

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université D^r. Tahar Moulay SAIDA

Faculté de Technologie

Département de Génie des procédés



جامعة د الطاهر مولاي سعيدة

كلية التكنولوجيا

قسم : هندسة الطرائق

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

Pour l'obtention du diplôme Master

En Génie des procédés

Option: Génie Pharmaceutique

Présenté par : MEHIDI Hadjer

Conception assistée par ordinateur de nouveaux agents anti-tumoraux

Soutenu le : 20/06/2023

Devant le jury :

Mr. DAOUDI Sofiane

Maître de Conférences A

Université de Saida

Président

**Mr. BENHALIMA
Abdelkader**

Maître de Conférences A

Université de Saida

Examineur

Mme. TOUHAMI Moufida

Maître de Conférences B

Université de Saida

Encadrante

Promotion : 2022-2023

« تصميم بمساعدة الكمبيوتر لعوامل جديدة مضادة للأورام »

الملخص

يتم استخدام العديد من تقنيات in silico في عملية تصميم الدواء وتطويره. إحدى هذه التقنيات هي العلاقة الكمية بين البنية والنشاط (3D QSAR).

يعد مسار إشارات PI3K / AKT / mTOR أحد المسارات التكاثرية الرئيسية. لذا فإن تثبيط مسار الإشارات هذا هو أحد العلاجات المختلفة المتاحة لمكافحة مرض السرطان الناجم عن خلل في هذا المسار. لذلك فإن تطوير مثبطات جديدة أقل سمية وأكثر تحملاً وعملية ونشطة ضد السرطان أمر مرغوب فيه للغاية.

في الواقع ، تم أيضاً إجراء دراسة نوعية العلاقة بين البنية والنشاط (3D QSAR) لسلسلة نشطة بيولوجياً من مشتقات benzofuran تظهر أنشطة تثبيط مسار إشارات PI3K/AKT/mTOR قوية وانتقائية. أجريت دراسة QSAR على 52 جزيء من benzofuran. تم استخدام انحدار المربعات الصغرى (PLS) لتحديد العلاقات بين الواصفات الجزيئية وخاصية النشاط المثبط لمشتقات benzofuran. تم تأكيد التنبؤ بالنماذج التي تم الحصول عليها من خلال طريقة التحقق LOO. ولوحظ وجود علاقة ارتباط قوية بين القيم التجريبية والقيم المتوقعة للنشاط المثبط لهذه المشتقات مما يدل على صحة وجودة نماذج QSAR التي تم الحصول عليها.

كلمات مفتاحية: نشاط مضاد الورم، PI3K /AKT/mTOR ، benzofurane ، 3D QSAR ، LOO و PLS.

« Conception assistée par ordinateur de nouveaux agents anti-tumoraux »

Résumé

Plusieurs techniques in silico sont utilisées dans le processus de la conception et du développement de médicaments. Une de ces techniques est la relation quantitative structure-activité (3D QSAR).

La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR est l'une des principales voies de prolifération. Donc l'inhibition de cette voie de signalisation est l'un des différents traitements disponibles pour lutter contre la maladie du cancer causée par un dérèglement de cette voie.

Par conséquent, le développement de nouveaux inhibiteurs moins toxiques, plus tolérables, pratiques et actifs contre le cancer est hautement souhaitable.

En effet, une étude qualitative de la relation structure- activité (3DQSAR) a été effectuée également pour une série bioactive de dérivés de benzofurane présentant des activités d'inhibition de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR puissantes et sélectives. Une étude 3D QSAR a été effectuée sur 52 molécules de benzofurane. La régression aux moindres carrés (PLS) a été utilisée pour quantifier les relations entre les descripteurs moléculaires et la propriété de l'activité inhibitrice de dérivés de benzofurane. La prédiction des modèles obtenus a été confirmée par la méthode de validation LOO. Une forte corrélation a été observée entre les valeurs expérimentales et les valeurs prédites de l'activité inhibitrice de ces dérivés, ce qui indique la validité et la qualité des modèles QSARs obtenus.

Mots clés : Activité anti-tumorale, PI3K/AKT/mTOR, benzofurane, 3D QSAR, LOO et PLS.

« Computer-aided design of novel antitumor agents»

Abstract

Several in-silico techniques are utilized in the process of drug design and development. One such technique is quantitative structure-activity relationship (3D QSAR).

The PI3K/AKT/mTOR signaling pathway is one of the main proliferative pathways. So inhibiting this signaling pathway is one of the various treatments available to fight cancer disease caused by a dysregulation of this pathway. Therefore, the development of new inhibitors that are less toxic, more tolerable, practical and active against cancer is highly desirable.

Indeed, a qualitative structure-activity relationship (3D QSAR) study was also performed for a bioactive series of benzofuran derivatives exhibiting potent and selective PI3K/AKT/mTOR signaling pathway inhibition activities. A 3D QSAR study was carried out on 52 molecules of benzofuran. Least squares regression (PLS) was used to quantify the relationships between molecular descriptors and the property of inhibitory activity of benzofuran derivatives. The prediction of the models obtained was confirmed by the LOO validation method. A strong correlation was observed between the experimental values and the predicted values of the inhibitory activity of these derivatives, which indicates the validity and quality of the QSARs models obtained.

Keywords: Anti-tumor activity, PI3K/AKT/mTOR, benzofuran, 3D QSAR, LOO and PLS.

Remerciements

Mon premier remerciement à " ALLAH " le tout puissant de m'avoir offert la force pour accomplir ce travail "Dieu merci".

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude et mes sincères remerciements à mon encadrante Dr. TOUHAMI Moufida Maître de conférences B à l'université de Saida, de m'avoir fourni des orientations précieuses tout au long de la recherche. Vos conseils éclairés, votre expertise et votre disponibilité ont grandement contribué à la qualité de mon travail. Je suis reconnaissante d'avoir pu bénéficier de votre encadrement et de votre expertise tout au long de ce projet.

J'adresse ma plus grande et respectueuse reconnaissance à Monsieur DAOUDI Sofiane Maître de conférences A à l'université de Saida, pour avoir accepté de présider le jury et pour le temps consacré à l'examen de ce mémoire.

Je tiens également à remercier, Monsieur BENHALIMA Abdelkader Maître de conférences A à l'université de Saida, pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail et d'avoir participer au jury.

Enfin, j'adresse mes remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

Je dédie ce mémoire

A mes très chers parents

Qui sont à l'origine de tous ce que je suis aujourd'hui,

Et qui ont sacrifié leurs vie pour moi en témoignage de

Tous ceux que je leurs dois,

A mon frère Sid Ahmed Diyaa Edinne

Aux personnes qui ont toujours à mes côtés Zoheir, Soumia et Ismahene

A mes copines Latifa et Radia

A toute la famille MEHIDI et BOURAS

A toute mes amis et toute personne que j'ai aimé

Table des Matières

Table des Matières

Liste des figures	8
Liste des tableaux	9
Abréviations	10
Introduction générale	12

Chapitre. I : Les Benzofuranes et l'activité anti-tumorale

I. Introduction	15
II. La prolifération cellulaire	15
II.1. L'interphase	16
II.1.1. Phase G1	16
II.1.2. Phase S	16
II.1.3. Phase G2	16
II.2. La mitose	16
II.2.1. La prophase	16
II.2.2. La prométaphase	16
II.2.3. La métaphase	17
II.2.4. L'anaphase A	17
II.2.5. L'anaphase B	17
II.2.6. La télophase	17
II.2.7. La cytodierèse	17
III. Stades précancéreux et cancéreux	18
III.1. Stades précancéreux	18
III.2. Stades cancéreux	19
IV. Les voies de signalisation	20
IV.1. Implication de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR	21
V. Le Benzofurane	24
V.1. Activités biologiques des dérivés du benzofurane	25
VI. Conclusion	29
Références	30

Chapitre. II : Méthodologie QSAR

I. Introduction	34
II. Les relations quantitatives structures activités	35
II.1. Définition	35
III. Méthodologie QSAR	37
III.1. Descripteurs moléculaires	37
III.1.1. Définition	37
III.1.2. Types de descripteurs	37
III.2. La 3D QSAR	38
III.3. Méthodes statistiques	38

Table des Matières

III.3.1. Régression linéaire	38
III.3.2. Régression aux moindres carrés partiels (PLS)	39
III.3.3. Réseaux neurones artificiels (RNA)	39
III.3.4. Les machines à vecteurs de support	40
III.4. Validation du modèle	40
III.4.1. Validation interne	41
III.4.1.1. La procédure leave-One-out (LOO)	41
III.4.1.2. La procédure leave-Many-out (LMO)	41
III.4.2. Validation externe	41
III.5. Domaine d'applicabilité	42
IV. Conclusion	43
Références	44

Chapitre. III : Etude 3D QSAR d'une série de benzofuranes

I. Introduction	46
II. Méthodologie	47
II.1. Bases de données	47
II.2. L'alignement des molécules	53
II.3. Construction du modèle	54
II.4. Analyse des moindres carrés partiels (PLS)	54
III. Résultats et discussion	54
IV. Conclusion	58
Références	60
Conclusion générale	61

Liste des figures

Liste des figures

Chapitre. I

Figure. 1 : Représentation du cycle cellulaire.	17
Figure. 2 : Représentation de stades précancéreux.	19
Figure. 3 : Représentation de stades cancéreux.	20
Figure. 4 : Structure de la mTOR [PDB : 4JT6].	21
Figure. 5 : Représentation moléculaire des trois rapalogues de la rapamycine.	23
Figure. 6 : Structure chimique du benzofurane.	24
Figure. 7 : Structure chimique du composé étudié.	25

Chapitre. II

Figure. 1 : Les principales aires thérapeutiques en 2021 (en % du marché mondial).	34
Figure. 2 : Les étapes de base de la construction du modèle QSAR.	36
Figure. 3 : Représentation d'un réseau de neurones.	40

Chapitre. III

Figure. 1 : Les voies aérodigestives supérieures (VADS).	46
Figure. 2 : Structure générale de benzofurane étudié.	48
Figure. 3 : L'ensemble de molécules alignées à l'aide de : (A) alignement de ligand flexible (B) alignement d'échafaudage commun (rigide).	53
Figure. 4 : Représentation graphique de corrélation entre les activités expérimentales et prédite des molécules étudiées.	55
Figure. 5 : Les distributions gaussiennes : (A) stérique, (B) électrostatique, (C) hydrophobique, (D) accepteur de liaison H et (E) donneur de liaison H.	56

Liste des tableaux

Liste des tableaux

Chapitre. I

Tableau. 1 : Cytotoxicité des dérivés du Benzofurane contre les cellules cancéreuses humaines SQ20B (IC ₅₀ μM).	26
--	----

Chapitre. III

Tableau. 1 : Les structures chimiques ainsi que les données d'activité observées des composés.	48
Tableau. 2 : Les activités observées, les valeurs calculées pour la 3D-QSAR.	57

Abréviations

Abréviations

2D : Deux dimensions

3D : Trois dimensions.

ADN : L'acide Désoxyribo Nucléique

ARN : Acide Ribo Nucléique

ACH : L'acétylcholine

AKT : Protéine Kinase B

ATP : Adénosine triphosphate

CI₅₀ : Concentration inhibitrice médiane.

CoMFA: Analyse Comparative de Champs Moléculaires

CoMSIA: Analyse Comparative d'indice de Similarité Moléculaire

CETEC : Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou

DA : Domaine d'applicabilité

FDA : Food and Drug Administration

GABA: L'acide gamma-aminobutyrique

HBA : Accepteur de liaison hydrogène

HBD : Donneur de liaison hydrogène

HPV : Papillomavirus humain

LMO : Leave- many-out

LOO : Leave-one-out

mTOR : Mammalian Target Of Rapamycin

mTOR1 : mammalian target of rapamycin complex 1

mTOR2 : mammalian target of rapamycin complex 2

OMS : Organisation mondiale de santé

pIC₅₀ : 6-Log (IC₅₀)

PLS : Moindres carrés partiels

PI3K : Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-Kinase

QSAR : Relation Quantitative de Structure-Activité

QSPR : Relation Quantitative de Structure-Propriété

Abréviations

Q^2 : Coefficient de corrélation croisée

R^2 : Coefficient de corrélation

RLS : La régression linéaire simple

RLM : Régression linéaire multiple

RNA : Réseaux de neurones artificiels

SAR : Relation structure activité

SEE : Erreur standard d'estimation

SRM : Minimisation de risque structurel

SVM : Machine à vecteurs de supports

VADS : voies aérodigestives supérieures

μM : micro molaire

Introduction générale

Introduction Générale

Le médicament est devenu un objet de marché dans une économie mondialisée. Le manque d'accès aux traitements s'analyse comme le résultat d'une exclusion des pays en développement du marché pharmaceutique, causée tant par leur situation socio-économique que par la structure du marché et les règles de l'OMC relative à la propriété intellectuelle. Un renouveau du droit au développement "humain" définit l'accès aux médicaments comme un composant du droit fondamental à la santé [1].

Pour qu'une molécule devienne un médicament, il faut de nombreuses étapes du développement d'abord précliniques, puis chez l'homme : essais de phase I pour rechercher la dose toxique, de phase II pour rechercher une activité pharmacologique chez le volontaire sain puis chez le malade, et enfin de phase III pour s'assurer de l'efficacité thérapeutique. Le médicament peut alors demander son Autorisation de Mise sur le Marché, qui dépendra de sa qualité pharmaceutique et de l'existence d'un rapport bénéfice/risque favorable. Mais la connaissance complète de l'intérêt d'un nouveau médicament ne sera réellement perçue qu'après plusieurs années d'utilisation [2]. Les dépenses pour la recherche et développement étaient estimées entre 500 et 600 millions de Dollars US dans les années quatre-vingt pour dépasser 2.56 milliards de dollars US de nos jours, dont deux-tiers du coût sont dépensées pour la découverte des précurseurs potentielles qui ne surpassent malheureusement pas l'étape des tests précliniques [3-4].

Aujourd'hui, après plusieurs années de développement et d'amélioration, l'ordinateur est devenu un outil indispensable dans les différents modes de vie. Sa technologie de pointe et ses utilisations répandues ont accéléré considérablement son développement. De ce fait, plusieurs nouvelles disciplines sont apparues dans presque tous les domaines scientifiques [5-6].

Le développement important des moyens informatiques au cours de ces dernières années a permis à la chimie de s'enrichir d'outils informatiques spécialement dédiés à la représentation des molécules ainsi un nouvel outil est apparu permettant à tout chimiste de mieux appréhender les problèmes liés au domaine moléculaire : la modélisation moléculaire [7-8].

La modélisation offre également de nombreuses opportunités en biologie expérimentale. Ainsi, la modélisation moléculaire, permet d'obtenir par exemple la structure de l'état de transition d'une réaction chimique donnée, ce qui est difficile, voire impossible, pour la chimie expérimentale. Le nombre d'études théoriques utilisant ces techniques, pour guider ou expliciter des observations expérimentales [9].

Introduction générale

L'objectif de ce travail, réalisé au cours de ce mémoire, a consisté l'application d'une méthode de la modélisation moléculaire pour prédire l'activité biologique anti-tumorale des molécules Benzofurane reliant les activités expérimentales aux structures moléculaires et la proposition de nouvelles molécules avec une activité anti-tumorale.

Ce travail est divisé en trois chapitres : après une introduction générale le premier chapitre est composé en deux parties : dans la première partie, nous allons présenter des généralités sur le cancer et le cycle cellulaire. Dans la deuxième partie, nous allons s'étaler, sur la voie de signalisation PI3K/mTOR et l'activité biologique des dérivés de Benzofurane.

Dans le deuxième chapitre, nous allons décrire le formalisme de la méthodologie choisie. Nous présenterons la méthodologie de l'étude 3D QSAR, la description de la méthode statistique utilisée et les méthodes de calcul.

Le troisième chapitre englobe les résultats des calculs effectués dans notre étude, il présente des relations structure-activité des drivés des Benzofuranes. Ainsi que, le développement des modèles statistiques de l'activité biologique : l'activité anti-tumorale et une conception de nouvelles entités thérapeutiques ayant une activité anti-tumorale.

Finalement, une conclusion générale, dans laquelle nous rappelons les principaux résultats obtenus.

Introduction générale

Références

- [1]. Bréger, T. (2011). L'accès aux médicaments des pays en développement: enjeu d'une rénovation des politiques de développement. L'accès aux médicaments des pays en développement, 1-752.
- [2]. Mouly, S., Delcey, V., Diemer, M., & Bergmann, J. F. (2008). Évaluation de l'efficacité d'un médicament: de la découverte à la mise sur le marché. Journal français d'ophtalmologie, 31(1), 75-79.
- [3]. Gagnon, M. A. (2015). Pourquoi les médicaments sont-ils si chers? La dérive d'un modèle d'affaires'. Revue Prescrire, (35), 457-461.
- [4]. E. A. Rekka ; P. N. Kourounakis "Chemistry and Molecular Aspects of Drug Design and Action" Ed. Taylor & Francis Group, LLC. EtatsUnies, 2008.
- [5]. F. Deanda "Development and Application of Software Tools for Computer-Assisted Drug Design" Thèse de doctorat; Août 1999. Université de Texas. Etats Unies.
- [6]. K. Gubernator; H.J. Bohm "Structure-Based Ligand Design" Ed. Wiley-vch Verlag. Allemagne, 1998.
- [7]. E .Derty , j.Mol. Structur .(theochem),1999,459,273.
- [8]. S.Belaidi ,M.Omari ,T.Lanez et A.Dibi ,J.Soc .Alger.Chim,2004,14,27.
- [9]. S .Archer, E. Weir, M. Wilkins, Am. J. Physiol. Heart .Circ. Physiol, 294, 570 ,2007.

Chapitre. I : Les Benzofuranes et l'activité anti-tumorale

I. Introduction

Le terme « **cancer** » comprend un grand groupe de maladies caractérisées par une multiplication et une propagation incontrôlées de cellules anormales.

Un cancer dû à des agents appelés **carcinogènes** peut être **externes** (mode de vie, mauvaise alimentation, facteurs environnementaux, le manque d'exercice physique, le tabagisme et la consommation d'alcool), ou **internes** (mutations héréditaires, hormones, dérèglement du système immunitaire, etc.). Ces facteurs de risques peuvent agir ensemble ou successivement et favoriser le développement du cancer. Généralement, plusieurs décennies séparent l'exposition à des facteurs externes et le déclenchement de la maladie.

Lorsque plusieurs traitements n'éliminent pas les cellules cancéreuses ou ne les soignent pas (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie ou traitement ciblé), l'évolution de la maladie conduit plus ou moins rapidement au décès de la personne touchée. À l'origine de près de 10 millions de décès en 2020 [1], ce qui résulte qu'il est l'une des principales causes de mortalité dans le monde.

Cependant, **une tumeur** est un ensemble de cellules qui peuvent être cancéreuses ou non. On parle de tumeurs malignes (cancéreuses) ou bénignes (non cancéreuses).

Les tumeurs bénignes sont généralement localisées, se propagent rarement à d'autres parties du corps et nécessitent souvent une intervention chirurgicale pour être traitées. Mais contrairement aux tumeurs malignes qui se propagent à d'autres parties du corps et réapparaissent après leur retrait, à moins qu'elles ne soient pas traitées par chimiothérapie ou radiothérapie.

Au cours de leurs multiplications successives, certaines cellules cancéreuses peuvent acquérir la capacité d'échapper de leur tissu d'origine. Via les vaisseaux sanguins ou lymphatiques, elles peuvent alors coloniser d'autres organes et y provoquer des cancers secondaires, appelés **métastases**.

Tout ça est causé par un dérèglement du cycle cellulaire qui est l'ensemble des étapes qui constituent et délimitent la vie d'une cellule.

II. La prolifération cellulaire

La prolifération cellulaire est une des activités biologiques fondamentales et indispensables au développement, l'homéostasie et la régénération tissulaire. La séquence d'étapes se succédant au cours de la prolifération cellulaire est appelée cycle cellulaire [2].

Ce dernier est l'ensemble de changements qu'une cellule subit depuis sa formation après la division d'une cellule mère jusqu'à ce que la cellule mère termine sa division en deux cellules filles, présentant des caractéristiques morphologiques et physiologiques similaires à la cellule mère.

La division cellulaire se déroule suivant une chronologie bien définie et sa durée est variable selon le type cellulaire, en moyenne 24 heures [3].

Chapitre. I : Les Benzofuranes et l'activité anti-tumorale

Le cycle cellulaire se décompose en deux phases majeures, l'**interphase** (environ 20 heures) et la **mitose** (environ 1 heure).

II.1.L'interphase

C'est la période la plus longue du cycle, elle correspond à la période comprise entre la fin de la division et le début de cette dernière. Sa durée dépend de la nature et les conditions physiologiques de la cellule car cette dernière n'est pas un système fermé, elle a une relation avec l'environnement qui l'entoure: elle peut libérer des ions et des molécules dans le milieu extracellulaire et recevoir des signaux chimiques qui régulent son fonctionnement.

L'interphase se divise en trois phases consécutives : la phase G1, la phase S et la phase G2.

II.1.1.Phase G1

Cette phase est une phase de présynthèse au cours de laquelle :

- ✓ La cellule se prépare à se dupliquer (synthèse d'enzymes) et accumule des réserves pour la division cellulaire.
- ✓ La synthèse des molécules d'ARN et des protéines nécessaires à la croissance cellulaire.

II.1.2.Phase S

C'est la phase de synthèse spécifiée par :

- ✓ La cellule réplique son ADN (bleu sur la figure.1) afin que chaque cellule fille reçoive la même information génétique que la cellule mère.
- ✓ La duplication du centrosome (rond rouge sur la figure.1).

II.1.3. PhaseG2

C'est une phase de croissance durant laquelle la cellule se prépare à la mitose [4].

II.2. La mitose

La mitose passe par plusieurs étapes caractéristiques qui sont la prophase, la prométaphase, la métaphase, l'anaphase, la télophase et la cytotélorèse. Elle dure de 1 à 3 heures.

II.2.1.La prophase

Les deux centrosomes se séparent, mûrissent et forment des microtubules très dynamiques (vert sur la figure.1) qui formeront les futurs pôles du fuseau mitotique. Dans le même temps, l'enveloppe nucléaire se rompt et les chromosomes se condensent en une structure compacte.

II.2.2.La prométaphase

Les microtubules qui sont des filaments ou des cylindres creux constitués de protéines de type tubuline qui se fixe aux kinétochores (orange sur la figure.1) qui sont un complexe protéique associé aux centromères des chromosomes.

Chapitre. I : Les Benzofuranes et l'activité anti-tumorale

II.2.3.La métaphase

Les chromosomes se rassemblent au centre de la cellule et forment la plaque équatoriale.

II.2.4.L'anaphase A

Elle est marquée par le clivage des cohésines centromériques, libérant les chromatides sœurs qui ségrégent alors chacune vers un pôle de la cellule [5].

II.2.5.L'anaphase B

Elle favorise les Chromatides à se sépare par l'éloignement des pôles eux-mêmes. Simultanément se met en place à l'équateur un anneau contractile d'actine (rose sur la figure.1).

II.2.6.La télophase

Au cours de cette phase, l'anneau s'assemble dans le cortex, à mi-distance entre les deux pôles et resserre la zone équatoriale [6].

II.2.7.La cytotédièrese

Les chromosomes se décondensent et l'enveloppe nucléaire se reformer, correspondant à la séparation physique complète des deux cellules filles qui ne seront plus reliées que par un pont de microtubules (le pont intermédiaire) qui disparaît ensuite. Chacune de ces cellules filles commence à son tour engager un nouveau cycle et se diviser.

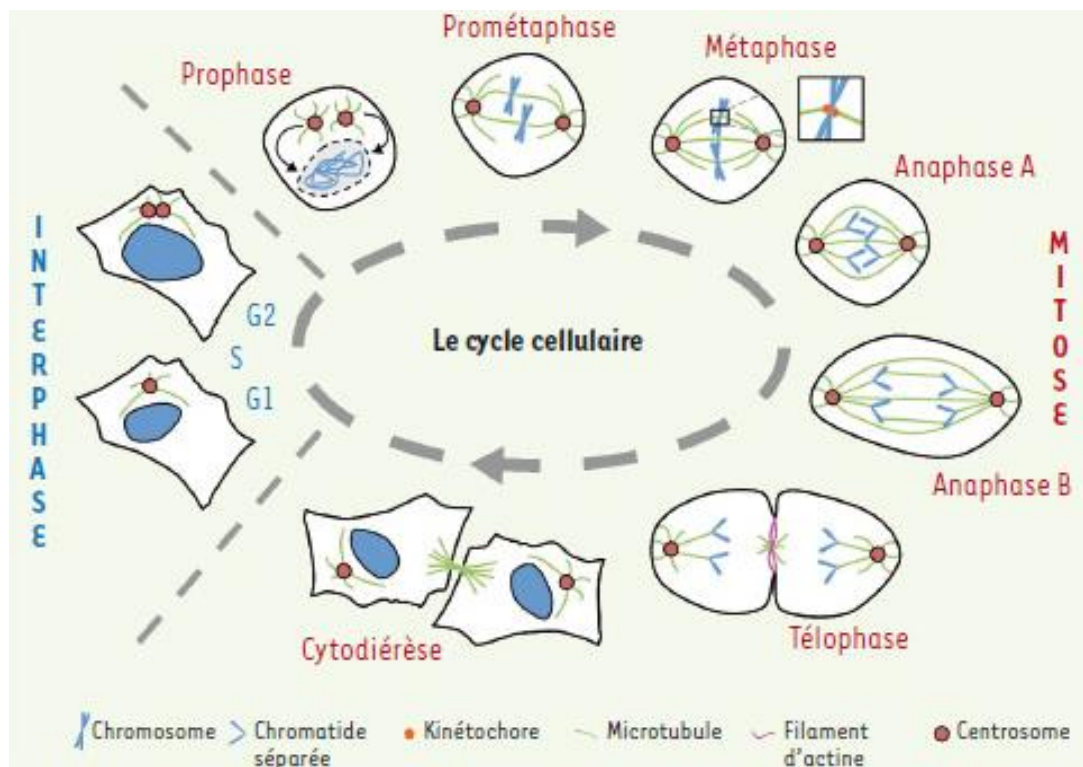


Figure.1 : Représentation du cycle cellulaire [7]

Chapitre. I : Les Benzofuranes et l'activité anti-tumorale

III. Stades précancéreux et cancéreux

Les tumeurs peuvent être bénignes ou malignes, selon les stades précancéreux ou cancéreux. Au cours de l'oncogenèse (mutations de gènes), on distingue généralement trois stades précancéreux correspondant aux tumeurs bénignes et deux stades cancéreux qui concernent les tumeurs malignes.

III.1. Stades précancéreux

L'oncogenèse commence lorsqu'une cellule normale subit une ou plusieurs mutations causées par des agents carcinogènes (Figure.2) qui sont des agents qui contribuent au développement du cancer [8].

La cellule transformée prolifère (se multiplie) de manière excessive, faisant apparaître un tissu ayant un nombre anormalement élevé de cellules morphologiquement normales. Cet état tissulaire est appelé l'hyperplasie (une augmentation de la masse tissulaire par élévation du nombre de cellules).

Si les cellules transformées continuent de progresser dans l'oncogenèse, la tumeur forme une dysplasie qui désigne donc désormais un ensemble d'altérations morphologiques et identifiables [9].

À ce stade, les cellules ont perdu certaines des caractéristiques propres à la cellule saine dont elles proviennent : leur morphologie est modifiée, elles sont plus indifférenciées ce qui indique une perte partielle ou totale de leur fonction dans l'organisme.

Le dernier stade précancéreux implique les tumeurs appelées adénomes ou carcinomes in situ, qui sont des tumeurs de taille plus importante par rapport aux tumeurs de stades précédents. À ce stade et à titre préventif, Les techniques ablatives permettant la destruction in situ d'un processus tumoral qui cherchent à obtenir la nécrose tissulaire car le risque que ce type de tumeur évolue vers un cancer est beaucoup plus élevé qu'aux stades antérieurs [10].

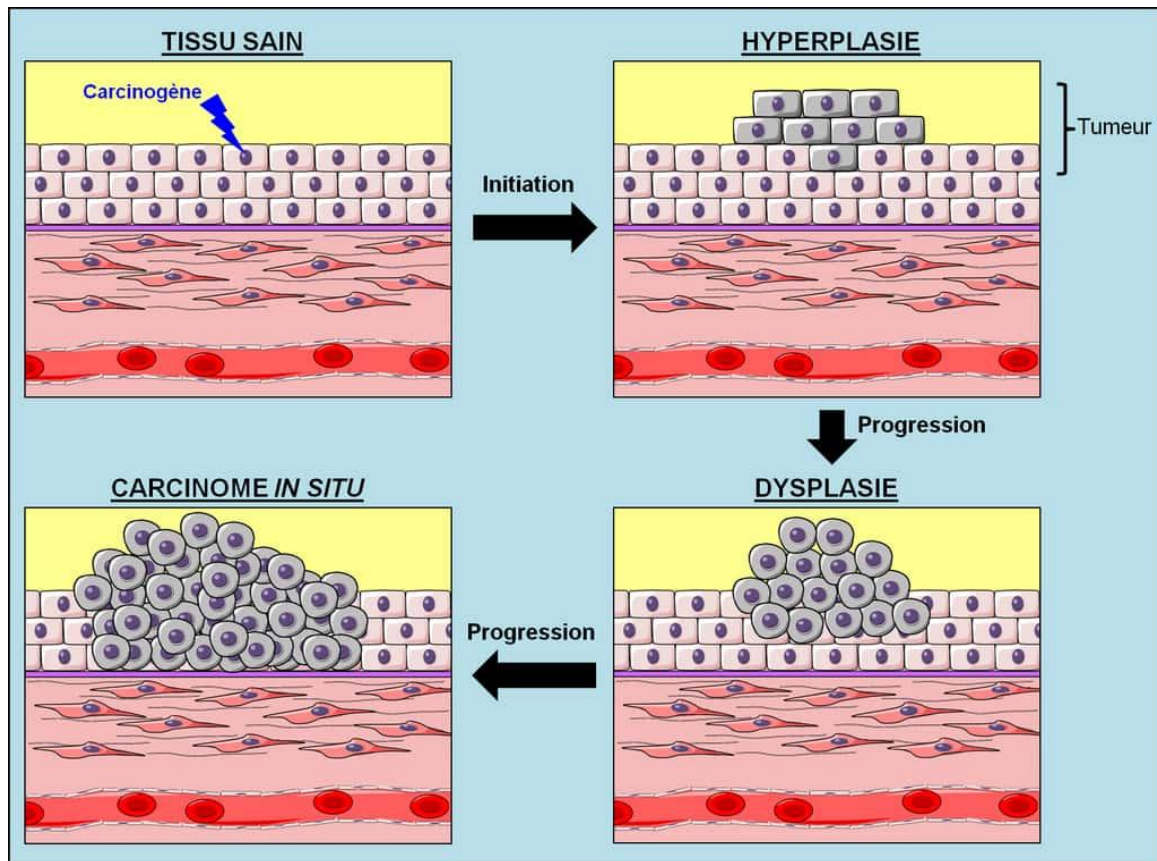


Figure. 2: Représentation de stades précancéreux [11]

III.2. Stades cancéreux

Un carcinome devient invasif lorsque la tumeur traverse la membrane basale (couche protéique entourant les capillaires sanguins). Le carcinome invasif est le premier stade cancéreux : donc la tumeur est maligne (Figure.3). Les cellules cancéreuses envahissent le tissu où elles se trouvent à proximité des vaisseaux sanguins et lymphatiques. Le cancer métastatique est le dernier stade cancéreux.

La tumeur est alors prête à se propager au reste de l'organisme. Des cellules, voire des blocs de cellules, au contact des néo-vaisseaux peuvent se détacher de la tumeur et être transportées dans le réseau sanguin (ou lymphatique). Elles se fixeront alors ailleurs dans l'organisme où elles se multiplieront de nouveau de façon non contrôlée, formant une nouvelle tumeur [12].

Les tumeurs qui se forment dans des organes différents sont différentes de celui dont proviennent des métastases.

Chapitre. I : Les Benzofuranes et l'activité anti-tumorale

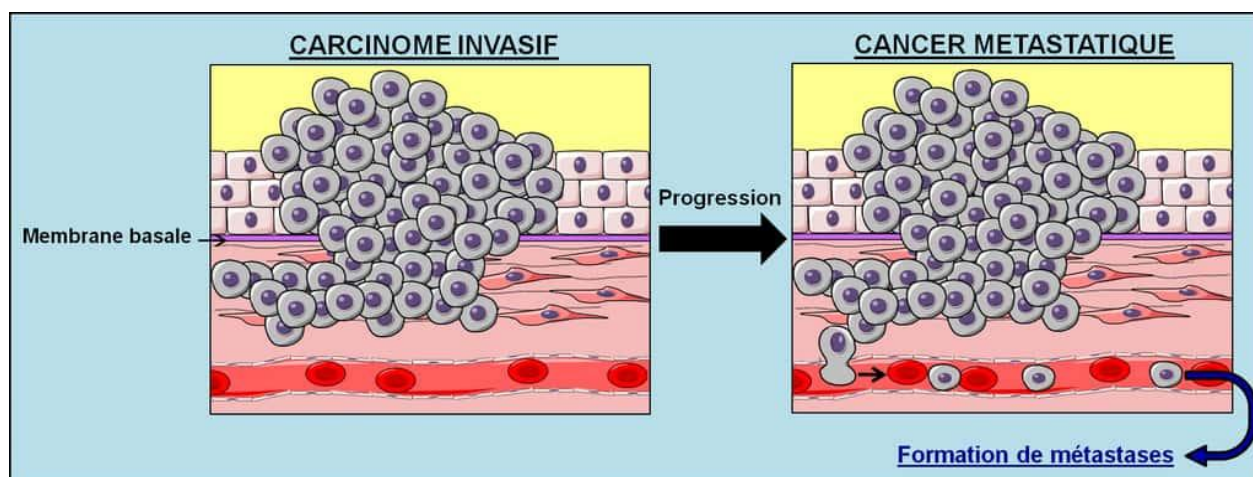


Figure.3 : Représentation de stades cancéreux [13]

IV. Les voies de signalisation

Les voies de transduction du signal permettent à la cellule d'intégrer les modifications de son environnement notamment celles provenant de signaux extracellulaires. Ceux-ci contribuent notamment à l'équilibre entre la survie et la mort cellulaire [14].

Les protéines de surface cellulaires peuvent recevoir des signaux de l'environnement et transmettre des informations dans la cellule par une série d'interactions protéiques et de réactions biochimiques qui forment une voie de signalisation.

Cette dernière est une séquence d'étapes importante dans le contrôle de nombreuses fonctions telles que la division cellulaire, la mort cellulaire, l'activation ou l'inactivation de certains gènes, l'inflammation et l'immunité en général. Elles sont directement liées à la réponse cellulaire.

Lorsque la première molécule dans une voie de signalisation reçoit un signal, elle active une autre molécule. Ce processus est répété jusqu'à ce que la dernière molécule soit activée et que la fonction cellulaire réalisée. Ces signaux sont des signaux physiques, tel que la température, la lumière, ou des signaux chimiques tel que les petites molécules qui se fixent à la surface des cellules.

Les molécules impliquées dans ces échanges sont des ligands (molécule a une affinité avec le récepteur), peuvent être des hormones tel que : (l'insuline, le glucagon, hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes) ou des neurotransmetteurs comme (l'acétylcholine (ACH), l'acide gamma-amino butyrique (GABA), Dopamine et Noradrénaline). Le complexe ligand récepteur assure la signalisation intercellulaire, le transport de l'information, le décodage de ces messages, ou encore par la communication intracellulaire. C'est ainsi que nos cellules nerveuses communiquent avec nos muscles pour faciliter le mouvement ou que le corps déclenche une réponse immunitaire lorsqu'il reconnaît un agent pathogène.

Chapitre. I : Les Benzofuranes et l'activité anti-tumorale

Parmi ces nombreuses voies, la voie de signalisation **PI3K/mTOR** qui répond aux hormones et facteurs de croissance. Ces stimuli sont reconnus par un récepteur membranaire et activent une cascade de phosphorylation de plusieurs protéines intracellulaires dont les trois principales que sont PI3K (Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-Kinase), AKT et mTOR (Mammalian Target Of Rapamycin) afin d'assurer différentes fonctions cellulaires. L'activation ou l'interruption anormale de cette voie de signalisation peut entraîner divers dysfonctionnements cellulaires, y compris le cancer [15].

IV. 1. Implication de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR

La rapamycine est un macrolide aux propriétés antifongiques et antibiotiques isolé à partir du champignon *Streptomyces hygroscopicus*. C'est l'étude des propriétés cellulaires de la rapamycine qui a conduit à la découverte du rôle fondamental d'une protéine kinase dans la prolifération cellulaire, initialement découverte dans la levure et dénommée TOR (target of rapamycin) puis retrouvée chez les mammifères et renommée (mTOR). Cette dernière est un contrôleur central de la croissance et de la prolifération cellulaire en réponse aux facteurs de croissance ou aux nutriments. L'activation de mTOR permet à la cellule d'entrer dans le cycle cellulaire [16].

Chez les mammifères, mTOR existe sous forme de deux complexes macro-protéiques appelés mTOR complexe 1 (mTORC1) et 2 (mTORC2). Ces complexes se distinguent non seulement par leurs composants mais également par leur sensibilité à la rapamycine, par leurs substrats et par leurs fonctions [17].



Figure.4 : Structure de la mTOR [PDB : 4JT6]

Chapitre. I : Les Benzofuranes et l'activité anti-tumorale

La protéine AKT est une sérine-thréonine kinase faisant partie de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR. Cette voie de signalisation représente un carrefour entre différents chemins, chacun d'entre eux régulant une activité précise et nécessaire au bon développement de la cellule. La protéine AKT se trouve ainsi au centre, interconnectant différentes voies qui peuvent communiquer entre elles. Une altération dans la régulation de cette voie de signalisation, telle qu'une mutation d'un des facteurs impliqués dans la transmission du signal, peut entraîner l'apparition de pathologies telles que le diabète ou le cancer [18].

Cette voie régule finement de nombreux processus cellulaires tels que la survie, la prolifération cellulaire, la migration, le métabolisme, l'angiogenèse, la synthèse protéique et des événements liés à la transmission du signal synaptique au niveau du système nerveux [19].

À l'heure actuelle, les applications thérapeutiques dans le domaine de cancérologie en général sont nombreuses avec un développement en plein essor. Pour cela, la résistance aux inhibiteurs de mTOR apparait et conduit au développement d'inhibiteurs de mTOR de 2^{ème} génération. Une meilleure connaissance des marqueurs biologiques prédictifs et pronostiques permettront de préciser le type de patients pouvant tirer un bénéfice maximal des inhibiteurs de cette voie et lesquels sont les meilleurs à utiliser.

La détection des signaux et des réponses cellulaires aide à élucider le rôle des interactions entre les cellules dans les maladies. La découverte de médicaments bénéficie grandement des tests de signalisation cellulaire, car de nombreux médicaments inhibent les interactions ligand-protéine aberrantes pendant la signalisation.

L'utilisation clinique de la rapamycine (appelée sirolimus) est limitée par sa faible solubilité et stabilité dans l'eau. Les rapalogues, analogues de la rapamycine, possédant des propriétés pharmacocinétiques améliorées sont les inhibiteurs cliniques de première génération qui inhibent l'activité de mTOR dans divers cancers [20]. Par exemple, l'Évérolimus a été approuvé pour le traitement des carcinomes rénaux avancés [21-22]. Il permet également de prolonger la survie des patients atteints de tumeurs neuroendocrines pancréatiques avancées [23].

De plus, l'**Évérolimus** est le premier médicament approuvé pour traiter les tumeurs pulmonaires et gastro-intestinales progressives [24].

Le **Temsirolimus** est un autre rapalogue utilisé pour le traitement du carcinome rénal avancé [25], qui améliore la survie chez les patients atteints de lymphome [26]. Enfin, le **Ridaforolimus** est le plus récent rapalogues; il a été utilisé dans le traitement des sarcomes. En revanche, un essai international en phase III a montré que le ridaforolimus ne retarde que faiblement la progression tumorale chez les patients atteints de sarcome métastatique [27].

Chapitre. I : Les Benzofuranes et l'activité anti-tumorale

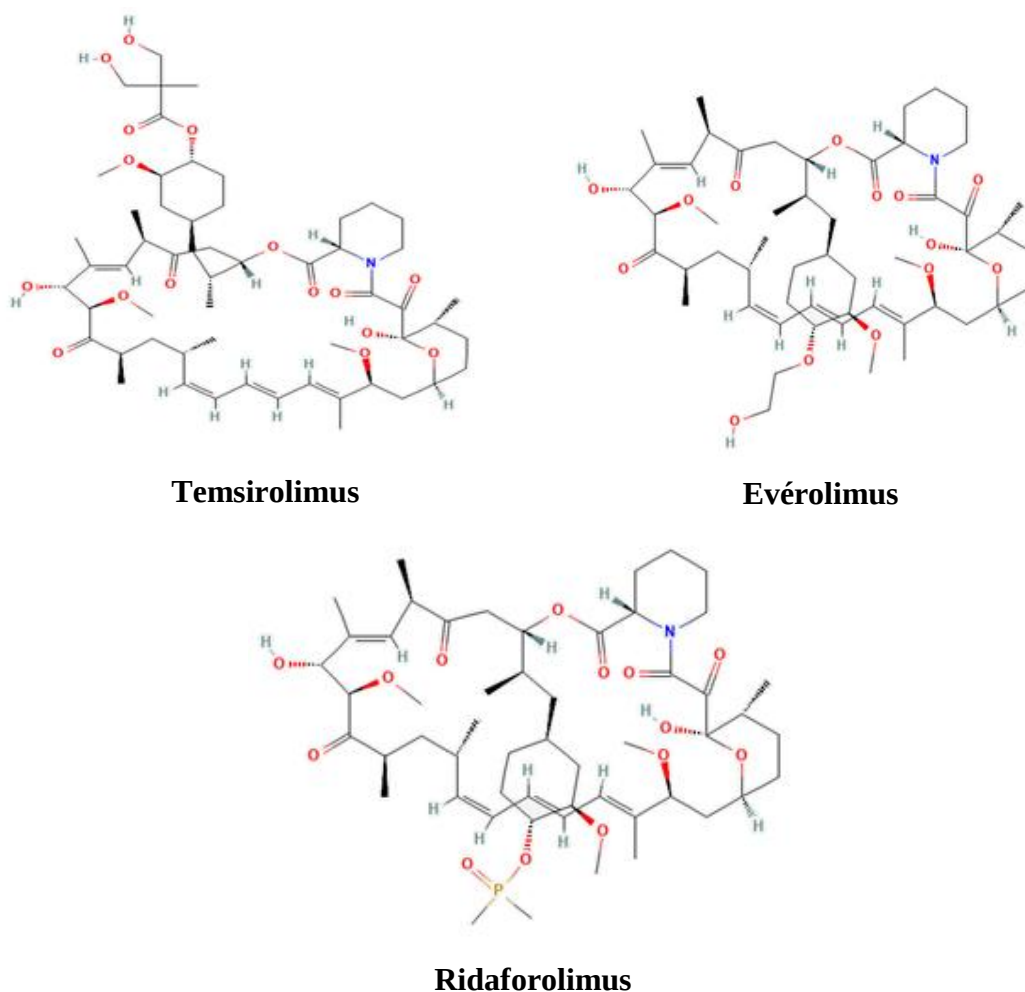


Figure.5 : Représentation moléculaire des trois rapalogues de la rapamycine

Ces paralogues n'inhibent que partiellement mTOR et dans divers cancers, il a été montré qu'ils n'apportent pas d'avantages particuliers et n'améliorent pas la survie des patients [28-29].

Par ailleurs, leur utilisation en association avec les inhibiteurs des récepteurs tyrosine kinase a montré une activité anti tumorale chez les patientes atteintes du cancer du sein résistantes au trastuzumab. En revanche, le problème de cette combinaison se manifeste par une toxicité élevée [30].

Enfin, les inhibiteurs de mTOR de deuxième génération comprennent les molécules qui ciblent directement le site actif de la kinase. Les premiers essais cliniques ont montré que ces inhibiteurs peuvent être tolérés à des doses efficaces. Cependant, un traitement prolongé pourrait induire une résistance et par conséquent la réactivation de la voie mTOR [31-32].

Leurs effets toxiques principaux se manifestant par des réactions cutanées, une diarrhée, une hyperglycémie et une fatigue importante. Aussi, de par leur effet immunosuppresseur, ils augmentent le risque d'infections intercurrentes [33].

Plusieurs composés hétérocycliques se retrouvent dans de nombreux médicaments et ont constitué une base essentielle pour la recherche en chimie médicinale. Cela est principalement

Chapitre. I : Les Benzofuranes et l'activité anti-tumorale

dû à la polyvalence et aux caractéristiques physico-chimiques distinctives des composés hétérocycliques, parmi eux les benzofuranes [34].

Le large spectre d'activité pharmacologique des **Benzofuranes** indique que cette série de composés présente une unité fondamentale avec un intérêt incontestable dans de nombreux hétérocycles bioactifs. Le **Benzofurane** et *ses dérivés* ont attiré les chimistes et les pharmacologues en considération de **leurs activités biologiques** ou de leurs propriétés anticancéreuses, antituberculeuses, antidiabétiques, anti-Alzheimer et anti-inflammatoires.

Le développement exceptionnel des dérivés du **Benzofurane** dans diverses maladies en très peu de temps prouvé leur vaste éventail d'activités biologiques pour la recherche en chimie médicinale. Ils ont un rôle vital en tant qu'inhibiteurs prononcés contre un certain nombre de maladies, de virus, de champignons, de microbes et d'enzymes. [35]

V. Le Benzofurane

C'est un composé hétérocyclique présent naturellement dans les plantes et il peut également être obtenu par des réactions de synthèse. De multiples caractéristiques physicochimiques et des caractéristiques polyvalentes distinguent le benzofurane.

Les dérivés de benzofurane sont des composés essentiels qui détiennent des activités biologiques vitales pour concevoir de nouvelles thérapies avec une efficacité accrue par rapport aux traitements conventionnels [36].

Le benzofurane a montré une efficacité potentielle dans les maladies chroniques telles que l'hypertension, les affections neuro-dégénératives et oxydatives et la dyslipidémie. Dans les infections aiguës, il a révélé des propriétés anti-infectieuses contre les micro-organismes comme les virus, les bactéries et les parasites.

Ces dernières années, la nature complexe et le nombre de cas de cancers acquis ou résistants ont largement augmenté.

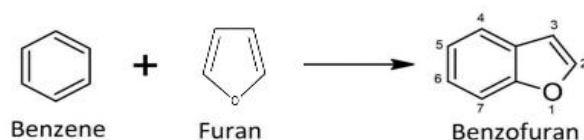


Figure.6 : Structure chimique du benzofurane

Chapitre. I : Les Benzofuranes et l'activité anti-tumorale

V.1. Activités biologiques des dérivés du benzofurane

Il est suggéré que l'introduction de substituants à des positions spécifiées dans le noyau du benzofurane aboutit à de nouveaux dérivés avec des caractéristiques structurales uniques qui peuvent posséder une excellente valeur thérapeutique [37]. Par conséquent, ces dernières années, les dérivés des benzofuranes ont été fréquemment utilisés dans le développement de nouveaux médicaments [38].

Les applications pharmacologiques des dérivés de benzofurane comprenaient des propriétés antituberculeuses, anticonvulsives, antitumorales, antiplaquettaires, antioxydantes, antipaludiques, antidépressives, antimicrobiennes, anti-inflammatoires immuno modulatrices et contre la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. Il existe plus de trente médicaments contenant un échafaudage de benzofurane sur le marché, qui ont été approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) [39].

La recherche en oncologie investit des efforts considérables pour identifier de nouvelles thérapies sûres et efficaces afin de minimiser les effets secondaires critiques causés par les traitements conventionnels. Les systèmes de noyaux hétérocycliques fusionnés sont devenus des échafaudages importants avec de nombreuses propriétés biologiques [40].

Pour synthétiser les dérivés de Benzofurane, Salomé et ses collaborateurs [41-42] ont mis au point une stratégie de synthèse.

Une série de nouveaux dérivés de Benzofurane substituées à la fois aux positions R_1 , NR_2 et R_3 , X et Y ont été synthétisés dans le but d'améliorer l'activité spécifique.

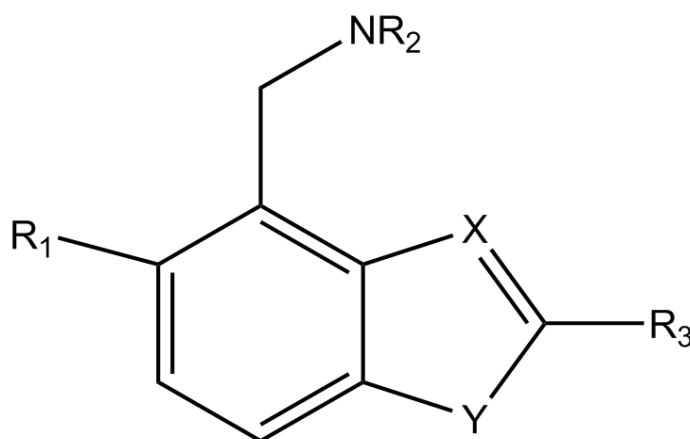
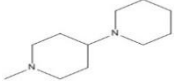
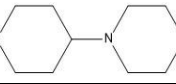
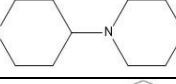
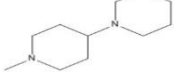
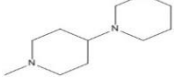
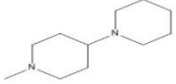
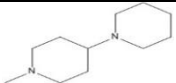
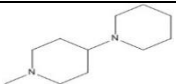
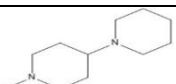
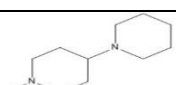
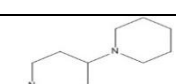
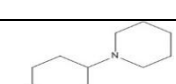
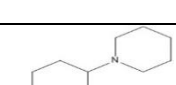


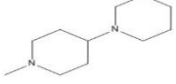
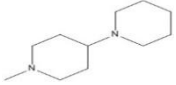
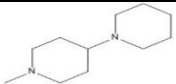
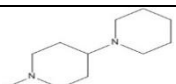
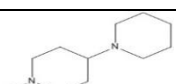
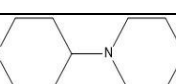
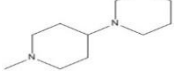
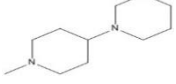
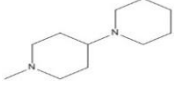
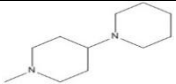
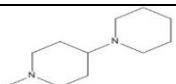
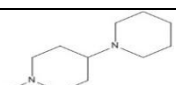
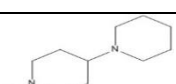
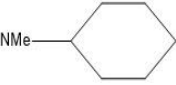
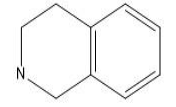
Figure.7:Structure chimique du composé étudié

Chapitre. I : Les Benzofuranes et l'activité anti-tumorale

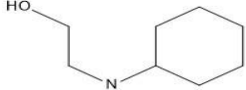
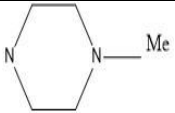
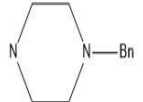
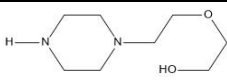
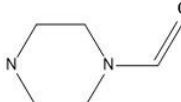
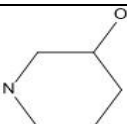
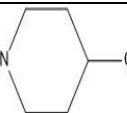
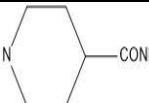
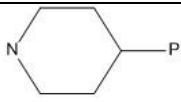
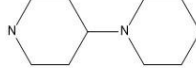
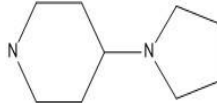
Tableau 1 : Cytotoxicité des dérivés du Benzofurane contre les cellules cancéreuses humaines SQ20B (IC₅₀ μM).

Mol	R ₁	R ₃	X	Y	NR ₂	IC ₅₀ (μM)
1	OH	CH ₂ Ph	CH	O	NMe ₂	33 ± 2.8
2	OH	Ph	CH	O		1.4 ± 0.24
3	OH	Ph	CH	O	NMe ₂	32 ± 1.7
4	OH	COPh	CH	O		17 ± 1.6
5	OH	CH(OH)Ph	CH	O		13 ± 3.4
6	OH	Ph	CMe	O		1.2 ± 0.14
7	NHTF	Ph	CH	O		2.1 ± 0.44
8	H	Ph	CH	O		7.5 ± 2.1
9	OH	2-Cl-Ph	CH	O		2.6 ± 0.49
10	OH	3-Cl-Ph	CH	O		0.92 ± 0.21
11	OH	4-Cl-Ph	CH	O		0.86 ± 0.44
12	OH	3,4-Cl ₂ -Ph	CH	O		2.3 ± 0.47
13	OH	2-OMe-Ph	CH	O		1.3 ± 0.51
14	OH	3-OMe-Ph	CH	O		2 ± 0.33
15	OH	4-OMe-Ph	CH	O		0.85 ± 0.28

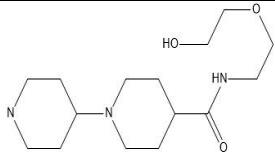
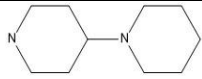
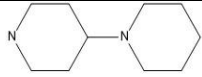
Chapitre. I : Les Benzofuranes et l'activité anti-tumorale

16	OH	2.6-(OMe) ₂ -Ph	CH	O		1.1 ± 0.44
17	OH	2-Furyl	CH	O		4 ± 1.4
18	OH	2-Thiophenyl	CH	O		2.7 ± 0.63
19	OH	1-Naphtyl	CH	O		0.86 ± 0.08
20	OH	4-OMe-Ph	CH	O		0.72 ± 0.48
21	OH	Ph	CH	O		2.8 ± 0.7
22	OH	Ph	C-COOEt	O		1.5 ± 0.22
23	OH	Ph	C-CH ₂ OH	O		3.4 ± 0.38
24	OH	Ph	N	O		6.5 ± 0.56
25	OH	Ph	N	NH		21 ± 5.2
26	OH	Ph	CH	NMe		19 ± 4.5
27	OH	H	CH	NBn		17 ± 4.9
28	OH	H	C-Ph	O		11 ± 3.6
29	OH	4-OMe-Ph	CH	O	NMe	1.2 ± 0.38
30	OH	CH ₂ Ph	CH	O	NEt ₂	12 ± 4.2
31	OH	CH ₂ Ph	CH	O		12 ± 2.2
32	OH	CH ₂ Ph	CH	O		16 ± 0.6

Chapitre. I : Les Benzofuranes et l'activité anti-tumorale

33	OH	CH ₂ Ph	CH	O		12 ± 5
34	OH	CH ₂ Ph	CH	O	NMeOMe	40 ± 7.4
35	OH	CH ₂ Ph	CH	O		30 ± 5.7
36	OH	CH ₂ Ph	CH	O		27 ± 6.2
37	OH	CH ₂ Ph	CH	O	N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	>200
38	OH	CH ₂ Ph	CH	O		6.5 ± 2.3
39	OH	CH ₂ Ph	CH	O		18 ± 4.7
40	OH	CH ₂ Ph	CH	O		36 ± 5.1
41	OH	CH ₂ Ph	CH	O		21 ± 6.7
42	OH	CH ₂ Ph	CH	O		49 ± 6.4
43	OH	CH ₂ Ph	CH	O		11 ± 2.5
44	OH	CH ₂ Ph	CH	O		13 ± 2.9
45	OH	CH ₂ Ph	CH	O		85 ± 11
46	OH	CH ₂ Ph	CH	O		>200
47	OH	CH ₂ Ph	CH	O		3 ± 0.9
48	OH	CH ₂ Ph	CH	O		3 ± 1.1

Chapitre. I : Les Benzofuranes et l'activité anti-tumorale

49	OH	CH ₂ Ph	CH	O		14 ± 0.9
50	OH	2-OBn-Ph	CH	O		0.38±0.22
51	OMe	Ph	CH	O		2.5±1.7
52	OMe	2-OBn-Ph	CH	O	NMe	0.46±0.25

VI. Conclusion

Le cycle cellulaire est le processus par lequel les cellules se multiplient et se divisent en créant de nouvelles cellules. Il se compose de différentes phases distinctes, chacune avec des caractéristiques et des fonctions spécifiques. Une régulation correcte du cycle cellulaire est essentielle pour assurer la croissance et la réparation des tissus, ainsi que pour prévenir la formation de cellules anormales qui pourraient entraîner des maladies.

La compréhension du cycle cellulaire est crucial non seulement pour la recherche en biologique et en médecine, mais aussi pour le développement de thérapies ciblées contre les maladies liées à une régulation défectueuse du cycle cellulaire.

Des mécanismes de régulation complexes tels que les points de contrôle du cycle cellulaire et les protéines cyclines et kinases sont impliqués dans la progression du cycle cellulaire.

La protéine kinase mTOR joue un rôle fondamental dans la prolifération cellulaire qui se trouve dans la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR.

Une modification ou un changement dans la régulation de cette voie de signalisation peut entraîner des pathologies telles que le cancer.

Chapitre. I : Les Benzofuranes et l'activité anti-tumorale

Références

- [1]. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Observatoire mondial du cancer : « Cancer Today ». Lyon : Centre international de recherche sur le cancer, 2020
- [2]. Raab, S. (2021). Connexion des désordres métaboliques à l'émergence tumorale: régulation de l'acide gras synthase (FAS) par O-GlcNAcylation et mTOR au cours de la prolifération cellulaire hépatique (Doctoral dissertation, Université de Lille).
- [3]. Rieder, C. L. (2011). Mitosis in vertebrates: the G2/M and M/A transitions and their associated checkpoints. *Chromosome Research*, 19, 291-306
- [4]. Rambur, A. (2018). Importance de la co-dérégulation des voies RAS/MAPK et PI3K/AKT/mTOR dans la transformation épithéliale prostatique. Approche in vivo à l'aide d'un modèle dans les glandes accessoires de la Drosophile (Doctoral dissertation, Université Clermont Auvergne [2017-2020]).
- [5]. Uhlmann, F., Lottspeich, F., & Nasmyth, K. (1999). Sister-chromatid separation at anaphase onset is promoted by cleavage of the cohesin subunit Scc1. *Nature*, 400(6739), 37-42.
- [6]. [6] Robert, J., & Durrieu, F. (2010). Le cycle cellulaire et sa régulation. *Cycle cellulaire et cytométrie en flux*, 1.
- [7]. Khanfir, F., Bouattour, A., Tborbi, H., Cheker, F., Trigui, K., Mefteh, I., ... & Derbel, E. (2022). Etude Epidémiologique Du Cancer Du Sein Chez Les Femmes Agees Epidemiological Study Of Breast Cancer In Elderly Women. *Journal De L'information Médicale De Sfax*, 25.
- [8]. Loeb LA, Harris CC. Advances in chemical carcinogenesis: a historical review and prospective. *Cancer Res.* 2008;68 (17):6863–72.
- [9]. Geboes K. Dysplasia in the gastrointestinal tract. *Hepatogastroenterology* 1999;46:657-60.
- [10]. Koch, G., Cazzato, R. L., Caudrelier, J., Cathelineau, X., Lang, H., & Gangi, A. (2017). Techniques d'ablation tumorale. *Progrès en urologie*, 27(15), 853-864.
- [11]. <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-cancer-mecanismes-biologiques-1453/page/4/> (Consulté le : 15/02/2023)
- [12]. Natick, A., & Fadel, S. La croissance tumorale en équations. (2017)
- [13]. <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-cancer-mecanismes-biologiques-1453/page/3/> (Consulté le : 15/02/2023)
- [14]. Brotelle, T., & Bay, J. O. (2016). La voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR: description, développement thérapeutique, résistances, marqueurs prédictifs/pronostiques et applications thérapeutiques en cancérologie. *Bulletin du Cancer*, 103(1), 18-29.
- [15]. Zhang, H., Bajraszewski, N., Wu, E., Wang, H., Moseman, A.P., Dabora, S.L., Griffin, J.D., and Kwiatkowski, D.J. (2007). PDGFRs are critical for PI3K/Akt activation and negatively regulated by mTOR. *J. Clin. Invest.* 117, 730–738.
- [16]. Pallet, N., Beaune, P., Legendre, C., & Anglicheau, D. (2006, March). Rapamycin et inhibition de mTOR: des voies de signalisation aux applications cliniques. In *Annales de Biologie Clinique* (Vol. 64, No. 2, pp. 107-115).

Chapitre. I : Les Benzofuranes et l'activité anti-tumorale

- [17]. Mevizou, R. (2021). La fonction suppresseur de tumeur de la protéine adaptatrice SLAP dans le cancer colorectal implique la régulation de la signalisation mTORC2 (Doctoral dissertation, Université Montpellier).
- [18]. Toker, A., & Marmiroli, S. (2014). Signaling specificity in the Akt pathway in biology and disease. *Advances in biological regulation*, 55, 28-38.
- [19]. Hemmings, B. A., & Restuccia, D. F. (2012). Pi3k-pkb/akt pathway. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 4(9), a011189.
- [20]. Meng, L. and Zheng, X.F.S. 2015. Toward rapamycin analog (rapalog)-based precision cancer therapy. *Acta Pharmacologica Sinica*. 36(10), pp.1163–1169.
- [21]. Motzer, R.J., Escudier, B., Oudard, S., Hutson, T.E., Porta, C., Bracarda, S., Grünwald, V., Thompson, J.A., Figlin, R.A., Hollaender, N., Urbanowitz, G., Berg, W.J., Kay, A., Lebwohl, D., Ravaud, A., and RECORD-1 Study Group 2008. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet (London, England)*. 372(9637), pp.449–456.
- [22]. Buti, S., Leonetti, A., Dallatoma, A. and Bersanelli, M. 2016. Everolimus in the management of metastatic renal cell carcinoma: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evidence*. 11, pp.23–36.
- [23]. Yao, J. C., Shah, M. H., Ito, T., Bohas, C. L., Wolin, E. M., Van Cutsem, E., ...& Öberg, K. (2011). Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *New England Journal of Medicine*, 364(6), 514-523.
- [24]. Yao, J. C., Fazio, N., Singh, S., Buzzoni, R., Carnaghi, C., Wolin, E., ...& Pavel, M. E. (2016). RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*, 387(10022), 968-977.
- [25]. Hudes, G., Carducci, M., Tomczak, P., Dutcher, J., Figlin, R., Kapoor, A., ...& Motzer, R. J. (2007). Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 356(22), 2271-2281.
- [26]. Hess, G., Herbrecht, R., Romaguera, J., Verhoef, G., Crump, M., Gisselbrecht, C., ...& Coiffier, B. (2009). Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 27(23), 3822-3829.
- [27]. Demetri, G. D., Chawla, S. P., Ray-Coquard, I., Le Cesne, A., Staddon, A. P., Milhem, M. M., ... & Blay, J. Y. (2013). Results of an international randomized phase III trial of the mammalian target of rapamycin inhibitor ridaforolimus versus placebo to control metastatic sarcomas in patients after benefit from prior chemotherapy. *Journal of clinical oncology*, 31(19), 2485-2492.
- [28]. Zhu, A.X., Kudo, M., Assenat, E., Cattani, S., Kang, Y.-K., Lim, H.Y., Poon, R.T.P., Blanc, J.-F., Vogel, A., Chen, C.-L., Dorval, E., Peck-Radosavljevic, M., Santoro, A., Daniele, B., Furuse, J., Jappe, A., Perraud, K., Anak, O., Sellami, D.B. and Chen, L.-T. 2014. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA*. 312(1), pp.57–67.

Chapitre. I : Les Benzofuranes et l'activité anti-tumorale

- [29]. Ohtsu, A., Ajani, J.A., Bai, Y.-X., Bang, Y.-J., Chung, H.-C., Pan, H.-M., Sahmoud, T., Shen, L., Yeh, K.-H., Chin, K., Muro, K., Kim, Y.H., Ferry, D., Tebbutt, N.C., Al-Batran, S.-E., Smith, H., Costantini, C., Rizvi, S., Lebwohl, D. and Van Cutsem, E. 2013. Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 31(31), pp.3935–3943.
- [30]. Gandhi, L., Bahleda, R., Tolaney, S.M., Kwak, E.L., Cleary, J.M., Pandya, S.S., Hollebecque, A., Abbas, R., Ananthakrishnan, R., Berkenblit, A., Krygowski, M., Liang, Y., Turnbull, K.W., Shapiro, G.I. and Soria, J.-C. 2014. Phase I study of neratinib in combination with temsirolimus in patients with human epidermal growth factor receptor 2-dependent and other solid tumors. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 32(2), pp.68– 75.
- [31]. Rodrik-Outmezguine, V.S., Okaniwa, M., Yao, Z., Novotny, C.J., McWhirter, C., Banaji, A., Won, H., Wong, W., Berger, M., de Stanchina, E., Barratt, D.G., Cosulich, S., Klinowska, T., Rosen, N. and Shokat, K.M. 2016. Overcoming mTOR resistance mutations with a new-generation mTORinhibitor. *Nature*. 534(7606), pp.272–276.
- [32]. Fan, Q., Aksoy, O., Wong, R.A., Ilkhanizadeh, S., Novotny, C.J., Gustafson, W.C., Truong, A.Y.-Q., Cayan, G., Simonds, E.F., Haas-Kogan, D., Phillips, J.J., Nicolaides, T., Okaniwa, M., Shokat, K.M. and Weiss, W.A. 2017. A Kinase Inhibitor Targeted to mTORC1 Drives Regression in Glioblastoma. *Cancer Cell*. 31(3), pp.424–435.
- [33]. Fourneaux, B. (2017). Ciblage de la voie PI3K/mTOR dans les léiomyosarcomes: sensibilité et mécanismes de résistance (Doctoral dissertation, Bordeaux).
- [34]. Chand, K.; Hiremathad, A.; Singh, M.; Santos, M.A.; Keri, R.S. A Review on Antioxidant Potential of Bioactive HeterocycleBenzofuran: Natural and Synthetic Derivatives. *Pharmacol. Rep.* 2017, 69, 281–295.
- [35]. Khanam, H. (2015). Bioactive Benzofuran derivatives: A review. *European journal of medicinal chemistry*, 97, 483-504.
- [36]. Farhat, J., Alzyoud, L., Alwahsh, M., & Al-Omari, B. (2022). Structure–activity relationship of benzofuran derivatives with potential anticancer activity. *Cancers*, 14(9), 2196.
- [37]. Modell, A.E.; Blosser, S.L.; Arora, P.S. Systematic Targeting of Protein–Protein Interactions. *Trends Pharmacol. Sci.* 2016, 37, 702–713.
- [38]. Xu, Z.; Zhao, S.; Lv, Z.; Feng, L.; Wang, Y.; Zhang, F.; Bai, L.; Deng, J. Benzofuran Derivatives and Their Anti-Tubercular, Anti-Bacterial Activities. *Eur. J. Med. Chem.* 2019, 162, 266–276
- [39]. Dawood, K. M. (2019). An update on benzofuran inhibitors: a patent review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 29(11), 841-870.
- [40]. Martins, P.; Jesus, J.; Santos, S.; Raposo, L.R.; Roma-Rodrigues, C.; Baptista, P.V.; Fernandes, A.R. Heterocyclic Anticancer Compounds: Recent Advances and the Paradigm Shift towards the Use of Nanomedicine's Tool Box. *Molecules* 2015, 20, 16852–16891.

Chapitre. I : Les Benzofuranes et l'activité anti-tumorale

- [41]. Salomé, C., Ribeiro, N., Chavagnan, T., Thuaud, F., Serova, M., de Gramont, A., ... & Désaubry, L. (2014). Benzofuran derivatives as anticancer inhibitors of mTOR signaling. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 81, 181-191.
- [42]. Salomé, C., Narbonne, V., Ribeiro, N., Thuaud, F., Serova, M., de Gramont, A., ... & Désaubry, L. (2014). Benzofuran derivatives as a novel class of inhibitors of mTOR signaling. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 74, 41-49.

Chapitre. II : Méthodologie QSAR

I. Introduction

En 2021, le marché mondial du médicament atteint 1 291 milliards de dollars de chiffre d'affaires, en croissance de plus de 6,8 % par rapport à 2020. Le marché nord-américain reste le plus important avec 47,2 % des ventes mondiales, loin devant le marché européen, qui réalise 24,5 % de parts de marché. La Chine totalise 9,7 % des parts de marché, tandis que les autres pays des zones Asie et Pacifique représentent 13,2 %. Six entreprises états-uniennes figurent parmi les dix premières entreprises pharmaceutiques mondiales en 2021. L'oncologie demeure la première aire thérapeutique en part de marché, suivie par les maladies auto-immunes [1].

Oncologie	14,3 %
Maladies auto-immunes	10,5 %
Antidiabétiques	9,3 %
Anticoagulants	4,1 %
Maladies respiratoires	3,8 %
Douleur	3,8 %
Antihypertenseurs	3,0 %
VIH	2,7 %
Santé mentale	2,7 %
Antibiotiques	2,5 %

Figure.1 : Les principales aires thérapeutiques en 2021 (en % du marché mondial)
(Source :IQVIA)

Il est admis que, en moyenne, pour une molécule qui arrive sur le marché en tant que médicament innovant, 10000 molécules sont synthétisées et testées. De plus, le développement d'un médicament demande généralement entre 10 et 15 ans de recherches. Il s'agit en effet de trouver une molécule qui doit à la fois présenter des propriétés thérapeutiques particulières, et posséder le minimum d'effets secondaires indésirables. Le prix de revient d'un médicament est essentiellement dû à ces synthèses longues et coûteuses [2].

Pour cela, l'industrie pharmaceutique se tourne vers de nouvelles méthodes de recherche, qui consistent à la prédiction des propriétés et activités des molécules avant de les synthétisées. L'un des outils les plus utilisées en chimie computationnelle est la relation quantitative structure-activité (QSAR) qui peut réduire les échecs coûteux des candidats-médicaments en identifiant les principaux composés et réduise le nombre et le cout des expériences, ainsi elle permet d'éliminer des molécules à des effets toxiques [3].

À l'aide de méthodes de modélisation moléculaire et des méthodes statistiques les relations entre les structures des molécules et leurs activités ou propriétés ont été généralement établies.

Chapitre. II : Méthodologie QSAR

Cette technique est basée sur la caractérisation moléculaire par un ensemble de descripteurs mesurés ou calculés à partir des structures moléculaires. Donc on peut établir une relation entre ces descripteurs et la grandeur modélisée [4].

II. Les relations quantitatives structures activités

II.1. Définition

La modélisation quantitative des relations structure-activité (Quantitative Structure Activity-Relationships, ou QSAR) est une technique bien connue qui s'est avérée extrêmement utile dans plusieurs domaines de recherche, notamment la pharmacie, l'écotoxicité des produits chimiques industriels, la science des matériaux, etc [5].

C'est un modèle mathématique qui associe un ou plusieurs paramètres quantitatifs dérivés de la structure chimique, à une mesure quantitative d'une propriété ou d'une activité.

La base de cette modélisation est représentée que l'activité ou la propriété d'un composé chimique est liée à sa structure, ce qui conclut que l'activité (ou la propriété) et la structure d'un composé chimique sont liées à un algorithme mathématique [6].

L'objectif d'une modélisation QSAR est de trouver une relation mathématique entre l'activité biologique et la manière quantitative. À l'aide des méthodes statistiques avec des descripteurs moléculaires, l'activité ou la propriété étudiée est détectée par des facteurs déterminants pour analyser les données structurales [7].

Pour de nouvelles molécules ou des molécules pour lesquelles les données expérimentales ne sont pas disponibles l'expression mathématique est utilisée comme un moyen prédictif de l'activité/propriété étudiée.

Elle se traduit par l'équation suivante :

$$\text{Activité / Propriété} = f(\text{descripteurs moléculaires})$$

En général, la prédiction de l'activité biologique par la méthode QSAR est effectuée par un modèle mathématique en 5 phases de base (figure.2). Des mesures expérimentales extraites de la littérature ou à partir de bases de données collectent l'ensemble de molécules (données) utilisées dans l'étude de QSAR.

Chapitre. II : Méthodologie QSAR

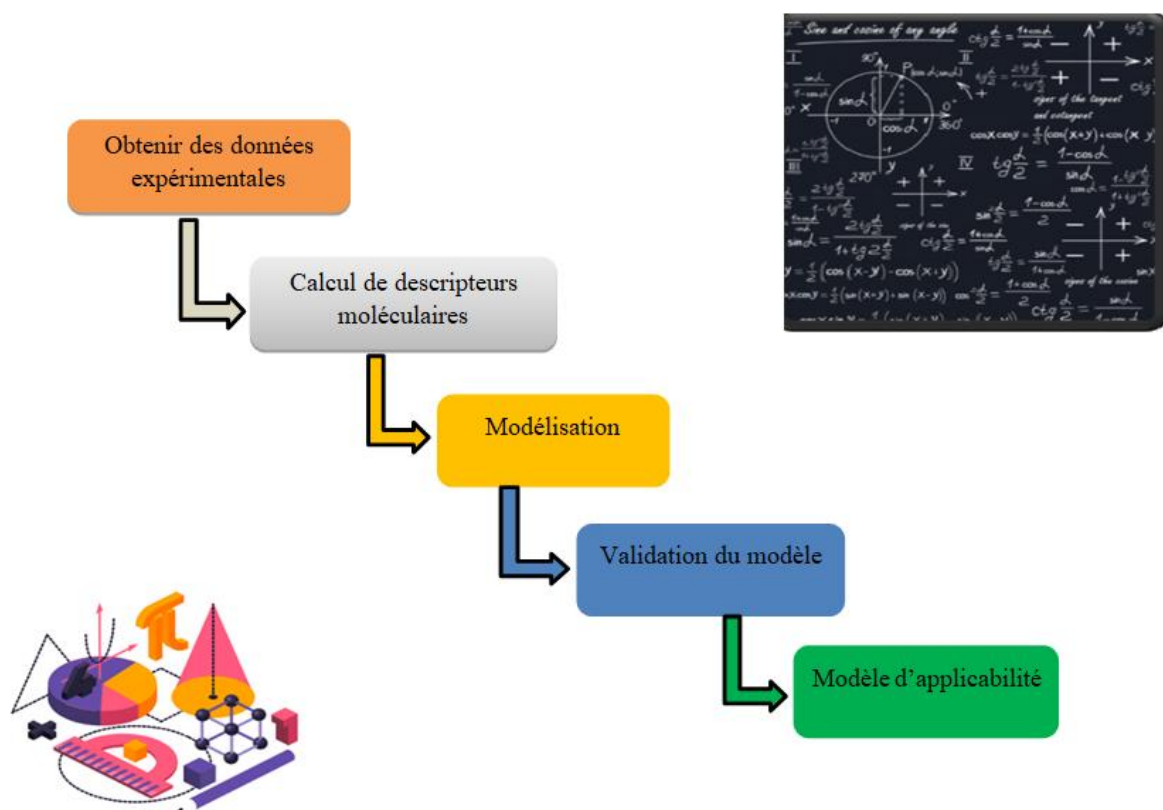


Figure.2 : Les étapes de base de la construction du modèle de QSAR

Il existe plusieurs domaines d'applications du modèle QSAR dans l'industrie, ces utilisations sont énumérées ci-dessous :

- ✓ L'optimisation des nouvelles activités dans la pharmacologie, biocide ou pesticide.
- ✓ Le développement de la toxicité et les effets secondaires de nouveaux composés.
- ✓ La toxicité prédictive pour les espèces environnementales.
- ✓ La sélection de composés avec des propriétés pharmacocinétiques, une stabilité ou une disponibilité optimale dans les systèmes biologique [8].
- ✓ La prédiction de diverses propriétés physico-chimiques des molécules (comme les produits pharmaceutiques, les pesticides, les produits personnels, etc.).

Chapitre. II : Méthodologie QSAR

III. Méthodologie QSAR

III.1. Descripteurs moléculaires

III.1.1. Définition

Un descripteur moléculaire est un paramètre (une valeur numérique) propre à une structure chimique donnée. Ces valeurs peuvent être obtenues expérimentalement ou calculées à partir de la structure de la molécule. Les descripteurs calculés permettent de faire des prédictions sans synthétiser la molécule, c'est l'un de fondamental objectif de modélisation [9].

Les descripteurs moléculaires jouent un rôle majeur dans les études de la relation quantitative structure activité/propriété. Ils sont utilisés en tant que variables indépendantes pour la prédiction d'une variable dépendante (activité ou propriété).

Leurs utilisations comprennent plusieurs domaines scientifiques tels que chimie pharmaceutique, chimie analytique, chimie de l'environnement et la toxicologie.

III.1.2. Types de descripteurs

Premièrement, les descripteurs **1D** qui sont les plus simples, facile à calculer. Ils ont calculés à partir de la formule brute de la molécule à l'aide de la composition moléculaire, c'est-à-dire les atomes qui la constituent, et ils représentent des propriétés générales telles que : les pourcentages massiques des atomes, la masse molaire, le poids moléculaire... [10].

Deuxièmement, les descripteurs **2D** proviennent de la structure plane de la molécule. Ce type contient principalement des descripteurs topologiques. Les connectivités atomiques dans la molécule ont été décrites par des indices topologiques. Ces codes donnent des informations sur la taille, la forme et la ramification moléculaire. La distance topologique entre deux atomes est définie comme le nombre minimum de liaisons reliant ces atomes.

Ce sont des descripteurs plus sophistiqués qui n'ont pas forcément un sens chimique évident mais ils contiennent en leur sein des informations sur la taille globale du système, sa forme globale et ses ramifications [11].

En outre, les descripteurs **3D** nécessitent une conformation tridimensionnelle de la molécule, ils sont estimés à partir de la position relative des atomes de la molécule dans l'espace, ainsi que des rayons et des masses atomiques.

Ces descripteurs regroupent en deux groupes : celui qui ne dépend que des coordonnées internes de la molécule et celui qui dépend de l'orientation absolue de la molécule.

Parmi eux on peut citer :

- ✓ Les descripteurs thermodynamiques : le point de fusion, le point d'ébullition, la pression, la température et l'enthalpie.
- ✓ Les descripteurs physico-chimiques (champs de potentiel des interactions

Chapitre. II : Méthodologie QSAR

moléculaires) : la densité, donneur ou accepteur de proton, électrostatique.

- ✓ Les descripteurs de forme et de volume (géométriques) : volume de Van Der Waals, moment d'inertie, globularité.
- ✓ Les descripteurs des énergies potentielles : composante et valeur d'énergie potentielle de cette énergie : électrostatiques, Van Der Waals, atomes hors le plan.

III.2. La 3D QSAR

Les approches 3D-QSAR ont été développées pour corréler l'activité biologique d'une série de composés actifs de référence avec l'arrangement spatial de nombreuses propriétés de la molécule telles que les propriétés stériques, lipophiliques et électroniques [12].

L'analyse de ce modèle permet de fournir des indications pour l'optimisation par pharmacomodulation et le développement de nouveaux composés avec des profils d'activité améliorés. De nos jours, différentes méthodes 3D-QSAR sont utilisées parmi lesquelles CoMFA (Comparative Molecular Field Analysis), CoMSIA (Comparative Molecular Similarity Indices Analysis).

La CoMFA est une méthode qui peut s'avérer mieux adaptée pour l'identification des interactions ligand-récepteur. Cette technique est particulièrement intéressante quand la structure du récepteur est connue, car ceci permet de construire le modèle QSAR sur des données plus proches de la réalité. Elle se caractérise par la représentation moléculaire et graphique dans des champs stériques et électrostatiques ayant l'aspect de treillis tridimensionnel et par l'analyse de données qui sont réalisées par la méthode des moindres carrés partiels (PLS) [13].

En outre, la CoMSIA est une extension de CoMFA qui donne généralement des résultats comparables plus riches et plus faciles à interpréter [14].

III.3. Méthodes statistiques

Faire de la statistique suppose que l'on étudie un ensemble d'objets équivalents sur lesquels on observe des caractéristiques appelées « variables » [15].

Le modèle statistique est une équation qui donne la valeur de la variable cible en fonction de la somme des valeurs pondérées des descripteurs. Les principaux outils statistiques pour l'obtention d'un modèle sont :

III.3.1. Régression linéaire

Qui se divise en deux régressions linéaires ; simple et multiples

La régression linéaire simple (RLS) est une méthode statistique qui fonctionne comme un calcul de régression linéaire standard lors de la construction d'un modèle QSAR sous forme des équations incluant un seul descripteur non dépendant x et y en tant que variable dépendante.

Chapitre. II : Méthodologie QSAR

Elle est exprimée sous la forme suivante :

$$Y = aX + B \quad (1)$$

En outre, la régression linéaire multiple (**RLM**) est une méthode statistique utilisée pour quantifier la relation entre les variables indépendantes obtenues par calcul et une variable dépendante données par l'expérience. Cette méthode repose sur un ensemble de paramètres statistiques qui définissent la combinaison linéaire entre les variables indépendantes et l'activité biologique des molécules étudiées [16].

Le problème de la régression linéaire est de déterminer les paramètres d'un modèle reliant Y à X, à partir de mesures $\{(Y_1, X_1), (Y_2, X_2), \dots, (Y_n, X_n)\}$.

Le cas simple du modèle du premier ordre avec une seule variable s'écrit [17] :

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X \quad (2)$$

III.3.2. Régression aux moindres carrés partiels (PLS)

La régression des moindres carrés partiels PLS, est une généralisation de la régression linéaire multiple, elle peut être utilisée lorsque le nombre de descripteurs est élevé et que ceux-ci sont fortement corrélés [18-19]. Elle permet d'utiliser une transformation linéaire pour trouver les axes qui représentent le mieux des données dans l'espace ou permettre de trouver les axes expliquant mieux la dispersion du nuage de points.

III.3.3. Réseaux de neurones artificiels (RNA)

Les réseaux de neurones artificiels sont devenus en quelques années des outils précieux dans des domaines très divers de l'industrie et divers services. Ils sont particulièrement utilisés pour résoudre des problèmes de classification, de prédiction, de reconnaissance des formes, de catégorisation, de mémoire associative et d'optimisation [20].

Ils constituent une nouvelle méthode d'approximation de systèmes complexes, particulièrement utile lorsque ces systèmes sont difficiles à modéliser à l'aide des méthodes statistiques [21].

Une architecture couramment utilisée comme représenté dans la figure 2 contient un réseau d'anticipation à trois couches qui est composé d'une couche d'entrée, une couche cachée, et une couche de sortie. La couche d'entrée passe essentiellement des informations des variables indépendantes dans le système RNA: par conséquent, le nombre d'unités de neurones présents dans la couche d'entrée est égal au nombre de variables indépendantes dans l'ensemble de données. Les connexions entre les neurones sont affectées des valeurs numériques connues comme poids [22].

Chapitre. II : Méthodologie QSAR

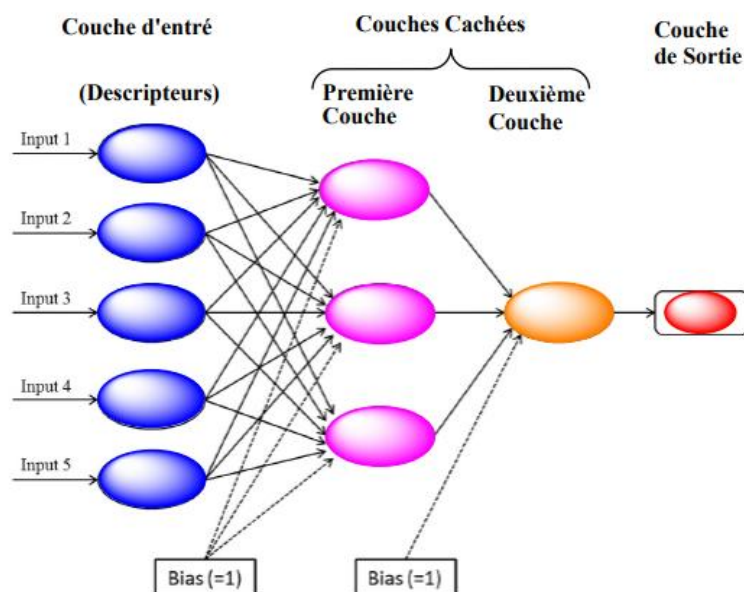


Figure.3 : Représentation d'un réseau de neurones

III.3.4. Les machines à vecteurs de support

Les machines à vecteurs de support (SVM) ont été utilisées pour établir des modèles QSAR des ensembles de données afin de valider les capacités prédictives sur les jeux de données externes des modèles résultants. SVM a été appliqué dans des problèmes de classification de deux classes linéairement séparables. Leur but est de trouver un hyperplan optimal qui maximise la marge entre deux classes [23].

III.4. Validation du modèle

La validation des modèles QSAR reste une étape très délicate dans la recherche statistique. Elle est une étape importante permettant de vérifier si un modèle est statistiquement valide et performant, c'est-à-dire qu'il est capable de la prédiction avec fiabilité l'activité biologique étudiée.

Un modèle étant le résultat d'une analyse statistique, son interprétation et son application doivent se faire dans le cadre très précis du domaine couvert par l'analyse [24].

Toute application hors de ce cadre exige beaucoup de précautions et elle est d'autant plus hasardeuse qu'on s'éloigne du cadre. Pour éviter les erreurs, tant au moment de la validation qu'au moment de l'exploitation, les limites du modèle doivent être clairement établies : le non-robuste du modèle doit être vérifié, les pouvoirs de prévision interne et externe doivent être déterminés, et l'espace chimique de l'application du modèle doit être limité [25].

Chapitre. II : Méthodologie QSAR

III.4.1. Validation interne

La validation interne d'un modèle QSAR se fait à partir du jeu d'apprentissage. La première étape de cette validation consiste à déterminer la précision du modèle sur l'ensemble du jeu d'apprentissage. La deuxième étape est une validation croisée (cross-validation) qui permet d'appréhender la qualité et la robustesse du modèle et cela en simulant la situation où le modèle doit prédire un jeu de données sur lequel il n'a pas été entraîné. Durant cette étape de validation croisée, le jeu d'apprentissage va être divisé en deux sous-ensembles, à savoir un jeu d'étalonnage et un jeu de validation. Le jeu d'étalonnage permet de construire le modèle, tandis que le jeu de validation est utilisé pour vérifier si le modèle prédit correctement les molécules non utilisées dans le processus d'apprentissage [26].

III.4.1.1. La procédure Leave-One-Out (LOO)

Cette technique se base sur l'omission individuelle de chaque molécule du jeu d'apprentissage, cette procédure itérative va exclure temporairement une molécule du jeu d'apprentissage afin de constituer le jeu de validation et toutes les autres molécules (n-1) vont constituer le jeu d'étalonnage. Cette étape est répétée jusqu'à temps que chaque molécule ait constitué un jeu de validation [27].

III.4.1.2. La procédure Leave-Many-Out (LMO)

Elle correspond à un découpage en plusieurs parties de l'ensemble de données. A tour de rôle, une partie de l'ensemble de données est attribuée pour un ensemble de test interne. Les autres constituent l'ensemble d'entraînement. Les molécules de chaque groupe éliminé sont prédites par le modèle formé. Cette procédure est réitérée p fois pour prédire les propriétés de toutes les molécules, p est le nombre des groupes de molécules éliminés [27].

III.4.2. Validation externe

La puissance prédictive réelle d'un modèle QSAR/QSRP est de tester leur capacité à prédire parfaitement l'activité/propriété des composés à partir d'un ensemble de test externe (composés non utilisés pour le développement du modèle). Le but d'un bon modèle QSAR est non seulement de prédire l'activité des composés d'ensemble d'apprentissage, mais aussi de prévoir les activités des molécules de test [28].

Cette méthode consiste à prédire la propriété/activité d'une série de molécules appelée généralement série de test qui ne sont pas dans la série de développement du modèle, cette validation est caractérisée par les paramètres R^2 (test), la valeur plus élevée de R^2 test ($> 0,5$) indique la bonne productivité du modèle [29].

Chapitre. II : Méthodologie QSAR

III.5. Domaine d'applicabilité

Un modèle QSAR/QSRP ne peut pas être considéré comme un modèle universel, parce qu'il est développé sur un nombre limité de composés qui ne couvrent pas tout l'espace chimique. Par conséquent, l'activité/propriété prédite d'un composé, chimiquement dissimilaire au jeu d'apprentissage, ne pourra pas être considérée fiable [30-31].

Un modèle idéal est celui qui peut prédire l'activité de chaque molécule imaginable. Contrairement, cela est souvent loin d'être possible. En raison de la taille limitée de l'ensemble d'apprentissage, l'espace chimique du modèle créé est limité. Par conséquent, les prédictions ne sont plus fiables lorsque la molécule se trouve en dehors de cet espace chimique.

Le domaine d'applicabilité (DA) permet de définir la zone dans laquelle un composé pourra être prédit avec certitude. Donc le DA correspond au domaine de l'espace chimique qui comprend les composés d'assemblage et les composés similaires.

Chapitre. II : Méthodologie QSAR

IV. Conclusion

La méthode QSAR représente un domaine de recherche très important en chimie physique. Elles sont utilisées dans de nombreux domaines scientifiques. L'objectif est d'établir une relation ou une équation mathématique qui relie les descripteurs structuraux d'un certain nombre de composés étudiés à l'activité biologique. Ces méthodes ont permis de nouvelles avancées dans la compréhension des données biologiques à l'aide de descripteurs simples et ciblés [32].

Etant donné que les modèles QSAR reposent sur des données de référence expérimentales, la sélection de la base de données est un point clé dans le développement de ces modèles. Dans la plupart des cas, les données expérimentales sont tirées de la documentation, et pour garantir une bonne qualité, la base de données doit inclure les données expérimentales les plus fiables possibles, car les barres d'erreur sur celle-ci sont propagées au modèle final, puisque les paramètres de ce dernier modèle sont ajustés par rapport à ces données.

Par conséquent, il est important de choisir des données avec de petites incertitudes pour limiter la plage d'erreur expérimentale. De plus, les données doivent être obtenues selon un protocole expérimental unique.

Chapitre. II : Méthodologie QSAR

Références

- [1]. <https://www.leem.org/marche-mondial> (Consulté le : 24.01.23)
- [2]. KAIROUANI, M., BACHOUCHE, N., & BITAM, S. (2021). Etude QSAR sur les dérivés de l'imidazopyridazine comme inhibiteurs de la PfPK7 (Doctoral dissertation).
- [3]. Zekri, A. (2021). Une étude computationnelle des relations structure activité d'un ensemble de composés à visées thérapeutiques (Doctoral dissertation, Université de mohamed kheider biskra)
- [4]. Goulon-Sigwalt-Abram, A. (2008). Une nouvelle méthode d'apprentissage de données structurées: applications à l'aide à la découverte de médicaments (Doctoral dissertation, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI).
- [5]. Chtita, S. (2017). Modélisation de molécules organiques hétérocycliques biologiquement actives par des méthodes QSAR/QSPR. Recherche de nouveaux médicaments (Doctoral dissertation, Université Moulay Ismaïl, Meknès).
- [6]. C. Hansch and E.J. Lien, —Structure-activity relationships in antifungal agents. A survey, Journal of Medicinal Chemistry, 14(8), 1971, 653–670
- [7]. KEBAIRI Maroua, OMRI Maroua. (2021). Modélisation par les réseaux de neurones artificiels : application QSAR. Université Mohamed Khider de Biskra..
- [8]. COMPUTATIONNELLE, C. (2019). TOUHAMI Moufida (Doctoral dissertation, Université de Saida).
- [9]. M. Karelson, Molecular Descriptors in QSAR/QSPR, Wiley, New York, 2000
- [10]. Schultz, H. P. (1989). Topological organic chemistry. 1. Graph theory and topological indices of alkanes. Journal of Chemical Information and Computer Sciences, 29(3), 227-228.
- [11]. Guillaume F, Développement de modèles QSPR pour la prédiction des propriétés d'explosibilité des composés nitro aromatiques ,2010.
- [12]. Sippl, W. 3D-QSAR - Applications, recent advances, and limitations, in Recent Advances in QSAR Studies Methods and Applications, T.L. Puzyn, K.; Cronin, M.T.D Editor. 2010. p. 414.
- [13]. Gozalbes, R., Mahmoudi, N., Mazier, D., Danis, M., & Derouin, F. (2004). Nouvelles approches méthodologiques dans la recherche de molécules antimalariques. Médecine tropicale, 64, 1-66.
- [14]. Fortuné, A. (2006). Techniques de Modélisation Moléculaire appliquées à l'Etude et à l'Optimisation de Molécules Immunogènes et de Modulateurs de la Chimiorésistance (Doctoral dissertation, Université Joseph-Fourier-Grenoble I).
- [15]. MEDJBER, M., RAHMAOUI, O., & GUEMANA, M. (2021). Estimation de la fiabilité d'une turbine à gaz à l'aide de la distribution log-normale.
- [16]. [15] N. Goudarzi, M. Goodarzi, and T. Chen. " QSAR prediction of HIV inhibition activity of styrylquinoline derivatives by genetic algorithm Compled with multiple linear regressions". Medicinal Chemistry Research Vol. 21, no. 4 PP. 437_443, 2012.
- [17]. N. L. Allinger, "Calculation of molecular Structure and energy by force- field methods". In Advances in physical organic Chemistry, Vol. 13, PP. 1_82. Academic Press, 1976.
- [18]. T. Puzyn, J. Leszczynski and M.T. Cronin, —Recent Advances in QSAR Studies:

Chapitre. II : Méthodologie QSAR

- Methods and Applications: Part I Theory of QSAR, Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics, 8, 2010.
- [19]. R.D. Tobias, —An Introduction to Partial Least Squares Regression, Statistical Analysis System Institute Inc., Cary, USA, 2002.
- [20]. Hoffman BT, Kopajtic T, Katz JL, Newman AH. 2D QSAR modeling and preliminary database searching for dopamine transporter inhibitors using genetic algorithm variable selection of Molconn Z descriptors. *Journal of medicinal chemistry*. 2000; 43(22):4151-9.
- [21]. Coulibaly, P., Anctil, F., & Bobée, B. (1999). Prédiction hydrologique par réseaux de neurones artificiels: état de l'art. *Canadian Journal of civil engineering*, 26(3), 293-304.
- [22]. MAAMOUR, A., HACENI, S., & BITAM, S. (2022). Développement d'un modèle QSAR pour prédire l'indice de réfraction des polymères (IR) (Doctoral dissertation)
- [23]. Mei, H., Zhou, Y., Liang, G., & Li, Z. (2005). Support vector machine applied in QSAR modelling. *Chinese Science Bulletin*, 50, 2291-2296.
- [24]. A. Tropsha, P. Gramatica, and V.K. Gombar, —the importance of Being Earnest: Validation is the Absolute Essential for Successful Application and interpretation of QSPR Models, *QSAR and Combinatorial Sciences*, 22(1), 2003, 69–77.
- [25]. HASSNAOUI, T., BENMOUSSA, S., & KHAOUANE, L. (2020). Modélisation d'un paramètre pertinent des phénomènes de transport lié à la pollution atmosphérique et/ou la pollution des rejets industriels.
- [26]. Canault, B. (2018). Développement d'une plateforme de prédiction in silico des propriétés ADME-Tox (Doctoral dissertation, Orléans).
- [27]. Shao J. Linear model selection by cross-validation. *Journal of the American statistical Association*. 1993;88(422):486-94
- [28]. S. Ekins, and S.A Wrighton, —Three and four-dimensional-quantitative structure activity relationship (3D/4D-QSAR) analyses of CYP2C9 inhibitors, *Drug Metabolism & Disposition*, 28(8), 2000, 994–1002.
- [29]. GUEBBABI Kamilia, K. N. (2020) Etude 2D-QSAR DE Dérivés de benzophénone en tant qu'agents antipaludique.
- [30]. I.V. Tetko, I. Sushko, A.K. Pandey, H. Zhu, A. Tropsha, E. Papa, T. Oberg, R. Todeschini, D. Fourches, and A. Varnek, —Critical assessment of QSAR models of environmental toxicity against *Tetrahymena pyriformis*: focusing on applicability domain and overfitting by variable selection, *Journal of Chemical Information and Modeling*, 48, 2008, 1733–1746.
- [31]. J. Jaworska, N.N. Jeliazkova, T. Aldenberg, —QSAR applicability domain estimation by projection of the training set descriptor space: a review, *Alternatives to Laboratory Animals*, 33, 2005, 445–459.
- [32]. Dguigui, K., Mbarki, M., Elhallaoui, M., Elasri, M., & Bouachrine, M. (2010). QSAR Study of conductors polymers based on thiophene. *J. Mater. Environ. Sci*, 1, 175-182.

Chapitre. III : Etude 3D QSAR d'une série de benzofuranes

I. Introduction

Le cancer de la tête et du cou désigne un groupe de cancers qui prennent naissance dans la sphère ORL. Ces cancers débutent généralement à partir des cellules épidermoïdes qui tapissent les surfaces et muqueuses humides de cette région du corps, comme celles de la bouche, du nez et de la gorge. Ils sont souvent appelés carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (CETEC) [1].

Le cancer de la tête et du cou est le **6ème cancer le plus fréquent** dans le monde.

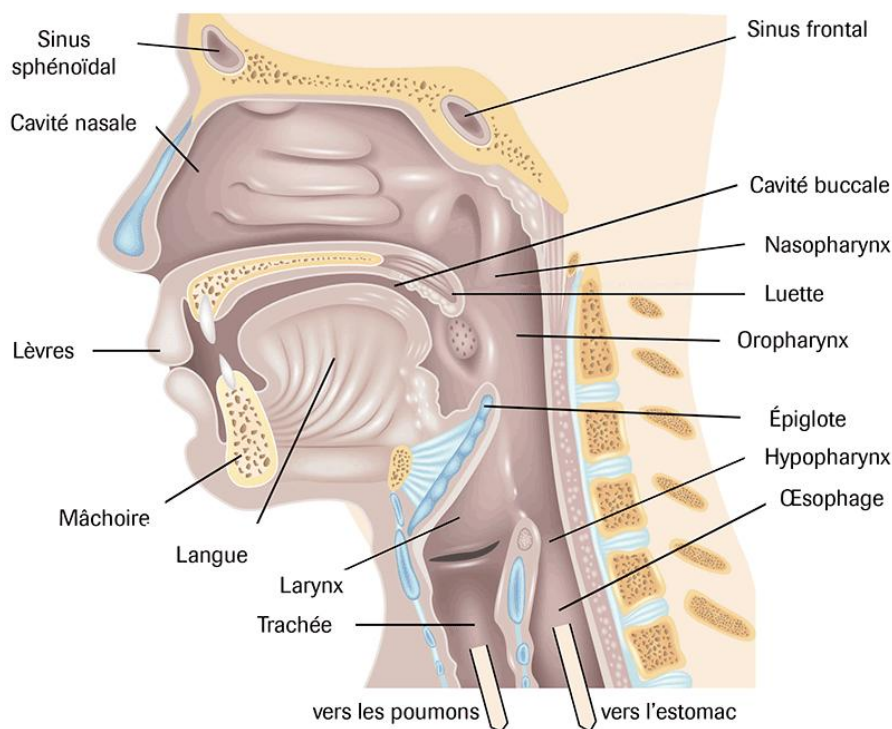


Figure.1 : Les voies aérodigestives supérieures (VADS)

Les facteurs de risque d'un CETEC peuvent être **comportementaux, viraux ou démographiques**. Le cancer de la tête et du cou est plus fréquent chez :

- ✓ La consommation de tabac et d'alcool sont des causes bien identifiées des cancers des VADS, en particulier lorsqu'ils touchent la bouche, le larynx, l'hypopharynx et l'oropharynx. La consommation simultanée d'alcool et de tabac multiplie le risque de développer ces cancers.
- ✓ Un autre facteur bien connu est l'infection par le papillomavirus humain (HPV). Cette infection se transmet par contact avec la peau ou les muqueuses. On attribue un tiers des cancers des VADS à l'infection par le HPV.
- ✓ Une exposition professionnelle aux poussières de bois, aux chromes ou bichromates doit être signalée au médecin, notamment si un cancer des fosses nasales, de l'ethmoïde, des sinus de la face ou du nasopharynx est suspecté [2].

Chapitre. III : Etude 3D QSAR d'une série de benzofuranes

Il existe trois traitements de référence d'un cancer de la tête et du cou qui visent à détruire les cellules cancéreuses de la tumeur elle-même et éventuellement les cellules cancéreuses qui se seraient dispersées dans l'organisme. Ces traitements peuvent être associés entre eux :

- **La chirurgie** permet de retirer les parties d'organes atteintes par la tumeur. Elle peut se pratiquer par voie externe ou interne à l'aide de l'endoscopie ou d'un robot chirurgical. La chirurgie peut s'étendre aux ganglions lymphatiques (curage ganglionnaire) pour déterminer s'ils sont atteints. Une chirurgie réparatrice peut aussi être envisagée pour limiter les séquelles esthétiques ou fonctionnelles de la maladie.
- **La radiothérapie** consiste à diriger un faisceau de rayons sur la zone à traiter pour détruire les cellules cancéreuses et préserver autant que possible les tissus sains environnants. Elle peut être dirigée sur la tumeur ou sur les zones ganglionnaires ou encore sur une zone opérée, après une chirurgie.
- **Les médicaments** ont un effet sur toutes les cellules du corps, on parle de traitements systémiques. Ils agissent sur différents mécanismes biologiques des cellules [3]. Il existe :
 - ✓ **Les chimiothérapies** qui ont pour effet de bloquer la multiplication des cellules.
 - ✓ **Les thérapies ciblées** qui tirent parti des dysfonctionnements propres aux cellules cancéreuses.

Certaines molécules naturelles plus grosses ont été signalées comme inhibiteurs de mTOR, mais un inconvénient majeur de ces molécules est leur poids moléculaire élevé (plus de 500 Daltons), qui s'écarte de la règle de Lipinski de 5 [4].

Le but de la présente étude est d'explorer l'efficacité du 3D-QSAR [5], sur les dérivés de Benzofurane pour aider à la conception de molécules synthétiques plus petites agissant comme inhibiteurs compétitifs de l'ATP de mTOR pour le traitement du cancer.

II. Méthodologie

II.1. Base de données

Un total de 52 molécules avec des valeurs de la concentration inhibitrice (IC_{50}) de mTOR ont été sélectionnées à partir de différentes publications, les structures des inhibiteurs de mTOR avec leurs activités contre la lignée cellulaire cancéreuse humaine SQ20B (La lignée cellulaire de carcinome épidermoïde humain) sont données dans le tableau.1 [6-7]. Ces valeurs IC_{50} ont été converties en valeurs pIC_{50} ($pIC_{50} = 6 - \text{Log}(IC_{50})$) et utilisées comme variable dépendante pour la présente étude.

Chapitre. III : Etude 3D QSAR d'une série de benzofuranes

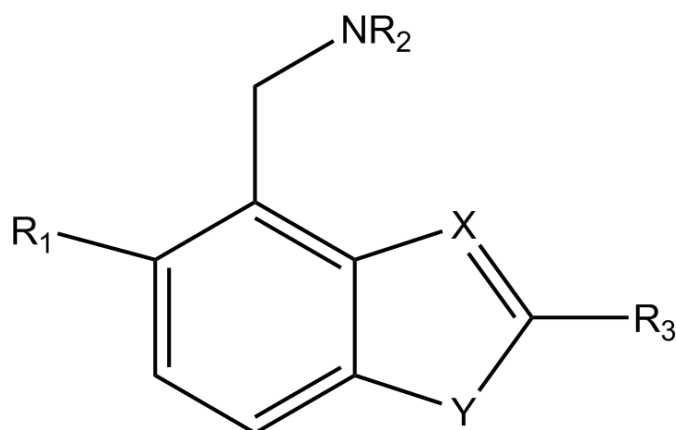
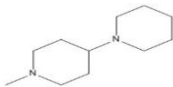


Figure.2 : Structure générale de Benzofurane étudié

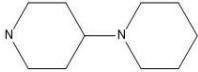
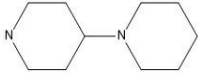
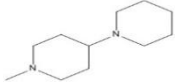
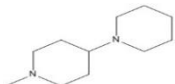
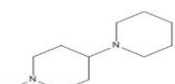
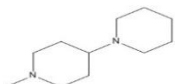
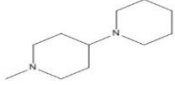
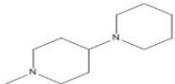
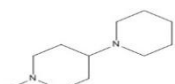
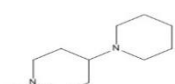
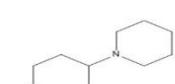
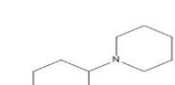
Toutes ces études ont été réalisées avec Schrödinger 2017-2[8]. Les molécules ont été dessinées à l'aide de la fonction EdiSDF dans ISIDA [9]. La minimisation de l'énergie de toutes les molécules a été réalisée en utilisant le champ de force : the Optimized Potentials for Liquid Simulations (OPLS_2005) en utilisant le module Ligprep (Ligprep, 2.5). Les 52 inhibiteurs ont été divisés en ensembles d'apprentissage et de test (rapport 75:25) de sorte que l'ensemble d'apprentissage se composait de 38 molécules et l'ensemble de test de 14 molécules.

L'ensemble de formation a été utilisé pour développer un modèle prédictif 3D-QSAR et l'ensemble de test a été utilisé pour évaluer et valider la qualité prédictive du modèle 3D-QSAR. Les composés 50 ($IC_{50} = 0.38 \mu M$), 52 ($IC_{50} = 0.46 \mu M$) et 51 ($IC_{50} = 0.72 \mu M$) sont respectivement les composés actifs les plus élevés, modérés et les plus faibles de l'ensemble de test, tandis que les composés 37 ($IC_{50} = 200 \mu M$), 46 ($IC_{50} = 200 \mu M$) et 45 ($IC_{50} = 85 \mu M$) sont les composés actifs les plus élevés, modérés et les plus faibles de l'ensemble d'entraînement, respectivement.

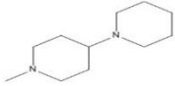
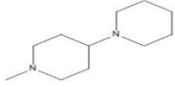
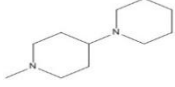
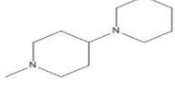
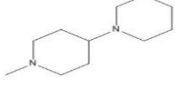
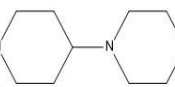
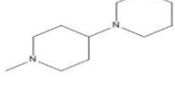
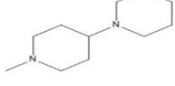
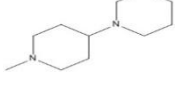
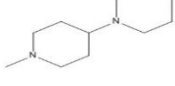
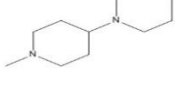
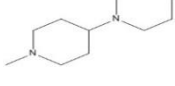
Tableau. 1 : Les structures chimiques ainsi que les données d'activité observées des composés

Mol	R ₁	R ₃	X	Y	NR ₂
1	OH	CH ₂ Ph	CH	O	NMe ₂
2	OH	Ph	CH	O	
3	OH	Ph	CH	O	NMe ₂

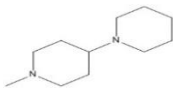
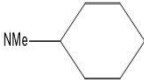
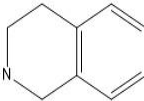
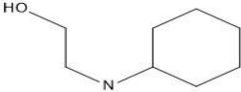
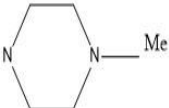
Chapitre. III : Etude 3D QSAR d'une série de benzofuranes

4	OH	COPh	CH	O	
5	OH	CH(OH)Ph	CH	O	
6	OH	Ph	CMe	O	
7	NHTF	Ph	CH	O	
8	H	Ph	CH	O	
9	OH	2-Cl-Ph	CH	O	
10	OH	3-Cl-Ph	CH	O	
11	OH	4-Cl-Ph	CH	O	
12	OH	3,4-Cl ₂ -Ph	CH	O	
13	OH	2-OMe-Ph	CH	O	
14	OH	3-OMe-Ph	CH	O	
15	OH	4-OMe-Ph	CH	O	

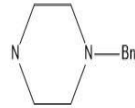
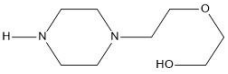
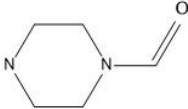
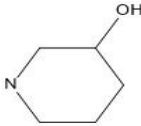
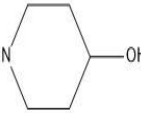
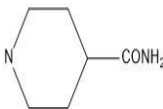
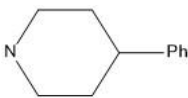
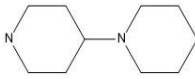
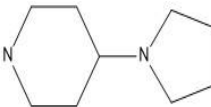
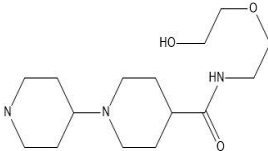
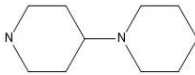
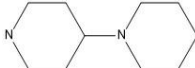
Chapitre. III : Etude 3D QSAR d'une série de benzofuranes

16	OH	2,6-(OMe) ₂ -Ph	CH	O	
17	OH	2-Furyl	CH	O	
18	OH	2-Thiophenyl	CH	O	
19	OH	1-Naphtyl	CH	O	
20	OH	4-OMe-Ph	CH	O	
21	OH	Ph	CH	O	
22	OH	Ph	C-COOEt	O	
23	OH	Ph	C-CH ₂ OH	O	
24	OH	Ph	N	O	
25	OH	Ph	N	NH	
26	OH	Ph	CH	NMe	
27	OH	H	CH	NBn	

Chapitre. III : Etude 3D QSAR d'une série de benzofuranes

28	OH	H	C-Ph	O	
29	OH	4-OMe-Ph	CH	O	NMe
30	OH	CH ₂ Ph	CH	O	NEt ₂
31	OH	CH ₂ Ph	CH	O	
32	OH	CH ₂ Ph	CH	O	
33	OH	CH ₂ Ph	CH	O	
34	OH	CH ₂ Ph	CH	O	NMeOMe
35	OH	CH ₂ Ph	CH	O	
36	OH	CH ₂ Ph	CH	O	
37	OH	CH ₂ Ph	CH	O	N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂
38	OH	CH ₂ Ph	CH	O	
39	OH	CH ₂ Ph	CH	O	

Chapitre. III : Etude 3D QSAR d'une série de benzofuranes

40	OH	CH ₂ Ph	CH	O	
41	OH	CH ₂ Ph	CH	O	
42	OH	CH ₂ Ph	CH	O	
43	OH	CH ₂ Ph	CH	O	
44	OH	CH ₂ Ph	CH	O	
45	OH	CH ₂ Ph	CH	O	
46	OH	CH ₂ Ph	CH	O	
47	OH	CH ₂ Ph	CH	O	
48	OH	CH ₂ Ph	CH	O	
49	OH	CH ₂ Ph	CH	O	
50	OH	2-OBn-Ph	CH	O	
51	OMe	Ph	CH	O	

Chapitre. III : Etude 3D QSAR d'une série de benzofuranes

52 OMe 2-OBn-Ph CH O NMe

II.2. L'alignement des molécules

L'alignement moléculaire a sa propre importance pour la génération du modèle 3D-QSAR, toutes les valeurs statistiques reposent sur des méthodes d'alignement moléculaire [10-12]. Par conséquent, dans la présente étude, l'alignement a été effectué par deux méthodes différentes (flexible et rigide), et toutes ont été comparées pour trouver la meilleure méthode d'alignement.

L'alignement A ou l'alignement flexible, comme le montre la figure 3.A, a été réalisé à l'aide du module Flexible Ligand Alignment dans lequel des conformères ont été générés pour les 52 molécules et alignés automatiquement les uns sur les autres en fonction de la similitude entre eux.

L'alignement B ou l'alignement rigide comme le montre la figure 3.B, a été réalisée par le module Common Scaffold Alignment (Maximum Common Substructure) où l'échafaudage à noyau commun de benzofurane a été identifié parmi les 52 molécules. Le composé 50 a été utilisé comme molécule matrice car il s'agit du composé le plus actif de la série et toutes les 52 molécules restantes ont été alignées sur cette molécule matrice.

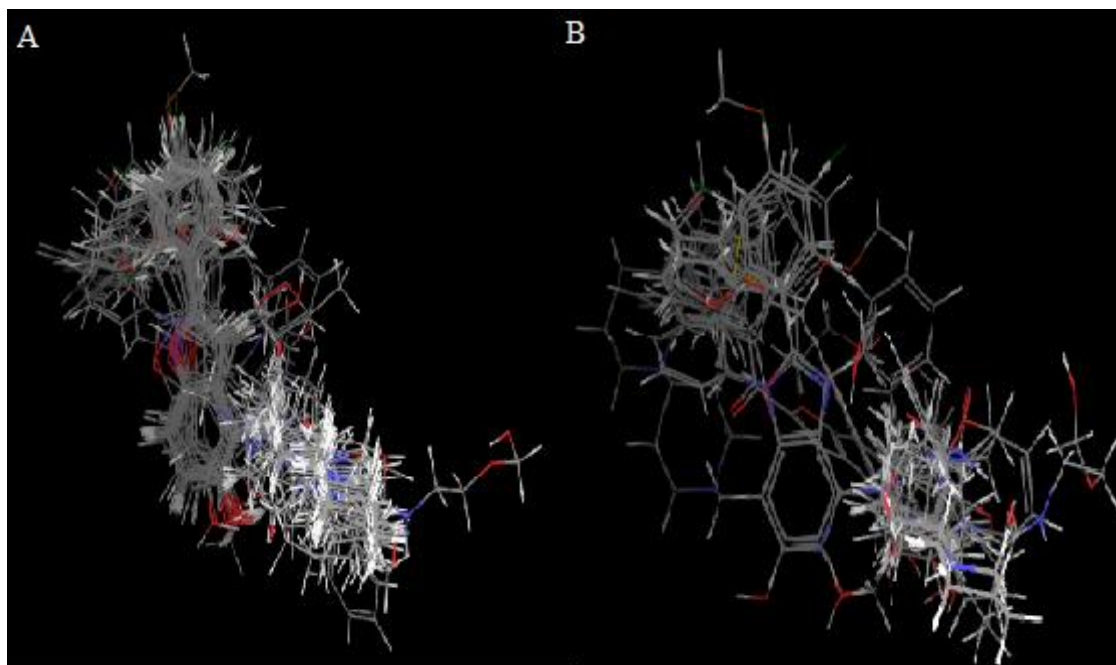


Figure.3 : L'ensemble de molécules alignées à l'aide de : (A) alignement de ligand flexible
(B) alignement d'échafaudage commun (rigide)

Chapitre. III : Etude 3D QSAR d'une série de benzofuranes

Parmi toutes les méthodes d'alignement, la méthode d'alignement rigide B s'est avérée être la meilleure technique d'alignement car elle a donné les meilleurs résultats statistiques par rapport aux autres techniques d'alignement.

II.3. Construction du modèle

Un total de cinq champs gaussiens a été généré pour tous les molécules comprenant un accepteur de liaison H (HBA), stérique, électrostatique, hydrophobique et un donneur de liaison H (HBD). Ces champs gaussiens ont été utilisés pour générer des modèles 3D QSARs.

Un réseau cubique 3D a été construit avec un espacement de grille de 1 Å pouvant s'étendre jusqu'à 3 Å au-delà des limites des molécules d'ensemble d'entraînement. Les seuils d'énergie pour la troncature des champs de force stérique et des champs de force électrostatique ont été réglés sur 30 kcal/mol chacun. Les variables dont l'écart type est inférieur à 0,01 ont été éliminées.

II.4. Analyse des moindres carrés partiels (PLS)

Une équation QSAR générée par cette technique a prédit des différences dans les valeurs dans une ou plusieurs colonnes. Les descripteurs de 3D QSAR (les cinq distributions gaussiennes) ont été utilisés comme variables indépendantes et pIC_{50} comme variable dépendante. La capacité prédictive (Q^2) du modèle a été trouvée par la méthode Leave-One-Out (LOO). Le coefficient de corrélations (R^2), l'erreur standard d'estimation (SEE) et les valeurs F ont été utilisés pour évaluer les modèles non validés.

III. Résultats et discussion

L'analyse (PLS) est utilisée pour modéliser la relation structure-activité. Cette technique mathématique minimise la différence entre les valeurs réelles et prévues

La valeur de coefficient de détermination ($R^2 = 0.94 > 0.6$), nous a permis d'indiquer fermement la corrélation entre les différents descripteurs utilisés et l'activité biologique dans (pIC_{50}), la valeur de test de Fischer $F = 98$ est élevée et erreur standard d'estimation est faible $SEE = 0.1716$.

Les contributions des champs stériques, électrostatique, hydrophobiques, accepteur de liaison H, et donneur de liaison H étaient de 38.09%, 9.5%, 24.36%, 16.68% et 11.01% respectivement. Les champs stériques et hydrophobiques ont contribué le plus, alors que le HBD, HBA ont une contribution presque identique. Pour ce qui est électrostatiques, il a la contribution la plus petite. Cela indique que les caractéristiques stériques et hydrophobiques sont essentielles à l'activité étudiée.

Pour la validation de modèle on utilisant la méthode de validation croisée, est une méthode d'estimation de fiabilité d'un modèle fondé sur une technique d'échantillonnage. La leave-one-out (LOO) a été utilisé pour cette proposition dans laquelle un composé est retiré du jeu de données et reconstruit le modèle, le coefficient $Q^2 = 0.78 > 0.5$ cela indique le meilleur modèle PLS prédictif.

Chapitre. III : Etude 3D QSAR d'une série de benzofuranes

La figure. 4 ci-dessous montre la courbe de corrélation obtenue par PLS entre les valeurs prédites par rapport aux les valeurs expérimentales de l'activité inhibitrice pIC_{50} des Benzofuranes. La courbe obtenue pour le modèle présente un coefficient de corrélation R^2 (0.94) de valeur significative. Il indique que ce modèle, peut être appliqué avec succès pour prédire l'activité anti-tumorale.

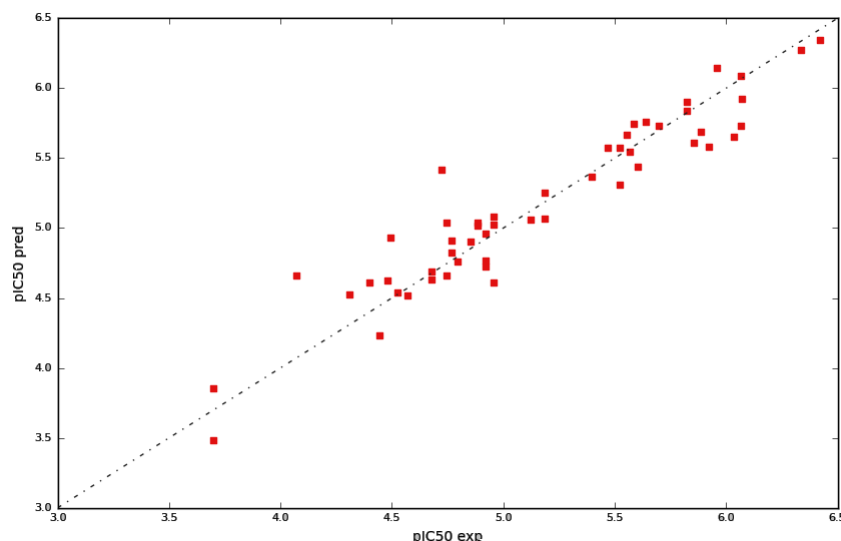


Figure. 4 : Représentation graphique de corrélation entre les activités expérimentales et prédite des molécules étudiées.

L'analyse des cartes de contour (figure.5) est généralement effectuée pour l'identification des fragments de molécules favorables et défavorables. L'activité biologique des molécules repose indirectement sur les propriétés hydrophobes, stériques, électrostatiques, donneur/accepteur de liaison hydrogène. Ces propriétés diffèrent d'une molécule à l'autre en fonction des substitutions d'une molécule qui peuvent entraîner une modification des propriétés physico-chimiques ayant à leur tour un impact sur l'activité biologique des molécules. Le composé 50 est le composé le plus actif de la série ; par conséquent, il a été pris comme molécule de référence pour la génération de cartes de contour.

Chapitre. III : Etude 3D QSAR d'une série de benzofuranes

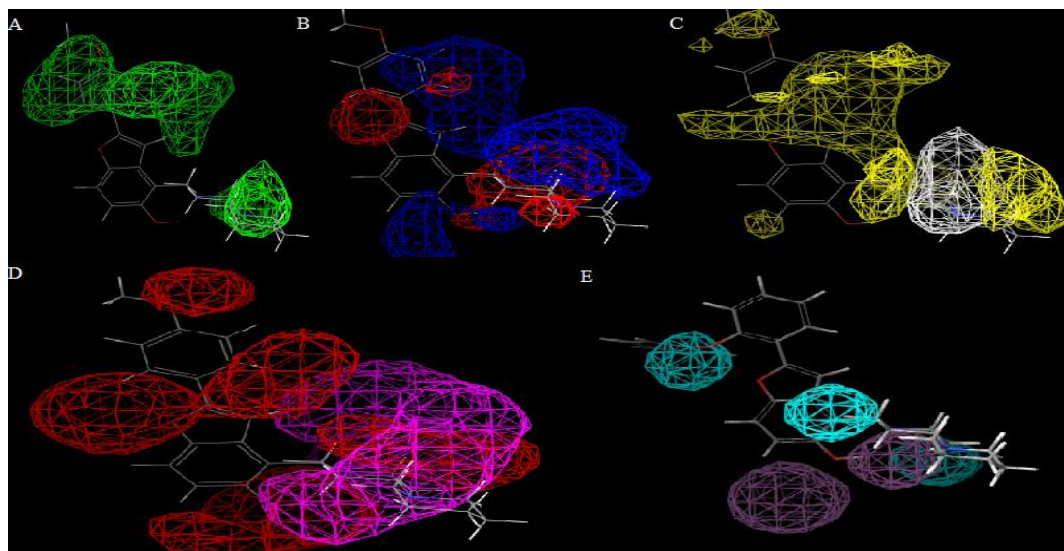


Figure.5 : Les distributions gaussiennes : (A) stérique, (B) électrostatique, (C) hydrophobique, (D) accepteur de liaison H et (E) donneur de liaison H.

Dans le champ électrostatique, les régions en bleu sont favorables au groupe électropositif et les régions en rouge sont favorables au groupe électronégatif. La région électronégative au niveau des substituants indique que ces substituants augmentent l'activité s'ils sont riches en électrons. Le groupe phényle et les atomes électronégatifs comme l'oxygène, l'azote sont bénéfiques dans cette région.

L'atome d'oxygène attaché au cycle furane est recouvert de rouge, ce qui implique que la charge négative dans cette région est favorable à une activité accrue. Le contour bleu présenté par le groupe pipéridine attaché au cycle benzénique et le groupe méthyle attaché au cycle phényle montre que l'augmentation de la charge positive dans cette région affectera positivement l'activité.

Le schéma du champ stérique est illustré à la figure .5, où la région favorable du plus grand champ stérique (en vert) est située près du groupe 2-OBn-Ph attaché au cycle benzénique et de la pipéridine, suggérant que le l'implantation de grands groupes dans cette région pourrait accroître l'activité.

La partie de couleur jaune de la molécule était favorable au groupe hydrophobe tandis que la couleur blanche était favorable au groupe hydrophile représenté sur la figure.5. La substitution NR_2 s'est avérée favorable pour le groupe hydrophile et pourrait donc être la raison pour laquelle le composé 6m était plus puissant. De même, la grande partie blanche présente sur la substitution R_3 a clairement prouvé que cette position était favorable aux groupes hydrophiles (polaires) car elle était présente dans la plupart des composés présentant une bonne puissance. Une plus grande région de couleur blanche trouvée sur le noyau de la pipéridine, qui est prise en sandwich entre les substitutions NR_2 et le fragment central, indique que cette position pourrait être favorable au groupe hydrophile ; par conséquent, le groupe polaire à cette position pourrait augmenter l'activité.

Chapitre. III : Etude 3D QSAR d'une série de benzofuranes

La carte de contour du donneur de liaison hydrogène est illustrée à la figure.5 où la couleur cyan est présente sur la substitution R₃ indiquant que la partie de couleur cyan de la substitution R₃ est favorable aux atomes donneurs de liaison hydrogène. De même, dans le cas d'une carte de contour de l'accepteur de liaison hydrogène illustré à la figure.4, la couleur violette est présente sur la substitution NR₂, ce qui est favorable pour un atome accepteur de liaison hydrogène. Cependant, la partie de couleur rouge présente sur la substitution R₃ est défavorable pour un atome accepteur de liaison hydrogène, ce qui valide la carte de contour du donneur de liaison hydrogène.

Tableau. 2 : Les activités observées, les valeurs calculées pour la 3D-QSAR.

Molécules	pIC₅₀ Expérimentale	pIC₅₀ Prédite
1	4,4810	4,6246
2	5,8530	5,6118
3	4,4950	4,9309
4	4,7700	4,8236
5	4,8860	5,0389
6	5,9210	5,5826
7	5,6778	5,7768
8	5,1250	5,0613
9	5,5850	5,7441
10	6,0360	5,65387
11	6,0660	5,7317
12	5,6380	5,7608
13	5,8860	5,6885
14	5,6990	5,7285
15	6,0710	5,9232
16	5,9590	6,1419
17	5,3980	5,3665
18	5,5690	5,5453
19	6,0655	6,0853
20	6,1427	6,4267
21	5,5528	5,6706
22	5,8239	5,8368

Chapitre. III : Etude 3D QSAR d'une série de benzofuranes

23	5,4685	5,5749
24	5,1871	5,2522
25	4,6778	4,6309
26	4,7212	5,4183
27	4,7696	4,9122
28	4,9586	5,0853
29	5,9208	5,2082
30	4,9208	4,9629
31	4,9208	4,7264
32	4,7959	4,7628
33	4,9208	4,7700
34	4,3979	4,6090
35	4,5229	4,5411
36	4,5686	4,5153
37	3,6990	3,4829
38	5,1871	5,0671
39	4,7447	4,6625
40	4,4437	4,2341
41	4,6778	4,6919
42	4,3098	4,5257
43	4,9586	4,6100
44	4,8861	5,0181
45	4,0706	4,6574
46	3,6990	3,8563
47	5,5229	5,5742
48	5,5229	5,3098
49	4,8539	4,9046
50	6,4202	6,3452
51	5,6021	5,4355
52	6,3372	6,2755

Chapitre. III : Etude 3D QSAR d'une série de benzofuranes

IV. Conclusion

La mTOR a été considérée comme une cible potentielle pour la conception de nouveaux agents anticancéreux. Récemment, une série de Benzofuranes a été rapportée avec une activité inhibitrice de mTOR. Afin de démontrer la relation entre les structures et leur inhibition du mTOR, des analyses 3D-QSAR ont été réalisées sur un jeu de données de 52 composés. De plus, le modèle 3D QSAR généré par la méthode de régression des moindres carrés partiels (PLS) a montré un coefficient de régression (R^2) de 0.94 et le coefficient de régression des molécules de l'ensemble de test (Q^2) est de 0.78. Ce modèle conclue à une relation significative de mTOR.

Chapitre. III : Etude 3D QSAR d'une série de benzofuranes

Références

- [1]. Lefebvre, J. L., Licitra, L., Leemans, R., Tassini, U., & van Dijk, B. (2014). Le livre blanc du cancer de la tête et du cou.
- [2]. Les cancers en France, édition 2016, collection Les Données, Institut national du cancer
- [3]. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancers-de-la-sphere-ORL-voies-aerodigestives-superieures/Les-points-cles>. (Consulté le : 15/03/2023)
- [4]. Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, 23(1-3), 3-25.
- [5]. Benhalima, N., Touhami, M., Khelfaoui, F., Yahia Cherif, F., & Chouaih, A. (2022). Quantitative Structure-activity Relationship Studies and Nonlinear Optical Properties of 2-Phenylbenzofuran Derivatives: A Density Functional Theory Study. *Physical Chemistry Research*, 10(1), 105-125.
- [6]. Salomé, C., Ribeiro, N., Chavagnan, T., Thuaud, F., Serova, M., de Gramont, A., ... & Désaubry, L. (2014). Benzofuran derivatives as anticancer inhibitors of mTOR signaling. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 81, 181-191.
- [7]. Salomé, C., Narbonne, V., Ribeiro, N., Thuaud, F., Serova, M., de Gramont, A., ... & Désaubry, L. (2014). Benzofuran derivatives as a novel class of inhibitors of mTOR signaling. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 74, 41-49.
- [8]. Maestro Version 11.2.013, MMshare Version 3.8.013, Release 2017-2.
- [9]. V. P. Solov'ev, A. A. Varnek, ISIDA (In Silico Design and Data Analysis) program for QSPR modeling, <http://vpsolovev.ru/programs/>
- [10]. Zhi, H., Zheng, J., Chang, Y., Li, Q., Liao, G., Wang, Q., & Sun, P. (2015). QSAR studies on triazole derivatives as sglt inhibitors via CoMFA and CoMSIA. *Journal of Molecular Structure*, 1098, 199-205.
- [11]. Halim SA, Haq ZU (2015) Structure based 3D-QSAR studies of interleukin-2 inhibitors: comparing the quality and predictivity of 3D-QSAR models obtained from different alignment methods and charge calculations. *ChemBiol Interact* 238:9–24.
- [12]. LiY, He H,Wang J, Han C, Feng J, Zhang S,Yang L (2015) Exploring details about structure requirements based on novel CGRP receptor antagonists ure than amide, aspartate, succinate and pyridine derivatives by in silico methods. *J MolStruct* 1074:294–301.

Conclusion générale

Conclusion Général

Le travail a été consacré au développement de modèles 3D-QSARs pour la prédiction de l'activité anti-tumorale des molécules des dérivés de Benzofurane, pour construire de modèle du 3D QSAR fiable, stable, capable de prédire efficacement cette activité.

La modélisation moléculaire et l'analyse 3D QSAR ont été effectuées pour déterminer quantitativement l'effet de la structure moléculaire des composés étudiés sur leur activité biologique.

L'étude qualitative de la relation structure-activité a été réalisée sur les dérivés de Benzofurane. Les molécules utilisées dans cette étude possèdent des propriétés pharmacologiques. La nature des groupements qui se lient sur le noyau de base des molécules étudiées affecte sur leurs propriétés physicochimiques et par conséquent sur leurs propriétés pharmacologiques.

Des études de la relation quantitative structure-activité (3D QSAR) sont appliquées à un ensemble de 52 composés des dérivés de Benzofurane, afin de prédire l'activité biologique à partir de descripteurs moléculaires appartenant à la série de dérivés du Benzofurane et de trouver une corrélation entre les différents paramètres moléculaires de ces composés et son activité biologique. La méthodologie basée sur la régression aux moindres carrés (PLS).

Le pouvoir prédictif des modèles obtenus a été confirmé par les méthodes de validation LOO. Une forte corrélation a été observée entre les valeurs expérimentales et prédites des activités biologiques, ce qui indique la validité et la qualité des modèles QSAR obtenus. Les valeurs des paramètres statistiques du modèle 3D-QSAR : $R^2 = 0,94$ et $Q^2 = 0,78$, montrent que ce dernier est statistiquement significatif possédant un bon pouvoir prédictif et une bonne stabilité.