



المجهرية 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 Constantine 1  
Faculté des sciences de la nature et de la vie

1 جامعة قسنطينة الاخوة منتوري  
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : De Biologie appliquée

قسم البيولوجيا التطبيقية

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Bio-informatique

Titre :

## Conception rationnelle d'inhibiteurs puissants de pan-Pim Kinases à structure rhodanine

Présenté par : SAIDOU AYA  
ZAIBET LYNA  
BENYAHIA WISSAL

Devant le Jury :

Président : Pr Mohamed MEDJROUBI (Université Frères Mentouri Constantine 1)

Examinatrice : Dr Chaima BOUREGHDA (Université Frères Mentouri Constantine 1)

Encadrant : Dr Adel KRID (Université Frères Mentouri Constantine 1)

Soutenu le : 25/06/2025

Année universitaire

2024 -2025

## ***Dédicace***

*Je dédie ce travail :*

- *À mes **parents** bien-aimés, pour leur amour infini, leurs sacrifices précieux et leur soutien inconditionnel qui ont illuminé chaque étape de mon parcours.*
- *À ma chère **tante Fahima**, dont la tendresse et la générosité ont été une source constante de réconfort et d'inspiration.*
- *À **mes sœurs, mon frère** et mon merveilleux **mari**, pour leur patience, leur présence réconfortante et leur encouragement quotidien.*
- *Et à mon **grand-père** bien-aimé, **El hadje El Zaoui**, puisse Allah le préserver et lui accorder une vie longue, saine et bénie. Que son héritage de sagesse et son amour continuent de guider notre famille pour les générations à venir.*

*C'est par votre soutien collectif que ce rêve est devenu réalité. Qu'Allah vous préserve tous et comble vos vies de bonheur.*

***Benyahia Wissal***

## ***Dédicace :***

*Mon Dédicace*

*À mon **papa**, Mon pilier, mon moteur, celui dont la force m'inspire chaque jour.*

*À ma **maman**, douce et dévouée, dont l'amour inconditionnel m'a portée.*

*À mes **frères**, présents à leur façon, toujours là dans les silences rassurants.*

*À mon binômes, **Aya** et **Wissal**, partenaires de route, de stress et de*

*Rires. Merci pour chaque instant partagé !*

*À Monsieur **Adel KRID**,*

*L'encadrant exceptionnel, le meilleur au monde à nos yeux ! Merci pour votre présence constante, vos conseils éclairés, votre patience infinie et votre confiance. Votre bienveillance a marqué nos esprits autant que nos cœurs. Ce travail porte aussi votre empreinte !*

***Zaibet lyna***

## *Dédicace*

Je tiens à remercier *DIEU* de m'avoir donné la force et le courage de mener ce modeste travail.

Je dédie ce travail :

- A ma chère *mère*, qui a toujours cru en moi et m'a encouragé à poursuivre mes rêves.  
Sans toi, je n'aurais pas acquis la force et la résilience nécessaire pour aboutir à ce stade.  
Je t'aime maman et j'implore le tout puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une  
langue et heureuse vie.
- A mon adorable *frère* qui a partagé avec moi tous les moments d'émotion lors de la  
réalisation de ce travail je t'aime mon frère.
- A tous les membres de ma famille, qui n'ont jamais cassé de m'aider, et à m'encourager à  
réaliser ce travail.
- À mon binômes, *Lina* et *Wissal*, partenaires de route, de stress et de rires, merci pour  
chaque instant partagé.
- À Monsieur *Adel KRID*, encadrant exceptionnel! Merci pour votre constante  
présence, vos conseils, votre patience infinie et votre confiance. Votre bienveillance a  
bien marqué nos esprits autant que nos cœurs.

*Saidou aya*

## *Remercîments*

*On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.*

*Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de Mr KRID ADEL on le remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.*

*Nos remerciements s'adressent également à tous nos professeurs pour leurs Générosités et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs charges académiques et professionnelles.*

## Table de Matière :

<b>Introduction générale .....</b>	<b>13</b>
<b>PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE .....</b>	<b>5</b>
<b>Chapitre 1 : Approches In Silico et ciblage thérapeutique de PIM1-KINASE ..</b>	<b>6</b>
<b>I.1. Méthodes In Silico en Drug Design : Révolution Computationnelle : .....</b>	<b>7</b>
<b>I.1.1. Importance des Approches Computationnelles : .....</b>	<b>7</b>
<b>I.1.2. L'intégration de l'intelligence artificielle dans la découverte de médicaments : enjeux et perspectives .....</b>	<b>10</b>
<b>I.1.3. Application du docking moléculaire dans le Drug design : .....</b>	<b>10</b>
<b>I.1.4. Amarrage moléculaire (docking moléculaire) : .....</b>	<b>12</b>
<b>I.1.4.1. Étapes de l'amarrage moléculaire : .....</b>	<b>12</b>
<b>I.1.4.1.a. Recherche conformationnelle : .....</b>	<b>12</b>
<b>I.1.4.1.b. Fonction de score : .....</b>	<b>13</b>
<b>I.2. Etude de la cible PIM-1kinase dans un contexte bio-informatique et pharmacologique : ..</b>	<b>14</b>
<b>I.2.1. Introduction aux kinases PIM : .....</b>	<b>14</b>
<b>I.2.2. Structure tridimensionnelle et organisation moléculaire de la PIM-1 : .....</b>	<b>15</b>
<b>I.2.2.1 Architecture globale : .....</b>	<b>15</b>
<b>I.2.2.2. Régions structurales importantes : .....</b>	<b>16</b>
<b>I.2.2.3 Acides aminés clés dans la catalyse et l'interaction avec les inhibiteurs : .....</b>	<b>17</b>
<b>I.2.2.4 Caractéristiques uniques de PIM-1 : .....</b>	<b>17</b>
<b>I.2.3. Implication signalétique de PIM-1 dans l'oncogenèse : .....</b>	<b>17</b>
<b>I.2.3.1 Rôle dans le cycle cellulaire : .....</b>	<b>17</b>
<b>I.2.3.2 Promotion de la survie cellulaire : .....</b>	<b>17</b>
<b>I.2.4. Différences principales entre les isoformes PIM-1, PIM-2 et PIM-3 : .....</b>	<b>18</b>
<b>I.2.5. Inhibiteurs de la kinase PIM : Focus sur les rhodanines : .....</b>	<b>18</b>
<b>I.2.5.1 Structure et mécanisme d'action : .....</b>	<b>18</b>
<b>I.2.5.2 Exemples d'inhibiteurs rhodanines actifs contre PIM-1 : .....</b>	<b>18</b>
<b>I.2.5.3 Avantages des inhibiteurs rhodanines : .....</b>	<b>19</b>
<b>I.2.6. Structures chimiques des inhibiteurs de PIM : .....</b>	<b>19</b>
<b>I.2.6.2 Dérivés pyrimidiniques : .....</b>	<b>20</b>
<b>I.2.6.3 Dérivés indoliques : .....</b>	<b>20</b>
<b>I.2.6.4 Dérivés oxadiazoliques : .....</b>	<b>21</b>
<b>I.2.6.5 Dérivés quinoléiques : .....</b>	<b>21</b>
<b>I.2.7. Inhibiteurs cliniques actuels : .....</b>	<b>22</b>
<b>I.2.8. Conclusion : .....</b>	<b>22</b>

<b>Partie pratique .....</b>	<b>25</b>
<b>Chapitre 02 : MATÉRIEL ET MÉTHODES .....</b>	<b>26</b>
<b>II.1. Matériel : .....</b>	<b>27</b>
<b>II.1.1. Equipements informatiques : .....</b>	<b>27</b>
<b>II.1.2. Logiciels : .....</b>	<b>27</b>
• <b>Marvinsketch : .....</b>	<b>27</b>
• <b>Chimera : .....</b>	<b>27</b>
• <b>Autodock Vina : .....</b>	<b>28</b>
• <b>PyMol : .....</b>	<b>29</b>
• <b>PLIP (Protein-Ligand Interaction Profiler) : .....</b>	<b>29</b>
• <b>DockRMSD [7] : .....</b>	<b>30</b>
• <b>Banque de données : .....</b>	<b>30</b>
<b>RCSB Protein Data Bank (PDB) : La Référence Mondiale des Structures</b>	
<b>Biomoléculaires : .....</b>	<b>30</b>
<b>II.2. Méthode .....</b>	<b>31</b>
<b>II.2.1. Pré-docking .....</b>	<b>31</b>
<b>II.2.1.1. Préparation des éléments nécessaires au docking .....</b>	<b>31</b>
<b>II.2.1.1. A. Sélection de la cible biologique .....</b>	<b>31</b>
<b>II.2.1.1. B. Préparation de la cible : .....</b>	<b>32</b>
<b>II.2.1.1. C.A. Pour le re-docking (ou self-docking) : .....</b>	<b>33</b>
<b>II.2.1.1. C.B. Pour le docking : .....</b>	<b>33</b>
<b>II.2.1.1.D. génération de la boîte de grille (GRID BOX) : .....</b>	<b>35</b>
<b>II.2.2. Validation du protocole de docking moléculaire : .....</b>	<b>36</b>
<b>II.2.3. Docking moléculaire des ligands rhodanines : .....</b>	<b>36</b>
<b>II.2.4. Analyse et visualisation des interactions : .....</b>	<b>36</b>
<b>Chapitre 03 : RÉSULTAT ET DISCUSSION .....</b>	<b>40</b>
<b>Docking moléculaire : .....</b>	<b>41</b>
<b>Validation du docking : .....</b>	<b>41</b>
<b>III. Résultats et discussion : .....</b>	<b>42</b>
<b>III.1. Protocole de validation : .....</b>	<b>42</b>
<b>III.2. Analyse des énergies de liaison moléculaire (<math>\Delta G</math>) : .....</b>	<b>43</b>
<b>III.3. Analyse des interactions non covalentes ligands-PIM-1 kinase : .....</b>	<b>49</b>
<b>III.4. Analyse détaillée des interactions moléculaires ligand-PIM-1 : .....</b>	<b>49</b>
<b>III.1. Le rôle prédominant des interactions hydrophobes : .....</b>	<b>50</b>
<b>III.2. Importance structurale des liaisons hydrogène : .....</b>	<b>50</b>

III.3. Interactions spécifiques remarquables : cas d'OFS :	51
III.4. Corrélation entre interactions et indices de performance :	51
III.5. Conclusion partielle :	51
III Propriétés ADME des Composés 3a-3s : Analyse et Interprétation :	51
Note : Y = Oui (positif/à risque), N = Non (négatif/sans risque).	54
Interprétation des Résultats	54
1. Propriétés Physicochimiques et Règle de Lipinski :	54
2. Propriétés Pharmacocinétiques (ADME) :	54
2.1. Absorption Intestinale (GI) :	54
2.2. Perméabilité à la Barrière Hémato-Encéphalique (BBB) :	54
2.3. Interaction avec les Cytochromes P450 (CYP) :	55
4. Évaluation Toxicologique :	55
L'analyse du tableau 09 nous permet de conclure que :	55
Interprétation scientifique de la carte WLOGP vs TPSA (SwissADME) :	56
Conclusion générale	60



## Liste des figures

**Figure 01 :** Résumé schématique du processus de découverte de médicaments superposé aux approches computationnelles correspondantes [5].

**Figure 02 :** Carte conceptuelle des méthodologies expérimentales et computationnelles appliquées au processus de découverte de médicaments [6]

**Figure 03 :** Méthodes d'amarrage rigide, flexible-rigide et entièrement flexible [24].

**Figure 04 :** Applications de l'amarrage moléculaire dans la découverte et le développement de médicaments [32].

**Figure 05 :** Structure tridimensionnelle (3D) de PIM-1 ; N-terminal (en vert), C-terminal (en bleu clair), G-loop (en bleu), A-loop (en jaune), et région charnière (en rouge).

**Figure 06 :** Structure chimique 2D du Composé 44 [16]

**Figure 07 :** Structure chimique 2D d'un composé dérivé de thiazolidine-2,4-dio

**Figure 08 :** Structure chimique 2D d'un composé Pyrrolo[2,3-a]carbazole [19]

**Figure 09 :** Structure chimique 2D d'un composé Pyrazolo[1,5-a]pyrimidine [22]

**Figure 10 :** Structure chimique 2D d'un composé Indole « Meridianin C » [23].

**Figure 11 :** Structure chimique 2D d'un composé oxadiazole (aminooxadiazole) [24]

**Figure 12 :** Structure chimique 2D de dérivés quinoliniques [57]

**Figure 13. :** L'interface du logiciel Chimera 1.18

**Figure 14 :** Interface du logiciel PyMol

**Figure 15 :** Structure 3D de la chaîne A de la PDB 3VBQ [10], visualisée par UCSF Chimera

**Figure16 :** Schéma représentatif du protocole de synthèse des molécules rhodanines objets de cette étude [11].

**Figure 17 :** Représente 2D des molécules synthétisée (3a-3v).

**Figure 18 :** Boîte de grille (Grid Box) du site actif de la kinase PIM-1 (ligand 3S en représentation ball and stick)

**Figure 20 :** Superposition de l'OF5 cristallisé par rayons X (en violet) et de la meilleure pose de docking (en rouge) dans le site actif de la kinase PIM-1. Les atomes d'hydrogène sont omis pour plus de clarté

**Figure 21 :** Positionnement des dérivés étudiés selon leurs énergies de liaison ( $\Delta G$ , en kcal/mol) issues de l'analyse de docking moléculaire

**Figure 22 :** Profil de Docking des Dérivés de Rhodanine Face au Référentiel OFS

**Figure23 :** visualisation comparative des scores Fit Quality (FQ) et SILE pour l'ensemble des molécules testées

**Figure 24 :** Illustration des principales interactions non-covalentes dans le complexe PIM-1-3S (les atomes d'hydrogène sont omis pour la clarté du la figure)

**Figure 25 :** Carte de répartition des dérivés de rhodanines sur le plan WLOGP (lipophilie) vs TPSA (surface polaire topologique), générée par le serveur SwissADME.

**Figure 26 :** 3O-interactions

**Figure 27 :** 3P-interactions

**Figure 28 :** 3Q-interactions

**Figure 29 :** 3R-interactions

**Figure30 :** 3S-interactions

## Liste des tableaux

**Tableau 01** : Avantages Décisifs des méthodes in silico [2]

**Tableau 02** : récapitulatif des différentes régions ainsi que leur fonction de la PIM-1 kinase

**Tableau 03** : différences entre les trois isoforme de la kinase PIM-1,2 et 3.

**Tableau 04** : Energies de liaisons des molécules rhodanine avec la PIM-1 (PDB: 3VBQ)

**Tableau 05** : Comparaison des efficacités de liaison et de l'indépendance de taille des dérivés de rhodanine par rapport aux ligands de référence

**Tableau 06** : Profils d'interactions moléculaires des inhibiteurs (3O-3S) avec les résidus clés du site actif de la PIM-1

**Tableau 07** : Propriétés physico-chimiques et descripteurs moléculaires des composés 3A–3S

**Tableau 08** : Évaluation des propriétés ADME des composés 3A–3S : GI, BBB, P-gp et isoformes CYP450

**Tableau 09** : Profil de toxicité et propriétés pharmacocinétiques des molécules 3A–3S : Mutagénicité (AMES), risque cardiotoxique (hERG), hépatotoxicité et conformité à la règle de Lipinski

## Liste des abréviations

**PIM-1** : Proviral Integration site for Moloney murine leukemia virus 1 kinase

**CADD** : Computer-Aided Drug Design (Conception assistée par ordinateur de médicaments)

**ADMET** : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion, Toxicité

**PLIP** : Protein–Ligand Interaction Profiler

**PROTACs** : Proteolysis Targeting Chimeras

**BBB** : Blood–Brain Barrier (Barrière hémato-encéphalique)

**GI** : Gastrointestinal absorption

**RMSD** : Root Mean Square Deviation

**PDB** : Protein Data Bank

**QSAR** : Quantitative Structure–Activity Relationship

**QSPR** : Quantitative Structure–Property Relationship

**ML** : Machine Learning

**LE** : Ligand Efficiency

**FQ** : Fit Qualité

**SILE**: Size-Independent Ligand Efficiency

**HTS**: High-Throughput Screening

**HERG**: human Ether-à-go-go-Related Gene (canal ionique lié à la cardiotoxicité)

**AMES** : Test de mutagénicité (du nom de Bruce Ames)

**MW** : Molecular Weight

**TPSA** : Topological Polar Surface Area

**WLOGP** : Wildman–Crippen LogP (partition octanol/eau)

**CYP**: Cytochrome P450 enzymes

**NHA**: Number of Heavy Atoms

# **Introduction générale**

Les avancées récentes en modélisation moléculaire et en conception *in silico* de médicaments et de molécules biologiquement actives ont profondément transformé le développement de thérapies anticancéreuses. Ce travail s'inscrit dans ce contexte, en se concentrant sur l'évaluation, par des approches computationnelles, de 19 dérivés du noyau rhodanine comme inhibiteurs potentiels de la kinase PIM-1, une cible émergente en oncologie.

Les approches *in silico*, regroupées sous le terme de Computer-Aided Drug Design (CADD), occupent aujourd'hui une place centrale et importante dans la découverte de nouveaux médicaments, notamment en cancérologie. Comme l'ont souligné Sliwoski et al. [1], ces méthodes permettent non seulement une réduction significative des coûts et du temps de développement de médicaments, mais offrent également la possibilité d'explorer des mécanismes d'action innovants. La méthodologie adoptée dans cette étude repose sur une combinaison de docking moléculaire [2,3] et de prédiction des propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques (ADMET) [4].

Au-delà des inhibiteurs classiques, deux approches émergentes illustrent la puissance et la diversité des stratégies assistées par ordinateur. Les exemples suivants illustrent bien l'importance des méthodes *in silico* :

- **Molecular Glues (colles moléculaires)** : Ces petites molécules favorisent la stabilisation d'interactions protéine-protéine normalement transitoires. L'exemple emblématique de la thalidomide et de ses dérivés ciblant le complexe CRBN-E3 ligase [5] a démontré leur fort potentiel thérapeutique. Les outils *in silico* sont essentiels pour modéliser et prédire de telles interactions ternaires complexes.
- **PROTACs (Proteolysis Targeting Chimeras)** : Ces molécules bifonctionnelles induisent la dégradation ciblée de protéines en recrutant une E3 ligase. Le succès du PROTAC ARV-110, développé pour le traitement du cancer de la prostate [6], a validé cette stratégie innovante, qui repose sur la modélisation des interactions structurales tripartites.

Dans ce contexte, la kinase PIM-1 représente une cible thérapeutique stratégique, en raison de sa surexpression dans divers cancers (prostate, sein triple négatif, leucémies) [7,8], et de son implication dans des processus clés tels que la prolifération cellulaire, la résistance à l'apoptose (via la phosphorylation de BAD, p21, p27, c-MYC) [9] et la résistance thérapeutique, notamment au docétaxel [10]. En outre, PIM-1 est dite « Druggable » qui veut dire ciblable pharmacologiquement, avec une inhibition bien tolérée chez l'animal [11], ce qui

en fait une cible attrayante et potentielle pour la conception rationnelle d'inhibiteurs anticancéreux.

Ce mémoire est structuré en trois chapitres :

1. Le premier chapitre est consacré à une revue bibliographique succincte, présentant les concepts fondamentaux de la modélisation moléculaire [12], ainsi qu'un état de l'art sur la kinase PIM-1 et les molécules de type rhodanine [13].

2. Le second chapitre décrit en détail la méthodologie utilisée, notamment les protocoles de docking moléculaire [2,3] et l'analyse des propriétés ADMET [4].

3. Le troisième chapitre présente les résultats et leur discussion, comprenant l'évaluation de l'affinité de liaison de 19 dérivés de rhodanine envers PIM-1, l'analyse des interactions non covalentes, ainsi que l'étude du profil pharmacocinétique de ces composés.

Ce travail se conclura par une conclusion générale et une ouverture sur les perspectives futures.

## Référence :

- [1] Sliwoski, G., Kothiwale, S., Meiler, J., & Lowe, E. W. (2014). Computational methods in drug discovery. *Pharmacological Reviews*, 66(1), 334–395. <https://doi.org/10.1124/pr.112.007336>
- [2] Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455–461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
- [3] Case, D. A., Belfon, K., Ben-Shalom, I. Y., Brozell, S. R., Cerutti, D. S., Cheatham, T. E., & Kollman, P. A. (2021). AMBER 2021. University of California, San Francisco
- [4] Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7, 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- [5] Ito, T., Ando, H., Suzuki, T., Ogura, T., Hotta, K., Imamura, Y., ... & Handa, H. (2010). Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science*, 327(5971), 1345–1350. <https://doi.org/10.1126/science.1177319>
- [6] Snyder, L. B., Saunders, J. O., Connelly, M. C., & Watson, B. M. (2021). Discovery of ARV-110, a first-in-class androgen receptor PROTAC degrader. *Journal of Medicinal Chemistry*, 64(20), 15189–15200. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01324>
- [7] Nawijn, M. C., Alendar, A., & Berns, A. (2011). For better or for worse: The role of Pim oncogenes in tumorigenesis. *Nature Reviews Cancer*, 11(1), 23–34. <https://doi.org/10.1038/nrc2986>
- [8] Brasó-Maristany, F., Filosto, S., Catchpole, S., Marlow, R., Quist, J., Francesch-Domenech, E., ... & Smalley, M. J. (2016). PIM1 kinase regulates cell survival in triple-negative breast cancer. *Nature Medicine*, 22 (11), 1303–1313. <https://doi.org/10.1038/nm.4188>



- [9] Santio, N. M., Eerola, S. K., Paatero, I., Yli-Kauhaluoma, J., & Koskinen, P. J. (2020). Pim kinases: From survival factors to regulators of drug resistance. *Molecular Cancer Research*, 18(5), 701–712. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-19-0819>
- [10] Dhanasekaran, S. M., Kabbarah, O., Tomlins, S. A., & Chinnaiyan, A. M. (2014). PIM1: A potential target for the treatment of prostate cancer resistant to docetaxel. *Molecular Cancer Research*, 12(8), 1080–1089. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-13-0618>
- [11] Zippo, A., De Robertis, A., Serafini, R., & Oliviero, S. (2007). PIM1-dependent phosphorylation of histone H3 at serine 10 is required for MYC-dependent transcriptional activation and oncogenic transformation. *Nature Cell Biology*, 9(8), 932–944. <https://doi.org/10.1038/ncb161>
- [12] Jorgensen, W. L. (2009). Efficient drug lead discovery and optimization. *Science*, 323(5918), 1019–1020. <https://doi.org/10.1126/science.1169330>
- [13] Zhang, H., Pan, H., Wang, S., & Ma, Y. (2021). Rhodanine derivatives: Promising scaffold for medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 209, 112872. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112872>

# **PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE**

# **Chapitre 1 : Approches In Silico et ciblage hérapeutique de PIM1-KINASE**

## I.1. Méthodes In Silico en Drug Design : Révolution Computationnelle :

Les approches et méthodes in silico désignent l'ensemble des techniques computationnelles (assistées par ordinateurs et l'informatique) et de modélisations numériques et moléculaires utilisées dans la prédiction, l'analyser et l'optimisation des propriétés de molécules thérapeutiques avant toute validation expérimentale. Ces méthodes exploitent et utilisent des algorithmes avancés, des simulations moléculaires et des bases de données chimiques pour accélérer la découverte de médicaments et de molécules biologiques actives. Ce sont des méthodes basées sur la mécanique quantique, mécanique moléculaire tout en appelant les champs de forces et l'apprentissage automatique (voir des études de QSAR, QSPR, ML, Deep Learning etc.)

*"In silico methods have become indispensable in modern drug discovery, enabling the rapid exploration of chemical space while reducing reliance on serendipity." [1]*

### I.1.1. Importance des Approches Computationnelles :

Ces méthodes dites in silico (computationnelles) constituent aujourd'hui un pilier fondamental et indispensable dans la découverte de molécules biologiquement actives et de médicaments. Leurs importances sont désormais de pointe et incontournables. Ce sont des méthodes alternatives aux méthodes expérimentales.

**Tableau 1 :** Avantages Décisifs des méthodes in silico [2]

<i>Aspect</i>	<i>Impact</i>	<i>Exemple</i>
<i>Coût</i>	<i>Réduction jusqu'à 60%</i>	<i>1 million de composés testés pour &lt;10 000€</i>
<i>Délai</i>	<i>Accélération 100x</i>	<i>Découverte du sotorasib (anti-KRAS) en 6 mois vs 5 ans</i>
<i>Précision</i>	<i>Résolution atomique</i>	<i>Prédiction des modes de liaison à 1.5 Å près</i>

Et comme toutes approches, celles-ci présentent des limites et nécessitent des défis :

- Qualité des données d'entrée (PDB, paramètres de force)
- Prédiction des effets in vivo (complexité biologique)
- Nécessite validation expérimentale (complémentarité essentielle)

Elles ont permis d'identifier plus de 60% des inhibiteurs de kinases approuvés depuis 2010 [3] et ont contribué à la réduction du taux d'échec clinique grâce aux prédictions ADMET précoces [4].

La Conception Assistée par Ordinateur de Médicaments (CADD) repose sur trois stratégies principales [5] :

- Approche systémique (basée sur les voies biologiques),
- Approche structurale (ciblant la conformation des protéines),
- Approche ligand-base (utilisant des molécules de référence connues).

Entre autres, les méthodes expérimentales, le criblage à haut débit (High-throughput screening : HTS) permet d'identifier des composés dits "hit" qui sont potentiels, mais ce criblage reste assez coûteux et laborieux. Cependant, le CADD offre une alternative de pointe tout en réduisant le nombre de candidats (molécules) à tester expérimentalement, optimisant ainsi les coûts et accélérant la découverte de médicaments (comme déjà mentionné plus haut).

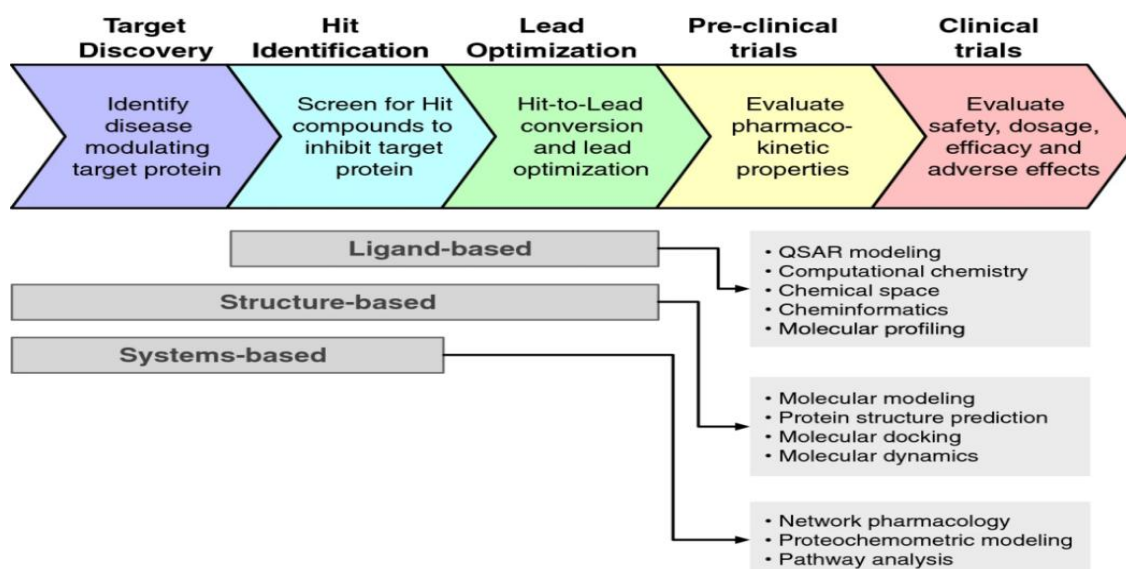
Les techniques de criblage virtuel, telles que l'amarrage moléculaire (docking) et la dynamique moléculaire, permettent d'évaluer d'une manière théorique (in silico) l'interaction entre une/des cible(s) thérapeutique(s) (généralement protéique) et des millions de composés virtuels.

Ces approches fournissent des données sur :

1. Affinité de liaison et énergie libre (aspect énergétique et thermodynamique).
2. Les motifs structuraux des sites de liaison (biologie structurale et prédiction des cavités de liaison).
3. Les mécanismes d'action (inhibition, activation).

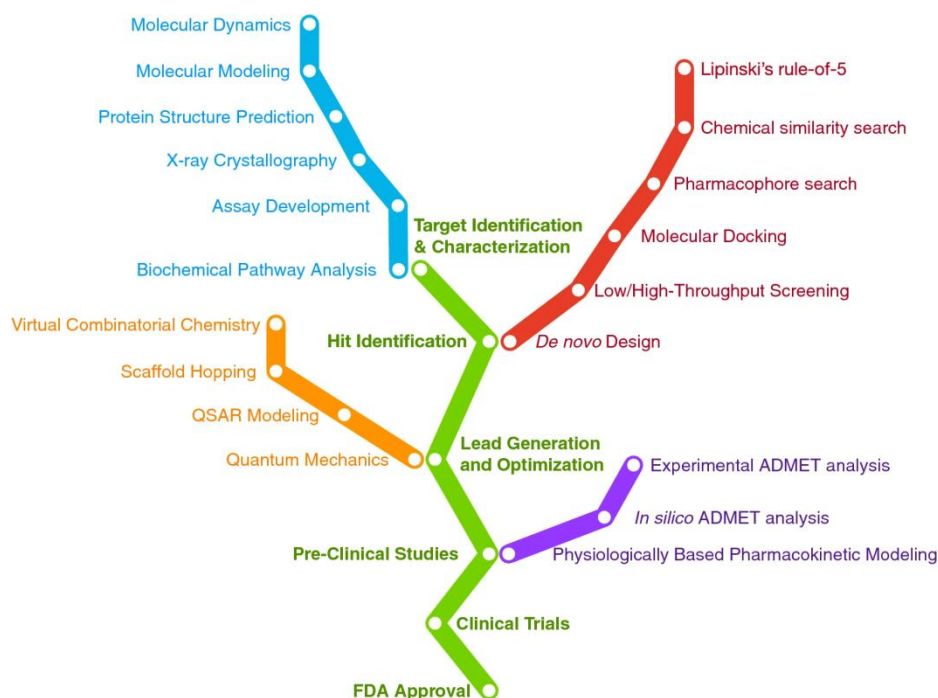
En intégrant modélisation moléculaire et analyses computationnelles, le CADD ouvre de nouvelles perspectives pour la découverte de médicaments plus ciblés et efficaces, tout en facilitant la compréhension des interactions moléculaires à l'échelle atomique.

Les figures suivantes [5-6] schématisent les différentes étapes ainsi que les différentes techniques expérimentales et computationnelles utilisées lors du développement de



médicaments.

**Figure 01 :** Résumé schématique du processus de découverte de médicaments superposé aux approches computationnelles correspondantes [5].



**Figure 02 :** Carte conceptuelle des méthodologies expérimentales et computationnelles appliquées au processus de découverte de médicaments [6]

### **I.1.2. L'intégration de l'intelligence artificielle dans la découverte de médicaments : enjeux et perspectives**

De nos jours, l'avènement de l'intelligence artificielle (IA) dans le domaine de la recherche pharmaceutique marque un énorme tournant décisif dans les approches de découverte et de développement de nouveaux édifices chimiques thérapeutiques. Par sa capacité à traiter et analyser des volumes massifs de données (big data) et à modéliser des interactions moléculaires assez complexes, elle permet d'accélérer d'une manière exponentielle les processus traditionnellement longs et coûteux [7]. Les différents algorithmes d'apprentissage automatisés ont la capacité et la possibilité de cribler virtuellement des millions de composés en un temps record, tout en optimisant les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des candidats en question. Ces avancées techniques ouvrent la voie à une médecine plus personnalisée, où les traitements pourraient être adaptés aux caractéristiques génomiques individuelles [7].

Cependant, cette révolution technologique et comme toute autre technique ne va pas sans défis majeurs [7-8]. C'est la qualité et la représentativité des données d'apprentissage (data) qui constituent un premier écueil, pouvant conduire à des biais algorithmiques préjudiciables [8-9].

Enfin, la nécessité de la validation expérimentale des prédictions *in silico* rappelle que l'IA doit être considérée comme un outil complémentaire plutôt que substitutif aux approches traditionnelles [9].

### **I.1.3. Application du docking moléculaire dans le Drug design :**

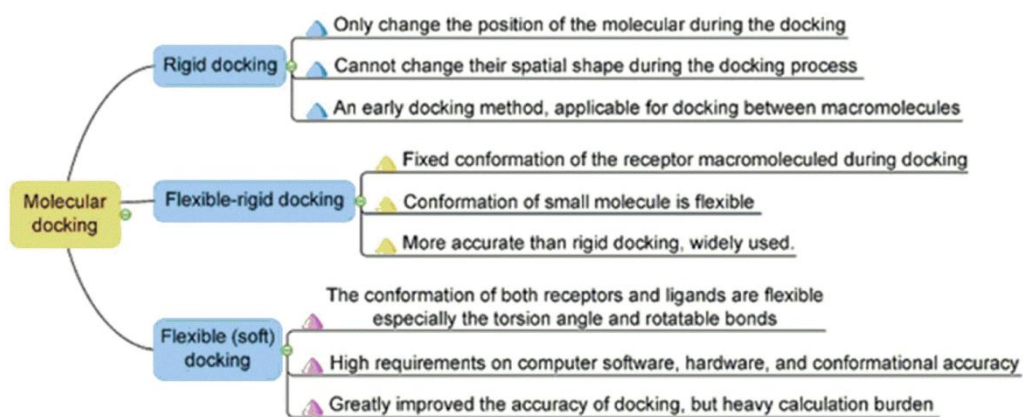
L'amarrage moléculaire (docking moléculaire) représente une approche et une technique essentielle dans la conception rationnelle de médicaments [9-10]. Cette technique de simulation permet la prédiction, l'orientation ainsi que l'affinité de liaison (d'interactions) des ligands (petites molécules) liés aux macromolécules cibles (protéiques). Cette méthodologie computationnelle facilite l'identification d'édifices et architectures moléculaires potentiels en modélisant les interactions mises en jeu. Ce processus repose sur trois objectifs fondamentaux : l'estimation de l'affinité de liaison (ou l'énergie d'interaction), la prédiction des conformations optimales (poses) et le criblage virtuel de grandes bibliothèques moléculaires (molecular data sets) [10-11].

L'analyse initiale de la structure des complexes (protéine-ligand) vise à identifier des cavités de liaison exploitables (druggability) à l'aide de méthodes *in silico* (connue sous le nom de binding site detection) [12]. Lorsque le site de liaison de la cible biomoléculaire est connu, le criblage virtuel est ainsi dirigé par l'amarrage moléculaire [12-13] et constitue une approche privilégiée, qui permet l'évaluation et la prédiction de ligands ayant un potentiel tel qu'exercer une inhibition sur la cible en question [14]. En revanche, à l'absence d'informations structurales précises sur le site de liaison, l'amarrage moléculaire est dit « aveugle » (communément connu sous le nom de « blind docking » [15]) peut être utilisé ; cependant, cette approche présente des performances moindres en raison d'une complexité accrue de l'espace de recherche conformationnel et d'un coût de calculs plus élevé [11].

L'efficacité d'une simulation de docking moléculaire est relative et repose sur la précision et la rapidité des algorithmes employés [14] [16]. Plusieurs logiciels, tels que ZDOCK [17], GOLD [18] et Autodock [19], mettent en œuvre des stratégies de recherche stochastiques ou déterministes, incluant les algorithmes de Monte Carlo, génétiques et de construction incrémentale, dans le but d'explorer l'espace de recherche conformationnel des complexes protéine-ligand engendrés [11]. Ces algorithmes prennent en compte divers paramètres, notamment les degrés de liberté de ligand et du récepteur (flexibilité), les interactions non covalentes mises en jeu (intermoléculaires : forces de Van der Waals, interactions électrostatiques et liaisons hydrogène) ainsi que la complémentarité géométrique et énergétique (beaucoup plus électrostatique) [11] [20-21].

Ces simulations de docking génèrent en finalité des ensembles de poses moléculaires (Clusters), qui peuvent être classées selon la flexibilité du système étudié (pose ranking). L'amarrage (docking) rigide connu aussi sous le nom de "lock-and-key model", dans lequel la flexibilité n'est pas prise en compte (ni le ligand ni le récepteur ne subissent de réarrangements conformationnels) [22], contrairement à l'amarrage flexible, celui-ci modélise plusieurs conformations accessibles du complexe [23] (voir figure 03). Actuellement, l'amarrage moléculaire est largement utilisé dans diverses applications, notamment le repositionnement de médicaments, la poly pharmacologie, le criblage virtuel à haut débit et le profilage des cibles thérapeutiques





**Figure 03 :** Méthodes d'amarrage rigide, flexible-rigide et entièrement flexible [24].

#### I.1.4. Amarrage moléculaire (docking moléculaire) :

Comme il a été déjà mentionné plus haut, le docking moléculaire est une méthode de simulation (computationnelle) centrale dans la conception assistée par ordinateur (CADD). Cette technique permet de prédire l'interaction et l'affinité de liaison entre une molécule bioactive (ligand) et sa cible protéique. Plusieurs logiciels spécialisés (Autodock, Glide, GOLD, DOCK) implémentent des algorithmes variés pour explorer les conformations de liaison et estimer les énergies d'interaction [25, 26].

##### I.1.4.1. Étapes de l'amarrage moléculaire :

Le processus d'amarrage implique deux piliers fondamentaux : la recherche conformationnelle et l'évaluation par fonction de score. Ces étapes permettent de modéliser aussi bien les interactions protéine-protéine que protéine-ligand [27].

##### I.1.4.1.a. Recherche conformationnelle :

Cette phase repose sur des structures 3D déterminées expérimentalement (cristallographie, RMN) ou par modélisation (par homologie) ou par IA (AlphaFold). L'algorithme de recherche explore systématiquement :

- Les différentes (possibles) orientations spatiales du ligand au sein du site actif.
- Les degrés de liberté qui traduit la flexibilité du ligand (rotations des liaisons)
- Les conformations possibles (génération de poses candidates) [28, 29]

#### **I.1.4.1.b. Fonction de score :**

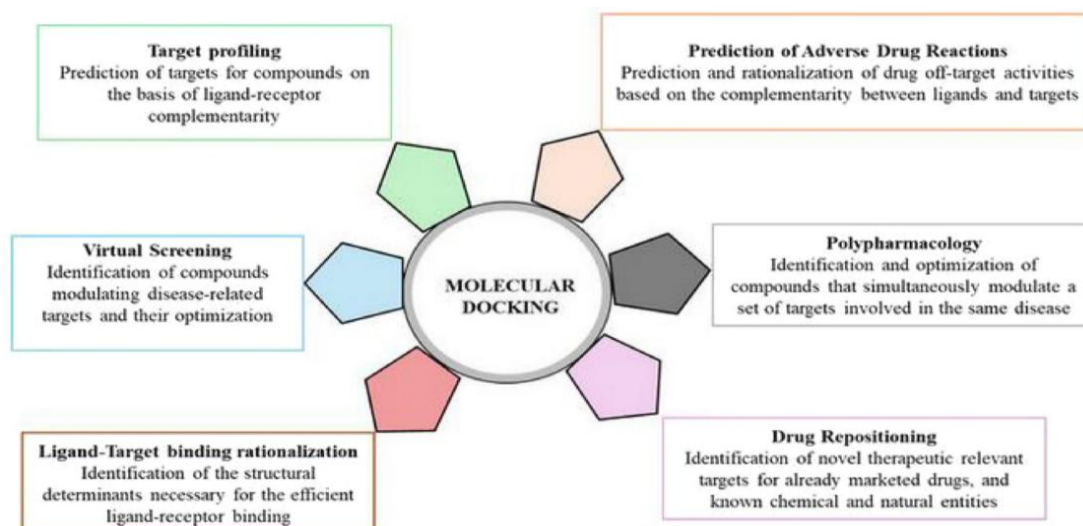
La fonction de score est une équation mathématique (modélisée) qui a pour but de quantifier l'énergie libre de liaison ( $\Delta G$ ) (ou énergie d'interaction) afin de faciliter le classement des poses générées lors de la recherche conformationnelle. Trois approches principales coexistent :

- Méthodes empiriques (paramètres ajustés sur des bases de données empiriques (expérimentales))
- Méthodes mécanistiques (calculs de mécanique moléculaire ou champs de forces)
- Méthodes hybrides (intégrant l'apprentissage automatique tels que ML et Deep Learning)

Cette étape est déterminante pour le criblage virtuel en conception de médicaments [30, 31].

La figure 04 illustre les différentes applications du docking moléculaire :

1. Profilage de cibles : Prédire les cibles potentielles de composés basés sur la complémentarité ligand-récepteur
2. Criblage virtuel : Identifier et optimiser des composés modulant des cibles thérapeutiques
3. Rationalisation des interactions ligand-cible : Déterminer les éléments structuraux clés pour une liaison efficace
4. Repositionnement de médicaments : Découvrir de nouvelles cibles pour des médicaments existants
5. Poly-pharmacologie : Identifier des composés agissant simultanément sur plusieurs cibles d'une même maladie
6. Prédiction des effets indésirables : Anticiper les interactions hors-cible par analyse de complémentarité



**Figure 04** : Applications de l'amarrage moléculaire dans la découverte et le développement de médicaments [32].

## I.2. Etude de la cible PIM-1kinase dans un contexte bio-informatique et pharmacologique :

### I.2.1. Introduction aux kinases PIM :

Les kinases PIM (proviral insertion site in Moloney murine leukemia virus) forment une famille de sérorthéonine kinases. Elles sont impliquées dans l'oncologie, dans divers processus cellulaires essentiels tels que la prolifération cellulaire, la survie, la différenciation et l'apoptose. Ces kinases comprennent trois isoformes principales : PIM-1, PIM-2 et PIM-3, qui partagent une forte homologie au niveau du séquençage en acides aminés (environ 61 % entre PIM-1 et PIM-2, 71 % entre PIM-1 et PIM-3), mais présentent également des spécificités fonctionnelles distinctes [33].

Ces kinases sont souvent surexprimées dans plusieurs cancers. Nous citons comme exemples les hémopathies malignes telles que le lymphome B à grandes cellules diffus (DLBCL), le myélome multiple, la leucémie, ainsi que certains cancers solides prostatiques, du pancréas et du côlon [2]. C'est pour cela que leur inhibition représente une stratégie thérapeutique prometteuse, particulièrement chez les patients résistants aux traitements standards.

## I.2.2. Structure tridimensionnelle et organisation moléculaire de la PIM-1 :

### I.2.2.1 Architecture globale :

La première isoforme, PIM-1, adopte un repliement typique des kinases à deux lobes. Cette structure comprend deux domaines principaux (voir figure 01)

Le domaine N-terminal, contenant les résidus 37 à 122 (représentés en vert), est composé principalement de feuillets  $\beta$  et d'une seule hélice  $\alpha$ . L'autre domaine est le domaine C-terminal, qui est principalement constitué d'hélices  $\alpha$  et couvre les résidus 126 à 305 (représentés en bleu clair).

Ces deux domaines sont reliés entre eux par une région charnière (*Hinge region*) formée par les résidus 123 à 125, colorée en rouge

Le site de liaison de l'ATP de la kinase PIM-1 se trouve entre ces deux domaines et est entouré par deux boucles, la première est une boucle riche en glycine (G-loop) composée des résidus 44 à 52 (colorée en bleu), la seconde est appelée boucle d'activation contenant les résidus 185 à 204 (représentée en jaune).

Une caractéristique spécifique de la liaison de l'ATP dans PIM-1 réside dans les interactions qui ont lieu au niveau de la région charnière. Il est connu que la plupart des kinases interagissent avec l'ATP via deux liaisons hydrogène dans cette zone [3].

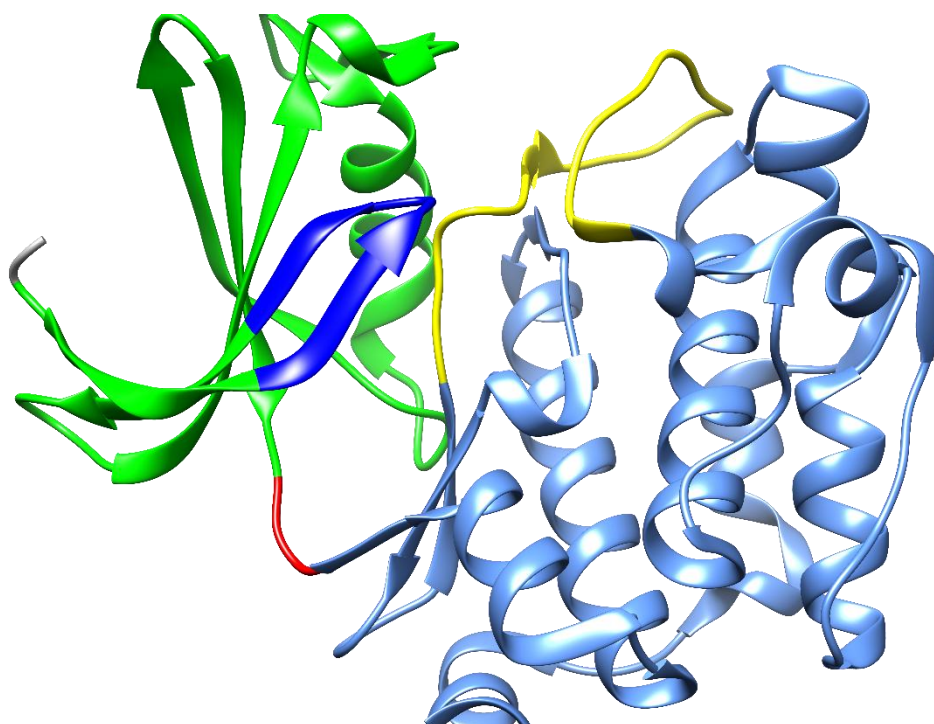
Dans le cas de PIM-1, la région charnière manque un donneur canonique de liaison hydrogène dans le squelette principal. À la place, elle contient un résidu de proline (Pro123) à la position équivalente [3]. En raison de cette particularité structurale, la kinase PIM-1 constitue une cible attrayante pour la conception de médicaments.

### I.2.2.2. Régions structurales importantes :

**Tableau02** : récapitulatif des différentes régions ainsi que leur fonction de la PIM-1 kinase

Région	Fonction
Domaine N-terminal	Interactions protéiques et régulation allostérique
Interactions protéiques et régulation allostérique	Région charnière (hinge region)
<i>Poche ATP</i>	<i>Site de liaison des inhibiteurs compétitifs de l'ATP</i>
<i>Site de liaison des inhibiteurs compétitifs de l'ATP</i>	<i>Site de liaison des inhibiteurs compétitifs de l'ATP</i>

Des études cristallographiques ont montré que cette région charnière de la PIM-1 possède une flexibilité importante. Ceci pourrait expliquer l'adoption de plusieurs conformations moléculaires des ligands au niveau la poche ATP [4].



**Figure 05** : Structure tridimensionnelle (3D) de la PIM-1 ; N-terminal (en vert), C-terminal (en bleu clair), G-loop (en bleu), A-loop (en jaune), et région charnière (en rouge).

### **I.2.2.3 Acides aminés clés dans la catalyse et l'interaction avec les inhibiteurs :**

- Lys67 : joue un rôle central dans la coordination du phosphate  $\gamma$  de l'ATP. Son interaction avec les inhibiteurs ATP-compétitifs est cruciale pour leur efficacité [5].
- Glu121 : participe à la stabilisation de l'ATP via des liaisons hydrogène. Certains inhibiteurs interagissent directement avec cet acide aminé pour bloquer l'activité kinase [6].
- Asp128 : impliqué dans la reconnaissance du substrat et dans la catalyse.
- Ser166/186 : sites de phosphorylation sur MDM2 (Mouse Double Minute 2 homolog qui est un régulateur négatif majeur de la protéine suppresseur de tumeur p53), facilitant sa stabilisation et par conséquent la dégradation de p53 [7].

### **I.2.2.4 Caractéristiques uniques de PIM-1 :**

Contrairement à d'autres kinases, PIM-1 ne nécessite pas de phosphorylation dans sa A-loop pour être active, ce qui la rend constitutivement active. Cette caractéristique rend PIM-1 particulièrement attractive comme cible pharmacologique [8].

### **I.2.3. Implication signalétique de PIM-1 dans l'oncogenèse :**

#### **I.2.3.1 Rôle dans le cycle cellulaire :**

Cette kinase joue un rôle central et crucial dans la progression du cycle cellulaire par la phosphorylation des protéines dites régulatrices :

- p21WAF1 : phosphorylée sur Thr145, ce qui réduit son interaction avec CDK2 et facilite la progression du cycle [9].
- p27KIP1 : régulée via la phosphorylation de SKP2 (Thr417), augmentant la dégradation protéasomale de p27 [10].
- MDM2 : activée par phosphorylation sur Ser166/186, favorisant la dégradation de p53, une protéine suppresseur de tumeur essentielle [11].

#### **I.2.3.2 Promotion de la survie cellulaire :**

La PIM-1 favorise la survie cellulaire en régulant la famille Bcl-2. Elle phosphoryle la protéine BAD sur les résidus Ser112, Ser136 et Ser155, empêchant son interaction avec Bcl-XL et bloquant (inhibant) ainsi l'apoptose (mort cellulaire) [12]. En conditions d'hypoxie, elle confère une résistance aux agents chimio thérapeutiques en préservant le potentiel membranaire mitochondrial et en inhibant l'activation des caspases 3 et 9 [13].

De plus, PIM-1 active la voie JNK en phosphorylant c-Jun sur les sérines 63 et 73, ce qui module l'apoptose tumorale [14].

#### I.2.4. Différences principales entre les isoformes PIM-1, PIM-2 et PIM-3 :

**Tableau03** : différences entre les trois isoforme de la kinase PIM-1,2 et 3.

Caractéristiques	PIM-1	Pim-2	Pim-3
Expression tissulaire	Principalement hématopoïétique et lymphoïde	Ubiquitaire, exprimée dans les cellules cancéreuses résistantes	Surexprimée dans les tumeurs solides (prostate, pancréas, colon)
Cibles préférentielles	BAD (Ser112, Ser136, Ser155), p27, MDM2	BAD (Ser112)	Similaire à PIM-1, rôle accru dans les tumeurs solides
Régulation	Induction par IL-2, IL-3, IL-6	Activité élevée dans les cellules résistantes aux traitements	Co-exprimée avec Myc dans les lymphomes B
Implication clinique	Cible principale dans les lymphomes	Important dans la résistance aux traitements	Cible émergente dans les cancers solides

Ces différences justifient le développement d'inhibiteurs soit isoforme-spécifiques, soit pan-PIM selon le contexte pathologique.

#### I.2.5. Inhibiteurs de la kinase PIM : Focus sur les rhodanines :

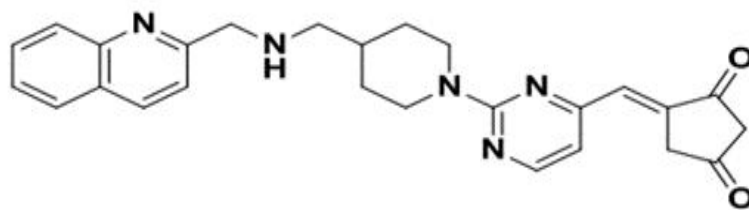
Parmi les nombreuses classes chimiques identifiées comme inhibiteurs de PIM, les dérivés rhodanines (ou thiazolidine-2,4-diones) se distinguent par leur puissance ayant un large spectre d'activité biologiques. (Famille de molécules que nous avons testées et modélisées).

##### I.2.5.1 Structure et mécanisme d'action :

Le noyau rhodanine (2-thioxothiazolidin-4-one) possède un groupement thiol (-SH) et une lactame cyclique capables d'interagir avec les résidus acides de la poche ATP, empêchant ainsi la liaison de l'ATP et bloquant l'activité catalytique de PIM-1 [15].

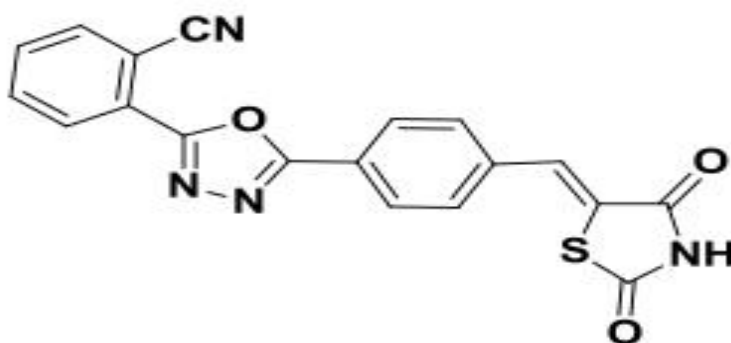
##### I.2.5.2 Exemples d'inhibiteurs rhodanines actifs contre PIM-1 :

- Composé 44 : substitué avec des chaînes aromatiques en position C-3, il présente une constante d'inhibition (K<sub>i</sub>) de 7,7 nM contre plusieurs kinases liées au cancer [16]



**Figure 06 :** Structure chimique 2D du Composé 44 [16]

- TZD (Thiazolidine-2,4-dione) : certains dérivés présentent une forte affinité pour PIM-1 ( $K_i = 7,7 \text{ nM}$ ) et inhibent efficacement la prolifération des cellules cancéreuses hématopoïétiques et solides [17].



**Figure 07 :** Structure chimique 2D d'un composé dérivé de thiazolidine-2,4-dio

#### I.2.5.3 Avantages des inhibiteurs rhodanines :

- Bonne stabilité métabolique.
- Faible toxicité.
- Perméabilité membranaire élevée.
- Réponse pharmacologique favorable.

Néanmoins, certaines limites persistent, notamment la solubilité restreinte et le risque d'interactions non spécifiques avec d'autres cibles enzymatiques [50].

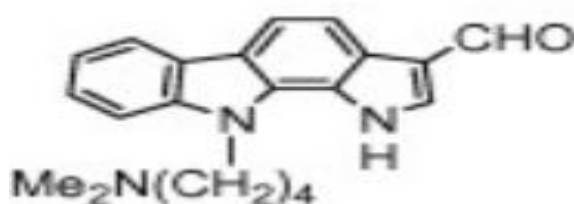
#### I.2.6. Structures chimiques des inhibiteurs de PIM :

En chimie médicinale, plusieurs familles de composés organiques hétérocycliques ont été synthétisées et testées pour évaluer l'activité inhibitrice vis-à-vis des PIM kinases. Nous citons comme exemples :



### I.2.6.1 Dérivés pyrroliques et pyrazoliques :

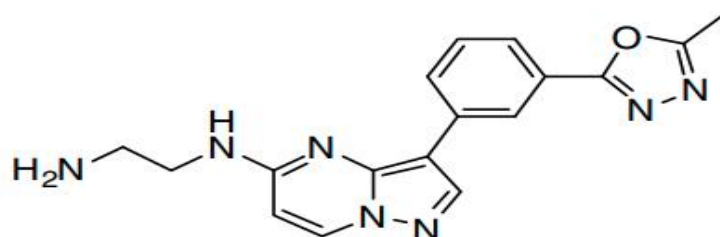
- Pyrrolo[2,3-a]carbazoles substitués en C-6 ou C-9 montrent une forte activité inhibitrice. Par exemple, un composé bromé en C-6 présente un IC<sub>50</sub> de 0,0068  $\mu$ M contre PIM-1, soit environ 17 fois plus puissant que sa forme non substituée [19].
- Pyrrolo[2,3-g]indazoles substitués en position C-5, C-7 et C-8 (nitro, phényl, éthyle) inhibent fortement PIM-1 (IC<sub>50</sub> = 0,23  $\mu$ M) [20].



**Figure 08** : Structure chimique 2D d'un composé Pyrrolo [2,3-a]carbazole [19].

### I.2.6.2 Dérivés pyrimidiniques :

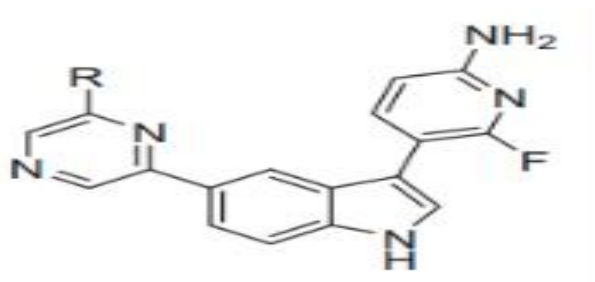
- Benzofuro-pyrimidinones substituées en position 8 avec un groupe bromo inhibent fortement PIM-1 (IC<sub>50</sub> = 7–27 nm) [21].
- Pyrazolo [1,5-a]pyrimidine substitué en positions C3 et C5 avec des groupes phényles ou benzothiophéniques inhibent efficacement PIM-1 et PIM-2 (IC<sub>50</sub> < 1 nm) [22]



**Figure 09** : Structure chimique 2D d'un composé Pyrazolo[1,5-a]pyrimidine [22].

### I.2.6.3 Dérivés indoliques :

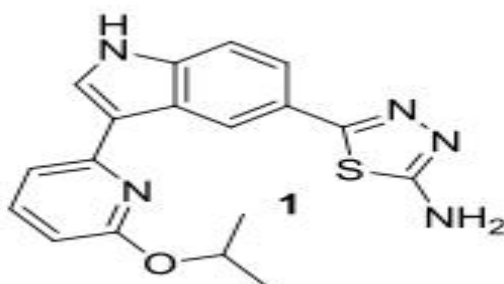
- Indoles 3,5-disubstitués inhibent PIM-1 (IC<sub>50</sub> = 6,2 nm) et PIM-3 (IC<sub>50</sub> = 6,1 nm). L'introduction d'un groupe aminoéthyle améliore encore l'efficacité contre PIM-1 [23].



**Figure 10** : Structure chimique 2D d'un composé Indole « Meridianin C » [23].

#### I.6.4 Dérivés oxadiazoliques :

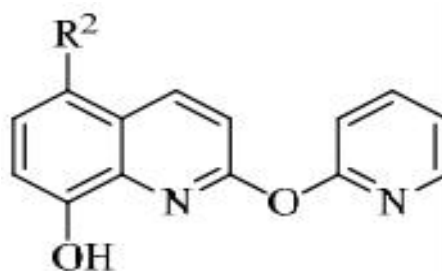
- Les oxadiazoles indoliques substitués en position 3 inhibent PIM-1 ( $K_i = 0,55$  nm) et PIM-2 ( $K_i = 0,28$  nm). La présence d'un groupe isopropoxy sur l'indole améliore l'activité [24].



**Figure 11** : Structure chimique 2D d'un composé oxadiazole (aminooxadiazole) [24]

#### I.2.6.5 Dérivés quinoléiques :

- Certains dérivés quinoléiques inhibent PIM-1 avec des GI50 (Growth Inhibitory concentration) inférieurs à 3  $\mu$ M. Le lien entre une amine secondaire et un cycle pyridine est crucial pour l'activité antiproliférative [25].



**Figure 12** : Structure chimique 2D de dérivés quinoléiques [57]

### I.2.7. Inhibiteurs cliniques actuels :

Plusieurs inhibiteurs de PIM sont en cours d'évaluation clinique :

INHIBITEUR	CIBLE	PHASE CLINIQUE	NOTES
AZD1208	Pan-PIM	I/II	En développement pour les leucémies et lymphomes
TP-3654	PIM-1/PIM-3	II	Active dans les carcinomes urothéliaux
LGH447	Pan-PIM	I	En développement pour les myélodysplasies
SGI-1776	PIM-1	II	Premier inhibiteur testé cliniquement
CX-6258	PIM-1	I	Bon profil de sécurité

### I.2.8. Conclusion :

La PIM-1 kinase occupe une place centrale dans l'oncogenèse, influençant à la fois la prolifération cellulaire et la survie tumorale. Une compréhension approfondie de sa structure, de ses résidus actifs, et de ses interactions moléculaires (Non Covalentes) permet d'envisager la conception rationnelle d'inhibiteurs d'une manière plus précise. Les dérivés rhodanines figurent parmi les candidats les plus prometteurs grâce à leur structure modifiable et leur puissance inhibitrice. Avec plusieurs inhibiteurs déjà en essai clinique, les perspectives pour les thérapies anti-PIM sont encourageantes, notamment dans les hémopathies et certains cancers solides.

## Référence :

- [1] ChemAxon. (2025, juin 6). MarvinSketch. <https://chemaxon.com/products/marvin>
- [2] Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Couch, G. S., Greenblatt, D. M., Meng, E. C., & Ferrin, T. E. (2004). UCSF Chimera—A visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistry*, 25(13), 1605–1612. <https://doi.org/10.1002/jcc.20084>
- [3] Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455–461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
- [4] DeLano, W. L. (2002). The PyMOL molecular graphics system. DeLano Scientific. <http://www.pymol.org>
- [5] Adasme, M. F., Linnemann, K. L., Bolz, S. N., Kaiser, F., Salentin, S., Haupt, V. J., & Schroeder, M. (2021). PLIP 2021: Expanding the scope of the protein–ligand interaction profiler to DNA and RNA. *Nucleic Acids Research*, 49(W1), W530–W534. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab294>
- [6] Salentin, S., Schreiber, S., Haupt, V. J., Adasme, M. F., & Schroeder, M. (2015). PLIP: Fully automated protein–ligand interaction profiler. *Nucleic Acids Research*, 43(W1), W443–W447. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv315>
- [7] Bell, E. W., & Zhang, Y. (2019). DockRMSD: An open-source tool for atom mapping and RMSD calculation of symmetric molecules through graph isomorphism. *Journal of Cheminformatics*, 11, 40. <https://doi.org/10.1186/s13321-019-0362-7>
- [8] Berman, H. M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T. N., Weissig, H., ... & Bourne, P. E. (2000). The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*, 28(1), 235–242. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>
- [9] Burley, S. K., Bhikadiya, C., Bi, C., Bittrich, S., Chen, L., Crichlow, G. V., ... & Zardecki, C. (2021). RCSB Protein Data Bank: Powerful new tools for exploring 3D structures of biological macromolecules for basic and applied research and education. *Nucleic Acids Research*, 49(D1), D437–D451. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1038>
- [10] Good, A. C., Liu, J., Hirth, B., Asmussen, G., Xiang, Y., Biemann, H.-P., ... & Wei, R. R. (2012). Implications of promiscuous PIM-1 kinase fragment inhibitor hydrophobic interactions for fragment-based drug design. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55(6), 2641–2648. <https://doi.org/10.1021/jm2014698>
- [11] Bouregghda, C., Boulcina, R., Dorcet, V., Berrée, F., Carboni, B., & Debache, A. (2021). Facile synthesis of 5-arylidene rhodanine derivatives using Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> as an eco-friendly catalyst: Access to 2-mercapto-3-aryl-acrylic acids and a benzoxaborole derivative. *Tetrahedron Letters*, 62, 152690. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.152690>

- [12] Mateev, E., Valkova, I., Angelov, B., Georgieva, M., & Zlatkov, A. (2022). Validation through re-docking, cross docking and ligand enrichment in various well-resoluted MAO-B receptors. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 13(3), 1099–1107. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.13\(3\).1099-07](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.13(3).1099-07)
- [13] Castro-Alvarez, A., Costa, A. M., & Vilarrasa, J. (2017). The performance of several docking programs at reproducing protein–macrolide-like crystal structures. *Molecules*, 22(1), 136. <https://doi.org/10.3390/molecules22010136>

## Partie pratique

## **Chapitre 02 : MATÉRIEL ET MÉTHODES**

## II.1. Matériel :

### II.1.1. Equipements informatiques :

II.1.1.1. Laptop miniworkstation HP ZBook core I7 /16 GB de ram.

II.1.1.2. Système exploitation Linux Debian 12/Gnome

### II.1.2. Logiciels :

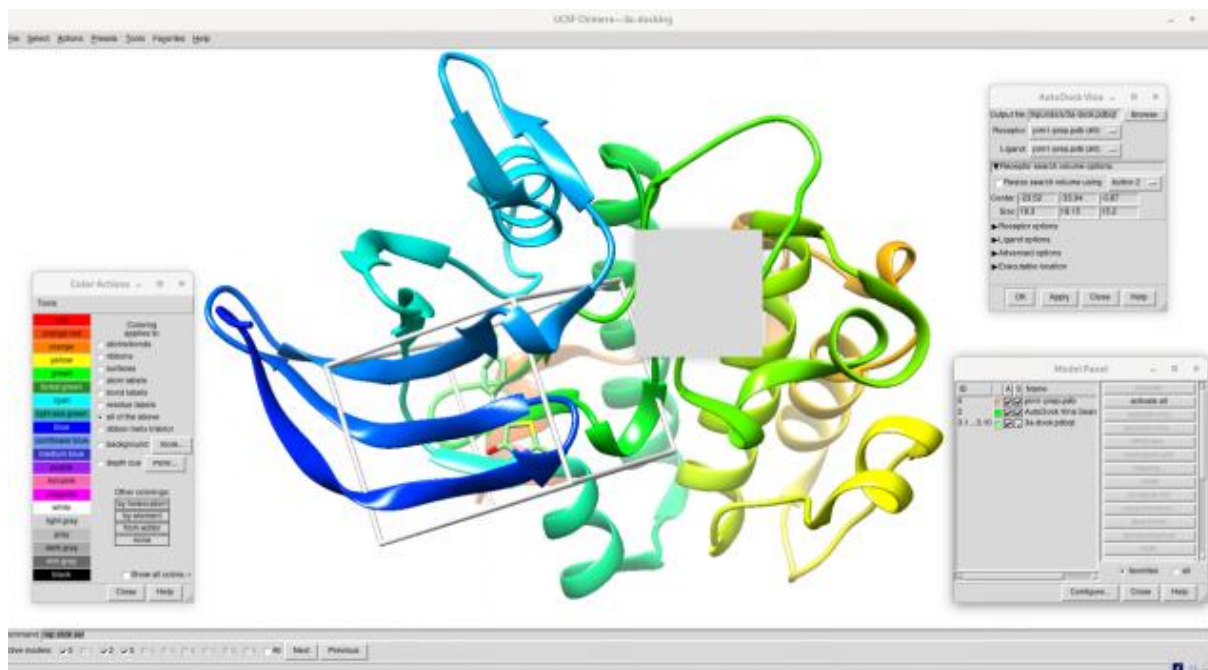
- **Marvinsketch :**

Dans le cadre de cette étude, le logiciel MarvinSketch, développé par *ChemAxon*, a été utilisé pour la création et l'édition de structures moléculaires en 2D et 3D [1]. Ce logiciel a permis le dessin précis de molécules, la conversion de structures 2D en modèles 3D pour l'analyse conformationnelle. Les structures chimiques (des ligands) ont été modélisées au pH physiologique 7,4. Compatible avec divers formats de fichiers (SMILES, InChI, MOL), MarvinSketch a la facilité l'intégration des structures dans des analyses ultérieures. La version académique gratuite a été employée pour ce travail, avec un accès aux fonctionnalités via le site officiel de *ChemAxon* [1].

- **Chimera :**

Il s'agit d'un logiciel hautement flexible permettant la visualisation et l'analyse interactive des structures moléculaires en 3D ainsi que des données associées, telles que les cartes de densité, les assemblages supramoléculaires, les alignements de séquences et les résultats de docking. Il permet de produire des images et des animations de haute qualité [2].





**Figure 13.** : L'interface du logiciel Chimera 1.18

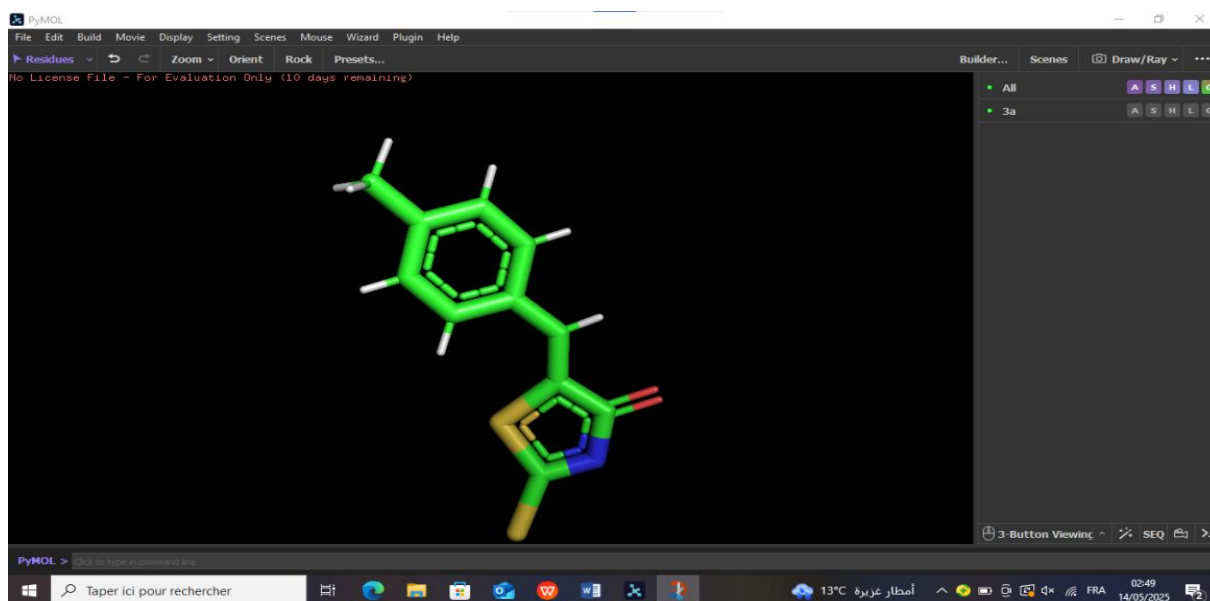
Au cours de cette étude, nous avons employé la version 1.18 (Linux/Debian12-64Bit) du logiciel UCSF Chimera dans les buts suivants :

- Préparation de la cible PIM-1 à partir d'un complexe ligand-PIM-1 extrait de la banque de données Protein Data Bank (PDB).
- Visualisation tridimensionnelle des différentes structures moléculaires.
- Comparaison conformationnelle de plusieurs structures 3D de la même cible.
- Détermination des coordonnées de la boîte de grille représentant le site d'interaction récepteur-ligand (site actif ou site de liaison).
- **Autodock Vina :**

Autodock Vina, un logiciel gratuit de docking moléculaire développé par *Oleg Trott* appartenant au ***Scripps Research Institute***. Il offre une précision accrue dans la prédiction des modes de liaison comparativement à Autodock 4. Il a été utilisé dans cette étude pour effectuer le docking moléculaire des différents ligands (rhodanines) avec la kinase PIM-1 (récepteur protéique) [3].

- **PyMol :**

PyMOL est un logiciel multiplateforme de visualisation moléculaire développé par *DeLano Scientific*. Il est largement utilisé dans l'analyse et la représentation tridimensionnelle (3D) des macromolécules (protéines enzymes, membranes...etc.), des acides nucléiques et des petites molécules [4]. Dans notre étude, ce logiciel a été employé pour visualiser les structures 3D des macromolécules, analyser les propriétés des interactions ligand-récepteur et produire des images haute résolution, facilitant ainsi l'étude détaillée des complexes moléculaires protéine-ligands



**Figure 14 :** Interface du logiciel PyMol

- **PLIP (Protein-Ligand Interaction Profiler) :**

PLIP (Protein-Ligand Interaction Profiler) est un outil bio-informatique largement reconnu pour l'analyse approfondie des interactions protéine-ligand. Développé à *l'Université technique de Dresde*, cet outil open-source permet une caractérisation systématique des interactions moléculaires avec une précision remarquable [5]. Ses principaux atouts incluent la détection automatique de huit types d'interactions clés : liaisons hydrogène, interactions hydrophobes, ponts salins, interactions de type  $\pi$ - $\pi$ , cation- $\pi$ , coordination métalliques, liaisons halogènes, et même les liaisons et interactions covalentes. Ce qui en fait un instrument indispensable pour la conception rationnelle de médicaments.

Sa popularité au sein de la communauté scientifique s'explique par plusieurs facteurs. D'une part, son interface web intuitive permet une analyse rapide sans nécessiter d'installation [6]. D'autre part, son implémentation en Python offre une flexibilité exceptionnelle pour les analyses avancées, permettant une intégration aisée dans les pipelines de calcul existants.

- **DockRMSD [7] :**

DockRMSD est un Web serveur conçu pour calculer l'écart type quadratique moyen (Root Mean Squar Deviation : RMSD) entre deux poses d'une même molécule (ligand) sur une même structure protéique, sans nécessiter d'ordre atomique prédéfini entre les fichiers comparés. Ce paramètre demeure clé pour :

- Valider la reproductibilité des simulations de docking
- Comparer des conformères issus de différents logiciels (ex : Autodock Vina vs Glide)
- Évaluer la qualité des prédictions par rapport à des structures cristallographiques de référence.

- **Banque de données :**

**RCSB Protein Data Bank (PDB) : La Référence Mondiale des Structures Biomoléculaires :**

La RCSB PDB (*Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank*) constitue le nœud américain de la Protein Data Bank (PDB), la plus grande base de données mondiale dédiée aux structures 3D de biomolécules obtenues expérimentalement par différentes techniques telles que la cristallographie aux rayons X, la résonance magnétique nucléaire (RMN) ou la Cryo-microscopie électronique et même issues de l'intelligence artificielle AlphaFold. Elle joue un rôle central dans la conservation, la validation et la diffusion des structures de protéines, d'acides nucléiques (ADN/ARN), de complexes protéine-ligand, ainsi que de structures virales [8].

Dans le cadre des approches de modélisation moléculaire *in silico*, notamment le docking moléculaire et l'analyse des interactions non covalentes au sein de systèmes de reconnaissance moléculaire, cette banque constitue une ressource essentielle et indispensable. Elle permet l'accès à des structures de haute résolution indispensables à la modélisation des sites de liaison, à la prédiction des modes d'interaction, ainsi qu'à l'évaluation de la complémentarité structurale entre partenaires moléculaires [9].

## II.2. Méthode

### II.2.1. Pré-docking

#### II.2.1.1. Préparation des éléments nécessaires au docking

##### II.2.1.1. A. Sélection de la cible biologique

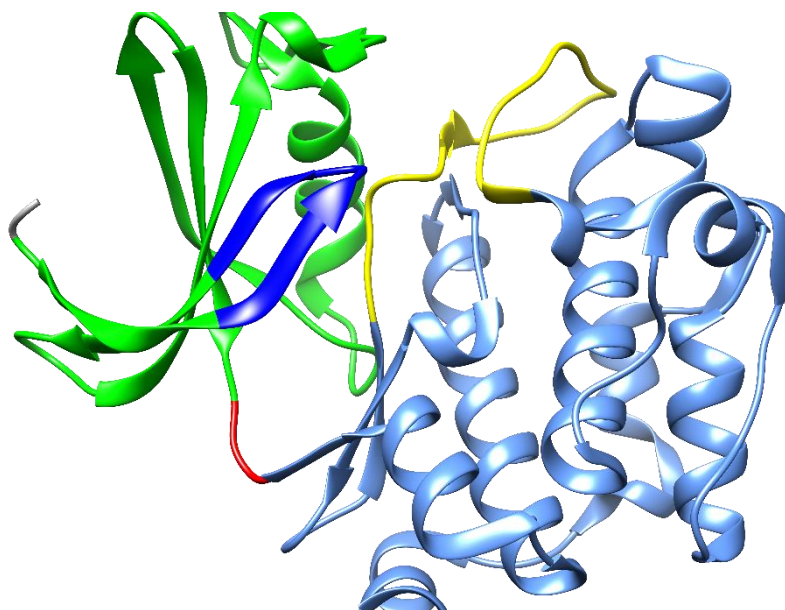
Le choix de la structure du complexe récepteur-ligand a été réalisé à partir de la base de données RCSB PDB, en se basant sur plusieurs critères visant à garantir la qualité et la pertinence de la structure pour les simulations de docking moléculaire. Les principaux critères de sélection sont les suivants :

- Une structure déterminée par des méthodes expérimentales fiables (Cryo-microscopie électronique, cristallographie aux rayons X, etc.)
- Une origine humaine de la macromolécule (espèce Homo sapiens)
- L'absence de mutations dans la séquence protéique
- L'absence de résidus manquants, en particulier au niveau du site de liaison
- Une résolution optimale, idéalement proche de 1 Å, pour une meilleure précision structurale
- Des paramètres de validation structurale (issus de wwPDB) présentant des valeurs minimales, témoignant de la qualité cristallographique du modèle
- Un pH expérimental proche du pH physiologique (~7,4), afin de refléter des conditions biologiques réalistes.

Sur la base de ces critères, la structure identifiée par le code PDB : 3VBQ a été retenue [10]. Il s'agit d'un complexe protéique humain, obtenu par diffraction aux rayons X, à un pH de 6,4 et sans mutations. Cette PDB représente la PIM-1 kinase complexée à un ligand 0F5 appartenant à la famille 1,3-thiazolidine-2,4-dione (famille des rhodanines). La résolution de cette structure est de 1,85 Å, ce qui reste acceptable pour les études de reconnaissance moléculaire. La structuration de cette cible a été détaillée dans le chapitre précédent (voir figure02). Les paramètres de validation wwPDB associés à cette structure sont les suivants :

- Clash score : 4
- Ramachandran outliers : 0,4 %
- Sidechain outliers : 4,1 %

- Ces indicateurs confirment la bonne qualité géométrique du modèle choisi. La structure a été téléchargée au format PDB à partir du site officiel de la RCSB PDB



**Figure 15 :** Structure 3D de la chaîne A de la PDB 3VBQ [10], visualisée par UCSF Chimera

#### II.2.1.1. B. Préparation de la cible :

À l'aide du logiciel UCSF Chimera, la première étape consiste à préparer la structure du récepteur en séparant ce dernier du ligand co-cristallisés (ligand natif). Certains résidus non essentiels sont également supprimés ainsi que les molécules d'eau, afin d'optimiser la structure pour des simulations ultérieures. La structure ainsi nettoyée est directement enregistrée au format PDB.

Conformément aux données de l'article associé à la structure disponible dans la Protein Data Bank, seule la chaîne protéique A, a été conservée, car elle constitue le socle et l'architecture du récepteur.

Une fois la chaîne en question sauvegardée en format PDB, elle a été objet du serveur H++ qui consiste à attribuer les états de protonation appropriés aux résidus ionisables de la structure protéine, en fonction du pH physiologique. Il permet de :

- Ajout de protons ( $H^+$ ) aux atomes selon un pH spécifique :

1. Atomes d'hydrogène souvent absents dans les structures PDB (issues de cristallographie)

2. Le serveur ajoute les hydrogènes de manière physico chimiquement cohérente.

- Calcul des états de protonation des résidus ionisables :
  1. Résidus concernés : ASP, Glu, His, Lys, Arg., Tyr, Cys, etc.
  2. Le calcul est basé sur des méthodes de calcul de pKa (via résolution des équations de Poisson-Boltzmann).
- Préparation des fichiers pour simulation
- Optimisation de la géométrie locale :
  1. Réorientation des groupes hydroxyles ou amines,
  2. Minimisation locale pour éviter les clashes après ajout d'hydrogènes

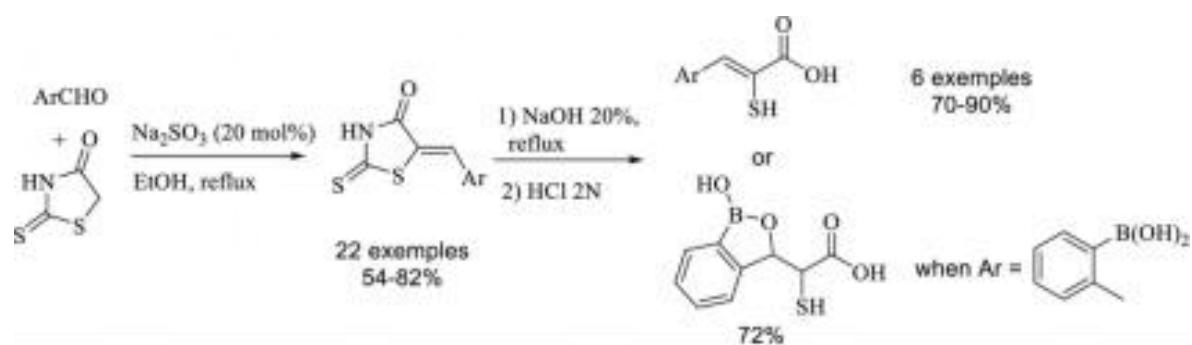
Ensuite, la préparation de la structure protéique est achevée en ajoutant les charges nécessaires via le logiciel Chimera.

#### II.2.1.1. C.A. Pour le re-docking (ou self-docking) :

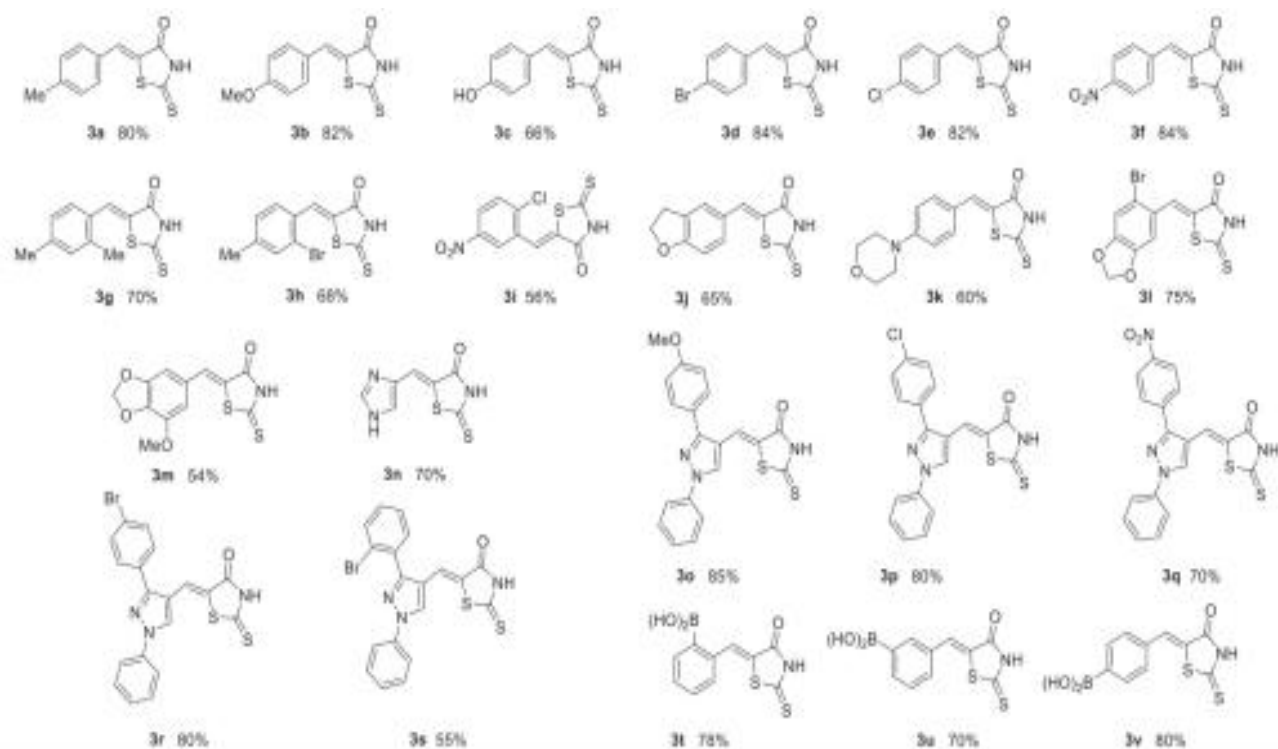
Cette étape consiste à isoler le ligand Co-cristallisé la thiazolidine. Ce ligand est codé sous le nom de 0F5 (relatif à la PDB : 3VBQ) au niveau de site de liaison comme mentionné dans le chapitre précédent. Ce ligand est préparé et sauvegardé sous le format PDB après avoir ajouté les atomes d'hydrogène et les charges sur chaque atome. Ce ligand sera utilisé comme ligand de référence pour la validation du protocole de docking avec le logiciel Autodock vina.

#### II.2.1.1. C.B. Pour le docking :

Il est à noter que les molécules étudiées dans ce travail sont des 5-arylidene rhodanines issues des travaux de recherches de **Dr BOUREGHDA Chaima** du laboratoire de synthèse de molécules d'intérêts biologiques de l'Université Frères Mentouri Constantine (UMC). Ce sont des molécules qui ont fait l'objet d'une publication scientifique intitulée « *Facile synthesis of 5-arylidene rhodanine derivatives using Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> as an eco-friendly catalyst. Access to 2-mercapto-3-aryl-acrylic acids and a benzoxaborole derivative* » [11].



**Figure16** : schéma représentatif du protocole de synthèse des molécules rhodanines objets de cette étude [11].



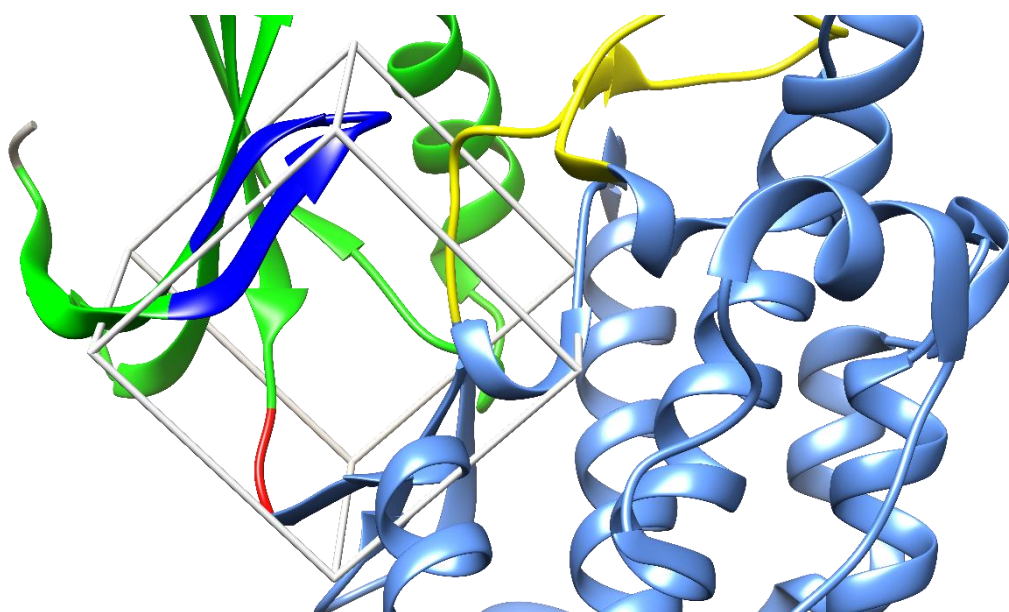
**Figure 17** : Représente 2D des molécules synthétisée (3a-3v).

Durant cette étude, nous nous sommes intéressés aux simulations de docking des molécules rhodanines 3A-3S. Elles ont été dessinées ainsi que modélisées en 2D et 3D avec le logiciel Mrvinsketch au pH physiologique (les formes tautomères les plus prédominantes au pH = 7,4). Une fois les molécules enregistrées sous le format PDB, des optimisations de géométries en mécanique moléculaire, ont été effectuées avec le logiciel Chimera. Ces optimisations de géométrie consistent à trouver le minimum global de chaque molécule ayant la géométrie la plus stable.

#### II.2.1.1.D. génération de la boîte de grille (GRID BOX) :

Les deux structures au format PDB, correspondant respectivement à la cible protéique PIM-1 et au ligand natif 0F5 préalablement préparés, sont importées dans le logiciel UCSF Chimera. Cette étape permet de définir les coordonnées tridimensionnelles (X, Y, Z) de la boîte de grille (Grid Box), qui délimite l'espace dans lequel se déroulera le docking moléculaire, en ciblant spécifiquement le site actif de la protéine (site constituant des acides aminés entourant le ligand natif).

L'ajustement de cette grille est effectué manuellement, de manière à englober entièrement le ligand natif ainsi que les résidus impliqués dans le site de liaison. Cette procédure permet de définir avec précision le centre de la boîte (coordonnées X, Y, Z) ainsi que ses dimensions (exprimées en angströms, Å), garantissant ainsi un ciblage spatial optimal pour le processus de docking.





**Figure 18 :** Boîte de grille (Grid Box) du site actif de la kinase PIM-1 (ligand 3S en représentation ball and stick)

### **II.2.2. Validation du protocole de docking moléculaire :**

Afin de valider la fiabilité du protocole de docking, une étape dite re-docking ou (self-docking) est réalisée [12]. Cette procédure vise à vérifier si le logiciel ainsi que la méthode (ou méthodologie) utilisée sont capables de reproduire la conformation native (rayon X) du ligand dans le site actif de la cible en question.

Pour ce faire, les deux structures préalablement préparées sont importées dans UCSF Chimera : la cible ainsi que le ligand expérimental (Co-cristallisé) au format PDB. L'amarrage moléculaire est ensuite effectué à l'aide du logiciel Autodock Vina, en utilisant la boîte de grille (Grid Box) précédemment définie.

Parmi les résultats générés, la première pose (correspondant à l'énergie de liaison la plus basse) est sélectionnée. La conformation correspondante du ligand est alors exportée au format PDB.

La comparaison entre la conformation native et celle prédite est réalisée à l'aide du Web Server DockRMSD, qui calcule la valeur quadratique moyenne « RMSD » (Root Mean Square Deviation) entre les deux poses du ligand. Pour considérer le protocole comme valide, cette valeur métrique doit être inférieure à 2 Å, seuil généralement admis dans la littérature pour indiquer une bonne superposition entre les deux conformations [13].

### **II.2.3. Docking moléculaire des ligands rhodanines :**

L'interaction entre la structure du récepteur PIM-1 (PDB ID : 3VBQ), préalablement préparée, et les structures optimisées des molécules rhodanines est initiée via l'interface Autodock Vina intégrée dans UCSF Chimera. Pour chaque ligand, les dimensions de la boîte de grille (Grid Box) ne sont pas ajustées.

Parmi les résultats obtenus, on retient pour chaque ligand la conformation associée à l'énergie de liaison la plus basse (la moins négative), considérée comme la plus stable. Le complexe récepteur–ligand correspondant est ensuite généré et sauvegardé au format PDB pour des analyses ultérieures.

### **II.2.4. Analyse et visualisation des interactions :**

Les complexes PIM-1-ligand obtenus à l'issue des simulations de docking moléculaire sont analysés à l'aide du serveur en ligne PLIP (Protein–Ligand Interaction Profiler), dans le but d'identifier et de caractériser les interactions moléculaires entre ces molécules et les résidus du site actif.

Les résultats fournis par PLIP comprennent des représentations tridimensionnelles enregistrées au format. pse, ainsi que des tableaux récapitulatifs des interactions sous format. Txt.

Les fichiers. pse sont ensuite visualisés et édités à l'aide du logiciel PyMOL, permettant la génération d'images de haute qualité illustrant avec précision les interactions ligand–récepteur.

## Référence :

- [1] ChemAxon. (2025, juin 6). MarvinSketch. <https://chemaxon.com/products/marvin>
- [2] Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Couch, G. S., Greenblatt, D. M., Meng, E. C., & Ferrin, T. E. (2004). UCSF Chimera—A visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistry*, 25(13), 1605–1612. <https://doi.org/10.1002/jcc.20084>
- [3] Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455–461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
- [4] DeLano, W. L. (2002). The PyMOL molecular graphics system. DeLano Scientific. <http://www.pymol.org>
- [5] Adasme, M. F., Linnemann, K. L., Bolz, S. N., Kaiser, F., Salentin, S., Haupt, V. J., & Schroeder, M. (2021). PLIP 2021: Expanding the scope of the protein-ligand interaction profiler to DNA and RNA. *Nucleic Acids Research*, 49(W1), W530–W534. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab294>
- [6] Salentin, S., Schreiber, S., Haupt, V. J., Adasme, M. F., & Schroeder, M. (2015). PLIP: Fully automated protein–ligand interaction profiler. *Nucleic Acids Research*, 43(W1), W443–W447. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv315>
- [7] Bell, E. W., & Zhang, Y. (2019). DockRMSD: An open-source tool for atom mapping and RMSD calculation of symmetric molecules through graph isomorphism. *Journal of Cheminformatics*, 11, 40. <https://doi.org/10.1186/s13321-019-0362-7>
- [8] Berman, H. M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T. N., Weissig, H., ... & Bourne, P. E. (2000). The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*, 28(1), 235–242. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>
- [9] Burley, S. K., Bhikadiya, C., Bi, C., Bittrich, S., Chen, L., Crichlow, G. V., ... & Zardecki, C. (2021). RCSB Protein Data Bank: Powerful new tools for exploring 3D structures of biological macromolecules for basic and applied research and education. *Nucleic Acids Research*, 49(D1), D437–D451. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1038>

- [10] Good, A. C., Liu, J., Hirth, B., Asmussen, G., Xiang, Y., Biemann, H.-P., ... & Wei, R. R. (2012). Implications of promiscuous PIM-1 kinase fragment inhibitor hydrophobic interactions for fragment-based drug design. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55(6), 2641–2648. <https://doi.org/10.1021/jm2014698>
- [11] Bouregghda, C., Boulcina, R., Dorcet, V., Berrée, F., Carboni, B., & Debache, A. (2021). Facile synthesis of 5-arylidene rhodanine derivatives using Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> as an eco-friendly catalyst: Access to 2-mercapto-3-aryl-acrylic acids and a benzoxaborole derivative. *Tetrahedron Letters*, 62, 152690. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.152690>
- [12] Mateev, E., Valkova, I., Angelov, B., Georgieva, M., & Zlatkov, A. (2022). Validation through re-docking, cross docking and ligand enrichment in various well-resoluted MAO-B receptors. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 13(3), 1099–1107. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.13\(3\).1099-07](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.13(3).1099-07)
- [13] Castro-Alvarez, A., Costa, A. M., & Vilarrasa, J. (2017). The performance of several docking programs at reproducing protein–macrolide-like crystal structures. *Molecules*, 22(1), 136. <https://doi.org/10.3390/molecules22010136>

## **Chapitre 03 : RÉSULTAT ET DISCUSSION**

## **Docking moléculaire :**

Le docking moléculaire est une technique de modélisation permettant de prédire la structure tridimensionnelle des complexes protéine-ligand. Elle est utilisée pour comprendre comment des composés peuvent s'adapter à une cible protéique, facilitant ainsi la conception rationnelle de médicaments et de molécules biologiquement actives [1].

Dans cette étude, toutes les simulations de docking ont été réalisées à l'aide des logiciels Autodock Vina et Chimera [2].

La structure cristalline de la kinase PIM-1 (choisie dans ce travail) et la PDB : 3VBQ. Cette structure se présente avec une résolution de 1,85 Å, a été téléchargée depuis la Protein Data Bank [3]. Le programme Chimera a été utilisé pour préparer cette cible. Tous les résidus non standards, à l'exception de l'inhibiteur Co-cristallisé OF5, ont été supprimés. Les atomes d'hydrogène ont été ajoutés, et des charges ont été assignées aux structures (protéique et ligand co-cristallisé). L'inhibiteur a été séparé de la structure native de la protéine pour un protocole dit de validation. Tous les ligands ont été construits avec le logiciel MarvinSketch [4] et préparés avec Chimera en ajoutant les charges nécessaires aux simulations de docking

## **Validation du docking :**

Afin de valider la simulation de docking avec Autodock Vina, un self-docking a été effectué, consistant à re-docker le ligand Co-cristallisé (code : OF5) dans la kinase PIM-1. La déviation quadratique moyenne (RMSD : Root Mean Squar Deviation) entre les coordonnées atomiques du ligand co-cristallisé et la meilleure pose générée par Autodock Vina a été calculée. Une valeur de cette mesure métrique (RMSD) inférieure à 2 Å est généralement considérée comme acceptable dans la validation du protocole de docking, indiquant une bonne reproduction de la pose expérimentale du ligand [5].

La pose ayant obtenu le meilleur score Vina a été sélectionné comme le modèle de liaison le plus approprié entre le ligand et la kinase PIM-1. Tous les ligands ont été dockés individuellement dans le fichier PDB de la protéine. Le site actif a été défini avec le logiciel Chimera comme une boîte centrée sur les coordonnées suivantes : center\_x = -23,52 ; center\_y = -33,94 ; center\_z = -0,87. Les dimensions de la boîte ont été fixées à size\_x = 16,30 Å ; size\_y = 16,15 Å ; size\_z = 13,20 Å.

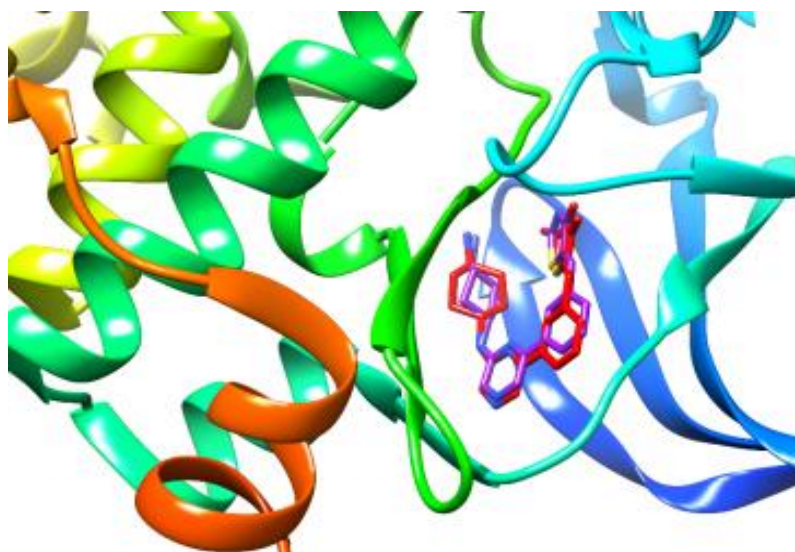
### III. Résultats et discussion :

#### III.1. Protocole de validation :

Le re-docking du ligand natif OF5 dans la kinase PIM-1 a été effectué pour valider le protocole de docking. L'énergie de liaison du ligand à la protéine kinase a été estimée à -10,4 kcal/mol. La valeur du RMSD obtenue est de 0,363 Å, ce qui est bien en dessous du seuil de 2 Å, confirmant la fiabilité du protocole de docking utilisé. Cette RMSD a été calculée avec le programme DockRMSD [6].

Selon Good et al. une molécule de type thiazolidinedione (THZ), identifiée sous le nom de OFS, a été rapportée comme un inhibiteur potentiel de la kinase PIM-1 (PDB : 3VC4) [7].

Ce composé a également été docké dans le site actif de cette cible et considéré comme un inhibiteur de référence en raison de sa similarité structurale avec les composés étudiés.



**Figure 20 :** Superposition de l'OF5 cristallisé par rayons X (en violet) et de la meilleure pose de docking (en rouge) dans le site actif de la kinase PIM-1. Les atomes d'hydrogène sont omis pour plus de clarté

Les tableaux suivants regroupent les différentes énergies d'interactions des 20 molécules rhodanines et le ligand co-cristallisé OF5 avec la cible PIM-1 ainsi que les différentes interactions observées et issues des simulations de docking visualisées par le web-serveur PLIP.

L'énergie de liaison des molécules étudiées est rapportée dans le tableau01.

**Tableau 04 :** Energies de liaisons des molécules rhodanine avec la PIM-1 (PDB : 3VBQ)

Ligand	<b>3A</b>	<b>3B</b>	<b>3C</b>	<b>3D</b>	<b>3E</b>	<b>3F</b>	<b>3G</b>	<b>3H</b>	<b>3I</b>
$\Delta G$ (Kcal/mol)	<b>-7,5</b>	<b>-7,7</b>	<b>-7,6</b>	<b>-7,2</b>	<b>-7,5</b>	<b>-7,9</b>	<b>-8,4</b>	<b>-7,1</b>	<b>-8,3</b>
Ligand	<b>3J</b>	<b>3K</b>	<b>3L</b>	<b>3M</b>	<b>3N</b>	<b>3O</b>	<b>3P</b>	<b>3Q</b>	<b>3R</b>
$\Delta G$ (Kcal/mol)	<b>-8,3</b>	<b>-7,9</b>	<b>-8,3</b>	<b>-8,1</b>	<b>-6,1</b>	<b>-8,8</b>	<b>-9,6</b>	<b>-9,8</b>	<b>-9,5</b>
Ligand	<b>3S</b>	<b>OF5</b>	<b>OFS</b>						
$\Delta G$ (Kcal/mol)	<b>-10,2</b>	<b>-10,4</b>	<b>-8,7</b>						

### III.2. Analyse des énergies de liaison moléculaire ( $\Delta G$ ) :

L'analyse des énergies de liaison ( $\Delta G$ , en kcal/mol) obtenues par docking révèle une variation notable des affinités entre ces différents dérivés. Ces composés ont été répartis en trois groupes selon leur performance relative à la molécule de référence OFS ( $\Delta G = -8,7$  kcal/mol), représentant un standard d'affinité référentiel.

Le premier groupe regroupe les six composés ayant une affinité supérieure à celle de OFS ( $\Delta G < -8,7$ ). Il s'agit des molécules **3O**, **3P**, **3Q**, **3R**, **3S** et **OF5**, dont les énergies de liaison s'étendent de **-8,8 à -10,4 kcal/mol**. La molécule **OF5** affiche la meilleure affinité (**-10,4 kcal/mol**), suivie de très près par **3S (-10,2)**, **3Q (-9,8)**, et **3P (-9,6)**. Ces résultats indiquent une forte interaction entre ces ligands et la cible, suggérant une meilleure et bonne stabilité des complexes ligand-récepteur engendrés. Ce groupe constitue donc les candidats les plus prometteurs du point de vue énergétique (ou bien efficacité de liaison).



Le deuxième groupe comprend les dérivés ayant une affinité proche mais légèrement inférieure à celle de OFS ( $-8,7 < \Delta G \leq -8,1$ ), à savoir les molécules **3G, 3I, 3J, 3L** et **3M**. Avec des  $\Delta G$  compris **entre  $-8,4$  et  $-8,1$  kcal/mol**, ces composés montrent encore des interactions favorables, mais de moindre intensité comparativement aux meilleurs candidats. Ils pourraient néanmoins représenter des structures intéressantes pour des modifications chimiques ultérieures, dans une démarche d'optimisation et de potentialisation.

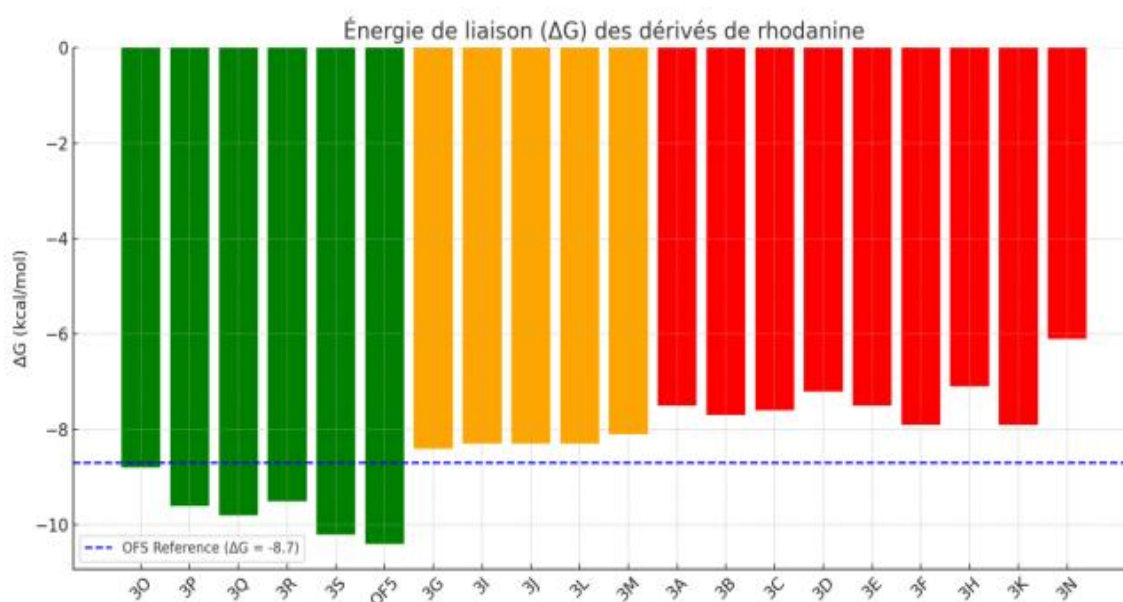
Enfin, le troisième groupe rassemble les molécules affichant une affinité nettement inférieure à celle de OFS ( $\Delta G > -8,1$ ). Ce groupe, composé **de 3A, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3H, 3K** et **3N**, se caractérise par des valeurs de  $\Delta G$  comprises entre  **$-7,9$  et  $-6,1$  kcal/mol**. La molécule **3N**, avec un  $\Delta G$  de  **$-6,1$  kcal/mol**, représente le composé le moins performant en termes d'énergie avec la cible, ce qui suggère une faible affinité et probablement une efficacité biologique réduite.

Dans l'ensemble, cette stratification met en évidence une variabilité structurale significative au sein de cette série rhodanine, influençant directement les performances d'ancrage. Le groupe supérieur mérite une attention particulière pour des études expérimentales plus poussées ou des efforts de développement en tant que candidats thérapeutiques potentiels. Les figures suivantes schématisent l'ordre et la tendance énergétique des composés étudiés avec la kinase PIM-1



**Figure 21** : Positionnement des dérivés étudiés selon leurs énergies de liaison ( $\Delta G$ , en kcal/mol) issues de l'analyse de docking moléculaire. Les lignes pointillées représentent les

énergies de liaison des deux ligands de référence : OF5 (en rouge,  $\Delta G = -10,4$  kcal/mol) et OFS (en orange,  $\Delta G = -8,7$  kcal/mol). La zone ombrée indique la plage de performance des ligands de référence. Les composés dont les énergies de liaison sont inférieures (plus négatives) à celle d'OFS ou d'OF5 sont considérés comme potentiellement plus performants. Les dérivés 3P, 3Q, 3R, 3S surpassent nettement OFS, et certains s'approchent voire dépassent la performance de OF5.



**Figure 22 :** Profil de Docking des Dérivés de Rhodanine Face au Référentiel OFS

Dans l'évaluation des performances des ligands issus d'un criblage in silico, plusieurs indices de performance sont utilisés afin de tenir compte à la fois de l'affinité de liaison et des caractéristiques physico-chimiques des composés. Parmi eux, l'efficacité du ligand ou Ligand Efficiency (LE) qui représente un paramètre fondamental. Elle permet d'évaluer l'efficacité de liaison d'un ligand rapportée à sa taille, plus précisément au nombre d'atomes lourds qu'il contient. Elle est calculée selon la formule :

$$LE = \Delta G / NHA$$

Où  $\Delta G$  représente l'énergie libre de liaison (en kcal/mol) et NHA le nombre d'atomes lourds (non hydrogènes). Exprimée en kcal/mol/atome, cette efficacité (LE) permet de comparer sur une base équitable des molécules de tailles différentes. Un ligand de petite taille, mais avec une bonne affinité, présentera un LE élevée. Cet indice est particulièrement utile en phase d'optimisation de leads, car il évite de privilégier automatiquement les ligands de grande taille. Ce concept a été introduit et largement adopté suite aux travaux de Hopkins et al. (2004) dans Drug Discovery Today [1].

Cependant, la LE présente une certaine dépendance à la taille moléculaire, ce qui a conduit au développement d'un indice complémentaire : le Fit Quality (FQ). Le FQ est un score normalisé qui compare la LE réelle d'un ligand au LE théorique attendue (appelée LEScale) pour un ligand de taille équivalente. Cette LEScale est calculée selon une formule empirique ajustée :

$$LE_{Scale} = 0.0715 + \frac{7.5328}{N_{HA}} + \frac{25.7079}{N_{HA}^2} + \frac{361.4722}{N_{HA}^3}$$

Ce paramètre (Fit Quality) est ensuite défini comme :

$$FQ = \frac{|LE|}{LE_{Scale}}$$

Un FQ supérieur à 1 indique que le ligand est plus performant que la moyenne des composés de même taille, et constitue donc un critère pertinent de sélection avancée des hits, comme discuté par Schneider et al. (2013) [2].

Enfin, pour compléter cette évaluation, l'indice SILE (Size-Independent Ligand Efficiency) a été introduit pour éliminer l'influence du poids moléculaire dans l'évaluation de l'efficacité d'un ligand. Le SILE est défini comme :

$$SILE = \frac{-\Delta G}{\sqrt[3]{MW}}$$

Où MW est le poids moléculaire du ligand (en g/mol). Introduit par Abad-Zapatero et Metz (2005) [3], cet indice permet une comparaison plus neutre entre des ligands de tailles très différentes, et se montre particulièrement utile dans l'analyse de bibliothèques de composés structurellement hétérogènes.

Ces trois indices : LE, FQ et SILE sont donc complémentaires et offrent une approche plus rigoureuse pour la priorisation de ligands prometteurs, en particulier dans le contexte de la conception rationnelle de médicaments, où la balance entre affinité, taille, solubilité et biodisponibilité est cruciale.

De ce fait nous avons calculé ces propriétés métriques (indices de performance). Le tableau suivant résume ces indices pour toutes les molécules rhodanines étudiées :

**Tableau05 :** Comparaison des efficacités de liaison et de l'indépendance de taille des dérivés de rhodanine par rapport aux ligands de référence

Molécule	$\Delta G$ (kcal/mol)	LE	LE_Scale	FQ	SILE
3A	-7.5	0.500	0.795	0.629	1.215
3B	-7.7	0.481	0.731	0.658	1.220
3C	-7.6	0.507	0.795	0.637	1.228
3D	-7.2	0.480	0.795	0.604	1.075
3E	-7.5	0.500	0.795	0.629	1.182
3F	-7.9	0.465	0.677	0.686	1.228
3G	-8.4	0.525	0.731	0.718	1.335
3H	-7.1	0.444	0.731	0.607	1.044
3I	-8.3	0.461	0.631	0.730	1.239
3J	-8.3	0.488	0.677	0.721	1.295
3K	-7.9	0.395	0.558	0.708	1.197
3L	-8.3	0.461	0.631	0.730	1.239
3M	-8.1	0.426	0.592	0.720	1.195
3N	-6.1	0.469	0.968	0.485	1.018
3O	-8.8	0.326	0.404	0.807	1.194
3P	-9.6	0.369	0.420	0.880	1.255
3Q	-9.8	0.350	0.390	0.898	1.269
3R	-9.5	0.365	0.420	0.870	1.242
3S	-10.2	0.392	0.420	0.934	1.302
OF5	-10.4	0.371	0.390	0.953	1.314
OFS	-8.7	0.483	0.631	0.766	1.299

L'analyse comparative des indices de performance des ligands met en évidence plusieurs tendances structurales et thermodynamiques pertinentes. Les valeurs de  $\Delta G$  (énergie libre de liaison), bien qu'importantes, ne permettent pas à elles seules de juger de l'efficacité réelle

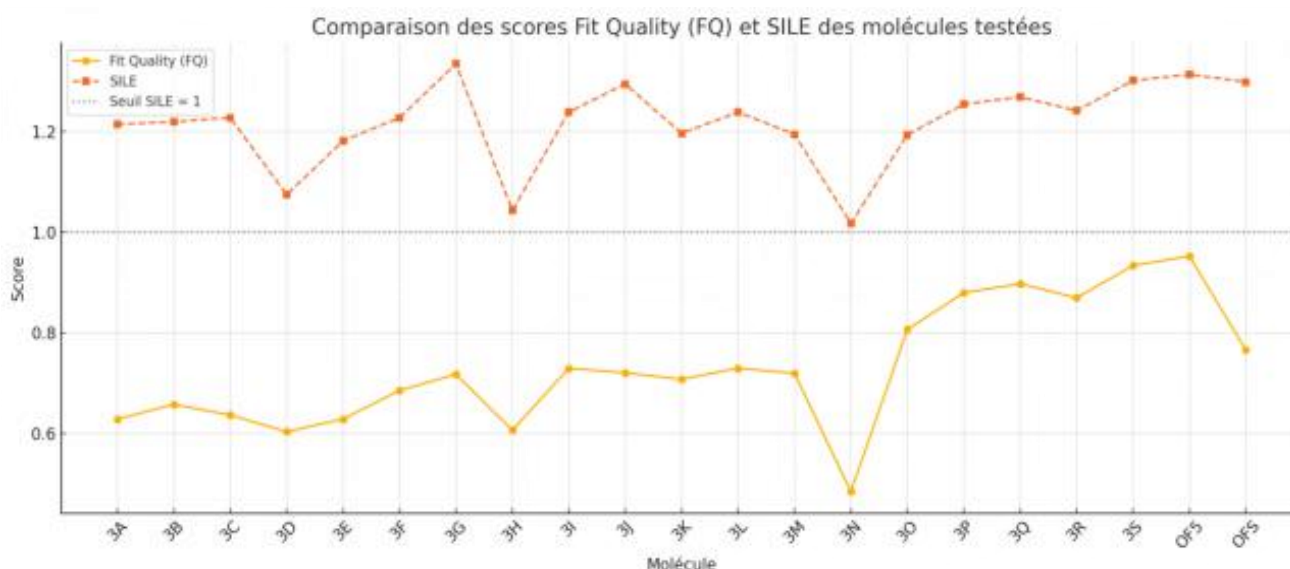
d'un ligand. C'est pourquoi les indices normalisés tels que LE (Ligand Efficiency), LE\_Scale, Fit Quality (FQ) et SILE offrent une vision plus nuancée.

Parmi les dérivés étudiés, les molécules **3Q, 3P, 3S** et **OF5** présentent des FQ très élevés ( $> 0.88$ ), indiquant une efficacité de liaison remarquable après correction par la taille moléculaire (LE\_Scale). **3S** (FQ = 0.934) et **OF5** (FQ = 0.953) sont particulièrement *remarquables*, surpassant la molécule de référence OFS (FQ = 0.766), confirmant leur *potentiel pharmacophorique supérieur*. Cela est également confirmé par leurs valeurs SILE élevées ( $> 1.3$ ), traduisant une excellente affinité de liaison rapportée à la surface de la molécule.

À l'opposé, les composés **3N, 3H**, et **3D** affichent des SILE inférieurs à 1.1, traduisant une moins bonne performance globale. En particulier, **3N**, avec un  $\Delta G$  de seulement -6.1 kcal/mol, cumule des scores médiocres : **LE = 0.469, FQ = 0.485, SILE = 1.018**, ce qui en fait un ligand *peu prometteur*.

La molécule **3G**, bien qu'elle ne soit pas la plus puissante en  $\Delta G$  (-8.4 kcal/mol), se distingue par un excellent compromis **LE = 0.525, FQ = 0.718, SILE = 1.335**, la plaçant parmi les *candidats équilibrés* en termes d'affinité et de compacité moléculaire.

En somme, les indices LE, FQ et SILE permettent de corriger les biais liés à la masse et à la taille des ligands, facilitant une sélection rationnelle des candidats les plus efficaces. L'ensemble des données met en évidence que des composés comme **3Q, 3S, OF5**, ou encore **3G** (SILE = 1.335 ; FQ = 0.718) sont les plus prometteurs pour un développement ultérieur, tandis que les composés faiblement performants comme **3N, 3H**, ou **3D** devraient être écartés ou optimisés.



**Figure 23 :** visualisation comparative des scores Fit Quality (FQ) et SILE pour l'ensemble des molécules testées

On y observe que :

- Les composés OF5, 3S, 3Q, 3P et 3R montrent des scores FQ supérieurs à 0.85, témoignant d'un bon ajustement entre l'efficacité de liaison et la taille du ligand
- Le SILE est supérieur à 1.0 pour toutes les molécules, ce qui est un indicateur globalement favorable, avec OF5, 3S et 3G atteignant les valeurs les plus élevées
- Les molécules 3N et 3H présentent les valeurs les plus faibles de FQ et de SILE, reflétant une moindre efficacité relative en tenant compte de leur taille.

Ce graphique met en lumière les performances relatives des ligands au-delà de la simple énergie de liaison, en intégrant leur efficacité et leur compacité

### III.3. Analyse des interactions non covalentes ligands-PIM-1 kinase :

**Tableau 06 :** Profils d'interactions moléculaires des inhibiteurs (3O-3S) avec les résidus clés de l'actif de la PIM-1

Ligand	Interactions Hydrophobiques (Résidus)	Liaisons Hydrogène (Résidus)
3O	LEU44 (×2), PHE49, VAL52, LYS67, ARG122, VAL126, LEU174, ILE185	LYS67, GLU171
3P	LEU44, LYS67, ILE104, LEU120, ARG122, VAL126, LEU174, ILE185 (×2)	–
3Q	LEU44, LYS67, ILE104, LEU120, ARG122, VAL126, LEU174, ILE185 (×2)	–
3R	LEU44 (×2), LYS67, ILE104, LEU120, ARG122, VAL126, LEU174, ILE185 (×2)	–
3S	LEU44 (×2), ALA65, ILE104 (×2), LEU120 (×2), VAL126, LEU174, ILE185 (×3)	ASP186
3G	LEU44, VAL52 (×2), ALA65, LEU120, ARG122, LEU174, ILE185 (×2)	ASP186
OF5	PHE49 (×2), ALA65, ILE104, LEU120, ARG122, LEU174, ILE185 (×2)	ASP186 (×2)
OFS	LEU44, VAL52 (×2), LEU174	LYS67, ASP186
		Halogène Bond : GLU121

### III.4. Analyse détaillée des interactions moléculaires ligand-PIM-1 :

L'étude des interactions moléculaires établies entre ces dérivés rhodanine et la cible en question a été réalisée à l'aide du serveur PLIP (Protein-Ligand Interaction Profiler). L'objectif est d'identifier les résidus clés impliqués dans l'ancrage de ces ligands, en

complément des données énergétiques issues du docking moléculaire. Les interactions ont été catégorisées selon leur nature : interactions hydrophobes, liaisons hydrogène, et interactions spécifiques (halogènes,  $\pi$ - $\pi$ , etc.). (Pour les illustrations des interactions établies entre la PIM-1 kinase et les ligands 3O-3S veuillez consulter l'annexe)

### III.1. Le rôle prédominant des interactions hydrophobes :

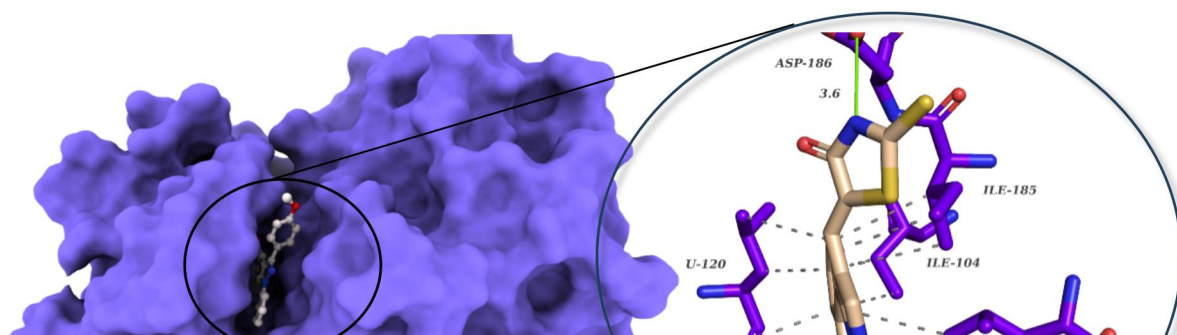
La majorité de ces ligands, quel que soit leur niveau d'affinité, partagent un noyau commun d'interactions hydrophobes avec des résidus hautement conservés du site actif. Les résidus LEU44, LEU174 et ILE185 apparaissent comme des points d'ancrage majeurs pour l'ensemble des composés. Ces interactions, bien que non spécifiques, contribuent à la stabilité conformationnelle du complexe par des forces de Van der Waals, favorables dans les environnements lipophiles.

Par exemple, les composés 3O, 3P, 3Q, et 3R présentent un réseau dense d'interactions hydrophobes incluant les résidus LYS67, LEU120, VAL126 et ARG122. Cette richesse en interactions hydrophobes est corrélée à leurs valeurs de  $\Delta G$  fortement négatives (entre  $-8.8$  et  $-9.8$  kcal/mol), mais doit être nuancée en l'absence d'autres types de stabilisation, notamment les liaisons hydrogène.

### III.2. Importance structurale des liaisons hydrogène :

Les liaisons hydrogène sont considérées comme des interactions directionnelles et spécifiques, contribuant significativement à l'affinité et à la sélectivité des ligands. Le résidu ASP186 est apparu comme un donneur ou accepteur d'hydrogène récurrent, particulièrement chez les ligands les plus puissants. Les composés 3S, 3G, OF5 et OFS établissent tous au moins une liaison hydrogène avec ASP186, renforçant l'ancrage du ligand dans la poche de liaison.

Notamment, OF5, le ligand affichant la meilleure affinité ( $\Delta G = -10,4$  kcal/mol), forme deux liaisons hydrogène simultanées avec ASP186, ce qui suggère une interaction électrostatique forte et ciblée. De même, 3G et 3S, qui possèdent un bon compromis entre taille et affinité ( $SILE > 1.3$ ), forment également des liaisons hydrogène avec ASP186, en plus d'un réseau hydrophobe riche (incluant ALA65, LEU120, ILE185). Les principales interactions du composé 3S sont illustrées dans les figures suivantes :



**Figure 24 :** illustration des principales interactions non-covalentes dans le complexe PIM-1-3S (les atomes d'hydrogène sont omis pour la clarté du la figure)

### **III.3. Interactions spécifiques remarquables : cas d'OFS :**

Le ligand de référence OFS se distingue par une interaction halogène avec le résidu GLU121, en plus de liaisons hydrogène avec LYS67 et ASP186. Ce type d'interaction, bien que plus rare, peut conférer un avantage enthalpique significatif (thermodynamique), notamment en renforçant la sélectivité et la reconnaissance moléculaire. La présence simultanée de trois types d'interactions (hydrophobes, hydrogène et halogène) pourrait expliquer sa performance intermédiaire mais stable ( $\Delta G = -8,7$  kcal/mol ; SILE = 1.299).

### **III.4. Corrélation entre interactions et indices de performance :**

La distribution des interactions observées est en bonne cohérence avec les indices d'efficacité calculés tels que FQ et SILE. Les ligands 3S, OF5, 3Q, 3P et 3G combinent des réseaux d'interactions compactes et diversifiés avec des scores  $FQ > 0.85$  et  $SILE > 1.25$ .

### **III.5. Conclusion partielle :**

Les résultats mettent en évidence l'importance cruciale des interactions hydrogène avec ASP186 et des contacts hydrophobes multiples pour assurer une bonne stabilité du complexe ligand–protéine et donc une bonne reconnaissance moléculaire. La synergie entre types d'interactions, notamment lorsqu'elles incluent des interactions spécifiques comme les halogènes, semble être un facteur déterminant majeur de l'efficacité des dérivés de rhodanine vis-à-vis de cette cible protéique. Cette cartographie moléculaire fine permet de rationaliser les observations issues du docking et d'orienter de futures modifications structurales (et par la suite de synthèse chimiques) vers une meilleure occupation de la poche active.

## **III Propriétés ADME des Composés 3a-3s : Analyse et Interprétation :**



Les propriétés pharmacocinétiques (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion) et toxicologiques (ADME(T)) jouent un rôle crucial dans le développement de candidats-médicaments. Ce profil pharmacocinétique représente le devenir d'un médicament dans l'organisme vivant. Une molécule bioactive doit non seulement présenter une affinité pour sa cible thérapeutique (chose qui est primordiale et souhaitée), mais aussi posséder un profil ADME favorable pour assurer une biodisponibilité optimale, une demi-vie appropriée et un profil de sécurité acceptable [4]. L'absorption intestinale (GI), la perméabilité à la barrière hémato-encéphalique (BBB = Blood Brain Barrier), l'interaction avec les transporteurs et protéines membranaires (P-glycoprotéine) et les enzymes du cytochrome P450 (CYP) influencent directement l'efficacité et la toxicité potentielle d'un composé [5]. Par ailleurs, des propriétés telles que la mutagénicité (test AMES), le risque cardiotoxique (hERG) et l'hépatotoxicité doivent être évaluées d'une manière précoce pour éviter les échecs en phases cliniques [6].

Dans cette analyse, nous interprétons les données ADME des 19 molécules (3A-3S) afin d'identifier les candidats les plus prometteurs pour envisager des applications thérapeutiques.

Les tableaux suivants résument le profil ADME de ces molécules.

**Tableau 07 :** Propriétés physico-chimiques et descripteurs moléculaires des composés 3A–3S

Ligand	MW (gmol <sup>-1</sup> )	HA	HD	Molar Refractivity	TPSA (Å <sup>2</sup> )	WlogP
3A	235.33	1	1	71.30	86.49	1.99
3B	251.32	2	1	72.82	95.72	1.69
3C	237.30	2	2	68.35	106.72	1.39
3D	300.19	1	1	74.03	86.49	2.45
3E	255.74	1	1	71.34	86.49	2.34
3F	266.30	3	1	75.15	132.31	1.59
3G	249.35	1	1	76.26	86.49	2.30
3H	314.22	1	1	79.00	86.49	2.76
3I	300.74	3	1	80.16	132.31	2.25
3J	263.34	2	1	75.68	95.72	1.26
3K	306.40	2	1	92.06	98.96	1.14
3L	344.20	3	1	80.09	104.95	2.18
3M	295.33	4	1	78.89	114.18	1.42
3N	211.26	2	2	58.48	115.48	0.41
3O	393.48	3	1	115.38	113.54	3.55
3P	397.90	2	1	113.90	104.31	4.19
3Q	408.45	4	1	117.71	150.13	3.45
3R	442.35	2	1	116.59	104.31	4.30
3S	442.35	2	1	116.59	104.31	4.30

**Tableau 08 :** Évaluation des propriétés ADME des composés 3A–3S : GI, BBB, P-gp et isoformes CYP450

Ligand	GI	BBB	P-GP	CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4
3A	High	N	N	Y	Y	Y	N	N
3B	High	N	N	Y	Y	Y	N	N
3C	High	N	N	Y	Y	N	N	Y
3D	High	N	N	Y	Y	Y	N	Y
3E	High	N	N	Y	Y	Y	N	Y
3F	High	N	N	Y	N	N	N	N
3G	High	N	N	Y	Y	Y	N	Y
3H	High	N	N	Y	Y	Y	N	Y
3I	High	N	N	Y	Y	Y	N	Y
3J	High	N	N	Y	Y	Y	N	Y
3K	High	N	N	Y	Y	Y	N	Y
3L	High	N	N	Y	Y	Y	N	Y
3M	High	N	N	Y	Y	Y	N	Y
3N	High	N	N	Y	N	N	N	N
3O	High	N	N	Y	Y	Y	N	Y
3P	High	N	N	Y	Y	Y	N	Y
3Q	Low	N	N	Y	Y	Y	N	Y
3R	High	N	N	Y	Y	Y	N	Y
3S	High	N	N	Y	Y	Y	N	Y

Note : Y = Oui, N = Non. GI : Perméabilité intestinale ; BBB : Barrière hémato-encéphalique ; P-gp : P-glycoprotéine ; CYP : Cytochromes P450

**Tableau 09 :** Profil de toxicité et propriétés pharmacocinétiques des molécules 3A–3S : Mutagénicité (AMES), risque cardiotoxique (hERG), hépatotoxicité et conformité à la règle de Lipinski

Ligand	AMES	HERGI / HERG II	Hepatotoxicity	Lipinski violation
3A	Y	N / N	N	0
3B	N	N / N	N	0
3C	Y	N / N	N	0
3D	N	N / N	N	0
3E	N	N / N	N	0
3F	Y	N / N	N	0
3G	N	N / N	N	0
3H	N	N / N	N	0
3I	Y	N / N	N	0
3J	N	N / N	N	0
3K	Y	N / N	N	0
3L	N	N / N	N	0
3M	Y	N / N	N	0
3N	Y	N / N	N	0

3O	N	N / Y	Y	0
3P	N	N / Y	Y	0
3Q	Y	N / Y	Y	0
3R	N	N / Y	Y	0
3S	N	N / Y	Y	0

Note : Y = Oui (positif/à risque), N = Non (négatif/sans risque).

## Interprétation des Résultats

### 1. Propriétés Physicochimiques et Règle de Lipinski :

1. Les molécules étudiées présentent des poids moléculaires (MW) compris entre 211,26 et 442,35 g/mol, avec des valeurs de logP (WlogP) variant de 0,41 (3N, très hydrophile) à 4,30 (3R et 3S, très lipophiles). La surface polaire topologique (TPSA) montre une grande variabilité (de 86,49 à 150,13 Å<sup>2</sup>), reflétant des *différences* significatives en termes de *polarité*.
2. Toutes les molécules respectent la règle de Lipinski (aucune violation n'a été prédite !), ce qui suggère une bonne *biodisponibilité orale* potentielle [7].
3. Les composés 3N (MW = 211,26, logP = 0,41, TPSA = 115,48 Å<sup>2</sup>) et (MW = 237,30, logP = 1,39, TPSA = 106,72 Å<sup>2</sup>) ainsi que 3C et 3J et 3K présentent les meilleurs profils pour une bonne solubilité aqueuse et une absorption passive. À l'inverse, 3R et 3S (MW = 442,35, logP = 4,30) approchent les limites de la règle de Lipinski, ce qui pourrait compromettre leur solubilité et leur absorption.

### 2. Propriétés Pharmacocinétiques (ADME) :

#### 2.1. Absorption Intestinale (GI) :

Toutes les molécules sauf 3Q présentent une absorption intestinale élevée, ce qui est favorable pour une administration orale. La molécule 3Q pourrait nécessiter une formulation particulière (encapsulation par des vecteurs galéniques) ou une administration parentérale évitant le système digestif.

#### 2.2. Perméabilité à la Barrière Hémato-Encéphalique (BBB) :

Aucune molécule ne traverse la BBB, ce qui peut être un avantage pour des applications périphériques (réduction des effets secondaires centraux) mais un inconvénient pour les cibles neurologiques et plus précisément le traitement des maladies neurodégénératives telles que l'Alzheimer et la Parkinson.

### **2.3. Interaction avec les Cytochromes P450 (CYP) :**

Toutes les molécules inhibent CYP1A2, ce qui suggère un risque élevé d'interactions médicamenteuses avec des substrats de cette enzyme (ex : caféine, clozapine) [8]. La CYP2D6 n'est inhibé par aucune molécule, ce qui est favorable pour le métabolisme des médicaments dépendants de cette voie (ex : antidépresseurs tricycliques). De l'autre cote la CYP3A4 est inhibé par la majorité des composés, ce qui pourrait entraîner des interactions avec des médicaments à marge thérapeutique étroite (ex : warfarine, ciclosporine).

### **4. Évaluation Toxicologique :**

L'analyse du tableau 09 nous permet de conclure que :

A) Mutagénicité (AMES) : 3A, 3C, 3F, 3k, 3M, 3N et 3Q sont mutagènes, ce qui constitue un risque génotoxique et nécessite des études complémentaires.

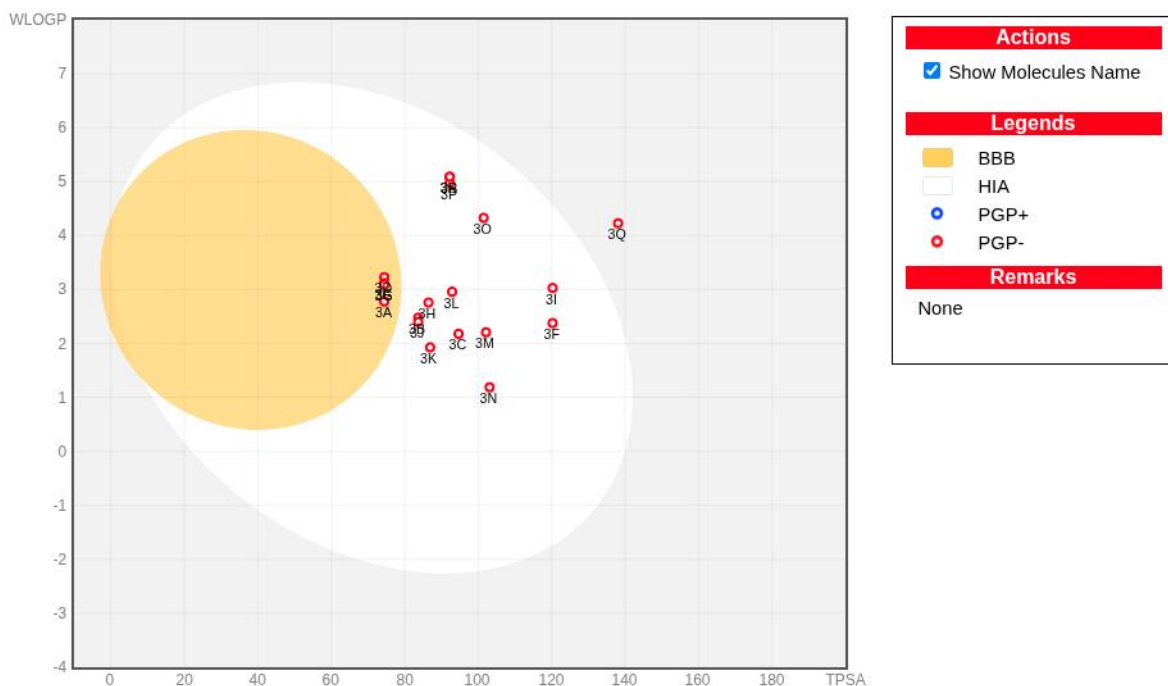
B) Les autres molécules sont non mutagènes, ce qui représente un atout pour leur développement.

C) Risque Cardiaque (Human Ether-à-go-go-Related Gene hERG):

- hERGI : Aucun risque pour toutes les molécules.
- hERGII : Risque pour 3O, 3P, 3Q, 3R et 3S, indiquant un potentiel d'allongement de l'intervalle QT appelé syndrome de l'élongation QT (Long QT syndrome (LQTS)) [9].

D). Hépatotoxicité : 3O, 3P, 3Q, 3R et 3S présentent un risque hépatotoxique, ce qui limite leur utilisation sans optimisation structurelle.

Afin de résumer la plupart des observations précédentes, le serveur swissADME, nous permet de les visualiser sous forme d'un œuf bouilli (Boiled Egg)



**Figure 25 :** Carte de répartition des dérivés de rhodanines sur le plan WLOGP (lipophilie) vs TPSA (surface polaire topologique), générée par le serveur SwissADME.

La zone blanche correspond à l'enveloppe physicochimique associée à une absorption gastro-intestinale élevée (HIA+), tandis que la zone orange délimite les propriétés compatibles avec la perméabilité à la barrière hémato-encéphalique (BBB+).

Les composés sont tous représentés par des cercles rouges, indiquant un profil non-substrat de la glycoprotéine P (P-gp). Les molécules situées dans ou proches de la zone HIA (notamment 3A, 3B, 3D, 3G, 3H, 3K) présentent un profil optimal pour l'absorption orale passive, tandis que celles situées en dehors (3Q, 3O–3S) pourraient souffrir de limitations en termes de perméabilité ou de solubilité.

### **Interprétation scientifique de la carte WLOGP vs TPSA (SwissADME) :**

L'analyse de la distribution des dérivés de rhodanines sur le plan WLOGP versus TPSA, générée via SwissADME, fournit une représentation bidimensionnelle des paramètres déterminants pour la perméabilité membranaire et la biodisponibilité orale des composés. Cette projection est un outil largement utilisé dans les évaluations bio-informatiques pour estimer la compatibilité des structures chimiques avec les critères fondamentaux de l'absorption passive, selon les modèles de Lipinski et Veber [10,11]

Le paramètre WLOGP, représentant la lipophilie calculée selon l'algorithme Wildman–Crippen, est directement lié à la capacité des composés à franchir les membranes lipidiques par diffusion passive. Une plage optimale est généralement considérée entre 1 et 3,5,

Au-delà de laquelle le composé peut présenter soit une solubilité insuffisante ( $\text{WLOGP} > 5$ ), soit une faible perméabilité ( $\text{WLOGP} < 1$ ).

Quant à la surface polaire topologique (TPSA), elle reflète la contribution des fonctions polaires à la polarité totale de la molécule et est corrélée à sa capacité à former des liaisons hydrogène. Des valeurs de TPSA inférieures à  $140 \text{ \AA}^2$  sont associées à une absorption intestinale efficace, tandis qu'un seuil de  $\leq 90 \text{ \AA}^2$  est souvent nécessaire pour la perméabilité à la barrière hémato-encéphalique (BBB) [12].

La zone blanche représente l'enveloppe correspondant à une absorption gastro-intestinale élevée (HIA+), établie empiriquement par SwissADME.

La zone orange délimite l'espace chimique favorable à la perméabilité BBB+, que l'entièreté des composés testés échoue à atteindre — ce qui est en accord avec les prédictions SwissADME sur la non-perméabilité BBB de tous les dérivés.

La majorité des composés se situent à l'intérieur ou à proximité immédiate de la zone HIA, en particulier 3A, 3B, 3D, 3G, 3H et 3K, qui montrent une lipophilie modérée ( $\text{WLOGP} \sim 2\text{--}3$ ) et une TPSA généralement comprise entre 70 et  $100 \text{ \AA}^2$ , valeurs considérées comme idéales pour maximiser la perméabilité passive tout en conservant une solubilité acceptable. Ces molécules possèdent un profil physicochimique bien équilibré, propice à une absorption orale efficace sans franchissement non désiré de la BBB.

En revanche, certains composés tels que 3O, 3P, 3R et 3S présentent une lipophilie excessive ( $\text{WLOGP} > 4.5$ ), ce qui pourrait limiter leur solubilité en milieu aqueux, affectant défavorablement leur biodisponibilité. Le composé 3Q, quant à lui, se distingue par une  $\text{TPSA} > 140 \text{ \AA}^2$ , au-delà du seuil optimal pour l'absorption passive, ce qui corrobore sa faible absorption prédite (Low GI) dans les résultats tabulés.

Il convient également de noter que tous les composés sont représentés par des cercles rouges (PGP–), indiquant qu'aucun ne constitue un substrat prédictif de la glycoprotéine P, une pompe d'efflux membranaire impliquée dans la pharmacorésistance et la limitation de la biodisponibilité pour certains médicaments [13]. Cela renforce leur potentiel à être maintenus à des concentrations intracellulaires suffisantes après absorption.

## Référence :

- [1] Hopkins, A. L., Groom, C. R., & Alex, A. (2004). Ligand efficiency: a useful metric for lead selection. *Drug Discovery Today*, 9(10), 430–431. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(04\)03069-7](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(04)03069-7)
- [2] Abad-Zapatero, C., & Metz, J. T. (2005). Ligand efficiency indices as guideposts for drug discovery. *Drug Discovery Today*, 10(7), 464–469. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(05\)03306-7](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(05)03306-7)
- [3] Kuntz, I. D. (1999). Structure-based strategies for drug design and discovery. *Science*, 286(5445), 1118–1122. <https://doi.org/10.1126/science.286.5445.1118>
- [4] Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46(1-3), 3-26. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0)
- [5] Di, L., Kerns, E. H., & Carter, G. T. (2009). Drug-like property concepts in pharmaceutical design. *Current Pharmaceutical Design*, 15(19), 2184-2194. <https://doi.org/10.2174/138161209788682513>
- [6] Hughes, J. P., Rees, S., Kalindjian, S. B., & Philpott, K. L. (2011). Principles of early drug discovery. *British Journal of Pharmacology*, 162(6), 1239-1249. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x>

- [7] Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(12), 2615-2623. <https://doi.org/10.1021/jm020017n>
- [8] Zhou, S. F., Liu, J. P., & Chowbay, B. (2009). Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metabolism Reviews*, 41(2), 89-295. <https://doi.org/10.1080/03602530902843483>
- [9] Sanguinetti, M. C., & Tristani-Firouzi, M. (2006). hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. *Nature*, 440(7083), 463-469. <https://doi.org/10.1038/nature04710>
- [10] Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46(1-3), 3-26. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0)
- [11] Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(12), 2615-2623. <https://doi.org/10.1021/jm020017n>
- [12] Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7, 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- [13] Wang, E. J., Casciano, C. N., Clement, R. P., & Johnson, W. W. (2001). P-glycoprotein and cytochrome P450 3A inhibition: a rationale for drug-drug interactions in cancer chemotherapy. *Drug Metabolism and Disposition*, 29(4), 507-512. <https://doi.org/10.1124/dmd.29.4.507>



## Conclusion générale

## Conclusion Générale : *Synthèse des Avancées et Perspectives Futures*

Ce mémoire de master 2 en Bio-informatique représente un progrès substantiel dans le domaine de la conception rationnelle de médicaments (CADD) ciblant la kinase PIM-1, une cible thérapeutique prometteuse mais complexe dans le traitement du cancer. Par une approche méthodologique scientifiquement rigoureuse combinant modélisation moléculaire et analyse des profils pharmacocinétiques (ADME), nous avons non seulement validé un protocole de docking avec une précision exceptionnelle ( $\text{RMSD} = 0.363 \text{ \AA}$ ), mais également modélisé et identifié plusieurs dérivés de rhodanine présentant des profils d'interaction et des propriétés ADMET particulièrement prometteurs.

Les résultats les plus marquants de ce travail de master, révèlent que les composés 3S, 3Q et 3P exhibent des affinités de liaison surpassant celle du ligand de référence OFS, avec une énergie de liaison atteignant  $-10.2 \text{ kcal/mol}$  pour le composé 3S. L'analyse des interactions moléculaires par le biais du serveur PLIP a mis en évidence des motifs structuraux clés, notamment une liaison hydrogène cruciale avec ASP186 et un réseau d'interactions hydrophobiques optimales avec divers résidus, expliquant ainsi la stabilité remarquable de ces complexes protéine-ligand. Fait notable, ces composés maintiennent une bonne adéquation avec les règles de cinq de Lipinski tout en présentant des profils d'efficacité ( $\text{FQ} > 0.88$ ) qui en font des candidats sérieux pour un développement ultérieur.

Au-delà de ces résultats immédiats, notre étude ouvre plusieurs perspectives scientifiques importantes. La flexibilité conformationnelle observée parmi les dérivés de rhodanine suggère des possibilités inexplorées de modulation allostérique de PIM-1, tandis que leurs profils ADMET spécifiques (notamment leur absence de perméabilité à la barrière hémato-encéphalique (BBB)) en font des candidats encourageants et privilégiés pour le traitement des tumeurs solides périphériques. Des limitations ont été identifiées, particulièrement celle qui concerne la lipophilie de certains composés et leurs risques toxiques potentiels, ne constituent pas des obstacles incontournables mais plutôt des voies d'optimisation claires pour des recherches futures.

La portée translationnelle de ce travail est multiple. D'une part, il fournit une base assez solide pour des validations expérimentales ciblées, en priorisant les composés 3S et 3G pour des tests d'inhibition enzymatique *in vitro* et des évaluations *in vitro* / *in vivo* de cytotoxicité. D'autre part, il esquisse des stratégies d'optimisation innovantes, comme le développement de PROTACs basés sur la structure de 3S ou la modification ciblée de ses substituants pour améliorer sa solubilité. Ces approches pourraient être rapidement mises en

œuvre grâce à des collaborations avec des laboratoires de cristallographie et des équipes de pharmacologie expérimentale.

Sur le plan méthodologique, cette recherche démontre avec force comment l'intégration judicieuse d'outils bio-informatiques peut accélérer considérablement le processus de découverte de médicaments, depuis la prédiction structurale jusqu'à l'évaluation des profils pharmacocinétiques.

En conclusion, ce travail ne marque pas un aboutissement, mais plutôt le point de départ d'un programme de recherche translationnelle ambitieux. Chaque prédiction computationnelle formulée ici constitue désormais une hypothèse à tester expérimentalement. Les bases ainsi jetées pour le développement d'inhibiteurs de la kinase PIM-1 pourraient contribuer à relever l'un des défis majeurs de l'oncologie contemporaine : la lutte contre les mécanismes de résistance aux traitements anticancéreux conventionnels.

In fine, cette étude témoigne de la puissance des approches *in silico* en drug design, où la modélisation moléculaire précise et l'analyse systémique des propriétés pharmacologiques ouvrent la voie à des avancées thérapeutiques concrètes. Elle pose les fondements rationnels de ce qui pourrait devenir, après validation expérimentale, une nouvelle classe de médicaments anticancéreux ciblant spécifiquement les voies de signalisation dépendantes de PIM-1.

## Résumer :

Cette étude porte sur la conception assistée par ordinateur de nouveaux inhibiteurs de la kinase PIM-1, cible oncologique surexprimée dans plusieurs cancers. Dix-neuf dérivés du noyau rhodanine ont été modélisés et évalués par docking moléculaire. La validité du protocole a été confirmée par un re-docking ( $\text{RMSD} < 2 \text{ \AA}$ ). Plusieurs composés (3O à 3S) ont montré une affinité supérieure aux ligands de référence. L'analyse des interactions (via PLIP) et des propriétés ADMET (SwissADME) a révélé que le composé 3S présente un excellent profil, soulignant l'efficacité de l'approche in silico pour identifier de potentiels candidats-médicaments contre PIM-1.

## Mots-clés :

CADD, Kinase PIM-1 ; Rhodanine ; Docking moléculaire ; RMSD ; Affinité de liaison ; Liaison hydrogène ; Interactions hydrophobique ; ADMET

## Summary:

This study focuses on the computer-aided design of new inhibitors targeting PIM-1 kinase, an enzyme overexpressed in several cancers. Nineteen rhodanine derivatives were modelled and evaluated using molecular docking. The protocol's reliability was confirmed by re-docking ( $\text{RMSD} < 2 \text{ \AA}$ ). Several compounds (notably 3O to 3S) showed higher binding affinity than reference ligands. Interaction analysis (via PLIP) and ADMET profiling (using SwissADME) highlighted compound 3S as particularly promising, demonstrating the relevance of in silico approaches for rational anticancer drug screening targeting PIM-1.

## Keywords :

Computer-Aided Drug Design (CADD); PIM-1 kinase; rhodamine; molecular docking, RMSD; binding affinity; hydrogen bond; hydrophobic interactions; ADMET.

## المخلص:

كيناز، وهو إنزيم يُعبّر عنه PIM-1 تركز هذه الدراسة على التصميم بمساعدة الحاسوب لمثبطات جديدة تستهدف إنزيم بشكل مفرط في عدة أنواع من السرطان. تم نمذجة وتقييم تسعة عشر مشتقاً من مركب الرودانين باستخدام تقنية الارتساء أظهرت عدة مركبات (أقل من 2 أنغستروم RMSD) الجزيئي. تم التأكد من صحة البروتوكول من خلال إعادة الارتساء (PLIP عبر أداة) تقارباً أعلى من الروابط المرجعية. كما أظهرت تحليلات التفاعل (S إلى 3 O خصوصاً من 3) يتمتع بملف تفاعلي وسلوكي دوائي ممتاز، مما يؤكد S أن المركب 3 (SwissADME باستخدام) ADMET وخصائص PIM-1 أهمية النهج الحاسوبي في اكتشاف أدوية مضادة للسرطان تستهدف

## الكلمات المفتاحية:

التصميم الدوائي بمساعدة الحاسوب هدف سرطاني (أو هدف مرتبط بالسرطان). مشتقات الرودانين. الالتحام الجزيئي إعادة الالتحام. ألفة الارتباط. خصائص. النهج الحاسوبي. مرشحات دوائية (أو مرشحات محتملة للأدوية). السرطان. مثبطات كيناز PIM-1

## Annexe :

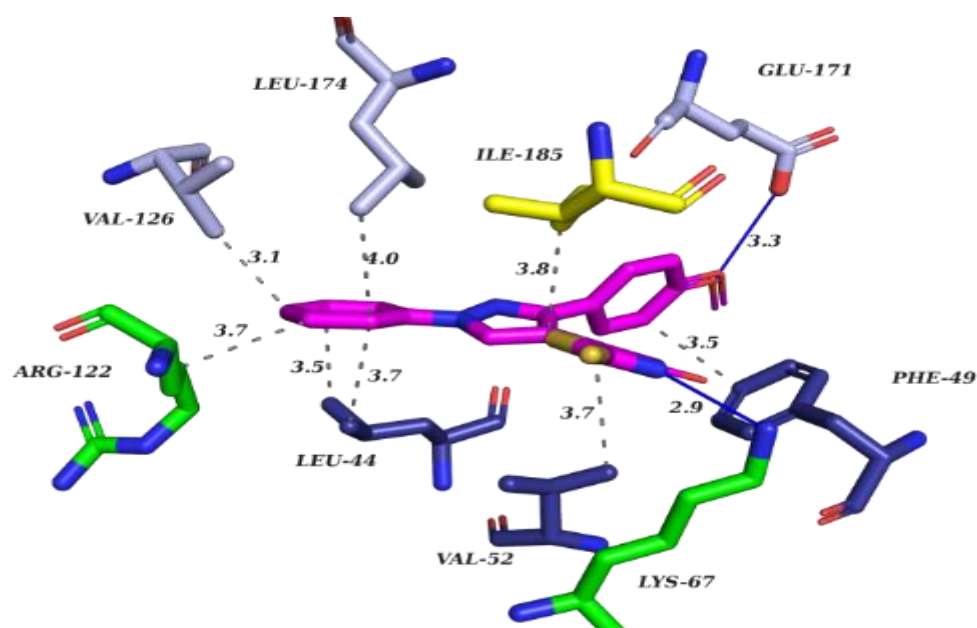


Figure 26 : 3O-interactions

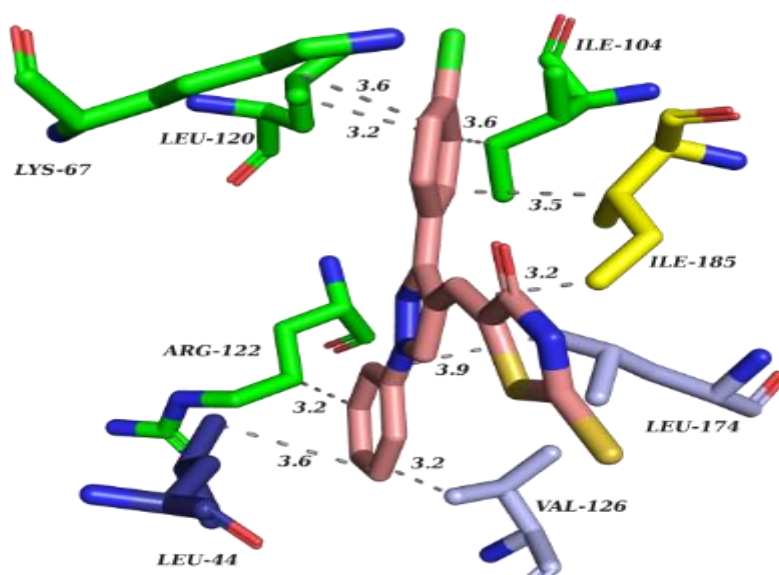
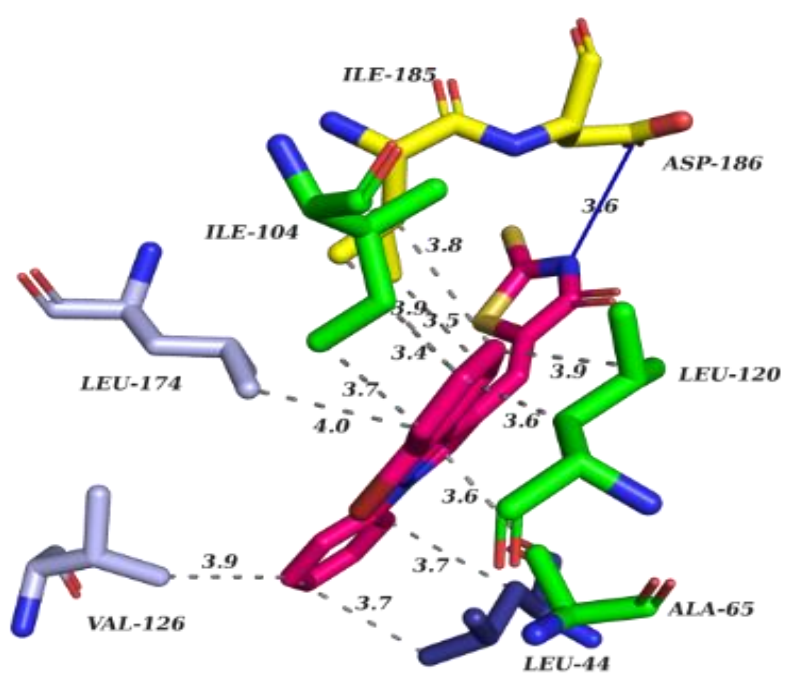


Figure 27 : 3P-interactions





**Figure30 : 3S-interactions**