



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université Echahid Chiekh Larbi Tébessi –Tébessa  
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie



Département : Biologie appliquée

Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie

# Mémoire

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de master LMD  
En : SCIENCES BIOLOGIQUES  
Spécialité : TOXICOLOGIE

Par :  
Menassel Djihane Lemita Roufaïda

Intitulée :

Étude *in silico* pour découvrir de nouveaux inhibiteurs de la  
TK- Bcr-Abl en tant-que cible thérapeutique impliquée dans  
la leucémie myéloïde chronique

Devant le jury :

M.Gasmi	MCA Université de Larbi Tébessi –Tébessa-	Président
M.Benlakhel	MAA Université de Larbi Tébessi –Tébessa-	Examineur
M.Bnaïcha	MBA Université de Larbi Tébessi –Tébessa-	reporteur

Date de soutenance : 05/06/2023

Année universitaire : 2022/2023

## Résumé

Le Docking Moléculaire fait partie des méthodes de modélisation des interactions moléculaires. Dans notre travail, nous avons utilisé le programme de docking moléculaire Molecular Operating Environment (MOE) afin de développer *in silico* de nouveaux inhibiteurs de la Tyrosine Kinase Bcr-Abl, cible thérapeutique impliquée dans la leucémie myéloïde chronique.

Cette méthode a permis de réaliser le criblage virtuel de soixante-dix molécules phytochimiques issus de différentes sources végétales rassemblés à partir d'une base de données publique et d'articles de recherche publiés envers le site actif de la tyrosine kinase Bcr-Abl.

Seuls 20 composés ont présenté une affinité supérieure au composé de référence glycérol dont le score est égal à  $-4.11641741$ . On utilise SwissADME et ProTox-II pour prédire et analyser les propriétés pharmacocinétiques et la toxicité.

Selon les résultats de Docking moléculaire, propriétés de ADME et la prédiction de toxicité on peut conclure que les 5 ligands (Isorhamnetin, Licochalcone A, Niaziminin, Curcumine et acide rosmarinique) peuvent être comme des meilleurs inhibiteurs pour traiter ou ralentir la progression de la maladie de leucémie myéloïde chronique.

**Mot clés** : Leucémie myéloïde chronique), breakpoint cluster region- Abelson, Docking moléculaire, Molecular Operating Environment, ADME.

## **Abstract**

Molecular Docking is one of the methods for modeling molecular interactions. In our work, we used the Molecular Operating Environment (MOE) molecular docking program in order to develop *in silico* new inhibitors of the Bcr-Abl Tyrosine Kinase, a therapeutic target involved in chronic myeloid leukemia.

This method made it possible to carry out the virtual screening of seventy phytochemical molecules from different plant sources collected from a public database and research articles published on the active site of the tyrosine kinase Bcr-Abl.

Only 20 compounds showed an affinity greater than the reference compound glycerol, the score of which is equal to  $-4.11641741$ . SwissADME and ProTox-II are used to predict and analyze the pharmacokinetic properties and toxicity.

According to the results of molecular Docking, ADME properties and toxicity prediction it can be concluded that the 5 ligands ( Isorhamnetin, Licochalcone A, Niaziminin, Curcumine and rosmarinic) can be as the best inhibitors to treat or slow the progression of chronic myeloid leukemia disease.

**Keys words:** chronic myeloid leukemia, breakpoint cluster region- Abelson, Molecular Docking, Molecular Operating Environment, ADME.

## الملخص

الالتحام الجزيئي هو إحدى طرق نمذجة التفاعلات الجزيئية. في عملنا ، استخدمنا بيئة التشغيل الجزيئية (MOE) برنامج الالتحام الجزيئي من أجل تطوير في *silico* مثبتات جديدة من tyrosine kinase Bcr-Abl ، وهو هدف علاجي تشارك في سرطان الدم النخاعي المزمن .

جعلت هذه الطريقة من الممكن إجراء الفحص الافتراضي لسبعين جزيءا كيميائيا نباتيا من مصادر نباتية مختلفة تم جمعها من قاعدة بيانات عامة ومقالات بحثية منشورة على الموقع النشط ل . tyrosine kinase Abl-Bcr

أظهر 20 مركبا فقط تقاربا أكبر من المركب المرجعي الجلوسرين ، والنتيجة تساوي – 4.11641741. يتم استخدام SwissADME و ProTox-II للتنبؤ وتحليل خصائص الدوائية والسمية.

وفقا لنتائج الالتحام الجزيئي ، خصائص أدم والتنبؤ سمية يمكن استنتاج أن 5 يجند (Isorhamnetin, Licochalcone A, Niaziminin, Curcumine et rosmarinic) يمكن أن يكون أفضل مثبتات لعلاج أو إبطاء تطور مرض سرطان الدم النخاعي المزمن.

## REMERCIEMENTS

*Nous exprimons tout d'abord, nos profonds remerciements et louanges à Allah le tout puissant, qui nous guide sur le droit chemin et nous donne le courage et la volonté d'achever et d'entamer ce travail ainsi de nous avoir éclairés sur le chemin de la réussite.*

*Nous voulons très sincèrement remercier M. Brahim benaicha Enseignant à l'Université de Tébessa pour avoir assuré l'encadrement de ce travail. Sa disponibilité, son expérience, son savoir scientifique et ses qualités humaines ont été déterminants dans l'aboutissement de ce travail.*

*Nous remercions les membres de jury pour nous faire l'honneur d'examiner notre travail.*

*Pour terminer, nous adressons nos profondes reconnaissances à toutes celles et tous ceux que nous n'avez pas cités ici et qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail, sans oublier nos famille,*

## *Dédicace*

*Je dédie ce travail*

*à ma mère **youssra boutouata**, ma raison d'être, la  
lanterne qui éclaire mon chemin et m'illumine d'affection  
et d'amour.*

*À mon père **menassel azeddine**, en signe d'amour et de  
gratitude pour tous les soutiens et les sacrifices dont il a  
fait preuve à mon égard.*

*À mon cher frère **Mahrez** et mes chères soeurs **nour** et **isra**  
à tous mes proches et mes amis.*

*À tous mes collègues de la promotion de toxicologie  
Appliquée*

*Menassel Djihane*

## *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail:*

*A mes chères parents Mohamed et Nouiri Aicha; pour l'amour qu'ils m'ont toujours donné, leurs encouragements et toute l'aide qu'ils m'ont apportée durant mes études. Aucun mot, aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, ma considération, et mon amour pour les sacrifices qu'ils ont consentis pour mon instruction et mon bien-être. Puisse Dieu leur accorder santé, bonheur, prospérité et longue vie afin que je puisse un jour combler de joie leurs vieux jours.*

*A mes sœurs: Anfel, Afak, Ghofran et Hiba.*

*A ma grande mère Guenez Hadba qui se souvient toujours de moi dans ses prières.*

*A mes amies Sara, Kanza, Chakira, Djihane*

*A mon Do. Benaïcha Brahim*

*A mes collègues de la promotion de toxicologie.*

*Lemita Roufaida*

## Liste des abréviations

**Å** : Angström

**Abl** :Abelson

**ADME** : Absorption Distribution Metabolisme Excretion

**ADN** : Acide Désoxy ribo Nucléique

**Arg** : Arginine

**ARN**: Acide Ribo Nucléique

**Asn**: Asparagine

**ATP**: Adénosine Tri-Phosphate

**BCR** : Breackpoint Cluster Region

**CYS**: Cysteine

**EBV**: Epstein Barr Virus

**EGFR**: Epidermal Growth Factor Recetor

**EPH**: l'éphrine

**F317I/V/S**: ABL1 (F317I)kinase Enzyme System

**FAK**: Focal adhesion kinase

**FGFR**: Fibroblast Growth Factor Receptor

**Gen MDR**: Managed Detection and Response

**GIST**: tumeurs stromales gastro-intestinales

**Glu**: Glutamine

**Gly:** Glycine

**His:** Histadine

**HTLV:** Human T-cell Leukemia Virus

**IPK:** Les inhibiteurs de protéine kinase

**ITK:** Inhibiteur Tyrosine Kinase

**KIT:** Proto Oncogene Receptor Tyrosine Kinase 1

**LAL:** Leucémie Aiguë Lymphoblastique

**LAM:** Leucémie Aiguë Myéloblastique

**LLC:** Leucémie Lymphoïde Chronique

**LMC:** Leucémie Myéloïde Chronique

**LogP:** Coefficient de Partage Eau/Octanol

**MOE :**Molecular Operating Environment

**MDR:** Médical Device Reporting

**Mg+2:** Magnesium ion

**NRTK:** la tyrosine kinase non réceptrice

**PBO:** ponction biopsie osseuse

**PBO:** ponction biopsie osseuse

**PDB:** Protein Data Bank (banque de donnée protéique).

**PDGFR:** Platelet-derived growth factor receptor beta

**Ph:** Philadelphie

**PH:** Potentiel Hydrogène

**Ph+**: Philadelphie positif

**PM**: Poids Moléculaire

**RMN**: Résonance Magnétique Nucléaire

**RMS**: Root Mean Square

**RMSD**: Root-mean-square deviation

**RMSD**: Root Mean Square Dérivation

**RTK**: Récepteurs Tyrosine Kinases

**SH2**: Src homology 2

**SH3**: Src homology 3

**SRC**: Sarcome

**SRC**: sarcome

**TK**: Tyrosine Kinase

**TKJAK1**: Tyrosine Kinase-JAK1

**TKJAK2**: Tyrosine Kinase-JAK2

**TKJAK3**: Tyrosine Kinase-JAK3

**Tyr**: Tryptophane

**2D** :deuxième dimensions

**3D** : Trois dimensions

## Liste des figures

Figure N	Titre de Figure	Page N
1	Schéma de la production des cellules sanguines.	6
2	Les symptômes de leucémie chronique	10
3	Récepteur à activité tyrosine kinase et cascade de signalisation	15
4	Récepteurs à activité Tyrosine Kinase	16
5	Représentation schématique du domaine kinase d'une protéine tyrosine kinase	17
6	Mécanisme d'action des ITKs	20
7	Structure chimique de l'Imatinib	21
8	Mécanisme d'action de l'imatinib sur BCR-ABL	21
9	Structure chimique du Dasatinib	22
10	Structure chimique de Nilotinib	23
11	principales étapes des méthodes de docking	26
12	Types de Docking	27
13	Les programmes de Docking	29
14	Protocole générale de calcul	32
15	La fenêtre de logiciel MOE	33
16	L'interface graphique du site web de PubChem	34
17	L'interface graphique du site web de base de données PDB	34
18	Page d'accueil du serveur SwissADME	35
19	Page d'accueil du serveur ProTox-II	36
20	Structure 3D de 1OPK	38
21	Mode d'interaction 3D, 2D de $\alpha$ -Zingiberene	45
22	Mode d'interaction 3D, 2D de Berberine	45
23	Mode d'interaction 3D, 2D de Chlorogenic acid	46
24	Mode d'interaction 3D, 2D de Cyanidin	46
25	Mode d'interaction 3D, 2D d'Isorhamnetin	47
26	Mode d'interaction 3D, 2D de Licochalcone A	47
27	Mode d'interaction 3D, 2D de Niaziminin	48
28	Mode d'interaction 3D, 2D de Nimbolide	48
29	Mode d'interaction 3D, 2D de panaxadiol	49
30	Mode d'interaction 3D, 2D de podophyllotoxin	49
31	Mode d'interaction 3D, 2D de salvicine	50
32	Mode d'interaction 3D, 2D de thaflavin	50
33	Mode d'interaction 3D, 2D de withaferin a	51
34	Mode d'interaction 3D, 2D de yuanhuanin	51
35	Mode d'interaction 3D, 2D de narginin	52
36	Mode d'interaction 3D, 2D de capsaicin	52
37	Mode d'interaction 3D, 2D de psychotrine	53
38	Mode d'interaction 3D, 2D de curcumine	53
39	Mode d'interaction 3D, 2D de plicamine	54
40	Mode d'interaction 3D, 2D de rosmarinic	54

## Liste des Tableaux

<b>Tableau</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
1	Hémogramme de la leucémie myéloïde chronique.	11
2	Classification des tyrosines kinases	17
3	Les types de Docking moléculaire	26
4	Principaux programmes de Docking moléculaire	29
5	Quelques informations sur cette protéine	36
6	Les ligands utilisés de Docking moléculaire	37
7	Résultat de Docking moléculaire du ligand de référence	42
8	Résultat de Docking moléculaire des 70 ligands	42
9	Résultat d'ADME	55
10	Résultat de toxicité	56

## Table des matières

Résumé	
Abstract	
المخلص	
Remerciements	
Dédicace	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des Tableaux	
Introduction	2
<b>Partie bibliographique</b>	4
<b>Chapitre I : La leucémie</b>	5
1. Rappel la moelle osseuse	6
2. La leucémie	7
2.1. Types de leucémie	7
2.2. Les causes	8
2.3. Les symptômes	9
2.4. Le diagnostic	10
2.5. Traitements	12
<b>Chapitre II : Inhibiteurs de la tyrosine kinase</b>	14
1. Les tyrosines kinases (TK)	15
1.1. Structure	16
1.2. Classification des Tyrosine kinase	17
1.3. Les tyrosines kinases cytoplasmiques	18
1.3.1. Protéine de famille Src	18
1.3.2. Protéine de famille Abl	18
1.3.3. Protéines de famille JAK	19
2. Les inhibiteurs de tyrosine kinase	19
2.1. Mécanisme d'action	19

2.2. Principales cibles thérapeutiques	20
2.3. Les inhibiteurs des TK ciblant Bcr-Abl	20
A. Imatinib	20
1) Formule chimique	20
2) Mécanisme d'action	21
B. Dasatinib	21
1) Formule chimique	21
2) Mécanisme d'action	22
C. Nilotinib	22
1) Formule chimique	22
2) Mécanisme d'action	23
<b>Chapitre III : docking moléculaire</b>	24
Introduction	25
1. Docking moléculaire	25
2. Les outils de Docking moléculaire	27
2.1. Ligands	27
2.2. Récepteur	28
3. Comparaison et superposition de molécule	28
3.1. Définition RMSD	28
4. les programmes du Docking moléculaire	29
<b>Partie pratique</b>	30
<b>Matériels et méthodes</b>	31
Introduction	32
<b>I. Matériels et méthodes</b>	33
1. Matériels	33
1.1. Micro-ordinateur	33
1.2. Logiciels utilisés	33
1.2.1. Molecular Operating Environment (MOE)	33
1.3. Bases des données	34
1.3.1. La base des données PubChem	34
1.3.2. Banque de données des protéines	34
1.4. Les serveurs en lignes	35
1.4.1. SwissADME	35

1.4.2. ProTox-II	35
1.5. Macromolécule (Recepteur cible)	36
1.6. Les ligands utilisés	37
2. Méthodes	38
2.1. Préparation de la protéine	38
2.2. Préparation des ligands	38
2.3. Docking Moléculaire	39
2.4. Simulation des propriétés physicochimiques	39
2.4.1. Règle de Lipinski	39
2.5. Simulation de la toxicité potentielle	39
<b>Résultats et discussion</b>	41
II. Résultats et discussion	42
1. Résultat de docking moléculaire	42
2. Étude des interactions « Inhibiteurs-protéine »	45
3. TestADME	55
4. Prédiction de toxicité	56
<b>Conclusion perspectives</b>	58
<b>Références</b>	

# *Introduction*

## Introduction

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne chronique, c'est une affection clonale de la cellule souche hématopoïétique avec prolifération exagérée et anormale de cellules myéloïdes différenciées [77].

La caractérisation des anomalies cytogénétiques puis moléculaires a permis de comprendre les mécanismes physiopathologiques de la LMC et a participé à la compréhension de l'hématopoïèse normale et leucémique. Le chromosome Philadelphie (Ph1) est une anomalie chromosomique acquise retrouvée dans 95% des cas. Le Ph1 correspond à une translocation réciproque et équilibrée entre les bras des chromosomes 9 et 22 :  $t(9; 22)(q34; q11)$  qui se traduit au caryotype par un chromosome 22 et un chromosome 9. La conséquence est une fusion de deux gènes : le gène Abl localisé en 9q34 et le gène Bcr localisé en 22q11 qui génère un gène hybride Bcr-Abl codant pour une protéine douée d'une activité tyrosine kinase dérégulée qui joue un rôle majeur dans le développement de la maladie. Ces événements se déroulent au sein de la cellule souche hématopoïétique et la translocation est présente dans l'ensemble des cellules myéloïdes (granuleux, monocytes, érythroblastes, mégacaryocytes) et lymphoïdes B [78].

La recherche dans l'industrie pharmaceutique est un processus qui prend du temps avec un risque élevé d'échec. Pour cela, le processus de développement des médicaments a été amélioré grâce à l'utilisation des techniques dites "haut-débit", qui sont efficaces lorsqu'elles sont combinées à des outils informatiques [79]. Le Docking est une méthode de la modélisation moléculaire, devenu un outil indispensable dans le domaine de la conception de molécules médicamenteuses pour but à prédire les détails de l'interaction moléculaire entre une molécule et une protéine cible ayant un intérêt thérapeutique [80].

L'objectif de notre travail est de contribuer au développement de nouveaux inhibiteurs de la tyrosine kinase en faisant appel aux approches de modélisation des interactions enzyme inhibiteur par Docking moléculaire dans les maladies du sang, notamment la leucémie myéloïde chronique. Ces méthodes permettent de rechercher *in silico* le mode d'interaction le plus favorable d'un ligand au sein de son récepteur (cible thérapeutique) ce qui aide à la prédiction de molécules en un temps limité et surtout parfois sans avoir à synthétiser celles-ci.

Notre travail est divisé en deux grandes parties :

Partie bibliographique : Composée de trois chapitres, le premier donne un aperçu général sur La leucémie myéloïde chronique ; le deuxième chapitre, nous avons présenté un aperçu de récepteur tyrosine kinase et le troisième explique le Docking moléculaire.

Partie pratique : Composée de deux chapitres, le premier englobe le matériel utilisé et les méthodes adoptées pour la réalisation de ce travail ; le deuxième présente et discute les résultats obtenus.

Enfin une conclusion générale résume l'ensemble du travail.

*Partie*  
*Bibliographique*

*Chapitre I :*  
*La leucémie*

### 1. Rappel sur la moelle osseuse

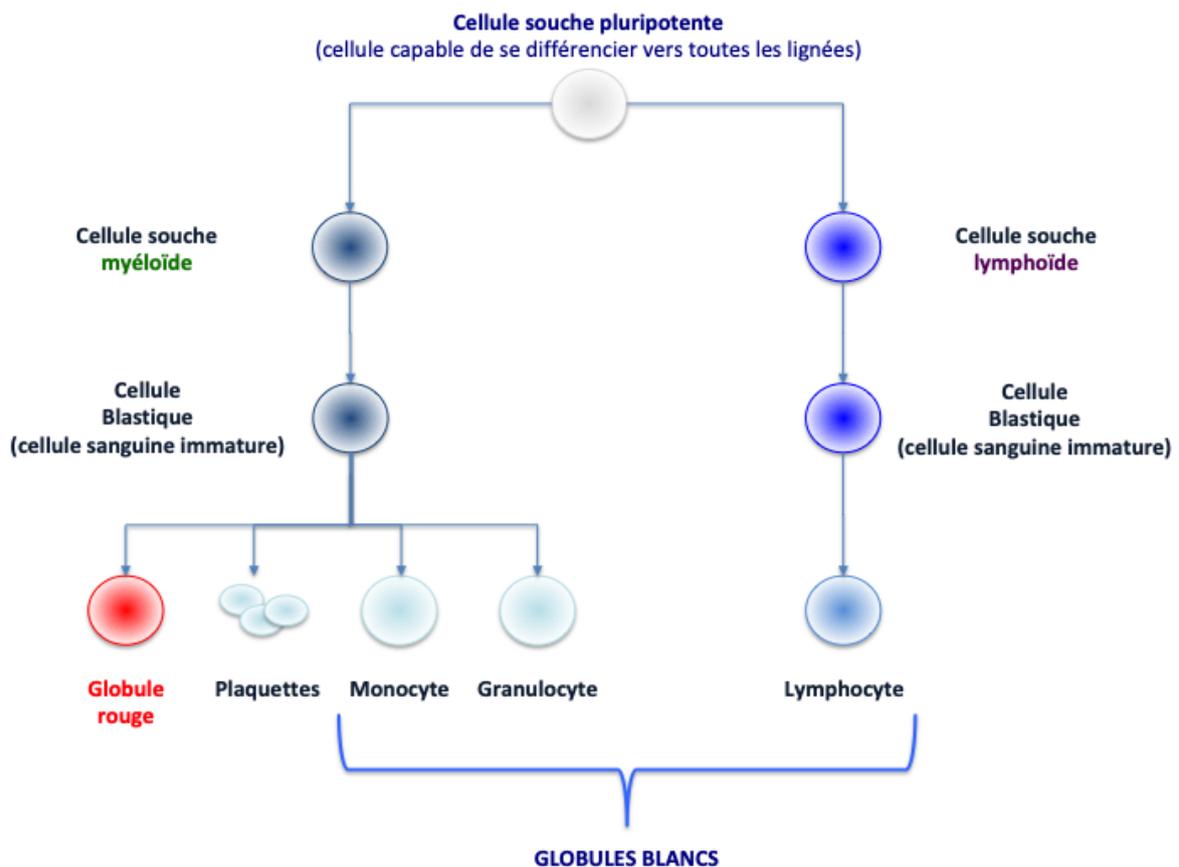
Le lieu de création des cellules sanguines qui donnent naissance aux différents types de lignes cellulaires est la moelle osseuse.

Les futures cellules sanguines provenaient de deux groupes de lignes : les cellules myéloïdes et les cellules lymphoïdes.

La lignée myéloïde fournira :

- Les plaquettes qui concourent à processus de coagulation du sang,
- Les globules rouges qui transportent l'oxygène,
- Deux types de globules blancs : les granulocytes et les monocytes qui jouent un rôle dans le système immunitaire en luttant contre les infections.

Quant à lui, le tissu lymphoïde va produire des globules blancs d'une autre nature : des lymphocytes qui interviennent dans le fonctionnement du système immunitaire (Figure 1). [1]



**Figure 1** : Schéma de la production des cellules sanguines.

### 2. La leucémie

Les leucémies (le mot provient du grec leukos = blanc, et haima = sang) sont des cancers caractérisés par une prolifération maligne des cellules de la moelle osseuse (cellules sanguines

ou précurseurs des cellules sanguines), également appelée tumeur liquidienne, contrairement aux lymphomes, qui sont également des tumeurs des cellules sanguines mais se développent secondairement dans les zones lymphoïdes. [2][3] Chaque type de leucémie peut se développer différemment, mais de manière générale, les cellules malignes remplacent les cellules saines et les empêchent d'accomplir leurs fonctions habituelles. Sans traitement efficace, les cellules leucémiques envahissent d'autres organes et entraînent des conséquences catastrophiques. Cliniquement et pathologiquement, la leucémie se divise en formes aiguës et chroniques. Elle est également inhibée en fonction de l'origine des cellules tumorales, en particulier des cellules lymphoïdes et myéloïdes.

### **2. 1. Les types de leucémie**

Il existe différents types de leucémie. On les distingue d'abord selon le type de cellules souches dont elles proviennent :

- Les leucémies myéloïdes proviennent de cellules souches myéloïdes anormales.
- Les leucémies lymphoïdes (aussi appelées lymphoblastique) se développent à partir de cellules souches lymphoïdes anormales.

Les types de leucémie se subdivisent ensuite en sous-catégories, en fonction de la rapidité avec laquelle la maladie se développe et évolue : [4]

#### **a) Les leucémies aiguës**

Ces leucémies se caractérisent par la prolifération rapide de cellules sanguines immatures, histologiquement anormales et fonctionnellement inefficaces. [2][3][5]. Le jeune adulte et l'enfant développent tous deux des leucémies aiguës. Pour empêcher la propagation de ces cellules aux organes, un traitement immédiat est nécessaire.

#### **b) Les leucémies chroniques**

L'évolution des cellules cancéreuses s'étale sur des mois voire des années, contrairement aux leucémies aiguës, lorsqu'elles sont encore anormales et circulent dans le sang [2][6][7]. Les cellules tumorales sont produites en plus grande quantité que les cellules normales, mais elles démarrent assez faiblement pour empêcher la mort. Les personnes âgées sont principalement touchées par les leucémies chroniques. Ce type de leucémie peut être traité plus progressivement, ce qui permet aux médecins de suivre l'évolution de la maladie dans le temps et de mieux comprendre ses mécanismes [8][9].

Les quatre principaux types de leucémie sont les suivants :

- ✓ Leucémie aiguë myéloblastique (LAM)

- ✓ Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)
- ✓ Leucémie myéloïde chronique (LMC)
- ✓ Leucémie lymphoïde chronique (LLC) [10]

## **2. 2. Les causes**

L'étiologie des leucémies n'est pas encore connue dans la majorité des cas. Les facteurs étiologiques les plus évidents, susceptibles d'être favorisants sont souvent d'ordres génétiques constitutionnels ou acquis et parfois environnementaux.

### **a. Les facteurs génétiques**

- **Instabilité génomique** : La transformation maligne d'une cellule souche hématopoïétique résulte de la modification d'une ou plusieurs séquences d'acides nucléiques par activation, inhibition ou fusion avec une autre séquence modifiant la fonction du gène [11].
- **Âge** : L'instabilité génétique se majore à l'âge. Ainsi, l'augmentation de l'incidence des leucémies en général est proportionnelle avec l'âge. Ce phénomène de vieillissement des cellules souches est marqué par l'érosion télomérique des chromosomes qui les protègent normalement d'accidents de la réplication ; Les cellules sont ainsi plus exposées à des cassures chromosomiques ou à des modifications génétiques, qui non réparées, causent un déficit de l'engagement dans l'apoptose lié à l'existence de ces anomalies génétiques [11] [12].

### **b. Les facteurs exogènes et environnementaux**

- **Exposition à des agents chimiques**

- Solvants benzéniques (reconnaissance des leucémies touchant les ouvriers qui manipulent ce produit comme maladie professionnelle).

- Chimiothérapie et surtout les alkylants (melphalan, endoxan...), inhibiteurs de la topoisomérase II (étoposide, novantrone...). Aux agents alkylants sont associés des leucémies aiguës secondaires caractérisées par une anomalie des chromosomes 5 ou 7 dont le pronostic est mauvais. Aux inhibiteurs de la topoisomérase II sont associées des leucémies aiguës caractérisées par une cassure du bras long du chromosome 11 au niveau de la bande 8 [11].

- Une étude scandinave a rapporté un risque élevé de LAL dans la filiation de mères fumeuses, le risque augmentant si le père fume également [13].

- **Exposition à des agents physiques** : Le rôle leucémogène est clairement démontré en cas d'irradiations de tous types :

- **Accidentelles** : (Tchernobyl, travailleurs exposés...).
- **Thérapeutiques** : Complications tardives du traitement par radiothérapie externe de la maladie de Hodgkin, du cancer du sein, ou radiothérapie métabolique de la maladie de Vaquez par le phosphore<sup>32</sup>.
- **Militaires** : Explosion d'Hiroshima et Nagasaki, le syndrome de la guerre du golfe.

L'exposition aux rayonnements ionisants favorise les LAL (pic vers la 8<sup>ème</sup> année après l'irradiation). Le risque est corrélé à la proximité de l'irradiation. L'exposition in utero à faibles doses de rayons X augmente le risque relatif d'un facteur 2. Un excès significatif de LAL a été trouvé chez les populations d'enfants vivants autour des centrales nucléaires. Le travail du père dans la centrale a été trouvé comme facteur favorisant via la survenue d'une mutation germinale [11].

- **Autres agents environnementaux** : Il s'agit de peintures, de solvants ou d'exposition en raffinerie de pétrole. L'identification de ces facteurs est importante car elle peut aboutir sur une reconnaissance de maladie professionnelle [11].
- **Des facteurs infectieux** : Ont été évoqués dans la genèse de LAL de l'enfant survenant le plus souvent à l'âge scolaire mais aucun agent infectieux n'a été impliqué formellement. Dans la LAL de Burkitt, équivalent leucémique du lymphome de Burkitt, le virus EBV (Epstein Barr Virus) joue un rôle leucémogène dans les formes survenant en Afrique (mais pas dans celles survenant en Europe). Ce rôle paraît lié au fait que ce virus augmente la prolifération des lymphocytes B infectés, favorisant la survenue d'anomalies génétiques dans ces cellules. Dans une forme particulière de leucémie lymphoïde T de l'adulte, assez proche des LAL, et qui est principalement rencontrée au Japon et dans les Antilles, l'infection par le virus HTLV 1 (Human T-cell Leukemia Virus) intervient également dans la leucémogénèse, mais cette fois par l'intégration du virus dans le génome des lymphocytes T [11].

### **2. 3. Les symptômes**

✚ Signes et Symptômes de la leucémie aiguë :

Les signes et symptômes de la LAL et LAM [14]:

- Pâleur
- Infections
- la fièvre

- Grande fatigue
- Essoufflement
- Une perte d'appétit
- Saignements de nez fréquents
- Ganglions lymphatiques enflés
- Ecchymoses et saignements fréquents
- Douleurs dans les os ou les articulations
- Saignement difficile à arrêter, même pour une petite plaie
- Douleur ou sensation de lourdeur sous la cage thoracique
- Toutes petites taches rouge foncé (pétéchies) dues à un saignement sous la peau.

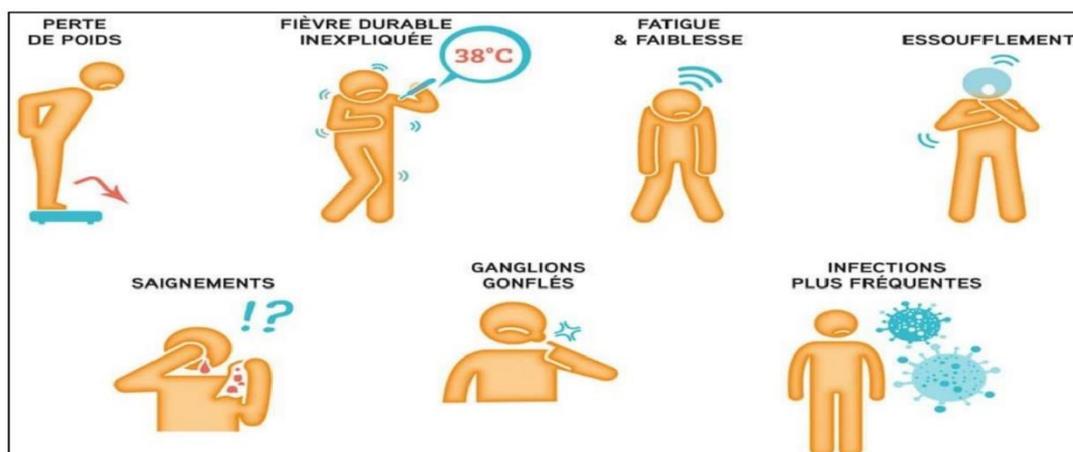
**✚ Les symptômes de leucémie chronique :**

En cas de leucémie lymphoïde chronique, les principaux symptômes sont :

- Gonflement des ganglions lymphatiques au niveau du cou, des aisselles et/ou de l'aîne.
- Hypertrophie de la rate.
- Infection des voies respiratoires supérieure [15].

En cas de leucémie myéloïde chronique, ce sont les symptômes suivants qui prédominent :

- Anémie et symptômes associés, dont la fatigue.
- Hypertrophie (gonflement) de la rate. Les symptômes sont représentés dans la figure 02.



**Figure 2 : Les symptômes de leucémie chronique**

**2. 4.Le diagnostic :**

**A. Leucémie myéloïde chronique:**

➤ **L'hémogramme :** est l'examen clé ; il met en évidence :

**Tableau 1:** hémogramme de la leucémie myéloïde chronique [16] [17].

Une anémie modérée	Un taux d'hémoglobine media : 10g/L.	-est fréquente de type -normocytaire, -normochrome, -régénérative.
Une hyperleucocytose considérable	Au-dessus de 50 000 et ou supérieure à 100 000/mm <sup>3</sup> .	Elle est en rapport avec : -la taille la rate, -macro-plaquettes, -basophile.
Un thrombocytose modérée	Avec des plaquettes comprise entre 400 000 et 700 000/mm <sup>3</sup> est souvent être observée.	Les plaquettes peuvent être normales beaucoup plus rarement il existe une thrombopénie.

➤ **Les autres examens :** ponction biopsie osseuse (PBO), mesure du taux de phosphatases alcalines leucocytaires et caryotype ne sont pas indispensables au diagnostic devant ce tableau clinique et biologique caractéristique associant chez un adulte jeune une splénomégalie, une hyperleucocytose avec un taux médian de globules blancs [16].

### B. Leucémie Lymphoïde Chronique

➤ **L'hémogramme :** Au niveau de l'hémogramme, une lymphocytose B  $\geq 5000/\mu\text{l}$  sans anémie ni thrombopénie associée sera le plus souvent retrouvée. Cette hémopathie est le plus souvent découverte au cours d'un examen systématique chez un patient sans symptômes apparents. [18]

➤ **L'examen de la moelle :**

- La biopsie médullaire : permet l'étude histologique de la moelle... [16], réalisée au trocart, permet d'apprécier mieux que le myélogramme. [19]

### C. Leucémie Aigüe Myéloblastique

➤ **L'hémogramme :**

- Rarement normale

- Hyperleucocytose

- Anémie, thrombopénie, neutropénie... [20]

➤ Myélogramme :

-Présence de blastes >20% du nombre total de cellules = leucémie

-Etude morphologique des Blastes : distingue myéloblaste... [21]

#### **D. La Leucémie Aigüe Lymphoblastique**

L'hémogramme :

-Forme hyperleucocytaire avec blastes circulants

-Thrombopénie, anémie... [20]

L'analyse de frottis sanguins est toujours couplée au myélogramme, elle permet d'apprécier l'importance de cette blastose périphérique ; mais aussi de rechercher une hyperéosinophilie, une myélémie... [22].

#### **2. 5. Traitements**

Il existe un certain nombre de modalités utilisées pour le traitement de la leucémie. Les options de traitement dépendent de plusieurs facteurs, à savoir l'âge, l'état de santé général du patient, le type et le stade de la leucémie et si la maladie a métastasé. La chimiothérapie est généralement utilisée pour détruire les cellules leucémiques. Un médicament unique ou plusieurs médicaments peuvent être utilisés à cette fin, selon le type de maladie. Souvent, une immunothérapie ou une thérapie biologique est administrée pour éradiquer les cellules leucémiques. Il existe certaines caractéristiques dans les cellules leucémiques. Un rayonnement à haute énergie peut être utilisé pour endommager les cellules incriminées. La moelle osseuse affectée peut être remplacée par une moelle osseuse saine par une greffe de cellules souches ou une greffe de moelle osseuse [23].

La chimiothérapie utilisant un seul médicament ou une combinaison de médicaments est la modalité de traitement acceptable pour la leucémie. Le traitement de la LAM implique une chimiothérapie d'induction extensive initiale utilisant une combinaison de cytarabine et d'anthracyclines comme la daunorubicine, l'idarubicine, etc. D'autres médicaments comme l'étoposide, la fludarabine peuvent également être inclus dans le traitement pour améliorer les chances de rémission [23].

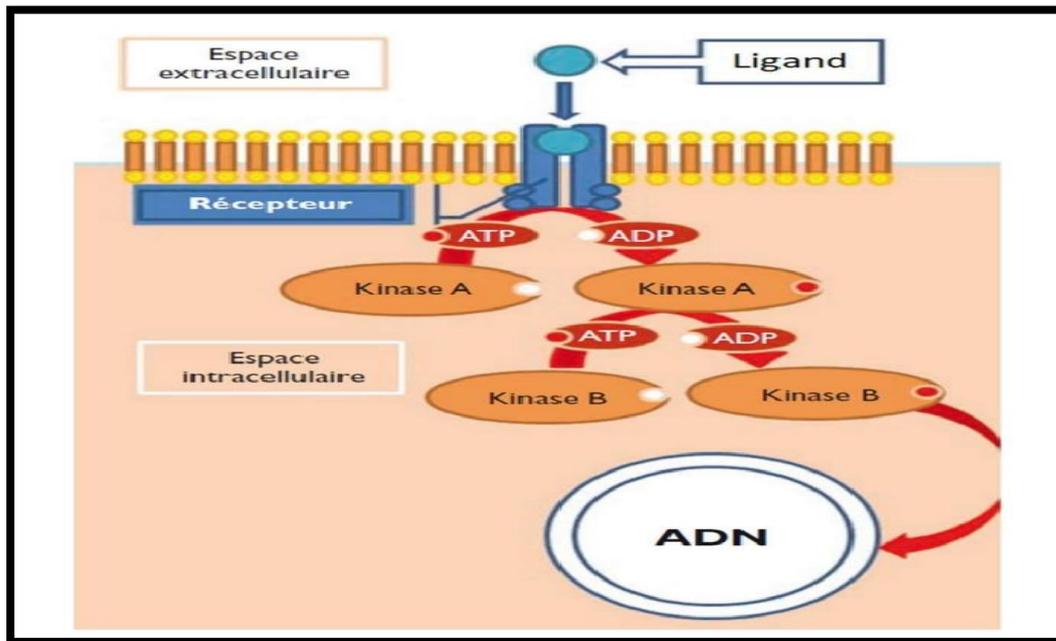
Les schémas thérapeutiques de la LAL impliquent l'utilisation du mésylate d'imatinib chez les patients porteurs du chromosome Philadelphie. L'absence de chromosome de Philadelphie peut être observée dans la LAL, pour laquelle une combinaison de mésylate d'imatinib et

d'autres chimiothérapies comprenant la vincristine, la prednisone et une anthracycline peut être prescrite [24].

***Chapitre II :***  
***Inhibiteurs de la tyrosine***  
***kinase***

### 1. Les tyrosines kinases (TK)

Les tyrosines kinases (TK) sont des enzymes, récepteurs ou non, jouent un rôle dans la signalisation cellulaire en aval des facteurs de croissance. Elles vont assurer le transfert d'un groupement phosphate de l'adénosine triphosphate (ATP) vers une protéine effectrice (Figure03). Cette protéine effectrice est impliquée dans de nombreux processus de régulation cellulaire [25].



**Figure 1** : Récepteur à activité tyrosine kinase et cascade de signalisation

Les récepteurs qui ont une activité tyrosine kinase sont des protéines transmembranaires. Elles sont impliquées dans la transduction intra-cytoplasmique du signal qui provient de l'espace extracellulaire.

Dans l'espace intracellulaire, on retrouve d'autres protéines tyrosine kinases ayant un rôle dans la transduction du signal.

L'activation des tyrosines kinases induit la prolifération et la croissance cellulaire, mais aussi permet d'inhiber l'apoptose, de promouvoir l'angiogenèse et la diffusion.

Parmi les cibles des thérapies ciblées, on retrouve principalement les facteurs de croissance issus de la stimulation d'un récepteur à activité Tyrosine Kinase. Les Récepteurs à activité Tyrosine Kinase sont répartis en 18 grandes familles [26].

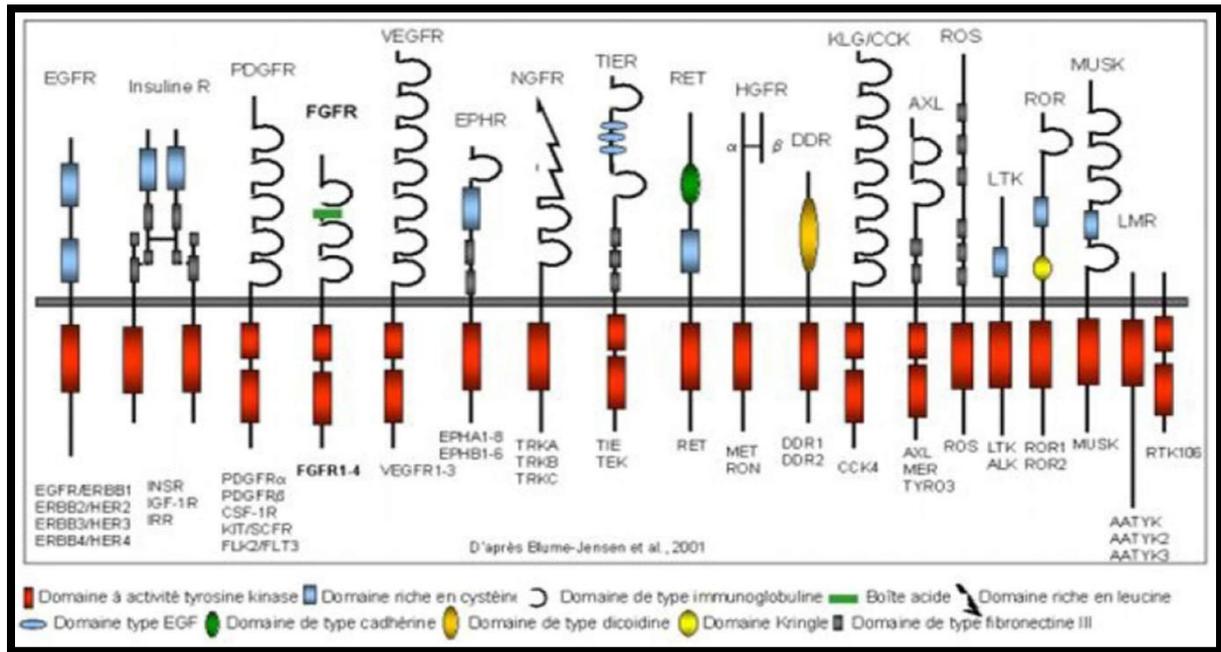


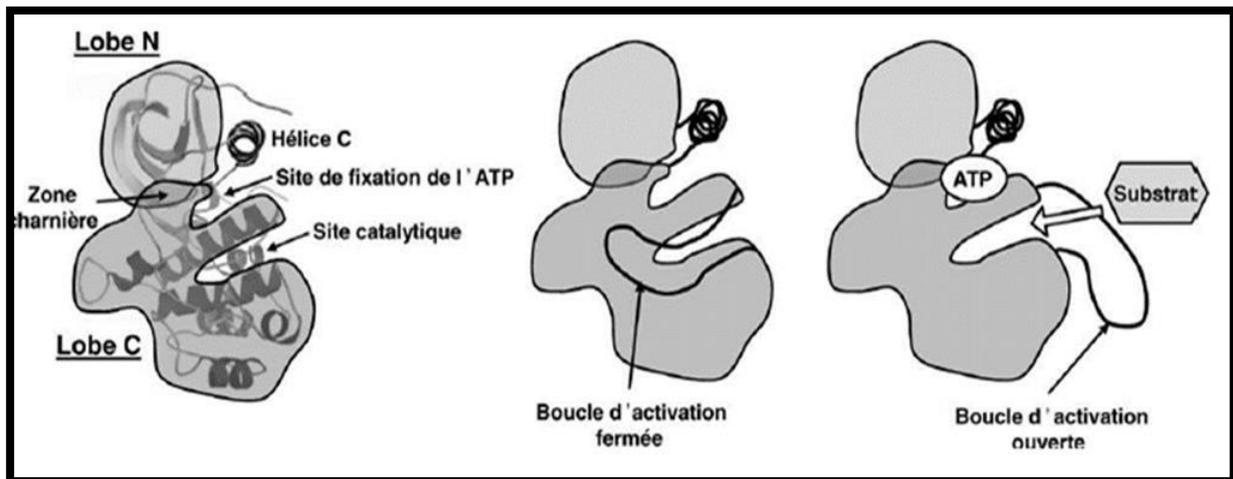
Figure 2 : Récepteurs à activité Tyrosine Kinase

### 1.1 . Structure

Les protéines kinases sont caractérisées par la présence d'un domaine catalytique d'environ 250 à 300 acides aminés, répartis en 12 domaines (I à XII), dont la structure primaire est très conservée pour certains [27]. En termes de séquence tertiaire, les différents sous-domaines sont regroupés en 2 unités structurales que sont le petit lobe et le grand lobe de la kinase.

**Le petit lobe** : Le domaine N-terminal, contenant les sous-domaines I à IV, est appelé petit lobe de la kinase. Il contient un site de liaison au substrat nucléotidique ATP formé par les sous-domaines I à III. Ce site est caractérisé par la présence d'un consensus de séquence G-XG-X-X-G et V-A-V-K qui permet de former deux « doigts » qui vont entourer et maintenir le substrat ATP [28] [29].

**Le grand lobe** : Le domaine C-terminal, contenant les domaines VI à XI, est appelé grand lobe. Ce domaine contient principalement le site de liaison à l'ion métal cofacteur Mg<sup>2+</sup> par le sous-domaine VII avec la signature D-G-F et la boucle catalytique de la kinase avec les signatures H-R-D-L-X-X-X-N (pour le phosphotransfert) et X-A-P-E-X (pour la liaison aux protéines substrats) [30].



**Figure 3 :** Représentation schématique du domaine kinase d'une protéine tyrosine kinase

### 1.2 . Classification

Les tyrosines kinases sont principalement classées comme récepteur tyrosine kinase (RTK) et la tyrosine kinase non réceptrice (NRTK) [31] [32].

**Tableau 1 :** Classification des tyrosines kinases [32] [33] [34].

Récepteur tyrosine kinase	La tyrosine kinase non réceptrice
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ex. EGFR, PDGFR, FGFR et l'IR</li> <li>• Les RTK ne sont pas seulement des récepteurs transmembranaires de surface cellulaire, mais sont également des enzymes ayant une activité kinase. L'organisation structurale du récepteur tyrosine kinase présente un ligand extracellulaire multi domaine pour transmettre la spécificité du ligand, une hélice hydrophobe transmembranaire à passage unique et une partie cytoplasmique contenant un domaine tyrosine kinase. Le domaine kinase a une séquence régulatrice à la fois sur l'extrémité N et C terminale.</li> <li>• Les RTK sont activés par la liaison du ligand au domaine extracellulaire suivie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ex. SRC, ABL, FAK et Janus kinase.</li> <li>• Les NRTK sont des protéines cytoplasmiques, présentant une variabilité structurale considérable. Les NRTK ont un domaine kinase et possèdent souvent plusieurs domaines supplémentaires de signalisation ou d'interaction protéine-protéine tels que SH2, SH3 et le domaine PH [9]. Le domaine tyrosine kinase s'étend sur environ 300 résidus et consiste en un lobe N terminal comprenant une feuille <math>\beta</math> à 5 brins et une hélice <math>\alpha</math>, tandis que le domaine C terminal est un grand domaine cytoplasmique qui est principalement hélicoïdal <math>\alpha</math>. L'ATP se lie dans la fente entre les deux lobes et la séquence</li> </ul>

---

d'une dimérisation des récepteurs, facilitant la transphosphorylation dans le domaine cytoplasmique.

contenant de la tyrosine du substrat protéique interagit avec les résidus du lobe C terminal.

- Mécanisme d'activation de NRTK est plus complexe, impliquant une interaction protéine-protéine hétérologue pour permettre la transphosphorylation.
- 

### **1.3 .Les tyrosines kinases cytoplasmiques**

Comme nous l'avons mentionné plus tôt dans la classification, Les tyrosines kinases cytoplasmiques sont des tyrosines kinases non réceptrice présent dans le cytoplasme Comme : Src ; Abl ; Janus kinase [31].

#### **1.3.1 Protéine de famille Src**

La famille de protéines des kinases SRC participe aux processus de transduction du signal, contribuant à la régulation de la croissance cellulaire. Cette famille comprend structurellement neuf récepteurs intracellulaires homologues (SRC, FYN, YES) [35]. Il existe plusieurs résidus de tyrosine dans les régions SH3-SH2 de BCR-ABL qui sont phosphorylés par HCK, LYN et FYN kinases (famille SRC), augmentant leur activité. Au cours de la progression de la LMC, des surexpressions et/ou une activation de LYN et HCK peuvent survenir, suggérant une relation avec la résistance à l'imatinib [36] [37].

#### **1.3.2 Protéine de famille Abl**

ABL est une TK ubiquitaire non récepteur nucléaire et cytoplasmique. ABL entre dans la régulation de plusieurs processus cellulaires : cycle cellulaire, survie, croissance, réponse aux dommages de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et au stress oxydatif, dynamique de l'assemblage et de la migration des filaments d'actine. La régulation temporo-spatiale de son activité est essentielle. Elle passe par plusieurs mécanismes d'auto-inhibition mettant en jeu la région N-terminale [38].

#### **1.3.3 Protéine de famille JAK**

Sont des tyrosines kinases non réceptrices qui s'associent de manière constitutive à la région cytoplasmique des récepteurs de cytokines et assurent la médiation de la signalisation d'environ 60 cytokines et hormones [39]. Compte tenu du rôle crucial des JAK dans le

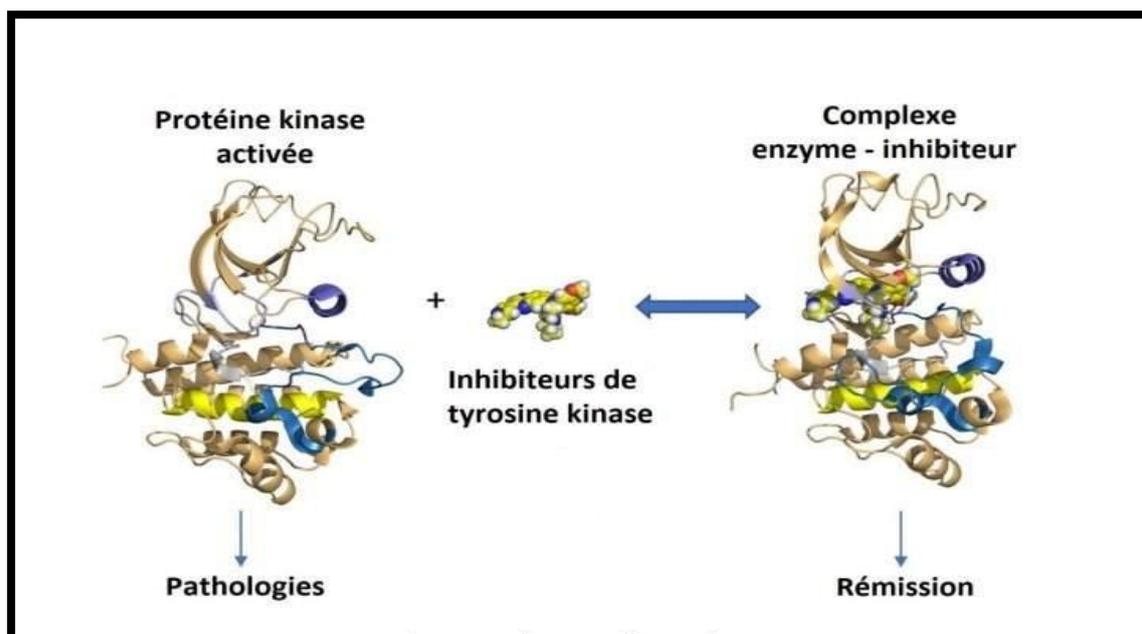
développement et la fonction des cellules hématopoïétiques, il n'est pas surprenant que les mutations JAK1, JAK2 et JAK3 soient souvent trouvées dans la leucémie. Bien que TYK2 soit plus rarement affecté par des mutations ponctuelles somatiques, des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent que les mutations germinales de TYK2 peuvent entraîner une leucémie C [40].

## **2. Les inhibiteurs de tyrosine kinase**

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) sont des petites molécules de bas poids moléculaire de diverses familles chimiques. Elles diffusent à travers la membrane cellulaire et ciblent la partie intracellulaire des RTK (le domaine tyrosine kinase) ou les tyrosines kinases cytoplasmiques. Elles sont ainsi capables d'inhiber spécifiquement l'activité enzymatique kinase des RTK en se fixant de façon compétitive sur le site de liaison à l'ATP, qui est le donneur de phosphate dans la réaction de phosphorylation. La phosphorylation de substrats protéiques, nécessaire pour conduire aux effets biologiques comme la prolifération, est ainsi rendue impossible [41] [42].

### **2.1.Mécanisme d'action**

Les ITKs sont des thérapies ciblées orales et des petites molécules. Les protéines kinases sont des enzymes qui catalysent le transfert d'un groupe phosphate conduisant à l'activation ou à la désactivation de nombreux processus biologiques tels que la différenciation, la division cellulaire et la mort cellulaire [43] [44]. De nombreuses maladies, et notamment le cancer, sont liées à des déficiences de protéines kinases spécifiques. Grâce à la meilleure compréhension de la physiopathologie du cancer, les protéines kinases, en particulier les tyrosines kinases, sont devenues les principales cibles dans le développement de nouvelles entités chimiques [45]. Les ITKs se fixent de manière compétitive sur les sites de liaison des tyrosines kinase, bloquant ainsi la transduction du signal : la prolifération cellulaire ne peut alors plus se faire et la régulation du processus tumoral se met en place (Figure 1). Tous les inhibiteurs de kinases valides jusqu'au maintenant sont des inhibiteurs antagonistes réversibles, mais d'autres inhibiteurs se fixant de façon covalente à leur cible sont en cours de développement [46] [47].



**Figure 4 :** Mécanisme d'action des ITKs

## 2.2. Principales cibles thérapeutiques

Les inhibiteurs de protéine kinase indiqués dans la pathologie cancéreuse sont des médicaments relativement nouveaux, tous lancés depuis 2001. Le premier inhibiteur de protéine kinase était l'imatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase approuvé, suivi d'une douzaine d'autres au cours des 10 années suivantes. Aujourd'hui, près de 38 IPK sont disponibles dans le monde, dont des centaines en cours de développement dans le cadre d'essais cliniques et qui devraient être approuvés pour d'autres maladies. [48]

## 2.3. Les inhibiteurs des TK ciblant Bcr-Abl

### A. Imatinib

#### 1) Formule chimique

**C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O**

**PM : 493,6 g/mo**

L'imatinib est un inhibiteur compétitif très puissant et sélectif des tyrosines kinases Bcr-Abl. C'est le premier médicament anticancéreux de la catégorie des anti-tyrosines kinases [49]. Il est indiqué dans le traitement des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positif (Ph+) nouvellement diagnostiquée ou en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique [50]. L'imatinib est également indiqué chez l'adulte dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), qui expriment une mutation activatrice de

kit1. L'efficacité de l'imatinib dans les GIST est basée sur les taux de réponses objectives [51].

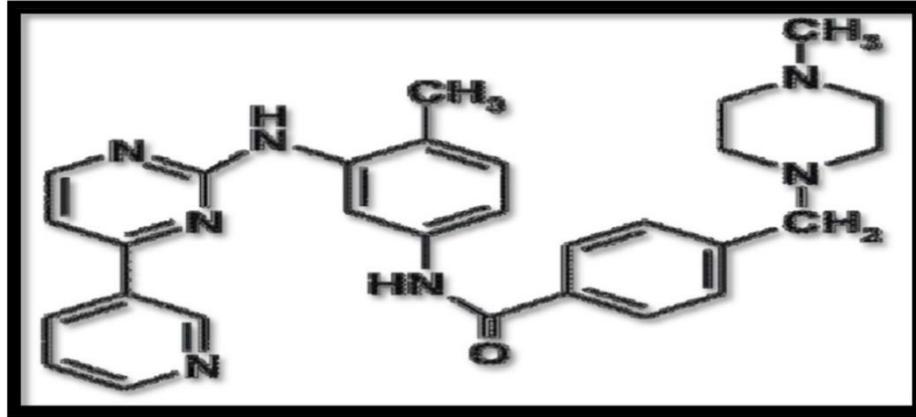


Figure 5 : Structure chimique de l'Imatinib

## 2) Mécanisme d'action

Il repose sur la neutralisation de l'activité tyrosine kinase de la protéine BCR-ABL par inhibition compétitive de l'ATP au niveau du site catalytique de celle-ci. En effet, au sein du domaine catalytique d'ABL, il existe une poche constituée d'acides aminés dont certains sont impliqués dans les interactions avec l'ATP et d'autres se lient à l'imatinib empêchant ainsi la phosphorylation du substrat [52]. Il en résulte une inhibition de l'autophosphorylation, une inhibition de la prolifération et l'induction de l'apoptose (figure 27). Cependant, l'IM ne permet pas d'éradiquer la totalité des cellules leucémiques donc il ne peut pas entraîner à lui seul la guérison de la LMC [53].

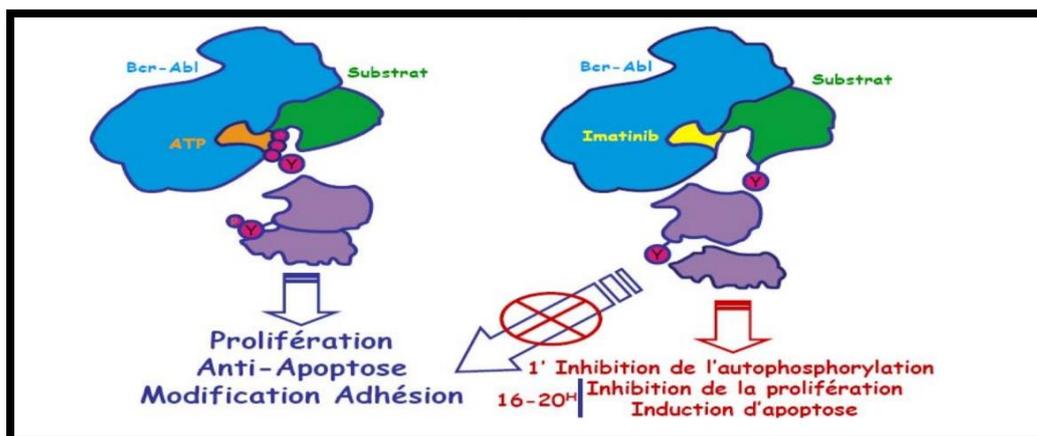


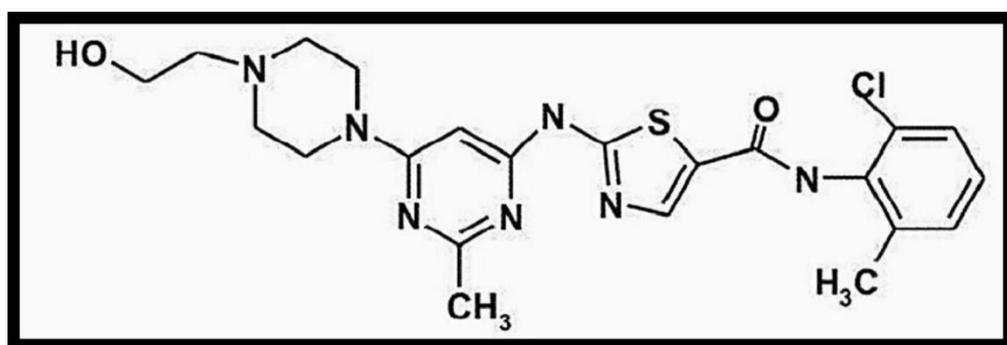
Figure 6 : Mécanisme d'action de l'imatinib sur BCR-ABL

**B. Dasatinib : SPRYCEL®****1) Formule chimique**

$C_{22}H_{26}ClN_7O_2S$

**Pm : 488,01 g/mol**

Dasatinib a été développé sur la base d'une structure complètement différente de celle de l'Imatinib. Il inhibe la kinase Bcr-Abl, kinases de la famille SRC, un certain nombre d'autres kinases oncogènes sélectives dont c-KIT, les récepteurs de l'éphrine (EPH), et le récepteur bêta du PDGF(PDGFR) [54] [55]. Le dasatinib est indiqué dans la LMC en phase chronique, accélérée ou blastique, en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur impliquant l'imatinib [56].



**Figure 7 :** Structure chimique du Dasatinib

**2) Mécanisme d'action**

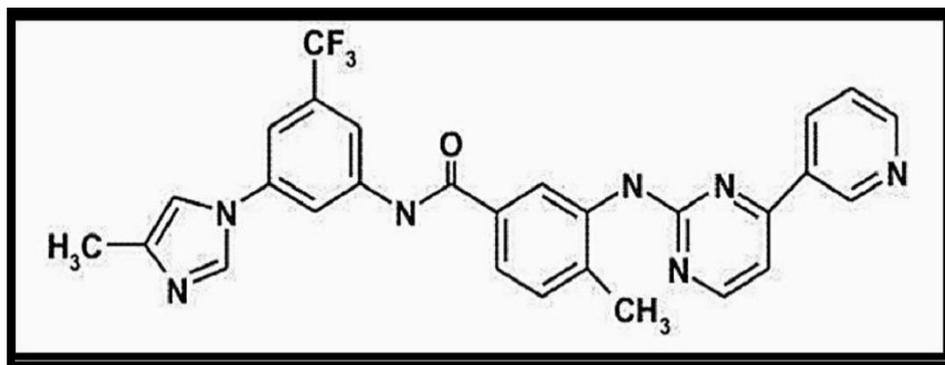
C'est un inhibiteur puissant, plus de 300 fois l'activité in vitro de l'imatinib, de BCR-ABL et de la voie Src, constituée de kinases de signalisation pro-oncogéniques. Actif sur la plupart des mutations de la protéine BCR-ABL, sauf la T315I, il se fixe sur les formes active et inactive de celle-ci [57]. On constate une forte probabilité de résistance pour les mutations F317I/V/S et V299L après échec de l'imatinib. Le dasatinib peut également surmonter les résistances à l'imatinib provoquées par l'hyperexpression de BCR-ABL et du gène MDR [58].

**C. Nilotinib : TASIGNA®****1) Formule chimique**

$C_{28}H_{22}F_3N_7O$

**PM : 529.52 g/mol**

Le Nilotinib (Figure 8) est un puissant inhibiteur hautement sélectif des tyrosine-kinases Bcr-Abl, c-Kit et PDGFR. En effet, le Nilotinib inhibe l'activité de la plupart des mutants de Bcr-Abl responsable de la résistance à l'Imatinib. Son développement est le fruit d'efforts des modifications de la structure chimique de l'Imatinib visant à créer un inhibiteur d'un nouveau type, plus sélectif pour sa molécule cible [50].



**Figure 8 :** Structure chimique de Nilotinib

## 2) Mécanisme d'action

Le nilotinib est un puissant inhibiteur de l'activité tyrosine kinase, ayant une forte affinité pour le site ATP de la kinase. Il est 25 fois plus puissantes in vitro que l'imatinib [57]. Il se fixe uniquement sur la forme active de BCR-ABL et, comme le dasatinib, il est actif sur la plupart des mutants résistants à l'imatinib, à l'exception de la mutation T315I [53]. Il inhibe également la PDGFR et la kinase c-kit [59].

# *Chapitre III : Docking moléculaire*

**Introduction**

Le Docking est un procédé très utile qui étudie l'interaction potentiel de la structure d'un complexe moléculaire en tenant compte des interactions potentielles qui établissent la petite molécule dans le site de liaison de protéine [23]. Le Docking permet de déterminer les modes de liaison ou les conformations possibles d'un ligand a un récepteur et de calculer l'énergie de liaison ou l'énergie du complexe permettant de donner une estimation sur l'affinité de liaison entre deux molécules, ceci a pour but de déterminer quel ligand candidat interagira le mieux avec une protéine cible donnée [24]. En effet, avec le développement de la cristallographie par rayons x et l'outil informatique, les méthodes de modélisation par Docking moléculaire sont devenues des étapes cruciales dans de nombreux programmes de découverte de médicaments. L'introduction du criblage virtuel a offert une nouvelle voie d'identification de ligands. Le criblage virtuel base sur la structure 3D de la protéine consiste à amarrer et a prédire l'affinité d'un grand nombre de molécules (collectées en chimiothèques) pour le site actif cible. Les molécules les plus prometteuses sont sélectionnées, achetées ou synthétisées puis testées expérimentalement [25].

**1. Docking moléculaire**

Le Docking moléculaire ou l'amarrage moléculaire est un largement utilisé bio-informatique simulation processus pour prédire la forme d'un complexe récepteur-ligand, où le récepteur est généralement une protéine ou une molécule d'acide nucléique et où le ligand est soit une petite molécule soit une autre protéine [62].

Les deux étapes de Docking moléculaire

La première étape « Docking » est l'étape de sélection, consistant à placer le ligand dans le site actif de la protéine et à échantillonner les conformations, les positions et les orientations possibles, en ne retenant que celles qui représentent les modes d'interactions les plus favorables.

La seconde dite « Scoring » est l'étape de classement, qui consiste à évaluer l'affinité entre le ligand et la protéine et de donner un score aux poses obtenues lors de la phase de Docking. Ce score permettra de retenir la meilleure pose parmi toutes celles proposées [63].

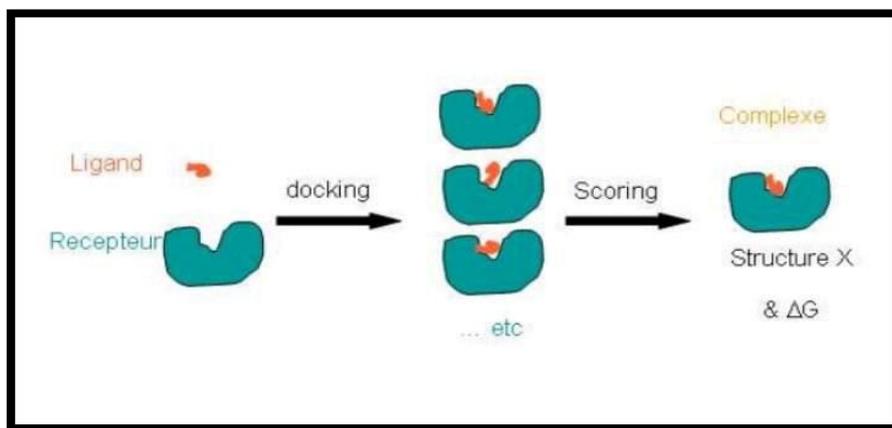


Figure 11 : principales étapes des méthodes de docking

1) Les types de Docking moléculaire :

Tableau 3 : Les types de Docking moléculaire [64]

Docking rigide	Docking flexible	Docking semi-flexible
<p>-Dans Docking rigide Le ligand et le récepteur sont des entités rigides,</p> <p>-nous cherchons la pose optimale par positionnement en énumérant toutes les rotations et les translations possibles pour le ligand à l'intérieur du site d'interaction. Ensuite nous éliminons les poses incompatibles avec le site actif.</p> <p>-Enfin, nous attribuons aux poses sélectionnées un score et nous optimisons les meilleures. Seuls les degrés de liberté translationnels et rotationnels du ligand relativement à la protéine sont explorés. Il est</p>	<p>-Dans le Docking flexible, le ligand et la protéine sont flexibles.</p> <p>-Les degrés de liberté conformationnels du récepteur peuvent être limités à certaines chaînes latérales ou bien considérer également des mouvements plus larges impliquant par exemple les différents arrangements possibles entre domaines d'une protéine. Ce type de Docking représente une approche plus réaliste en considérant des modèles de liaison du ligand au récepteur de type ajustement induit et/ou la sélection conformationnelle. C'est l'approche la plus utilisée</p>	<p>-Dans le Docking semi-flexible, le ligand est flexible et la protéine est rigide, l'échantillonnage des degrés de liberté du ligand s'ajoute aux explorations translationnelles et rotationnelles.</p> <p>-Ce type de Docking repose sur l'hypothèse que la conformation du récepteur utilisée est apte à reconnaître le ligand. Il est "asymétrique" et généralement utilisé pour l'amarrage protéine ligand. Les approches de docking semi-flexible ou flexible sont plus généralement appliquées à la modélisation d'interaction entre protéines</p>

<p>généralement employé pour l'amarrage entre deux macromolécules pour lesquelles les degrés de liberté sont très importants pour réaliser un échantillonnage conformationnel efficace dans des temps de calcul raisonnable. C'est le plus simple et demeure encore souvent employé pour l'amarrage protéine-protéine</p>	<p>dans la plupart des logiciels de Docking car elle permet une évaluation rapide de bases de milliers de molécules</p>	<p>et ligand</p>
---	---	------------------

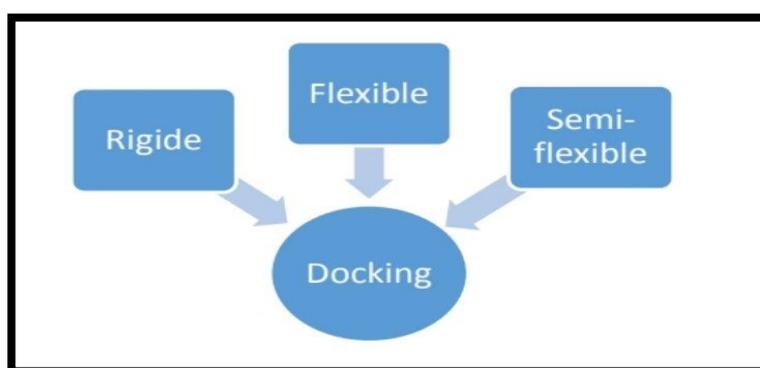


Figure 11 : Types de Docking [65].

## 2. Les outils de Docking moléculaire

Les éléments essentiels pour pratiquer un Docking moléculaire se limitent aux :  
 Les récepteurs qui sont des macromolécules appelées cibles et une petite molécule appelée ligand et un programme de Docking [66].

### 2. 1. Ligands

Un ligand est une molécule qui se lie de manière réversible à une macromolécule, telle qu'une protéine ou une molécule nucléique, pour un objectif fonctionnel comme la stabilisation structurale, la catalyse, la modulation de l'activité enzymatique ou la transmission du signal. Dans l'amarrage moléculaire, la sélection des ligands est cruciale, en raison de la sélectivité du site actif de la cible [67].

## 2. Récepteur

Un récepteur est une cellule, un organe ou une molécule qui assure la réception d'information. Dans le cas d'une molécule, le récepteur est une protéine spécialisée capable de se lier spécifiquement et réversiblement à une autre molécule appelée ligand. Les structures 3D que nous utilisons proviennent de la PDB [68].

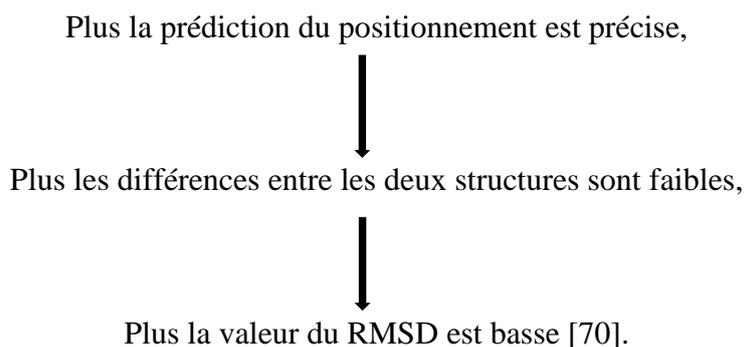
## 3. Comparaison et superposition de molécule

L'activité biologique d'une molécule est souvent liée à sa capacité à interagir au niveau du site actif de l'enzyme ou même au niveau du récepteur. Modéliser l'ensemble de l'interaction ligand-récepteur peut être relativement coûteux en temps de calcul. Parfois même si la structure 3D du récepteur n'est pas connue et n'est pas encore disponible dans la PDB, rendant cette étude quasiment impossible. Dans une première approximation on peut superposer la structure 3D (préalablement optimisée) d'une molécule nouvelle avec une molécule biologiquement active et connue pour une pathologie donnée.

On peut alors savoir si la nouvelle molécule est susceptible d'être activée et si elle a un mécanisme d'action similaire à la molécule de référence [69].

### 3.1 Définition RMSD

Le RMSD entre deux poses est une métrique géométrique de la distance entre les positions atomiques de deux structures.



Le RMSD indique une bonne cohérence dans les valeurs suivantes :

RMSD < 1.5 : la Structure Parfait

1.5 < RMSD < 3.5 : la Structure Acceptable

3.5 < RMSD < 6 : la Structure Inadéquat

6 < RMSD : la Structure Inacceptable [71, 72].

#### 4. Les programmes du Docking moléculaire

Plus de 30 logiciels de Docking sont à présent disponibles. Entre ces programmes d'amarrage moléculaire on peut trouver, comme AutoDock, MOE, GOLD, FlexX, DOCK ou bien UCSF Chimera et Molegro Virtuel Docker [73].

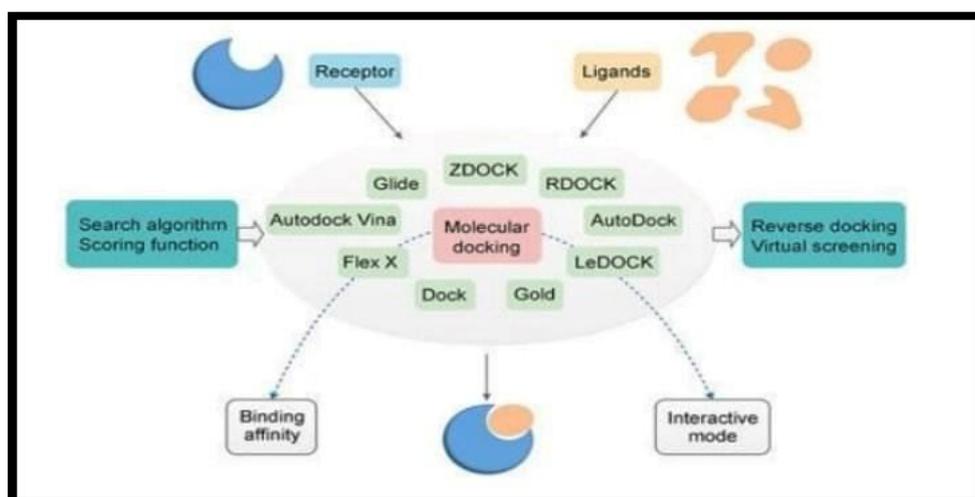


Figure 12 : les programmes de docking [74].

L'utilisation des programmes de docking a conduit à de nombreux succès dans le domaine de la découverte de nouvelles molécules bioactives [75].

Tableau 4 : Principaux programmes de Docking moléculaire

Nom	éditeur	site internet
AutoDock	Scripps	<a href="http://www.scripps.edu/~mb/olson/doc/autodock/">http://www.scripps.edu/~mb/olson/doc/autodock/</a>
Gold	CCDC	<a href="http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/">http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/</a>
FlexX	BiosolveIT	<a href="http://www.biosolveit.de/FlexX/">http://www.biosolveit.de/FlexX/</a>
Fred	openEyes	<a href="http://www.eyesopen.com/products/applications/fred/html">http://www.eyesopen.com/products/applications/fred/html</a>
Glide	Schrodinger	<a href="http://www.schrodinger.com/Products/glide.html">http://www.schrodinger.com/Products/glide.html</a>
Dock	UCSF	<a href="http://dock.compbio.ucsf.edu/">http://dock.compbio.ucsf.edu/</a>
ICM	Molsoft	<a href="http://www.molsoft.com/products.html">http://www.molsoft.com/products.html</a>
LigandFit	Accelrys	<a href="http://www.accelrys.com/cerius2/c2ligandfit.html">http://www.accelrys.com/cerius2/c2ligandfit.html</a>
Surflex	Biopharmics	<a href="http://www.biopharmics.com/products.html">http://www.biopharmics.com/products.html</a>

# *Partie Pratique*

# *Matériels et méthodes*

## Introduction

Le Docking moléculaire vise à prédire la structure d'un complexe formé par deux molécules (cible et ligand), la formation de ces complexes est fondée sur la reconnaissance de la structure tridimensionnelle d'un ligand par un site récepteur et contrôle de l'activité de nombreuses molécules. Le plus souvent, le récepteur est une protéine qui possède un ou plusieurs sites actifs spécifiques, plus ou moins accessibles selon les cas. Le ligand est généralement une molécule flexible de petite taille. La liaison entre le ligand et le récepteur introduit un signal biologique qui peut avoir diverses formes [81]. Nous avons utilisé le protocole général suivant :

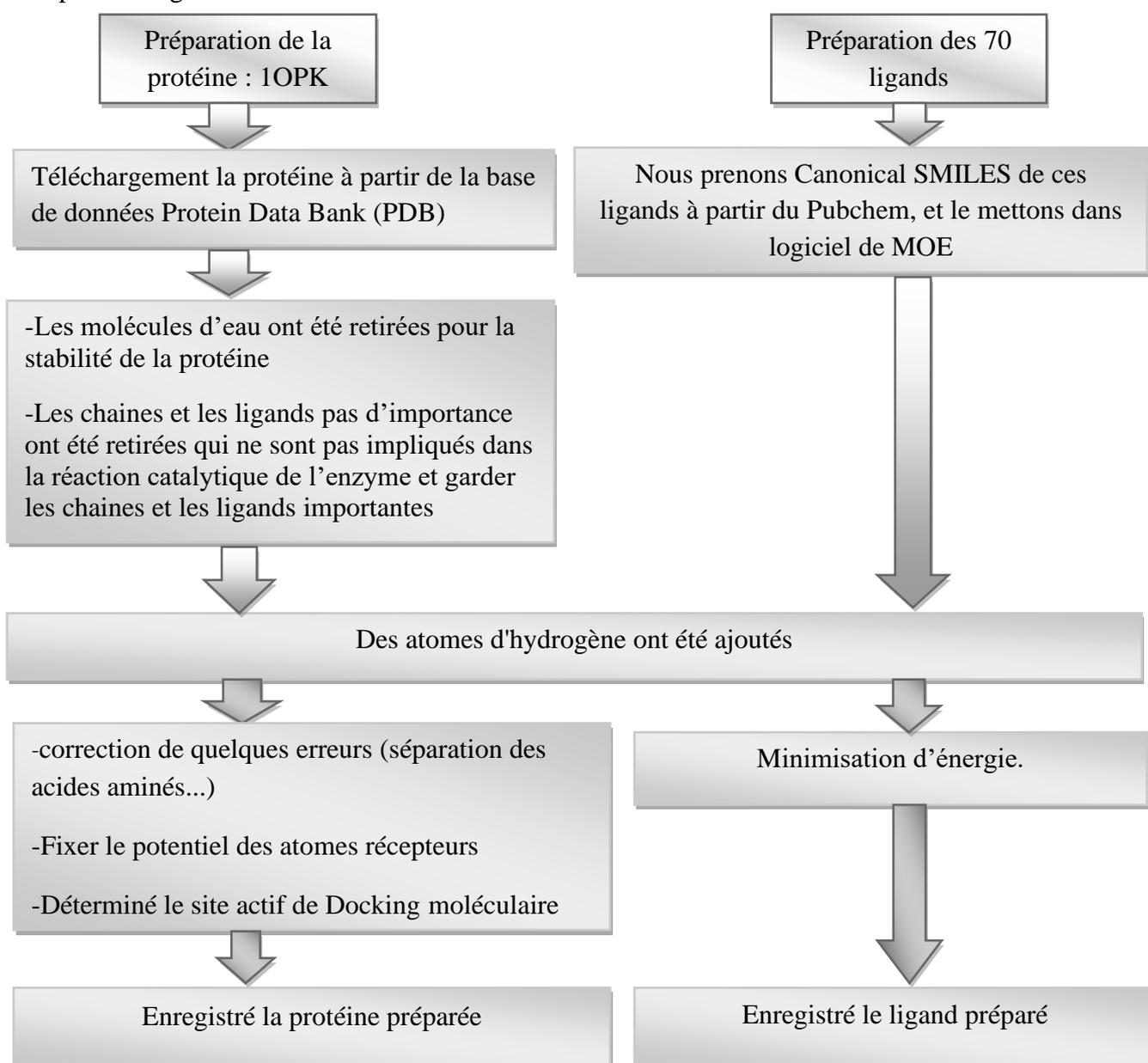


Figure 14: Protocole générale de calcul

## I. Matériels et méthodes

### 1. Matériels

L'objectif essentiel de notre travail de master est une initiation aux approches de modélisation par le Docking moléculaire afin de proposer de nouveaux inhibiteurs de la protéine tyrosine kinase Bcr-Abl, c'est-à-dire l'inhibition d'action de la protéine tyrosine kinase Bcr-Abl, par des molécules phytochimiques et bloquer son travail. Pour ce faire, nous avons utilisé le matériel suivant :

#### 1.1. Micro-ordinateur

Dans notre étude nous avons utilisé un micro-ordinateur avec une mémoire de 4GB, un processeur Intel(R) Core (TM) i5-6300U CPU @ 2.40GHz 2.50 GHz et 64 bits, processeur ×64. Le logiciel utilisé est installé sous le système d'exploitation Windows 10 PRO & OFFICE NEWS EDITION 2019.

#### 1.2. Logiciel utilisé

##### 1.2.1. Molecular Operating Environment (MOE)

Pour les études d'amarrage moléculaire (Docking moléculaire), a été utilisé Molecular Operating Environment (MOE), est un ensemble de plusieurs logiciels destinés à la découverte et à la conception assistée par ordinateur de molécules biologiquement actives. Celui-ci permet d'effectuer plusieurs tâches pendant un temps très réduit. Il permet de dessiner les molécules, de les minimiser pour avoir les meilleures conformations de ces molécules. Il permet également de docker plusieurs ligands rassemblés dans une base de données dans le site actif d'une protéine de manière successive [82].



**Figure 1** : La fenêtre de logiciel MOE [83]

### 1.3. Bases des données

#### 1.3.1. La base des données PubChem

C'est une banque de donnée américaine de molécules chimiques gérée par NCBI (National Center for Biotechnology Information). Elle répertorie plusieurs millions de composés, principalement des petites molécules, mais également des molécules plus grandes telles que les nucléotides, les glucides, des lipides, les peptides et les macromolécules [84].

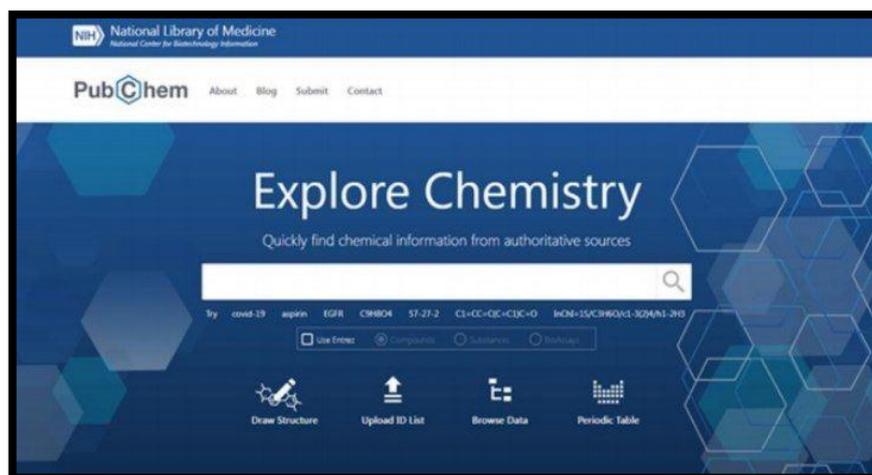


Figure 2 : L'interface graphique du site web de PubChem [84]

#### 1.1.2. Banque de données des protéines (PDB)

Protein Data Bank est l'unique archive mondiale des données structurales des macromolécules biologiques. Il est considéré comme une collection de données sur la structure tridimensionnelle (structure 3D) des macromolécules biologiques telles que les protéines essentiellement et les acides nucléiques [85].

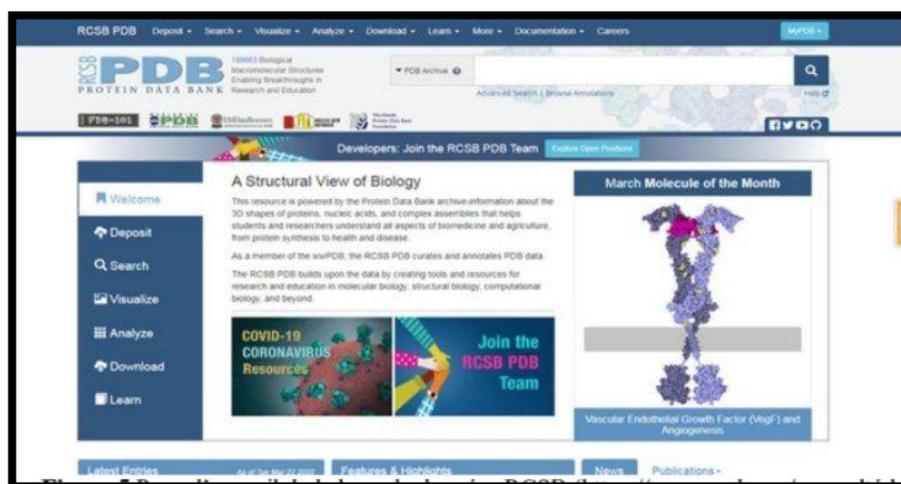


Figure 3 : L'interface graphique du site web de base de données PDB [85]

## 1.4. Les serveurs en lignes

### 1.4.1. Swiss ADME

Nous avons utilisé l'outil Web Swiss ADME, L'idée principale est de donner un accès gratuit à un certain nombre de paramètres et de modèles prédictifs afin de calculer la physicochimie et d'estimer la pharmacocinétique, la similarité aux médicaments et la compatibilité avec la chimie médicinale des petites molécules, Swiss ADME a été conçu pour être appliqué dans des contextes de découverte de médicaments et de chimie médicinale, ce qui met l'accent sur un équilibre entre précision et rapidité afin de traiter un grand nombre de molécules [86].

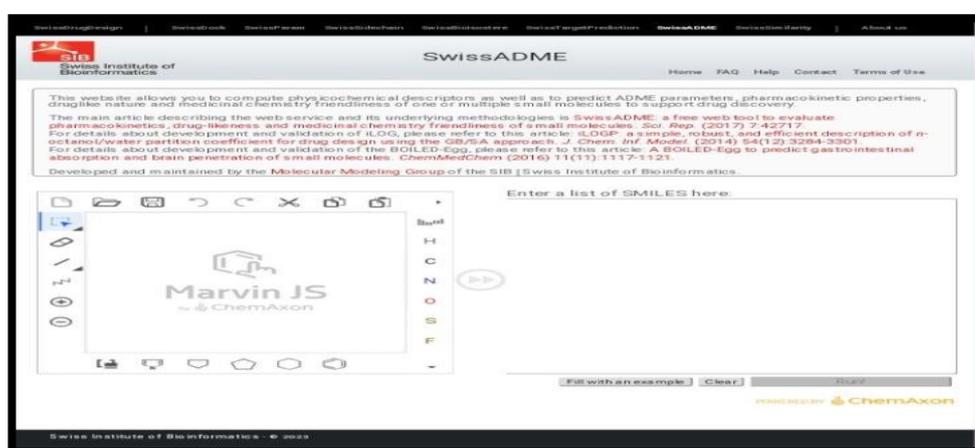


Figure 4 : Page d'accueil du serveur SwissADME [86]

### 1.4.2 ProTox-II

ProTox-II est un laboratoire de toxicité virtuel accessible aux utilisateurs académiques et non commerciaux via un serveur Web, pour la prédiction de plusieurs paramètres toxicologiques liés à une structure chimique. ProTox-II contient des modèles informatiques entraînés sur des données réelles (*In vitro* ou *In vivo*) pour prédire le potentiel toxique des composés existants et virtuels. La classe de toxicité aiguë ainsi que différents critères d'évaluation sont calculés pour un composé d'entrée en fonction des similitudes chimiques avec les composés toxiques et des modèles d'apprentissage automatique entraînés. ProTox-II s'envisage comme une plate-forme informatique complète disponible gratuitement pour la prédiction de la toxicité *in silico* pour les toxicologues, les agences de réglementation, les chimistes informatiques et les chimistes médicaux [87].

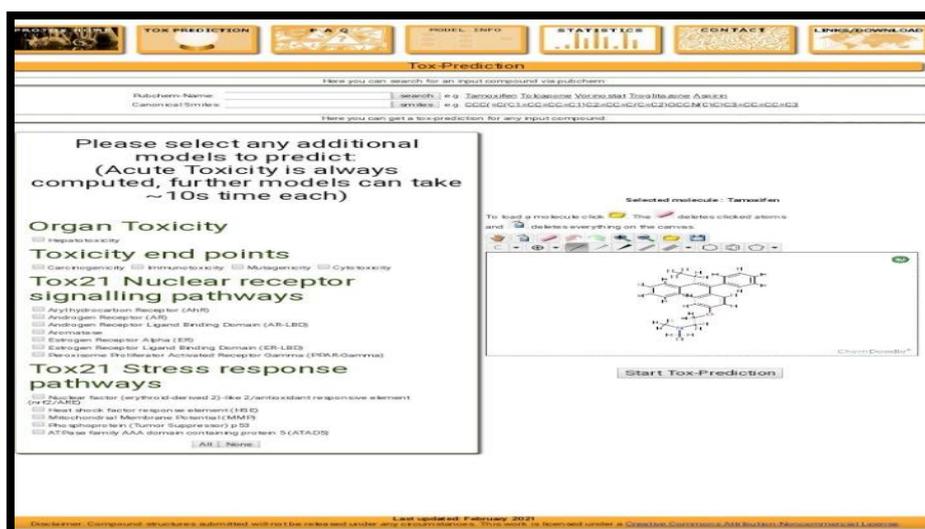
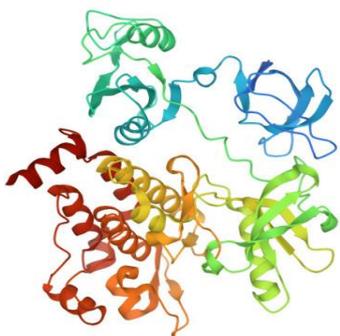


Figure 5 : Page d'accueil du serveur ProTox-II [87]

### 1.5 Macromolécule (Récepteur cible)

Dans notre étude nous avons choisi un récepteur Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ABL1 complexé avec l'inhibiteur Glycérol, qui a été tirés de la base de données PDB (Protein Data Bank) est identifiée par le code ID : 1OPK. Il s'agit d'une structure correctement définie avec une résolution 1.8 Å.

Tableau 5 : Quelques informations sur cette protéine

Molécule	Chain	Séquence Length	Organisme	Details	Image
Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ABL1	A	495	Mus musculus	Mutation(s): 1 Gene Names: Ab11, Abl EC: 2.7.1.112 (PDB Primary Data), 2.7.10.2 (UniProt)	

## 1.6 Les ligands utilisés

70 composés bioactifs provenant de différentes sources végétales rassemblés à partir d'une base de données publique et d'articles de recherche publiés [48-49-50], ont été téléchargés par Canonical SMILES à partir de MOE, et soumises à une étude de Docking moléculaire (Tableau5).

**Tableau 6** : Les ligands utilisés de Docking moléculaire

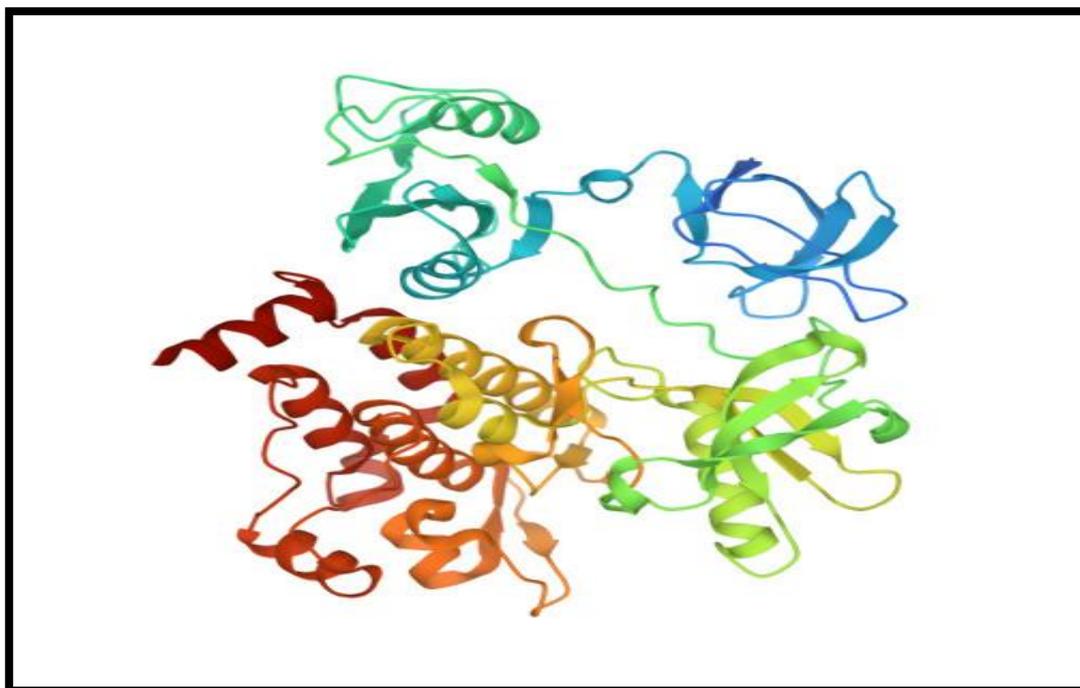
Numéro	Ligand	Numéro	Ligand
1	6-Shogaol	36	oleanolic ac
2	$\alpha$ -Zingiberene	37	Panaxadiol
3	Andrographolide	38	Panaxatriol
4	Apigenin	39	Plumbagin
5	Bassic acid	40	podophyllotoxin
6	Linoleic acid	41	Quercetin
7	Berberine	42	Salvicine
8	Chlorogenic acid	43	Silibinin
9	Chrysin	44	Tetrandrine
10	Colchicine	45	Theaflavin
11	Corydine	46	Tylophorine
12	Croctin	47	ursolic acid
13	Crocin 3	48	withaferin a
14	Curcumin	49	yuanhuanin
15	Curdione	50	Hecogenin
16	Cyanidin	51	gallic acid
17	Decursinol	52	Catechin
18	Ellagic acid	53	naringin
19	Emodin	54	Capsaicin
20	Epicatechin	55	psychotrine
21	Epigallocatechin	56	Curcumine
22	Eriodyctiol	57	Plicamine
23	Etoposide	58	narciclasine
24	Eugenol	59	Catechin
25	Fisetin	60	Lycoridine
26	Genkwanin	61	caffeic ac
27	Ginkgetin	62	cordioside
28	Isorhamnetin	63	coumaric ac
29	Kaempferol	64	gallic ac
30	Licochalcone A	65	Menthol
31	Luteolin	66	ferulic ac
32	Hispidulin	67	rosmarinic
33	Nectandrin B	68	sinapic ac
34	Niaziminin	69	corydine
35	Nimbolide	70	chrysophanol

## 2. Méthodes

### 2.1. Préparation de la protéine

Nous avons Téléchargé la protéine dans le format pdb à partir de la banque de données en introduisant leur code ID 1OPK, on a procédé à la préparation de protéine avant de les soumettre au Docking moléculaire par les étapes suivantes :

- Les molécules d'eau ont été retirées pour la stabilité de la protéine.
- Les chaines et les ligands pas d'importance ont été retirées qui ne sont pas impliqués dans la réaction catalytique de l'enzyme et garder les chaines et les ligands importantes des atomes d'hydrogène polaires ont été ajoutés et correction de -quelques erreurs (séparation des acides aminés...).
- Fixer le potentiel des atomes récepteurs.
- Déterminé le site actif de Docking moléculaire.
- Enregistré la protéine préparée.



**Figure 6 :** Structure 3D de 1OPK

### 2.2. Préparation des ligands

Soixante-dix ligands ont été téléchargés depuis Pubchem en saisissant le nom du ligand et en le téléchargeant sous la forme d'un canonical SMILES, et en plaçant ce dernier en MOE, puis il est corrigé en ajoutant de l'hydrogène et en réduisant l'énergie.

## **2. 2Docking Moléculaire**

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

Ainsi, le Docking de chaque ligand génère un ensemble de modes de liaison appelés « poses » pour lesquelles un score est calculé. Ce score est une approximation de l'énergie de liaison du complexe (Kcal/mol) et donc plus il est négatif, meilleur est l'affinité prédite. La molécule de référence cristallisée représente alors souvent la référence idéale

## **2. 3Simulation des propriétés physicochimiques**

Il était indispensable de compléter notre travail par la prédiction de certains paramètres liés aux propriétés d'ADME afin de nous assurer que les meilleurs inhibiteurs trouvés dans notre travail possèdent des propriétés compatibles avec une application biologique. Dans cette perspective, nous avons utilisé le serveur SwissADME afin de simuler certaines propriétés physicochimiques en utilisant la règle de Lipinski.

### **2.4.1. Règle de Lipinski**

C'est une règle qui permet d'évaluer les propriétés physico-chimiques d'une molécule afin de prédire sa biodisponibilité par voie orale. Cette règle énoncée par Lipinski en 1997 [76] est basée sur cinq critères :

1. Un poids moléculaire inférieur ou égal à 500 daltons.
2. Le nombre des groupements donneurs d'hydrogène ne dépassant pas 5.
3. Le nombre des groupements accepteurs d'hydrogène ne dépassant pas 10.
4. Un coefficient de partage octanol/eau (log P) entre -2 et 5.
5. Le nombre de liaisons à libre rotation inférieur à 15. Pour être retenue, une molécule doit répondre à au moins 3 de ces critères.

### **2.5. Simulation de la toxicité potentielle**

La toxicité potentielle de nos inhibiteurs a été évaluée à l'aide du serveur ProTox-II. Ce dernier nous a permis de simuler, à partir de la structure 3D d'un inhibiteur, sa toxicité potentielle selon plusieurs tests à savoir : - la DL<sub>50</sub> - la classe de toxicité - l'hépatotoxicité - la cytotoxicité, la cancérogénicité - mutagénicité - immunotoxicité.

## *Résultats et Discussion*

## II. Résultats et discussion

### 1. Résultat de Docking moléculaire

Après le Docking moléculaire. A chaque composé, nous avons choisi la meilleure position (RMSD et Score) parmi trois positions en comparaison avec la molécule de référence.

**Tableau 7** : résultat de Docking moléculaire du ligand de référence.

Ligand de référence	Score (Kcal/mol)	RMSD	Les acides clés
Glycérol	-4.11641741	1.69959569	Gly 391_His 394 _Asn 393

**Tableau 8** : résultat de Docking moléculaire des 70 ligands.

Numéro de ligand	Ligand	Score (Kcal/mol)	RMSD
1	6-Shogaol	-4.7922	1.1305
<b>2</b>	<b><math>\alpha</math>-Zingiberene</b>	<b>-5.1126</b>	<b>1.3367</b>
3	Andrographolide	-4.4848	1.3485
4	Apigenin	-4.2938	3.0083
5	Bassic acid	-4.9956	1.2302
6	Linoleic acid	-5.4370	1.2213
<b>7</b>	<b>Berberine</b>	<b>-5.0503</b>	<b>0.9067</b>
<b>8</b>	<b>Chlorogenic acid</b>	<b>-5.2388</b>	<b>1.4963</b>
9	Chrysin	-4.2085	1.3764
10	Colchicine	-5.63799	1.9077
11	Corydine	-4.8672	2.0325
12	Croctin	.....	.....
13	Crocin 3	-5.7309	1.3251
14	Curcumin	-4.6456	1.7007
15	Curdione	-4.3854	1.7110
<b>16</b>	<b>Cyanidin</b>	<b>-5.6458</b>	<b>1.5008</b>
17	Decursinol	-4.4356	1.8317
18	Ellagic acid	-4.2783	2.5218

19	Emodin	-4.4566	1.8918
20	Epicatechin	-4.7856	0.8601
21	Epigallocatechin	-4.8859	1.5566
22	Eriodyctiol	-4.6826	1.7835
23	Etoposide	-6.3479	1.5927
24	Eugenol	-4.0798	1.0562
25	Fisetin	-4.9502	1.3074
26	Genkwanin	-4.4846	1.7351
27	Ginkgetin	-4.9964	2.3645
<b>28</b>	<b>Isorhamnetin</b>	<b>-5.4131</b>	<b>1.6311</b>
29	Kaempferol	-5.0409	1.0128
<b>30</b>	<b>Licochalcone A</b>	<b>-5.5506</b>	<b>0.8989</b>
31	Luteolin	-4.6696	1.0838
32	Hispidulin	-4.7003	1.6055
33	Nectandrin B	-5.0952	1.4395
<b>34</b>	<b>Niaziminin</b>	<b>-6.3043</b>	<b>1.6369</b>
<b>35</b>	<b>Nimbolide</b>	<b>-5.4967</b>	<b>1.7452</b>
36	oleanolic ac	-4.8740	1.3175
<b>37</b>	<b>Panaxadiol</b>	<b>-5.5535</b>	<b>1.1265</b>
38	Panaxatriol	-5.1516	1.6750
39	Plumbagin	-4.2559	1.3683
<b>40</b>	<b>podophyllotoxin</b>	<b>-5.6420</b>	<b>1.5339</b>
41	Quercetin	-4.8877	1.7245
<b>42</b>	<b>Salvicine</b>	<b>-5.2669</b>	<b>1.3209</b>
43	Silibinin	-5.8214	1.9774
44	Tetrandrine	-5.6799	3.6483
<b>45</b>	<b>Theaflavin</b>	<b>-6.0291</b>	<b>2.8677</b>
46	Tylophorine	-5.3631	1.4148
47	ursolic acid	-4.8281	1.4429
<b>48</b>	<b>withaferin a</b>	<b>-5.5123</b>	<b>0.9860</b>

<b>49</b>	<b>yuanhuanin</b>	<b>-6.4582</b>	<b>1.5297</b>
50	Hecogenin	-5.1655	1.1955
51	gallic acid	-3.5531	1.6842
52	Catechin	-4.9299	1.1425
<b>53</b>	<b>naringin</b>	<b>-6.1927</b>	<b>1.1059</b>
<b>54</b>	<b>Capsaicin</b>	<b>-5.5621</b>	<b>0.9058</b>
<b>55</b>	<b>psychotrine</b>	<b>-5.9764</b>	<b>1.1137</b>
<b>56</b>	<b>Curcumine</b>	<b>-6.2708</b>	<b>1.8397</b>
<b>57</b>	<b>Plicamine</b>	<b>-6.0076</b>	<b>0.9432</b>
58	narciclasine	-4.4369	1.1258
59	Catechin	.....	.....
60	Lycoridine	-4.6480	1.7931
61	caffeic ac	-4.0156	1.2666
62	cordioside	-4.9851	1.8518
63	coumaric ac	-3.9468	1.3918
64	gallic ac	-3.6379	1.7316
65	Menthol	-4.4497	1.8034
66	ferulic ac	-4.4533	0.8055
<b>67</b>	<b>rosmarinic</b>	<b>-5.5585</b>	<b>1.1299</b>
68	sinapic ac	-4.2865	0.6831
69	corydine	-4.8356	1.6761
70	chrysophanol	-4.3691	1.5794

---

Nous avons sélectionné 20 molécules qui présentent l'énergie de score et la valeur RMSD les plus bas par rapport aux autres ligands et le ligand de référence, avec interactions aux les acides aminés clés (Gly 391\_His 394 \_Asn 393), ceci montre que ces complexes sont plus stables.

## 2. Étude des interactions « Inhibiteurs-protéine »

Les 20 ligands sélectionnés :

### **Ligand 02 : $\alpha$ -Zingiberene**

Nous avons choisi  $\alpha$ -Zingiberene car il est proche de la molécule de référence en termes de : Score : -5.11267185 (Kcal/mol), RMSD : 1.33675432 et selon les interactions : il se lie aux acides aminés clés His 394.

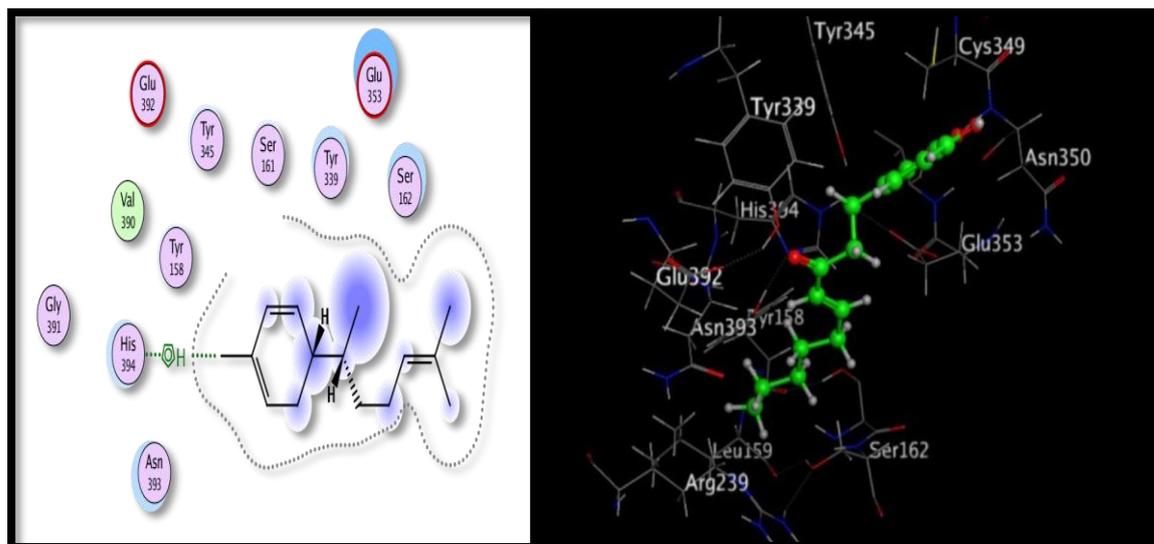


Figure 1 : Mode d'interaction 3D, 2D de  $\alpha$ -Zingiberene

### **Ligand 07 : Berberine**

Nous avons choisi Berberine car il est proche de la molécule de référence en termes de : Score : -5.05038929 Kcal/mol, RMSD : 0.90679556 et selon les interactions : il se lie aux acides aminés clés **Asn 393**.

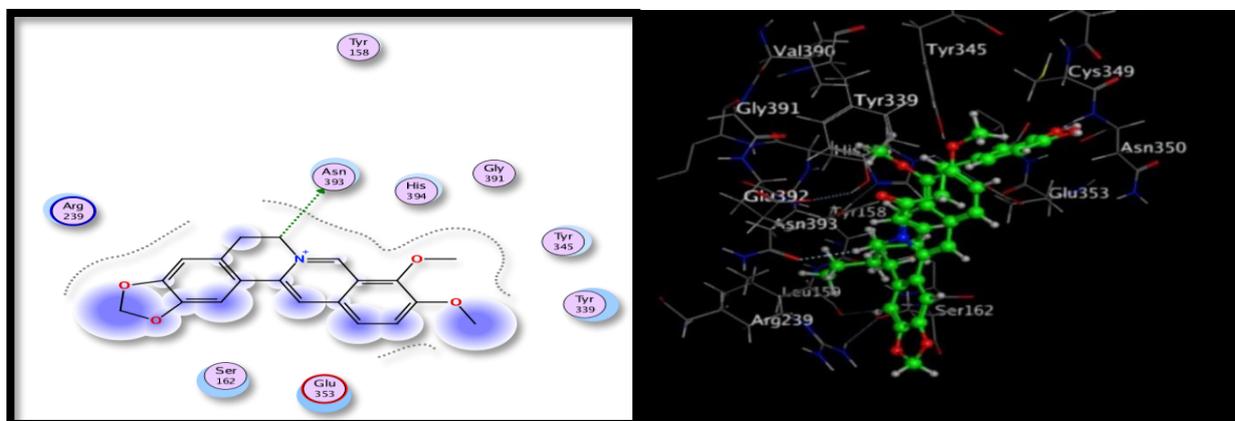


Figure 2 : Mode d'interaction 3D, 2D de Berberine

### ✚ Ligand 08 : Chlorogenic acid

Nous avons choisi Chlorogenic acid car il est proche de la molécule de référence en termes de : Score : -5.23883963 (Kcal/mol), RMSD : 1.49631286 Et selon les interactions : il se lie aux acides aminés clés Glu392 \_CYS 349.

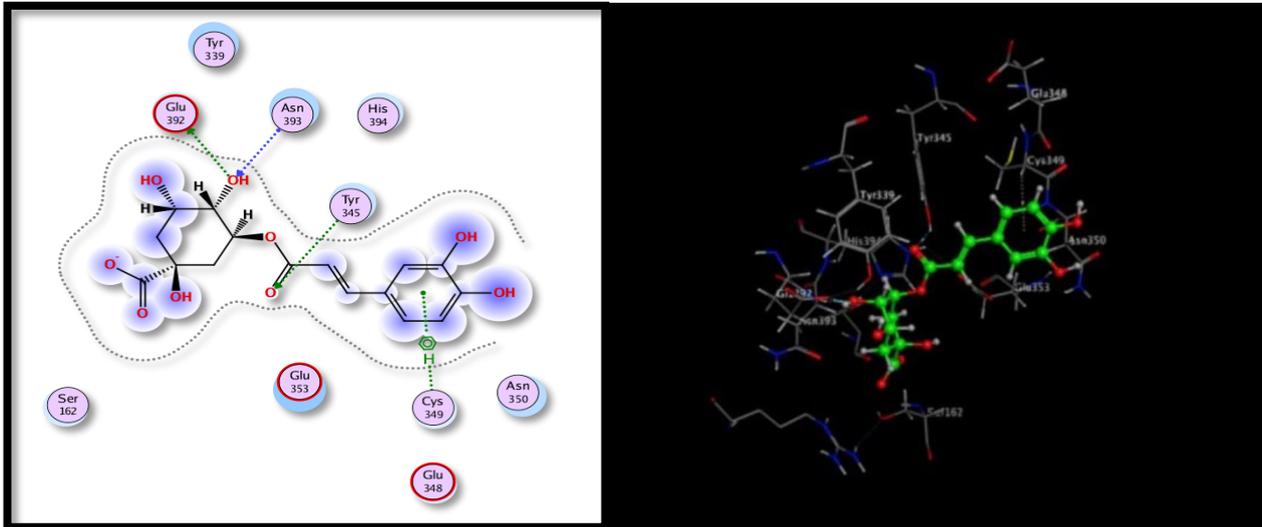


Figure 3 ; Mode d'interaction 3D, 2D de Chlorogenic acid

### ✚ Ligand 16 : Cyanidin

Nous avons choisi Cyanidin car il est proche de la molécule de référence en termes de : Score : -5.64587688 (Kcal/mol), RMSD : 1.50087929 et selon les interactions : il se lie aux acides aminés clés Tyr 345\_ Asn 393\_ His394\_ Arg 239 \_Glu 392.

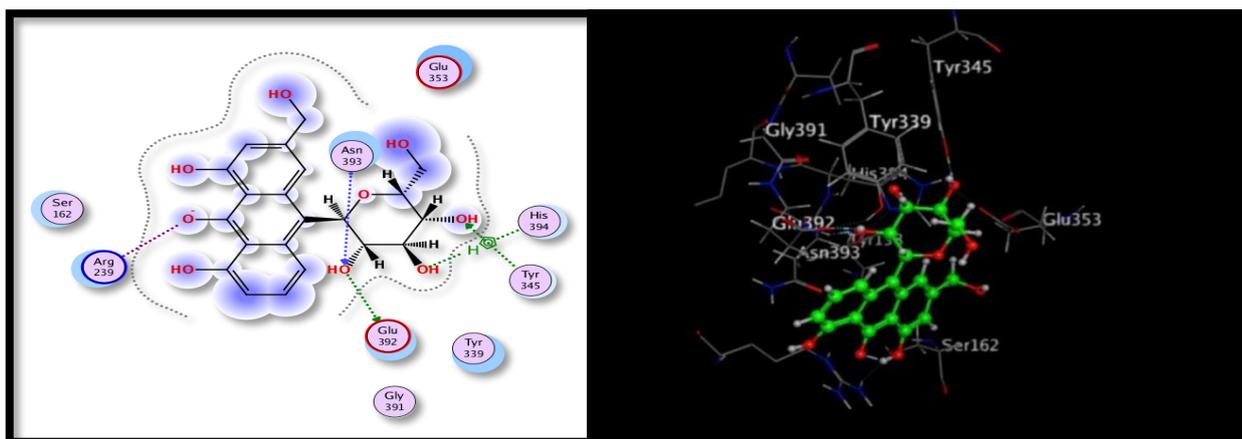
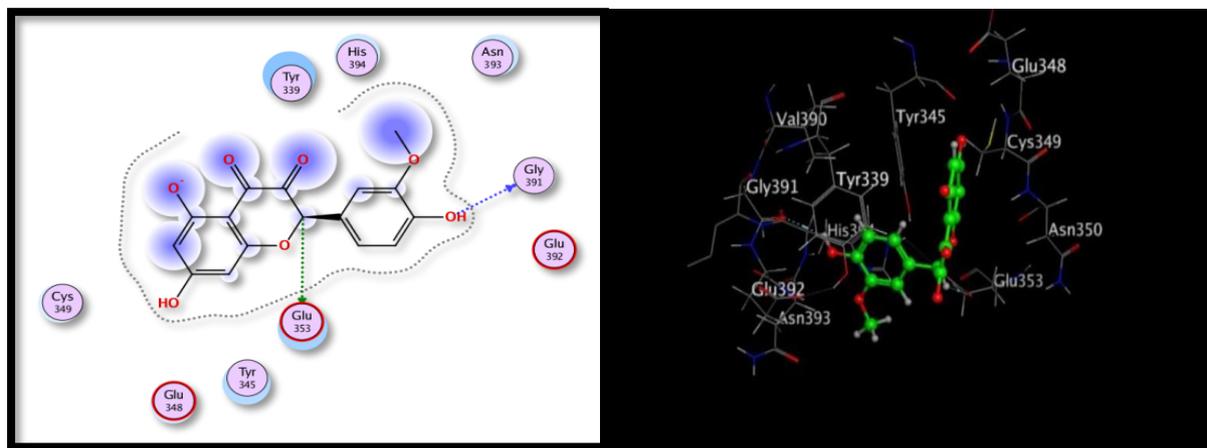


Figure 4 : Mode d'interaction 3D, 2D de Cyanidin

### **Ligand 28 : Isorhamnetin**

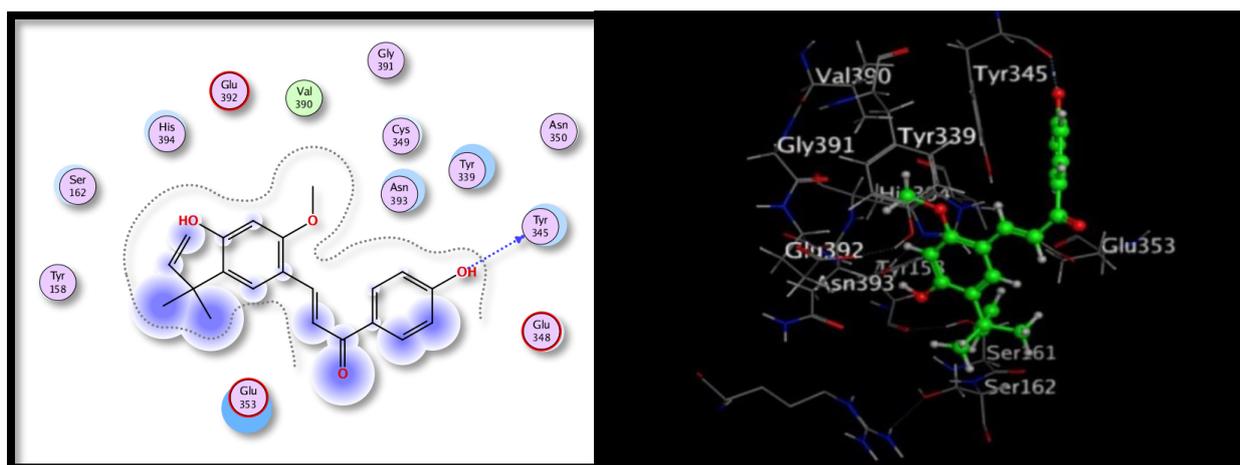
Nous avons choisi Isorhamnetin car il est proche de la molécule de référence en termes de : Score : -5.4131093 (Kcal/mol), Rmsd: 1.50087929 et selon les interactions: il se lie aux acides aminés clés Gly 391\_Glu 353.



**Figure 5** : Mode d'interaction 3D, 2D d'Isorhamnetin

### **Ligand 30 : Licochalcone A**

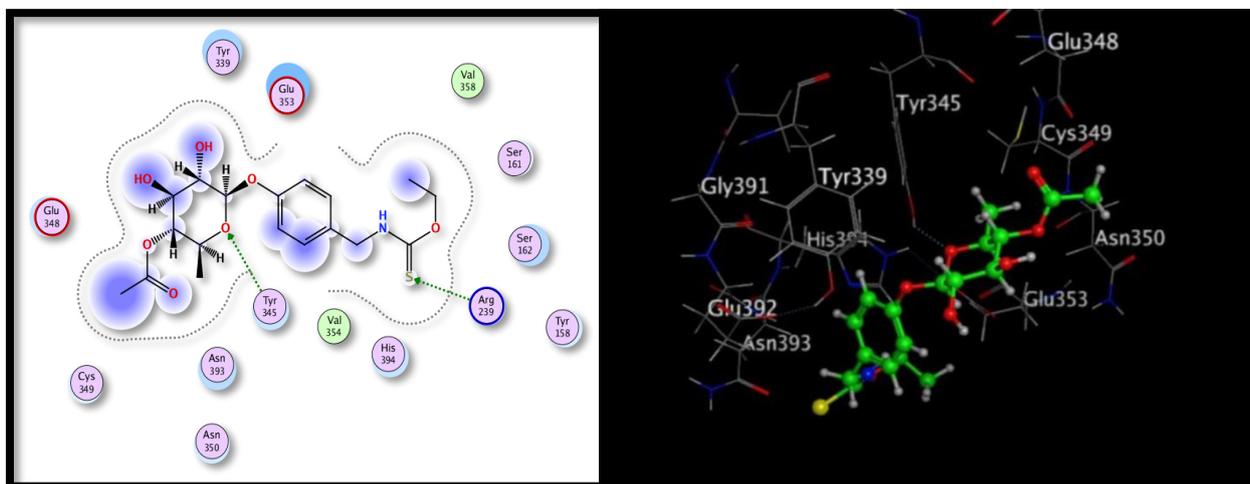
Nous avons choisi Licochalcone A car il est proche de la molécule de référence en termes de : Score : -5.55066633 (Kcal/mol), Rmsd: 0.89892220 et selon les interactions: il se lie aux acides aminés clés Tyr 345.



**Figure 6** : Mode d'interaction 3D, 2D de Licochalcone A

### **Ligand 34 : Niaziminin**

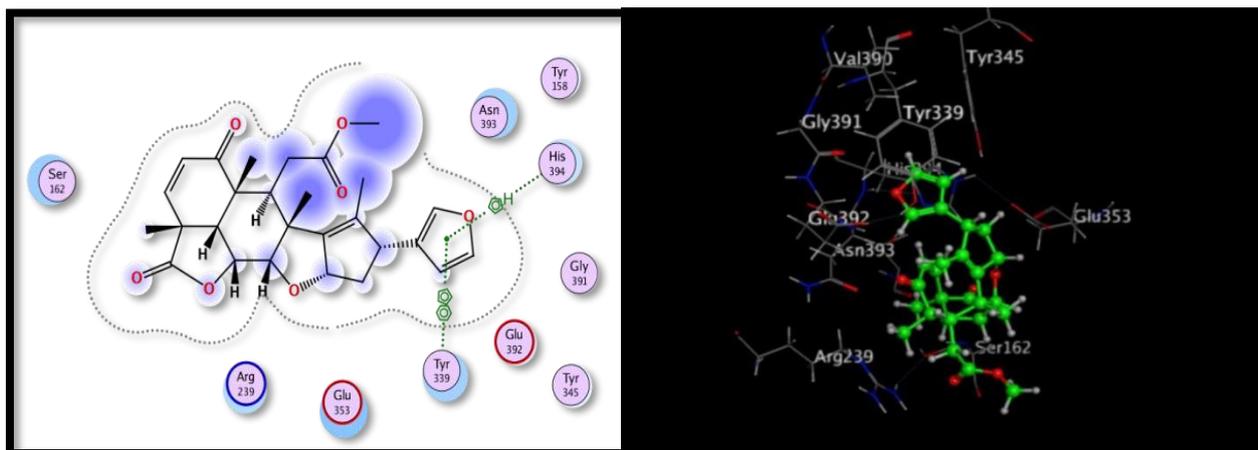
Nous avons choisi Niaziminin car il est proche de la molécule de référence en termes de :  
Score : -6.30439234 (Kcal/mol), Rmsd: 1.63697124 et selon les interactions: il se lie aux acides aminés clés Tyr 345 \_Arg 239.



**Figure 7** : Mode d'interaction 3D, 2D de Niaziminin

### **Ligand 35 : Nimbolide**

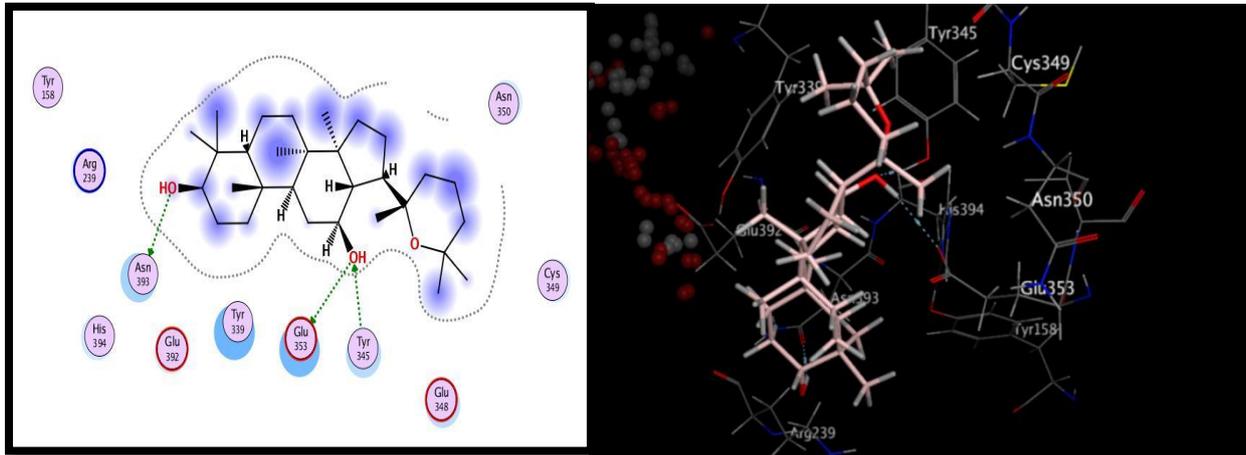
Nous avons choisi Nimbolide car il est proche de la molécule de référence en termes de :  
Score : -5.49676466 (Kcal/mol), Rmsd: 1.74523044 et selon les interactions: il se lie aux acides aminés clés His 394 \_Tyr 339.



**Figure 8** : Mode d'interaction 3D, 2D de Nimbolide

### ✚ Ligand 37 : Panaxadiol

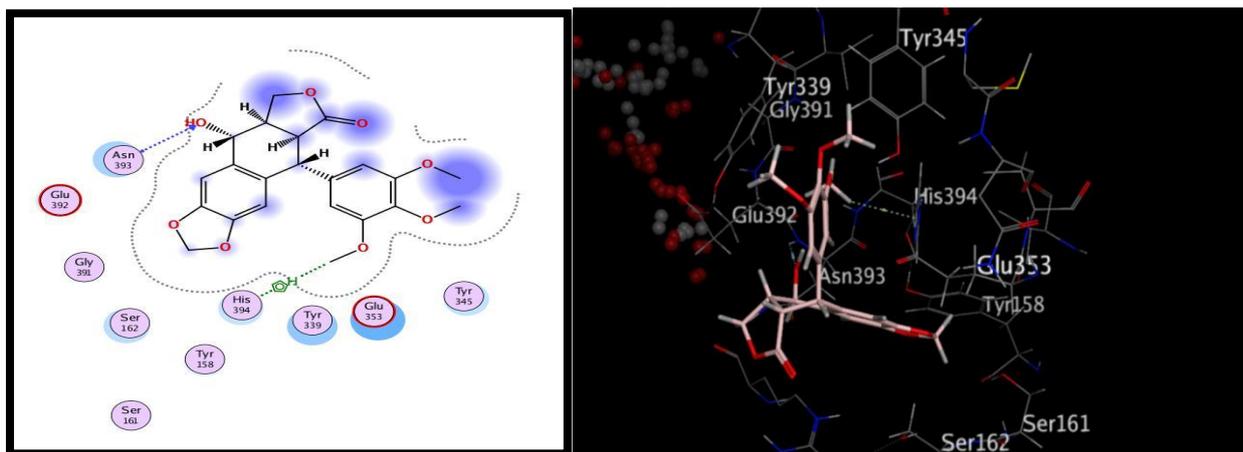
Nous avons choisi Panaxadiol car il est proche de la molécule de référence en termes de :  
Score : -5.5535 (Kcal/mol), Rmsd: 1.1265 et selon les interactions: il se lie aux acides aminés clés TYR345/GLU353/ASN393.



**Figure 9** : Les interactions 3D, 2D de panaxadiol

### ✚ Ligand 40 : podophyllotoxin

Nous avons choisi Panaxadiol car il est proche de la molécule de référence en termes de :  
Score : -5.6420 (Kcal/mol), Rmsd: 1.5339 et selon les interactions: il se lie aux acides aminés clés ASN393/HIS394.



**Figure 10** : Les interactions 3D, 2D de podophyllotoxin

### ✚ Ligand 42 : Salvicine

Nous avons choisi salvicine car il est proche de la molécule de référence en termes de :  
Score : -5.2669 (Kcal/mol), Rmsd: 1.3209 et selon les interactions: il se lie aux acides aminés clés : Tyr 345/Glu 353(2liaison).

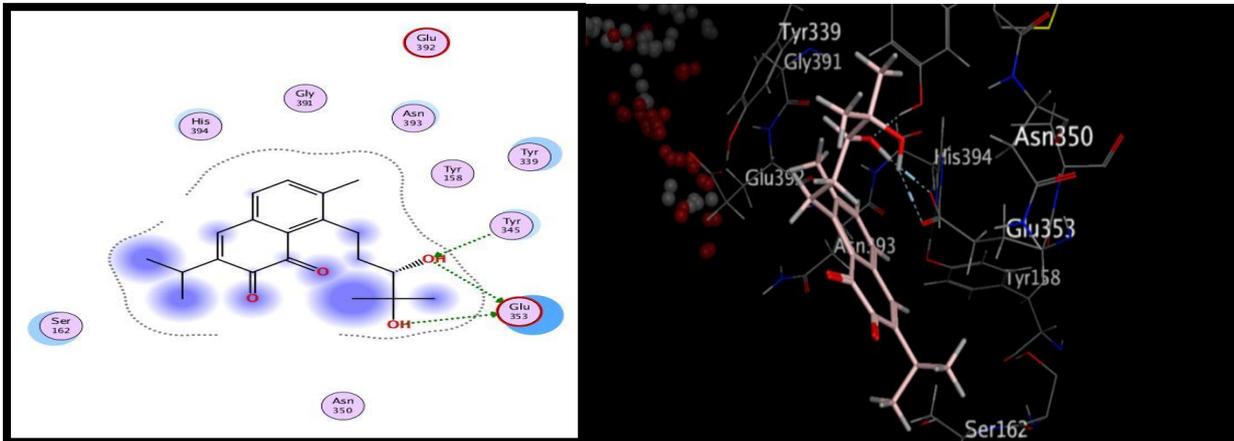


Figure 11 : Les interactions de salvicine

### ✚ Ligand 45 : theaflavin

Nous avons choisi theaflavin car il est proche de la molécule de référence en termes de :  
Score : -6.0291 (Kcal/mol), Rmsd: 2.8677 et selon les interactions: il se lie aux acides aminés clés : Gly391/Arg239.

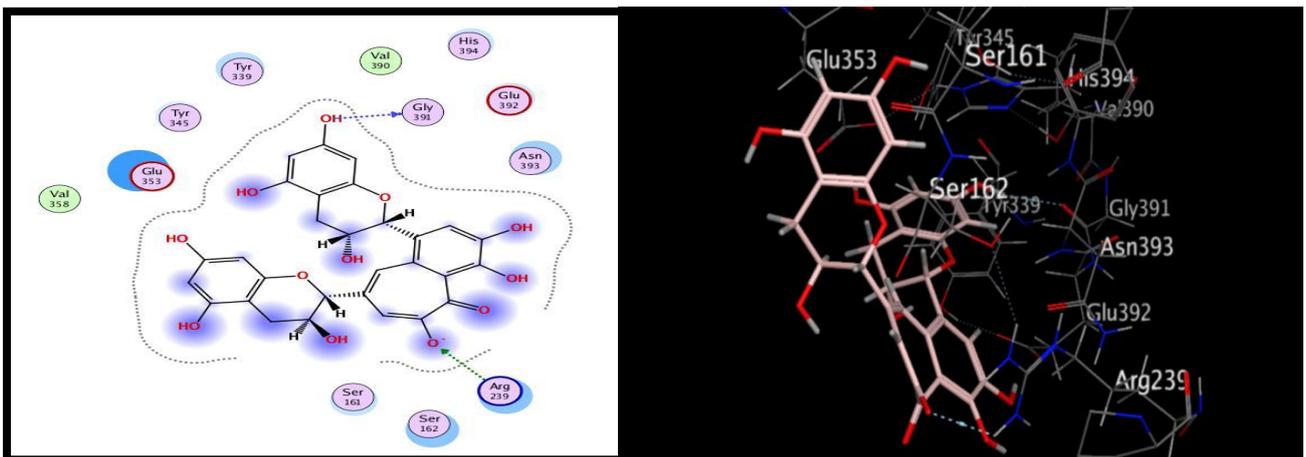
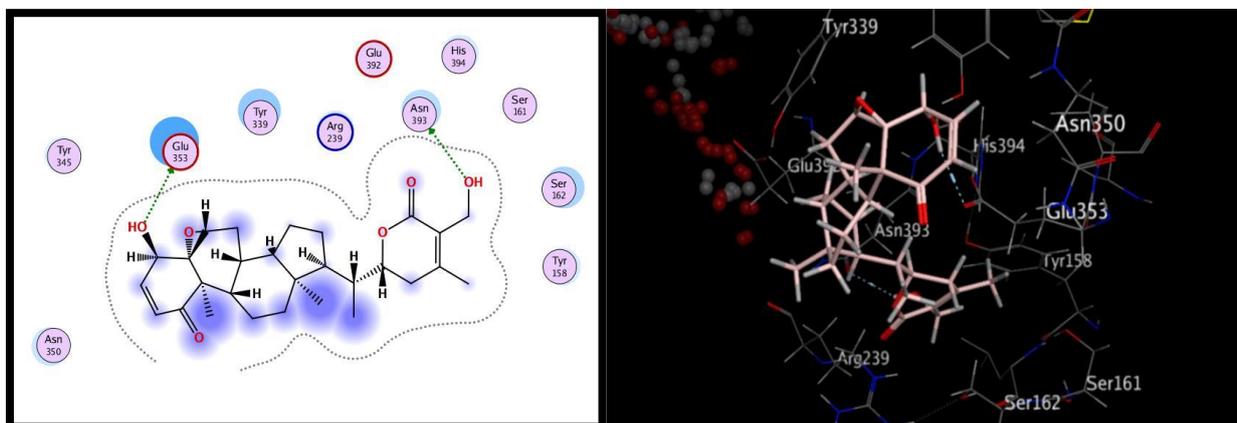


Figure 12 : Les interactions 3D, 2D de thaflavin

### ✚ Ligand 48 : withaferin a

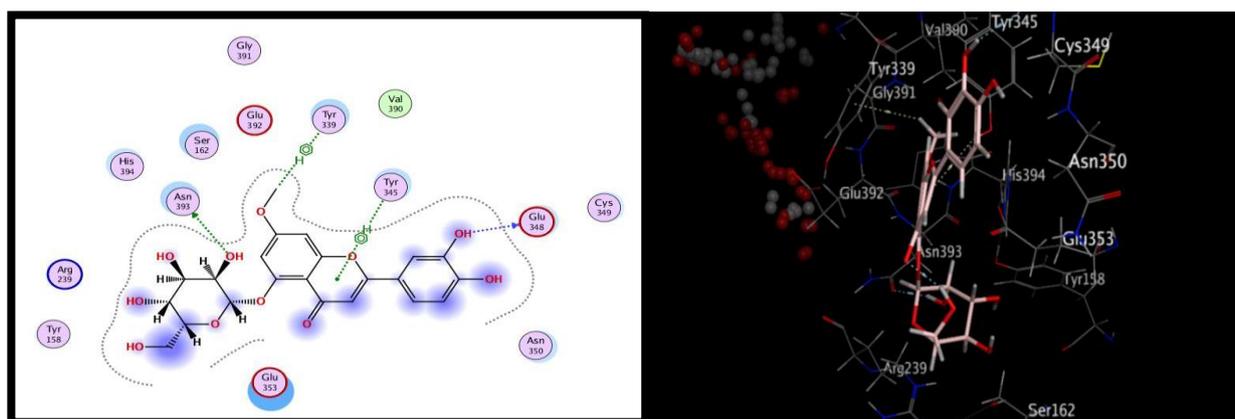
Nous avons choisi withaferin a car il est proche de la molécule de référence en termes de :  
Score : -5.5123 (Kcal/mol), Rmsd : 0.9860 et selon les interactions : il se lie aux acides aminés clés : Asn393/Glu353.



**Figure 13** : Les interactions 3D, 2D de withaferin a

### ✚ Ligand 49 : yuanhuanin

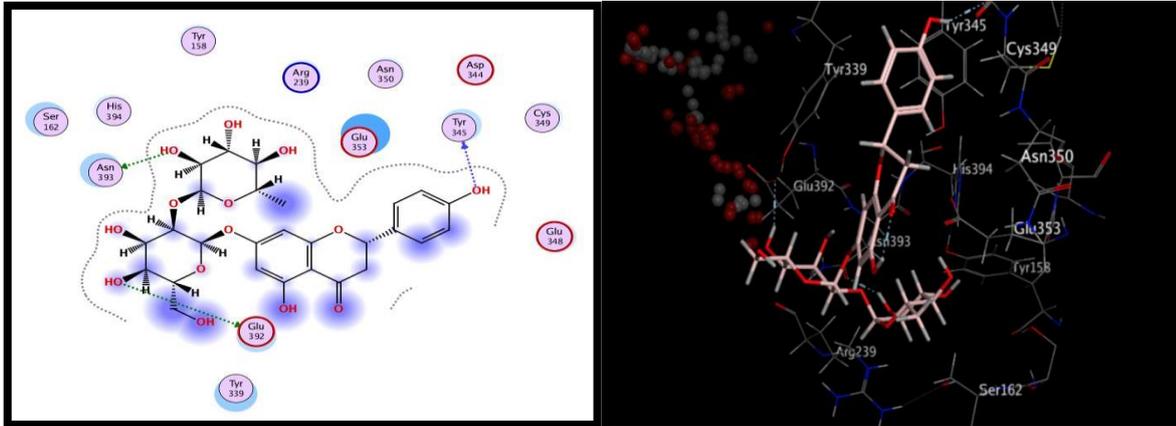
Nous avons choisi yuanhuanin car il est proche de la molécule de référence en termes de :  
Score : -6.4852 (Kcal/mol), Rmsd : 1.5297 et selon les interactions : il se lie aux acides aminés clés : Asn393/Tyr339/Tyr345/Glu348.



**Figure 14** : Les interactions 3D, 2D de yuanhuanin

### ✚ Ligand 53 : naringin

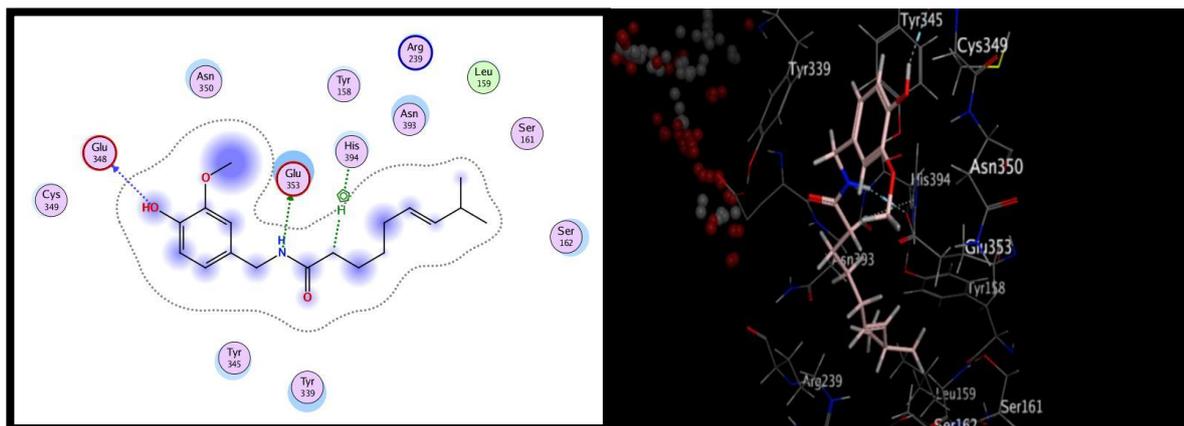
Nous avons choisi naringin car il est proche de la molécule de référence en termes de :  
Score : -6.1927 (Kcal/mol), Rmsd : 1.1059 et selon les interactions : il se lie aux acides aminés clés : Tyr345/Asn393/Glu392.



**Figure 15 :** Les interactions 3D, 2D de naringin

### ✚ Ligand 54 : capsaïcïn

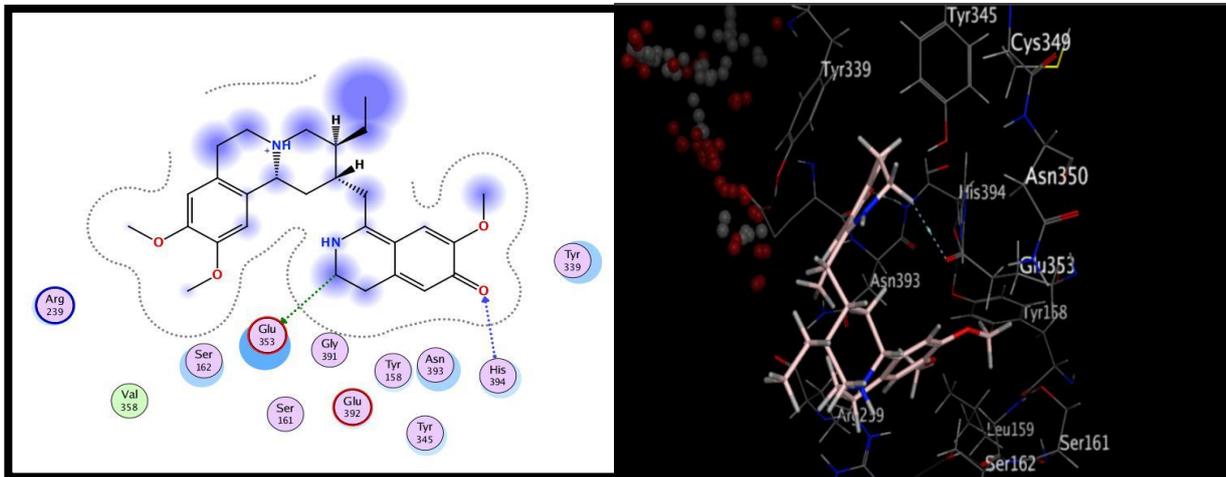
Nous avons choisi capsaïcïn car il est proche de la molécule de référence en terme de :  
Score : -5.5621 (Kcal/mol), Rmsd: 0.9058 et selon les interactions: il se lie aux acides aminés clés : His394/Glu353/Glu348.



**Figure 16 :** Les interactions 3D, 2D de capsaïcïn

### ✚ Ligand 55 : psychotrine

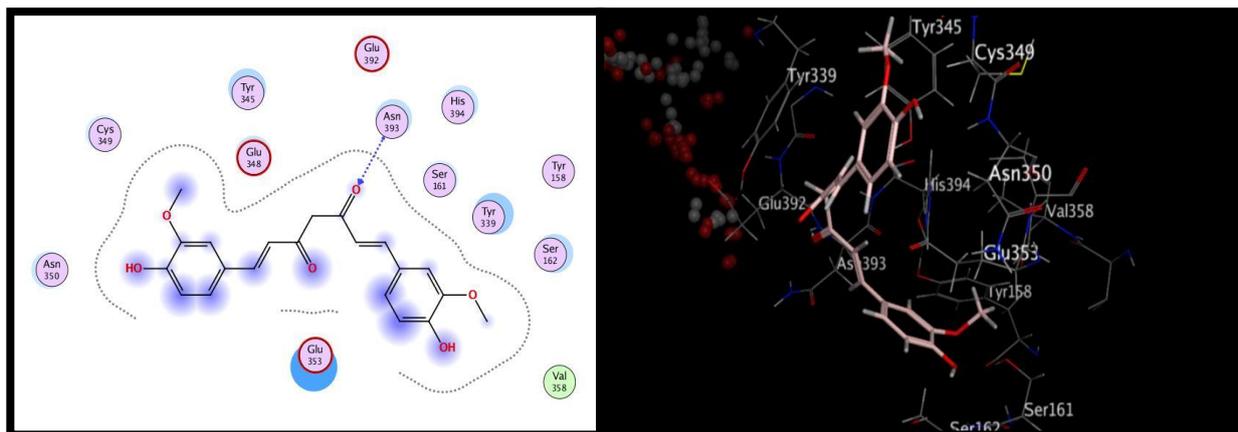
Nous avons choisi psychotrine car il est proche de la molécule de référence en termes de :  
Score : -5.9764 (Kcal/mol), Rmsd : 1.1137 et selon les interactions : il se lie aux acides aminés clés : Glu353/His394.



**Figure 17** : Les interactions 3D, 2D de psychotrine

### ✚ Ligand 56 : curcumine

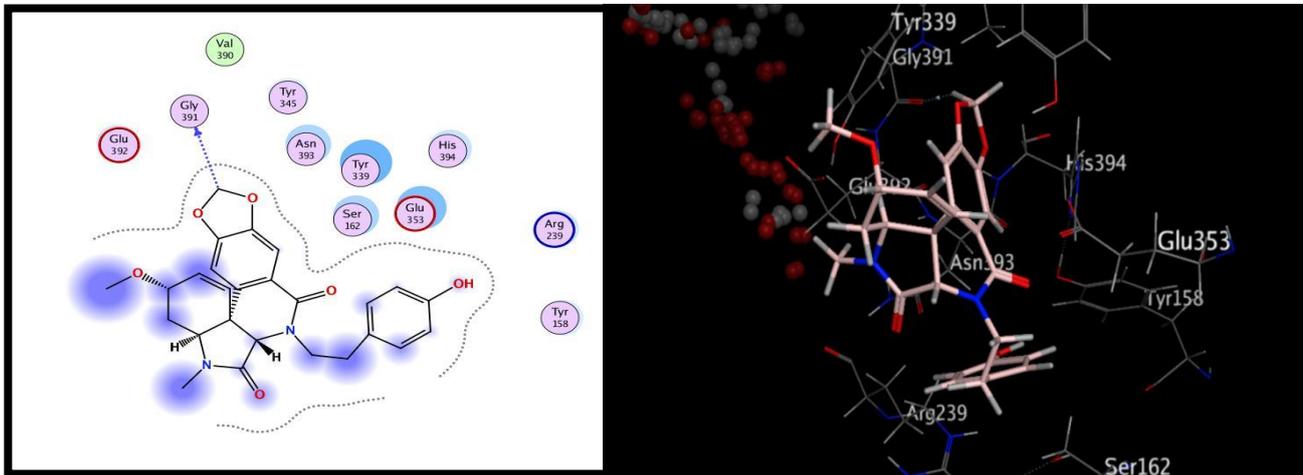
Nous avons choisi curcumine car il est proche de la molécule de référence en termes de :  
Score : -6.2708 (Kcal/mol), Rmsd: 1.8397 et selon les interactions: il se lie aux acides aminés clés : **Asn393**.



**Figure 18** : Les interactions 3D, 2D de curcumine 3D

### ✚ Ligand 57 : plicamine

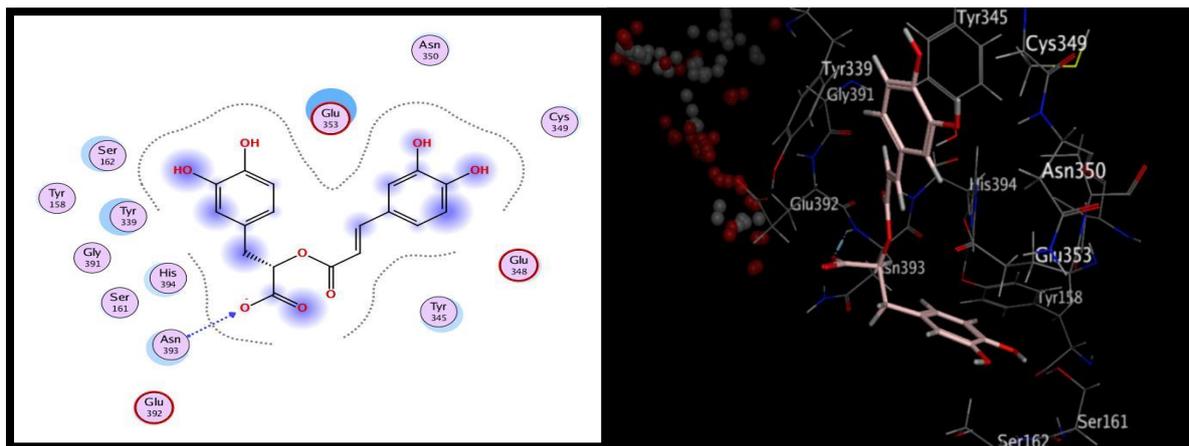
Nous avons choisi plicamine car il est proche de la molécule de référence en termes de :  
Score : -6.0076 (Kcal/mol), Rmsd: 0.9432 et selon les interactions: il se lie aux acides aminés clés : **Gly391**.



**Figure 19** : Structure 3D, 2D de plicamine 3D

### ✚ Ligand 67 : rosmarinic

Nous avons choisi rosmarinic car il est proche de la molécule de référence en termes de :  
Score : -5.5585 (Kcal/mol), Rmsd: 1.1299 et selon les interactions: il se lie aux acides aminés clés : **Asn393**.



**Figure 20** : Les interactions 3D, 2D de rosmarinic

### 3. Test ADME

N'est pas considéré l'optimisation de l'activité biologique d'un ligand avec une cible protéique comme suffisant pour la confection de nouveaux traitements, elle demeure cependant qu'une étape parmi plusieurs autres, comme l'ADME démarche est basée essentiellement sur la règle de Lipinski. Ces critères sont admis comme conditions générales pour une bonne biodisponibilité. Critères de Lipinski :

PM = Poids Moléculaire ( $\leq 500$ g/mol).

LogP = coefficient de partage Eau/octanol ( $-2 \leq \log P \leq 5$ ).

AH = Accepteur d'Hydrogène (nO, N) ( $\leq 10$ ).

DH = Donneur d'Hydrogène (nOH, NH) ( $\leq 5$ )

LF = Liaison Flexible (nrotb) ( $\leq 15$ )

On applique la règle de Lipinski à 20 ligands (les meilleurs résultats de Docking moléculaire)

**Tableau 9** : Résultat d'ADME

N	Ligand	Score	pM (g/mol) ( $\leq 500$ )	Log p ( $\leq 5$ )	noH,N H ( $\leq 5$ )	nOH,N ( $\leq 10$ )	Nrotb ( $\leq 15$ )
2	$\alpha$ -Zingiberene	-5.1126	204.35	3.65	0	0	4
7	Berberine	-5.0503	336.36	0.00	0	4	2
8	Chlorogenic acid	-5.2388	354.31	0.96	0	9	5
<b>16</b>	<b>Cyanidin</b>	<b>-5.6458</b>	<b>287.24</b>	<b>2.62</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>1</b>
<b>28</b>	<b>Isorhamnetin</b>	<b>-5.4131</b>	<b>316.26</b>	<b>2.35</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>2</b>
<b>30</b>	<b>Licochalcone A</b>	<b>-5.5506</b>	<b>338.40</b>	<b>2.70</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>6</b>
<b>34</b>	<b>Niaziminin</b>	<b>-6.3043</b>	<b>399.46</b>	<b>3.45</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>9</b>
35	Nimbolide	-5.4967	466.52	3.51	0	7	4
<b>37</b>	<b>Panaxadiol</b>	<b>-5.5535</b>	<b>460.73</b>	<b>4.64</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>1</b>
<b>40</b>	<b>podophyllotoxin</b>	<b>-5.6420</b>	<b>414.41</b>	<b>2.83</b>	<b>1</b>	<b>8</b>	<b>4</b>
<b>42</b>	<b>Salvicine</b>	<b>-5.2669</b>	<b>330.42</b>	<b>2.93</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
45	Theaflavin	-6.0291	564.49	1.84	9	12	2
<b>48</b>	<b>withaferin a</b>	<b>-5.5123</b>	<b>470.60</b>	<b>3.39</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>3</b>
49	yuanhuanin	-6.4582	462.40	2.25	6	11	5
53	naringin	-6.1927	580.53	2.38	8	14	6

54	Capsaïcin	-5.5621	305.41	3.15	2	3	10
55	psychotrine	-5.9764	464.60	4.19	1	6	6
56	curcumine	-6.2708	368.38	3.27	2	6	8
57	Plicamine	-6.0076	462.49	3.25	1	6	4
67	rosmarinic	-5.5585	360.31	1.17	5	8	7

Parmi les 20 ligands nous avons choisi les meilleurs 13 ligands selon la règle de Lipinski.

#### 4. Prédiction de toxicité

Après avoir prédit la toxicité de 13 ligands à l'aide de ProTox-II, nous avons sélectionné les 5 meilleurs ligands en termes de DL50 (Plus le dl DL50 est élevé, plus la toxicité est faible), et la classe de toxicité prévue (les classes 4, 5 est moins toxique), et l'activité/inactivité de : hépatotoxicité, cancérogénicité, immunotoxicité, mutagénicité et cytotoxicité. Et ce tableau montre que :

**Tableau 10 : Résultat de toxicité**

N de ligand	Ligand	Classe de toxicité	DL <sub>50</sub> mg/kg	Hépatotoxicité	Carcinogénicité	Immunotox
16	Cyanidin	5	5000	Inactive	Active	Inactiv
<b>28</b>	<b>Isorhamnetin</b>	<b>5</b>	<b>5000</b>	<b>Inactive</b>	<b>Inactive</b>	<b>Activ</b>
<b>30</b>	<b>Licochalcone A</b>	<b>4</b>	<b>1000</b>	<b>Inactive</b>	<b>Inactive</b>	<b>Activ</b>
<b>34</b>	<b>Niaziminin</b>	<b>5</b>	<b>4000</b>	<b>Inactive</b>	<b>Inactive</b>	<b>Activ</b>
37	Panaxadiol	3	210	Inactive	Inactive	Activ
40	podophyllotoxin	3	100	Inactive	Active	Activ
42	Salvicine	4	1600	Inactive	Active	Inactiv
48	withaferin a	3	300	Inactive	Inactive	Activ
54	Capsaïcin	2	47	Inactive	Active	Activ
55	psychotrine	1	74	Inactive	Inactive	Activ
<b>56</b>	<b>curcumine</b>	<b>4</b>	<b>2000</b>	<b>Inactive</b>	<b>Inactive</b>	<b>Activ</b>
57	Plicamine	3	230	Inactive	Inactive	Activ
<b>67</b>	<b>rosmarinic</b>	<b>5</b>	<b>5000</b>	<b>Inactive</b>	<b>Inactive</b>	<b>Activ</b>

N de ligand	Ligand	Classe de toxicité	DL <sub>50</sub> mg/kg	Hépatotoxicité	Carcinogénicité	Immunotoxicité	Mutagénicité	Cytotoxicité
16	Cyanidin	5	5000	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Inactive
<b>28</b>	<b>Isorhamnetin</b>	<b>5</b>	<b>5000</b>	<b>Inactive</b>	<b>Inactive</b>	<b>Active</b>	<b>Inactive</b>	<b>Inactive</b>
<b>30</b>	<b>Licochalcone A</b>	<b>4</b>	<b>1000</b>	<b>Inactive</b>	<b>Inactive</b>	<b>Active</b>	<b>Inactive</b>	<b>Inactive</b>
<b>34</b>	<b>Niaziminin</b>	<b>5</b>	<b>4000</b>	<b>Inactive</b>	<b>Inactive</b>	<b>Active</b>	<b>Inactive</b>	<b>Inactive</b>
37	Panaxadiol	3	210	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive
40	podophyllotoxin	3	100	Inactive	Active	Active	Inactive	Active
42	Salvicine	4	1600	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Inactive
48	withaferin a	3	300	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Active
54	Capsaicin	2	47	Inactive	Active	Active	Active	Inactive
55	psychotrine	1	74	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive
<b>56</b>	<b>curcumine</b>	<b>4</b>	<b>2000</b>	<b>Inactive</b>	<b>Inactive</b>	<b>Active</b>	<b>Inactive</b>	<b>Inactive</b>
57	Plicamine	3	230	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive
<b>67</b>	<b>rosmarinic</b>	<b>5</b>	<b>5000</b>	<b>Inactive</b>	<b>Inactive</b>	<b>Active</b>	<b>Inactive</b>	<b>Inactive</b>

# *Conclusion et Perspectives*

## *Conclusion et Perspectives*

La leucémie myéloïde chronique fait partie des maladies du sang regroupées sous le nom de « syndromes myéloprolifératifs ». Elle se caractérise par une production excessive et persistante au sein de la moelle osseuse des globules blancs (ou leucocytes). Une partie de ces globules blancs sont anormaux ; ce sont des cellules immatures, c'est-à-dire dont le développement n'est pas terminé lorsqu'elles passent dans le sang.

Le but principal de notre travail est la recherche des nouvelles molécules thérapeutiques dans la leucémie myéloïde chronique, *in silico*. Dans ce présent travail, nous sommes intéressés à l'inhibition de l'enzyme TK Bcr-Abl qui est impliquée dans cette maladie, et pour cela on a utilisé soixante-dix ligands phytochimique.

Dans un premier temps, nous avons réalisé le Docking moléculaire par 70 ligands en utilisant le logiciel MOE. Les résultats obtenus nous ont permis de déterminer la meilleure molécule stable formée en appliquant des critères de sélection spécifiques tels que le meilleur score, RMSD et l'interaction avec les acides aminés clés dans le site actif. Les résultats indiquent que vingt ligands remplissent les conditions requises en termes de score, de RMSD et d'interaction avec les acides aminés clés.

Dans un deuxième temps, l'application de la règle de Lipinski et le test de prédiction de toxicité nous renseigne de manière positive sur les propriétés ADMET et de 5 ligands (Isorhamnetin ;Licochalcone A ; Niaziminin ;Curcumine ;Rosmarinic) qui se présente comme des nouveaux inhibiteurs plus affins et plus sélectifs vis-à-vis la TK Bcr-Abl.

Pour l'avenir et comme perspectives, il conviendrait dans le prolongement de cette étude, de tester les activités biologiques de (Isorhamnetin ;Licochalcone A ; Niaziminin ; Curcumine ;rosmarinic) inhibiteurs nouvellement proposés par une étude expérimentale *in vitro* et/ou *in vivo* pour confirmer les résultats réalisés *in silico*.

# *Références*

- [2] Vardiman, J.W. et al., The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) Classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important Changes. *Blood* 114 (5), 937-951 (2009).
- [3] Ansari, M. & Krajinovic, M., Pharmacogenomics of acute leukemia. *Pharmacogenomics* 8 (7), 817-834 (2007).
- [4] Dr Robert Patenaude, , *Survivre A La Leucémie : Une Histoire Vécue Et Un Guide Sur Les Maladies Du Sang*, Québec Amérique, p 277 (1997)
- [5] Heerema-McKenney, A. & Arber, D.A., Acute myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 23 (4), 633-654 (2009).
- [6] Ravandi, F. & O'Brien, S., Chronic lymphoid leukemias other than chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 80 (12), 1660-1674 (2005).
- [7] Tefferi, A. & Vardiman, J.W., Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 22 (1), 14-22 (2008).
- [8] Faderl, S. et al., The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 341 (3), 164-172 (1999).
- [9] Nowell, P.C., Discovery of the Philadelphia chromosome: a personal perspective. *J Clin Invest* 117 (8), 2033-2035 (2007).
- [10] Sorel N, Cayssials É, Brizard F, Chomel JC, , Actualisation Des Traitements Et Du Suivi Moléculaire Dans La Prise En Charge De La Leucémie Myéloïde Chronique. *Ann Biol Clin* 2017 ; 75(2) : 129-45 Doi:10.1684/Abc.2017.1233. (2017)
- [11] Bergerat -J-P. Cancérogenèse et développement tumoral. Faculté de Médecine – U.L.P.Strasbourg – France Enseignement (2003)
- [12] Blanchar J-M. Oncogènes et Régulateurs du cycle cellulaire. Laboratoire : IGMM : Institut de Génétique Moléculaire.
- [13] L Remontet, A. Buemi, M. Velten, E. Jouglu, J. Estève. Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Département maladies chroniques et traumatismes. septembre (2002)
- [14] Jenny G. ZhaJenny G. Zha, Leucémie: 16 symptômes méconnus à surveiller de près Mis à jour: **Nov. 10, (2020)**
- [15] Zulbaran-Rojas A, et al. A prospective analysis of symptom burden for patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors.*Cancer Medicine*. 457. (2018)

- [16] M.belhani, S.benabbes, N.Boujeraa Abrégé d'hématologie,
- [17] Manuel de diagnostic médical, symptômes/étiologie/examens,H.HAROLD Friedman, MD;(1992)
- [18] Kikushige, Y., F. Ishikawa, T. Miyamoto, T. Shima, S. Urata, G. Yoshimoto, Y. Mori, T.Iino, T. Yamauchi, T. Eto, H. Niiro, H. Iwasaki, K. Takenaka and K. Akashi "Self-renewing hematopoietic stem cell is the primary target in pathogenesis of human chroniclymphocytic leukemia." *Cancer Cell* 20(2): 246-259. (2011).
- [19] A.CENAC, L.Perlemuter ; Cahier de pathologie médical (Hématologie I), (1973)
- [20] Hématologie "cours préparatoires pour l'accès au concours derésidanat, édition (2012)
- [21] Le carnet de stage médical "Hématologie Diabétologie", édition (2011)
- [22] Impact internet (Le mensuel de défense) Hématologie; Février (1999)
- [23] Kumar CC. Genetic Abnormalities and Challenges in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia. *Genes Cancer*. Feb; 2(2): 95–107. .(2011)
- [24] Cooper SL, Brown PA. Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Clin North Am*. Feb;62(1): 61–73.(2015)
- [25] Sarivalasis A, Amram M-L, Dietrich P-Y Marqueurs tumoraux : quelle utilité en pratique clinique ? *Rev Med Suisse* 9:1102-1107 (2013)
- [26] ONCOnews la lettre CAHPP sur la cancérologie - Les thérapies ciblées orales. CAHPP, Paris (2016)
- [27] Hanks, S. K., and A. M. Quinn.. Protein kinase catalytic domain sequence database: identification of conserved features of primary structure and classification of family members. *Methods Enzymol* 200: 38-62. (1991)
- [28] Hubbard, S. R., L. Wei, L. Ellis, and W. A. Hendrickson.. Crystal structure of the tyrosine kinase domain of the human insulin receptor. *Nature* 372: 746-54. (1994)
- [29] Hubbard, S. R. Crystal structure of the activated insulin receptor tyrosine kinase in complex with peptide substrate and ATP analog. *Embo J* 16: 5572-81 (1997)
- [30] Hanks, S. K., and T. Hunter.. Protein kinases 6. The eukaryotic protein kinase superfamily: kinase (catalytic) domain structure and classification. *Faseb J* 9: 576-96. (1995)
- [31] Schlessinger, J. Cell Signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*, 103: 211-225. (2000)
- [32] Hunter, T. Protein kinases and phosphatases: The yin and yang of protein phosphorylation and signalling.*Cell*, 80: 225-236. 1995
- [33] Schenk, PW and Snarr-Jagalska, BE. Signal perception and transduction: the role of protein kinases. *Biochim Biophys Acta*. . 1449: 1-24. 1999

- [34] Heldin, GH. Dimerization of cell surface receptor tyrosine kinases. *Cell.*, 80: 213-223. **1995**
- [35] Ren R. Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia. *Nat Rev Cancer.*;5(3):172-83. 2005
- [36] Kantarjian HM, Giles F, Cardama AQ, Cortes J. Important therapeutic targets in chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res.*;13(4):1089-97. **2007**
- [37] Golemovic M, Verstovsek S, Giles F, Cortes J, Manshouri T, Manley PW, et al. AMN107, a novel aminopyrimidine inhibitor of BCR-ABL, has in vitro activity against imatinib-resistant chronic myeloid leukemia. *Clin Cancer Res.*;11(13):4941-7. **2005**
- [39] Hammaren, H.M.; Virtanen, A.T.; Raivola, J.; Silvennoinen, O. The regulation of JAKs in cytokine signaling and its breakdown in disease. *Cytokine* 118, 48–63. [CrossRef] [PubMed] **2019**,
- [40] Tomasson, M.H.; Xiang, Z.; Walgren, R.; Zhao, Y.; Kasai, Y.; Miner, T.; Ries, R.E.; Lubman, O.; Fremont, D.H.; McLellan, M.D.; et al. Somatic mutations and germline sequence variants in the expressed tyrosine kinase genes of patients with de novo acute myeloid leukemia. *Blood*, 111, 4797–4808. [CrossRef] [PubMed] **2008**
- [41] Mikalsen T, Gerits N, Moens U. Inhibitors of signal transduction protein kinases as targets for cancer therapy. *Biotechnol Annual Rev*;12:153–223. **2006**
- [42] Van Erp NP, Gelderblom H, Guchelaar HJ. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev*;35:692–770.. **2009**
- [43] Druker, B.J. and N.B. Lydon, Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest*, 105(1): p. 3-7. **2000**.
- [44] Kolibaba, K.S. and B.J. Druker, Protein tyrosine kinases and cancer. *Biochim Biophys Acta*, 1333(3): p. F217-48. **1997**.
- [45] Klümpen, H.-J., et al., Moving towards dose individualization of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treatment Reviews*, 37(4): p. 251-260. **2011**.
- [46] Josephs, D.H., et al., Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors: implications for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit*, 35(5): p. 562-87. **2013**.
- [47] LLC, A.P., Product Information: IMATINIB MESYLATE- imatinib tablet, film coated., FDA, Editor. **2019**.
- [48] Protein Kinase Inhibitors. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; **2012**. Accessed October 1, **2021**.
- [49] Pharmacorama Connaissance des médicaments [En ligne]: [www. pharmacoma.com](http://www.pharmacoma.com) Consulté le: [19/04/2018].

## *Références*

- [50] BENNINI S. Les inhibiteurs de la Tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique .Thèse du Doctorat en médecine et de pharmacie:Université mohammed V – Rabat. Maroc.86p. **2016**
- [51] Merlin .J.L, Tyrosine kinase inhibitors in oncology: La Lettre du Pharmacologue..22(8). 51-62. **2008**
- [52] Leguay T, Mahon FX. Leucémie myéloïde chronique. Hématologie ;13 :187-205. **2005** ;
- [53] Chomel JC, Sore N, Mayeur-Roussel C. Les syndromes myélo-prolifératifs.Immunanalyse et biologie spécialisée; 24 : 69-85. **2009**
- [54] BENNINI S. Les inhibiteurs de la Tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique .Thèse du Doctorat en médecine et de pharmacie:Université mohammed V – Rabat. Maroc.86p. **2016**
- [55] Merlin .J.L, Tyrosine kinase inhibitors in oncology: La Lettre du Pharmacologue..22(8). 51-62. **2008**
- [56] HERLET S. Les inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique chez l'adulte : Du GLIVEC® aux traitements de deuxième génération Conséquence de la sortie de la réserve hospitalière pour le pharmacien d'officine. Thèse du Doctorat en pharmacie : Université Henri Poincaré-Nancy1. 122p. **2010**.
- [57] Bardin C, Tafzi N, Declèves X, Huet E, Chast F. Pharmacocinétique des inhibiteurs de tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique. Rev Francoph Lab 395 : 31-35. **2007**
- [58] SPRYCEL®, version du 16 juillet **2009**.
- [59] TASIGNA®, version du 15 mai **2008**.
- [60] Remya, C., K. Dileep, et al. "Design of potent inhibitors of acetylcholinesterase using morin as the starting compound."Frontiers in Life Science6(3-4): 107-117. (**2012**).
- [61] Brooijmans, N. and I. D. Kuntz "Molecular recognition and docking algorithms. "Annual review of biophysics and biomolecular structure 32(1): 335- 373. (**2003**).
- [62] Lucido, M. J.; Orlando, B. J.; Vecchio, A. J.; Malkowski, M. G. J. Biochemistry 2016, 55, 1226-1238 **2016**,
- [63] kenza EHS. Contribution à l'étude de l'inhibition d'enzyme par des Tripodes pyrazoliques par modélisation moléculaire. **2016**.
- [64] Chevrollier N. Développement et application d'une approche de docking par fragments pour modéliser les interactions entre protéines et ARN simple-brin. Phdthesis, Université Paris-Saclay [En ligne]; [Consulté le 1 mars **2021**]. Disponible **2019**.
- [65] Chevrollier N. Développement et application d'une approche de docking par fragments pour modéliser les interactions entre protéines et ARN simple-brin. Phdthesis, Université Paris-Saclay [En ligne]; 2019. [Consulté le 1 mars 2021]. **2019**.

- [66] ZEMOURI Rania DA. Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de l'ADAMTS-5 pour le traitement de l'arthrose.. **2019**.
- [67] Lam, P.C.-H., Abagyan, R., and Totrov, M. Ligand-biased ensemble receptor docking (LigBEnD): a hybrid ligand/receptor structure-based approach. *J Comput Aided Mol Des* 32, 187-198. **(2018)**.
- [68] Paine MF, Hart HL, Ludington SS, Haining RL, Rettie AE, Zeldin DC. The human intestinal cytochrome P450 "pie". *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 34 -p 6. **(2006)**
- [69] Trouillas P. Chapitre 4 - Modélisation Moléculaire et Biologie. Thèse de doctorat en biophysique. Université de Lille. France. p 17. **2009**.
- [70] Kellenberger E., Rodrigo J., Muller P., Rognan D. Comparative Evaluation of Eight Docking Tools for Docking and Virtual Screening Accuracy. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics.*, 57, 225-242. **2004**
- [72]. Morris, A.L. MacArthur, M.W. Hutchinson, E.G. Thornton, J.M. «< Stereochemical quality of protein structure coordinates >>. *Proteins* 12: 345-364. **1992**,
- [73] Hammad, S. Conception par bio-informatique et modélisation moléculaire de nouvelles molécules bioactives dans le domaine du cancer. Thèse de doctorat Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou (UMMTO), **2020**.
- [74] Fan, J., Fu, A., and Zhang, L. (Progress in molecular docking. *Quant Biol* 7, 83-89. <https://doi.org/10.1007/s40484-019-0172-y>. **2019**
- [75] Makhoulfi, k.; Lazreg, L., Conception in silico de nouveaux composés anticancéreux. Thèse de master Université Mohamed Khider de Biskra, **2019**.
- [76] Veber DF, le RS de Johnson, le HY de Cheng, le BR de Smith, le Ward KW, le Kopple KD "Propriétés moléculaires qui influencent la biodisponibilité orale des candidats-médicaments". *J. Med. Chem* . 45 (12): 2615- 23. CiteSeerX 10.1.1.606.5270 . doi : 10.1021 / jm020017n . PMID 1203637 (juin 2002).
- [77] Geary CG. The story of chronic myeloid leukemia. *Br J Haematol*; 110: 2-11 **2000**
- [78] De Klein A, Van Kessel AG, Grosveld G et al. A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukemia. *Nature* 300: 765-7 **1982**
- [79] Pousset, J.-L. *Plantes médicinales africaines*, Ellipses Paris. **(1989)**.
- [80] Duhovny, D., R. Nussinov, et al. Efficient unbound docking of rigid molecules. *International workshop on algorithms in bioinformatics*, Springer **(2002)**.
- [81] Gunsteren .V, Wilfred. F, and Herman JC Berendsen, *Computer simulation of molecular dynamics: methodology application and perspectives in Chemie International*, Edition in English.p992-1023, **1990**.

## *Références*

[82] Molecular Operating Environment (MOE),.10 ; Chemical Computing Group Inc., 1010 Sherbooke St. West, Suite #910, Montreal, QC, Canada, H3A 2R7, **2015**.

[88] A A alrasheid, M Y babiker .,T A awad Evaluation of certain medicinal plants compounds as new potential inhibitors of novel corona virus (COVID-19) using molecular docking analysis p2- 3 (2021)

[89] Bioinformatics center, Sri Venkateswara College, University of Delh In silico studies reveal potential antiviral activity of phytochemicals from medicinal plants for the treatment of COVID-19 infection P **20 -29 2020**

[90] · S. Hemalatha1 Molecular Docking of Phytochemicals Targeting GFRs as Therapeutic Sites for Cancer: an In Silico Study P218-228 **2022**

### **Web graphiques**

[1] LMC France << Qu'est-ce que la leucémie myéloïde chronique ?>>  
<https://www.pactonco.fr/qu-estce-que-la-leucemie-myeloide-chronique> (le **14 / 04 / 2023**)

[38] « Leucémie myéloïde chronique - EM consulte <https://www.em-consulte.com/article/35751/leucemie-myeloide-chronique> (le **16 / 04 / 2023**)

[71].<http://www.resb.org/>.( le **20/ 04 / 2023**)

[83] (<https://www.chemcomp.com/Research.htm>) ( **Le 01 / 05 /2023**)

[84] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/docs/about> (**Le 02/ 05 /2023**)

[85] (PDB; <http://www.rcsb.org/pdb/>) (**Le 01 / 05 /2023**)

[86] <http://www.swissadme.ch/> (**Le 03 / 05 /2023**)

[87] [https://tox-new.charite.de/protox\\_II/index.php?site=compound\\_input](https://tox-new.charite.de/protox_II/index.php?site=compound_input) (**Le 02 / 05 /2023**).

