

Identification de nouveaux inhibiteurs de VEGFR2 par docking moléculaire

MEZIANI Ouafa^{1*}, AIT KAKI Samira², FERKOUS Fouad¹

¹Laboratoire de Chimie organique appliquée- Département de chimie- Université Badji Mokhtar- Annaba.

²Laboratoire de Chimie Thérapeutique- Département de Pharmacie- Université Badji Mokhtar- Annaba.

Code CCP8

E-mail : wafa97.dz@gmail.com

Introduction & Objectifs : VEGFR-2 possède un rôle très important dans l'angiogenèse. Ce récepteur tyrosine kinase est la cible la plus vitale dans les anti-angiogéniques thérapeutiques contre le cancer. Plusieurs inhibiteurs puissants ont été développés par exemple, sunitinib^[1,2] et sorafénib^[3]. L'objectif de notre étude est de trouver de nouveaux inhibiteurs de VEGFR2, anti-cancéreux plus puissants et moins toxiques.

Matériel et méthodes : Selon les propriétés des structures cristallographiques de VEGFR-2, nous avons choisi de travailler avec la PDB 3WZD. La préparation de cette protéine a été réalisée avec le logiciel SPDBV 4.1.0. Une chimiothèque des produits naturels constituée de 789 ligands a été téléchargée. Ces ligands ont été préparés à l'aide de LigPrep dans Maestro Schrödinger. Nous avons choisi d'utiliser le sorafénib comme ligand de référence. Le docking moléculaire du sorafénib et des ligands a été réalisé avec Molegro 5.0 après avoir détecté l'espace de recherche et considéré la cavité qui a contenu le ligand co-cristallisé comme un centre de recherche. Les paramètres de docking utilisés sont : Fonction de score : MolDock score [Grid] ; Algorithme : MolDock Optimizer Nombre de run : 20 ; Itération : 4000 ; et Taille de la population : 100. Nous avons analysé et comparé les scores et les différentes interactions obtenus au sorafénib. Une étude des propriétés pharmacocinétiques et de la toxicité des meilleures poses a été effectuée à l'aide des serveurs Suisse ADME et PkCSM.

Résultats et Discussion : L'analyse des résultats d'amarrage du sorafénib a montré qu'il interagit par 2 liaisons hydrogène et 26 liaisons hydrophobes aux résidus du site actif de VEGFR2. Nous avons effectué un criblage virtuel de 789 ligands par docking moléculaire avec MVD. 157 ligands ont présenté un meilleur score que celui du sorafénib (-176.74 Kcal/mol). 56 ligands ont été retenus après filtration avec Discovery studio 2.5 en appliquant les règles de Lipinski. Les résultats montrent que 26 composés forment plus de liaisons hydrogène et de liaisons stériques que le sorafénib. Une filtration des 26 ligands a été réalisée selon BOILED-Egg, les propriétés physico-chimiques (TPSA, log S, radar de biodisponibilité), les propriétés pharmacocinétiques (absorption GI, Perméabilité Caco₂, log K_p, Inhibition cytp450...) et la toxicité (AMES test, Inhibition hERG.). Seulement 5 molécules qui ont présenté de bonnes caractéristiques leur permettant d'être candidats médicaments.

Conclusion : Nous avons retenu 5 hits inhibiteurs de VEGFR2, qui pourraient présenter une bonne activité anticancéreuse. Des tests expérimentaux sont indispensables pour confirmer la sélection réalisée *in silico*.

Mots clés : VEGFR2, Docking, criblage virtuel, cancer, sorafénib.

Références bibliographiques

1. S. Takahashi. (2011), Vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptors and their inhibitors for antiangiogenic tumor therapy, 34:1785–1788.
2. J. Kankanala, et al. (2012), combinatorial in silico and cellular approach to identify a new class of compounds that target VEGFR2 receptor tyrosine kinase activity and angiogenesis, 166: 737–748.
3. P. Wu, et al. (2015), FDA-approved small-molecule kinase inhibitors, Trends Pharmacol.Sci ,36 422–439.

