الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université Sétif 1, Ferhat ABBAS
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie

جامعة ، سطيف 1، فرحات عباس
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Université Ferhat ABBAS Sétif 1

DEPARTEMENT DE BIOTECHNOLOGIE

N°...../SNV/**2026**

MEMOIRE

Présenté par

BENOUADFEL Besma

GOUSMI Tinhinen-chahinez

BENLAMRI Yasmine

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER

Filière : Biotechnologie

Spécialité : Biotechnologie et santé

SIMULATION PAR DOCKING MOLÉCULAIRE DES INTERACTIONS PROTÉINE -LIGAND:

CAS DE CANCER DU COLON

Soutenue publiquement le : **24/06/2026**

DEVANT LE JURY :

PRESIDENT:	**Belguat Assia**	**MCA**	**UFA Sétif 1**
ENCADRANT :	**AMOR LOUBNA**	**MCA**	**UFA Sétif 1**
EXAMINATEUR :	**FERDJOUI SIHAM**	**MCA**	**UFA Sétif 1**

LABORATOIRE DE MICROBIOLOGIE APPLIQUE

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2025/2026

الملخص

سرطان القولون والمستقيم (CCR) هو من أكثر أنواع السرطان شيوعاً و فتكاً في العالم. وعلى الرغم من وجود علاجات موجهة تستهدف البروتينات المشاركة في تطوره مثل EGFR و VEGFR وBRAF ،فإن القيود المرتبطة بالآثار الجانبية والمقاومة و التكاليف المرتفعة تفرض ضرورة البحث عن بدائل علاجية جديدة .تقدم مذكرتنا منهجية مبتكرة تعتمد على الإرساء الجزيئي لتحديد مثبطات جديدة لأهداف جزيئية رئيسية. وباستخدام برنامجAutoDock Vina،قمنا بتقييم قدرة الارتباط لثلاثة مركبات طبيعية (resveratrol،quercetine،curcumine) تجاه هذه البروتينات المستهدفة، ومقارنتها بأدوية مرجعية مستخدمة في العلاجات الموجهة: cetuximab،regorafenib،vemurafenib. وأظهرت النتائج أن quercetineيندمج بشكل مستقروانتقائي في المواقع الفعالة لـ EGFR و VEGFRبشراهة قدرها -9,0 و -9.9 كيلوكالوري/مول على التوالي، في حين تميزresveratrolبأعلى استقرار مع BRAF بشراهة قدرها -9.3 كيلوكالوري/مول. وتتعززهذه التفاعلات من خلال إنشاء شبكات تفاعلات مُثبِّتة، خاصة الروابط الهيدروجينية والتفاعلات الكارهة للماء .علاوة على ذلك، تشير خصائص ADME والتقييم السمي للمركبات المدروسة إلى حركية دوائية مثالية وسمية منخفضة، مما يدعم إمكاناتها العلاجية.

الكلمات المفتاحية: سرطان القولون والمستقيم، الإرساء الجزيئي، EGFR ،VEGFR،BRAF، المركبات الطبيعية، العلاجات الموجهة.

Résumé

Le cancer colorectal (CCR) est l'un des cancers les plus fréquents et meurtriers au monde. Malgré l'existence de thérapies ciblées dirigées contre des protéines impliquées dans sa progression telles qu'EGFR, VEGFR et BRAF, les limitations liées aux effets secondaires, aux résistances, aux coûts élevés imposent la recherche de nouvelles alternatives thérapeutiques. Notre mémoire présente une méthodologie novatrice basée sur le docking moléculaire pour l'identification de nouveaux inhibiteurs de cibles moléculaires clés. A l'aide du logiciel AutoDock Vina, nous avons évalué la capacité de liaison de trois composés naturels (la curcumine, la quercetine, le resveratrol) vis-à-vis de ces protéines cibles, en les comparant à des médicaments de référence utilisés en thérapies ciblées : cetuximab, regorafenib, vemurafenib. Les résultats ont révélé que la quercétine s'insère de manière stable et sélective dans les sites actifs d'EGFR et VEGFR avec des affinités respectives de -9.0 et -9.9 kcal/mol , tandis que le resvératrol se distingue par la plus forte stabilité avec BRAF avec une affinité de -9.3 kcal/mol. Ces interactions sont renforcées via l'établissement de réseaux d'interactions stabilisatrices notamment des liaisons hydrogène et des interactions hydrophobes. Par ailleurs, les propriétés ADME et l'évaluation toxicologique des composés étudiés suggèrent leur profil pharmacocinétique optimal et une toxicité réduite, soutenant leur potentiel thérapeutique.

Mots clés : Cancer colorectal, docking moléculaire, EGFR, VEGFR, BRAF, composés naturels, thérapies ciblées.

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common and deadly cancers worldwide. Despite the existence of targeted therapies directed against proteins involved in its progression, such as EGFR, VEGFR, and BRAF, limitations related to side effects, resistance, and high costs call for the search for new therapeutic alternatives. Our thesis presents an innovative methodology based on molecular docking for the identification of new inhibitors of key molecular targets. Using AutoDock Vina software, we evaluated the binding capacity of three natural compounds (curcumin, quercetin, and resveratrol) toward these target proteins, comparing them to reference drugs used in targeted therapies: cetuximab, regorafenib, and vemurafenib. The results revealed that quercetin binds in a stable and selective manner within the active sites of EGFR and VEGFR, with respective binding affinities of -9.0 and -9.9 kcal/mol, while resveratrol showed the strongest stability with BRAF, with a binding affinity of -9.3 kcal/mol. These interactions are reinforced through the establishment of stabilizing interaction networks, notably hydrogen bonds and hydrophobic interactions. Furthermore, the ADME properties and toxicological evaluation of the studied compounds suggest an optimal pharmacokinetic profile and reduced toxicity, supporting their therapeutic potential.

Keywords: Colorectal cancer, molecular docking, EGFR, VEGFR, BRAF, natural compounds, targeted therapies.

Table des matières

I. Introduction 1
II. Matériel et méthodes 3
II.1 Matériel 3
II.1.1 Micro-ordinateur 3
II.1.2 Bases de données 3
 RCSB Protéine Data Bank 3
 PubChem 4
II.1.3 Sites web 4
 Passonline (Prediction of Activity Spectra for Substances) 4
 Protox 3.0 5
 SwissADME 5
II.1.4 Logiciels 6
 Biovia Discovery Studio 2021 6
 Chem3D 6
 Open Babel 7
 AutoDock Tools (ADT) 7
 AutoDock Vina 8
II.1.5 Les cibles protéiques 8
II.1.6 Les ligands 10
 Les médicaments 10
 Les substances naturelles 10
II.2 Méthodes 10
II.2.1 Sélection et préparation des protéines 10
II.2.2 Sélection et préparation des ligands et les substances naturelles 11
II.2.3 Docking moléculaire 11
II.2.4 Calcule de constante d'inhibition Ki 11
III. Résultats et discussion 12
III.1 Interaction ligands - protéine 12
III.1.1 Interaction avec EGFR 12
III.1.2 Interaction avec VEGFR 12
III.1.3 Interaction avec BRAF 13
III.2 Analyse des interactions moléculaires 14
III.2.1 EGFR 14
 EGFR-Cetuximab 14

- EGFR-Curcumin 14
- EGFR-Quercetine 14
- EGFR-Resveratrol 14

III.2.2 VEGFR 17

- VEGFR-Regorafenib 17
- VEGFR-Curcumine 17
- VEGFR-Quercetine 17
- VEGFR-Resveratrol 17

III.2.3 BRAF 20

- BRAF-Vemurafenib 20
- BRAF-Curcumine 20
- BRAF-Quercetine 20
- BRAF-Resveratrol 20

III.3 Interprétation des résultats de Swiss ADME 22

III.3.1 Propriétés pharmacocinétiques 22

III.4 Etude de toxicité 24

IV. Conclusion 26

INTRODUCTION

I. Introduction

Le cancer constitue l'un des plus grands défis de santé publique à l'échelle mondiale. C'est un terme générique désignant un vaste groupe de maladies caractérisées par une prolifération incontrôlée de cellules anormales capables d'envahir les tissus voisins et de se propager à d'autres organes par un processus appelé métastase (Brown et al., 2023). Il existe une grande diversité de cancers, désignés d'après le type de cellule à l'origine de sa formation. Par exemple, le carcinome (issu des cellules épithéliales), le sarcome (qui se forme dans les os et les tissus mous), la leucémie (tissu sanguin), le lymphome (qui se forme dans les lymphocytes B ou T), le myélome multiple (plasmocytes, cellules myélomateuses) et le mélanome (mélanocytes). Ou selon les organes ou tissus d'où il provient. Tels que, le cancer du sein, du sang, du colon, du cerveau, du foie, du poumon et de la peau (Alugoju et al., 2021).

Parmi les nombreux types de cancers, nous nous focaliserons sur le cancer colorectal (CCR), une maladie qui prend naissance dans les cellules épithéliales tapissant le côlon ou le rectum du tractus gastro-intestinal. Il représente l'un des cancers les plus fréquents dans le monde et constitue une cause majeure de mortalité, il est responsable d'environ 10% de l'ensemble des cas de cancer et se classe au troisième rang des cancers les plus diagnostiqués à l'échelle mondiale, tout en occupant la deuxième position parmi les causes de décès liés au cancer (Ke et al., 2022).

C'est cette haute incidence et cette mortalité élevée qui ont motivé le choix du cancer colorectal comme objet de notre étude, dans une perspective de recherche de nouvelles molécules thérapeutiques.

Le développement du cancer colorectal est un processus multifactoriel, influencé à la fois par l'hérédité familiale, l'âge, les facteurs génétiques et certaines habitudes de vie néfastes (Etienne selloum, 2018). Sur le plan moléculaire, le CCR résulte de l'accumulation d'altérations génétiques et épigénétiques causées généralement par les rayons ionisants et les agents chimiques qui déclenchent les voies de signalisation favorisant la prolifération, la survie cellulaire, l'angiogenèse et l'échappement immunitaire.

Parmi les protéines clés impliquées, on trouve notamment :

- **l'EGFR** (epidermal growth factor receptor), essentiel dans la régulation de la prolifération et de la survie cellulaire (Halder et al., 2023).

- le **VEGFR** (vascular endothelial growth factor receptor), impliqué dans l'angiogenèse et l'apport sanguin nécessaire à la croissance tumorale (Malaiya et al., 2020).
- **BRAF**(B-Raf proto-oncogène, serine/thréonine kinase), qui intervient dans la voie de signalisation MAPK et dont les mutations entraînent une activation constitutive de la prolifération cellulaire(Lièvre et al., 2020).

Ces protéines représentent des cibles thérapeutiques majeures dans la prise en charge du cancer colorectal.

Les traitements actuels du cancer colorectal reposent principalement sur la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie et les thérapies ciblées. On distingue deux types de thérapies ciblées : les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs à petites molécules. Les anticorps monoclonaux sont de grandes protéines conçues pour reconnaître spécifiquement des récepteurs ou des protéines exprimés à la surface des cellules tumorales ou dans leur microenvironnement. Ils inhibent la croissance tumorale en bloquant les voies de signalisation impliquées dans la prolifération cellulaire et l'angiogenèse (Shuel, 2022).

Les anticorps monoclonaux peuvent être associés à une substance toxique, comme une chimiothérapie standard ou des radionucléides, pour amener la thérapie jusqu'aux cellules cancéreuses. Parmi ces anticorps, on peut citer le bévacizumab, trastuzumab, pertuzumab, panitumumab et cetuximab qui inhibent la voie de l'epidermalgrowth factor (EGF) en ciblant son récepteur, (EGFR) (Manzi et al., 2023). L'autre type courant de thérapies ciblées comporte des médicaments à petites molécules , quant à eux, possèdent un faible poids moléculaire leur permettant de pénétrer à l'intérieur des cellules et de cibler des protéines intracellulaires afin de ralentir la prolifération ou encore causer la mort des cellules de la tumeur, tel que le regorafenibe et le vémurafénib qui ciblent respectivement VEGFR et BRAF(Shuel, 2022).

Malgré des progrès considérables, ces approches présentent des limitations importantes : ne sont pas efficaces chez tous les malades , on observe des résistances primaires ou acquises, des effets secondaires significatifs, ainsi qu'une récurrence de la maladie chez un nombre important de patients. De plus, ils sont coûteux et potentiellement toxiques (Svrcek et al., 2011).

Ces insuffisances soulignent la nécessité de découvrir de nouvelles molécules thérapeutiques, capables de cibler des mécanismes moléculaires clés et de contourner les résistances.

Dans ce contexte, les composés naturels constituent une source prometteuse de nouvelles molécules anticancéreuses, Nous avons donc porté notre attention à la curcumine, la quercétine

et le resvératrol, qui présentent des activités anticancéreuses intéressantes contre le cancer colorectal.

Pour identifier ces molécules, nous avons recours à une méthode *in silico*, c'est le docking moléculaire. Le docking (ou « amarrage moléculaire ») est une approche de modélisation moléculaire utilisée pour prédire la structure tridimensionnelle optimale des complexes formés entre une protéine cible et un ligand, tel qu'un médicament potentiel (Vaghela, 2026).

L'objectif de ce mémoire est donc d'identifier, par des techniques de docking moléculaire des molécules naturelles capables d'inhiber l'interaction avec des protéines clés impliquées dans le développement du cancer colorectal.

Au cours de ce travail nous présenterons d'abord le cadre général de notre étude, en abordant le cancer colorectal, son incidence et l'importance des thérapies ciblées. Ensuite nous détaillerons les méthodes et approches utilisées, incluant le choix des protéines et des ligands, le protocole de docking, l'analyse et l'interprétation des résultats puis la discussion de ces résultats. Enfin une conclusion générale clôturant ce travail