

Etude de la molécule UG1

Après recuit simulé, l'énergie du complexe EGFR-UG1 est de -110,40 kcal/mol. Sur la Figure II.9, L'analyse visuelle du complexe nous révèle une seule liaison d'hydrogène entre (Ph-CO. ...Cys 773; $d = 3 \text{ \AA}$). Des interactions de type Van der Waals ont également été détectés entre le ligand et les résidus : Leu 820, Asp 831 et Arg 817.

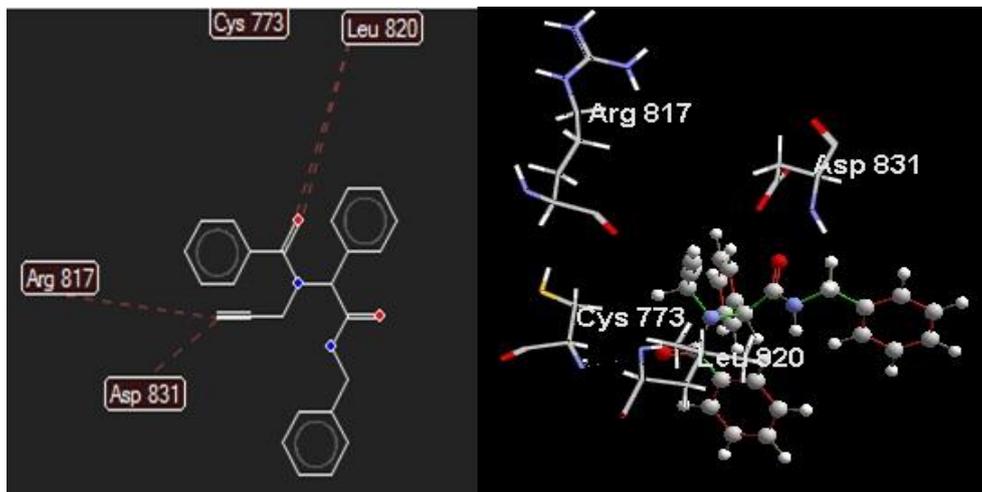


Figure II . 9: Interactions entre UG1 et l'EGFR.

4.5.2. Etude de la molécule UG2

Après recuit simulé, l'énergie du complexe EGFR-UG2 est de -101.77 kcal/mol. Sur la Figure II.10, ce composé forme deux liaisons d'hydrogène dont la première se trouve entre le (Ph-CH₂-NH-CO ...Lys 721; $d = 3.20 \text{ \AA}$), la deuxième entre (OH ...Thr 766; $d = 3.20 \text{ \AA}$). Les résidus : Leu 820, Asp 831 et Arg 817 forment des liaisons steriques avec le composé UG2.

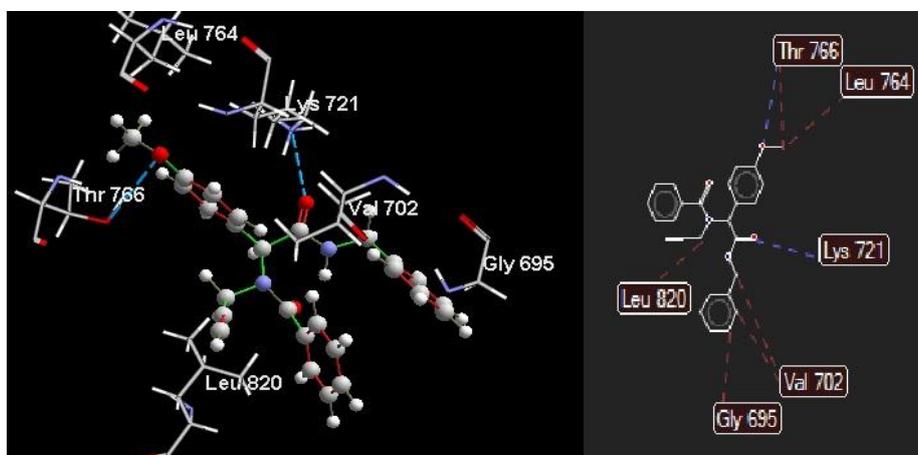


Figure II . 10: Interactions entre UG2 et l'EGFR.

4.5.3. Etude de la molécule UG3

Après recuit simulé, l'énergie du complexe EGFR-UG3 est de -118.49 kcal/mol. Sur la Figure II.11, ce composé forme trois liaisons d'hydrogène dont la première se trouve entre (Ph-CH₂-NH-CO ...Lys 721; d = 3 Å), la deuxième entre (HO ...Lys 721; d = 3.16 Å) et une troisième entre (HO ...Ala 719; d = 2.93Å). Les résidus : Leu 820, Val 702 et Leu 764 forment des liaisons stériques avec le composé UG3.

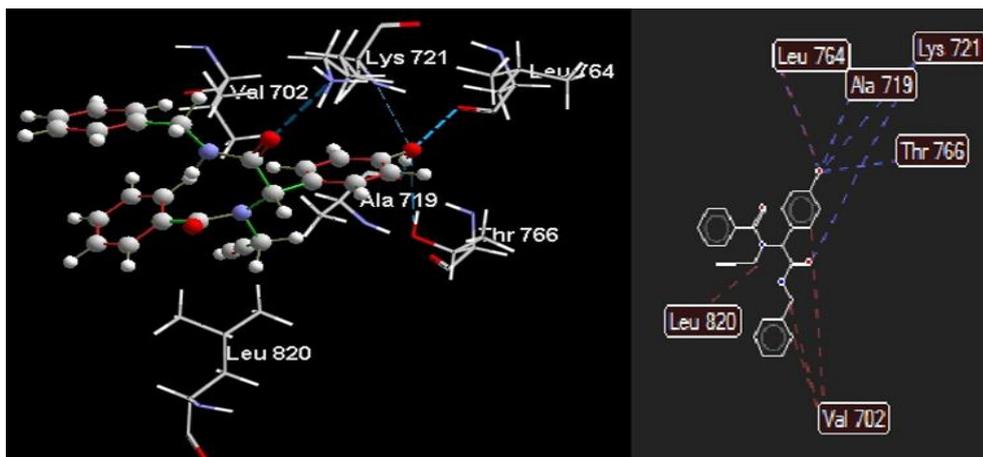


Figure II . 11: Interactions entre UG3 et l'EGFR.

Etude de la molécule UG4

Après recuit simulé, l'énergie du complexe EGFR-UG4 est de -117.15 kcal/mol. Sur la Figure II.12, L'analyse visuelle du complexe nous révèle trois liaisons d'hydrogène dont la première se trouve entre (Ph-OH...Met 769; d =2.7 Å), la deuxième entre (Ph-CH₂-NH-CO ...Thr 830; d = 2.8 Å) et une troisième entre (Ph-CH₂-NH. ...Thr 830; d = 2.6 Å). Les résidus : Leu 820, Val 702, Ala 719 et Leu 764 forment des liaisons stériques avec le composé UG4.

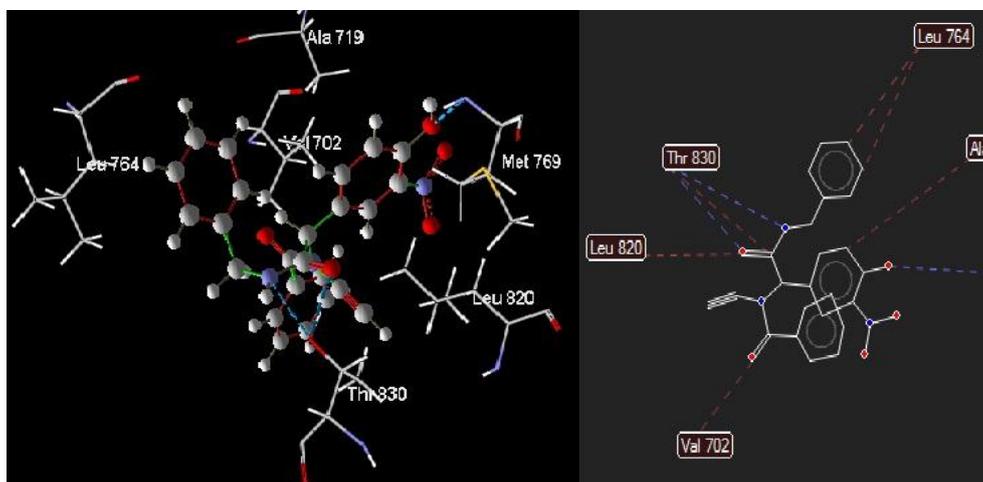


Figure II . 12: Interactions entre UG4 et l'EGFR.

4.5.5. Etude de la molécule UG5

Après recuit simulé, l'énergie du complexe EGFR-UG5 est de -124.36 kcal/mol. Sur la Figure II.13, L'analyse visuelle du complexe nous révèle une seule liaison d'hydrogène entre (Ph-CH₂-NH. ...Leu 694; d = 2.6 Å). Les résidus : Met 769, Val 702 et Phe 771 forment des liaisons stériques avec le composé UG5.

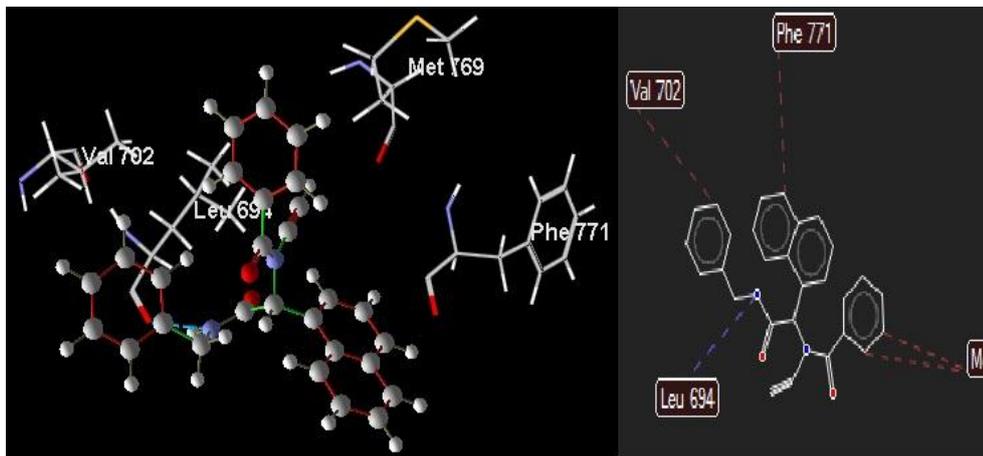


Figure II . 13: Interactions entre UG5 et l'EGFR.

4.5.6. Etude de la molécule UG6

Après recuit simulé, l'énergie du complexe EGFR-UG6 est de -110.02 kcal/mol. Sur la Figure II.14, L'analyse visuelle du complexe nous révèle quatre liaisons d'hydrogène dont la première se trouve entre (HO...Leu 764; d =2.6 Å), la deuxième entre (HO...Lys 721; d =3 Å) , une troisième entre (Ph-CH₂-NH. ...Asp 831; d = 2.7 Å) et une quatrième entre (Ph-CH₂-NH-CO....Thr 830; d = 2.8 Å) . Les résidus : Leu 820, Val 702, Ala 719, Met 769 et Thr 766 forment des liaisons stériques avec le composé UG6.

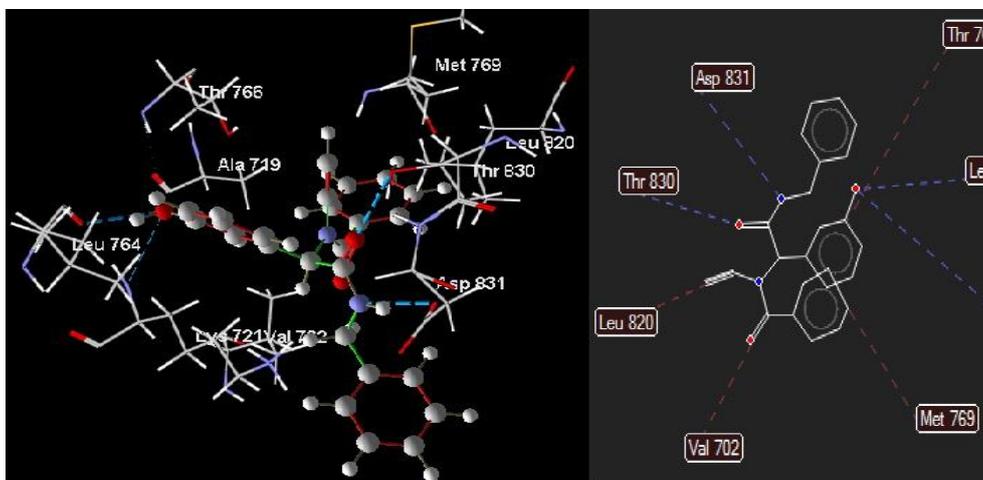


Figure II . 14: Interactions entre UG6 et l'EGFR.

4.5.7. Etude de la molécule UG7

Après recuit simulé, l'énergie du complexe EGFR-UG7 est de -113.85 kcal/mol. Sur la Figure II.15, L'analyse visuelle du complexe nous révèle trois liaisons d'hydrogène dont la première se trouve entre (HO...Gly 772; $d = 3.3 \text{ \AA}$), la deuxième entre (Ph-CH₂-NH-CO ...Thr 830; $d = 3.1 \text{ \AA}$) et une troisième entre (Ph-CH₂-NH. ...Thr 830; $d = 2.9 \text{ \AA}$). Les résidus : Leu 694 et Thr 766 forment des liaisons stériques avec le composé UG7.

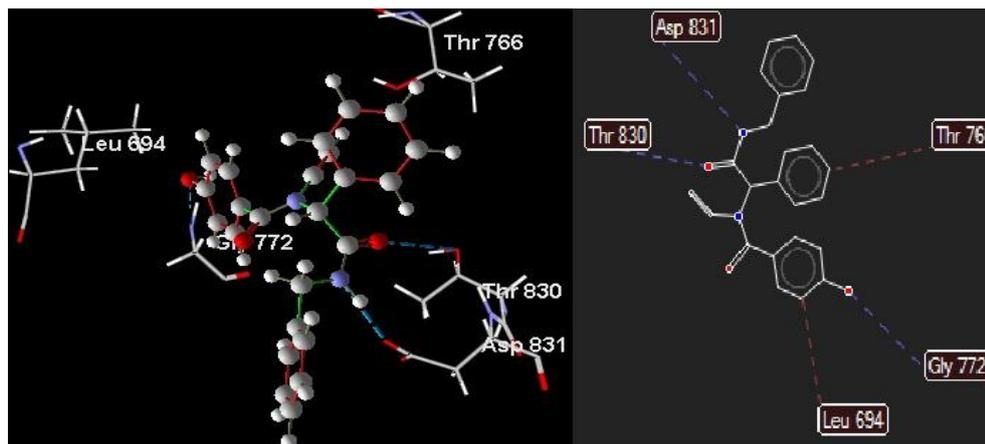


Figure II . 15: Interactions entre UG6 et l'EGFR.

4.5.8. Etude de la molécule UG8

Après recuit simulé, l'énergie du complexe EGFR-UG8 est de -114.92 kcal/mol. Sur la Figure II.16, L'analyse visuelle du complexe nous révèle deux liaisons d'hydrogène dont la première se trouve entre (HO...Met 769; $d = 2.8 \text{ \AA}$) et la deuxième entre (Ph-CH₂-NH ...Leu 694; $d = 2.6 \text{ \AA}$) et une troisième entre (Ph-CH₂-NH. ...Thr 830; $d = 2.9 \text{ \AA}$). Les résidus : Met 769 et Gly 772 forment des liaisons stériques avec le composé UG8.

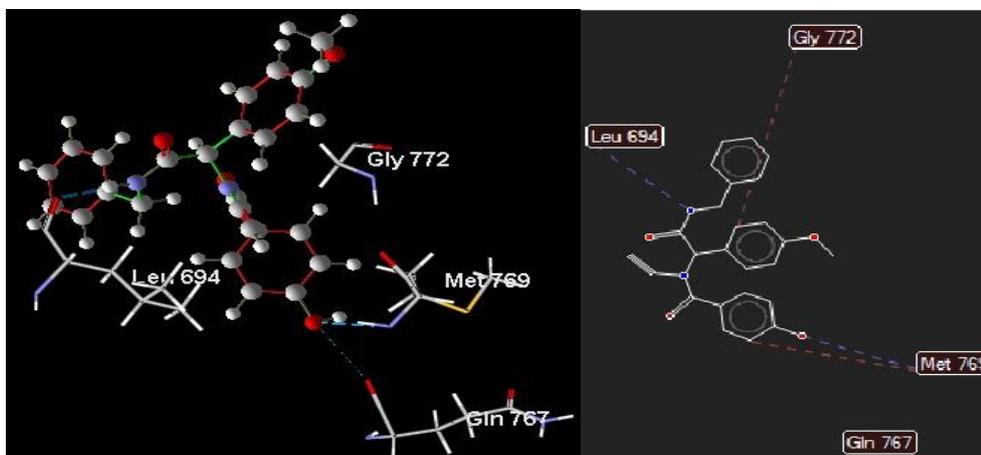


Figure II . 16: Interactions entre UG8 et l'EGFR.

4.5.9. Etude de la molécule UG9

Après recuit simulé, l'énergie du complexe EGFR-UG9 est de -124.93 kcal/mol. Sur la Figure II.17, L'analyse visuelle du complexe nous révèle trois liaisons d'hydrogène dont la première se trouve entre (HN-CO-Ph-HO...Met 769; $d = 2.9 \text{ \AA}$), la deuxième entre (CH-Ph-OH ...Phe 771; $d = 3.2 \text{ \AA}$) et une troisième entre (Ph-CH₂-NH. ...Leu 694; $d = 3 \text{ \AA}$). Les résidus : Val 702 et Met 769 forment des liaisons stériques avec le composé UG9.

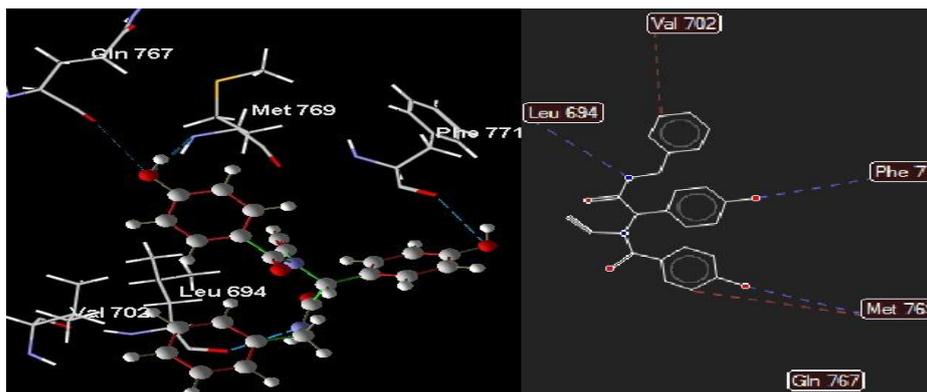


Figure II . 17: Interactions entre UG9 et l'EGFR.

4.5.10. Etude de la molécule UG10

Après recuit simulé, l'énergie du complexe EGFR-UG10 est de -108.5 kcal/mol. Sur la Figure II.18, L'analyse visuelle du complexe nous révèle trois liaisons d'hydrogène dont la première se trouve entre (Ph-HO...Met 769; $d = 2.8 \text{ \AA}$), la deuxième entre (₂ON-Ph-OH ...Phe 771; $d = 3.3 \text{ \AA}$) et une troisième entre (Ph-CH₂-NH-CO. ...Leu 694; $d = 3 \text{ \AA}$). Les résidus : Val 702, Leu 820, Thr 766 et Met 769 forment des liaisons stériques avec le composé UG10.

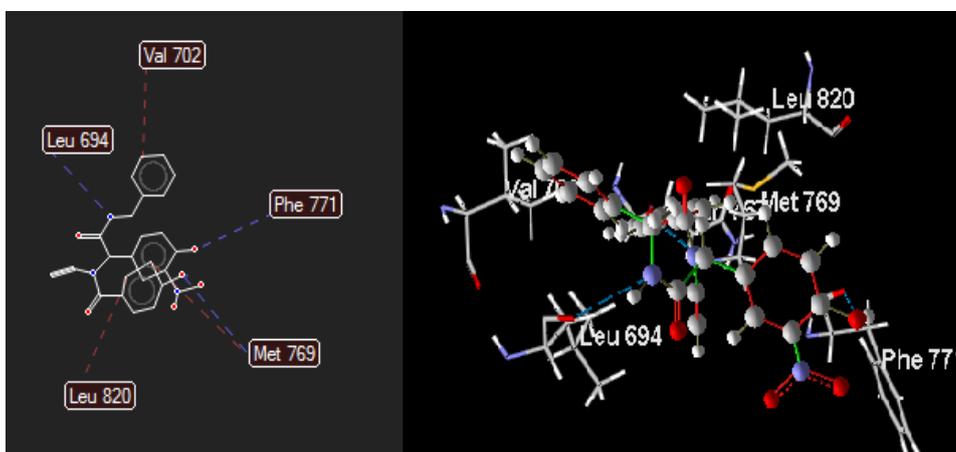


Figure II . 18: Interactions entre UG10 et l'EGFR.

4.5.11. Etude de la molécule UG11

Après recuit simulé, l'énergie du complexe EGFR-UG11 est de -114.23 kcal/mol. Sur la Figure II.19, L'analyse visuelle du complexe nous révèle une seule liaison d'hydrogène entre (Ph-CH₂-NH. ...Asp 831; d = 3.1 Å). Le résidu : Val 702 forme une liaison stérique avec le composé UG11.

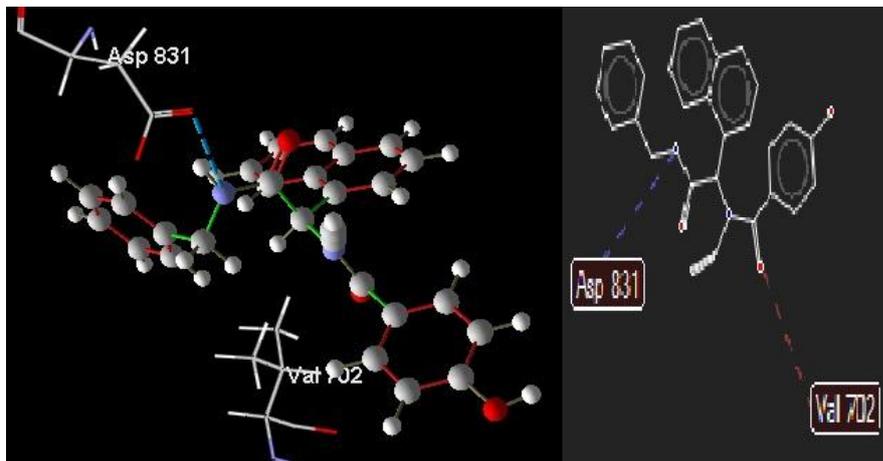


Figure II . 19: Interactions entre UG10 et l'EGFR.

4.5.12. Etude de la molécule UG12

Après recuit simulé, l'énergie du complexe EGFR-UG12 est de -117.15 kcal/mol. Sur la Figure II.20, L'analyse visuelle du complexe nous révèle cinq liaisons d'hydrogène dont la première se trouve entre (HO_{méta}...Leu 764; d =2.6 Å), la deuxième entre (HO_{méta} ...Lys 721; d =3.2 Å), une troisième entre (Ph-CH₂-NH. ...Asp 831; d = 2.7 Å) et une quatrième entre (Ph-CH₂-NH-CO....Thr 831; d = 2.8 Å) et une cinquième entre (HO_{para}...Met 769; d =2Å) . Les résidus : Met 769, Val 702, Thr 766 et Ala 719 forment des liaisons stériques avec le composé UG12.



Figure II . 20: Interactions entre UG12 et l'EGFR.

4.5.13. Etude de la molécule UG13

Après recuit simulé, l'énergie du complexe EGFR-UG13 est de -120.27 kcal/mol. Sur la Figure II.21, L'analyse visuelle du complexe nous révèle deux liaisons d'hydrogène dont la première se trouve entre (HO...Leu 694; $d = 3.1 \text{ \AA}$), la deuxième entre (Ph-CH₂-NH. ...Met 769; $d = 2.7 \text{ \AA}$). Les résidus : Val 702, Leu 820, Leu 768, Leu 764 et Ala 719 forment des liaisons stériques avec le composé UG13.

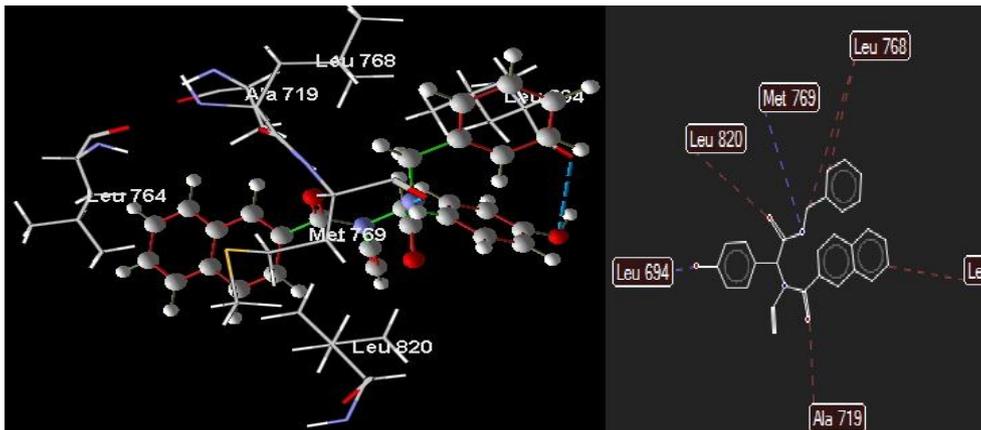


Figure II . 21: Interactions entre UG13 et l'EGFR.

4.5.14. Etude de la molécule UG14

Après recuit simulé, l'énergie du complexe EGFR-UG14 est de -120.01 kcal/mol. Sur la Figure II.22, on observe l'absence des liaisons hydrogène, Des interactions de type Van der Waals ont également été détectés entre le ligand et les résidus : Leu 820, Thr 830, Lys 721 et Val 702.

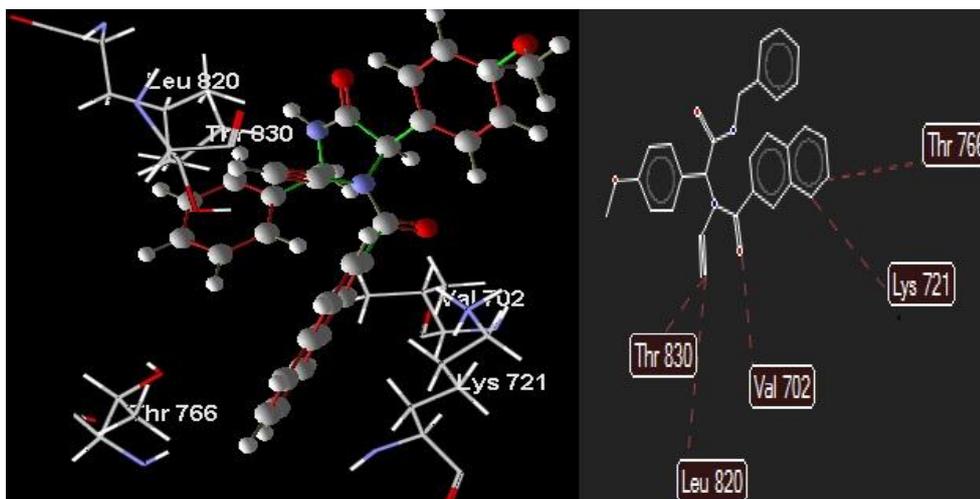


Figure II . 22: Interactions entre UG14 et l'EGFR.

4.5.15. Etude de la molécule UG15

Après recuit simulé, l'énergie du complexe EGFR-UG15 est de -114.23 kcal/mol. Sur la Figure II.23, L'analyse visuelle du complexe nous révèle une seule liaison d'hydrogène entre (Ph-CH₂-NH. ...Met 769; d = 2.6 Å). Les résidus : Leu 820,Ala 719 et Leu 768 forment des liaisons stériques avec le composé UG15.

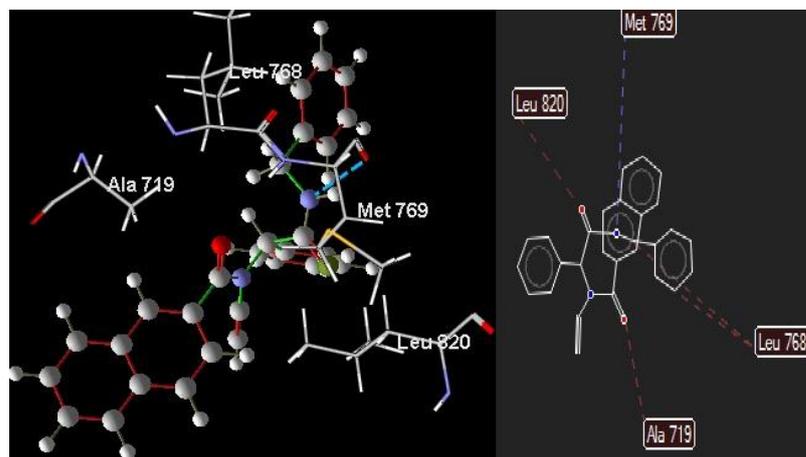


Figure II . 23: Interactions entre UG15 et l'EGFR.

4.5.16. Etude de la molécule UG16

Après recuit simulé, l'énergie du complexe EGFR-UG16 est de -134.13 kcal/mol. Sur la Figure II.24, on observe l'absence des liaisons hydrogène, Des interactions de type Van der Waals ont également été détectés entre le ligand et les résidus : Leu 694, Asp 831, Lys 721 et Arg 817.

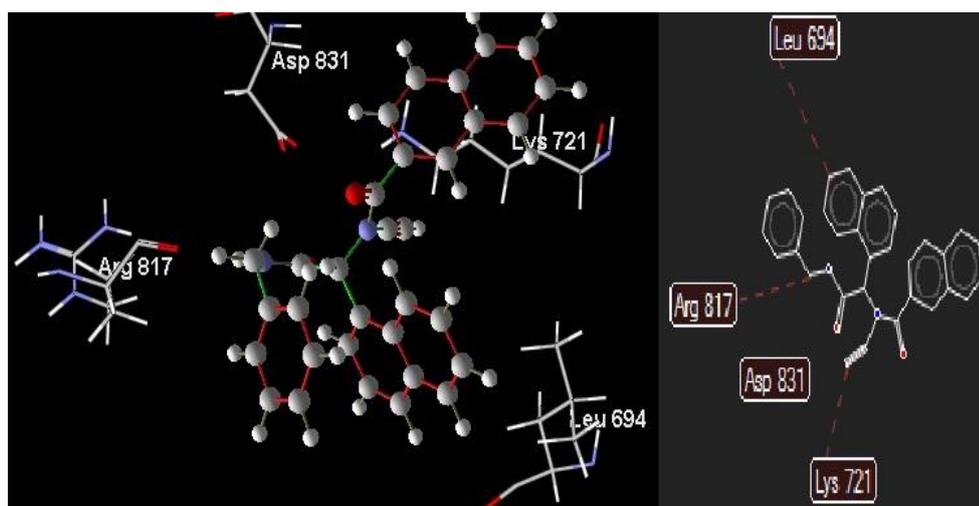


Figure II . 24: Interactions entre UG16 et l'EGFR.

4.6. Discussions

L'analyse du mode d'interaction du complexe Erlotinib-EGFR en tant que référence, montre que l'effet inhibiteur de l'Erlotinib est due essentiellement à :

- Une stabilisation du ligand (Erlotinib) dans le site actif avec une énergie totale de -137.86 kcal/mol
- la formation d'une liaison hydrogène avec le résidu Met 769 avec une énergie de -2.5 kcal/mol.
- L'établissement des interactions stériques de type Van der Waals avec une énergie d'interaction total de -148.34 kcal/mol.

Les résultats ressortant des simulations de docking de chaque diamide de notre chimiothèque, en comparaison avec le ligand de référence, sont résumés comme suit:

- La capacité des dérivés de diamides étudiées d'occuper le site actif, avec des énergies d'interactions comparables à celle de l'Erlotinib, varient entre -101.77 et -134.13 kcal/mol.
- La majorité de diamides de notre chimiothèque montre une meilleure énergie de liaison hydrogène, en comparaison avec la référence, varient entre -4 et -12.43 kcal/mol. Selon le nombre de liaison hydrogène formée entre le ligand et la cible, quatorze molécules forment une ou plusieurs liaisons hydrogène, parmi lesquels les composés : UG4, UG8, UG9, UG10, UG12, UG13 et UG15 interagissent avec le résidu Met 769. En revanche, les deux molécules UG14 et UG16 ne forment aucune liaison hydrogène.
- Les énergies des interactions stériques de type Van der Waals sont comparables à celle de l'Erlotinib, varient entre -125.96 et -147.22 kcal/mol. Il est à noter que les composés ayant les meilleures énergies d'interaction de Van der Waals sont UG13, UG14, UG15 et UG16.

Ces seize ligands représentent, en point de vue énergétique, une bonne affinité avec les résidus du site actif. Cette affinité est due essentiellement à la présence des interactions de liaisons hydrogène ainsi que des interactions hydrophobiques de type π - π (Van Der Waals) «VDW». Ce qui nous permet de prédire un caractère inhibiteur prometteur de cette série de diamides.

CHAPITRE II. CRIBLAGE VIRTUEL DE DIAMIDES

En basant sur les résultats obtenus de l'étude docking, nous avons sélectionné, parmi les molécules de notre chimiothèque, cinq composés à synthétiser :

- Le composé UG1 qui représente le squelette de base de cette chimiothèque.
- Le composé UG3, un analogue de UG1 avec un groupement hydroxyle.
- Le composé UG5 ayant plusieurs cycles aromatiques.
- Les composés UG11 et UG13 possédants à la fois un groupement hydroxyle et plusieurs cycles aromatiques.

5. Règle de Lipinski

Pour éliminer rapidement les composés ayant les propriétés physico-chimiques les moins similaires avec les médicaments disponibles sur le marché (qui ne sont pas « drug like »^[48]). La règle de 5 de Lipinski^[49] est en relation directe avec les propriétés biologiques d'absorption, de digestion, de métabolisme et d'excrétion (ADME) éventuelles des molécules étudiées, repose sur cinq propriétés physico-chimiques à savoir :

- Un poids moléculaire (**PM**) maximum de 500g/mol
- Un maximum de 5 groupes donneurs de liaisons hydrogène : H-donneurs (**DH**)
- Un maximum de 10 groupes accepteurs de liaisons hydrogène : H-accepteurs (**AH**)
- Coefficient de partage entre l'eau et un solvant organique (**logP**) ou une lipophilie inférieur ou égal à 5
- Nombre de liaisons flexibles (**LF**) ≤ 15 .

Le tableau suivant présente les résultats de la règle de Lipinski appliquée aux dérivés de diamides étudiés. (Tableau **II.5**).

CHAPITRE II. CRIBLAGE VIRTUEL DE DIAMIDES

Tableau II . 5: Résultats de la règle de Lipinski sur nos diamides

LIGANDS	MP (g/mol)	DH (nOH,NH)	AH (nO,N)	LF	LogP
Erlotinib	393	1	6	11	3.30
UG1	382	1	3	8	4.10
UG2	412	1	4	9	3.71
UG3	398	2	4	8	3.71
UG4	443	2	4	7	2.27
UG5	432	1	3	7	5.10
UG6	385	2	4	7	3.71
UG7	398	2	4	8	3.71
UG8	428	2	5	8	3.58
UG9	414	3	5	7	3.32
UG10	459	3	5	8	1.88
UG11	448	2	4	7	4.71
UG12	414	3	5	7	3.32
UG13	449	2	4	7	4.78
UG14	476	1	4	8	4.91
UG15	446	1	3	7	5.04
UG16	496	1	3	7	6.04

Ce tableau montre que presque tous les dérivés étudiés répondent aux propriétés physico-chimiques de la règle de 5 de Lipinski, à l'exception des composés UG5, UG15 et UG16 qui présentent un coefficient de partage supérieur à 5. Lipinski, et *al* ^[50] ont montré que toute molécule validant au moins trois conditions de la règle de Lipinski est considérée comme candidat potentiel, par conséquent, nous pouvons considérer que toutes les molécules de notre chimiothèque sont des drug-like.

6. Conclusion

Ce chapitre de thèse avait pour but le développement *in silico* de nouvelles structures hypothétiques agissant comme inhibiteurs très puissants de l'EGFR dans le domaine de la chimiothérapie cancéreuse. Dans cette optique, nous avons cherché à

CHAPITRE II. CRIBLAGE VIRTUEL DE DIAMIDES

développer une nouvelle série de diamides tant que des molécules anticancéreuses. Pour cela nous nous sommes appuyés sur deux types de criblages.

Le premier type se base sur le ligand, nous avons testé la similarité de notre chimiothèque avec des médicaments connus, pour cela nous avons fait appel au calcul du coefficient de Tanimoto, les résultats obtenues montrent une similarité très intéressante avec l'Erlotinib (anticancéreux). Dans le même contexte et pour effectuer un criblage à base de ligand, il était nécessaire de se renseigner sur les éventuelles propriétés biologiques d'absorption, de digestion, de métabolisme et d'excrétion des seize composés par simple application de la règle de 5 de Lipinski.

Sur la base de ces résultats préliminaires, nous envisageons d'approfondir l'étude de l'inhibition de l'enzyme cible par nos diamides, en faisant appel à d'autres programmes pour effectuer un criblage à base de la structure, il s'agit d'étude de docking et de simulation *in silico*. Cette méthode, nous a permis d'étudier le complexe (protéine-erlotinib) et les interactions entre cet enzyme cible et nos diamides en utilisant le Molegro Virtual Docker (MVD). L'analyse visuelle de ces résultats montre une superposition maximale de la conformation optimale du ligand calculée par Molegro et la géométrie du même ligand pris initialement de la PDB (1M17). Ce test nous a permis de conclure que Molegro est un programme de docking moléculaire très fiable qu'on peut utiliser en toute confiance pour modéliser les interactions de nos composés avec le site actif de la EGFR, ainsi qu'il a été clairement démontré que l'approche utilisée prouve que les seize inhibiteurs candidats ont montré une forte affinité de point de vue énergétique et mode d'interaction en comparaison avec l'Erlotinib.

Références bibliographiques

- [1] M. CorredoR, J. Bujons, M. Orzáez, M. Sancho, E. Pérez-Payá, I. Alfonso and A. Messeguer, *Eur.J.Med.Chem* **2013**, 63, 892-896
- [2] A. Shahrissa, S. Esmati, R. Miri, O. Firuzi, N. Edraki and M. Nejati, *Eur. J. Med. Chem* **2013**, 66, 388-399.
- [3] R.Wang and Z.-Q. Liu, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8696–8704.
- [4] J. Azuaje, A. E. Maatougui, J. M. Pérez-Rubio, AlbertoCoelho,, F. Fernández, E. Sotelo and J. *Org. Chem.* **2013**, 78, 4402–4409.
- [5] S. Maghari, S. Ramezanpour, S. Balalaie, F. Darvish, F. Rominger and H. R. Bijanzadeh, *J. Org. Chem* **2013**, 78, 6450–6456.
- [6] P. Gund, *Prog. Mol. Subcell. Biol* **1977**, 5, 117-143.
- [7] O. Dror, A. Shulman-Peleg, R. Nussinovet and H. J. Wolfson, *Curr. Med. Chem* **2004**, 11, 71-90.
- [8] Y. C. M. YC and P. Willett, *American Chemical Society* **1998**.
- [9] P. Willett, J. M. Barnard and G. M. Downs, *J. Chem. Inf. Comput. Sci* **1998**, 38, 983-996.
- [10] M. A. JOHNSON and G. M. MAGGIORA, *John Wiley & Sons* (Ed.) **1990**, 393.
- [11] T. Scior, A. Bender, G. Tresadern, L. J. Medina-Franco, K. M. Mayorga, T. Langer, K. C. Contreras, D. K. Agrafiotis and J. o. C. I. a. Modeling, *J. chem. Inf. model* **2012**, 52, 867–881.
- [12] A. N. Jain, *J. Med. Chem* **2004**, 47, 947-961.
- [13] M. J. Keiser, B. L. Roth, B. N. Armbruster, P. Ernsberger, J. J. Irwin and B. K. Shoichet, *NAT. BIOTECHNOL* **2007**, 25, 197 - 206
- [14] L. M. Kauvar, D. L. Higgins, H. O. VILLAR, J. R. Sportsman, A. E. Goldstein, R. Bukar, K. E. Bauer, H. Dilley and D. M. Rocke, *Chemistry & Biology* **1995**, 2, 107-118.
- [15] A. F. Fliri, W. T. Loging, P. F. Thadeio and R. A. Vlkman, *J. Med. Chem* **2005**, 48 (22), 6918-6925.
- [16] A. F. Fliri, W. T. Loging, P. F. Thadeio and R. A. Volkmann, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2004**, 102, 261–266.
- [17] K. Z. Myint, C. Ma, L. Wang and X. Q. Xie, *SAR and QSAR in Environmental Research* **2011**, 22, 385-410.
- [18] A. C. Massagué, L. Guasch, C. Valls, M. Mulero, G. Pujadas and S. G. Vallvé, *Bioinformatics* **2012**, 28 (12), 1661-1662.
- [19] T. Biniashvili, E. Schreiber and Y. Kliger, *J. Chem. Inf. Model* **2012**, 52 (3), 678-685.
- [20] J. K. Smith, N. M. Mamoon and R. Duhé, *J. Oncol. Res* **2004**, 14, 175-225.
- [21] O. M. Fischer, S. Hart, A. Gschwind and A. Ullrich, *Biochem. Soc. Trans* 31, 1203-1208.
- [22] P. Haluska and A. A. Adjei, *Curr. Opin. Invest. Drugs* **2001**, 2, 280-286
- [23] S. Madhusudan and T. S. Ganesan, *Clinic. Biochem* **2004**, 37, 618-635

CHAPITRE II. CRIBLAGE VIRTUEL DE DIAMIDES

- [24] Q. Luo, Y. Gu, W. Zheng, X. Wu, F. Gong, L. Gu, Y. Sun and Q. Xu, *Toxic. Appl. Pharm* **2011**, 251, 130-136.
- [25] L. Kékesi, A. Sipos, G. Németh, J. Pató, N. Breza, F. Baska, L. Orfi and G. Kéri, *Bioorg. Med. Chem. Lett* **2013**, 23, 6152–6155.
- [26] T. Arayaa, K. Kasaharab, Y. Demuraa, H. Matsuokaa, M. Nishitsuji and K. Nishia, *Lung Cancer* **2013**, 80, 344- 346.
- [27] J. F. Hiltona, D. Tua, L. Seymoura, F. A. Shepherdb, P. A. Bradburya and *Lung Cancer* **2013**, 82, 136- 142.
- [28] K. Goto, M. Nishio, N. Yamamoto, K. Chikamori, T. Hida, M. Maemondo, N. Katakami, T. Kozuki, H. Yoshioka, T. Seto, T. Fukuyama and T. Tamur, *Lung Cancer* **2013**, 82, 109- 114.
- [29] Y.-Y. Shao, W.-Y. Shau, Z.-Z. Lin, H.-M. Chen, R. Kuo, J. C.-H. Yang and M.-S. Lai, *Eur. J. Cancer* **2013**, 49, 106-114.
- [30] K.-F. Wang, C.-Y. Chang, S.-C. Chang, Y.-C. Liu, M.-K. Yuan and Y.-H. Yang, *J. Chin. Med. Assoc* **76**, 173-175.
- [31] D.-D. Li, i. Fang, J.-R. Li, Q.-R. Du, J. Sun, H.-B. Gong and H.-L. Zhu, *Bioorg. Med. Chem. Lett* **2012**, 22, 5870-5875.
- [32] S. Li, X. Sun, H. Zhao, Y. Tang and M. Lan, *Bioorg. Med. Chem. Lett* **2012**, 22, 4004-4009.
- [33] I. A. Al-Suwaidan, A. M. Alanazi, A. A.-M. Abdel-Aziz, M. A. Mohamed and A. S. El-Azab, *Bioorg. Med. Chem. Lett* **2013**, 23, 3935-3941.
- [34] J. A. Makawana, J. Sun and H.-L. Zhu, *Bioorg. Med. Chem. Lett* **2013**, 23, 6264-6268.
- [35] S. Lü, W. Zheng, L. Ji, Q. Luo, X. Hao, X. Li and F. Wang, *Eur. J. Med. Chem* **2013**, 61, 84-94
- [36] K. Liu, X. Lu, H.-J. Zhang, J. Sun and H.-L. Zhu, *Eur.J.Med.Chem* **2012**, 47, 473-478.
- [37] T. Sato, H. Watanabe, K. Tsuganezawa, H. Yuki, J. Mikuni, S. Yoshikawa, M. Kukimoto-Niino, T. Fujimoto, Y. Terazawa, M. Wakiyama, H. Kojima, T. Okabe, T. Nagano, M. Shirouzu, S. Yokoyama, A. Tanaka and T. Honma, *Bioorg. Med. Chem* **2012**, 20, 3756-3767
- [38] H.-H. Wang, K.-M. Qiu, H.-E. Cui, Y.-S. Yang, Yin-Luo, M. Xing, X.-Y. Qiu, L.-F. Bai and H.-L. Zhu, *Bioorg. Med. Chem* **2013**, 21, 448-455.
- [39] W. Yang, Y. Hua, Y.-S. Yang, F. Zhang, Y.-B. Zhang, X.-L. Wang, J.-F. Tang, W.-Q. Zhong and H.-L. Zhu, *Bioorg. Med. Chem* **2013**, 21, 1050- 1063
- [40] R. A. Ward, M. J. Anderton, S. Ashton, P. A. Bethel, M. Box, S. Butterworth, N. Colclough, C. G. Chorley, C. Chuaqui, D. A. E. Cross, L. A. Dakin, u. E. Debreczeni, C. Eberlein, M. R. V. Finlay, G. B. Hill, M. Gris, T. C. M. Klinowska, C. Lane, S. Martin, J. P. Orme, P. Smith, F. Wang and M. J. Waring, *J. Med. Chem* **2013**, 56, 7025–7048.
- [41] G. Heberlé and W. F. d. Azevedo, *Curr. Med. Chem* **2011**, 18, 1339 -1352.
- [42] R. Thomsen and M. H. Christensen, *J. Med. Chem* **2006**, 11, 3315-3321.

CHAPITRE II. CRIBLAGE VIRTUEL DE DIAMIDES

- [43] J. Q. Araújo, J. A. Lima, A. D. C. Pinto, R. B. de Alencastro and M. G. Albuquerque, *J. Mol. Model* **2011**, 17, 1401-1412.
- [44] T. P. M. G. system, ed. L. Schrodinger, 1.8 edn.
- [45] J. Kirchmair, P. Markt, S. .Distinto, G. Wolber and T. Langer, *J. Comput. Aided. Mol. Des* **2008**, 22, 213-228.
- [46] M. Vieth, J. Hirst, A. Kolinski and C. Brooks, *J. Comput. Chem* **1998**, 19, 1612-1622.
- [47] J. Gabb, R. M. Jackson and M. J. E. Sternberg, *J. Mol. Biol* **1997**, 272, 106-120.
- [48] G. SCHNEIDER, Madame Curie Bioscience Database Prediction of Drug-like Properties. **2002**, [reference du 22 juillet 2012]. <http://www.landesbioscience.com/curie/chapter/447/>.
- [49] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy and P. J. Feeney, *Adv. Drug Deliv. Rev* **2012**, 64, 4-17.
- [50] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy and P. J. Feeney, *Adv. Drug Deliv. Rev* **1997**, 23, 3-25.