

**UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS SÉTIF 1**  
**FACULTÉ DE MÉDECINE**



**DÉPARTEMENT DE PHARMACIE**

**Mémoire De Fin D'étude En Vue De L'obtention**

**Du Diplôme De Docteur En Pharmacie**

**LA CONCEPTION D'UN INHIBITEUR DE TYROSINE  
KINASE PAR AMMARAGE MOLECULAIRE**

**Soutenu publiquement le : 06/10/2020.**

**Présenté et soutenu par :**

- BENABIDA ASMA.
- MEGUEDDEM HOUDA.
- LAHOUASSA SARA.

**Encadrant :** Dr MOKHNENE Ahmed Mostpha (Maître assistant hospitalo-universitaire en chimie thérapeutique).

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury:** Pr BENBOUDIAF Sabah (Maître de conférences hospitalo-universitaire en Toxicologie).

**Examineurs :** Dr BOUCHAALA Faiza (Maître-assistante hospitalo-universitaire en Toxicologie).

**Examineurs :** Dr DJEBAR Yasser (Maître-assistant hospitalo-universitaire en pharmacologie).

**Année Universitaire 2019/2020**

## **Résumé**

**L**e cancer est un problème de santé publique majeur au niveau mondial où elle constitue la deuxième cause de décès. Face à l'évidence de l'augmentation des taux de résistance au traitement anti cancéreux, le besoin permanent du développement de nouveaux médicament est évident. . Dans ce travail, nous avons tenté de proposer de nouveaux inhibiteurs tyrosine kinase c-KIT cible thérapeutique de cancer ; car il est impliquée dans les processus de proliférations des cellules tumorales. Pour atteindre notre objectif, nous avons fait recours à un amarrage moléculaire à l'aide du programme MVD. Par le docking moléculaire d'une collection de 124 similaires chimiques (de 5 ligands connus) issus de la banque de données ZINC envers le site actif de la tyrosine kinase c-KIT, l'énergie d'interaction a été améliorée jusqu'à -160.310 KJ/mole dans le cas du ligand L8. Enfin, l'application des règles de LIPINSKI et VEBER aux 10 meilleurs similaires des ligands de références nous renseigne de manière positive concernant les propriétés ADME de tous ces similaires à l'exception du ligand L7, cela permet de considérer ces derniers comme étant de nouveaux inhibiteurs potentiels de la Tyrosine kinase c-KIT.

**Mots Clés :** tyrosine kinase, c-KIT, amarrage moléculaire, MVD, ZINC, ligand, LIPINSKI, VEBER, ADME.

## **Abstract**

**C**ancer is a major public health problem worldwide where it is the second leading cause of death. With the evidence of increasing rates of resistance to cancer treatment, the continued need for new drug development is evident. . In this work, we attempted to propose novel c-KIT tyrosine kinase inhibitors as a therapeutic target for cancer; because it is involved in the proliferation process of tumor cells. To achieve our goal, we used molecular docking using the MVD program. By molecular docking of a collection of 124 chemical similars (of 5 known ligands) from the ZINC database to the active site of the c-KIT tyrosine kinase, the interaction energy was improved up to - 160.310 KJ / mole in the case of the L8 ligand. Finally, the application of the LIPINSKI and VEBER rules to the 10 best similars of the reference ligands provides us with positive information concerning the ADME properties of all these similars with the exception of the L7 ligand, which makes it possible to consider the latter as being new. Potential Tyrosine Kinase c-KIT Inhibitors.

**Keywords :** tyrosine kinase, c-KIT, molecular docking, MVD, ZINC, ligand, LIPINSKI, VEBER, ADME.

## ملخص

يعد السرطان مشكلة صحية عامة رئيسية في جميع أنحاء العالم حيث يعد السبب الرئيسي الثاني للوفاة. مع وجود أدلة على زيادة معدلات مقاومة علاج السرطان، فإن الحاجة المستمرة لتطوير عقاقير جديدة واضحة. في هذا العمل، حاولنا اقتراح مثبطات c-KIT التيروزين كيناز الجديدة كهدف علاجي للسرطان. لأنه يشارك في عملية تكاثر الخلايا السرطانية. لتحقيق هدفنا، استخدمنا الالتحام الجزيئي باستخدام برنامج MVD. من خلال الالتحام الجزيئي لمجموعة من 124 تشبيهاً كيميائياً (من 5 روابط معروفة) من قاعدة بيانات ZINC إلى الموقع النشط لـ c-KIT tyrosine kinase، تم تحسين طاقة التفاعل حتى 160.310 كيلوجول / مول في علبة L8 ligand. أخيراً، يوفر لنا تطبيق قواعد LIPINSKI و VEBER على أفضل 10 تشبيهات للروابط المرجعية معلومات إيجابية فيما يتعلق بخصائص ADME لجميع هذه التشبيهات باستثناء L7 ligand، مما يجعل من الممكن اعتبار هذه الأخيرة مثبطات جديدة محتملة Tyrosine Kinase c-KIT.

**الكلمات المفتاحية:** التيروزين كيناز، c-KIT، الالتحام الجزيئي، MVD، ZINC، ligand، ليبينسكي، فابر، ADME.