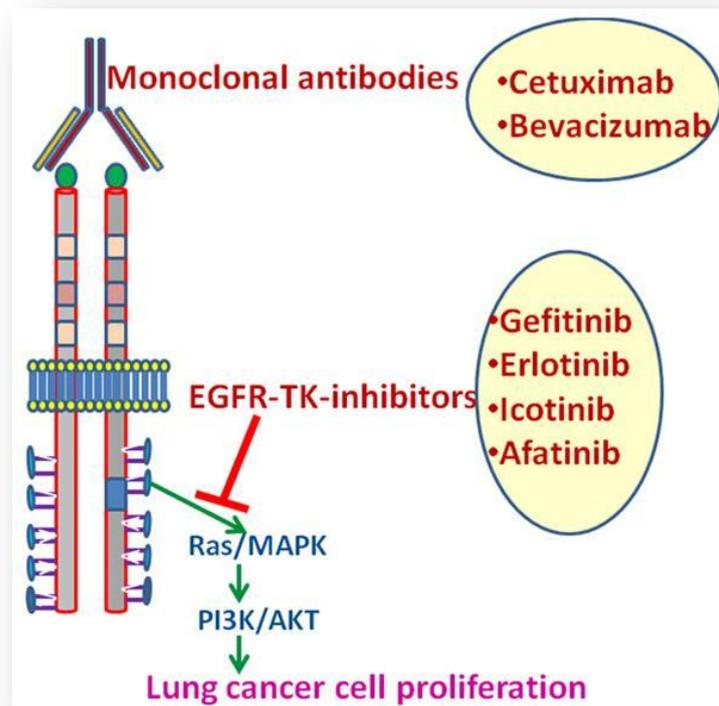


Figure N°04 : les Cibles de l'EGFR dans le cancer du poumon.

5.2 Mécanisme d'action

EGFR-TK est un succès-cible prouvée dans le traitement des patients avec CBNPC, qui sont des médicaments ciblant l'EGFR approuvé pour une utilisation dans la clinique qui comprend de petites molécules, des produits naturels et biologiques.[28]. Il convient de noter, 4-série anilinoquinazoline sont ITK les plus développés qui ont été approuvés pour le traitement du cancer de poumon et d'autres types de cancer (Figure N°05). [29,30]

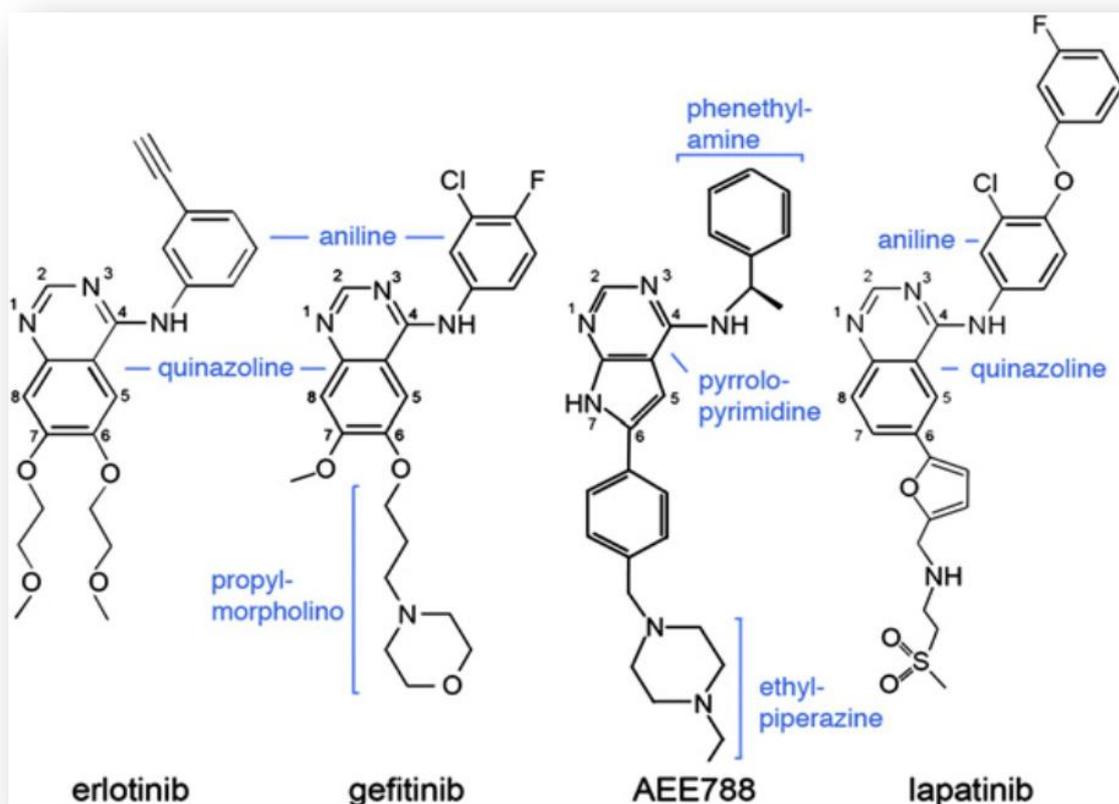
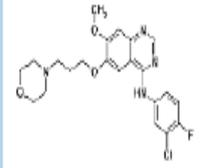
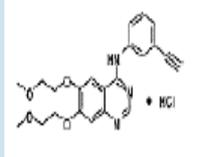


Figure N°05 : structure de quelques inhibiteurs de l'EGFR-TK.

ITK inhibe le site actif occupé par l'adénosine triphosphate (ATP) à l'intérieur du domaine intracellulaire qui fait obstacle à la suite des changements Conformationnel à la protéine qui entrave les activités de phosphorylation et de la signalisation en aval.

Erlotinib et gefitinib sont ITK réversibles compétitifs qui se lient compétitive contre le substrat de l'ATP au site actif. Il a été montré que la liaison compétitive de ITK a conduit à l'apoptose cellulaire et diminution de la prolifération. En outre, il a été révélé les deux inhibiteurs, erlotinib et gefitinib, ont des réponses importantes sur le dosage dans les adénocarcinomes pulmonaires et ont été approuvés pour la deuxième et le troisième-traitement de première ligne du cancer du poumon avancé (tableau02). [31,32]

Tableau02. Caractéristiques des premiers inhibiteurs de tyrosine kinase développés en pratique clinique.

Dénomination commune internationale	Nom commercial	Nom du produit	Cible(s)	Application thérapeutique	Formule
Gefitinib	Iressa®	4-(3-chloro-4-fluoro-anilino)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazoline	EGFR	CBNPC (en évaluation)	
Erlotinib	Tarceva®	N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinamine	EGFR	CBNPC	

5.3 Effets indésirables des inhibiteurs de l'EGFR

Contrairement aux chimiothérapies dont le profil d'effets indésirables est systémique, les toxicités des thérapies ciblées sont différentes, en rapport avec leur mécanisme d'action ciblé. Ces effets indésirables nécessitent une prise en charge spécifique et parfois pluridisciplinaire.

Parmi les toxicités les plus fréquentes des ITK de l'EGFR, on peut citer :

- Les toxicités cutanées.
- Les toxicités digestives, ainsi que l'asthénie.

5.3.1 Toxicité cutanée

Elle est en rapport avec l'inhibition de l'EGFR au niveau des kératinocytes. Cette toxicité dermatologique met rarement en jeu le pronostic vital. Cependant elle peut entraîner des lésions visibles, notamment des atteintes du torse et du visage. Elle peut conduire à une altération de la qualité de vie entraînant une diminution de l'adhésion médicamenteuse pourtant essentielle à l'efficacité du traitement.

On peut observer :

- Des érythèmes papuleux, aussi appelés éruptions acnéiformes.
- Des xéroses et éruptions eczématiformes.
- Des paronychies.

5.3.2 Toxicité digestive

On retrouve fréquemment des diarrhées, des nausées pouvant induire des pertes d'appétit et des déshydratations, des mucites, dans les semaines suivant le début du traitement.

5.3.3 Perturbation du bilan hépatocellulaire

Les ITK anti EGFR peuvent engendrer une toxicité hépatique apparaissant plus tardivement que les autres toxicités.[33]

Dans ce travail, nous nous intéressons à la molécule géfitinib, qui est un médicament utilisé dans le traitement du cancer du poumon « CBNPC » ; cette molécule a la capacité d'inhiber l'enzyme EGFR-TK avec une IC_{50} 33,0.nM. Se basant sur ces recherches, nous avons testé *in silico* l'inhibition des similaires de la géfitinib vis-à-vis de l'EGFR, afin de proposer de nouvelles structures comme inhibiteurs théoriques de l'enzyme EGFR-TK.

5.4 Le Gefitinib

Le gefitinib est un inhibiteur de type I qui se lie au domaine kinase de l'EGFR en conformation active (Figure N°06). Il est indiqué dans le traitement des cancers bronchiques. [34,35] Dont la formule chimique est : $C_{22}H_{24}ClFN_4O_3$, PM : 446,9 g/mol.

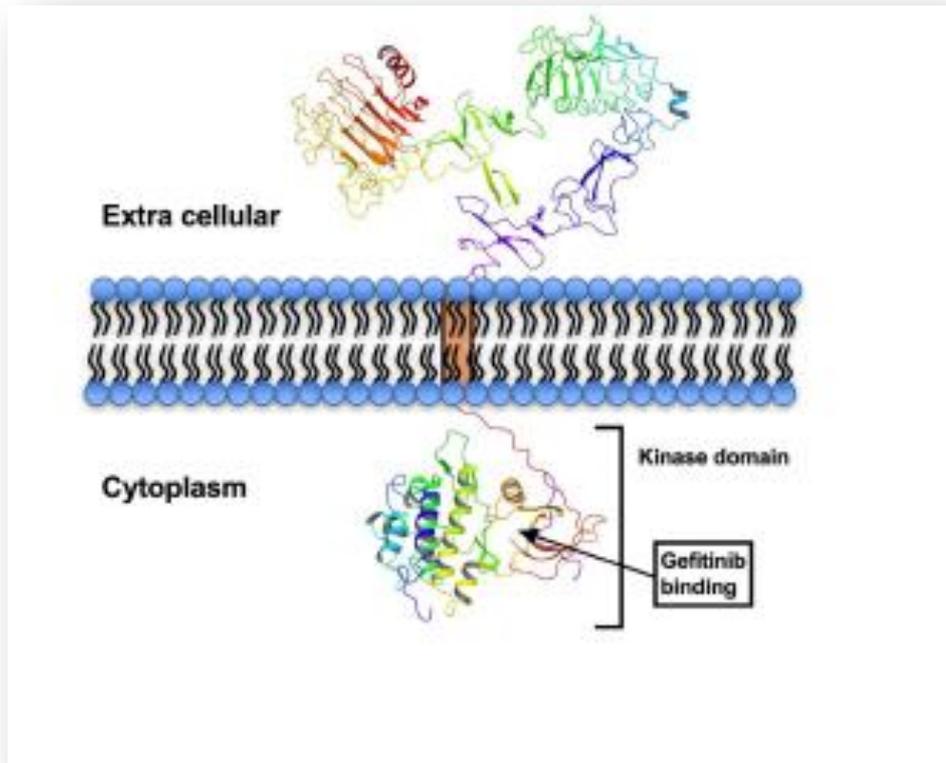


Figure N°06 : Identification de la poche de liaison du géfitinib dans le domaine de la kinase EGFR.

5.4.1 Mécanisme d'action

Le gefitinib est une petite molécule dérivée des quinazolines, qui inhibe de façon réversible l'activité tyrosine kinase d'EGFR, par compétition avec le site de fixation de l'ATP au niveau intracellulaire. Il inhibe l'autophosphorylation et la Trans phosphorylation d'EGFR. Il a une action antiproliférative et proapoptotique, seul ou en association avec différents cytotoxiques.

Le gefitinib est administrée par voie orale. A faible dose c'est un cytostatique, à dose plus élevés il inhibe fortement la prolifération, a un effet proapoptotique il inhibe la formation de clones. Son effet sur la diminution de la phosphorylation de l'EGFR-TK est dose dépendante *in vitro* et *in vivo*. [36]

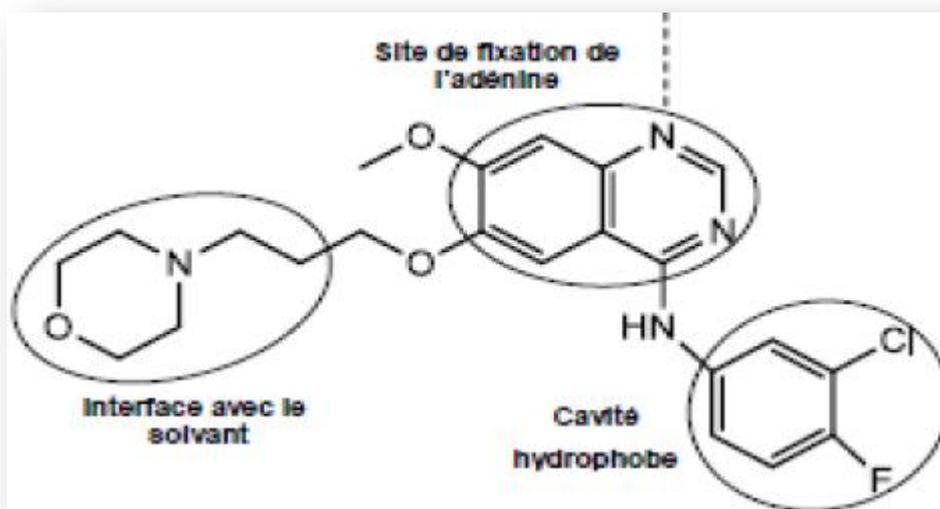


Figure N°07 : Mode de liaison du gefitinib à l'EGFR

Chapitre III :

Docking moléculaire

III. Docking moléculaire

1. Introduction

Les interactions protéine-protéine et protéine-ligand jouent un rôle clé dans l'organisation des systèmes biologiques. Elles permettent la régulation de certains processus biologiques, la transmission des signaux ou encore la catalyse de diverses réactions biochimiques.

La façon dont les protéines interagissent avec d'autres entités biochimiques est une étape essentielle pour comprendre les processus biologiques dans lesquels elles sont impliquées. [37]

La recherche en biologie ne peut, actuellement, se passer des outils informatiques pour traiter le flot de données produites et optimiser ses avancées. L'un de ces outils est la modélisation moléculaire et plus précisément l'arrimage moléculaire (plus souvent connu sous le terme anglo-saxon "docking"). L'emploi initial du "docking" moléculaire a été de prédire et reproduire des complexes protéine-ligand. [38,39]

2. Définition de docking moléculaire

Le docking moléculaire est l'étude *in silico* des différents mécanismes et interactions qui interviennent lorsque plusieurs structures moléculaires s'assemblent, l'objectif étant de parvenir à déterminer comment ces molécules vont s'agencer les unes par rapport aux autres. [40]

Le docking moléculaire consiste à déterminer la position relative de deux molécules (un ligand et un récepteur). La structure obtenue confère les propriétés à l'ensemble (le complexe) ainsi formé. Par exemple, la recherche de bonne structure est cruciale dans la conception de nouveau médicament. Ou encore, selon l'association de 2 protéines, le signal déclenché lors de leur association peut être différent.

D'un point de vue informatique, la prédiction de structure se traduit par un problème d'optimisation. A chaque position relative possible est associée une énergie (également appelé score, fitness, etc.). La structure la plus probable est alors celle qui minimise cette énergie. [41,42]

3. Principes théoriques de docking moléculaire

Docking moléculaire vise à prédire la structure d'un complexe moléculaire à partir des molécules isolées, dans lesquelles différentes approches sont combinées pour étudier les

moded'interaction entre deux molécules. Les logiciels de docking sont donc des outils très utiles enbiologie, pharmacie et médecine, car la plupart des principes actifs sont de petites molécules(ligand) qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique. Le récepteur macromoléculaire étant le plus souvent une protéine, le terme docking seul est couramment employé pour désigner un « docking protéine-ligand ».[43]

Le docking moléculaire a pour but de déterminer le mode d'interaction d'un complexeforme de deux ou plusieurs molécules, en cherchant des orientations dans l'espace et des conformations favorables pour la fixation d'un ligand à un récepteur.

Une simulation de docking comprend essentiellement deux étapes :

Le docking proprement dit et le scoring (Figure N°08).

-La première (le docking) est l'étape de sélection, consistant à placer le ligand dans le site actif de la protéine et à échantillonner les conformations, positions et orientations (poses) possibles, en ne retenant que celle qui représentent les modes d'interactions les plus favorables.

- La deuxième (le scoring) est l'étape de classement, qui consiste à évaluer l'affinité entre le ligand et la protéine et de donner un score aux poses obtenues lors de la phase de docking. Ce score permettra de retenir la meilleure pose parmi toutes celles proposées. [44]

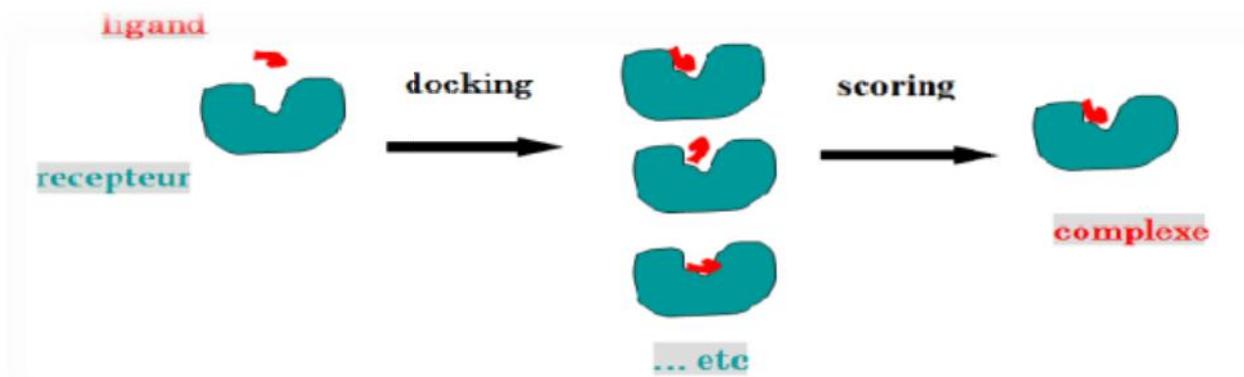


Figure N°08 : Principe général d'un programme de docking.

4. Applications du docking moléculaire

Il y a deux applications principales aux programmes de docking.

- La première est l'estimation du mode de liaison, qui consiste à prédire la meilleure conformation du ligand par rapport à sa protéine.
- La deuxième consiste à optimiser les structures des composés ayant déjà une activité avec la cible moléculaire.

L'optimisation d'une molécule déjà connue peut améliorer son affinité, sa spécificité, sa synthèse ou encore ses propriétés pharmacologiques.[45]

5. Les outils du docking moléculaire

5.1 Récepteur

La disponibilité de la structure des protéines est l'un des éléments essentiels à considérer avant de réaliser un docking. En général, les sources d'information de ces structures proviennent majoritairement de la cristallographie aux rayons X et de la RMN.

Cette technique est responsable de la majorité des structures issues d'une base de données de structures accessibles gratuitement appelée la « Protein Data Bank » (PDB). En mars 2018, plus de 117 000 structures protéiques ont été résolues et injectées dans la PDB grâce à la cristallographie aux rayons X. La RMN fournit, quant à elle, environ 11 000 structures, contre seulement 1500 dans le cas de la microscopie électronique. Lorsque la structure 3D d'une protéine n'a pas encore été résolue expérimentalement, des méthodes de prédiction par homologie de séquence peuvent être mises en œuvre.

5.2 Ligand

Pour obtenir la structure chimique tridimensionnelle d'un ligand, il existe deux méthodes :

- La première souvent d'aspect commercial, est constituée de bases de données de structures chimiques appelées chimiothèques ou espaces chimique.
- Le second moyen consiste à utiliser des ligands de la PDB ou de la littérature qu'on peut dessiner, optimiser et sauvegarder dans différents formats (pdb, mol, mol2....etc) grâce à des logiciels de construction moléculaire tels que ChemDraw, Arguslab, Titan ou Sybyl pour ne citer que ces exemples.[46]

5.3 Les programmes d'amarrage moléculaire

Au fil des années, on note l'apparition d'un nombre important de programmes de docking moléculaire avec une grande diversité des algorithmes de recherche et des fonctions de score (Tableau 03). [47,48]

Tableau 03 : Principaux programmes de docking moléculaire.

AutoDock	Scripps	http://www.scripps.edu/mb/olson/doc/autodock/
Gold	CCDC	http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/
FlexX	BioSolveIT	http://www.biosolveit.de/FlexX/
Fred	OpenEyes	http://www.eyesopen.com/products/applications/fred.html
Glide	Schrödinger	http://www.schrodinger.com/Products/glide.html
Dock	UCSF	http://dock.compbio.ucsf.edu/
ICM	Molsoft	http://www.molsoft.com/products.html
LigandFit	Accelrys	http://www.accelrys.com/cerius2/c2ligandfit.html
Surflex	Biopharmics	http://www.biopharmics.com/products.html

6. Le programme de docking moléculaire Surflex

Pour réaliser le présent travail de recherche, nous avons utilisé le programme Surflex. Dans ce programme le docking se base sur la construction d'une pseudo-molécule comme cible sur laquelle doit l'aligner le ligand. Il s'agit de fragments de molécules placés dans le site actif de manière à occuper idéalement et de manière redondante celui-ci, à partir de critères morphologiques. Il est important de préciser que cette pseudo molécule peut être construite à partir du ligand dans le site à condition de bénéficier d'une structure, ou bien à partir du récepteur sans aucun ligand : il utilise dans ce cas 3 types de fragments CH₄, C=O et N-H mais il est nécessaire de connaître l'emplacement du site actif. L'étape de docking s'effectue suivant deux méthodes :

- La première est une méthode incrémentale dite Hammerhead. Dans ce cas le programme fractionne le ligand et cherche à trouver le meilleur appariement pour chaque fragment, il essaye d'adapter les fragments à ceux de la pseudo-molécule. Les fragments ayant la plus haute affinité sont utilisés pour reconstruire le ligand. À la différence de la recherche incrémentale de Dock il n'y a pas de recherche systématique des angles de torsion mais une étape de minimisation entre chaque ajout de fragment.
- La deuxième méthode dite "molécule entière" reprend la même étape de fractionnement que précédemment. Le changement se fait au niveau des fragments du ligand conservés.

Dans la méthode Hammerhead ne sont conservés pour l'étape de docking que les meilleurs fragments qui s'alignent avec ceux de la pseudo-molécule. Ici tous les fragments sont pris en compte pour la recherche de configuration optimale du ligand. Ainsi le résultat des configurations retenues pour s'apparier avec le ligand contient des molécules proches de l'alignement initial du ligand qui ont été localement modifiées par le processus de fragmentation. Les fragments de ces configurations sont évalués puis une étape de sélection et de fusion des meilleurs fragments entre configurations permet d'obtenir un « conformère » global. Cette deuxième méthode se montre beaucoup plus rapide que la méthode Hammerhead pour des résultats au moins équivalents.

Dans la version de Surflex que nous avons utilisée (version 1.3), il s'agit de la méthode par défaut. Pour l'utilisateur, l'emploi du logiciel passe par trois étapes :

-Choisir de quelle manière définir le site actif, soit à partir d'un ligand soit à partir du récepteur.

- Construire la « pseudo-molécule » qui sera la cible de la recherche de similarité.
- Enfin lancer le processus de docking.

Le résultat est donné sous la forme des 10 meilleurs « conformères » au format mol2. Chaque fichier possède trois scores : le premier correspond à l'affinité ; le second correspond au degré de pénétration impropre du ligand dans la protéine appelé « crashscore », plus ce score est proche de 0 plus l'interaction est favorable et le troisième ou « polarscore » correspond au niveau de contribution des interactions polaires. Plusieurs options permettent d'adapter le calcul suivant le nombre de torsions ou suivant l'espace conformationnel à représenter avec la « pseudo-molécule ».[48]

Chapitre IV :

Matériel et méthodes

IV. Matériel et méthodes

1. Matériel

1.1 microordinateur

Nous avons utilisé deux micro-ordinateurs puissants (HP) avec une mémoire de 4 Go et 2Go, respectivement, et un processeur 4 et 2.10 Ghz I Intel Core i3. Tous les logiciels utilisés sont installés sous le système d'exploitation Windows 7, version 32 bits 2009.

1.2 Programmes

Nous avons fait appel à plusieurs programmes pour réaliser le présent travail, à savoir :

1.2.1 Surflex (1.3) : est un algorithme de docking rapide capable d'arrimer les ligands dans un environnement constitué d'acides aminés avec une bonne précision. [49]

1.2.2 VMD 1.9.6

(*visualmolecular dynamics*) a été utilisé d'un côté pour la préparation de la protéine cible et de l'autre côté pour la visualisation moléculaire.[50]

1.2.3 Open Babel (2.0.2)

Est un programme libre, visant à faciliter l'inter conversion des données chimiques d'un format à un autre de fichiers de divers types. Les formats de fichier que « Open Babel » prend en charge comprennent : PDB, MOL, MOL2, SDF, XYZ, PC, SMI...etc. [51]

1.2.4 Titan

Version pour la construction moléculaire en 3(tridimensionnelle) des ligands issus de la littérature.

1.2.5. Viewerlite (4.2)

Viewerlite est un outil pour la visualisation, ce qui permet une vue 3D d'une structure de la molécule biologique. Nous avons utilisé ce programme pour la visualisation des interactions différentes formées entre le site actif de EGFR-TK et les ligands. [52]

1.2.6 Excel 2010

Pour tracer le diagramme du RMSD présentés dans ce travail.

1.3 Les banques de données

1.3.1 PubChem

C'est une banque de données de molécules chimiques gérée par le *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), branche de la Bibliothèque nationale de médecine des États-Unis sous l'autorité de la *National Institutes of Health* (NCI).

La chimiothèque PubChem répertorie plus de 94 millions de composés en mettant en ligne, gratuitement, pour chaque substance une grande quantité de données de divers ordres : chimique, biochimique, pharmacologique, production, toxicologie, environnemental, etc. [53]

1.3.2 PDB

La PDB est une banque de données mondiale des structures tridimensionnelles des macromolécules biologiques, principalement des protéines et des acides nucléiques. Ces structures sont déterminées principalement par deux méthodes : La cristallographie aux rayons X et la RMN. La consultation des structures est libre et peut se faire via Internet. Son adresse e-mail est : <http://www.rcsb.org/pdb>. [54]

1.4 Le serveur molinspiration

Propose une large gamme d'outils logiciels en informatique calculatrice facilitant la manipulation et le traitement de molécules, le calcul de diverses propriétés moléculaires (Figure N°09).

The screenshot shows the Molinspiration web interface. At the top left is the logo 'molinspiration' in multi-colored letters. To the right is the title 'Calculation of Molecular Properties and Bioactivity Score'. Below the title is a text input field labeled 'Enter SMILES' with a 'Clear' button to its right. Underneath the input field is the text 'or draw molecule below'. A drawing toolbar is visible, containing various icons for drawing molecules. The main drawing area shows a chemical structure of a complex molecule with a piperazine ring, a benzimidazole ring, and a benzene ring with a chlorine and a fluorine substituent. To the right of the drawing area are three buttons: 'Calculate Properties' (blue), 'Predict Bioactivity' (yellow), and 'Galaxy 3D Generator' (pink). Below these buttons are several links: 'Molinspiration home', 'Molinspiration products and services', 'Molinspiration services FAQ', and 'Terms of service'. At the bottom right, there is a copyright notice: '© Molinspiration Cheminformatics 2019'.

Figure N°09 : Représentation de l'interface du serveur Molinspiration pour le calcul des paramètres décrits par Lipinski.[55]

2.Méthodes

2.1. Préparation des molécules pour le docking moléculaire

2.1.1. Préparation de l'enzyme (récepteur)

La structure 3D de EGFR-TK, objet de notre étude, a été téléchargée sous format pdb à partir de la PDB sous le code 1M17 ; où elle existe sous forme de complexe lié à un inhibiteur (AQ4) et constituée d'une seule chaîne A (Figure N°10).

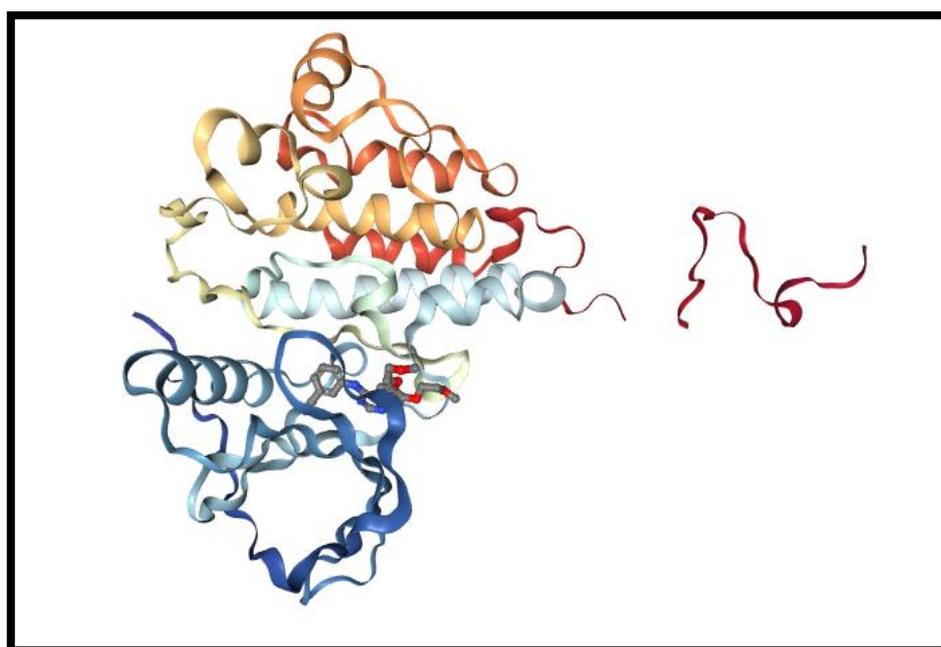


Figure N°10 : Structure tertiaire du complexe 1M17.

Les molécules d'eau et l'inhibiteur présents dans la chaîne A ont été éliminés pour conserver que la structure de l'enzyme et l'enregistrer ensuite sous format pdb, puis convertie au format mol2 par le programme Open Babel.

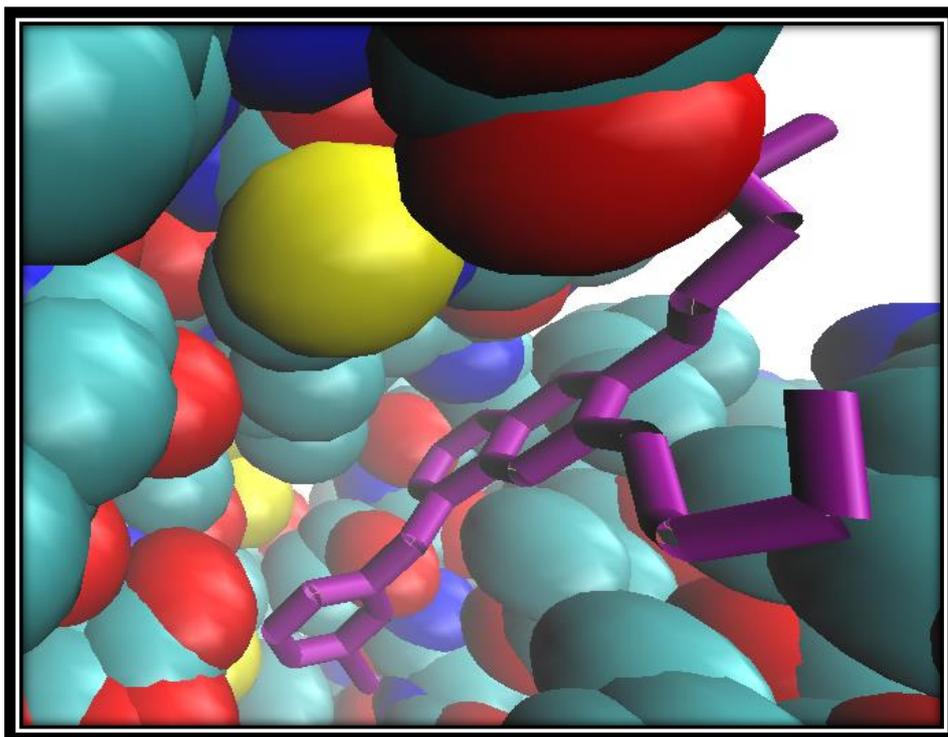


Figure N°11 : Représentation par VMD de la protéine EGFR-TK avec son ligand (AQ4) positionné dans la cavité catalytique.

2.1.2. Préparation du ligand

Dans notre étude, nous avons téléchargé 300 similaires de la molécule gefitinib à partir de pubchem (avec une similarité à 97%), puis enregistrée sous format pdb, de les tester sur l'enzyme EGFR-TK par docking moléculaire.

2.2 Docking par le programme Surflex

Le docking moléculaire a été réalisé en utilisant le programme Surflex, différentes étapes sont nécessaires :

-Identification du site actif par construction d'une pseudo-molécule appelée "protomol".

Cette étape est réalisée grâce à la commande suivante :

```
Surflex-dock proto ligand.mol2 protein.mol2 pl
```

-Docking du ligand :

L'étape de docking débute par une fragmentation préalable du ligand. L'assemblage des fragments obtenus permet de rechercher les meilleures conformations du ligand dans le site actif de l'enzyme. La réalisation de cette étape nécessite la commande suivante :

```
Surflex-dock dock ligand.mol2 pl-protomol.mol2 protein.mol2
```

Les résultats pour les dix meilleurs conformères sont fournis dans un même fichier. Chaque conformère possède trois scores : le premier correspond à l'affinité, le second au degré de pénétration impropre du ligand dans la protéine appelé « *crash score* » et enfin le troisième ou « *polar score* » correspond au niveau de contribution des interactions polaires. Surflex donne, par défaut les dix meilleures affinités en M⁻¹ (Figure N°12).

```
Nconfs <final 100>: 3 51 2991 2801
[ret_conf -9.08] [ret_conf -6.52] [ret_conf -4.88] [ret_conf -4.62] [ret_conf 0.
43] [ret_conf -6.64] [ret_conf -1.39] [ret_conf -3.19] [ret_conf -6.00] [ret_conf
-20.02] [ret_conf -7.72] [ret_conf -1.49] [ret_conf -9.07] [ret_conf -5.67] [r
et_conf -9.09] [ret_conf -4.94] [ret_conf -4.94] [ret_conf -1.89] [ret_conf -4.9
4] [ret_conf -8.47] [ret_conf -8.99] [ret_conf -7.37] [ret_conf -4.60] [ret_conf
-3.65] [ret_conf -7.62] [ret_conf -4.63] [ret_conf -1.13] [ret_conf -1.95] [ret
_conf -2.94] [ret_conf -11.27] [ret_conf -3.18] [ret_conf -0.62] [ret_conf -2.47
] [ret_conf -17.53] [ret_conf 0.11] [ret_conf -4.09] [ret_conf -1.58] [ret_conf
-10.90] [ret_conf -6.07] [ret_conf -3.52] [ret_conf -8.47] [ret_conf -8.99] [ret
_conf -15.11] [ret_conf -1.34] [ret_conf -1.18] [ret_conf -1.58] [ret_conf -2.94
] [ret_conf 0.10] [ret_conf 0.10] [ret_conf -4.60] final-0: 1.11 <crash -1.82 <s
elf -0.67>>
final-1: 0.83 <crash -1.36 <self -0.67>>
final-2: 0.83 <crash -1.36 <self -0.67>>
final-3: 0.79 <crash -1.04 <self -0.45>>
final-4: 0.44 <crash -1.71 <self -0.72>>
final-5: 0.44 <crash -1.71 <self -0.72>>
final-6: 0.18 <crash -2.57 <self -1.00>>
final-7: 0.13 <crash -2.70 <self -1.34>>
final-8: 0.05 <crash -2.15 <self -1.04>>
final-9: -0.09 <crash -2.23 <self -1.82>>
C:\Users\nouri\Desktop\209>
```

Figure N°12 : Résultat du docking par Surflex.

2.3. Visualisation des résultats

Le programme Surflex est dépourvu de la visualisation ; c'est pour cette raison que nous avons utilisé le programme ViewerLite afin de visualiser les interactions hydrogènes et hydrophobes formées entre les structures étudiées et le site actif de EGFR -TK.

2.4. La règle de Lipinski

Les principales raisons de l'échec des molécules en cours de développement d'un médicament sont le manque d'efficacité chez l'homme et les problèmes de pharmacocinétique. Chaque médicament éventuel doit de se conformer à plusieurs critères de base, tels son faible coût de production, être soluble, stable, mais doit aussi se conformer à des barèmes associés à ses propriétés pharmacologiques d'absorption, de distribution, de métabolisme, d'excrétion et de toxicité [56]. Et si ce médicament susceptible d'être administré par voie orale chez l'humain. Cela est possible par l'application de la règle de Lipinski ou règle de cinq formulée par Christopher Lipinski.[57]

Les conditions empiriques pour satisfaire la règle de Lipinski et manifester une bonne biodisponibilité orale impose un équilibre entre la solubilité aqueuse d'un composé et sa perméabilité par diffusion passive dans les différentes membranes biologiques. Ces paramètres permettent de déterminer l'absorption orale ou la perméabilité de la membrane qui se produit lorsque la molécule évaluée suit la règle de cinq de Lipinski :

- La masse moléculaire ≤ 500 u.m.a,
- Le coefficient de partage octanol-eau $\log P \leq 5$.
- Liaison hydrogène donneurs, atomes d'azote ou oxygène avec un ou plusieurs atomes d'hydrogènes ≤ 5 .
- Liaison hydrogène accepteurs, atomes d'azote ou oxygène ≤ 10 .
- Nombre de fonctions rotatives (flexibles et linéaires) ≤ 15 .

Les molécules qui ne réalisent pas au moins trois de ces conditions présentent des violations et peuvent y avoir des problèmes de biodisponibilité orale. Cette règle stabilise quelques paramètres structuraux en basant sur la prédiction théorique de la biodisponibilité, et souvent utilisée pour la recherche de nouveaux médicaments. [58]

Tous ces paramètres ont été calculés, à partir de la structure 2D des composés étudiés, en utilisant le serveur molinspiration.

Chapitre V:

Résultats et discussions

V. Résultats et discussions

1. Tests de fiabilité du programme Surflex

Avant d'aborder l'étude de l'inhibition de la EGFR TK par diverses molécules, nous avons tenté d'évaluer la fiabilité du programme Surflex utilisé. Pour cela, nous avons fait appel au test de RMSD et l'analyse visuelle afin de confirmer davantage les résultats du RMSD obtenus (annex1).

1.1. RMSD (*root mean square deviation*):

La fiabilité d'un programme de docking est évaluée en termes de capacité à reproduire des complexes protéine-ligand déterminés expérimentalement. La valeur de déviation quadratique moyenne ou RMSD (*Root Mean Square Deviation*) entre la conformation et l'orientation du ligand déterminée par le programme de docking et sa pose dans le complexe expérimental doit être le plus petit possible. Le ratio admis est une différence maximale de 2 angströms. [59 .60.61]

Plus la valeur de déviation quadratique moyenne se rapproche de 0, plus la conformation prédite par le logiciel se superpose avec celle de référence. La norme actuelle pour évaluer la performance d'un logiciel de docking est de faire ce test sur environ une centaine de complexes protéine-ligand cristallisés. [62.63]

Pour cela, nous avons utilisé 100 complexes protéine-ligands qui ont été téléchargés à partir de la PDB au format pdb de manière arbitraire (voir annexe1), les complexes ont été séparés, dans deux fichiers différents, et après nous avons converti ces derniers du format pdb au format mol2 par le programme Open Babel.

-Le RMSD est calculé en utilisant la commande suivante :

```
Surflex-dock rms final-0.mol2 ligand.mol2
```

Les résultats de RMSD des 100 complexes seront retrouvés dans l'annexe.

La figure suivante représente le pourcentage (%) des résultats de 100 complexes à deux intervalles de RMSD pour le programme Surflex.

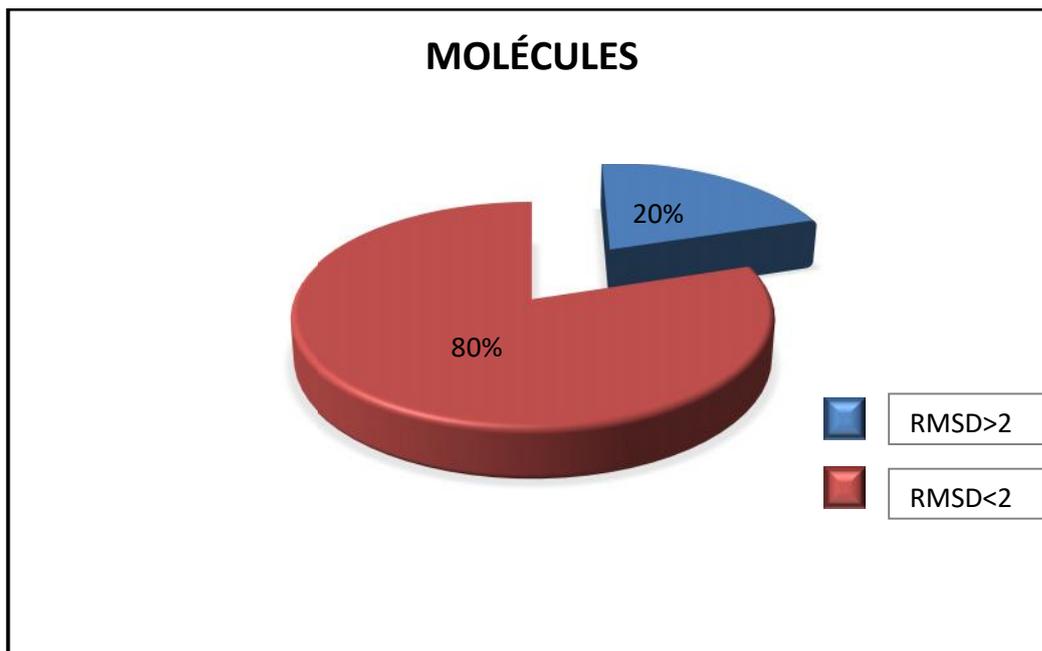


Figure N°13 : Résultats en % obtenus par Surfex à deux intervalles de RMSD(A°).

Les résultats montrent que 80% des complexes présente des valeurs de RMSD inférieures ou égale à 2A°, et que seulement 20% des valeurs supérieures à 2A°. Conformément aux travaux de Teniou S. (2012 .85,8%<2 A°, 14 ,2>2 A°). Ces résultats montrent que le programme Surfex simule correctement les interactions protéine-ligand.

1 .2 Analyse visuelle

L'analyse visuelle par Ms-Viewerlite 4.2 faite à la suite du test RMSD, est une étape essentielle pour confirmer la fiabilité du programme Surfex. Elle permet de visualiser les résultats décrits par la valeur numérique RMSD. Dans notre cas, l'analyse visuelle a été réalisée sur trois complexes disponibles dans la PDB. Le RMSD obtenu avec le premier et le deuxième complexe (1FKO,1M17) étaient inférieurs à 2 alors que le troisième (4KQ8) était supérieur à cette valeur seuil (voir tableau 04).

Tableau 04 : Valeurs de RMSD des trois complexes étudiés.

Les Complexes	Codes PDB	Codes des ligands	RMSD ()
Complexe 1	1FKO	EFZ	0,051
Complexe 2	1M17	AQ4	0,998
Complexe 3	4KQ8	ASD	8,750

Dans le cas du complexe 1FKO, l'analyse visuelle montre une superposition maximale entre la pose du ligand EFZ simulée par surflex (colorée en jaune) et celle de référence (colorée en vert) déterminée expérimentalement par cristallographie qu'on trouve dans la PDB (Voir figure N°14). Alors que l'analyse visuelle de complexe 1M17 montre une superposition moyenne entre la pose de ligand AQ4 (colorée en jaune) et celle de référence (colorée en vert) (Voir figure N°15). Les deux complexes ayant une valeur de RMSD inférieure à 2 .

Dans le cas du complexe 4KQ8 pour lequel nous avons obtenu une valeur de RMSD dépassant le seuil de 2 , l'analyse visuelle montre que la pose du ligand ASD (colorée en jaune) simulée par surflex est mal placée dans le site actif et ne présentant aucune superposition avec Celle de référence (colorée en vert) obtenue de la PDB (Figure N°16).

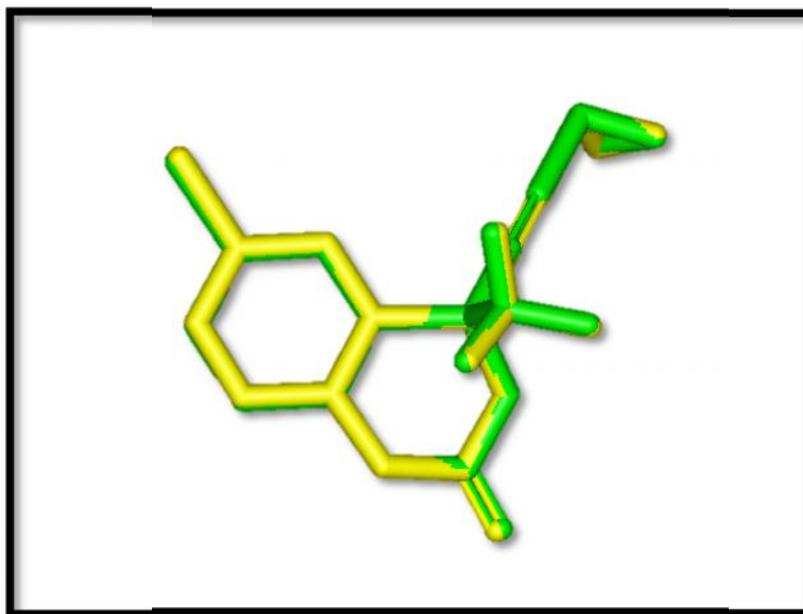


Figure N°14 : Superposition de l'inhibiteur (coloré en jaune) et du final-0 calculé par Surflex (coloré en vert) du complexe 1FKO (RMSD=0.051).

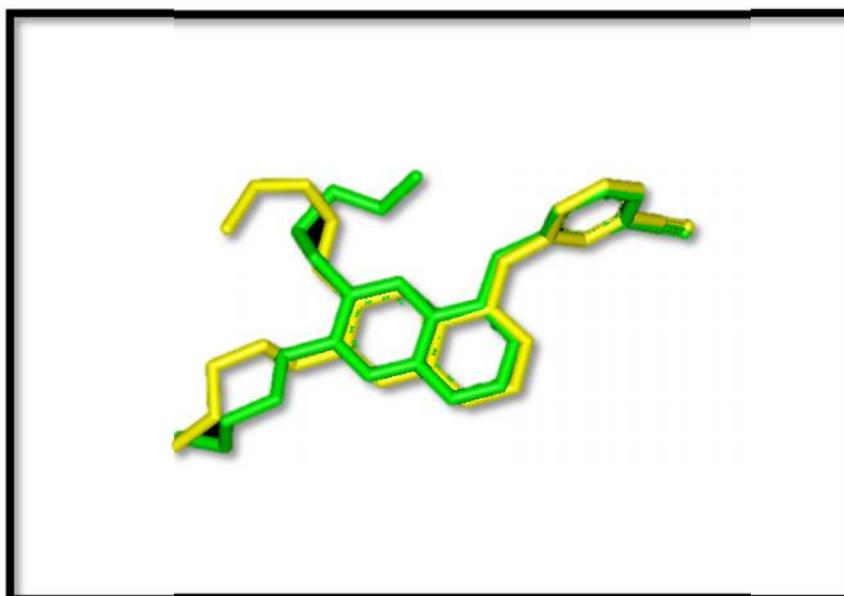


Figure N°15 : Superposition de l'inhibiteur (coloré en jaune) et du final-0 calculé par Surfex (coloré en vert) du complexe 1M17 (RMSD=0,998).

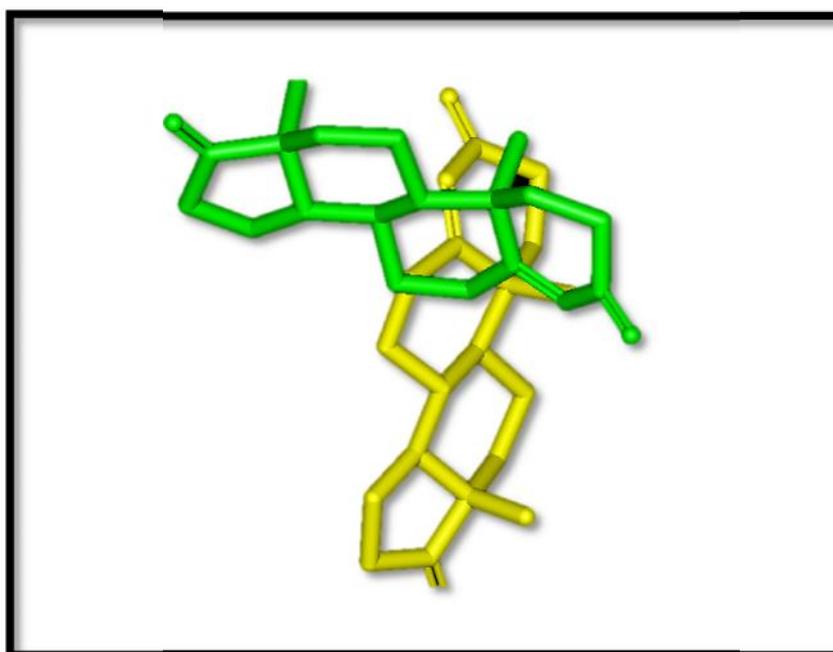


Figure N°16 : Superposition de l'inhibiteur (coloré en jaune) et du final-0 calculé par Surfex (coloré en vert) du complexe 4KQ8 (RMSD=8,750).

a. Conclusion

Le test RMSD et l'analyse visuelle apportent la preuve de la haute performance du programme Surflex, Il s'agit d'un outil suffisamment fiable pour étudier les mécanismes d'inhibition de la partie tyrosine kinase de EGFR par les structures mise en jeux.

2. Conception de nouveaux inhibiteurs de EGFR-TK

Dans le but de développer de nouveaux inhibiteurs plus efficaces du médicament Iressa«gefitinib», Nous avons testé par docking moléculaire l'activité inhibitrice d'une collection de similaires chimiques de ce médicament. La banque de données *PubChem*, propose 300 molécules similaires de la gefitinib avec un taux de similarité allant jusqu'à 97%. Rappelons que la gefitinib a la capacité d'inhibé l'EGFR-TK un IC_{50} de 33,0nM. [64]

D'après les résultats du docking moléculaire, nous remarquons une amélioration importante dans le score d'affinité allant du 2,24 « score pour la gefitinib » jusqu'à 5,05. (AnnexeN°3)

Le tableau suivant montre les résultats du 13 similaireayant une affinité nettement supérieure à 2,24.

Tableau 06 : Numéro d'accèsion et score des meilleurs structures obtenus suite au docking moléculaire de la collection de similaires du gefitinib.

Composé	Numéro d'accèsion (CID)	Score(M ⁻¹)
175	CID : 44299938	5,05
174	CID : 44299926	4,76
116	CID : 24944939	4,69
230	CID : 57802587	4,48
250	CID : 57802637	4,46
60	CID : 10316385	4,23
54	CID : 10137640	4,17
47	CID : 10022439	4,16
29	CID : 5329049	4,14
236	CID : 57802603	4,12
268	CID : 57802695	4,09
255	CID : 57802650	4,08
194	CID : 44416611	4,01

3. Etude des interactions

Nos résultats sont complétés par une analyse visuelle des interactions de la gefitinib et le composé 175 présente le meilleur score d'affinité. Les interactions hydrogènes et hydrophobiques établit entre ces deux composés et les acides aminés du site actif de l'enzyme EGFR-TK ont été visualisé par Viewerlite.

3.1 Etude des interactions de gefitinib envers la EGFR-TK

L'analyse visuelle montre un bon positionnement du composé gefitinib dans la cavité catalytique de l'enzyme (Figure N°18).

Cependant, aucune liaison hydrogène n'a été formée lors de la formation de ce complexe, comme le montre la figure N°19, le composé gefitinib est stabilisé au sein du site actif de l'enzyme EGFR-TK Par des interactions hydrophobiques impliquant les résidus THR766, THR830, MET742, LEU764, GLU738, CYS773, LYS721, ASP831.

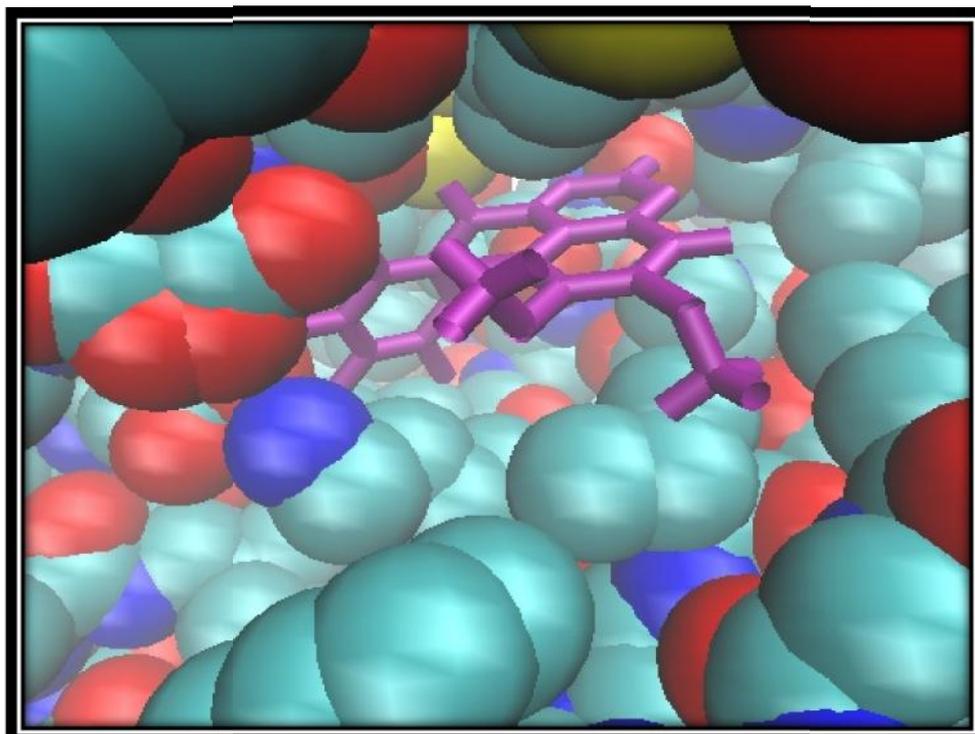


Figure N°18 : Représentation par VMD du positionnement du gefitinib dans le site actif de L'EGFR-TK.

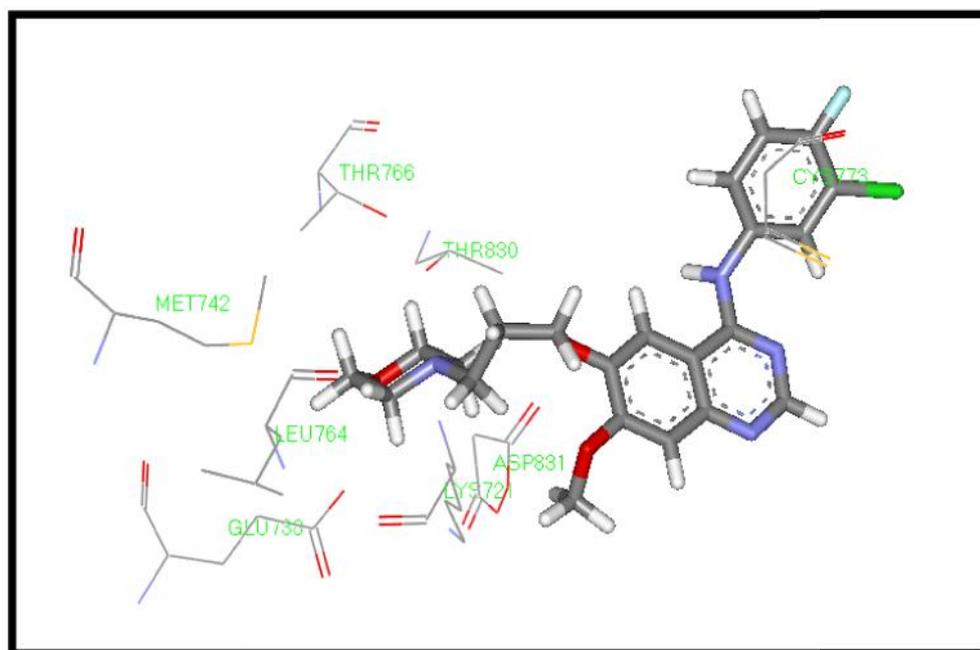


Figure N°19 : Interactions entre le gefitinib et le site actif de l'enzyme EGFR-TK.

3.2 Etude des interactions du composé 175 envers l'EGFR-TK

Le criblage réalisé par surflex fait ressortir le composé 175 en première position avec un score égal à 5,05 (voir tableau 06). Ce score se traduit par la présence de nombreuses interactions hydrophobiques entre l'inhibiteur et les résidus THR830, MET742, LEU764 du site actif de l'enzyme EGFR-TK, et la présence des cinq interactions hydrogènes (figure N°21).

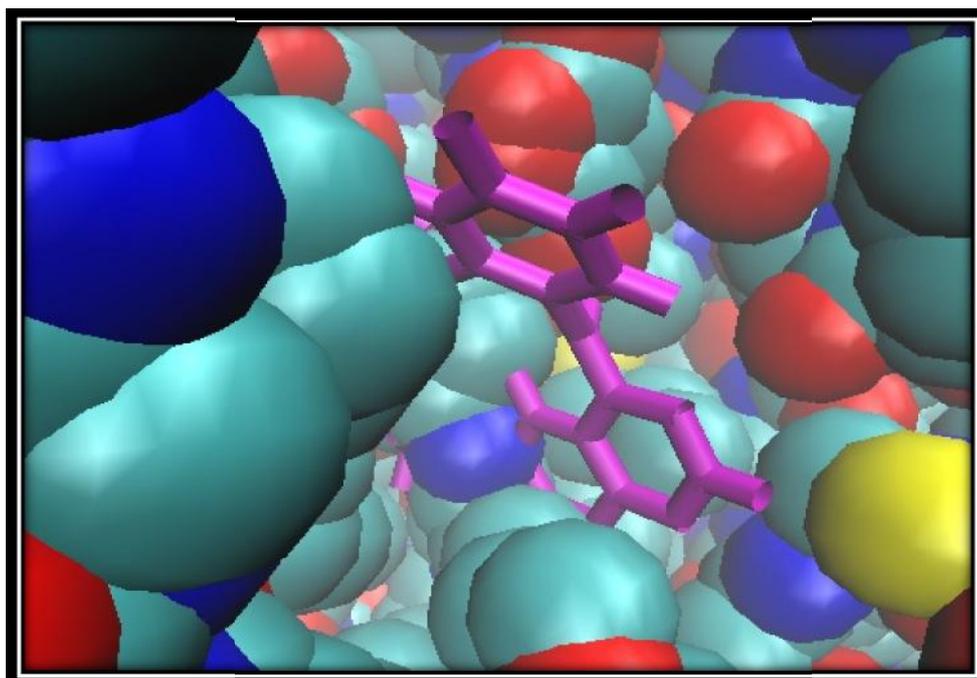


Figure N°20 : Représentation par VMD du positionnement du composé 175 dans le site actif de l'EGFR-TK.

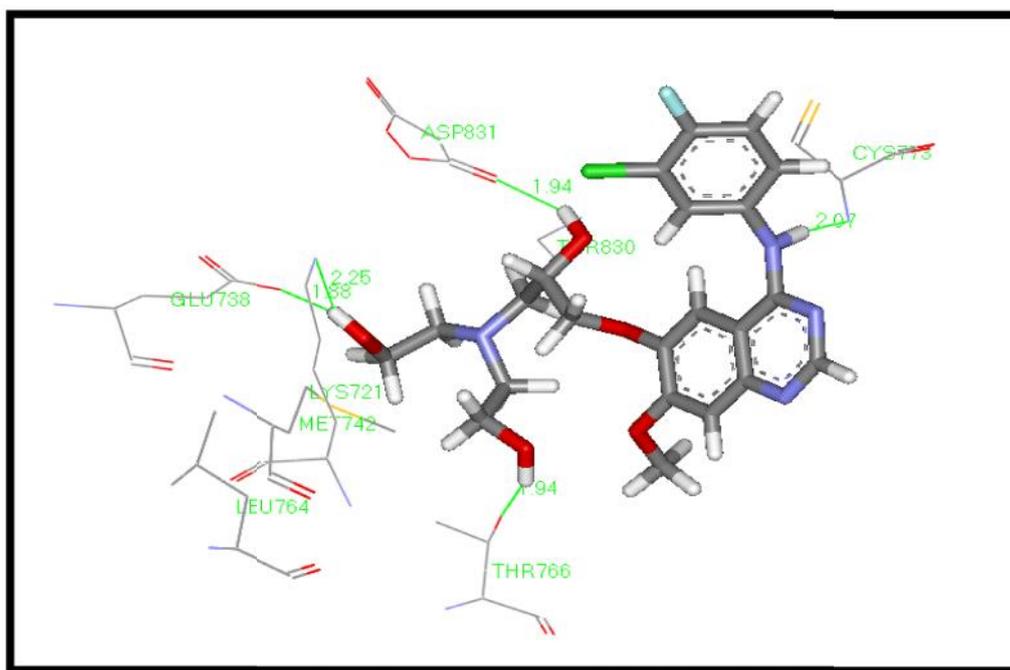


Figure N°21 : Interactions entre le composé 175 et site actif de l'enzyme EGFR-TK.

Tableau 07 : Les interactions hydrogènes entre les acides aminés et le composé 175.

N°	Résidus impliqués	Atome d'acide aminé	Atome de ligand	Distance (Å)
1	CYS 773	783 N	52 H	2,07
2	ASP 831	1277 O	47 H	1,94
3	LYS 721	386 N	51 H	2,25
4	GLU 738	521 O	51 H	1,88
5	THR 766	734 O	50 H	1,94

4. Application de la règle de Lipinski

Il était important de compléter notre étude par l'application de la méthode de filtre ADME qui est basée sur la règle de 5 de Lipinski[65], afin de nous renseigner sur les propriétés pharmacocinétiques (ADME) des 13 composés présentant une affinité supérieure à celle de la gefitinib.

4.1 Application de la règle de Lipinski sur le gefitinib

Tableau 08 : Les propriétés pharmacocinétiques de la gefitinib.

Ligand	Afinité (M^{-1})	pM (g/ mol) (500)	Logp (5)	noH,NH (5)	nOH,N (10)	Nrotb (15)
gefitinib	2,24	446,91	4,19	1	7	8

-Nous remarquons que la gefitinib répond parfaitement à la règle de Lipinski.

4.2 Application de la règle de Lipinski sur les 13 composés

Tableau 09 : Résultats de la règle de Lipinski sur les 13 composés.

Ligand	Afinité (M^{-1})	pM (g/ mol) (500)	Logp (5)	noH,NH (5)	nOH,N (10)	Nrotb (15)
175	5,05	480,92	2,17	4	9	12
174	4,76	392,53	2,21	4	7	7
116	4,69	506,96	4,78	3	9	14
230	4,48	432,88	3,91	1	7	6
250	4,46	477,39	5,26	2	7	7
60	4,23	358,83	3,00	3	6	7
54	4,17	431,90	4,01	3	7	7
47	4,16	376,82	3,12	3	6	7
29	4,14	396,47	4,02	2	6	6
236	4,12	492,36	3,15	3	9	8
268	4,09	463,37	4,80	1	7	7
255	4,08	478,93	4,81	1	7	6
194	4,01	459,91	2,46	3	8	7

Rappelons que tout composés ne valident pas au moins 3 de ces 5 critères est susceptible de poser des problèmes d'absorption par voie orale. Dans notre cas les 13 composés valident cette règle. Nous pouvons conclure que ces composés sont capables d'inhiber l'enzyme EGFR-TK sans poser des problèmes d'absorption par voie orale.

5. Les Substitutions

Elles ont été réalisées dans le but de découvrir des nouveaux inhibiteurs plus efficaces et plus puissants que le composé 175(Figure N°22).

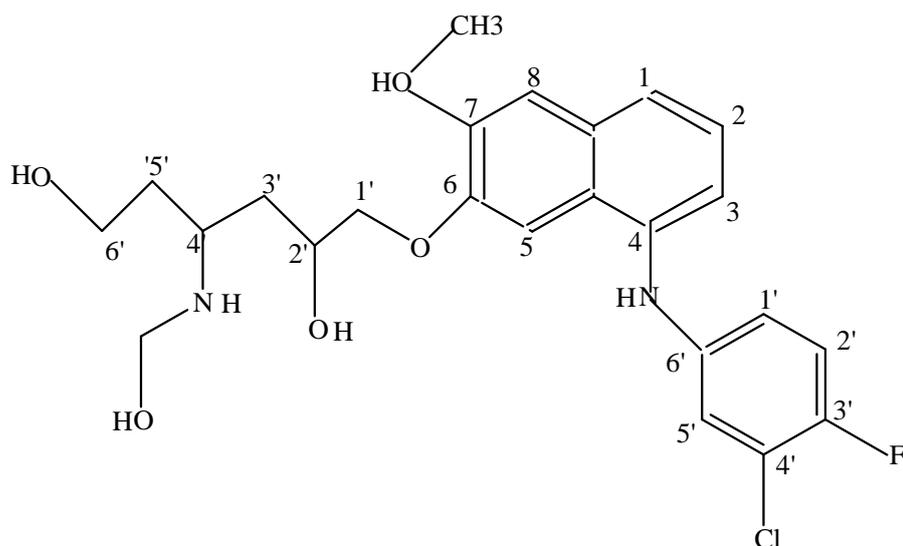


Figure N°22 :figure montre les positions des substitutions du composé 175.

1.1 Les mono substitutions :

Les mono substitutions ont été réalisées de la façon suivante :

Tableau 10 : les mono substitutions de composé 175.

Mono-Substitution														Affinité EGFR-TK(M ⁻¹)
	C2	C5	C8	C4(1')	C4(2')	C4(3')	C6(1')	C6(2')	C6(3')	C6(4')	C6(5')	C6(6')	C6(7')	5,05
1	OH													4,79
2		OH												2,55
3			OH											4,50
4				OH										3,2
5					OH									4,96
6						OH								4,31
7							OH							3,71
8								OH						4,48
9									OH					4,98
10										OH				5,18
11											OH			5,46
12												OH		-6,80
13													OH	5,50

Le tableau montre que, dans le cas des composé N° 10, 11 et 13 l'introduction du groupement OH dans les carbones C6(4'), C6(5') et C6(7') respectivement améliore légèrement le score qui passe de **5,05** dans le cas de composé 175 jusqu' à 5,50 pour le composé 13 et «5,46-5,18 » pour les composés 11 et 10 respectivement.

5.2 les bi substitutions

Le tableau suivant résume les différents bi substitution réalisés sur le composé 175.

Tableau 11 : les bi substitutions de composé 175.

	Bi substitution													Affinité EGFR- TK(M- 1)
	C2	C5	C8	C4(1')	C4(2')	C4(3')	C6(1')	C6(2')	C6(3')	C6(4')	C6(5')	C6(6')	C6(7')	5,05
14	OH	OH												3,76
15	OH		OH											5,41
16	OH			OH										3,33
17	OH				OH									4,63
18	OH					OH								3,82
19	OH						OH							3,47
20	OH							OH						5,70
21	OH								OH					4,94
22	OH									OH				4,19
23	OH										OH			4,94
24	OH											OH		3,84
25	OH												OH	4,19
26		OH		OH										3,26
27			OH	OH										5,48
28				OH	OH									3,12
29				OH		OH								3,62
30				OH			OH							3,96
31				OH				OH						5,25
32				OH					OH					4,65
33				OH						OH				4,36
34				OH							OH			4,48
35				OH								OH		4,96
36				OH									OH	3,66
37		OH			OH									3,21
38			OH		OH									3,86
39					OH	OH								4,21
40					OH		OH							3,34
41					OH			OH						2,37
42					OH				OH					3,62
43					OH					OH				3,87
44					OH						OH			5,75
45					OH							OH		4,70
46					OH								OH	4,04
47		OH				OH								3,43
48			OH			OH								4,97
49						OH	OH							4,16
50						OH		OH						4,59
51						OH			OH					4,36
52						OH				OH				5,34
53						OH					OH			4,73
54						OH						OH		4,64
55						OH							OH	4,95

Nous remarquons, parmi les 42 bi substitutions réalisées six composés (15-20-27-31-44-52) ont présenté les meilleures affinités.

5.3 Application de la règle de Lipinskides neufs meilleurs composés

Les propriétés pharmacocinétiques (ADME) des neuf meilleurs composés issus du mono et bi substitution ont été représenté dans le tableau suivant.

Tableau 12 : les résultats de la règle de lipinski des neuf composés.

Ligand	Afinité (M^{-1})	pM (g/ mol) (500)	Log p (5)	noH,NH (5)	nOH,N (10)	Nrotb (15)
44	5,75	512,92	1,22	6	11	12
20	5,70	512,92	1,69	6	11	12
13	5,50	496,92	1,51	5	10	12
27	5,48	512,92	1,78	6	11	12
11	5,46	496,92	1,52	5	10	13
15	5,41	512,92	1,17	6	11	12
52	5,34	512,92	1,22	6	11	12
31	5,25	512,92	1,30	6	11	12
10	5,18	496,92	1,51	5	10	12

Les résultats de la règle de lipinski montrent que les composés issus de la bi substitution ne valident pas à la règle de lipinski, par contre les trois «10-11 et 13» issus de la mono substitution répond parfaitement aux critères de la règle. Pour cela on peut présenter ces trois composés seulement comme meilleurs inhibiteurs de l'EGFR-TK.

Afin de compléter ces résultats, nous avons pris le composé 13 ayant le meilleur score d'affinité $5,50 M^{-1}$, pour étudier les interactions établit entre ce composé et l'enzyme EGFR-TK (Figure N°23).

5.4 l'étude d'interaction de Composé 13

Le criblage réalisé par surflex fait ressortir le composé 13 en première position avec un score égal à 5,50 ce score se traduit par la présence de nombreuses interactions hydrophobiques entre l'inhibiteur et les résidus MET742, GLU738, LEU764, LYS721, ASP831 du site actif de l'enzyme EGFR-TK et la présence de quatre liaisons hydrogènes (Figure N°24).

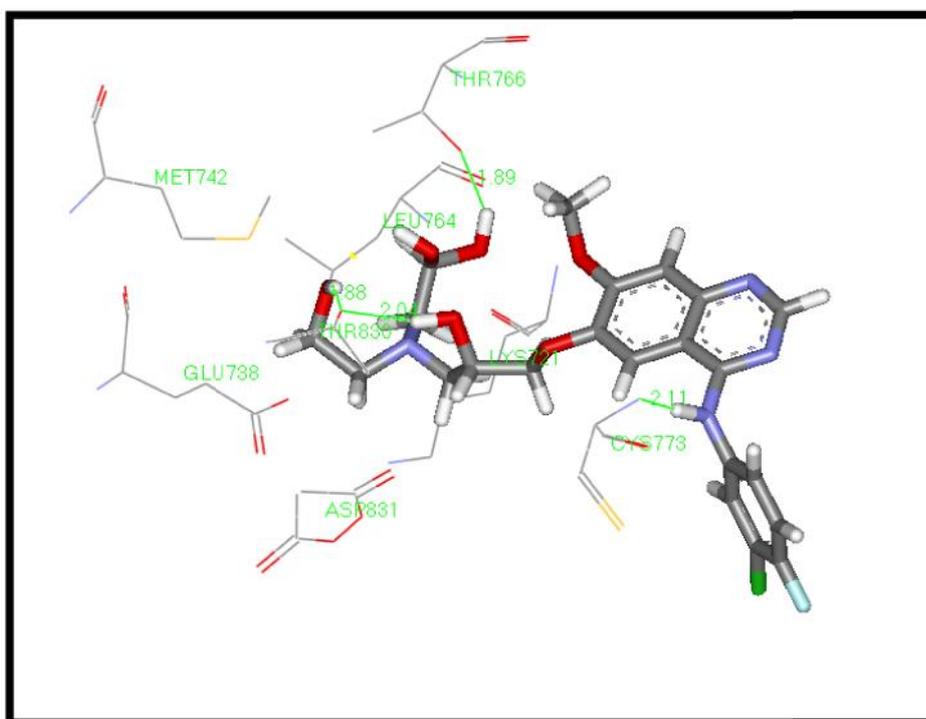


Figure N°23 : Interactions entre le composé 13 et le site actif de l'enzyme EGFR-TK.

Tableau 13 : Les liaisons hydrogènes entre les acides aminés et le composé 13.

N°	Résidus impliqués	Atome d'acide animé	Atome de ligand	Distance Å°
1	THR830	1261 O	46 H	1,88
2	THR830	1261 O	43 H	2,04
3	THR766	734 O	60 H	1,89
4	CYS773	783 N	48 H	2,11



CONCLUSION

Conclusion et perspectives

Notre étude avait pour but essentiel de mettre en évidence des nouveaux inhibiteurs de l'EGFR-TK en faisant appel à l'approche *in silico* par docking moléculaire, pour cela nous avons choisi le programme de docking « Surflex ». Nous nous sommes appuyés sur des travaux expérimentaux montrant que la gefitinib est un inhibiteur de l'EGFR-TK dans le domaine du traitement du cancer du poumon. Sur la base de ces résultats préliminaires, nous envisageons d'approfondir l'étude de l'effet des similaires du gefitinib sur l'inhibition de EGFR-TK, en faisant appel au programme surflex pour le docking moléculaire.

Dans un premier temps, nous avons testé la performance du programme Surflex utilisé dans cette étude, par le test RMSD (*root-mean-square dérivation*) sur 100 complexes pris arbitrairement de la PDB, 80% ont présenté un RMSD inférieure à 2 Å°. Ensuite nous avons réalisé ce test sur la gefitinib notre molécule de référence disponible dans la banque de donnée pubchem qui donne un RMSD inférieure à 2 Å°, ces résultats ont été complété par une analyse visuelle qui donnera une superposition de la conformation du ligand calculée par Surflex et la géométrie du même ligand pris initialement de la PDB, ce test nous a permis de conclure que Surflex est un programme de docking moléculaire fiable qu'on peut l'utiliser en toute confiance dans notre travail.

Dans un deuxième temps, dans le but de développer de nouveaux inhibiteurs plus efficaces du médicament « gefitinib » vis-à-vis l'EGFR-TK, Nous avons testé par docking moléculaire l'activité inhibitrice d'une collection de similaires chimiques de ce médicament. La banque de données *PubChem*, propose 300 molécules similaires de la gefitinib avec un taux de similarité allant jusqu'à 97 %. Les résultats du docking moléculaire, nous a permis de proposer 13 similaires comme inhibiteurs de l'EGFR-TK plus puissants que la gefitinib.

Dans un troisième temps, nous avons pu élucider les mécanismes d'interactions entre le meilleur inhibiteur proposé (composé 175) et l'EGFR-TK par visualisation des liaison hydrogénéés et hydrophobiques.

Afin d'améliorer mieux le score d'affinité, nous avons réalisé plusieurs substitutions « mono et bi substitution », en prenant le composé 175 comme structure de départ. Trois composés issus de la mono substitution ont présenté une légère amélioration d'affinité qui passe de 5,05 M⁻¹ à 5,50 M⁻¹.

Enfin la règle de lipinski nous a permis de vérifier que les 16 sont des nouveaux inhibiteurs théoriques potentiels de composé l'EGFR-TK, car leurs propriétés physicochimiques indiquent qu'ils ne présentent aucun problème en cas de leur utilisation.

Notre étude ici n'étant qu'initiale, une étude expérimentale complémentaire *in vitro* et/ou *in vivo* devra permettre de vérifier les résultats théoriques obtenus *in silico*.



Bibliographie

- [1] : Akhtar MJ., Ahamed M., Alhadlaq., Alrokayan SA, S. Kumar, thérapie anti-cancéreuse ciblée : les récepteurs surexprimés et la nanotechnologie. *Chim Acta Clin.* 2014 ; **436** : 78-92.
- [2] : Organisation mondiale de la Santé Media Center. Cancer: 2015. Fiche d'information n ° 297. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
- [3] : mesli-mostafa amal. EGFR et le cancer du poumon non a petites cellules. thèse de doctorat, université ahmed ben bella, oran. Algérie. 2017; 124 p.
- [4] : Nathalie L. méthode de criblage virtuel in silico : importance de l'évaluation et application à la recherche de nouveaux inhibiteurs de l'interleukine 6. Thèse de doctorat d'université : bioinformatique. Université Paris-Sud. France. 2014 ; 317 p.
- [5]: Duhovny D., Nussinov R., Wolfson H J. Efficient unbound docking of rigid molecules, 2002.
- [6] : Young P., Heath B.J. Histologie fonctionnelle. Bruxelles. Boeck et larcier. 2001 ; 413p.
- [7] : Institut National Français du cancer, 2017. <https://www.e-cancer.fr/>
- [8]: Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer *Cell.* 2000; **100** (1): 57-70.
- [9] : Chater A. Cancer broncho pulmonaire et thérapeutique. Thèse de doctorat, université Abou BekrBelkaid, Tlemcen, Algérie. 2014; 129p.
- [10]: Hanahan D., Weinberg AR. The hallmarks of cancer *Cell* .2000; **100**; 57-70.
- [11] : Chater.A. Cancer broncho pulmonaire et thérapeutique. Thèse de doctorat, université Abou BekrBelkaid, Tlemcen. Algérie. 2014 ; 129p.
- [12] : Berkane M., Berkane N. Le cancer du poumon Epidémiologie, anatomopathologie et immunohistochimie, Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie Filière : Sciences Biologiques Spécialité : immunologie – oncologie, Université des Frères Mentouri Constantine, Algérie. 2016 ;10p
- [13] : Aribi R Houfani A. Cancer des poumons non à petites cellules : Diagnostic, Aspect nutritionnel (MNA) et évolution des quelques paramètres sanguins en fonction de la thérapie, Mémoire de Master en Biochimie de la Nutrition, Université des Frères Mentouri, Constantine. Algérie. 2018. 15p.
- [14] : institut nationale de cancer, www.has-sante.fr, Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hémato-poïétique Cancers broncho-pulmonaires. 2013.
- [15] : Ferretti G., Jankowski A., Galizzano A et al. Imagerie radiologique et TEP scanner dans le cancer du pounom. *J radiol* 2008 ; **89** : 387-402.

[16] : Institut National Français du Cancer, 2015. <https://www.e-cancer.fr/>.

[17] : Vignot.S, Tassen.G, Solub.D, Wilkowsky.C. Thérapie moléculaire ciblées. Traité de médecine Akos 2015 ; 10(4) :1-7.

[18] : Fabienne T. mecanismes d'action et de resistance de l'erlotinib dans les cancers des voies aerodigestives superieures. Thèse de doctorat, université de toulouse. 2007. 37p.

[19] : Peggy O. Contrôle de la signalisation oncogénique du mutant L858R de l'EGFR par la protéine suppresseur de tumeur p14ARF dans les adénocarcinomes pulmonaires. Thèse de doctorat, Spécialité : Biodiversité du Développement et Oncogénèse, université de grenoble. 2011. 33p.

[20]: Mustafa M., Mirza A., Kannan N. Conformational regulation of the EGFR Kinase core by the juxtamembrane and C-terminal tail: *a molecular dynamics study proteins*.2011; **79**:99-114p.

[21]: Jorissen RN., Walker F., Pouliot N et al. Epidermal growth factor receptor: mechanisms of activation and signalling. *Exp Cell Res* .2003; **284** :31-53.

[22]: Nyati M et al. Integration of EGFR inhibitors with radiochemotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2006; **6**: 876-885.

[23] : Marchetti A., Martella C., Felicioni L. EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment. *J Clin Oncol*. 2005 ; 23 : 857-65.

[24] : Guibert N., Milia J D., Mazieres J. Epidémiologie de cancer bronchique. *Elsevier Masson*. 2016. 02p.

[25]: Barker A et al. Studies leading to the identification of ZD1839 (IRESSA): an orally active, selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor targeted to the treatment of cancer. *Bioorg Med Chem Lett* .2001; **11(14)**: 1911-1914.

[26]: Wakeling A et al. ZD1839 (Iressa): an orally active inhibitor of epidermal growth factor signaling with potential for cancer therapy. *Cancer Res*. 2002; **62(20)**: 5749-5754.

[27]: Slamon DJ., Leyland-Jones B., Shak S et al. Use of chemotherapy plus a mono-clonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* .2001; **344** :783-92.

[28]: Tie-Cheng L et al, Role of epidermal growth factor receptor in lung cancer and targeted therapies. *Am J Cancer Res* 2017 ;**7(2)** :187-202.

[29] : Ruiz-Ceja K A., Chirino Y I. FDA en cours-traitements approuvés pour non-petit cancer du poumon à petites cellules et des biomarqueurs potentiels pour sa détection. *Biomed Pharmacother.* 2017; **90**: 24-37.

[30]: Ansari J., Palmer D., Rea DW., Hussain SA. Role of tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. *Anticancer Agents Med Chem.* 2009; **9** :569-575.

[31]: Phongphat O et al. In silico identification and in vitro validation of nogalamycin N-oxide (NSC116555) as a potent anticancer compound against non–small-cell lung cancer cells. *journal of cellular biochemistry.* 2018 ; DOI : 10.1002/jcb.27605.

[32] : Fukuoka M., Yano S., Giaccone G et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003 ; **21** : 2237-46.

[33] : Karen G. Mise en place d'entretiens thérapeutiques par visioconférence pour des patients traités par thérapie ciblée per os dans le cancer bronchique non à petites cellules. Thèse de doctorat, université Grenoble Alpes UFR de pharmacie de Grenoble. 2017; 29-35p.

[34] : Cai-Hong Y et al. Structures of Lung Cancer-Derived EGFR Mutants and Inhibitor Complexes: Mechanism of Activation and Insights into Differential Inhibitor Sensitivity. *Cancer Cell Article.* 2006 ; DOI 10.1016/j.ccr.2006.12.017.

[35] : Dekkiche Z., Benaïche S. Modélisation par Docking moléculaire de l'interaction Enzyme-Inhibiteur : Cas de la Tyrosine kinase-JAK2 en tant-que cible thérapeutique impliquée dans les pathologies du sang. Mémoire de Master en Biochimie Appliquée. 2018 ; 14p.

[36] : Thiriote E. Modélisation de la reconnaissance et de la catalyse enzymatiques : développements méthodologiques et détermination du mécanisme des Méthionine Sulfoxyde Réductases de classe A. thèse de doctorat d'université : Chimie informatique et théorique. Nancy : Université de Nancy. France. 2009. 291 p.

[37]: Levinthal C., Wodak SJ., Kahn P., Dadvanian A.K. Hemoglobin interaction in sickle cell fibers. I. Theoretical approaches to the molecular contacts. *Proc. Natl. Acad.Sci. USA.*1975; **72**: 1330–34.

[38]: Kuntz I., Blaney J., Oatley S., Langridge R., Ferrin TE. A geometric approach to macromolecule-ligand interactions. *J. Mol. Biol.*1982 ; **161** : 269–88.

[39] : Teniou S. Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de la topoisomérase I de cellules cancéreuses, Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de magistère, Univ. Mentouri Constantine. algérie. 2012.

[40]: Lengauer T., Rarey M. Computational methods for biomoleculardocking. *Current opinion in Structural Biology.*1996;**6(3)**: 402-6.

- [41] : Kerrouche I. Etude *in silico* de l'inhibition de la dihydroorotate-deshydrogenase de *Plasmodium falciparum* dans le cas du paludisme mémoire de master en biochimie Constantine. Algérie. 2011.31p
- [42] : Bensegueni. A. Etude théorique des métabolites secondaires des végétaux et des composés de synthèse sur le plan de l'activité biologique : simulation par docking (arrimage) moléculaire sur la lipoxigénase et la cyclooxygénase. Thèse de Doctorat : Biochimie appliquée, Université Mentouri Constantine. Algérie. 2007. 91p.
- [43] : GHAZA K. Étude Par Docking Moléculaire Des Dérivés De Pyrazole Tétrasubstituée Comme Inhibiteurs De la Cyclooxygénase-2. Mémoire de Master, Université Med Khider Biskra Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie. 2018. 35-36p.
- [44] : MERZOUG A. Recherche de nouvelles molécules bioactives par criblage virtuel et applications à l'inhibition de la peptide déformylase . Thèse de doctorat, université des frères mentouri, Constantine. Algérie. 2018.21p.
- [45] : [En ligne]. <https://www.rcsb.org/stats/summary>. Consulter le : [03-03-2018].
- [46] : Hamil O., Kara A. Conception *in silico* de nouveaux inhibiteurs de la tyrosinase pour le traitement de l'hyperpigmentation de la peau. Mémoire de master en biochimie appliquée, Université des Frères Mentouri, Constantine. Algérie. 2018 .12p
- [47] : Merzoug A. Recherche de nouvelles molécules bioactives par criblage virtuel et applications à l'inhibition de la peptide déformylase . Thèse de doctorat, université des frères mentouri, Constantine. Algérie. 2018. 20-21p.
- [48]:Chikhi A. W. Calculs et modelisations des interactions peptide deformeylase –substances antibacteriennes a l'aide de techniques de "docking" (arrimage) moleculaire. Thèse Doctorat d'université : Biochimie appliquée. Constantine : Université Mentouri Constantine. Algérie.2007. 126p
- [49]: jay A., Jain N. Surflex-Dock 2.1: Robust performance from ligand energetic modeling, ring flexibility, and knowledge-based search. *J Comput Aided Mol Des.* 2007; **21**:281–306.
- [50]: Humphrey W., Dalke A., Schulten K. VMD-visual molecular dynamics. *Journal of Molecular Graphic Model.* 1996; **14**: 33-38.
- [51]: Hutchison G. R., Morley C., James C et al 2011. Open Babel Documentation. [En ligne]. <http://openbabel.sourceforge.net>. Consulté le : [20/03/2018].
- [52] : ViewerLite (version4.2). 2001. Accelrys Inc. <http://www.accelrys.com>.
- [53] : Centre National de la Recherche Scientifique. PubChem. [En ligne]. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Consulté le: [28 /04/2018].

- [54]: Berman H. M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat TN., Weissig H., Shindyalov I., Bourne PE. (The Protein Databank). Nucl. Ac. Res. 2000; **28** :235-242.
- [55]: Calculation of molecular properties. Molinspiration [En ligne].<http://www.Molinspiration.com>. Consulté le [06-05-2018].
- [57] : Ghaza. K. Étude Par Docking Moléculaire Des Dérivés De Pyrazole Tétrasubstituée Comme Inhibiteurs De la Cycloxygénase-2. Mémoire de Master en Biochimie de la Nutrition, Université de Med Khider, Biskra. Algérie. 2018. 35-36p.
- [58] : Chikhi A. W. Calculs et modelisations des interactions peptide deformylase – substances antibacteriennes a l’aide de techniques de “docking” (arrimage) moleculaire. Thèse Doctorat d’université : Biochimie appliquée. Constantine : Université Mentouri Constantine. Algérie. 2007. 126p.
- [59]: C. A. Lipinski., F. Lombardo., B. W. Dominy P. J., Feeney, *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 1997.23p.
- [60]: Vieth M., Hirst J. D., Kolinski A., Brooks C. L. 1998. Assessing energy functions for flexible docking. *J Comput Chem.* 1998 ; **19** : 1612-1622.
- [61] : Grosdidier A. Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives. Thèse de doctorat en Pharmacie. France : Université Joseph Fourier. 2007. 90 p.
- [62]: Chikhi A., Bensegueni A. Docking Efficiency Comparison of Surflex, a commercial package and Arguslab, a Licensable Freeware. *J Comput Sci Syst Biol.* 2008; **1**: 81-86.
- [63]: Kramer B., Rarey M., Lengauer T. Evaluation of the FlexX incremental construction algorithm for protein–ligand docking. *Proteins.* 1999; **37**: 228–241.
- [64]: Phongphat O., Lueacha T *et al.* In silico identification and in vitro validation of nogalamycinN-oxide (NSC116555) as a potent anticancer compound against non–small-cell lung cancer cells, *journal of cellular biochemistry.* 2018; DOI:10.1002/jcb.27605, 5p.
- [65]: jay A., Jain N. Surflex-Dock 2.1: Robust performance from ligand energetic modeling, ring flexibility, and knowledge-based search. *J Comput Aided Mol Des.* 2007 ; **21** :281–306.



Annexes

ANNEXE 01

Liste des 100 complexes et leur RMSD utilisés pour tester le programme Surflex.

N°	Code PDB du complexe	Code PDB du ligand	RMSD(Å)
1	1M17	<u>AQ4</u>	0,998
2	1FKO	<u>EFZ</u>	0,051
3	1HNI	<u>AAA</u>	0,973
4	1HNV	<u>TBO</u>	0,565
5	1IKV	<u>EFZ</u>	1,343
6	1S1W	<u>UC1</u>	0,57
7	1S6P	<u>IET</u>	0,473
8	1SV5	<u>65B</u>	2,815
9	1TKT	<u>H12</u>	1,957
10	1TKX	<u>GWB</u>	1,100
11	1TKZ	<u>H16</u>	0,986
12	1TL1	<u>H18</u>	1,937
13	1TV6	<u>CP9</u>	0,828
14	1VRT	<u>NVP</u>	1,214
15	1VRU	AAP	1,656
16	2B5J	<u>3AC</u>	2,133
17	2BAN	<u>357</u>	1,926
18	2BE2	<u>R22</u>	1,464
19	2RF2	<u>MRX</u>	1,412
20	2RKI	<u>TT1</u>	1,813
21	2VG5	<u>NNC</u>	0,844
22	2VG6	<u>NNB</u>	1,806
23	2VG7	<u>NNI</u>	1,331
24	2WOM	<u>ZZE</u>	1,167

25	2WON	<u>ZZE</u>	1,379
26	1QXK	<u>429</u>	0,744
27	2ZE2	<u>T27</u>	0,590
28	3NNU	<u>EDB</u>	1,447
29	3C6T	<u>M14</u>	1,113
30	3C6U	<u>M22</u>	1,839
31	3DI6	<u>PDZ</u>	3,715
32	3DLE	<u>GFA</u>	1,794
33	3DLG	<u>GWE</u>	1,510
34	3DM2	<u>GWE</u>	0,824
35	3DOK	<u>GWJ</u>	2,069
36	3DOL	<u>GWJ</u>	3,507
37	3DRP	<u>R8E</u>	1,469
38	3E01	<u>PZ2</u>	1,464
39	3FFI	<u>3OB</u>	1,51
40	3HVT	<u>NVP</u>	1,709
41	5LO1	<u>70L</u>	1,730
42	4RSO	<u>DA</u>	7,072
43	3IRX	<u>UDR</u>	1,989
44	3IS9	<u>AC7</u>	2,268
45	3ISN	<u>EDM</u>	2,130
46	5JL9	<u>HEM</u>	0,910
47	3LAK	<u>KR1</u>	0,526
48	3LAL	<u>KRV</u>	1,539
49	3M8P	<u>65B</u>	3,258
50	3NBP	<u>JGZ</u>	2,471
51	1BQM	<u>HBV</u>	1,380
52	1BQN	<u>HBV</u>	2,481

53	1C1B	<u>GCA</u>	1,471
54	1C1C	<u>612</u>	1,493
55	1COT	<u>HEM</u>	1,379
56	5KKC	<u>6V0</u>	1,925
57	1DTQ	<u>FPT</u>	1,432
58	1DTT	<u>FTC</u>	0,662
59	1EET	<u>BFU</u>	1,811
60	1EP4	<u>S11</u>	1,548
61	5TFT	<u>P6U</u>	2,014
62	1DGB	<u>HEM</u>	0,754
63	4R68	<u>W31</u>	1,590
64	1MOX	<u>MAN</u>	1, 089
65	3eqm	<u>ASD</u>	0,905
66	1DM2	<u>HMD</u>	1,689
67	4OTY	<u>LUR</u>	0,420
68	1EB2	<u>BPO</u>	1,619
69	5JKW	<u>TES</u>	0,062
70	2AEX	<u>CIT</u>	0,987
71	5W8H	<u>9Y1</u>	2,208
72	1K10	<u>IGN</u>	1,492
73	2AFW	<u>AHN</u>	0,726
74	2J5E	<u>CY0</u>	2,024
75	2XNH	<u>MSE</u>	4,106
76	9HVP	<u>0E9</u>	1,6473
77	1G36	<u>R11</u>	1,601
78	3QTQ	<u>X35</u>	0,530
79	5ZB2	<u>P33</u>	1,271
80	4PNC	<u>7NP</u>	1,387

81	1HPX	<u>KNI</u>	1,794
82	3NQ1	<u>KOJ</u>	0,052
83	4ZX4	<u>4TL</u>	0,167
84	2Y9X	<u>0TR</u>	0,058
85	5URS	<u>8LA</u>	0,779
86	1AIM	<u>ZYA</u>	1,390
87	4PES	<u>2PJ</u>	1,383
88	1R5G	<u>AO1</u>	1,749
89	4KQ8	<u>ASD</u>	8,750
90	1WUT	<u>BN2</u>	1,700
91	2OPH	<u>277</u>	1,894
92	2QDH	<u>M2P</u>	1,653
93	3R8Z	<u>Z63</u>	0,481
94	2R4B	<u>GW7</u>	0,794
95	2RJP	<u>886</u>	3,161
96	2RJQ	<u>BAT</u>	1,680
97	4OGT	<u>2U6</u>	2,014
98	4DIJ	<u>BLF</u>	0,827
99	2XBU	<u>5GP</u>	2,339
100	2XF0	<u>4UB</u>	1,483

ANNEXE 02

Fichier PDB 1M17

```
HEADER      TRANSFERASE                               17-JUN-02   1M17
TITLE       EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR TYROSINE KINASE DOMAIN
TITLE       2 WITH 4-ANILINOQUINAZOLINE INHIBITOR ERLOTINIB
COMPND      MOL_ID: 1;
COMPND      2 MOLECULE: EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR;
COMPND      3 CHAIN: A;
COMPND      4 FRAGMENT: TYROSINE KINASE DOMAIN (RESIDUES 671-998);
COMPND      5 SYNONYM: RECEPTOR PROTEIN-TYROSINE KINASE ERBB-1;
COMPND      6 EC: 2.7.1.112;
COMPND      7 ENGINEERED: YES
SOURCE      MOL_ID: 1;
SOURCE      2 ORGANISM_SCIENTIFIC: HOMO SAPIENS;
SOURCE      3 ORGANISM_COMMON: HUMAN;
SOURCE      4 ORGANISM_TAXID: 9606;
SOURCE      5 GENE: EGFR;
SOURCE      6 EXPRESSION_SYSTEM: SPODOPTERA FRUGIPERDA;
SOURCE      7 EXPRESSION_SYSTEM_COMMON: FALL ARMYWORM;
SOURCE      8 EXPRESSION_SYSTEM_TAXID: 7108;
SOURCE      9 EXPRESSION_SYSTEM_STRAIN: AUTOGRAPHICA
SOURCE     10 CALIFORNICA/T.NICOPLUSIA;
SOURCE     11 EXPRESSION_SYSTEM_CELL_LINE: SF9;
SOURCE     12 EXPRESSION_SYSTEM_VECTOR_TYPE: PLASMID;
SOURCE     13 EXPRESSION_SYSTEM_PLASMID: PVL1392
KEYWDS      TRANSFERASE, TYROSINE KINASE DOMAIN
EXPDTA      X-RAY DIFFRACTION
AUTHOR      J.STAMOS,M.X.SLIWKOWSKI,C.EIGENBROT
REVDAT      3   24-FEB-09 1M17   1   VERSN
REVDAT      2   25-FEB-03 1M17   1   JRNL
REVDAT      1   04-SEP-02 1M17   0
JRNL        AUTH   J.STAMOS,M.X.SLIWKOWSKI,C.EIGENBROT
JRNL        TITL   STRUCTURE OF THE EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR
JRNL        TITL 2 KINASE DOMAIN ALONE AND IN COMPLEX WITH A
JRNL        TITL 3 4-ANILINOQUINAZOLINE INHIBITOR.
JRNL        REF    J.BIOL.CHEM.                               V. 277 46265 2002
JRNL        REFN                               ISSN 0021-9258
JRNL        PMID   12196540
JRNL        DOI    10.1074/JBC.M207135200
REMARK      1
REMARK      2
REMARK      2 RESOLUTION.      2.60 ANGSTROMS.
REMARK      3
REMARK      3 REFINEMENT.
REMARK      3   PROGRAM      : X-PLOR 98.1
REMARK      3   AUTHORS      : BRUNGER
REMARK      3
REMARK      3 DATA USED IN REFINEMENT.
REMARK      3 RESOLUTION RANGE HIGH (ANGSTROMS) : 2.60
REMARK      3 RESOLUTION RANGE LOW  (ANGSTROMS) : 30.00
REMARK      3 DATA CUTOFF              (SIGMA(F)) : 0.200
REMARK      3 DATA CUTOFF HIGH        (ABS(F)) : 1000000.000
REMARK      3 DATA CUTOFF LOW        (ABS(F)) : 0.0010
REMARK      3 COMPLETENESS (WORKING+TEST) (%) : 99.8
REMARK      3 NUMBER OF REFLECTIONS           : 16628
REMARK      3
```

REMARK 3 FIT TO DATA USED IN REFINEMENT.
REMARK 3 CROSS-VALIDATION METHOD : THROUGHOUT
REMARK 3 FREE R VALUE TEST SET SELECTION : RANDOM
REMARK 3 R VALUE (WORKING SET) : 0.251

REMARK 3 FREE R VALUE : 0.295
REMARK 3 FREE R VALUE TEST SET SIZE (%) : 4.100
REMARK 3 FREE R VALUE TEST SET COUNT : 689
REMARK 3 ESTIMATED ERROR OF FREE R VALUE : 0.011
REMARK 3

REMARK 3 FIT IN THE HIGHEST RESOLUTION BIN.
REMARK 3 TOTAL NUMBER OF BINS USED : 10
REMARK 3 BIN RESOLUTION RANGE HIGH (A) : 2.60
REMARK 3 BIN RESOLUTION RANGE LOW (A) : 2.69
REMARK 3 BIN COMPLETENESS (WORKING+TEST) (%) : 97.80
REMARK 3 REFLECTIONS IN BIN (WORKING SET) : 1560
REMARK 3 BIN R VALUE (WORKING SET) : 0.5850
REMARK 3 BIN FREE R VALUE : 0.5770
REMARK 3 BIN FREE R VALUE TEST SET SIZE (%) : 3.30
REMARK 3 BIN FREE R VALUE TEST SET COUNT : 53
REMARK 3 ESTIMATED ERROR OF BIN FREE R VALUE : 0.059
REMARK 3

REMARK 3 NUMBER OF NON-HYDROGEN ATOMS USED IN REFINEMENT.
REMARK 3 PROTEIN ATOMS : 2511
REMARK 3 NUCLEIC ACID ATOMS : 0
REMARK 3 HETEROGEN ATOMS : 29
REMARK 3 SOLVENT ATOMS : 20
REMARK 3

REMARK 3 B VALUES.
REMARK 3 FROM WILSON PLOT (A**2) : 88.50
REMARK 3 MEAN B VALUE (OVERALL, A**2) : 70.40
REMARK 3 OVERALL ANISOTROPIC B VALUE.
REMARK 3 B11 (A**2) : 9.70000
REMARK 3 B22 (A**2) : 9.70000
REMARK 3 B33 (A**2) : 9.70000
REMARK 3 B12 (A**2) : 0.00000
REMARK 3 B13 (A**2) : 0.00000
REMARK 3 B23 (A**2) : 0.00000
REMARK 3

REMARK 3 ESTIMATED COORDINATE ERROR.
REMARK 3 ESD FROM LUZZATI PLOT (A) : 0.36
REMARK 3 ESD FROM SIGMAA (A) : 0.33
REMARK 3 LOW RESOLUTION CUTOFF (A) : 5.00
REMARK 3

REMARK 3 CROSS-VALIDATED ESTIMATED COORDINATE ERROR.
REMARK 3 ESD FROM C-V LUZZATI PLOT (A) : 0.41
REMARK 3 ESD FROM C-V SIGMAA (A) : 0.41
REMARK 3

REMARK 3 RMS DEVIATIONS FROM IDEAL VALUES.
REMARK 3 BOND LENGTHS (A) : 0.011
REMARK 3 BOND ANGLES (DEGREES) : 1.50
REMARK 3 DIHEDRAL ANGLES (DEGREES) : 23.30
REMARK 3 IMPROPER ANGLES (DEGREES) : 1.81
REMARK 3

REMARK 3 ISOTROPIC THERMAL MODEL : RESTRAINED
REMARK 3

REMARK 3 ISOTROPIC THERMAL FACTOR RESTRAINTS. RMS SIGMA
REMARK 3 MAIN-CHAIN BOND (A**2) : 4.850 ; 2.000
REMARK 3 MAIN-CHAIN ANGLE (A**2) : 7.220 ; 3.000

```
REMARK 3 SIDE-CHAIN BOND (A**2) : 10.250; 4.000
REMARK 3 SIDE-CHAIN ANGLE (A**2) : 13.670; 6.000
REMARK 3
REMARK 3 NCS MODEL : NULL

REMARK 3
REMARK 3 NCS RESTRAINTS. RMS SIGMA/WEIGHT
REMARK 3 GROUP 1 POSITIONAL (A) : NULL ; NULL
REMARK 3 GROUP 1 B-FACTOR (A**2) : NULL ; NULL
REMARK 3
REMARK 3 PARAMETER FILE 1 : MSI_XPLOR_PARHCSDX.PRO
REMARK 3 PARAMETER FILE 2 : TAR.PAR
REMARK 3 PARAMETER FILE 3 : PARWAT.PRO
REMARK 3 PARAMETER FILE 4 : NULL
REMARK 3 TOPOLOGY FILE 1 : MSI_XPLOR_TOPHCSDX.PRO
REMARK 3 TOPOLOGY FILE 2 : TAR.TOP
REMARK 3 TOPOLOGY FILE 3 : TOPWAT.PRO
REMARK 3 TOPOLOGY FILE 4 : NULL
REMARK 3
REMARK 3 OTHER REFINEMENT REMARKS: BULK SOLVENT MODEL USED
REMARK 4
REMARK 4 1M17 COMPLIES WITH FORMAT V. 3.15, 01-DEC-08
REMARK 100
REMARK 100 THIS ENTRY HAS BEEN PROCESSED BY RCSB ON 01-JUL-02.
REMARK 100 THE RCSB ID CODE IS RCSB016470.
REMARK 200
REMARK 200 EXPERIMENTAL DETAILS
REMARK 200 EXPERIMENT TYPE : X-RAY DIFFRACTION
REMARK 200 DATE OF DATA COLLECTION : 18-NOV-01
REMARK 200 TEMPERATURE (KELVIN) : 100
REMARK 200 PH : 7.0
REMARK 200 NUMBER OF CRYSTALS USED : 1
REMARK 200
REMARK 200 SYNCHROTRON (Y/N) : Y
REMARK 200 RADIATION SOURCE : ALS
REMARK 200 BEAMLINE : 5.0.1
REMARK 200 X-RAY GENERATOR MODEL : NULL
REMARK 200 MONOCHROMATIC OR LAUE (M/L) : M
REMARK 200 WAVELENGTH OR RANGE (A) : 1.00
REMARK 200 MONOCHROMATOR : CURVED CRYSTAL
MONOCHROMATOR
REMARK 200 OPTICS : NULL
REMARK 200
REMARK 200 DETECTOR TYPE : CCD
REMARK 200 DETECTOR MANUFACTURER : ADSC QUANTUM 4
REMARK 200 INTENSITY-INTEGRATION SOFTWARE : DENZO
REMARK 200 DATA SCALING SOFTWARE : CCP4 (TRUNCATE)
REMARK 200
REMARK 200 NUMBER OF UNIQUE REFLECTIONS : 16628
REMARK 200 RESOLUTION RANGE HIGH (A) : 2.600
REMARK 200 RESOLUTION RANGE LOW (A) : 30.000
REMARK 200 REJECTION CRITERIA (SIGMA(I)) : -3.000
REMARK 200
REMARK 200 OVERALL.
REMARK 200 COMPLETENESS FOR RANGE (%) : 100.0
REMARK 200 DATA REDUNDANCY : 11.000
REMARK 200 R MERGE (I) : 0.09300
REMARK 200 R SYM (I) : 0.09300
REMARK 200 <I/SIGMA(I)> FOR THE DATA SET : 27.0000
```

REMARK 200
REMARK 200 IN THE HIGHEST RESOLUTION SHELL.
REMARK 200 HIGHEST RESOLUTION SHELL, RANGE HIGH (A) : 2.60
REMARK 200 HIGHEST RESOLUTION SHELL, RANGE LOW (A) : 2.69
REMARK 200 COMPLETENESS FOR SHELL (%) : 100.0
SCALE2 0.000000 0.006766 0.000000 0.000000
SCALE3 0.000000 0.000000 0.006766 0.000000
ATOM 1 N GLY A 672 55.000 8.448 68.519 1.00101.99
N
ATOM 2 CA GLY A 672 54.168 8.340 69.707 1.00104.94
C
ATOM 3 C GLY A 672 52.692 8.194 69.380 1.00105.46
C
ATOM 4 O GLY A 672 51.877 9.045 69.750 1.00108.67
O
ATOM 5 N GLU A 673 52.359 7.101 68.691 1.00102.41
N
ATOM 6 CA GLU A 673 50.994 6.785 68.274 1.00 89.17
C
ATOM 7 C GLU A 673 50.624 5.325 68.585 1.00 81.77
C
ATOM 8 O GLU A 673 51.438 4.411 68.405 1.00 81.88
O
ATOM 9 CB GLU A 673 50.850 7.050 66.777 1.00 96.53
C
ATOM 10 CG GLU A 673 50.252 8.399 66.438 1.00 99.19
C
ATOM 11 CD GLU A 673 48.788 8.486 66.827 1.00115.45
C
ATOM 12 OE1 GLU A 673 48.062 7.477 66.681 1.00116.71
O
ATOM 13 OE2 GLU A 673 48.356 9.561 67.286 1.00113.58
O
ATOM 14 N ALA A 674 49.387 5.109 69.023 1.00 67.27
N
ATOM 15 CA ALA A 674 48.912 3.768 69.370 1.00 63.11
C
ATOM 16 C ALA A 674 48.702 2.826 68.174 1.00 58.54
C
ATOM 17 O ALA A 674 48.064 3.183 67.186 1.00 62.02
O
ATOM 18 CB ALA A 674 47.616 3.866 70.189 1.00 47.04
C
ATOM 19 N PRO A 675 49.260 1.612 68.240 1.00 55.66
N
ATOM 20 CA PRO A 675 49.087 0.665 67.134 1.00 52.95
C
ATOM 21 C PRO A 675 47.629 0.261 66.997 1.00 48.19
C
ATOM 22 O PRO A 675 46.975 -0.018 67.990 1.00 52.74
O
ATOM 23 CB PRO A 675 49.957 -0.520 67.559 1.00 47.27
C
ATOM 24 CG PRO A 675 49.985 -0.423 69.030 1.00 45.81
C
ATOM 25 CD PRO A 675 50.160 1.054 69.259 1.00 50.66
C

ATOM N	26	N	ASN	A	676	47.124	0.267	65.767	1.00	44.01
ATOM C	27	CA	ASN	A	676	45.735	-0.094	65.484	1.00	40.28
ATOM C	28	C	ASN	A	676	45.670	-1.611	65.311	1.00	48.80
ATOM O	29	O	ASN	A	676	45.949	-2.152	64.242	1.00	55.33
ATOM C	30	CB	ASN	A	676	45.253	0.656	64.234	1.00	20.42
ATOM C	31	CG	ASN	A	676	43.833	0.305	63.840	1.00	38.31
ATOM O	32	OD1	ASN	A	676	43.184	-0.547	64.462	1.00	38.69
ATOM N	33	ND2	ASN	A	676	43.352	0.935	62.761	1.00	34.99
ATOM N	34	N	GLN	A	677	45.279	-2.295	66.375	1.00	48.40
ATOM C	35	CA	GLN	A	677	45.231	-3.744	66.357	1.00	40.03
ATOM C	36	C	GLN	A	677	43.926	-4.343	65.921	1.00	45.90
ATOM O	37	O	GLN	A	677	43.625	-5.501	66.240	1.00	49.60
ATOM C	38	CB	GLN	A	677	45.616	-4.279	67.715	1.00	29.98
ATOM C	39	CG	GLN	A	677	47.009	-3.846	68.116	1.00	42.03
ATOM C	40	CD	GLN	A	677	47.436	-4.467	69.415	1.00	62.22
ATOM O	41	OE1	GLN	A	677	47.647	-5.682	69.495	1.00	70.94
ATOM N	42	NE2	GLN	A	677	47.561	-3.643	70.450	1.00	59.09
ATOM N	43	N	ALA	A	678	43.161	-3.570	65.163	1.00	34.42
ATOM C	44	CA	ALA	A	678	41.893	-4.066	64.686	1.00	35.12
ATOM C	45	C	ALA	A	678	42.111	-5.288	63.790	1.00	44.91
ATOM O	46	O	ALA	A	678	43.117	-5.391	63.081	1.00	41.52
ATOM C	47	CB	ALA	A	678	41.180	-2.978	63.914	1.00	32.34
ATOM N	48	N	LEU	A	679	41.136	-6.189	63.819	1.00	48.66
ATOM C	49	CA	LEU	A	679	41.137	-7.401	63.023	1.00	45.01
ATOM C	50	C	LEU	A	679	40.349	-7.257	61.728	1.00	48.23
ATOM O	51	O	LEU	A	679	39.169	-6.941	61.768	1.00	56.09
ATOM C	52	CB	LEU	A	679	40.525	-8.546	63.825	1.00	44.12
ATOM C	53	CG	LEU	A	679	41.521	-9.444	64.556	1.00	51.90
ATOM C	54	CD1	LEU	A	679	42.537	-8.601	65.285	1.00	58.50

ANNEXE 3

Scores des similaires

Ligand	Score d'affinité(M⁻¹)
1	1,81
2	2,24
3	2,22
4	1,33
5	1,93
6	0,61
7	1,74
8	2,22
9	1,86
10	3,28
11	2,96
12	2,45
13	3,19
14	2,73
15	1,69
16	0,00
17	2,49
18	2,78
19	2,91
20	2,39
21	2,54
22	2,51
23	2,76
24	2,72
25	2,26
26	2,34

27	2,24
28	3,55
29	4,14
30	3,82
31	1,83
32	3,46
33	1,42
34	1,99
35	0,84
36	0,96
37	2,15
38	2,88
39	2,37
40	0,94
41	1,53
42	2,23
43	0,16
44	3,18
45	2,75
46	1,13
47	4,16
48	2,99
49	3,16
50	2,04
51	1,49
52	1,38
53	3,64
54	4,17
55	2,14

56	2,17
57	2,36
58	3,04
59	2,06
60	4,23
61	2,38
62	1,61
63	2,57
64	-0,50
65	2,00
66	3,43
67	-3,04
68	- 0,44
69	-3,54
70	- 0,05
71	- 0,68
72	2,45
73	0,60
74	0,14
75	3,27
76	2,39
77	3,50
78	3,01
79	1,16
80	1,86
81	3,63
82	1,62
83	2,14
84	2,64

85	2,65
86	2,67
87	2,63
88	2,15
89	1,13
90	1,79
91	2,52
92	2,03
93	2,16
94	2,22
95	1,01
96	2,35
97	3,87
98	2,68
99	3,19
100	1,51
101	2,23
102	-4,09
103	2,07
104	1,41
105	1,05
106	2,78
107	1,31
108	1,37
109	2,47
110	3,59
111	3,52
112	3,40
113	2,59

114	3,84
115	2,91
116	4,69
117	2,84
118	3,43
119	3,14
120	2,00
121	0,83
122	3,23
123	3,31
124	2,06
125	1,60
126	2,59
127	1,34
128	2,41
129	1,96
130	1,46
131	2,15
132	1,67
133	1,75
134	1,88
135	0,87
136	1,90
137	1,60
138	2,81
139	1,45
140	0,60
141	1,42
142	1,96

143	-0,28
144	2,60
145	1,46
146	2,09
147	1,81
148	2,52
149	1,05
150	1,91
151	1,71
152	2,03
153	1,37
154	2,16
155	2,88
156	2,39
157	3,65
158	2,46
159	1,83
160	1,48
161	1,54
162	1,93
163	2,35
164	1,53
165	2,01
166	1,32
167	1,89
168	1,27
169	2,16
170	1,61
171	0,81

172	3,95
173	3,55
174	4,76
175	5,05
176	3,59
177	2,89
178	3,38
179	2,83
180	2,45
181	3,66
182	3,64
183	1,72
184	1,45
185	2,44
186	0,59
187	1,07
188	1,92
189	1,62
190	1,44
191	2,38
192	3,05
193	1,93
194	4,01
195	0,47
196	2,38
197	2,28
198	2,32
199	2,17
200	2,45

201	2,44
202	2,94
203	0,82
204	2,50
205	2,96
206	1,79
207	0,52
208	2,97
209	1,11
210	1,85
211	2,47
212	3,41
213	2,18
214	2,17
215	0,90
216	3,62
217	3,66
218	3,20
219	2,98
220	2,08
221	3,51
222	3,31
223	1,36
224	1,94
225	3,38
226	2,36
227	3,88
228	3,76
229	2,66

230	4,48
231	2,83
232	3,19
233	2,24
234	1,00
235	2,89
236	4,12
237	2,34
238	1,88
239	1,73
240	2,71
241	1,22
242	2,33
243	2,73
244	2,09
245	2,54
246	1,64
247	1,70
248	2,23
249	1,89
250	4,46
251	2,14
252	3,05
253	0,64
254	3,00
255	4,08
256	3,84
257	1,74
258	2,44

258	3,69
260	3,37
261	3,92
262	2,67
263	2,21
264	3,69
265	2,77
266	1,85
267	0,98
268	4,09
269	3,14
270	1,73
271	2,52
272	2,55
273	1,15
274	3,73
275	0,80
276	4,01
277	2,16
278	2,88
279	3,20
280	1,14
281	1,73
282	0,73
283	1,75
284	0,83
285	0,28
286	1,98
287	0,77

288	3,39
289	1,71
290	1,58
291	1,77
292	3,13
293	1,14
294	3,32
295	3,20
296	2,61
297	0,31
298	2,96
299	1,50
300	3,22

Annexe 04

Résultats de l'affinité du gefitinib et les 13 composés contient les meilleurs score d'affinité obtenu par le programme Surflex.

1-Gefitinib

```
Polishing: .....
Times (total 21): search 1 align1 5 merge+chain 14 polish 1
Nconfs (final 83): 3 34 2634 2784
[ret_conf -0.84] [ret_conf -1.95] [ret_conf -1.47] [ret_conf -0.83] [ret_conf -0
.16] [ret_conf -0.34] [ret_conf -1.66] [ret_conf -1.26] [ret_conf -1.04] [ret_co
nf -2.80] [ret_conf 0.21] [ret_conf -1.02] [ret_conf -1.24] [ret_conf -2.61] [re
t_conf -1.54] [ret_conf -1.54] [ret_conf -0.51] [ret_conf -2.26] [ret_conf 0.90]
[ret_conf -0.46] [ret_conf -1.30] [ret_conf -2.33] [ret_conf -0.97] [ret_conf 0
.69] [ret_conf 0.83] [ret_conf -1.31] [ret_conf -0.85] [ret_conf -2.09] [ret_con
f 0.39] [ret_conf -0.99] [ret_conf 0.98] [ret_conf 1.29] [ret_conf -1.43] [ret_c
onf -0.59] [ret_conf -2.43] [ret_conf -2.15] [ret_conf -0.44] [ret_conf -1.18] [
ret_conf -0.50] [ret_conf 0.19] [ret_conf 0.14] [ret_conf 0.11] [ret_conf -0.96]
[ret_conf -2.29] [ret_conf -1.76] [ret_conf -1.53] [ret_conf 0.17] [ret_conf -0
.23] [ret_conf -0.38] [ret_conf 2.00] final-0: 2.24 (crash -1.25 (self -0.75))
final-1: 2.00 (crash -1.14 (self -0.54))
final-2: 1.77 (crash -1.22 (self -0.67))
final-3: 1.58 (crash -1.64 (self -0.61))
final-4: 1.56 (crash -0.91 (self -0.37))
final-5: 1.31 (crash -1.02 (self -0.54))
final-6: 1.09 (crash -0.92 (self -0.43))
final-7: 1.02 (crash -1.09 (self -0.50))
final-8: 0.97 (crash -0.83 (self -0.35))
final-9: 0.70 (crash -1.46 (self -0.80))
```

2- Composé 29

```
Polishing: .....
Times (total 22): search 1 align1 6 merge+chain 14 polish 1
Nconfs (final 83): 3 34 2634 2784
[ret_conf 1.83] [ret_conf 3.59] [ret_conf 2.31] [ret_conf 2.70] [ret_conf 1.77]
[ret_conf 2.37] [ret_conf 1.29] [ret_conf 1.98] [ret_conf 2.46] [ret_conf 3.66]
[ret_conf 2.15] [ret_conf 2.07] [ret_conf 1.37] [ret_conf 1.99] [ret_conf 3.39]
[ret_conf 1.92] [ret_conf 2.07] [ret_conf 2.21] [ret_conf 2.32] [ret_conf 1.86]
[ret_conf 2.98] [ret_conf 1.30] [ret_conf 1.43] [ret_conf 2.98] [ret_conf 2.52]
[ret_conf 2.48] [ret_conf 2.00] [ret_conf 1.86] [ret_conf 2.98] [ret_conf 2.12]
[ret_conf 4.01] [ret_conf 4.01] [ret_conf 1.92] [ret_conf 1.78] [ret_conf 2.29]
[ret_conf 1.15] [ret_conf 3.93] [ret_conf 1.75] [ret_conf 1.55] [ret_conf 2.60]
[ret_conf 2.64] [ret_conf 1.70] [ret_conf 3.05] [ret_conf 2.49] [ret_conf 0.82]
[ret_conf 1.06] [ret_conf 1.68] [ret_conf 1.91] [ret_conf 1.79] [ret_conf 2.47]
final-0: 4.14 (crash -0.61 (self -0.12))
final-1: 4.05 (crash -1.44 (self -1.05))
final-2: 4.04 (crash -1.38 (self -1.00))
final-3: 4.02 (crash -1.19 (self -0.71))
final-4: 4.02 (crash -1.19 (self -0.71))
final-5: 4.02 (crash -1.38 (self -1.03))
final-6: 4.00 (crash -1.44 (self -1.05))
final-7: 3.97 (crash -1.30 (self -0.86))
final-8: 3.95 (crash -1.35 (self -0.93))
final-9: 3.95 (crash -1.39 (self -1.01))
C:\Users\nouri\Desktop>29
```

3-Composé 47

```

Polishing: .....
Times (total 15): search 1 align1 5 merge+chain 8 polish 1
Nconfs (final 83): 3 34 2634 2784
[ret_conf 0.15] [ret_conf 0.97] [ret_conf 1.38] [ret_conf -0.25] [ret_conf 2.43]
 [ret_conf 1.58] [ret_conf 1.76] [ret_conf 2.21] [ret_conf 0.18] [ret_conf 1.00]
 [ret_conf 0.72] [ret_conf 1.19] [ret_conf 0.46] [ret_conf 1.54] [ret_conf 1.99]
 [ret_conf 1.50] [ret_conf 0.44] [ret_conf 1.22] [ret_conf 1.80] [ret_conf 3.12]
 [ret_conf 1.33] [ret_conf 2.17] [ret_conf 1.72] [ret_conf 1.65] [ret_conf 0.11]
 [ret_conf 0.54] [ret_conf 0.75] [ret_conf -0.03] [ret_conf 0.83] [ret_conf 2.43]
] [ret_conf 1.00] [ret_conf 0.91] [ret_conf 1.06] [ret_conf 1.24] [ret_conf 0.79]
] [ret_conf -0.10] [ret_conf 0.51] [ret_conf 3.77] [ret_conf -0.48] [ret_conf -0
.10] [ret_conf 0.02] [ret_conf 1.56] [ret_conf 1.33] [ret_conf 1.20] [ret_conf 1
.33] [ret_conf 0.48] [ret_conf 1.23] [ret_conf -0.04] [ret_conf 0.97] [ret_conf
1.20] final-0: 4.16 (crash -0.44 (self -0.19))
final-1: 4.06 (crash -0.42 (self -0.15))
final-2: 2.81 (crash -1.28 (self -0.94))
final-3: 2.54 (crash -0.61 (self -0.19))
final-4: 2.30 (crash -0.82 (self -0.37))
final-5: 2.30 (crash -1.08 (self -0.29))
final-6: 2.29 (crash -0.63 (self -0.32))
final-7: 2.26 (crash -1.10 (self -0.37))
final-8: 2.23 (crash -0.67 (self -0.44))
final-9: 2.17 (crash -0.68 (self -0.17))
C:\Users\nouri\Desktop\47>

```

4-Composé 54

```

Polishing: .....
Times (total 18): search 0 align1 6 merge+chain 11 polish 1
Nconfs (final 83): 3 34 2634 2784
[ret_conf 1.19] [ret_conf 1.16] [ret_conf 2.31] [ret_conf 1.89] [ret_conf -0.87]
 [ret_conf -0.29] [ret_conf 1.38] [ret_conf 2.01] [ret_conf 0.17] [ret_conf 0.10]
] [ret_conf -0.99] [ret_conf 2.30] [ret_conf -0.38] [ret_conf -0.33] [ret_conf 1
.92] [ret_conf -0.80] [ret_conf 2.94] [ret_conf -0.70] [ret_conf -0.55] [ret_con
f 0.88] [ret_conf 0.44] [ret_conf 2.13] [ret_conf -0.86] [ret_conf 1.04] [ret_co
nf -0.50] [ret_conf 1.05] [ret_conf 0.23] [ret_conf 2.08] [ret_conf 1.06] [ret_c
onf 2.26] [ret_conf 0.50] [ret_conf -0.63] [ret_conf 0.04] [ret_conf -1.00] [ret
_conf 1.62] [ret_conf 0.72] [ret_conf 0.68] [ret_conf 0.18] [ret_conf 0.40] [ret
_conf 1.03] [ret_conf 3.20] [ret_conf 0.07] [ret_conf 1.31] [ret_conf -0.42] [re
t_conf 1.56] [ret_conf -0.22] [ret_conf 0.49] [ret_conf 0.65] [ret_conf 2.51] [r
et_conf -0.03] final-0: 4.17 (crash -1.89 (self -1.25))
final-1: 4.13 (crash -2.48 (self -2.13))
final-2: 3.49 (crash -0.95 (self -0.55))
final-3: 3.39 (crash -1.15 (self -0.73))
final-4: 2.94 (crash -1.43 (self -0.78))
final-5: 2.88 (crash -1.07 (self -0.45))
final-6: 2.68 (crash -0.85 (self -0.36))
final-7: 2.67 (crash -1.31 (self -0.43))
final-8: 2.66 (crash -1.48 (self -0.40))
final-9: 2.57 (crash -1.08 (self -0.42))
C:\Users\nouri\Desktop\54>

```

5-Composé60

```

Polishing: .....
Times (total 13): search 0 align1 5 merge+chain 7 polish 1
Nconfs (final 82): 3 33 2613 2583
[ret_conf 1.29] [ret_conf 0.65] [ret_conf 1.43] [ret_conf 4.23] [ret_conf 1.19]
[ret_conf 0.15] [ret_conf 1.19] [ret_conf 2.44] [ret_conf 1.06] [ret_conf 1.12]
[ret_conf 0.55] [ret_conf 3.44] [ret_conf 2.27] [ret_conf 0.02] [ret_conf 1.27]
[ret_conf 0.89] [ret_conf 2.36] [ret_conf 2.33] [ret_conf 2.94] [ret_conf 0.88]
[ret_conf 1.86] [ret_conf 2.81] [ret_conf 0.35] [ret_conf 2.48] [ret_conf 2.32]
[ret_conf 0.71] [ret_conf 0.92] [ret_conf 1.55] [ret_conf 0.83] [ret_conf 1.95]
[ret_conf 2.37] [ret_conf 1.91] [ret_conf 2.60] [ret_conf 0.47] [ret_conf 1.01]
[ret_conf 0.92] [ret_conf 0.66] [ret_conf 1.00] [ret_conf 1.53] [ret_conf 1.00]
[ret_conf 1.57] [ret_conf 0.79] [ret_conf 0.61] [ret_conf 0.86] [ret_conf 0.94]
[ret_conf 1.64] [ret_conf 0.86] [ret_conf 1.17] [ret_conf 1.32] [ret_conf 1.00]
final-0: 4.23 (crash -0.69 (self -0.38))
final-1: 3.84 (crash -0.61 (self -0.23))
final-2: 3.45 (crash -1.38 (self -0.39))
final-3: 3.36 (crash -0.86 (self -0.64))
final-4: 3.25 (crash -0.74 (self -0.38))
final-5: 3.12 (crash -1.95 (self -1.23))
final-6: 2.98 (crash -0.48 (self -0.21))
final-7: 2.60 (crash -0.75 (self -0.18))
final-8: 2.49 (crash -0.79 (self -0.43))
final-9: 2.46 (crash -0.62 (self -0.34))
C:\Users\nouri\Desktop\60>

```

6-Composé 116

```

Polishing: .....
Times (total 42): search 0 align1 9 merge+chain 32 polish 1
Nconfs (final 115): 3 66 3306 3016
[ret_conf -0.33] [ret_conf 1.94] [ret_conf -1.43] [ret_conf 1.37] [ret_conf -0.9
8] [ret_conf 1.30] [ret_conf 1.27] [ret_conf -0.51] [ret_conf -1.72] [ret_conf 0
.41] [ret_conf -0.67] [ret_conf -1.61] [ret_conf 1.24] [ret_conf -1.61] [ret_con
f -0.86] [ret_conf -1.48] [ret_conf -1.54] [ret_conf 1.66] [ret_conf -0.86] [ret
_conf 1.54] [ret_conf -0.66] [ret_conf -1.80] [ret_conf -1.09] [ret_conf -1.95]
[ret_conf -0.33] [ret_conf 0.03] [ret_conf -0.98] [ret_conf 0.43] [ret_conf -1.4
8] [ret_conf 1.76] [ret_conf -0.38] [ret_conf 2.25] [ret_conf -1.43] [ret_conf 2
.18] [ret_conf -0.67] [ret_conf 1.12] [ret_conf 2.18] [ret_conf 1.59] [ret_conf
1.15] [ret_conf 0.29] [ret_conf 1.46] [ret_conf -1.85] [ret_conf 0.02] [ret_conf
2.80] [ret_conf 2.52] [ret_conf 2.93] [ret_conf 2.92] [ret_conf 2.70] [ret_conf
0.51] [ret_conf 2.69] final-0: 4.69 (crash -1.45 (self -1.11))
final-1: 4.59 (crash -1.51 (self -1.20))
final-2: 4.41 (crash -1.56 (self -1.17))
final-3: 4.40 (crash -1.53 (self -1.21))
final-4: 4.37 (crash -1.27 (self -0.90))
final-5: 4.36 (crash -1.50 (self -1.25))
final-6: 4.35 (crash -1.53 (self -1.25))
final-7: 4.28 (crash -1.53 (self -1.11))
final-8: 4.26 (crash -1.63 (self -1.22))
final-9: 4.12 (crash -1.53 (self -0.91))
C:\Users\nouri\Desktop\116>

```

7-Composé 174

```

Polishing: .....
Times (total 15): search 1 align1 4 merge+chain 9 polish 1
Nconfs (final 80): 3 31 2571 2781
[ret_conf 1.95] [ret_conf 1.40] [ret_conf 1.29] [ret_conf 0.85] [ret_conf 2.02]
[ret_conf 1.95] [ret_conf 0.97] [ret_conf 0.85] [ret_conf 1.15] [ret_conf 2.29]
[ret_conf 2.44] [ret_conf 1.00] [ret_conf 1.64] [ret_conf 1.42] [ret_conf 1.81]
[ret_conf 1.17] [ret_conf 1.06] [ret_conf 1.80] [ret_conf 2.40] [ret_conf 0.65]
[ret_conf 1.10] [ret_conf 1.69] [ret_conf 2.12] [ret_conf 1.87] [ret_conf 1.26]
[ret_conf 2.61] [ret_conf 0.58] [ret_conf 2.83] [ret_conf 2.40] [ret_conf 1.33]
[ret_conf 1.27] [ret_conf 2.39] [ret_conf 2.16] [ret_conf 0.63] [ret_conf 3.50]
[ret_conf 1.96] [ret_conf 1.46] [ret_conf 1.40] [ret_conf 3.82] [ret_conf 1.41]
[ret_conf 0.75] [ret_conf 1.14] [ret_conf 0.53] [ret_conf 2.22] [ret_conf 2.28]
[ret_conf 0.61] [ret_conf 1.02] [ret_conf 2.45] [ret_conf 2.18] [ret_conf 0.77]
final-0: 4.76 <crash -0.75 <self -0.33>>
final-1: 4.08 <crash -0.70 <self -0.47>>
final-2: 3.51 <crash -0.96 <self -0.69>>
final-3: 3.04 <crash -1.14 <self -0.66>>
final-4: 3.02 <crash -1.32 <self -0.93>>
final-5: 2.90 <crash -0.72 <self -0.49>>
final-6: 2.87 <crash -0.93 <self -0.47>>
final-7: 2.87 <crash -0.87 <self -0.68>>
final-8: 2.81 <crash -1.53 <self -1.13>>
final-9: 2.77 <crash -1.06 <self -0.57>>
C:\Users\nouri\Desktop\174>

```

8-Composé 175

```

Polishing: .....
Times (total 40): search 1 align1 7 merge+chain 30 polish 2
Nconfs (final 104): 3 55 3075 3005
[ret_conf 2.12] [ret_conf 0.12] [ret_conf -1.11] [ret_conf -0.52] [ret_conf -1.5
8] [ret_conf -0.49] [ret_conf 2.86] [ret_conf 0.49] [ret_conf 2.08] [ret_conf 0.
62] [ret_conf 2.80] [ret_conf 0.49] [ret_conf 0.47] [ret_conf 0.18] [ret_conf -2
.08] [ret_conf 2.27] [ret_conf 0.29] [ret_conf -2.06] [ret_conf -0.28] [ret_conf
-0.14] [ret_conf -0.00] [ret_conf -1.60] [ret_conf 0.58] [ret_conf -1.35] [ret_
conf -1.17] [ret_conf -1.01] [ret_conf 0.84] [ret_conf -2.03] [ret_conf 1.12] [r
et_conf 0.41] [ret_conf 0.86] [ret_conf 2.26] [ret_conf 0.03] [ret_conf 0.78] [r
et_conf -0.63] [ret_conf -1.46] [ret_conf 0.54] [ret_conf 3.47] [ret_conf 0.97]
[ret_conf -0.34] [ret_conf 1.77] [ret_conf -0.42] [ret_conf -1.79] [ret_conf 0.3
4] [ret_conf 1.91] [ret_conf -0.57] [ret_conf 0.19] [ret_conf -1.81] [ret_conf 0
.12] [ret_conf 0.72] final-0: 5.05 <crash -1.68 <self -1.35>>
final-1: 4.06 <crash -1.57 <self -1.04>>
final-2: 3.90 <crash -1.85 <self -1.45>>
final-3: 3.33 <crash -2.15 <self -1.35>>
final-4: 3.26 <crash -2.64 <self -1.80>>
final-5: 3.25 <crash -2.76 <self -1.92>>
final-6: 3.14 <crash -1.87 <self -1.38>>
final-7: 3.03 <crash -2.75 <self -1.66>>
final-8: 3.02 <crash -2.76 <self -1.68>>
final-9: 2.39 <crash -2.44 <self -1.85>>
C:\Users\nouri\Desktop\175>

```

9- Composé 194

```

Polishing: .....
Times (total 24): search 0 align1 7 merge+chain 16 polish 1
Nconfs (final 91): 3 42 2802 2792
[ret_conf 0.31] [ret_conf -1.21] [ret_conf -0.98] [ret_conf -2.03] [ret_conf -1.
42] [ret_conf -0.90] [ret_conf 0.07] [ret_conf 0.88] [ret_conf 2.73] [ret_conf 2
.75] [ret_conf 1.42] [ret_conf -1.12] [ret_conf -1.38] [ret_conf 0.13] [ret_conf
0.68] [ret_conf -0.74] [ret_conf 3.90] [ret_conf -0.41] [ret_conf 2.59] [ret_co
nf -1.18] [ret_conf 0.63] [ret_conf -2.48] [ret_conf 0.46] [ret_conf -1.52] [ret
_conf 0.62] [ret_conf 1.75] [ret_conf -1.38] [ret_conf -0.80] [ret_conf -0.13] [
ret_conf 1.81] [ret_conf -0.14] [ret_conf 1.10] [ret_conf 0.23] [ret_conf 3.97] [
ret_conf 1.15] [ret_conf 0.91] [ret_conf 0.90] [ret_conf -1.21] [ret_conf -1.07
] [ret_conf 0.02] [ret_conf -1.16] [ret_conf 3.96] [ret_conf -2.48] [ret_conf -1
.50] [ret_conf 0.95] [ret_conf -1.17] [ret_conf -1.04] [ret_conf -1.18] [ret_con
f -1.18] [ret_conf -1.34] final-0: 4.01 (crash -1.06 (self -0.47))
final-1: 3.96 (crash -1.14 (self -0.54))
final-2: 3.93 (crash -1.07 (self -0.48))
final-3: 3.35 (crash -0.65 (self -0.35))
final-4: 3.01 (crash -2.34 (self -1.81))
final-5: 2.83 (crash -1.50 (self -1.09))
final-6: 2.79 (crash -1.09 (self -0.40))
final-7: 2.75 (crash -1.03 (self -0.56))
final-8: 2.63 (crash -1.43 (self -0.51))
final-9: 1.99 (crash -1.30 (self -0.56))
C:\Users\nouri\Desktop\194>

```

10-Composé 230

```

Polishing: .....
Times (total 18): search 0 align1 7 merge+chain 10 polish 1
Nconfs (final 83): 3 34 2634 2784
[ret_conf 4.27] [ret_conf 0.93] [ret_conf 1.66] [ret_conf 1.51] [ret_conf 1.39]
[ret_conf 1.67] [ret_conf 1.58] [ret_conf 1.22] [ret_conf 0.81] [ret_conf 0.81]
[ret_conf 1.44] [ret_conf 0.74] [ret_conf 1.44] [ret_conf 0.74] [ret_conf 1.44]
[ret_conf 1.67] [ret_conf 0.90] [ret_conf 1.69] [ret_conf 0.90] [ret_conf 0.90]
[ret_conf 1.44] [ret_conf 0.74] [ret_conf 1.44] [ret_conf 0.74] [ret_conf 1.44]
[ret_conf 1.67] [ret_conf 0.90] [ret_conf 1.70] [ret_conf 0.90] [ret_conf 0.90]
[ret_conf 1.17] [ret_conf 1.53] [ret_conf 1.07] [ret_conf 1.69] [ret_conf 1.69]
[ret_conf 1.26] [ret_conf 1.69] [ret_conf 1.53] [ret_conf 1.26] [ret_conf 1.69]
[ret_conf 1.69] [ret_conf 1.53] [ret_conf 1.69] [ret_conf 1.53] [ret_conf 1.69]
[ret_conf 1.26] [ret_conf 1.53] [ret_conf 1.69] [ret_conf 1.69] [ret_conf 1.53]
final-0: 4.48 (crash -1.16 (self -0.32))
final-1: 2.17 (crash -1.13 (self -0.44))
final-2: 2.14 (crash -1.13 (self -0.44))
final-3: 2.14 (crash -1.13 (self -0.44))
final-4: 2.10 (crash -1.16 (self -0.46))
final-5: 2.07 (crash -1.07 (self -0.43))
final-6: 2.07 (crash -1.07 (self -0.43))
final-7: 2.07 (crash -1.07 (self -0.43))
final-8: 2.05 (crash -1.07 (self -0.46))
final-9: 2.00 (crash -1.07 (self -0.42))
C:\Users\nouri\Desktop\230>

```

11- Composé 236

```

Polishing: .....
Times (total 19): search 0 align1 7 merge+chain 10 polish 2
Nconfs (final 91): 3 42 2802 2792
[ret_conf 0.59] [ret_conf -0.76] [ret_conf -0.27] [ret_conf 1.47] [ret_conf 4.12]
[ret_conf 0.13] [ret_conf 1.04] [ret_conf 1.36] [ret_conf 1.36] [ret_conf 0.96]
[ret_conf 1.41] [ret_conf 0.90] [ret_conf -0.42] [ret_conf 1.10] [ret_conf 1.79]
[ret_conf 0.30] [ret_conf 1.59] [ret_conf 1.33] [ret_conf 0.55] [ret_conf 0.91]
[ret_conf -0.45] [ret_conf 0.38] [ret_conf 0.04] [ret_conf 1.07] [ret_conf -0.44]
[ret_conf 1.51] [ret_conf -0.54] [ret_conf 0.05] [ret_conf -0.73] [ret_conf 0.86]
[ret_conf 1.36] [ret_conf 0.32] [ret_conf 0.51] [ret_conf 1.50] [ret_conf 0.03]
[ret_conf 0.74] [ret_conf 0.39] [ret_conf 0.67] [ret_conf -0.82] [ret_conf -0.44]
[ret_conf 1.02] [ret_conf 0.79] [ret_conf 0.13] [ret_conf 0.07] [ret_conf 0.94]
[ret_conf 1.10] [ret_conf 2.12] [ret_conf 2.46] [ret_conf 2.38] [ret_conf 1.17]
final-0: 4.12 (crash -1.24 (self -0.66))
final-1: 3.71 (crash -1.16 (self -0.40))
final-2: 3.67 (crash -1.22 (self -0.64))
final-3: 3.14 (crash -2.38 (self -0.93))
final-4: 2.58 (crash -1.22 (self -0.81))
final-5: 2.44 (crash -2.35 (self -0.47))
final-6: 2.36 (crash -1.54 (self -0.69))
final-7: 2.08 (crash -2.39 (self -0.51))
final-8: 2.07 (crash -2.29 (self -0.40))
final-9: 2.05 (crash -1.09 (self -0.57))
C:\Users\nouri\Desktop\236>

```

12-Composé 250

```

Polishing: .....
Times (total 25): search 1 align1 6 merge+chain 17 polish 1
Nconfs (final 84): 3 35 2655 2785
[ret_conf -1.62] [ret_conf 0.03] [ret_conf 0.69] [ret_conf 2.29] [ret_conf 0.37]
[ret_conf 0.12] [ret_conf -1.81] [ret_conf 0.47] [ret_conf -1.72] [ret_conf 0.37]
[ret_conf -7.08] [ret_conf 0.97] [ret_conf -1.70] [ret_conf 0.27] [ret_conf -0.12]
[ret_conf -2.09] [ret_conf 0.81] [ret_conf 0.76] [ret_conf 4.36] [ret_conf -0.63]
[ret_conf 1.15] [ret_conf -0.39] [ret_conf 1.06] [ret_conf 2.61] [ret_conf 1.96]
[ret_conf -4.11] [ret_conf -0.21] [ret_conf -0.96] [ret_conf 1.37] [ret_conf -0.42]
[ret_conf -3.93] [ret_conf -3.83] [ret_conf -3.94] [ret_conf 0.85] [ret_conf -4.00]
[ret_conf -0.64] [ret_conf -0.21] [ret_conf -4.35] [ret_conf -4.14]
[ret_conf -2.04] [ret_conf 1.05] [ret_conf -2.09] [ret_conf -2.09] [ret_conf 0.10]
[ret_conf 1.94] [ret_conf -2.09] [ret_conf -2.09] [ret_conf -2.02] [ret_conf -945.42]
[ret_conf -2.09] final-0: 4.46 (crash -1.09 (self -0.19))
final-1: 2.76 (crash -2.02 (self -0.65))
final-2: 2.73 (crash -2.10 (self -0.91))
final-3: 2.46 (crash -1.24 (self -0.51))
final-4: 2.08 (crash -0.58 (self -0.23))
final-5: 2.02 (crash -2.06 (self -0.40))
final-6: 1.94 (crash -1.40 (self -0.58))
final-7: 1.86 (crash -2.09 (self -0.99))
final-8: 1.64 (crash -1.46 (self -0.48))
final-9: 1.59 (crash -1.51 (self -0.54))
C:\Users\nouri\Desktop\250>

```

13-Composé 255

```

Polishing: .....
Times (total 20): search 1 align1 4 merge+chain 14 polish 1
Ncnfs (final 75): 3 26 2466 2776
[ret_conf -0.22] [ret_conf 1.34] [ret_conf 2.38] [ret_conf -0.55] [ret_conf -0.3
9] [ret_conf -0.63] [ret_conf 0.20] [ret_conf 2.57] [ret_conf -0.25] [ret_conf -
0.24] [ret_conf 1.49] [ret_conf 3.80] [ret_conf 3.41] [ret_conf 0.03] [ret_conf
0.45] [ret_conf 2.37] [ret_conf 0.24] [ret_conf 2.57] [ret_conf -0.25] [ret_conf
0.76] [ret_conf -0.63] [ret_conf 2.18] [ret_conf -0.11] [ret_conf 0.03] [ret_co
nf 0.45] [ret_conf -0.51] [ret_conf -0.95] [ret_conf -0.32] [ret_conf 0.76] [ret
_conf 1.14] [ret_conf -0.66] [ret_conf 1.23] [ret_conf -0.47] [ret_conf -0.51] [
ret_conf -0.74] [ret_conf -0.63] [ret_conf -0.77] [ret_conf 1.99] [ret_conf 0.19
] [ret_conf 3.54] [ret_conf -0.51] [ret_conf 0.20] [ret_conf 1.04] [ret_conf 0.7
9] [ret_conf -0.63] [ret_conf 0.86] [ret_conf -0.51] [ret_conf -0.60] [ret_conf
0.93] [ret_conf 0.20] final-0: 4.08 (crash -0.86 (self -0.16))
final-1: 3.68 (crash -1.32 (self -0.22))
final-2: 3.61 (crash -0.63 (self -0.10))
final-3: 3.57 (crash -1.35 (self -0.24))
final-4: 3.49 (crash -0.88 (self -0.20))
final-5: 3.31 (crash -1.02 (self -0.38))
final-6: 2.96 (crash -0.95 (self -0.46))
final-7: 2.81 (crash -1.36 (self -0.22))
final-8: 2.57 (crash -1.60 (self -0.74))
final-9: 2.57 (crash -1.60 (self -0.74))
C:\Users\nouri\Desktop\255>

```

14- Composé 268

```

Polishing: .....
Times (total 18): search 0 align1 6 merge+chain 11 polish 1
Ncnfs (final 83): 3 34 2634 2784
[ret_conf 0.18] [ret_conf -0.74] [ret_conf 2.23] [ret_conf 0.81] [ret_conf -1.54
] [ret_conf -0.80] [ret_conf -0.79] [ret_conf 1.00] [ret_conf 0.45] [ret_conf -1
.40] [ret_conf 1.42] [ret_conf 1.46] [ret_conf -0.24] [ret_conf 0.92] [ret_conf
1.78] [ret_conf 2.43] [ret_conf -0.68] [ret_conf -0.42] [ret_conf 0.25] [ret_con
f 0.00] [ret_conf -1.56] [ret_conf 0.62] [ret_conf 0.16] [ret_conf -0.63] [ret_c
nf 3.78] [ret_conf 0.76] [ret_conf -0.27] [ret_conf -0.69] [ret_conf -0.10] [re
t_conf 0.18] [ret_conf 0.13] [ret_conf 1.93] [ret_conf 4.02] [ret_conf -0.52] [r
et_conf 0.16] [ret_conf 0.12] [ret_conf 0.47] [ret_conf 0.41] [ret_conf 0.12] [r
et_conf 0.29] [ret_conf 0.93] [ret_conf -0.96] [ret_conf 2.71] [ret_conf -1.65]
[ret_conf -0.11] [ret_conf -1.57] [ret_conf -0.47] [ret_conf -0.07] [ret_conf -0
.77] [ret_conf 0.15] final-0: 4.09 (crash -0.87 (self -0.30))
final-1: 3.85 (crash -0.65 (self -0.19))
final-2: 2.71 (crash -1.00 (self -0.26))
final-3: 2.61 (crash -0.74 (self -0.38))
final-4: 2.59 (crash -0.54 (self -0.17))
final-5: 2.59 (crash -1.29 (self -1.08))
final-6: 2.55 (crash -1.58 (self -0.94))
final-7: 2.00 (crash -1.16 (self -0.58))
final-8: 1.89 (crash -0.97 (self -0.43))
final-9: 1.89 (crash -2.32 (self -0.88))
C:\Users\nouri\Desktop\268>

```

ANNEXE 05

Résultats de l'affinité des 9 meilleurs composé issus de la mono et bi substitution obtenue par le programme Surfex.

1-Composé 10

```

Polishing: .....
Times (total 39): search 0 align1 8 merge+chain 29 polish 2
Nconfs (final 110): 3 61 3201 3011
[ret_conf -2.05] [ret_conf -1.05] [ret_conf 0.80] [ret_conf -1.62] [ret_conf 2.6
8] [ret_conf 0.64] [ret_conf 0.76] [ret_conf -0.51] [ret_conf 0.87] [ret_conf 3.
18] [ret_conf 4.17] [ret_conf -1.39] [ret_conf 3.44] [ret_conf 3.99] [ret_conf 3
.34] [ret_conf 3.46] [ret_conf 4.06] [ret_conf 3.98] [ret_conf 2.02] [ret_conf 3
.53] [ret_conf 1.95] [ret_conf 2.58] [ret_conf 2.25] [ret_conf 2.53] [ret_conf 0
.14] [ret_conf 2.70] [ret_conf -0.38] [ret_conf 0.07] [ret_conf 1.14] [ret_conf
-1.55] [ret_conf -0.03] [ret_conf 1.55] [ret_conf -0.17] [ret_conf 1.58] [ret_co
nf 2.79] [ret_conf 3.82] [ret_conf 2.51] [ret_conf 1.78] [ret_conf 2.40] [ret_co
nf 2.35] [ret_conf 2.20] [ret_conf 3.75] [ret_conf 2.77] [ret_conf 1.42] [ret_co
nf -0.00] [ret_conf 3.37] [ret_conf 2.66] [ret_conf 2.28] [ret_conf -0.81] [ret_
conf 1.87] final-0: 5.18 (crash -1.70 (self -1.19))
final-1: 4.92 (crash -1.91 (self -1.20))
final-2: 4.66 (crash -2.02 (self -1.28))
final-3: 4.56 (crash -1.92 (self -1.24))
final-4: 4.55 (crash -1.77 (self -1.27))
final-5: 4.48 (crash -2.06 (self -1.29))
final-6: 4.37 (crash -2.07 (self -1.37))
final-7: 4.29 (crash -2.00 (self -1.28))
final-8: 4.26 (crash -2.00 (self -1.32))
final-9: 4.18 (crash -2.09 (self -1.43))
C:\Users\nouri\Desktop\17>

```

2-Composé 11

```

Polishing: .....
Times (total 38): search 1 align1 7 merge+chain 28 polish 2
Nconfs (final 104): 3 55 3075 3005
[ret_conf 1.86] [ret_conf 2.69] [ret_conf -1.99] [ret_conf 1.21] [ret_conf -1.87
] [ret_conf 3.06] [ret_conf -1.46] [ret_conf 0.93] [ret_conf -0.95] [ret_conf -1
.00] [ret_conf -1.06] [ret_conf -0.94] [ret_conf 0.23] [ret_conf -1.54] [ret_con
f -1.22] [ret_conf -1.54] [ret_conf 0.23] [ret_conf 0.57] [ret_conf -1.00] [ret_
conf -1.85] [ret_conf 1.57] [ret_conf 1.41] [ret_conf 2.69] [ret_conf -0.21] [re
t_conf -0.94] [ret_conf -2.03] [ret_conf 1.47] [ret_conf 3.20] [ret_conf -1.59]
[ret_conf -1.47] [ret_conf 1.78] [ret_conf 1.78] [ret_conf 2.17] [ret_conf 2.04]
[ret_conf 2.75] [ret_conf 2.04] [ret_conf 2.28] [ret_conf 1.93] [ret_conf 2.55]
[ret_conf 1.99] [ret_conf 1.46] [ret_conf 5.25] [ret_conf -0.93] [ret_conf 2.78
] [ret_conf 3.36] [ret_conf 2.83] [ret_conf 3.56] [ret_conf 1.57] [ret_conf 2.78
] [ret_conf 1.46] final-0: 5.46 (crash -1.43 (self -1.19))
final-1: 5.27 (crash -1.68 (self -1.33))
final-2: 5.07 (crash -1.65 (self -1.36))
final-3: 5.01 (crash -1.60 (self -1.34))
final-4: 5.01 (crash -1.60 (self -1.34))
final-5: 4.90 (crash -1.54 (self -1.26))
final-6: 4.90 (crash -1.54 (self -1.26))
final-7: 4.83 (crash -1.60 (self -1.34))
final-8: 4.77 (crash -1.67 (self -1.37))
final-9: 4.64 (crash -2.02 (self -1.52))
C:\Users\nouri\Desktop\19>

```

3-Composé 13

```

Polishing: .....
Times (total 38): search 1 align1 7 merge+chain 27 polish 3
Nconfs (final 104): 3 55 3075 3005
[ret_conf 4.77] [ret_conf 5.11] [ret_conf 4.62] [ret_conf 5.00] [ret_conf 4.70]
[ret_conf 4.91] [ret_conf 0.19] [ret_conf 4.62] [ret_conf 4.75] [ret_conf 5.17]
[ret_conf 1.16] [ret_conf 0.52] [ret_conf 0.88] [ret_conf 0.58] [ret_conf 4.85]
[ret_conf -0.75] [ret_conf 0.62] [ret_conf 1.50] [ret_conf 0.87] [ret_conf -0.16]
[ret_conf 3.08] [ret_conf 3.44] [ret_conf 3.04] [ret_conf 3.32] [ret_conf 2.18]
[ret_conf 3.31] [ret_conf 3.35] [ret_conf 3.62] [ret_conf 3.31] [ret_conf 3.20]
[ret_conf -0.39] [ret_conf -0.58] [ret_conf 0.23] [ret_conf -0.04] [ret_conf 0
.01] [ret_conf -0.45] [ret_conf 0.50] [ret_conf 0.46] [ret_conf 0.31] [ret_conf
0.14] [ret_conf 3.01] [ret_conf 3.48] [ret_conf 2.99] [ret_conf 2.86] [ret_conf
3.31] [ret_conf 3.11] [ret_conf 2.86] [ret_conf 2.75] [ret_conf 2.34] [ret_conf
3.20] final-0: 5.50 (crash -1.89 (self -1.38))
final-1: 5.44 (crash -1.94 (self -1.38))
final-2: 5.41 (crash -1.93 (self -1.38))
final-3: 5.35 (crash -1.83 (self -1.39))
final-4: 5.31 (crash -1.77 (self -1.33))
final-5: 5.25 (crash -1.85 (self -1.35))
final-6: 5.11 (crash -1.85 (self -1.34))
final-7: 5.07 (crash -1.91 (self -1.32))
final-8: 4.98 (crash -1.97 (self -1.32))
final-9: 4.75 (crash -2.24 (self -1.43))
C:\Users\nouri\Desktop\14>

```

4-Composé15

```

Polishing: .....
Times (total 41): search 0 align1 7 merge+chain 32 polish 2
Nconfs (final 104): 3 55 3075 3005
[ret_conf -1.63] [ret_conf -0.07] [ret_conf -0.06] [ret_conf -1.22] [ret_conf -0
.37] [ret_conf -1.80] [ret_conf -0.28] [ret_conf 0.90] [ret_conf -0.01] [ret_con
f -0.21] [ret_conf -1.07] [ret_conf -1.37] [ret_conf -0.51] [ret_conf -0.94] [re
t_conf -0.80] [ret_conf 2.42] [ret_conf -0.31] [ret_conf -0.23] [ret_conf -1.88]
[ret_conf -0.30] [ret_conf -1.46] [ret_conf -0.42] [ret_conf -0.84] [ret_conf 0
.42] [ret_conf 3.88] [ret_conf -0.05] [ret_conf 2.38] [ret_conf 4.96] [ret_conf
1.94] [ret_conf -1.70] [ret_conf -1.65] [ret_conf 4.90] [ret_conf -0.31] [ret_co
nf 2.04] [ret_conf 3.24] [ret_conf 3.95] [ret_conf -2.22] [ret_conf 0.89] [ret_c
nf -0.50] [ret_conf 2.09] [ret_conf -2.11] [ret_conf 2.46] [ret_conf 2.47] [ret
_conf 4.19] [ret_conf -0.46] [ret_conf 1.86] [ret_conf -1.91] [ret_conf 0.09] [r
et_conf -2.20] [ret_conf 5.40] final-0: 5.41 (crash -1.94 (self -1.21))
final-1: 5.41 (crash -1.96 (self -1.29))
final-2: 5.22 (crash -1.93 (self -1.24))
final-3: 5.01 (crash -2.83 (self -2.03))
final-4: 4.93 (crash -3.15 (self -1.75))
final-5: 4.88 (crash -1.80 (self -1.00))
final-6: 4.84 (crash -3.10 (self -1.69))
final-7: 4.83 (crash -3.11 (self -1.70))
final-8: 4.46 (crash -1.89 (self -1.15))
final-9: 4.39 (crash -2.08 (self -1.41))
C:\Users\nouri\Desktop\2>

```

5-Composé 20

```

Polishing: .....
Times (total 42): search 1 align1 7 merge+chain 31 polish 3
Nconfs (final 106): 3 57 3117 3007
[ret_conf 4.89] [ret_conf 0.34] [ret_conf 2.23] [ret_conf 2.55] [ret_conf 1.53]
[ret_conf 0.38] [ret_conf 2.55] [ret_conf 0.07] [ret_conf 2.89] [ret_conf 2.69]
[ret_conf 3.27] [ret_conf 1.30] [ret_conf 0.71] [ret_conf 1.30] [ret_conf 3.28]
[ret_conf 1.66] [ret_conf 4.46] [ret_conf 2.72] [ret_conf 0.30] [ret_conf 1.98]
[ret_conf 2.69] [ret_conf 3.04] [ret_conf 2.02] [ret_conf 3.04] [ret_conf 0.38]
[ret_conf 2.81] [ret_conf 4.20] [ret_conf 0.28] [ret_conf 1.93] [ret_conf -0.33]
[ret_conf 2.82] [ret_conf 2.55] [ret_conf 2.72] [ret_conf 2.72] [ret_conf 0.82]
[ret_conf 1.48] [ret_conf 3.57] [ret_conf 4.03] [ret_conf 0.08] [ret_conf 3.85]
[ret_conf 2.81] [ret_conf 2.81] [ret_conf 2.65] [ret_conf 2.81] [ret_conf 3.08]
[ret_conf 3.97] [ret_conf 2.91] [ret_conf 3.08] [ret_conf 3.08] [ret_conf 3.80]
final-0: 5.70 <crash -2.65 <self -1.66>>
final-1: 5.25 <crash -3.29 <self -2.21>>
final-2: 4.66 <crash -3.88 <self -2.52>>
final-3: 4.57 <crash -2.90 <self -1.88>>
final-4: 4.48 <crash -3.47 <self -2.11>>
final-5: 4.44 <crash -3.88 <self -3.02>>
final-6: 4.26 <crash -2.69 <self -1.85>>
final-7: 4.26 <crash -2.69 <self -1.85>>
final-8: 4.26 <crash -2.69 <self -1.85>>
final-9: 4.20 <crash -2.91 <self -1.72>>
C:\Users\nouri\Desktop\5>

```

6-Composé 27

```

Polishing: .....
Times (total 39): search 0 align1 9 merge+chain 28 polish 2
Nconfs (final 115): 3 66 3306 3016
[ret_conf 2.64] [ret_conf 1.71] [ret_conf 2.34] [ret_conf 1.56] [ret_conf 0.49]
[ret_conf 0.90] [ret_conf 0.56] [ret_conf 0.15] [ret_conf 1.19] [ret_conf 1.09]
[ret_conf 2.87] [ret_conf 1.55] [ret_conf 1.97] [ret_conf 2.62] [ret_conf 0.30]
[ret_conf 2.38] [ret_conf 2.31] [ret_conf 0.88] [ret_conf 2.21] [ret_conf 2.44]
[ret_conf 1.42] [ret_conf 2.20] [ret_conf 0.79] [ret_conf 3.03] [ret_conf 0.14]
[ret_conf 3.27] [ret_conf 2.38] [ret_conf 2.73] [ret_conf 2.10] [ret_conf 2.20]
[ret_conf 2.19] [ret_conf 2.60] [ret_conf 1.57] [ret_conf 1.71] [ret_conf 2.24]
[ret_conf 1.07] [ret_conf 3.31] [ret_conf 2.47] [ret_conf 0.50] [ret_conf 1.66]
[ret_conf 3.52] [ret_conf 0.39] [ret_conf 1.76] [ret_conf 1.51] [ret_conf 2.02]
[ret_conf 0.98] [ret_conf 1.04] [ret_conf 0.78] [ret_conf 0.57] [ret_conf 2.27]
final-0: 5.48 <crash -2.66 <self -1.74>>
final-1: 4.43 <crash -2.74 <self -1.57>>
final-2: 4.35 <crash -2.76 <self -1.64>>
final-3: 4.28 <crash -2.53 <self -1.94>>
final-4: 4.15 <crash -2.54 <self -1.93>>
final-5: 3.93 <crash -1.98 <self -1.50>>
final-6: 3.92 <crash -2.39 <self -1.72>>
final-7: 3.88 <crash -2.54 <self -1.83>>
final-8: 3.79 <crash -2.96 <self -1.47>>
final-9: 3.36 <crash -2.81 <self -1.43>>
C:\Users\nouri\Desktop\3>

```

7-Composé 31

```

Times (total 38): search 1 align1 8 merge+chain 27 polish 2
Nconfs (final 107): 3 58 3138 3008
[ret_conf -0.56] [ret_conf 1.44] [ret_conf 0.56] [ret_conf -0.46] [ret_conf 0.24]
[ret_conf 2.11] [ret_conf -0.38] [ret_conf 0.36] [ret_conf -0.43] [ret_conf 2.
82] [ret_conf 0.73] [ret_conf -0.96] [ret_conf 1.10] [ret_conf 1.01] [ret_conf 1
.04] [ret_conf 0.08] [ret_conf 1.98] [ret_conf -1.06] [ret_conf -1.20] [ret_conf
1.11] [ret_conf -0.97] [ret_conf 1.84] [ret_conf 1.01] [ret_conf 0.42] [ret_conf
0.27] [ret_conf 4.59] [ret_conf 0.21] [ret_conf 1.56] [ret_conf 0.71] [ret_conf
-0.86] [ret_conf -1.20] [ret_conf -0.99] [ret_conf -1.26] [ret_conf -0.84] [re
t_conf -0.59] [ret_conf 0.54] [ret_conf -0.08] [ret_conf 2.36] [ret_conf -1.15]
[ret_conf -0.55] [ret_conf -0.04] [ret_conf -0.26] [ret_conf 0.68] [ret_conf 1.2
9] [ret_conf 0.16] [ret_conf -0.59] [ret_conf 1.14] [ret_conf -0.21] [ret_conf 1
.44] [ret_conf -0.04] final-0: 5.25 (crash -1.75 (self -1.28))
final-1: 3.77 (crash -2.88 (self -1.73))
final-2: 3.50 (crash -1.83 (self -1.57))
final-3: 3.07 (crash -3.06 (self -1.49))
final-4: 2.72 (crash -2.02 (self -1.57))
final-5: 2.63 (crash -3.27 (self -2.26))
final-6: 2.48 (crash -3.12 (self -2.07))
final-7: 2.47 (crash -2.26 (self -1.80))
final-8: 2.26 (crash -2.23 (self -1.80))
final-9: 1.87 (crash -1.55 (self -1.39))
C:\Users\nouri\Desktop\6>

```

8- Composé 44

```

Polishing: .....
Times (total 47): search 1 align1 9 merge+chain 35 polish 2
Nconfs (final 112): 3 63 3243 3013
[ret_conf -1.23] [ret_conf 3.82] [ret_conf -1.61] [ret_conf -1.67] [ret_conf -1.
43] [ret_conf 0.99] [ret_conf 1.35] [ret_conf -0.79] [ret_conf 0.12] [ret_conf 1
.12] [ret_conf -0.40] [ret_conf 3.91] [ret_conf 0.77] [ret_conf 2.18] [ret_conf
3.65] [ret_conf 4.78] [ret_conf -0.71] [ret_conf -0.05] [ret_conf 4.07] [ret_conf
-0.56] [ret_conf -1.73] [ret_conf 0.02] [ret_conf -1.73] [ret_conf -1.73] [ret
_conf -1.54] [ret_conf 0.27] [ret_conf -1.80] [ret_conf -1.73] [ret_conf -1.73]
[ret_conf -1.73] [ret_conf -1.59] [ret_conf 0.51] [ret_conf -0.96] [ret_conf 4.1
1] [ret_conf -1.68] [ret_conf 1.28] [ret_conf 0.07] [ret_conf 2.67] [ret_conf 3.
17] [ret_conf 5.56] [ret_conf -1.78] [ret_conf -0.31] [ret_conf 1.15] [ret_conf
-1.62] [ret_conf 0.09] [ret_conf -1.67] [ret_conf -0.24] [ret_conf 0.51] [ret_co
nf 4.11] [ret_conf 1.64] final-0: 5.75 (crash -2.85 (self -1.79))
final-1: 5.54 (crash -2.37 (self -1.58))
final-2: 5.54 (crash -2.37 (self -1.58))
final-3: 5.36 (crash -2.53 (self -1.59))
final-4: 5.35 (crash -2.23 (self -1.69))
final-5: 4.59 (crash -1.96 (self -1.47))
final-6: 4.10 (crash -2.29 (self -1.62))
final-7: 4.01 (crash -2.47 (self -1.77))
final-8: 3.66 (crash -2.94 (self -1.76))
final-9: 3.66 (crash -2.38 (self -1.63))
C:\Users\nouri\Desktop\12>

```

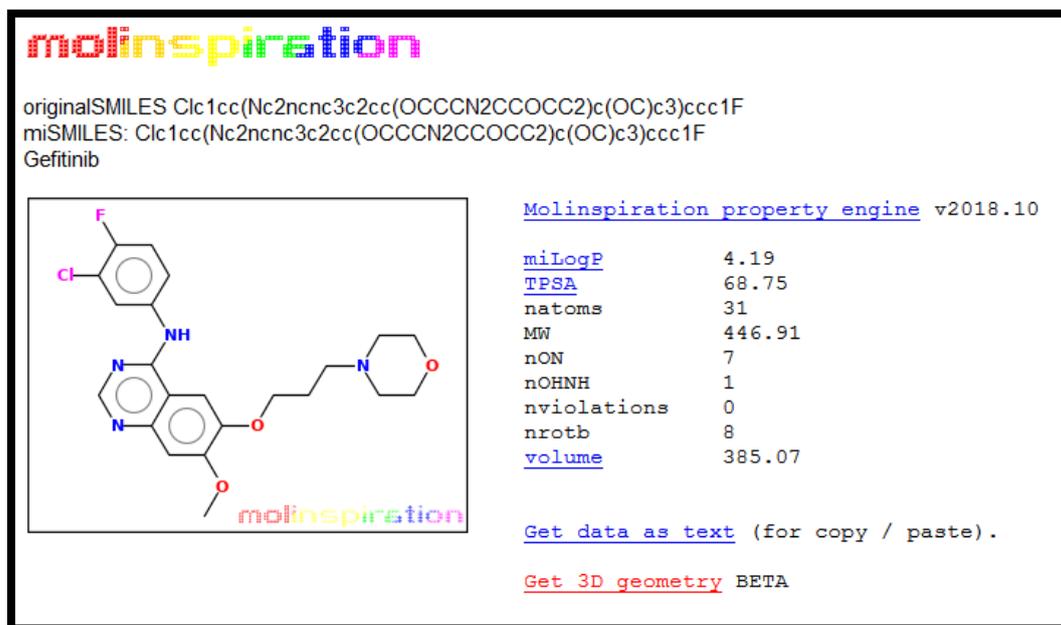
9-Composé52

```
Polishing: .....
Times (total 39): search 0 align1 9 merge+chain 28 polish 2
Nconfs (final 111): 3 62 3222 3012
[ret_conf 0.86] [ret_conf -0.88] [ret_conf -0.70] [ret_conf -0.97] [ret_conf -1.
47] [ret_conf 5.20] [ret_conf -0.25] [ret_conf 1.13] [ret_conf 2.03] [ret_conf -
0.91] [ret_conf -1.05] [ret_conf -0.28] [ret_conf -1.50] [ret_conf 5.05] [ret_co
nf 0.62] [ret_conf -1.22] [ret_conf -0.65] [ret_conf -1.67] [ret_conf 3.19] [ret
_conf -2.06] [ret_conf -0.70] [ret_conf -1.75] [ret_conf 0.57] [ret_conf 0.47] [
ret_conf 0.82] [ret_conf -0.04] [ret_conf -0.63] [ret_conf -0.50] [ret_conf 2.94
] [ret_conf -1.55] [ret_conf -0.01] [ret_conf -1.57] [ret_conf -0.27] [ret_conf
-0.21] [ret_conf -1.12] [ret_conf 1.43] [ret_conf 0.14] [ret_conf -1.51] [ret_co
nf -0.56] [ret_conf -1.83] [ret_conf -1.73] [ret_conf -0.54] [ret_conf 2.18] [re
t_conf 0.27] [ret_conf -1.63] [ret_conf -1.81] [ret_conf 2.03] [ret_conf 1.31] [
ret_conf -0.32] [ret_conf -0.10] final-0: 5.34 <crash -2.16 <self -1.89>>
final-1: 5.15 <crash -2.18 <self -1.93>>
final-2: 4.76 <crash -2.55 <self -2.12>>
final-3: 4.33 <crash -2.09 <self -1.60>>
final-4: 4.04 <crash -2.09 <self -1.61>>
final-5: 2.87 <crash -3.10 <self -2.55>>
final-6: 2.64 <crash -4.40 <self -3.49>>
final-7: 2.48 <crash -3.41 <self -2.13>>
final-8: 2.46 <crash -3.00 <self -2.33>>
final-9: 2.44 <crash -2.15 <self -1.62>>
C:\Users\nouri\Desktop\11>
```

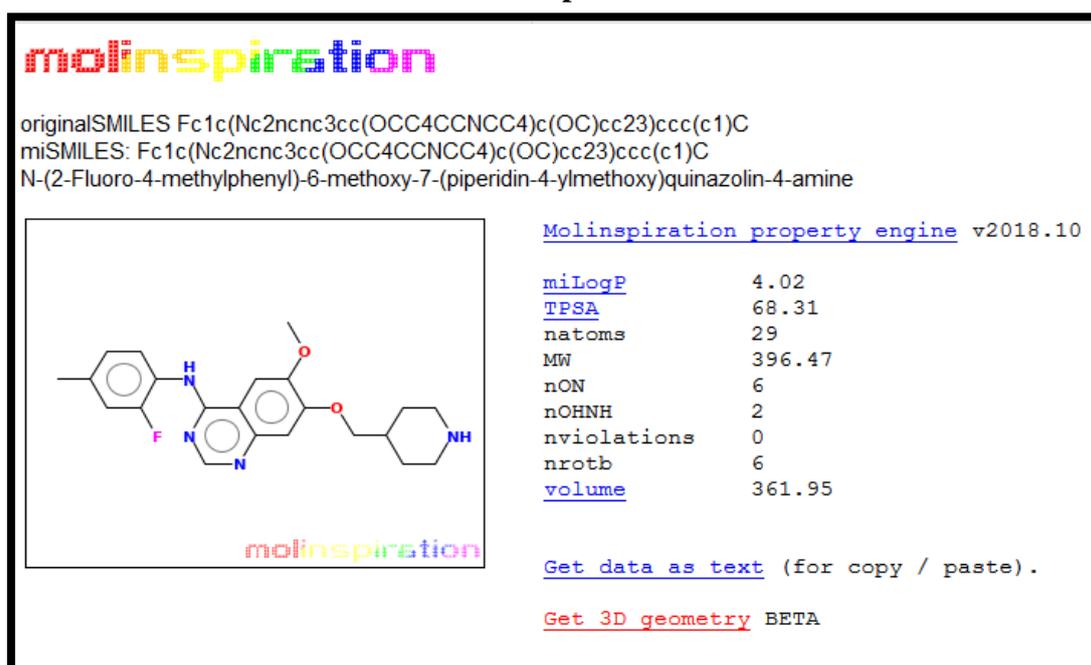
ANNEXE 06

Résultats de l'application des propriétés physico-chimiques de la gefitinib et les 13 composés contient les meilleurs score d'affinité.

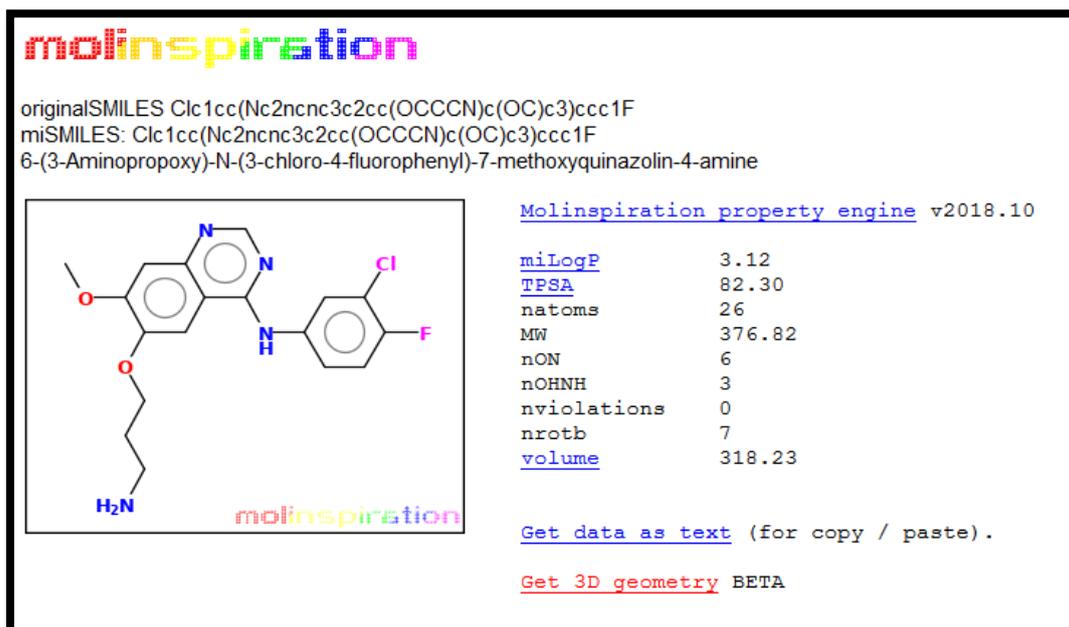
1-Gefitinib



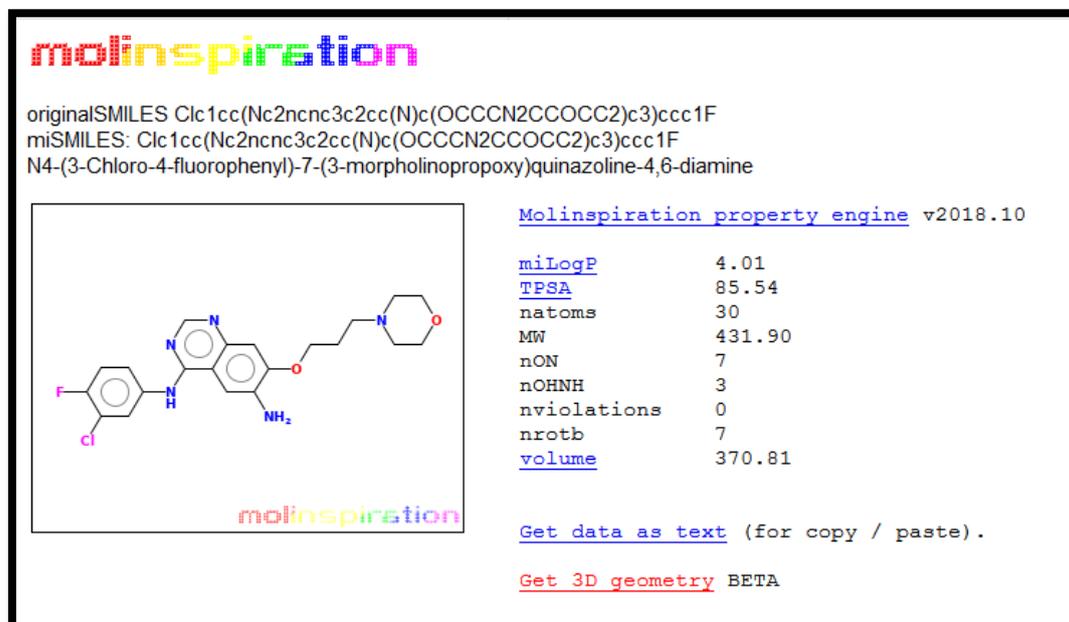
2- Composé 29



3-Composé 47



4-Composé 54



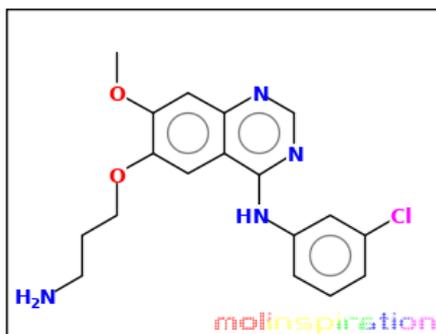
5-Composé 60

molinspiration

originalSMILES Clc1cc(Nc2ncnc3c2cc(OCCCN)c(OC)c3)ccc1

miSMILES: Clc1cc(Nc2ncnc3c2cc(OCCCN)c(OC)c3)ccc1

4-Quinazolinamine, 6-(3-aminopropoxy)-N-(3-chlorophenyl)-7-methoxy-



[Molinspiration property engine](#) v2018.10

miLogP	3.00
TPSA	82.30
natoms	25
MW	358.83
nON	6
nOHNH	3
nviolations	0
nrotb	7
volume	313.29

[Get data as text](#) (for copy / paste).

[Get 3D geometry](#) BETA

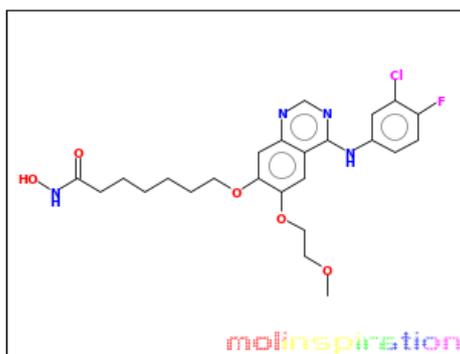
6-Composé 116

molinspiration

originalSMILES Clc1cc(Nc2ncnc3c2cc(OCCOC)c(OCCCCC(=O)NO)c3)ccc1F

miSMILES: Clc1cc(Nc2ncnc3c2cc(OCCOC)c(OCCCCC(=O)NO)c3)ccc1F

7-[4-(3-Chloro-4-fluoroanilino)-6-(2-methoxyethoxy)quinazolin-7-yl]oxy-N-hydroxyheptanamide



[Molinspiration property engine](#) v2018.10

miLogP	4.78
TPSA	114.84
natoms	35
MW	506.96
nON	9
nOHNH	3
nviolations	1
nrotb	14
volume	439.33

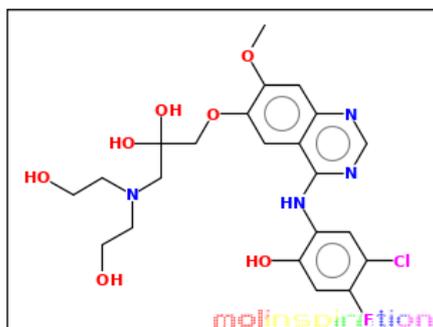
[Get data as text](#) (for copy / paste).

[Get 3D geometry](#) BETA

7-Composé 31

molinspiration

originalSMILES Clc1cc(Nc2ncnc3c2cc(OCC(O)(CN(CCO)CCO)O)c(OC)c3)c(cc1F)O
 miSMILES: Clc1cc(Nc2ncnc3c2cc(OCC(O)(CN(CCO)CCO)O)c(OC)c3)c(cc1F)O



[Molinspiration property engine](#) v2018.10

miLogP	1.30
TPSA	160.66
natoms	35
MW	512.92
nON	11
nOHNH	6
nviolations	3
nrotb	12
volume	426.72

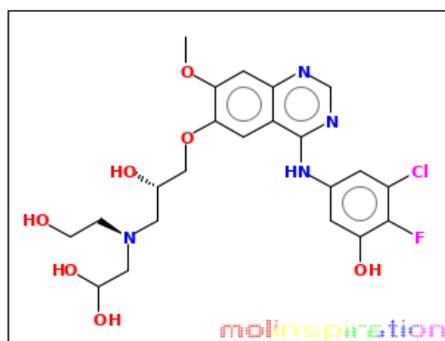
[Get data as text](#) (for copy / paste).

[Get 3D geometry](#) BETA

8-Composé 44

molinspiration

originalSMILES Clc1cc(Nc2ncnc3c2cc(OC[C@@H](O)C[N@](CCO)CC(O)O)c(OC)c3)cc(c1F)O
 miSMILES: Clc1cc(Nc2ncnc3c2cc(OC[C@@H](O)C[N@](CCO)CC(O)O)c(OC)c3)cc(c1F)O



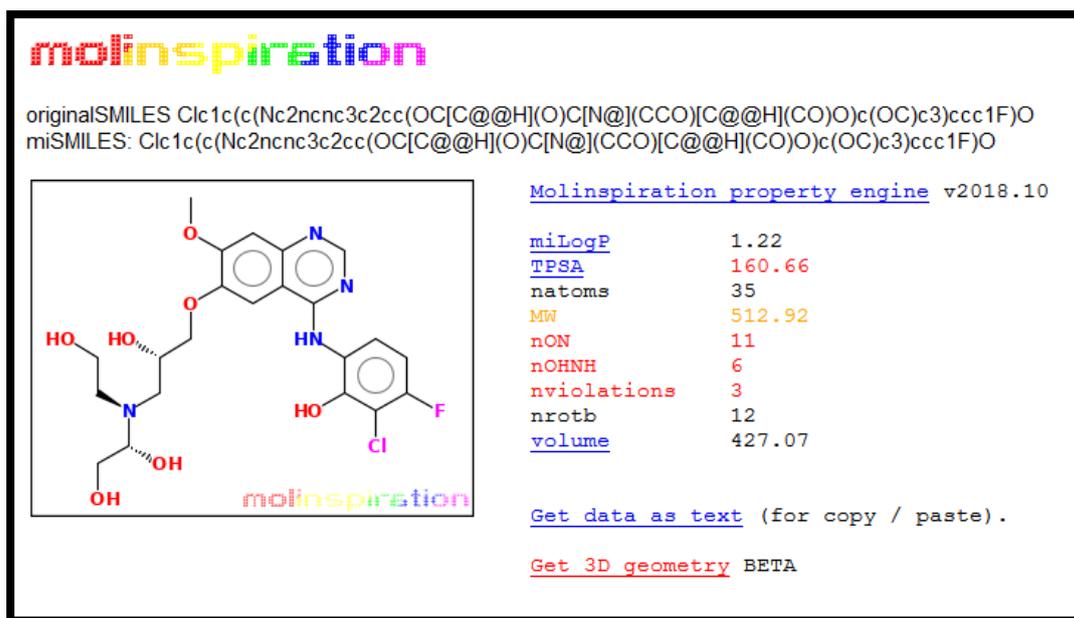
[Molinspiration property engine](#) v2018.10

miLogP	1.22
TPSA	160.66
natoms	35
MW	512.92
nON	11
nOHNH	6
nviolations	3
nrotb	12
volume	427.07

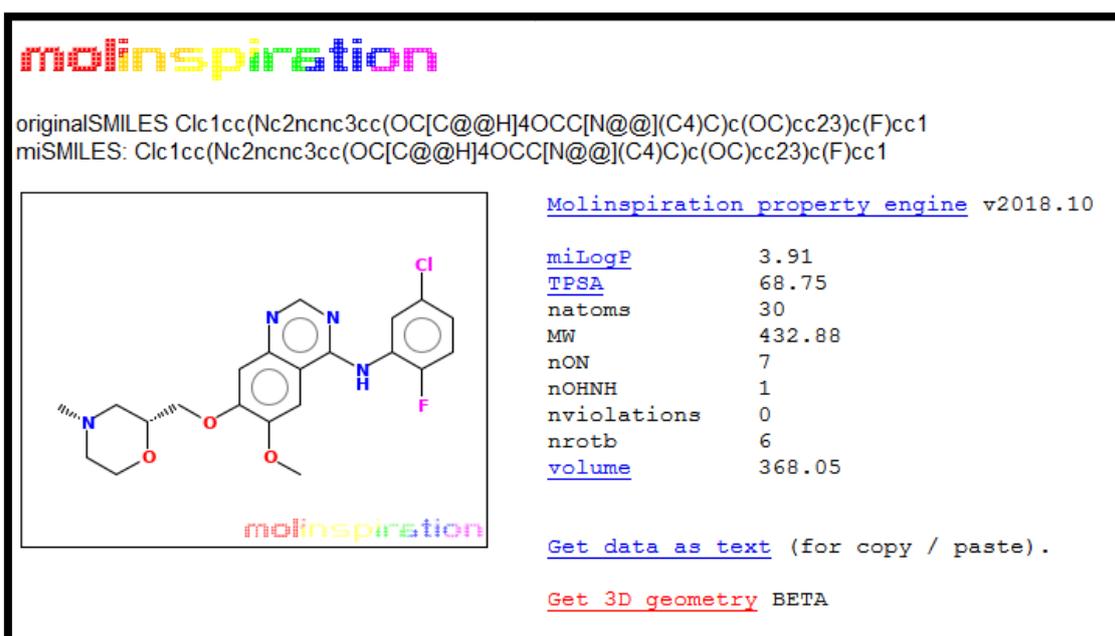
[Get data as text](#) (for copy / paste).

[Get 3D geometry](#) BETA

9-Composé52



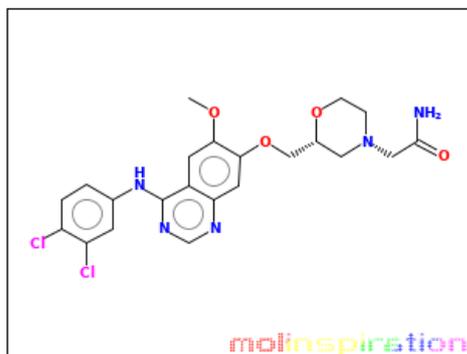
10-Composé 230



11-Composé 236

molinspiration

originalSMILES Clc1cc(Nc2ncnc3cc(OC[C@@H]4OCC[N@@](C4)CC(=O)N)c(OC)cc23)ccc1Cl
 miSMILES: Clc1cc(Nc2ncnc3cc(OC[C@@H]4OCC[N@@](C4)CC(=O)N)c(OC)cc23)ccc1Cl



[Molinspiration property engine](#) v2018.10

miLogP	3.15
TPSA	111.84
natoms	33
MW	492.36
nON	9
nOHNH	3
nviolations	0
nrotb	8
volume	407.17

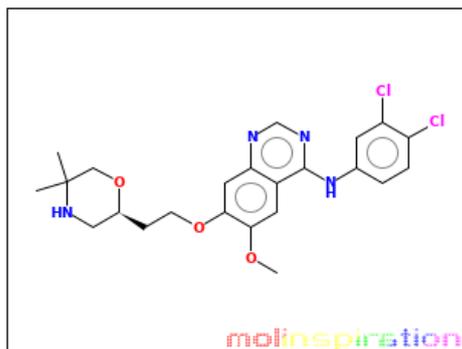
[Get data as text](#) (for copy / paste).

[Get 3D geometry](#) BETA

12-Composé 250

molinspiration

originalSMILES Clc1cc(Nc2ncnc3cc(OCC[C@@H]4OCC(NC4)(C)C)c(OC)cc23)ccc1Cl
 miSMILES: Clc1cc(Nc2ncnc3cc(OCC[C@@H]4OCC(NC4)(C)C)c(OC)cc23)ccc1Cl



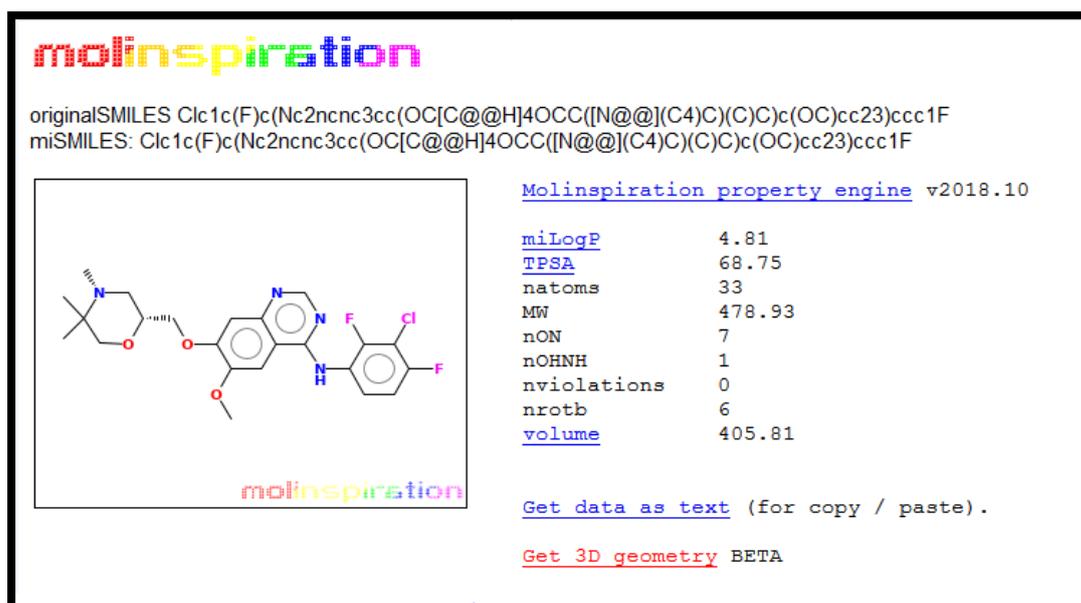
[Molinspiration property engine](#) v2018.10

miLogP	5.26
TPSA	77.54
natoms	32
MW	477.39
nON	7
nOHNH	2
nviolations	1
nrotb	7
volume	409.34

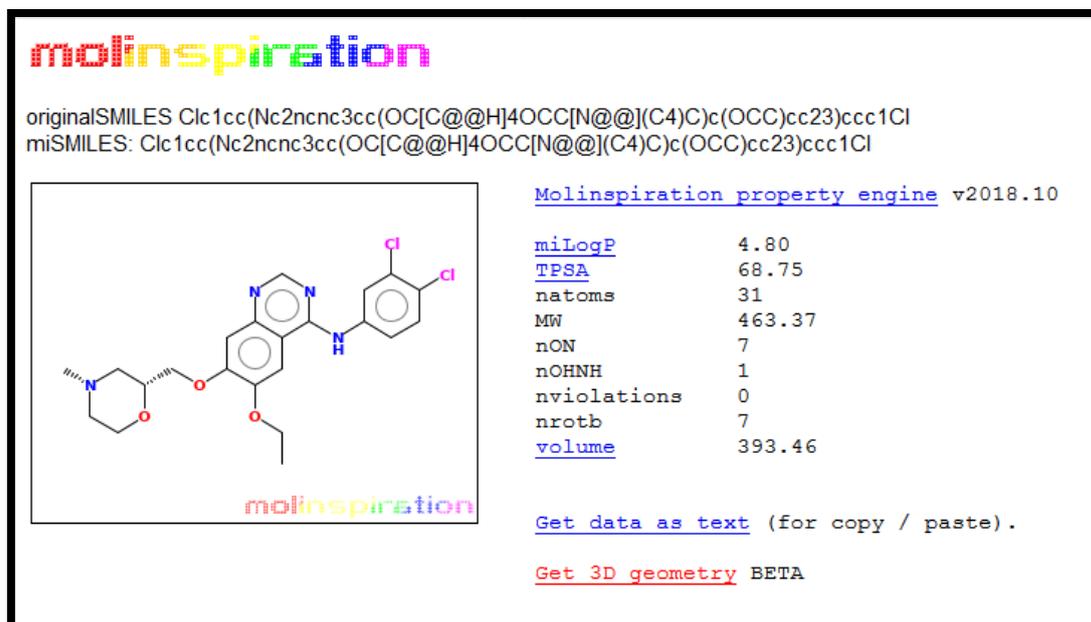
[Get data as text](#) (for copy / paste).

[Get 3D geometry](#) BETA

13-Composé 255



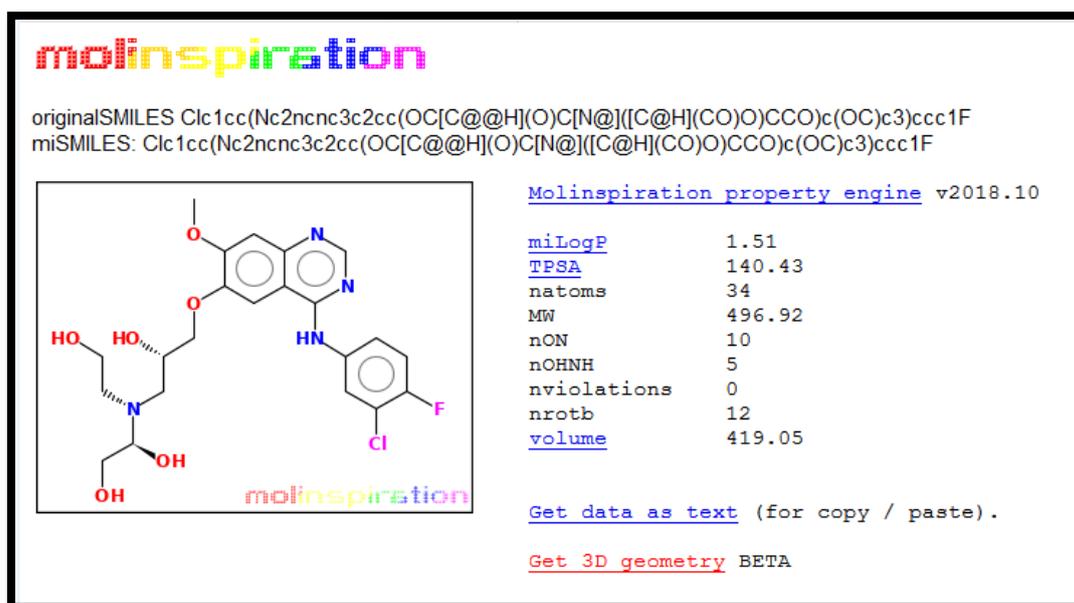
14-Composé 268



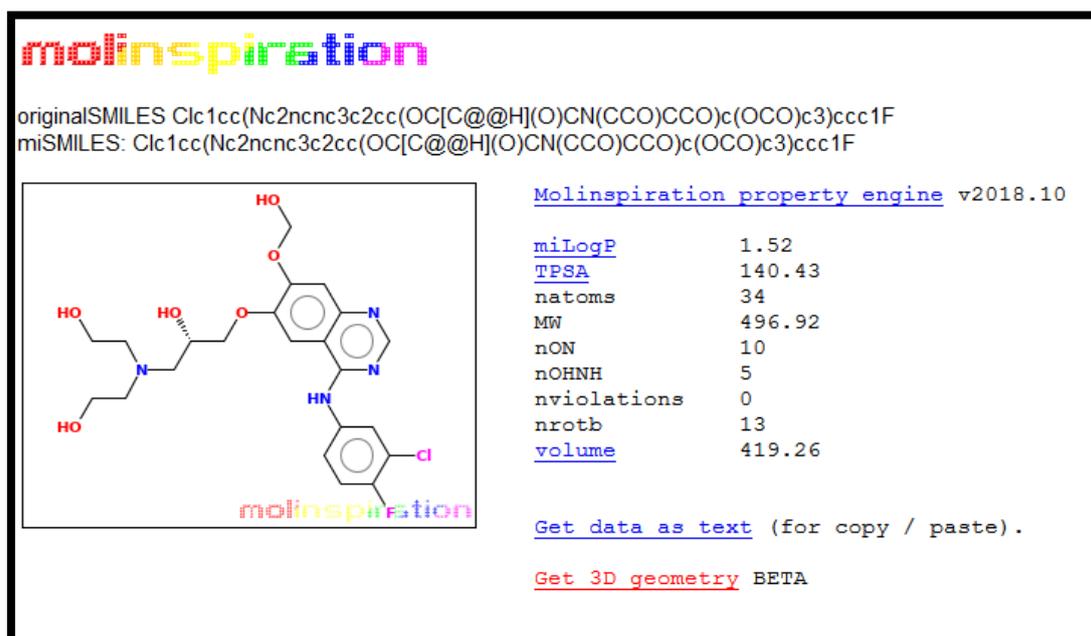
ANNEXE07

Résultats de l'application des propriétés physico-chimiques des 9 meilleurs composé issus de la mono et bi substitution.

1-Composé 10



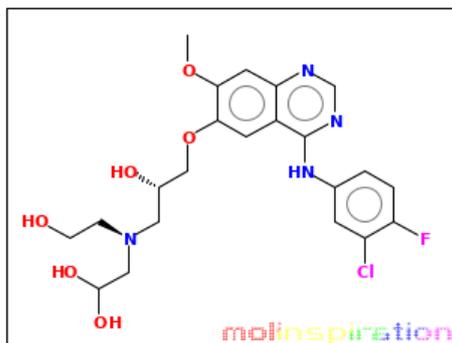
2-Composé 11



3-Composé 13

molinspiration

originalSMILES Clc1cc(Nc2ncnc3c2cc(OC[C@@H](O)C[N@](CCO)CC(O)O)c(OC)c3)ccc1F
 miSMILES: Clc1cc(Nc2ncnc3c2cc(OC[C@@H](O)C[N@](CCO)CC(O)O)c(OC)c3)ccc1F



[Molinspiration property engine](#) v2018.10

miLogP	1.51
TPSA	140.43
natoms	34
MW	496.92
nON	10
nOHNH	5
nviolations	0
nrotb	12
volume	419.05

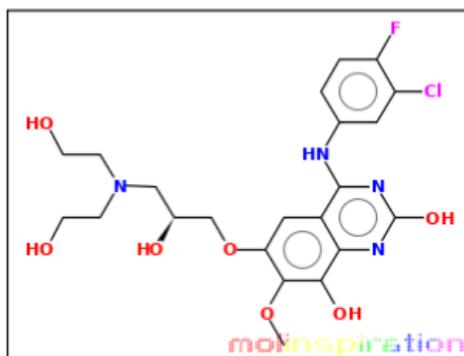
[Get data as text](#) (for copy / paste).

[Get 3D geometry](#) BETA

4-Composé15

molinspiration

originalSMILES Clc1cc(Nc2nc(nc3c2cc(OC[C@@H](O)CN(CCO)CCO)c(OC)c3O)O)ccc1F
 miSMILES: Clc1cc(Nc2nc(nc3c2cc(OC[C@@H](O)CN(CCO)CCO)c(OC)c3O)O)ccc1F



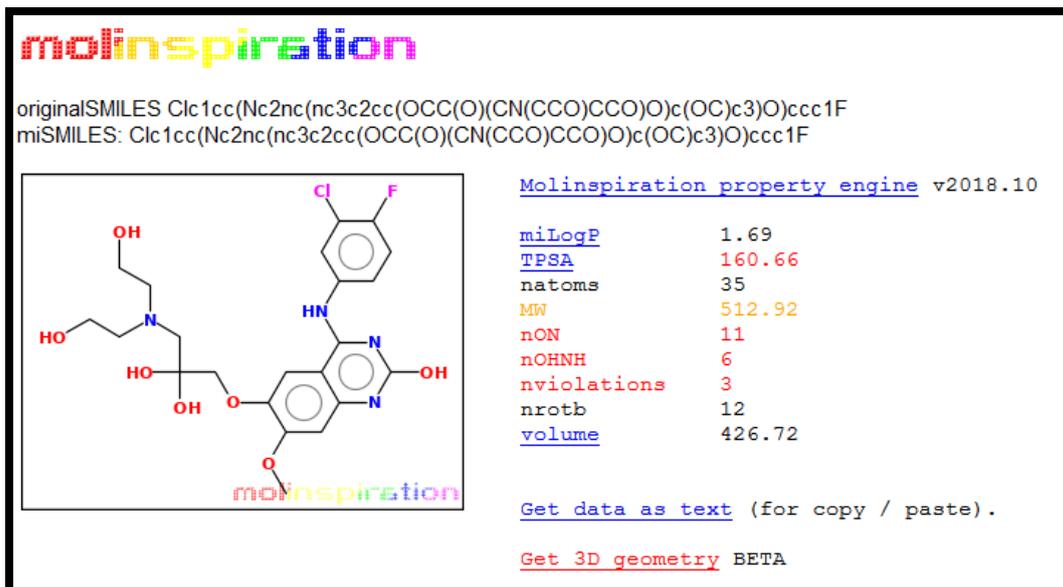
[Molinspiration property engine](#) v2018.10

miLogP	2.17
TPSA	160.66
natoms	35
MW	512.92
nON	11
nOHNH	6
nviolations	3
nrotb	12
volume	427.04

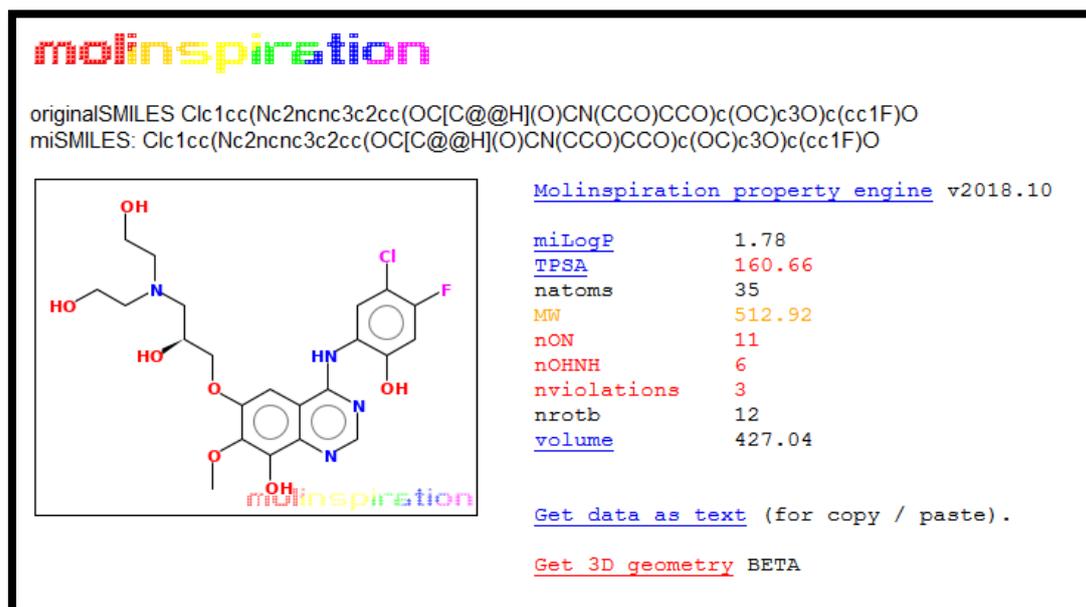
[Get data as text](#) (for copy / paste).

[Get 3D geometry](#) BETA

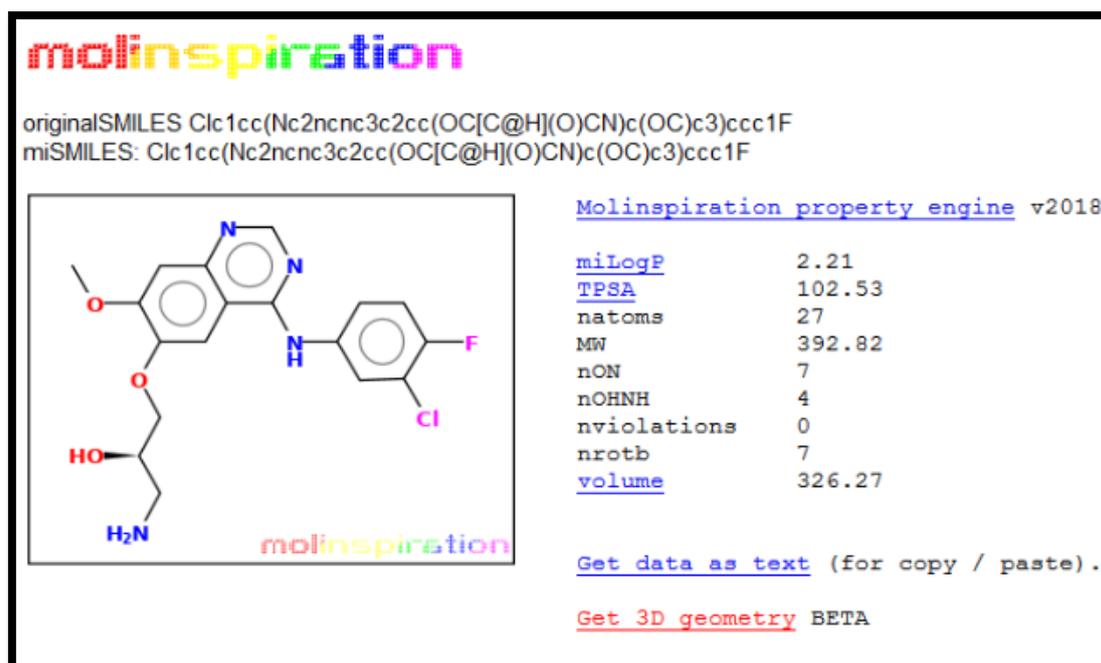
5-Composé 20



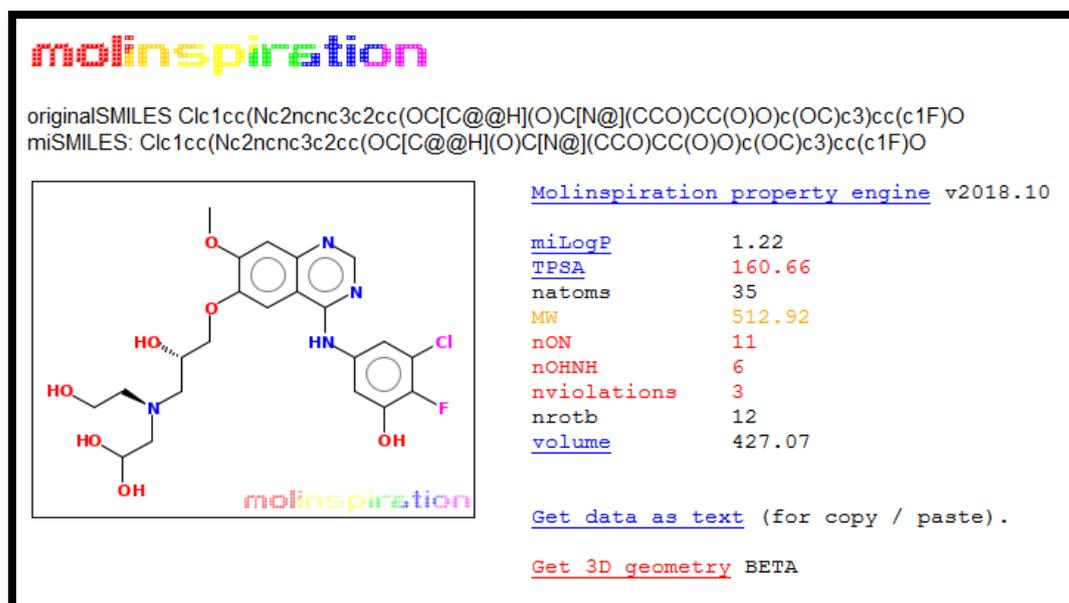
6-Composé 27



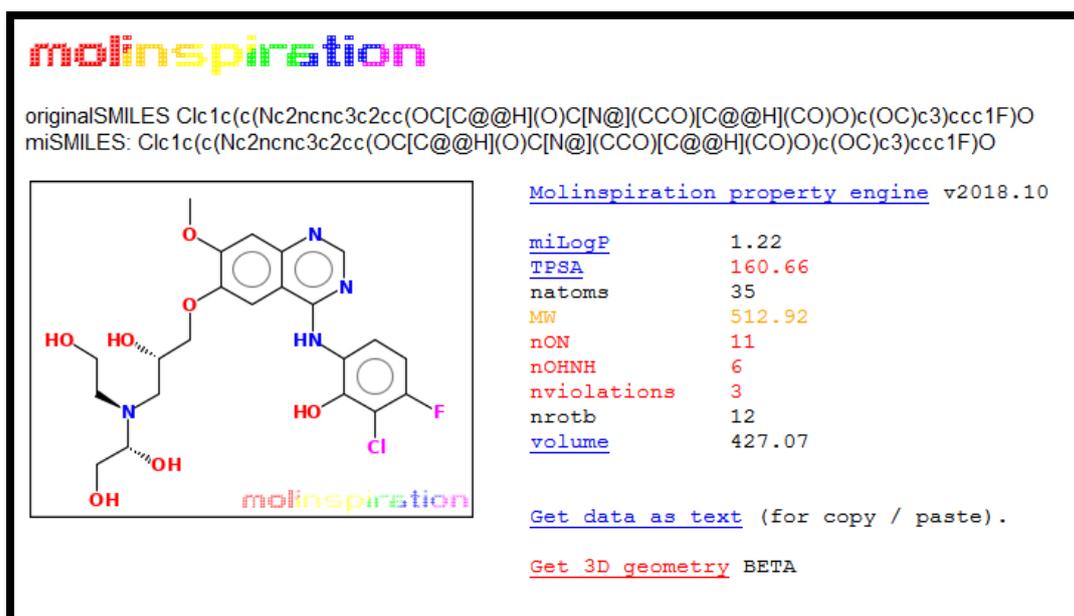
7-Composé 174



8-Composé 175



9-Composé52



Thème : Etude *In silico* des nouveaux inhibiteurs de l'EGFR-TK pour le traitement de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC).

Le cancer du poumon constitue un problème important de santé publique mondiale et représente la tumeur la plus fréquente chez les hommes. Notre travail de recherche avait pour but essentiel de mettre en évidence *in silico* de nouveaux inhibiteurs de l'EGFR-TK, qui est surexprimé dans l'ensemble des carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) dû au phénomène d'amplification génique et aux nombreuses mutations touchant le gène, plus exactement son domaine tyrosine kinase. Nous nous sommes appuyés sur des travaux expérimentaux montrant que la géfitinib est un inhibiteur de l'EGFR-TK dans le domaine du traitement du cancer du poumon ; afin de proposer d'autres inhibiteurs plus puissants. La modélisation par docking moléculaire qui vise à prédire la structure d'un complexe à partir de molécules isolées, nous a permis de proposer 16 structures comme des inhibiteurs de l'EGFR-TK plus puissants que la géfitinib dont 13 sont des similaires de la géfitinib téléchargés à partir de la *pubchem* et 3 composés issus des mono substitutions réalisées sur le similaire ayant le meilleur score d'affinité. La règle de Lipinski nous a permis de vérifier que les 16 composés sont des nouveaux inhibiteurs théoriques potentiels de l'EGFR-TK, car leurs propriétés pharmacocinétiques indiquent qu'ils ne présentent aucun problème en cas de leur utilisation.

Mots clés : cancer de poumon, EGFR-TK, géfitinib, docking moléculaire.

Title: In silico study of new EGFR-TK inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC).

Lung cancer is a major problem for public health worldwide and is the most common tumor in men. Our research work essential aim was to identify in silico new inhibitors of EGFR-TK, which is overexpressed in all non-small cell lung carcinomas (NSCLC) due to the phenomenon of gene amplification and many mutations in the gene, more precisely its tyrosine kinase domain. We relied on experimental work showing that gefitinib is an EGFR inhibitor-TK in the field of lung cancer treatment; to propose other more potent inhibitors. Modeling molecular docking that seeks to predict a complex structure from isolated molecules, has enabled us to offer 16 structures such as EGFR-TK inhibitors more potent than gefitinib which 13 are similar to gefitinib downloaded from the PubChem and 3 compounds from mono substitutions made on the like having the best score affinity. The rule Lipinski has allowed us to verify that the 16 compounds are theoretical potential new inhibitors of EGFR-TK because their pharmacokinetic properties indicate that there are no problems when using them.

Keywords: lung cancer, EGFR-TK, gefitinib, molecular docking.

العنوان: دراسة نظرية لمثبطات جديدة لإنزيم EGFR-TK لعلاج سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة (NSCLC).

سرطان الرئة هو مشكلة رئيسية للصحة العامة في جميع أنحاء العالم وهو الورم الأكثر شيوعاً عند الرجال، فالعمل الذي قمنا به هدفه الأساسي البحث عن مثبطات جديدة *in silico* لإنزيم EGFR-TK الموجودة بكثرة في سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة (NSCLC)، بسبب ظاهرة تضخيم الجينات و طفرات جينية متعددة و بالضبط مجاله tyrosine kinase لقد اعتمدنا على العمل التجريبي الذي يظهر أن gefitinib هو مثبط لإنزيم EGFR-TK في علاج سرطان الرئة.

لتقديم مثبطات أكثر قوة، استعملنا النمذجة الجزيئية التي تهدف إلى التنبؤ بهيكل مركب من الجزيئات المعزولة التي مكنتنا من اقتراح 16 بنية كمثبطات لإنزيم EGFR-TK أقوى من gefitinib، 13 منها يشبه gefitinib التي تم تنزيلها من pubchem و 3 مركبات من بدائل أحادية تم إجراؤها على نفس المستوى بأعلى درجة تقارب، ولقد سمحت لنا قاعدة lipinski بالتحقق من أن المركبات 16 مثبطات محتملة جديدة لإنزيم EGFR-TK لأن خصائصها الدوائية تشير إلى أنها لا تشكل أي مشكل في حالة استخدامها.

الكلمات المفتاحية: سرطان الرئة، EGFR-TK، gefitinib، النمذجة الجزيئية.

Année universitaire : 2018/2019

Réalisé Par :-**ZERGUINE BOUCHRA
KARA DALAL**

Thème : Étude In silico des nouveaux inhibiteurs de l'EGFR-TK pour le traitement de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC).

**Mémoire Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master
Spécialité : Biochimie Appliquée**

Résumé :

Le cancer du poumon constitue un problème important de santé publique mondiale et représente la tumeur la plus fréquente chez les hommes. Notre travail de recherche avait pour but essentiel de mettre en évidence *in silico* de nouveaux inhibiteurs de l'EGFR-TK, qui est surexprimé dans l'ensemble des carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) dû au phénomène d'amplification génique et aux nombreuses mutations touchant le gène, plus exactement son domaine tyrosine kinase. Nous nous sommes appuyés sur des travaux expérimentaux montrant que la géfitinib est un inhibiteur de l'EGFR-TK dans le domaine du traitement du cancer du poumon ; afin de proposer d'autres inhibiteurs plus puissants. La modélisation par docking moléculaire qui vise à prédire la structure d'un complexe à partir de molécules isolées, nous a permis de proposer 16 structures comme des inhibiteurs de l'EGFR-TK plus puissants que la gefitinib dont 13 sont des similaires de la gefitinib téléchargés à partir de la *pubchem* et 3 composés issus des mono substitutions réalisées sur le similaire ayant le meilleur score d'affinité. La règle de Lipinski nous a permis de vérifier que les 16 composés sont des nouveaux inhibiteurs théoriques potentiels de l'EGFR-TK, car leurs propriétés pharmacocinétiques indiquent qu'ils ne présentent aucun problème en cas de leur utilisation.

Mots clés : cancer de poumon, EGFR-TK, gefitinib, docking moléculaire.

Laboratoire de recherche : Laboratoire de Biochimie Appliquée.

Devant le jury :

Président du jury : Mr CHIKHI A. (Professeur -UFM Constantine 1).

Encadreur : Mme TNIOU S. (Maître assistante « A » - UFM Constantine1).

Examineur : Mr. MOKRANI E.H (Maitre-assistant «A » - UFM Constantine 1).

Date de soutenance : 8 Juillet 2019