



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITE de TLEMCEM

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers

Département de Biologie

Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d'Immunologie W04144100

MEMOIRE

Présenté par

TEBBAL Meriem Imene

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Immunologie

Thème

Effet du delta-tocophérol sur le récepteur VEGFR-2 lors du cancer :

Simulation par docking moléculaire

Soutenu le 4 juillet 2023, devant le jury composé de :

Président	ARIBI Mourad	Prof	Université de Tlemcen
Encadrante	MILIANI Maroua	MCB	Université de Tlemcen
Examinatrice	NOUARI Wafa	MCB	Université de Tlemcen

Année universitaire 2022/2023



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITE de TLEMCEM

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers

Département de Biologie

Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d'Immunologie W04144100

MEMOIRE

Présenté par

TEBBAL Meriem Imene

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Immunologie

Thème

Effet du delta-tocophérol sur le récepteur VEGFR-2 lors du cancer :

Simulation par docking moléculaire

Soutenu le 4 juillet 2023, devant le jury composé de :

Président	ARIBI Mourad	Prof	Université de Tlemcen
Encadrante	MILIANI Maroua	MCB	Université de Tlemcen
Examinatrice	NOUARI Wafa	MCB	Université de Tlemcen

Année universitaire 2022/2023

Résumé

Le cancer est une maladie complexe caractérisée par la multiplication anarchique et la propagation de cellules anormales dans l'organisme. Parmi les caractéristiques principales de cette pathologie, on trouve l'angiogenèse, un processus qui induit l'expression des récepteurs angiogéniques VEGFR-2 dans les vaisseaux sanguins des tumeurs. Par ailleurs, des études récentes sur des modèles animaux ont démontré l'activité anticancéreuse des isoformes de la vitamine E, notamment les γ - et δ -tocophérols, ainsi qu'un mélange naturel de tocophérols. Dans cette étude, nous avons réalisé une simulation de docking moléculaire afin d'évaluer l'effet inhibiteur du delta-tocophérol sur la protéine angiogénique VEGFR-2.

Les protéines et les ligands utilisés ont été obtenus à partir des bases de données PDB et PubChem. La modélisation et la minimisation de l'énergie du delta-tocophérol ont été effectuées à l'aide de Chem 3D, tandis que le docking a été accompli grâce au programme ArgusLab. Les interactions entre le delta-tocophérol et la protéine VEGFR-2 ont été visualisées avec Discovery Studio.

Les résultats de la simulation ont révélé que le delta-tocophérol présente une forte affinité pour la VEGFR-2, avec une énergie de liaison très faible. Cette affinité est interprétée par des interactions hydrophobes de type Alkyl hydrophobic, pi hydrophobic, et Mixed pi/Alkyl hydrophobic. Par conséquent, le delta-tocophérol pourrait potentiellement être utilisé comme un inhibiteur de la protéine VEGFR-2 dans le contexte du traitement du cancer.

Mots clés : VEGFR-2, δ -tocophérol, docking moléculaire, inhibiteur, cancer.

Abstract

Cancer is a complex disease characterized by the uncontrolled multiplication and spread of abnormal cells throughout the body. Among the main characteristics of this pathology is angiogenesis, a process that induces the expression of angiogenic receptors VEGFR-2 in the blood vessels of tumors. Furthermore, recent studies in animal models have demonstrated the anticancer activity of vitamin E isoforms, notably γ - and δ -tocopherols, as well as a natural mixture of tocopherols. In this study, we performed a molecular docking simulation to evaluate the inhibitory effect of delta-tocopherol on the angiogenic protein VEGFR-2.

The proteins and ligands used were obtained from the PDB and PubChem databases. Modeling and energy minimization of delta-tocopherol was carried out using Chem 3D, while docking was accomplished using the ArgusLab program. Interactions between delta-tocopherol and VEGFR-2 protein were visualized with Discovery Studio.

Simulation results revealed that delta-tocopherol exhibits high affinity for VEGFR-2, with very low binding energy. This affinity is interpreted by hydrophobic interactions of the Alkyl hydrophobic, pi hydrophobic, and Mixed pi/Alkyl hydrophobic type. Therefore, delta-tocopherol could potentially be used as an inhibitor of VEGFR-2 protein in the context of cancer treatment.

Key words: VEGFR-2, δ -tocopherol, molecular docking, inhibitor, cancer.

ملخص

السرطان هو مرض معقد يتميز بتكاثر وانتشار الخلايا غير الطبيعية في جميع أنحاء الجسم بشكل غير منضبط. من بين الخصائص الرئيسية لهذا المرض هو تكوين الأوعية الدموية، وهي العملية التي تحفز التعبير عن مستقبلات الأوعية الدموية VEGFR-2 في الأوعية الدموية للأورام. علاوة على ذلك، أظهرت الدراسات الحديثة التي أجريت على النماذج الحيوانية النشاط المضاد للسرطان للأشكال الإسوية لفيتامين E ، ولا سيما γ - و δ -توكوفيرول، بالإضافة إلى خليط طبيعي من التوكوفيرول. في هذه الدراسة، أجرينا محاكاة الالتحام الجزيئي لتقييم التأثير المثبط لدلتا توكوفيرول على البروتين الوعائي VEGFR-2 .

تم الحصول على البروتينات والروابط المستخدمة من قواعد بيانات PDB و PubChem. تم إجراء النمذجة وتقليل الطاقة لدلتا توكوفيرول باستخدام Chem 3D ، بينما تم إنجاز الالتحام باستخدام برنامج ArgusLab. تم تصور التفاعلات بين دلتا توكوفيرول وبروتين VEGFR-2 باستخدام Discovery Studio.

كشفت نتائج المحاكاة أن دلتا توكوفيرول يُظهر تقاربًا عاليًا ل-VEGFR-2 ، مع طاقة ربط منخفضة جدًا. يتم تفسير هذا التقارب من خلال التفاعلات الكارهة للماء من نوع ألكيل الكاره للماء، وبي الكاره للماء، والنوع المختلط بي/ألكيل الكاره للماء. لذلك، يمكن استخدام دلتا توكوفيرول كمثبط لبروتين VEGFR-2 في سياق علاج السرطان.

الكلمات المفتاحية: VEGFR-2 : δ -توكوفيرول، الالتحام الجزيئي، المانع، السرطان

Remerciements

Mes remerciements vont tout d'abord à Allah tout-puissant pour m'avoir donné la patience, le courage et la volonté nécessaires pour mener à bien ce modeste travail.

Je tiens ensuite à exprimer mes sincères remerciements et ma profonde gratitude envers Dr. Miliani Maroua, maître de conférences B au Département D'Immunologie de l'Université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen, pour avoir accepté de superviser ce travail, pour son soutien, son aide, ses encouragements, ainsi que pour ses précieux conseils.

Je souhaite également remercier chaleureusement Professeur Aribi Mourad pour l'honneur qu'il nous a fait en présidant le jury et en acceptant de participer à l'évaluation de ce travail.

Enfin, je présente mes vifs remerciements à Dr. Nouari Wafaa pour avoir accepté d'être examinatrice de ce mémoire. Mes hommages les plus respectueux.

Table des matières

Résumé

Abstract

ملخص

Avant-propos

Table des matières

Liste des figures

Liste de tableaux

Liste des abréviations

Introduction

Chapitre 1. Revue de la littérature

1. Cancer

1.1. Historique

1.2. Définition

1.3. Angiogenèse tumorale

1.4. Immunoédition

1.4.1. Phase d'élimination

1.4.2. Phase d'équilibre

1.4.3. Phase d'échappement

2. Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

2.1. Famille de Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFs)

2.1.1. VEGF-A

2.1.2. VEGF-B et PlGF

2.1.3. VEGF C et D

2.1.4. VEGF-E et F

2.2. Récepteurs du VEGFs

2.2.1. Récepteur de type 1 du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR-1)

2.2.2. Récepteur de type 3 du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR-3)

2.2.3. Récepteur de type 2 du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR-2)

2.2.3.1. Structure du la VEGFR-2

2.2.3.2. Voies de signalisation médiées par le VEGF/VEGFR-2

3. Delta tocophérol

3.1 Vitamine E

3.2. Structure chimique de la vitamine E

3.3. Sources alimentaires

3.4. Métabolisme

3.5. Mécanisme anticancéreux de la vitamine E

3.5.1. Antioxydants

3.5.2. Effet antiprolifératif

3.5.3. Effet anti-angiogénique

3.6. Delta tocophérol et cancer

4. Docking moléculaire

4.1. Introduction

4.2. Définition

4.3. Types de Docking

4.3.1. Docking rigide

4.3.2. Docking flexible

4.3.3. Docking semi-flexible

4.4. Les outils du docking moléculaires

4.1. Récepteur

4.2. Ligand

4.3. Programmes

5.5. Principe du Docking

5.6. Principe et fonction de scoring

Chapitre 2. Matériels et méthodes

1. Matériels

1.1. Micro-ordinateur

1.2. Logiciels (programmes)

1.2.1. ChemSketch

1.2.2. ArgusLab

1.2.3. Discovery Studio

1.2.4. Chem 3D

1.3. Banques de données

1.3.1. « PDB » (Protein Data Bank)

1.3.2. « PubChem »

2. Méthodes

2.1. Préparation de la protéine

2.2. Préparation de ligand

2.3. RMSD

2.4. Règle de 5 de Lipinski

2.5. Calcul des grilles de potentiel

2.6. Docking moléculaire

Chapitre 3. Résultat et discussion

3.1. Application de la règle de Lipinski

3.2. Réalisation du docking moléculaire

3.3. Interactions Delta-tocophérol et la protéine VEGFR-2

3.3.1. Liaisons Alkyl hydrophobique

3.3.2. Liaisons Mixed pi/Alkyl hydrophobique

3.3.3. Liaison pi hydrophobique

Chapitre 4 : Conclusion

Chapitre 5 : Références

Liste des figures

Figure 1.1. Cellules normale et cellules cancéreuse

Figure 1.2. Hypothèse d'immunoédition

Figure 1.3. Phase d'élimination du processus d'immunoédition du cancer

Figure 1.4. Phase d'équilibre de l'immunoediting du cancer

Figure 1.5. Phase d'échappement de l'immunité tumorale

Figure 1.6. Structures des domaines de liaison aux récepteurs des membres de la famille VEGF et leurs codes PDB

Figure 1.7. Représentation schématique du système moléculaire du récepteur VEGF/VEGF et de son architecture

Figure 1.8. Fonctions différentielles des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire.

Figure 1.9. Structure schématique de VEGFR-2

Figure 1.10. Voies de signalisation médiées par le VEGF/VEGFR-2

Figure 1.11. Structures de différentes formes de vitamine E

Figure 1.12. Transport de la vitamine E au sein des lipoprotéines plasmatiques chez l'homme

Figure 1.13. Structures de δ -tocophérol

Figure 1.14. Formation de complexe ligand protéine

Figure 1.15. Comparaison des méthodes d'amarrage rigide et flexible

Figure 1.16. Théorie de la serrure et de la clé

Figure 1.17. Protocole général des programmes d'amarrage moléculaire

Figure 2.18. Structure de la protéase principale VEGFR-2 en complexe avec le ligand PF-00337210 (N,2-diméthyl-6-(7-(2-morpholinoéthoxy)quinoléin-4-yloxy)benzofuran-3-carboxamide)

Figure 2.19. Structure de (2R)-2,8-diméthyl-2-[(4R, 8R)-4, 8,12-triméthyltridecyl]-3,4-dihydrochromén-6-ol (Delta-tocophérol) modélisé par logiciel ChemSketch

Figure 2.20. Structure du delta tocophérol

Figure 3.21. Interaction entre binding site et le ligand (Delta-tocophérol) par Discovery Studio.

Figure 3.22. Liaison Alkyl hydrophobique

Figure 3.23. Liaison Mixed pi/Alkyl hydrophobique

Figure 3.24. Liaison pi hydrophobique

Liste des tableaux

Tableau 3.1. Résultats de la règle de Lipinski sur Delta-tocophérol

Tableau 3.2. Caractéristiques du calcul (ligand-interaction)

Tableau 3.3. Meilleures poses par docking moléculaire

Tableau 3.4. Liaisons hydrogènes et hydrophobes.

Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acides RiboNucléiques
HIF-1	Facteur induit par l'hypoxie
NRP1	Neuropiline 1
DLL4	Delta-like 4
PIGF	Facteur de croissance placentaire
ATP	Adénosine triphosphate
ERK	Extracellular signal-regulated kinases
PDGFB	Facteur de croissance dérivé des plaquettes
TGF	Facteur de croissance transformant
NKT	Tueur naturel T
NK	Tueur naturelifn
IFN	Interférons
TNF	Facteur de nécrose tumorale
TA	Antigène tumoral
TDLN	Ganglions lymphatiques drainant les tumeurs
IL-2	Interleukine 2
Akt	Protéine kinase B
NF-κB	Nuclear factor-kappa B
PLCG	Phospholipase C γ
Bax	Bcl-2-associated X
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase
EGF	Facteur de croissance épidermique)
LDL	Lipoprotéine de basse densité
VLDL	Lipoprotéines de très faible densité

erbB-3	Récepteur tyrosine-protéine kinase
PIP2	Phosphatidylinositol (4, 5)-bisphosphate
DAG	Diacylglycérol
IP3	Inositol 1, 4, 5-trisphosphate
Ca²⁺	Cytosol
FAK	kinase d'adhésion focale
α-TTP	α -tocophérol
ROS	Reactive oxygen species
PARP	Poly-ADP-ribose-polymérase
BAEC	Cellules endothéliales de l'aorte bovine
HUVEC	Cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine
GSK3	Glycogène synthase kinase 3
ENOS	Oxyde nitrique endothélial synthase
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SHB	Domaine SH2 contenant la protéine adaptatrice B
TSAD	Molécule adaptatrice spécifique aux lymphocytes T
FRS2	Substrat 2 du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes
ECD	Domaine extracellulaire
TMD	Domaine transmembranaire
JMD	Domaine juxtamembranaire
TKD	Domaine catalytique tyrosine kinase
KID	Domaine d'insertion de kinase
CTD	Domaine flexible C-terminal

Introduction

Le cancer est une maladie complexe et dévastatrice qui peut affecter tous les types de tissus du corps humain. Cette pathologie résulte d'une altération de la signalisation et du métabolisme, provoquant ainsi une division incontrôlée et la survie des cellules transformées (Upadhyay, 2020). Les cellules cancéreuses envahissent les tissus et les organes normaux, et finissent par se propager dans tout le corps (Cooper, 2000). Cette progression est alimentée par un processus de croissance vasculaire appelé angiogenèse (Adjiri, 2016).

Les cellules cancéreuses libèrent de grandes quantités de molécules angiogéniques qui induisent l'expression de récepteurs angiogéniques dans les vaisseaux sanguins tumoraux. Parmi ces récepteurs, on trouve le récepteur de type 2 du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, activé par le VEGF, qui stimule et médie une variété de transductions de signalisation, de réponses biologiques et de processus pathologiques, conduisant à la perméabilité vasculaire, à la prolifération, à la survie et à la migration des cellules endothéliales (Zhong et al. 2020).

D'autre part, la vitamine E a suscité une attention considérable en tant qu'agent anti-cancéreux puissant, avec un accent particulier sur le δ -tocophérol. Des données indiquent que cette isoforme en particulier inhibe de nombreuses activités inflammatoires et angiogéniques pour supprimer la formation et la croissance du cancer (Kasimanickam et al. 2010).

À la lumière des développements récents dans la technologie informatique et la disponibilité accrue de données structurales, chimiques et biologiques, des approches telles que la modélisation moléculaire et l'intelligence artificielle (IA) sont de plus en plus utilisées (Pinzi et Rastelli 2019). Dans ce contexte, le docking moléculaire est devenu un outil clé de la biologie moléculaire structurale et de la conception de médicaments assistée par ordinateur. Il s'agit de l'une des méthodes *in silico* les plus utilisées et les plus réussies, ayant pour objectif l'identification de nouveaux composés d'intérêt thérapeutique et la prédiction des interactions entre une molécule et sa cible biologique, suivie de l'estimation de leur complémentarité grâce à l'utilisation d'une fonction de notation (Kitchen et al. 2004).

Dans cette perspective, notre travail vise à réaliser une simulation bioinformatique par docking moléculaire afin d'étudier l'effet inhibiteur du delta-tocophérol sur la protéine angiogénique VEGFR-2 dans le contexte du cancer.

Chapitre 1. Revue de la littérature

1. Cancer

1.1 Historique

Le mot “cancer” est d’origine latine, signifiant “crabe”, Il a été documenté dans l’Égypte antique, environ 1600 ans avant Jésus-Christ, et il a été décrit dans le plus ancien document chirurgical connu, le « Papyruse Edwin Smith », Hippocrate a été le premier à établir une analogie entre le cancer et un crabe, en se basant sur l’apparence des tumeurs du sein lorsqu’elles s’étendent sur la peau. En effet, il a remarqué que la tumeur est centrée autour d’une formation arrondie, entourée de prolongements en forme de rayons, qui ressemblent aux pattes d’un crabe (Platel 2009).

Hippocrate n’a pas seulement décrit les tumeurs du sein, mais aussi celles de la peau et du rectum. La théorie humorale qu’il a adoptée, inspirée de Pythagore, était la base de toutes les conceptions physiopathologiques de l’époque. Elle a fourni ce que l’on peut considérer comme la première explication de la genèse et du développement des cancers. Cependant, cette théorie a perduré sans évoluer significativement après la disparition d’Hippocrate jusqu’au début de l’ère chrétienne (Barthelmé 1981).

1.2. Définition

Le cancer est un ensemble de plus de 100 affections distinctes, caractérisées par une origine commune. Son initiation survient lorsqu’une population de cellules s’écarte du contrôle régulier de la division cellulaire, adoptant un programme de prolifération autonome.

Progressivement, cette déviation conduit à la formation d’une agrégation de cellules, généralement désignée sous le terme “tumeur”. Cette tumeur peut demeurer localisée dans le tissu d’origine ou, alternativement, amorcer un processus de diffusion invasif vers les tissus environnants, phénomène qualifié de malignité. Lorsque des cellules cancéreuses se disséminent par le biais de la circulation sanguine ou lymphatique, elles ont la capacité d’établir de nouvelles formations tumorales à des sites distants, un phénomène connu sous le nom de métastases. Bien que des similitudes existent dans les mécanismes fondamentaux de toutes les variantes de cette pathologie, chaque type de cancer présente des particularités qui lui sont propres (Health (US) et Study 2007).

Les chercheurs ont classé les cancers en trois types, en fonction du tissu et des cellules d’origine. Les carcinomes proviennent des cellules épithéliales, les sarcomes des tissus conjonctifs ou des cellules musculaires, et les leucémies ne rentrent dans aucune de ces deux grandes catégories, car elles dérivent des cellules hématopoïétiques (Alberts et al. 2002). Deux catégories de gènes jouent un rôle majeur dans le déclenchement du cancer : l’activation des proto-oncogènes et la désactivation des gènes suppresseurs de tumeurs (Health (US) et Study 2007).

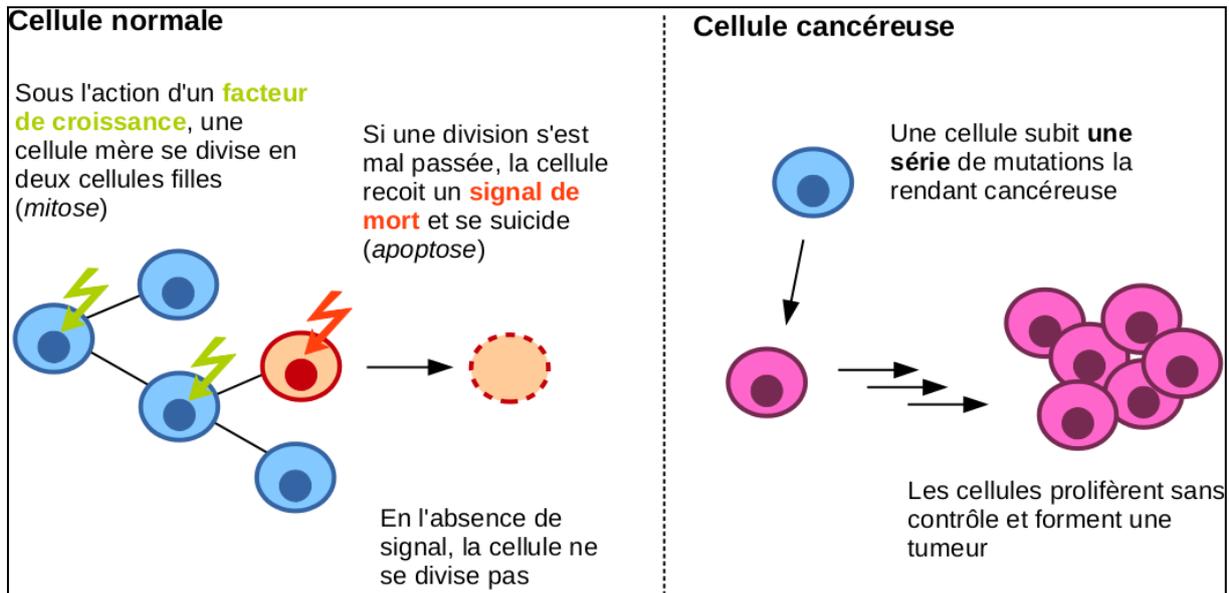


Figure 1.1. Cellules normale et cellules cancéreuse (pierre_24 2016)

1.3. Angiogenèse tumorale

La formation de métastases est un processus complexe qui implique une régulation à la baisse des récepteurs d'adhésion cellulaire essentiels à l'attachement des cellules spécifiques au tissu.

De plus, elle requiert une augmentation des récepteurs favorisant la motilité cellulaire. Des modifications épigénétiques, telles que les altérations des histones, la méthylation de l'ADN, voire l'hydroxyméthylation de l'ADN, jouent un rôle clé dans les voies de signalisation qui régulent à la fois l'apoptose et l'autophagie, ainsi que l'expression des microARN (Sarkar et al. 2013).

Lors de l'embryogenèse, les vaisseaux sanguins évoluent par le biais de deux mécanismes distincts. Le premier processus, appelé vasculogénèse, consiste en la naissance des cellules endothéliales à partir de types de cellules progénitrices. Le second mécanisme, connu sous le nom d'angiogenèse, implique la croissance de nouveaux capillaires à partir de vaisseaux existants (Hanahan et Folkman 1996).

Dans le développement du cancer, dès que la masse tumorale atteint une taille critique de quelques millimètres, elle induit la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants grâce à l'angiogenèse tumorale. Cette adaptation vise à surmonter l'inhibition de la croissance tumorale en assurant un apport adéquat de nutriments et d'oxygène aux cellules cancéreuses (Yassine 2014).

Le processus de germination de l'angiogenèse exige que les cellules quittent la paroi vasculaire et, par la suite, dégradent la membrane basale, ce qui entraîne un changement de forme cellulaire. Cela leur permet de proliférer et d'envahir collectivement les tissus environnants tout en maintenant un contact avec le réseau vasculaire (Blanco et Gerhardt 2013). Les cellules

tumorales induisent des facteurs pro-angiogéniques ou bloquent les signaux anti-angiogéniques pour atteindre cet objectif (Baeriswyl et Christofori 2009). Parmi ces facteurs, on trouve le VEGF-A (facteur de croissance endothélial vasculaire-A), une protéine de signalisation qui se lie aux récepteurs à la surface des cellules endothéliales (Blanco et Gerhardt 2013).

1.4. Immunoédition du cancer

L'immunosurveillance, qui prédisait que le système immunitaire agissait comme une sentinelle en reconnaissant et éliminant les cellules transformées naissantes (Kim, Emi, et Tanabe 2007), cependant, au cours des dernières années, ce concept s'est étendu pour englober ce que nous appelons maintenant "l'immunoédition du cancer", qui décrit plus précisément les multiples aspects de l'interaction entre le système immunitaire et les tumeurs (G. P. Dunn et al. 2005). Des études ont révélé que le système immunitaire intact peut prévenir, contrôler, façonner ou même favoriser le cancer à travers l'activation de mécanismes immunitaires innés et adaptatifs, se déroulant en trois phases distinctes (Khong et Restifo 2002).

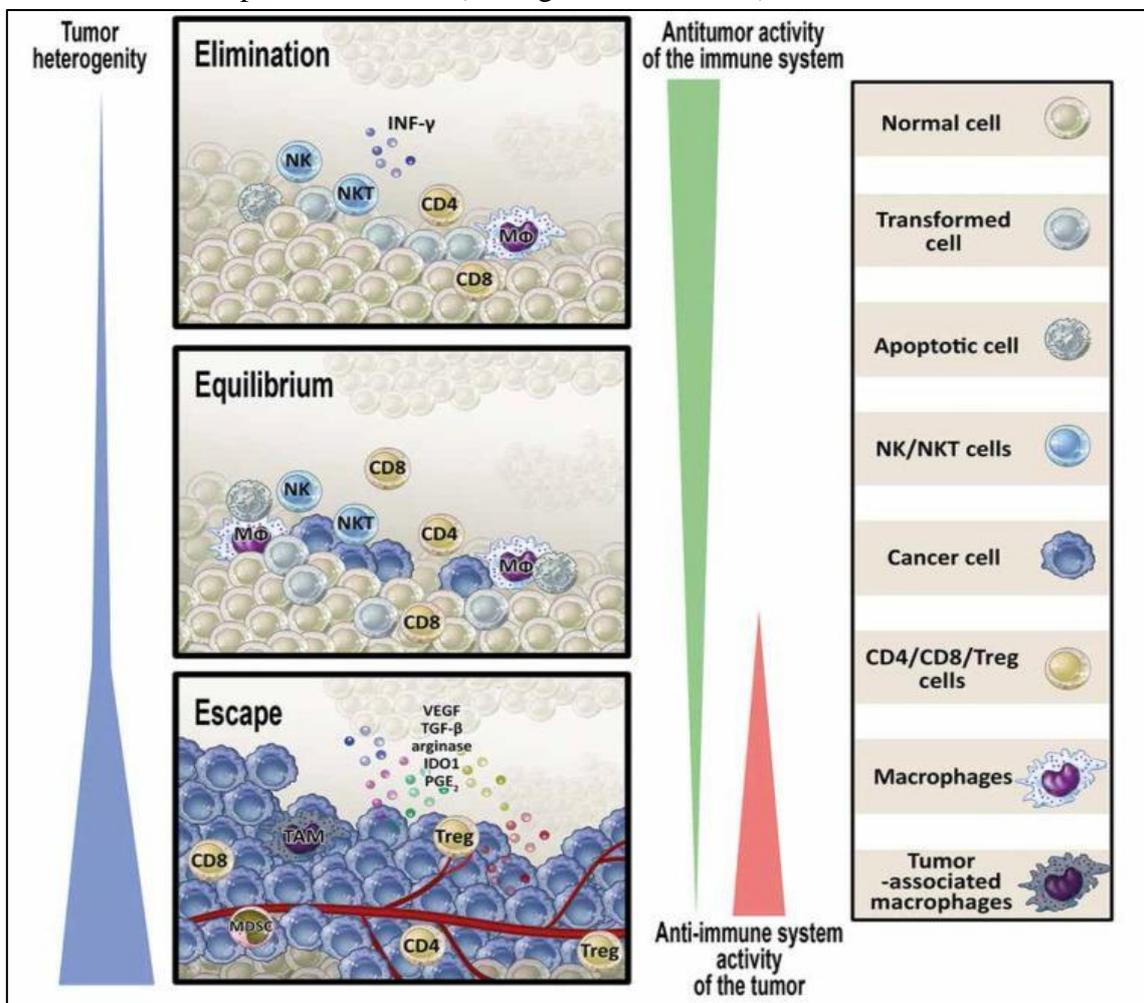


Figure 1.2. Hypothèse d'immunoédition (Lasek 2022).

1.4.1. Phase d'élimination

Le concept original de l'immunosurveillance du cancer inclut intrinsèquement un processus d'élimination visant à éradiquer les cellules tumorales en développement. Cette élimination repose sur des réponses immunitaires innées et adaptatives dirigées contre ces cellules tumorales (Kim, Emi, et Tanabe 2007).

Au début de la progression du cancer, les cellules transformées sont identifiées par les lymphocytes, des cellules impliquées dans l'immunité innée telles que les NKT, les NK et les lymphocytes T $\gamma\delta$, qui sont stimulés pour produire de l'IFN- γ (G. P. Dunn et al. 2005) (figure 1.3A). Cette molécule déclenche une série de réactions immunitaires innées, y compris l'induction de chimiokines telles que l'IP-10 (CXCL10), le MIG (CXCL9) et l'I-TAC (CXCL11), qui ont pour effet de bloquer la néo-angiogenèse tumorale, de recruter des populations immunitaires sur le site inflammatoire et d'induire l'apoptose (R. Kim, Emi, et Tanabe 2007). De plus, ces réactions mènent à la destruction des cellules tumorales par les cellules NK et les macrophages par le biais d'une activité cytotoxique. Les débris cellulaires issus des cellules tumorales sont ensuite phagocytés par les cellules dendritiques, puis transportés vers les ganglions lymphatiques drainant les tumeurs (TDLN) pour favoriser leur maturation (figure 1.4B). Ces cellules dendritiques présentent ensuite les antigènes tumoraux (TA) aux lymphocytes T CD4+ naïfs. Les cellules T CD4+ se différencient alors en cellules T CD8+ spécifiques aux TA (figure 1.3C), ce qui entraîne une expansion clonale et permet l'élimination des cellules tumorales exprimant ces antigènes TA (Shankaran et al. 2001).

Les interférons de type I sont nécessaires pour déclencher la réponse anti-tumorale précoce et agissent en améliorant la présentation des antigènes tumoraux (TA) aux lymphocytes T CD8+ CD8 α /CD103+ (Diamond et Lee 2011). Les cellules T peuvent induire l'apoptose des cellules tumorales en sécrétant de la perforine et des granzymes (figure 1.3D) (R. Kim, Emi, et Tanabe 2007).

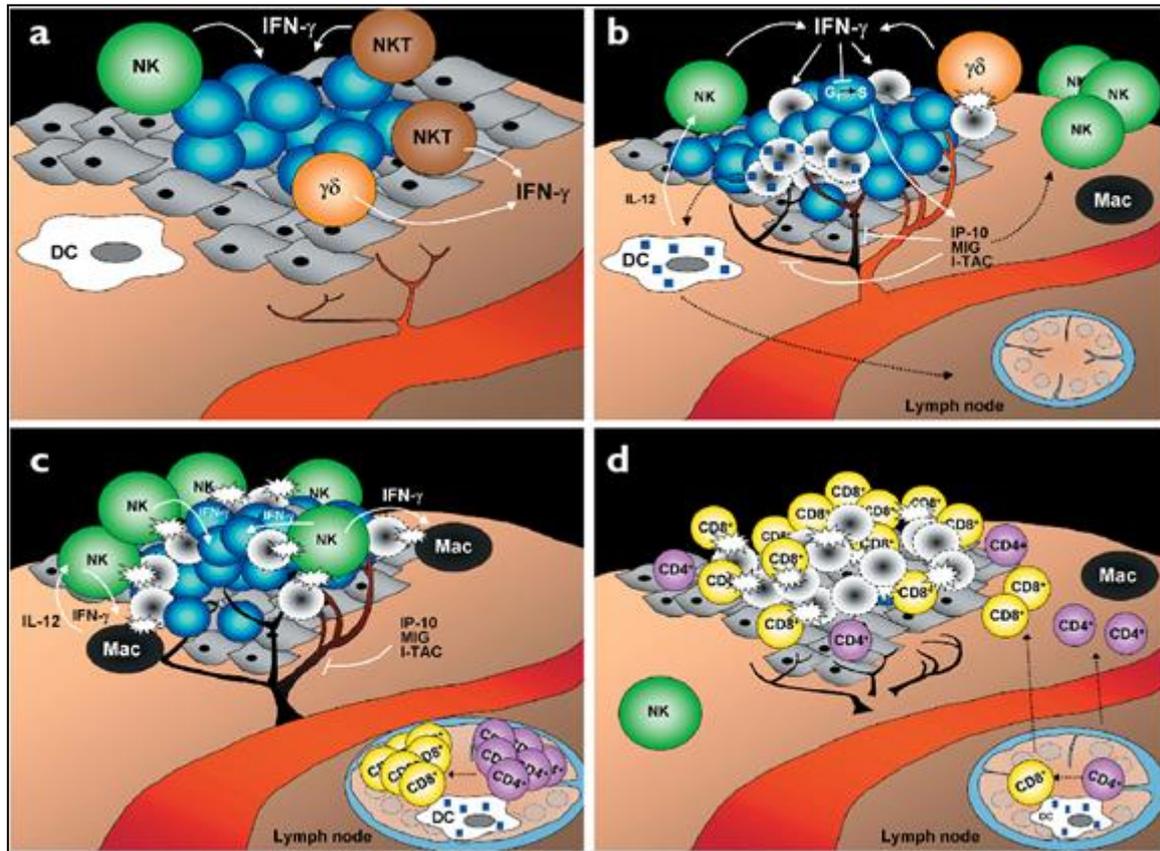


Figure 1.3. Phase d'élimination du processus d'immunoédition du cancer (G. Dunn et al. 2002). (A) Reconnaissance des cellules tumorales par les cellules immunitaires innées et leur destruction limitée. (B) Maturation et migration des CD8⁺ (C) Génération de lymphocytes T spécifiques des antigènes tumoraux. (D) Hommage des lymphocytes T spécifiques de TA au site tumoral et élimination des cellules tumorales(G. P. Dunn et al. 2005).

1.4.2. Phase d'équilibre

Un rapport récent a effectué une comparaison de l'environnement cellulaire où certaines cellules tumorales subissent des altérations génétiques et épigénétiques sous la pression immunitaire constante. Les variantes de cellules tumorales qui parviennent à échapper à la reconnaissance immunitaire, notamment par la perte d'antigènes ou des défauts de présentation de l'antigène, entraînent une immunosuppression, telle que la surexpression de PD-L1 (Mittal et al. 2014a).

La phase d'équilibre est la plus longue des trois étapes du processus d'immuno-édition et s'étend sur plusieurs années. Pendant cette phase, les cellules tumorales génèrent des sous-populations résistantes aux cellules immunitaires effectrices (R. Kim, Emi, et Tanabe 2007).

Dans cette période, on observe des proportions élevées de cellules T CD8⁺, NK et lymphocytes T $\gamma\delta$, mais également des proportions plus faibles de cellules NKT, Foxp3⁺ et Treg (Wu et al. 2013). Dans cette phase, le système immunitaire adaptatif joue un rôle essentiel pour maintenir la tumeur dans un état de dormance fonctionnelle. Les cellules NK et certaines cytokines telles que l'IL-4, IL-17A et IFN- α/β jouent un rôle moins important (Mittal et al. 2014a). Il est

intéressant de noter que la cytokine IL-12 favorise l'élimination des cellules tumorales, tandis que l'IL-23, qui partage la sous-unité IL-12p40, favorise la persistance de la tumeur et maintient son équilibre (Yan, Smyth, et Teng 2018).

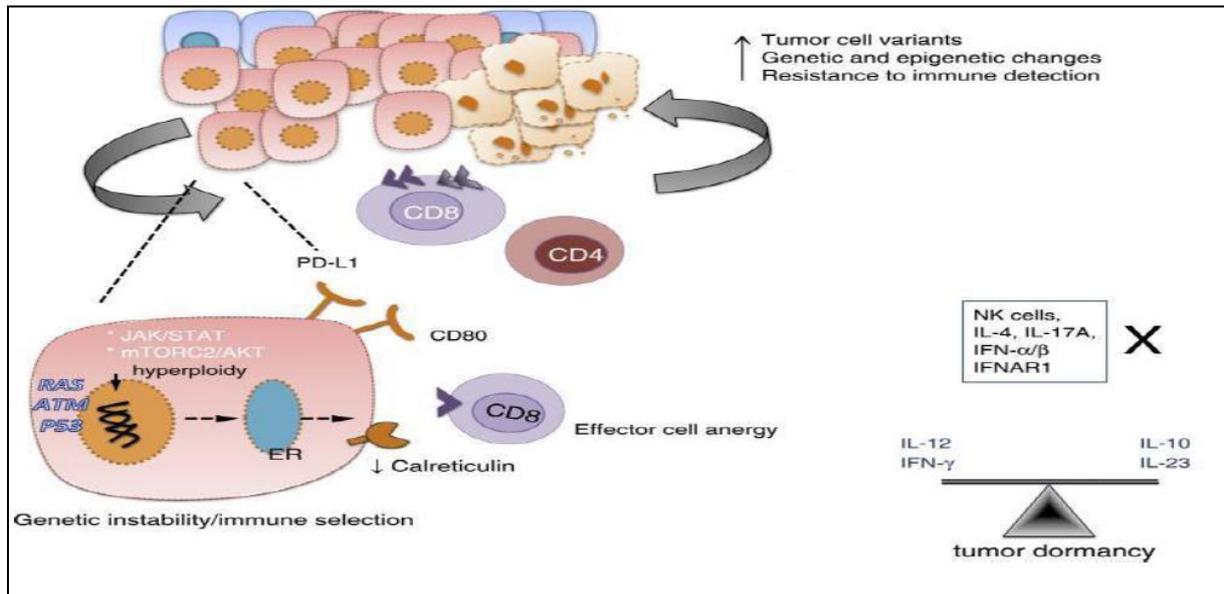


Figure 1.4. Phase d'équilibre de l'immunoediting du cancer (Mittal et al. 2014a)

1.4.3. Phase d'échappement

Les cellules cancéreuses mettent en œuvre des stratégies pour échapper à l'immunorecognition en diminuant leur expression d'antigènes et en augmentant celle de molécules anti-apoptotiques (R. Kim, Emi, et Tanabe 2007).

Dans cette dernière phase, la balance est biaisée vers la progression tumorale en raison de la présence de cytokines immunosuppressives et de molécules telles que IL-10, TGF- β , VEGF, IDO, PD-L1, ce qui fait que les cellules tumorales échappent à la reconnaissance immunitaire en exprimant des molécules de résistance accrue (STAT-3), et de survie comme la molécule anti-apoptotique bcl2 et d'immunosuppression (IDO, TDO, PD-L1, CD39, CD73) sécrétion de cytokines VEGF, TGF- β , IL-6, M-CSF qui améliorent l'angiogénèse (Mittal et al. 2014a), les macrophages M2 et les DC expriment des molécules immunorégulatrices telles que l'arginase, l'iNOS et l'IDO également IL-10 et TGF- β des cytokines immunosuppressives qui ont la capacité d'inhiber CD8+, de proliférer ou induire l'apoptose (R. Kim, Emi, et Tanabe 2007).

Les MDSC et les IDO exprimant des DC génèrent des cellules T rég, ensuite des enzymes immunorégulatrices comme l'IDO, catabolise le tryptophane en kynurénine, l'arginase catabolise la L-arginine en ornithine et en urée, et le CD39 métabolise l'ATP en AMP qui est ensuite métabolisé par CD73 en adénosine, cette dernière se lie aux récepteurs A2aR et A2bR exprimés sur les cellules tumorales, on a les cellules T, y compris les Tregs qui expriment des récepteurs inhibiteurs tels que PD-1, CTLA-4, Tim-3 et LAG-3 ce qui va permettre non seulement de supprimer la réponse immunitaire anti-tumorale mais aussi favoriser l'excroissance tumorale (Mittal et al. 2014a).

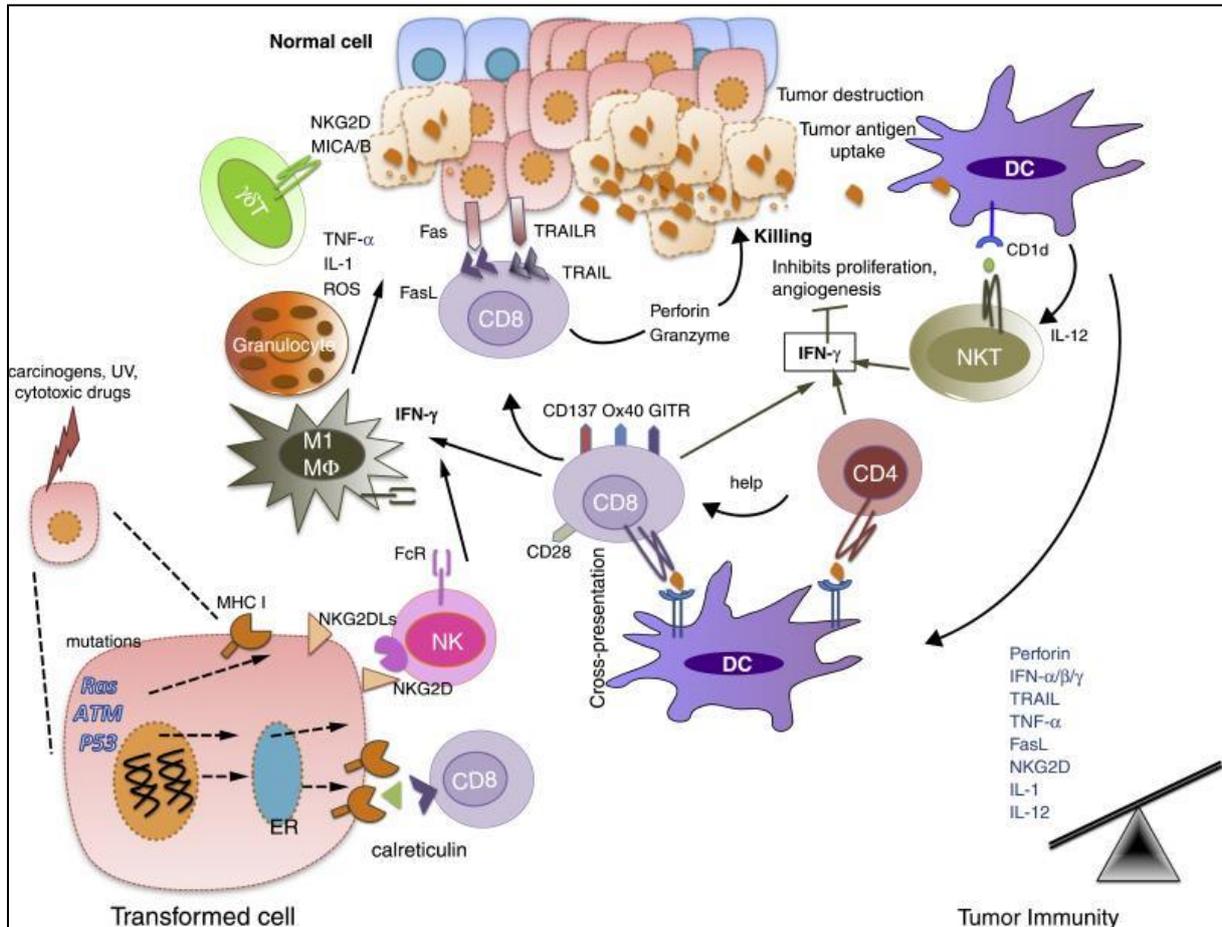


Figure 1.5. Phase d'échappement de l'immunité tumorale (Mittal et al. 2014b).

2. Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire et cancer

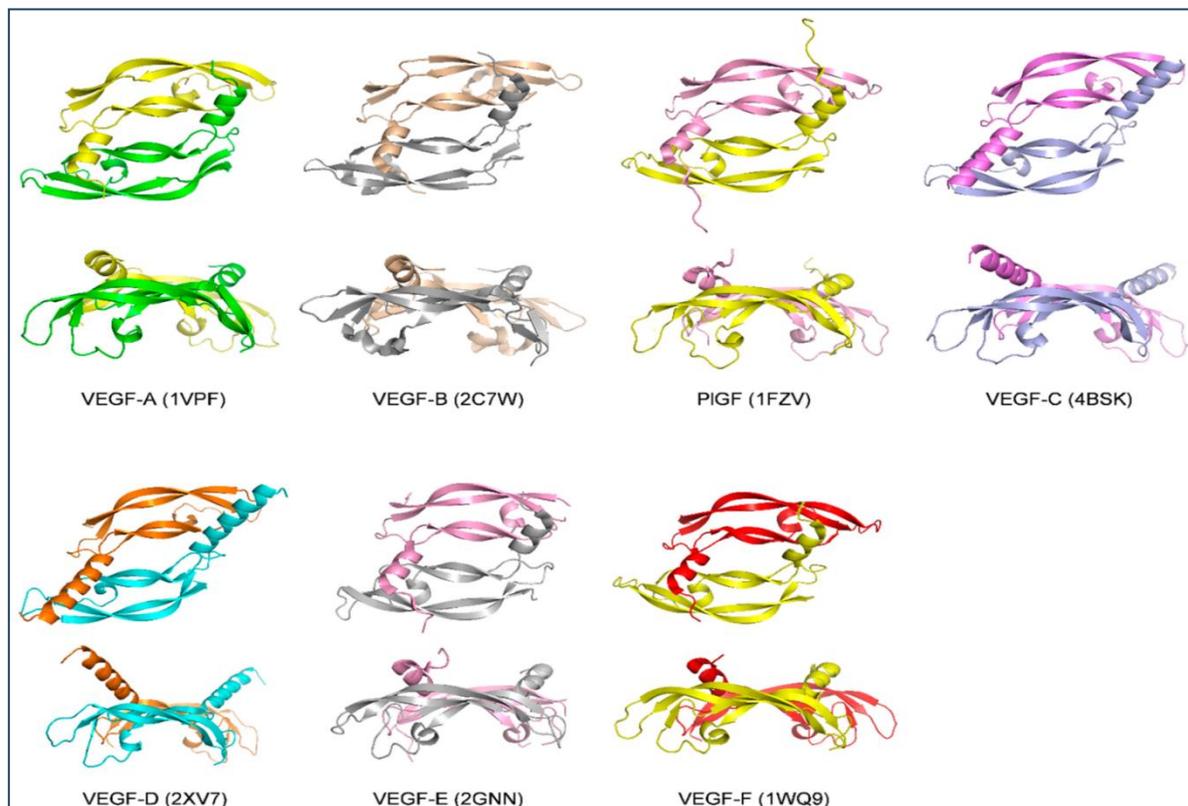
L'angiogenèse est un processus crucial au cours du développement et la progression du cancer, cette progression est assurée par un acteurs clés appelé facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) une famille de polypeptides (Wang et al. 2020a) isolé pour la première fois en 1983 en tant que facteur provoquant une augmentation de la perméabilité vasculaire dans les tumeurs, ce qui fait qu'il ont surnommé facteur de perméabilité vasculaire (VPF), mais il a été séparément écarté en 1989 par N. Ferrara et al en tant que mitogène spécifique des cellules endothéliales (Marti 2013) (Ye et al. 2021), les VEGF et leurs récepteurs cellulaires de la tyrosine kinase (VEGFR) possèdent une activité pro-angiogénique crucial, ils sont à présent les facteurs les plus importants et les plus spécifiques pour stimuler la prolifération des cellules endothéliales, exercent un effet mitogène et anti-apoptotique sur les cellules endothéliales, augmentant la perméabilité vasculaire, et favorisant la migration cellulaire (Melincovici et al. 2018), la signalisation médiée par le VEGF se produit dans les cellules tumorales ce qui contribue à des aspects clés de la tumorigenèse (Leung et al. 1989).

2.1. Famille des VEGFs

Les VEGF interagissent de manière spécifique avec les cellules précurseurs hématopoïétiques et les cellules endothéliales, notamment les angioblastes (Ye et al. 2021). Chez l'homme, la

La famille des VEGF est composée de plusieurs membres, notamment VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, le facteur de croissance du placenta (PlGF), ainsi que des protéines apparentées telles que VEGF-E (protéine codée par le virus Orf) et VEGF-F (variant isolé du venin de serpent) (Iyer, Darley, et Acharya 2010).

La famille des VEGFs se caractérise par une structure à sept exons hautement conservés, à l'exception de VEGF-A, qui possède huit exons (D. I. Holmes et Zachary 2005a). De plus, cette famille est caractérisée par la présence de huit résidus de cystéine conservés à des positions spécifiques. Parmi ces résidus, six d'entre eux forment trois liaisons intramoléculaires de type SS, générant ainsi trois structures en boucle. Les deux résidus restants forment deux liaisons intermoléculaires de type SS. Ces liaisons contribuent à la formation d'une structure homodimère stable pour le VEGF. Il a été découvert que la combinaison des boucles 1 et 3 dans VEGF-A et VEGF-E est nécessaire pour la liaison et l'activation de VEGFR-2 (Masabumi Shibuya 2011).



2.1.1 VEGF-A

Le VEGF-A joue un rôle majeur dans la formation des vaisseaux sanguins au début de l'embryogenèse. Il est situé sur le chromosome 6p12 et a une longueur de 232 acides aminés (Park et al. 2018). Le VEGF-A a été identifié chez diverses espèces, notamment des oiseaux tels que *Gallus gallus*, des amphibiens comme *Xenopus laevis*, des poissons téléostéens comme le poisson zèbre (*Danio rerio*) et le poisson-globe (*Fugu rubripes*), ainsi que chez les mammifères. Il est hautement conservé entre les poissons téléostéens et les mammifères (D. I.

Holmes et Zachary 2005b). Le VEGF-A possède plusieurs isoformes, notamment VEGF-A 121, VEGF-A 145, VEGF-A 148, VEGF-A 162, VEGF-A 165, VEGF-A 165b, VEGF-A 183, VEGF-A 189 et VEGF-A 206. La plupart de ces isoformes stimulent l'activité de la tyrosine kinase du VEGFR, à l'exception de VEGF-A 165b, qui régule négativement l'activité du VEGFR (Shaik et al. 2020). Le VEGF-A peut se lier aux récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2, mais pas au VEGFR-3. Le site de liaison du VEGF-A aux domaines extracellulaires des récepteurs se situe au deuxième domaine du VEGFR-1 (VEGFR-1 D2) et aux deuxièmes et troisièmes domaines du VEGFR-2 (VEGFR-2 D2-3) (Ye et al. 2021). De plus, il peut également se lier aux co-récepteurs NRP1 et NRP2 exprimés sur l'endothélium vasculaire et les neurones (Shaik et al. 2020).

Le VEGF-A remplit diverses fonctions, notamment la promotion de l'angiogenèse (formation de nouveaux vaisseaux sanguins), l'augmentation de la perméabilité vasculaire et la stimulation de la migration cellulaire au sein des macrophages et des cellules endothéliales (Masabumi Shibuya 2011).

2.1.2. VEGF-B et PIGF

VEGF-B est un facteur de croissance angiogénique, dont le gène est situé sur le chromosome 11 en position 11q13 (Paavonen et al. 1996). Il partage environ 47 % de sa séquence d'acides aminés avec le VEGFA. Ce facteur est fortement exprimé dans le cœur et les muscles squelettiques (Lal, Puri, et Rodrigues 2018).

Le VEGF-B existe sous forme homodimérique et se présente sous deux transcrits différents : VEGF-B 167, qui possède un domaine de liaison à l'héparine C-terminal hautement basique, et VEGF-B 186, qui comporte une extrémité C-terminale hydrophobe, le rendant librement soluble (Park et al. 2018) (Lal, Puri, et Rodrigues 2018). En raison de leur haute similarité de séquence, ces deux formes de VEGF peuvent se lier aux mêmes récepteurs. Le VEGF-B et PIGF peuvent cibler le récepteur VEGFR-1 ainsi que le co-récepteur neuropiline-1 (NRP-1) (Ye et al. 2021). Le VEGF-B est considéré comme important pour la stimulation et le maintien du système de l'artère coronaire (Masabumi Shibuya 2013).

Le facteur de croissance placentaire (PIGF) appartient à la famille des VEGF et a été identifié en 1991. Il est principalement exprimé dans les tissus placentaires (Shaik et al. 2020). Son gène est situé sur le chromosome 14q.14 (Creswell et al. 2023) et code pour quatre isoformes : PIGF-1 (PIGF 131), PIGF-2 (PIGF 152), PIGF-3 (PIGF 203) et PIGF-4 (PIGF 224). Toutes ces isoformes ont la capacité de se lier au récepteur VEGFR1. Les isoformes PIGF-2 et PIGF-4 peuvent également se lier à la fois à NRP-1 et NRP-2 grâce à la présence de l'insert du domaine de liaison à l'héparine (Ye et al. 2021). Il a été démontré que PIGF possède à la fois des propriétés angiogéniques et vasculogéniques, et il peut réguler l'infiltration des cellules immunitaires et la progression tumorale. Des preuves précliniques et cliniques suggèrent également une relation entre PIGF et l'obésité (Incio et al. 2016).

2.1.3 VEGF-C et VEGF-D

Le VEGF-C a été identifié pour la première fois en 1996 (Ye et al. 2021) et est composé de 419 acides aminés. Il agit en tant qu'inducteur de la migration et de la prolifération des cellules endothéliales capillaires, stimulant ainsi l'angiogenèse dans la cornée et les muscles ischémiques (Saaristo et al. 2000). Les cytokines pro-inflammatoires interleukine-1 β (IL-1 β) et le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) ont été identifiées comme des régulateurs à la hausse de l'ARNm du VEGF-C. En revanche, la dexaméthasone et les antagonistes des récepteurs de l'IL-1 inhibent cet effet (Ristimäki et al. 1998). De plus, il a été découvert que le VEGF-C et son récepteur VEGFR3 (Flt-4) jouent un rôle dans le développement du plexus vasculaire sous-muqueux nasal et sont associés à l'angiogenèse dans les tumeurs nasales et nasopharyngées (Saaristo et al. 2000). Deux ans plus tard, le VEGF-D a été identifié (Ye et al. 2021). Ce facteur, composé de 354 acides aminés, est présent dans la plupart des tissus, mais il est plus abondant dans la peau et les poumons. Il favorise la formation de métastases dans les cellules cancéreuses. De manière intéressante, des recherches sur des souris knock-out ont révélé que le VEGFR-D est le seul facteur de croissance qui ne s'avère pas nécessaire (Shaik et al. 2020).

Le VEGF-C et le VEGF-D partagent des similitudes aux extrémités N et C, une caractéristique qui les distingue des autres VEGF. Les deux facteurs se lient à la fois au VEGFR2 et au VEGFR3, favorisant ainsi l'angiogenèse et la lymphangiogenèse (Shaik et al. 2020). Le VEGF-D joue également un rôle dans la lymphangiogenèse chez la souris. Lorsqu'il est surexprimé dans les kératinocytes et les tumeurs de la peau, il induit la survie et la migration des cellules endothéliales lymphatiques (D. I. Holmes et Zachary 2005a).

2.1.4 VEGF-E et VEGF-F

La présence du VEGF-E est très limitée chez les êtres humains. Les VEGF-E produits par différentes souches du parapoxvirus Orf jouent un rôle essentiel dans l'infection virale et les conséquences pathologiques qui en découlent. Le VEGF-E code pour quatre isoformes d'épissage : VEGF-E NZ-2, VEGF-E NZ-7, VEGF-E NZ-10 et VEGF-E D1701. Ces isoformes se lient exclusivement au VEGFR2 et agissent comme des facteurs pro-angiogéniques, contribuant ainsi à l'angiogenèse pathologique dans les lésions cutanées infectées par le virus (Shaik et al. 2020). Le VEGF-F se trouve dans le venin de certaines vipères, telles que *Trimeresurus flavoviridis*, mais il n'est pas présent chez les êtres humains (Shaik et al. 2020). Contrairement aux VEGF-E, il ne possède pas d'isoformes, mais il peut être classé en fonction de ses rôles, de sa structure et de sa capacité de liaison aux récepteurs. On distingue trois groupes : le type vammin, le type svVEGF et le type barietine HF (Komori et al. 1999).

Les chercheurs ont découvert des VEGF-F dans le venin de serpent, notamment des variantes appelées vammin et VR-1. Ces deux composants du venin se lient exclusivement au VEGFR2 avec une forte affinité, similaire au VEGF-A, et ils ont un puissant effet hypotenseur, ainsi qu'une augmentation marquée de la perméabilité des vaisseaux sanguins (Yamazaki et al. 2009).

2.2. Récepteurs du VEGF

Les membres de la famille VEGF jouent des rôles variés dans divers processus biologiques en interagissant avec trois récepteurs VEGF de type tyrosine kinase de haute affinité (Iyer, Darley et Acharya 2010). La famille des récepteurs VEGF (VEGFR) se compose de trois membres : VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1), qui jouent des rôles essentiels dans l'angiogenèse tant physiologique que pathologique, et VEGFR-3 (Flt-4), principalement impliqué dans la lymphangiogenèse (Shaik et al. 2020).

Les récepteurs VEGFR se caractérisent par la présence de sept domaines de type immunoglobuline (Ig) dans leur domaine extracellulaire (ECD), accompagnés d'une unique hélice transmembranaire (TMD), et d'un domaine tyrosine kinase dans leur portion intracellulaire (TKD). Ils sont activés par transphosphorylation lors de leur liaison aux VEGFs (Park et al. 2018). En outre, les neuropilines (NRP), bien qu'elles aient été initialement reconnues comme des récepteurs indépendants pour les sémaphorines de classe 3, ont été remarquablement identifiées comme des corécepteurs des VEGFR (Ye et al. 2021).

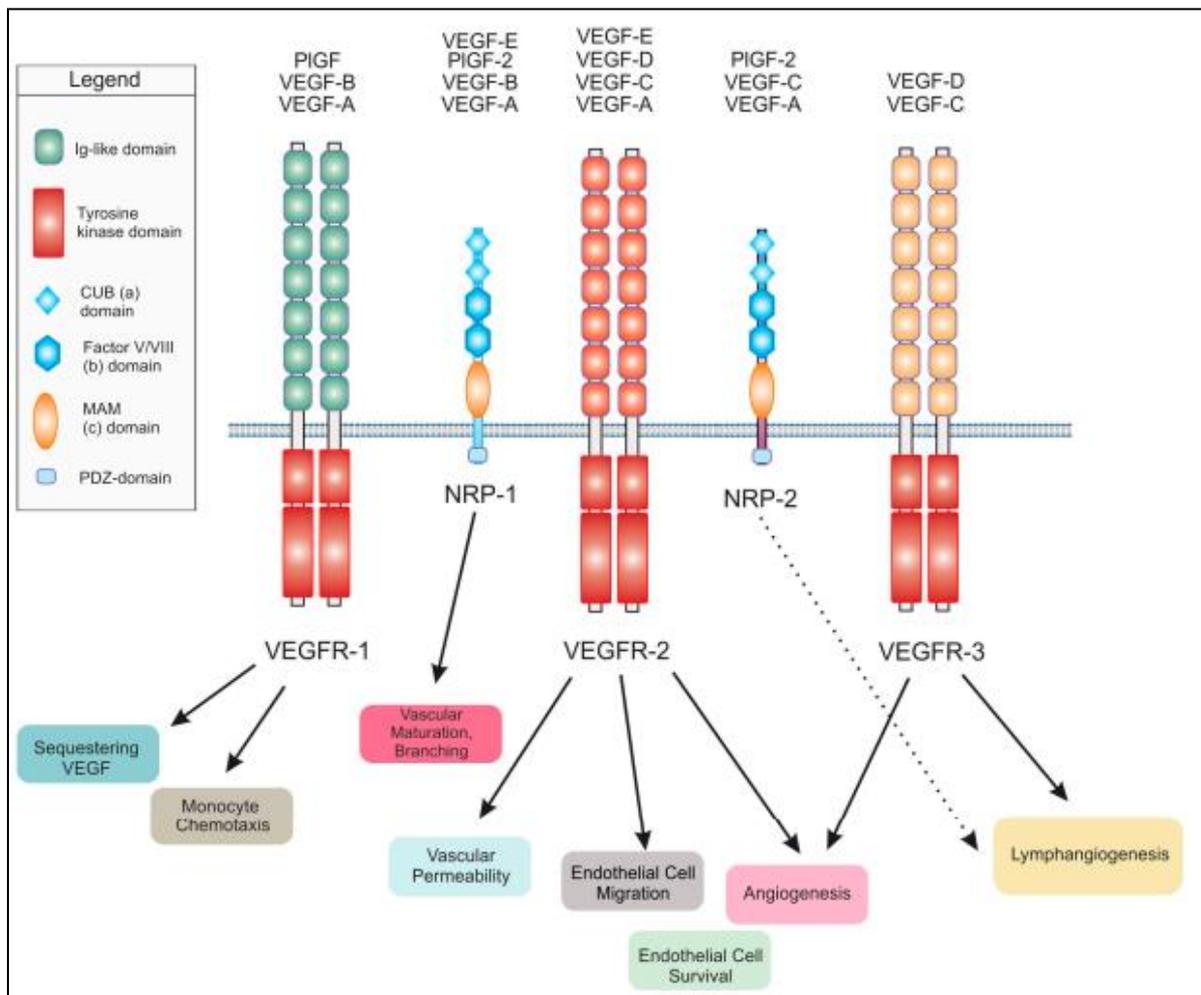


Figure 1.7. Représentation schématique du système moléculaire du récepteur VEGF/VEGF (Stacker et Achen 2018).

2.2.1. VEGFR-1

Le VEGFR-1, également connu sous le nom de Flt-1, est une glycoprotéine composée de 1338 acides aminés (Liu et al. 2022) située sur le chromosome 13q12.3. Ce récepteur, d'une masse d'environ 180 à 185 kDa, est activé en réponse à la liaison de ligands tels que le VEGFA, le VEGFB et le PlGF. Le VEGFR-1 est impliqué dans des processus d'angiogenèse pathologique tels que le cancer et la rétinopathie du prématuré (Rahimi 2006).

Il est généralement fortement exprimé dans les cellules endothéliales vasculaires, mais il peut également être présent dans d'autres types de cellules, y compris les macrophages, les monocytes, les trophoblastes humains, les cellules dendritiques, les cellules mésangiales rénales, les cellules musculaires lisses vasculaires, ainsi que d'autres types de cellules tumorales humaines (Koch et al. 2011).

Des études ont révélé que le rôle du VEGFR-1 dans l'angiogenèse est plus complexe que ce qui était initialement supposé, et plusieurs sources de données ont suggéré qu'il pourrait jouer des rôles à la fois positifs et négatifs dans ce processus. La manière dont le VEGFR-1 contribue négativement à l'angiogenèse n'est pas entièrement claire (Rahimi 2006). Malgré sa forte affinité pour le VEGF-A, la transmission des signaux mitogéniques est nettement moins efficace, ce qui pourrait s'expliquer par la présence d'une séquence inhibitrice au niveau de la région juxtamembranaire intracellulaire (JMD) du VEGFR-1, entravant ainsi ces fonctions de signalisation clés (Cébe-Suarez, Zehnder-Fjällman et Ballmer-Hofer 2006).

De plus, le VEGFR-1 peut jouer un rôle de "VEGF-trapping", un mécanisme par lequel il se lie au VEGF, l'empêchant ainsi de se lier au VEGFR-2 (Rahimi 2006). En revanche, la liaison de ce récepteur au VEGF-B conduit à l'activation de nombreux activateurs en aval, similaire à la plupart des récepteurs de tyrosine kinase, tels que p38 MAPK, ERK/MAPK, PKB/AKT et PI3K (Lal, Puri et Rodrigues 2018).

Enfin, la stimulation du VEGFR-1 avec le PLGF conduit à l'hétérodimérisation du VEGFR-1 avec le VEGFR-2, favorisant ainsi la transactivation du VEGFR-2 et contribuant à l'angiogenèse (Rahimi 2006).

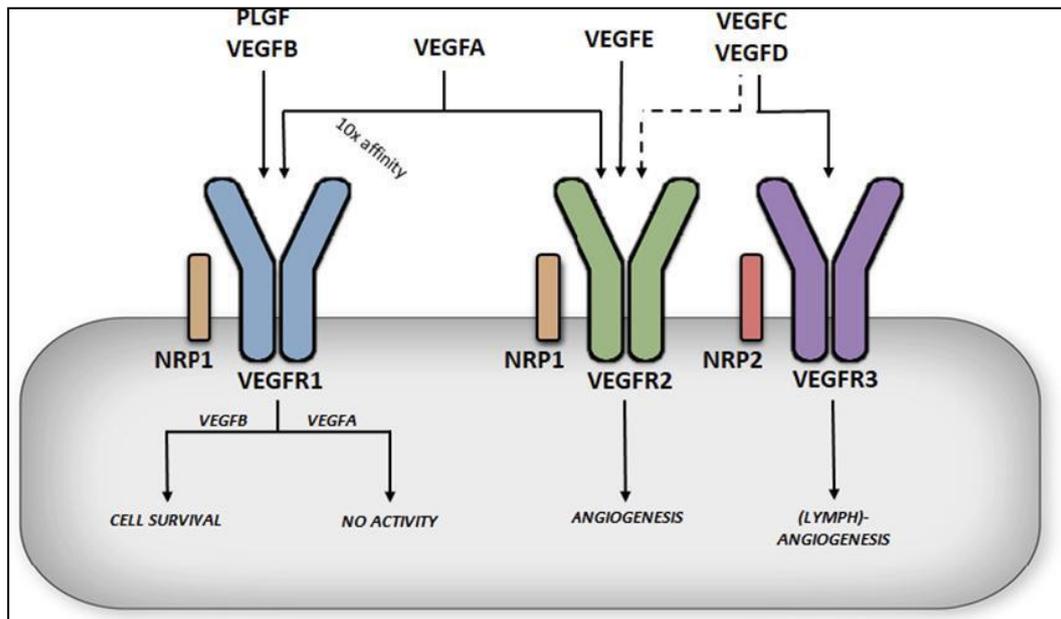


Figure 1.8. Fonctions différentielles des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (Lal, Puri, et Rodrigues 2018).

2.2.2. VEGFR3

Le VEGFR3, également désigné sous le nom de Flt4, est une protéine précurseur d'une masse de 195 kDa et composée de 1363 acides aminés (Cébe-Suarez, Zehnder-Fjällman et Ballmer-Hofer, 2006) (Cébe-Suarez, Zehnder-Fjällman, et Ballmer-Hofer 2006). Cette protéine subit un clivage protéolytique au niveau de son cinquième domaine de type Ig-like, situé dans sa portion extracellulaire. Le VEGFR3 joue un rôle essentiel au sein des cellules endothéliales lymphatiques. Cependant, son expression est également détectée dans le système vasculaire tumoral, ainsi que dans les cellules endothéliales à l'extrémité des vaisseaux sanguins en développement de la rétine. De plus, ce récepteur est exprimé dans des cellules non endothéliales telles que les ostéoblastes, les macrophages et les progéniteurs neuronaux (Shibuya 2006). Le VEGFR3 est capable de se lier à deux membres de la famille des ligands, à savoir le VEGF-C et le VEGF-D (Shaik et al. 2020).

2.2.3 Récepteur de type 2 du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

Le VEGFR-2, également appelé KDR (récepteur de domaine d'insertion de kinase), Flk-1 (kinase 1 du foie fœtal) et CD309, est un récepteur tyrosine kinase de type V bien connu, principalement exprimé dans les cellules endothéliales vasculaires et codé par le gène KDR (Miettinen et al. 2012). Cette protéine a une masse d'environ 230 kDa et a été isolée pour la première fois en 1991 par Terman et ses collaborateurs (Holmes et al. 2007).

Le VEGFR2 joue un rôle essentiel dans la transduction du signal pour l'angiogenèse et la mitogenèse des cellules endothéliales (Mäkinen et al. 2001). favorise la formation de vaisseaux sanguins adjacents, facilitant ainsi l'apport de facteurs de croissance, de nutriments et d'oxygène, ce qui est crucial pour des processus tels que la migration, la prolifération, les métastases et la survie dans le contexte du cancer (Simons, Gordon, et Claesson-Welsh 2016).

En outre, Le VEGFR2 est présent dans diverses cellules non endothéliales, notamment les cellules du canal pancréatique, les cellules progénitrices rétinienne, les mégacaryocytes et les cellules hématopoïétiques (Koch et al. 2011). En tant que marqueur typique des tumeurs. Le VEGFR2 peut se révéler utile dans le développement de thérapies oncologiques ciblées en utilisant des inhibiteurs spécifiques de la tyrosine kinase ciblant le VEGFR2 (Miettinen et al. 2012).

2.2.3.1 Structure du la VEGFR-2

Le VEGFR-2, ou Vascular endothelial growth factor receptor 2, est un récepteur de 1356 acides aminés situé à la surface des cellules endothéliales. Initialement présent sous forme de monomères, il est localisé au locus chromosomique 4q11-q12 (Park et al. 2018). La forme mature du VEGFR-2 est subdivisée en plusieurs domaines distincts : un domaine extracellulaire (ECD, 20-764 aa) qui englobe sept sous-domaines de type Ig (IgD1-7)(Figure 1.9B), un domaine transmembranaire (TMD, 765- 789 aa), un domaine juxtamembranaire (JMD, 790-833 aa), un domaine catalytique de tyrosine kinase (TKD, 834-1162 aa) qui comprend le domaine de liaison à l'ATP (TKD1, 834- 930 aa), un domaine d'insertion de kinase (KID, 931-998 aa), et un autre domaine de phosphotransférase (TKD2, 999-1162 aa). Enfin, il possède un domaine C-terminal flexible (CTD, 1163-1356 aa) (Wang et al. 2020a).

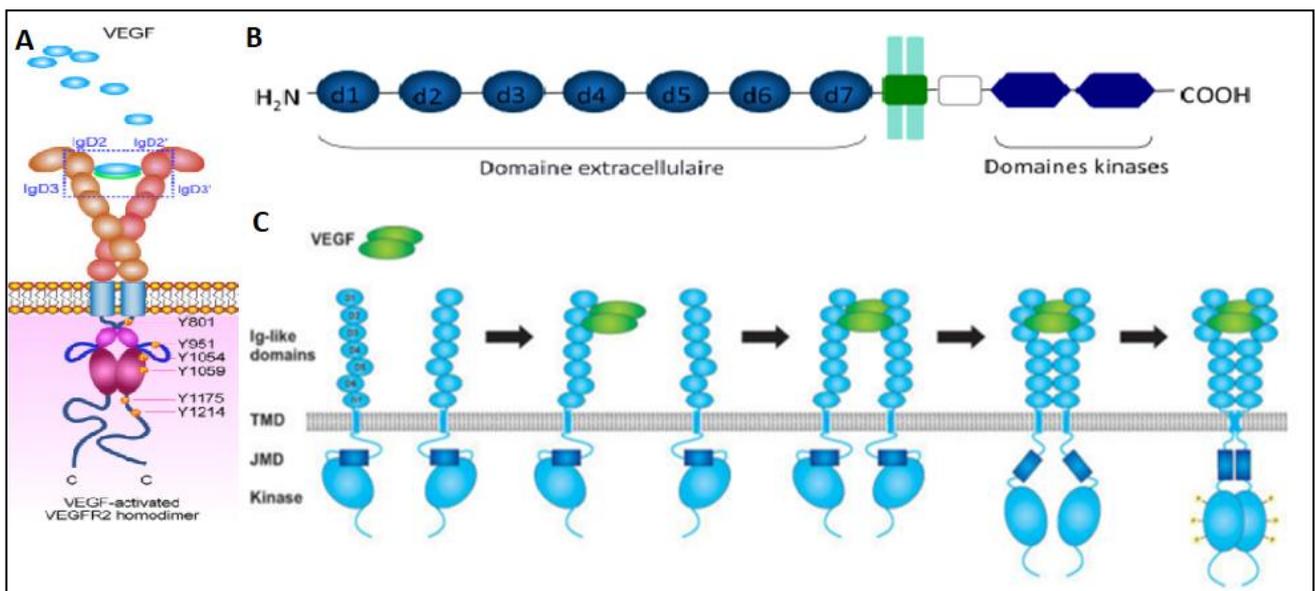


Figure 1.9. Structure schématique de VEGFR (Wang et al. 2020). (A) Schéma de l'homodimère VEGFR-2 activé par le VEGF(Wang et al. 2020) (B) Structure schématique d'un monomère de VEGFR (C) Représentation schématique du mécanisme d'activation des VEGFR2(Stuttfield et Ballmer-Hofer 2009).

2.2.3.2 Voies de signalisation médiées par le VEGF/VEGFR-2

Lorsque les ligands (VEGFA, C et D) se lient aux domaines D2 et D3 du récepteur extracellulaire VEGFR-2, cette interaction ligand-récepteur entraîne l'homodimérisation du VEGFR-2 (voir figure 1.9C), suivie de la phosphorylation de résidus tyrosine spécifiques situés

dans la région intracellulaire (Wang et al. 2020b). Cette liaison conduit au recrutement de plusieurs molécules, dont le domaine SH2 contenant la protéine adaptatrice B (SHB), le proto-oncogène SRC, la molécule adaptatrice spécifique aux lymphocytes T (TSAD), ainsi que le substrat 2 du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (FRS2) (Simons, Gordon, et Claesson-Welsh 2016).

L'autophosphorylation des résidus de tyrosine intracellulaires, tels que Y801, Y951, Y1054, Y1059, Y1175 et Y1214 (voir figure 1.9C), joue un rôle central dans le processus de phosphorylation (Matsumoto et al. 2005). La molécule adaptatrice spécifique aux lymphocytes T (TSAD) se lie au site de phosphorylation Y951, activant ainsi la voie phosphoinositide 3'-kinase (PI3K)-Akt par l'intermédiaire de Src, ce qui contribue à la survie accrue des cellules endothéliales (Koch et Claesson-Welsh 2012). Le rôle d'AKT est également essentiel, car il régule des fonctions anti-apoptotiques et la perméabilité cellulaire. AKT est impliqué dans l'activation de NFκB, qui à son tour stimule la cycline D1, la cyclooxygénase-2 (COX-2) et c-myc, régulant ainsi la prolifération et la survie cellulaire (Abhinand et al. 2016).

La phosphorylation au niveau de la tyrosine 1175 active la phospholipase PLCγ, qui hydrolyse le phosphatidylinositol (4, 5)-bisphosphate (PIP2) pour produire du diacylglycérol (DAG) et de l'inositol 1, 4, 5-trisphosphate (IP3). Ce dernier peut augmenter la concentration de calcium cytosolique (Ca²⁺), tandis que le DAG agit comme activateur de la PKC (Wang et al. 2020b). La PKC peut induire directement la signalisation PKC-Raf-MEK-ERK et pénétrer dans le noyau, où elle se lie aux facteurs de transcription pour induire l'expression des gènes en réponse à des stimuli extracellulaires, favorisant ainsi la prolifération des cellules endothéliales (Wang et al. 2020b). L'activation de l'oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOS) par AKT conduit à la régulation de la perméabilité cellulaire (Abhinand et al. 2016). Par ailleurs, le résidu tyrosine 1175 phosphorylé interagit également avec la molécule adaptatrice SHB, activant la kinase d'adhésion focale (FAK) et son substrat, la paxilline (Modi et Kulkarni 2019). Il active également PI3K, favorisant ainsi la signalisation mitogène Ras/ERK1/2 et entraînant la prolifération cellulaire. Au niveau de la phosphorylation de Tyr1214, le VEGFR2 recrute NCK, une protéine cytoplasmique qui médie la polymérisation de l'actine et la formation de fibres de stress en aval de l'activation séquentielle de CDC42, de la protéine kinase kinase 3 activée par les mitogènes (MKK3) et de la phosphorylation de la protéine de choc thermique 27 (HSP27) induite par p38 MAPK/APK2/3, favorisant ainsi la migration (Modi et Kulkarni 2019).

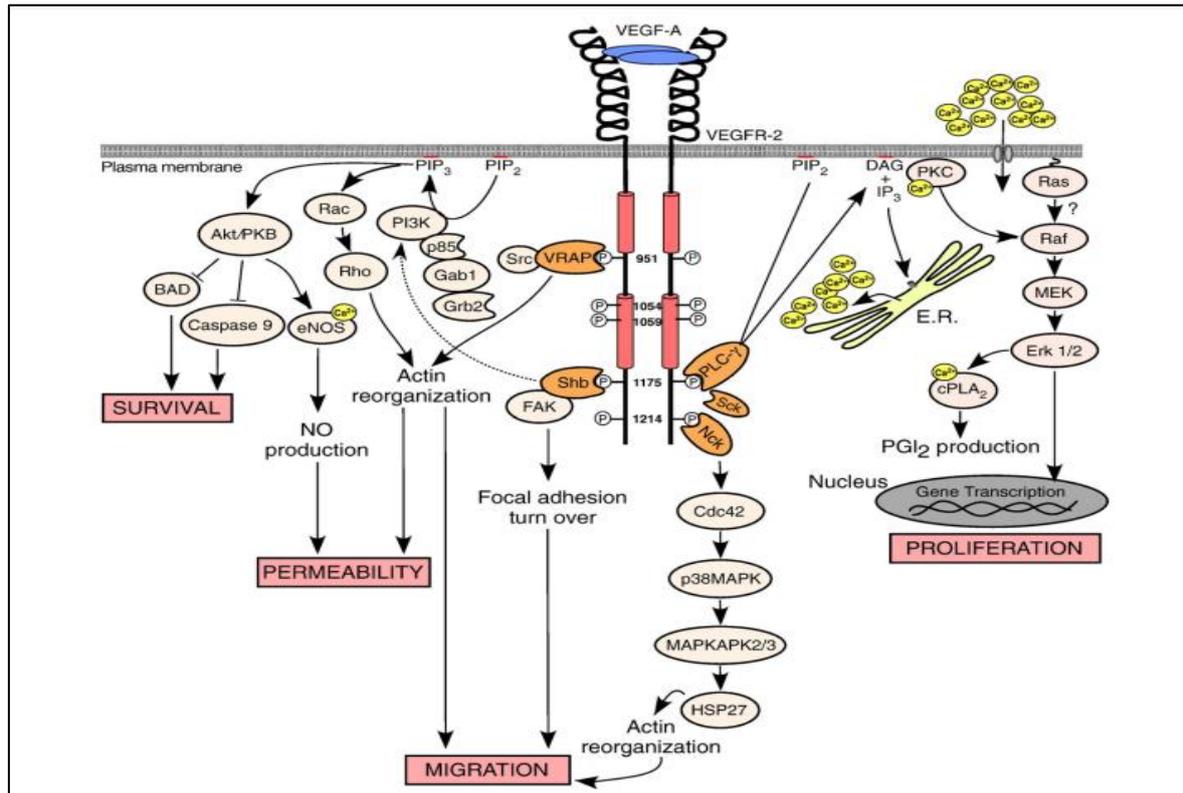


Figure 1.10. Voies de signalisation médiées par le VEGF/VEGFR-2(Holmes et al. 2007).

3. Delta tocophérol

3.1. Vitamine E

Découverte pour la première fois en 1922 par l'embryologiste Herbert Evans et son assistante Katherine Bishop (Rizvi et al. 2014), la vitamine E constitue une famille de molécules liposolubles d'origine végétale, également appelées tocopherols, dotées de propriétés antioxydantes. On les retrouve principalement dans les graines, les huiles comestibles et les matières grasses alimentaires (Gille et al. 2000). La vitamine E se décline en huit isoformes naturelles, comprenant les α , β , δ , et γ - tocophérol (T) ainsi que les α , β , δ , et γ -tocotriénols (T3). Parmi ces isoformes, l' α - tocophérol est reconnu comme la forme la plus biologiquement active (Mohd Zaffarin et al. 2020).

3.2. Structure chimique de la vitamine E

Le groupe de vitamine E, collectivement appelé tocopherols, est divisé en tocophérols et tocotriénols. La structure chimique des tocophérols se compose d'un cycle chromanol mono, di ou triméthylé, et ils possèdent une chaîne carbonée latérale phytyle de 16 carbones (Traber 2007). Les tocophérols sont distinguables par le nombre et l'arrangement des groupements méthyles autour du cycle benzène du noyau chromanol en C5, C7 et C8. La structure des tocotriénols est similaire à celle des tocophérols par le cycle chromanol avec une chaîne carbonée latérale insaturée, mais elle se différencie par la présence de 3 doubles liaisons en position 3', 7' et 11'(Guiga 2019a).

Le δ -tocophérol est l'un des isoformes de la vitamine E, il contient une masse moléculaire de 430,7 g/mol composé d'un cycle chromanol mono en position 8 avec une chaîne carbonée latérale phytyle de 16 carbones (Traber 2007). La différence structurale dans le cycle chromanol peut être responsable de la différence d'activité de chaque forme de tocophérol individuelle (Smolarek et Suh 2011).

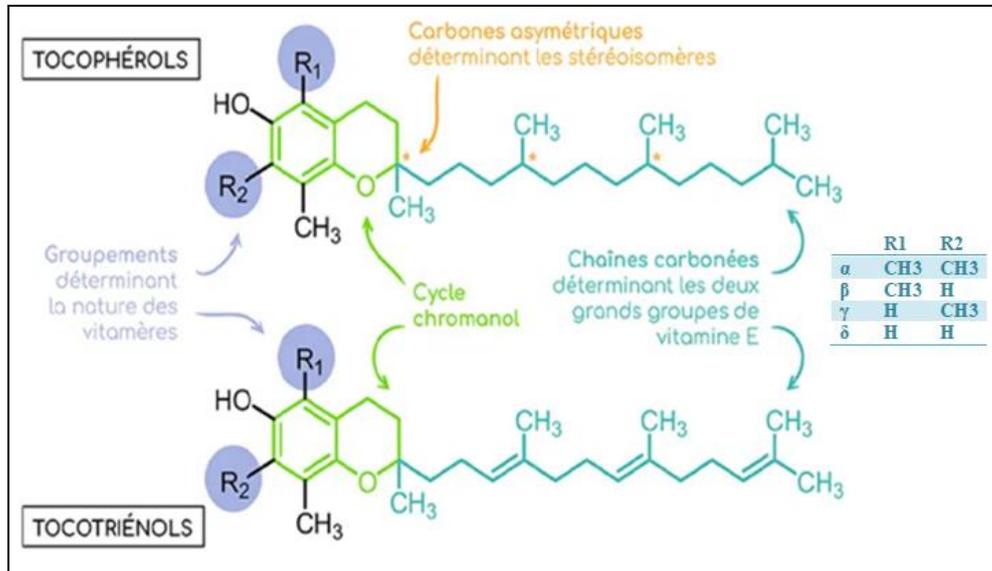


Figure 1.11. Structures des différentes formes de vitamine E

3.3. Sources alimentaires

La vitamine E, ou les tocophérols, se retrouve dans les produits d'origine animale ou végétale, notamment dans les céréales (blé, seigle, avoine) et les huiles (soja, olive, tournesol, maïs, arachide, etc.). L' α -tocophérol se trouve principalement dans les arachides, les graines de tournesol et les amandes, tandis que le γ -tocophérol est la principale forme de vitamine E présente dans les noix, les noix de pécan, les pistaches et les graines de sésame (Dreher 2012).

Le δ -tocophérol est présent dans des sources telles que l'huile de palme, l'huile de soja, le germe de riz. De plus, il est également présent dans certains fruits et légumes, les graines de tomates étant particulièrement riches en δ -tocophérol. Pour les sources d'origine animale, la vitamine E est présente dans les graisses animales, le beurre, le lait, le fromage et le poisson. La forme α -tocophérol est largement prédominante dans le lait de vache (Guiga 2019b).

3.4. Métabolisme

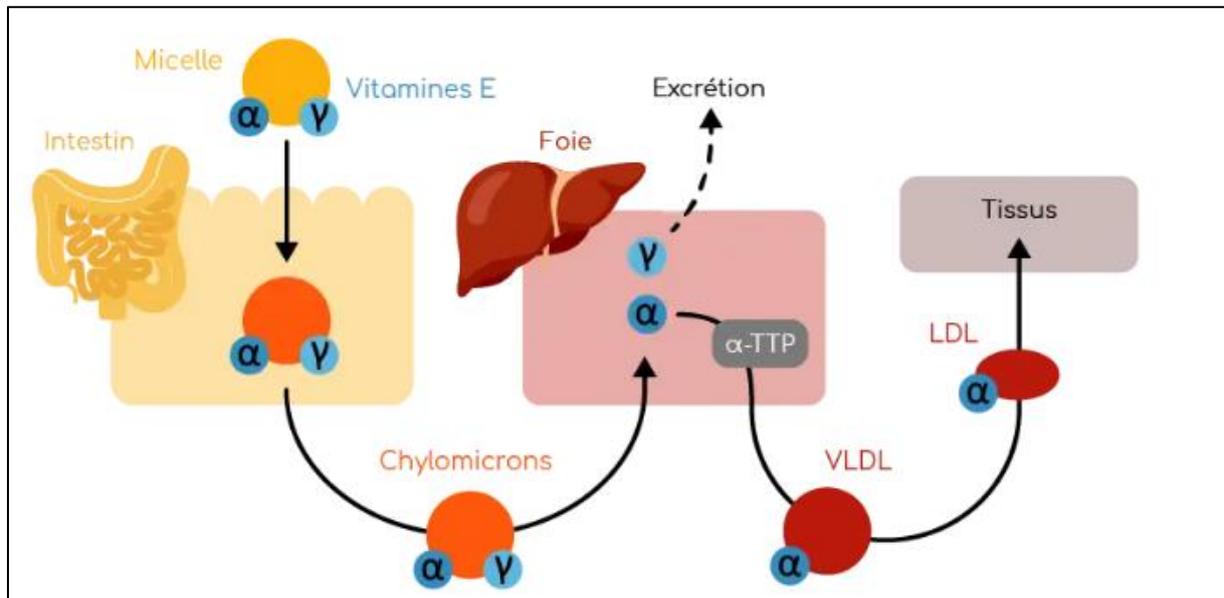


Figure 1.12. Transport de la vitamine E au sein des lipoprotéines plasmatiques chez l'homme

Le métabolisme de la vitamine E suit celui des lipides alimentaires. Après la digestion, elle est incorporée dans les micelles mixtes formées lors de la digestion des lipides et est absorbée par les entérocytes de l'intestin (Landrier 2011). La vitamine E sera captée et transportée par les chylomicrons vers les tissus adipeux et le foie.

Le métabolisme de la vitamine E dans le foie comprend plusieurs voies. Une partie de la vitamine E est sécrétée dans la bile, une autre partie est dégradée par le cytochrome P450 CYP4F2, et une troisième partie est stockée. La dernière partie est incorporée dans les VLDL (lipoprotéines de très faible densité) grâce à la protéine de transfert de l'α-tocophérol (α-TTP). Cette fraction de vitamine E est ensuite distribuée aux différents tissus via les lipoprotéines de faible densité (LDL). Une partie de la vitamine E peut également être transférée vers d'autres classes de lipoprotéines. Cependant, certaines quantités de vitamine E peuvent être dégradées lorsqu'elle interagit avec les espèces oxygénées réactives présentes dans ces lipoprotéines, la vitamine E captée par les tissus est en partie utilisée par ces derniers pour lutter contre les radicaux libres (Borel et Desmarchelier 2016).

3.5. Le mécanisme anticancéreux de la vitamine E

La vitamine E possède des propriétés anticancéreuses prometteuses telles que , l'inhibe d'espèces réactives de l'oxygène, la suppression de la prolifération des cellules cancéreuses, la prévention de l'angiogenèse, la modulation des facteurs de croissance, la promotion de l'arrêt du cycle cellulaire et l'induction de l'apoptose (Abraham et al. 2019).

3.5.1. Antioxydants

La vitamine E est un puissant antioxydant briseur de chaîne qui inhibe la production de molécules d'espèces réactives de l'oxygène. L'oxydation est liée à de nombreuses maladies possibles, notamment le cancer, en raison de la présence de radicaux libres. Les électrons non partagés sont hautement énergétiques et réagissent rapidement avec l'oxygène pour former des espèces chimiques oxygénées, appelées reactive oxygen species (ROS) (Jiang 2014).

Des études ont montré que les huit membres de la famille de la vitamine E sont de puissants antioxydants car ils possèdent tous un groupe hydroxyle phénol libre dans leur fraction fonctionnelle (Smolarek et Suh 2011). La vitamine E agit comme une première ligne de défense contre la peroxydation lipidique en donnant facilement l'atome d'hydrogène à partir du groupe phénolique du cycle chromanol. Cela permet de protéger ainsi les membranes cellulaires des attaques des radicaux libres (Peh et al. 2016).

3.5.2. Effet antiprolifératif

L'apoptose, ou mort cellulaire programmée, peut être déclenchée par deux voies distinctes. La première est la voie extrinsèque, qui est médiée par la signalisation du récepteur de mort. La seconde est la voie intrinsèque, qui est induite par la perturbation mitochondriale et la libération de cytochrome c dans le cytosol. Les deux voies conduisent à l'activation des caspases d'exécution, en particulier la caspase-3, qui entraîne la fragmentation de la poly-ADP-ribose-polymérase (PARP) (Ju et al. 2010). Les tocophérols les plus puissants dans l'induction de l'apoptose sont le δ -tocophérol et le γ -tocophérol, qui agissent en activant les caspases 9 et 3 (Ju et al. 2010).

Les tocotriénols utilisent différents mécanismes pour induire l'apoptose. Cela peut inclure l'utilisation du récepteur de la mort, l'augmentation du rapport Bax/Bcl-2 ou l'activation de p53, conduisant à l'activation de la caspase 9 (Abraham et al. 2019). Le δ -T3 peut également inhiber la voie PI3K/PDK/Akt et bloquer la migration des cellules cancéreuses vers les cellules endothéliales (Viola et al. 2012). De plus, les tocotriénols inhibent la voie de signalisation NF- κ B (facteur nucléaire kappa B), qui joue un rôle essentiel dans la pathogenèse du cancer. Ils provoquent également l'arrêt de la progression du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S, ce qui conduit à l'induction de l'apoptose. Il a été démontré que le γ -tocotriénol bloque la signalisation mitogénique PI3K/PDK-1/Akt impliquée dans la croissance et la survie des cellules cancéreuses au niveau du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF-récepteur) ErbB3 (Samant et Sylvester 2006).

dans la lignée cellulaire du cancer du sein humain, le δ -tocotriénol et l' α -tocophérol activant le TGF- β et la voie apoptotique Fas, conduisant à l'activation de facteur de transcription c-Jun et Bax dans les mitochondries, ce qui entraîne la libération du cytochrome c et l'induction de l'apoptose (Abraham et al. 2019).

3.5.3. Effet anti-angiogénique

Les tocotriénols, en particulier le tocotriénol δ , sont de puissants inhibiteurs de l'angiogenèse (Miyazawa et al. 2009) Ils inhibent la prolifération et la formation de tubes dans les cellules endothéliales de l'aorte bovine (BAEC) et les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine (HUVEC), tout en régulant négativement les propriétés angiogéniques des facteurs de croissance tels que le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), le facteur de croissance épidermique (EGF) et le facteur de croissance des fibroblastes (FGF) (Aggarwal et al. 2010).

Une étude menée par Shibata et al. a révélé que le traitement au tocotriénol inhibe le facteur de transcription HIF-1 (facteur inductible par l'hypoxie), qui active l'expression du VEGF, réduisant ainsi la sécrétion de facteurs angiogéniques (Shibata et al. 2008) .De plus, les tocotriénols bloquent la phosphorylation de la voie de signalisation PI3k/Akt et régulent négativement des signaux tels que la glycogène synthase kinase 3 (GSK3), l'oxyde nitrique endothélial synthase (eNOS) et la kinase régulée par un signal extracellulaire (ERK), qui jouent un rôle dans l'angiogenèse en facilitant la liaison du VEGF à son récepteur (Abraham et al. 2019).

3.5. Delta tocophérol et cancer

Le δ -tocophérol a la capacité de réduire l'inflammation, la prolifération cellulaire et la charge tumorale (Smolarek et Suh 2011) .Il a démontré une capacité à prévenir les cancers du poumon, du côlon, de la prostate et du sein. De plus, il a montré une fonction inhibitrice de la croissance des lignées cellulaires de cancer mammaire de souris (Rizvi et al. 2014).

L'isoforme δ -tocophérol améliore la transactivation de PPAR γ , un récepteur impliqué dans l'absorption et le transport des acides gras, tout en contrôlant l'inflammation par l'induction de l'apoptose. Il bloque également la survie et la prolifération cellulaire (Smolarek et Suh 2011). Des études ont rapporté que l'association du δ -tocophérol avec le γ -tocophérol provoque l'apoptose des cellules cancéreuses de la prostate sensibles aux androgènes en un laps de trois jours suivant le traitement. Cela se produit en interrompant la synthèse des sphingolipides dans les membranes des cellules cancéreuses de la prostate.

Les mécanismes impliquent la libération de cytochrome c, l'activation de la caspase-9 et de la caspase-3, le clivage de la polyadénosine diphosphate (ADP)-ribose polymérase (PARP), ainsi que des voies indépendantes de la caspase (Rizvi et al. 2014)

De plus, cette isoforme peut également arrêter la prolifération des cellules cancéreuses du sein MCF-7 de manière dose-dépendante (Smolarek et Suh 2011). Dans le cadre de la xénogreffe pulmonaire, le δ -tocophérol inhibe fortement la croissance tumorale (G. X. Li et al. 2011).

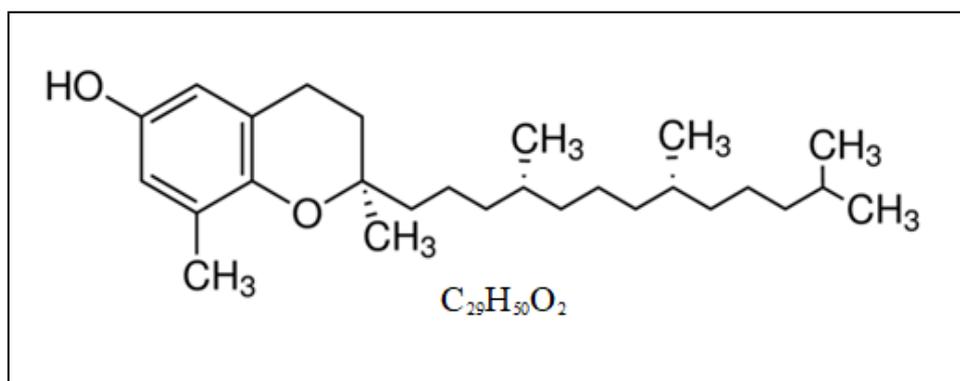


Figure 1.13. Structures de δ -tocophérol

4. docking les molécules

4. 1. Introduction

La conception de médicaments assistée par ordinateur (CADD) a contribué à réduire à la fois le temps et les coûts liés à la découverte de plusieurs médicaments. Ces avancées ont permis aux stratégies informatiques d'englober tous les aspects de la découverte de médicaments d'aujourd'hui. Parmi ces techniques, on trouve le criblage virtuel (Yang, Chen, et Zhang 2022). En principe, la première étape de la plupart des réactions biologiques est l'interaction entre une protéine et son substrat. Les détails de ces interactions au niveau moléculaire sont passionnants et peuvent être étudiés par cristallographie aux rayons X ou par résonance magnétique nucléaire (RMN) (Xiao et al. 2015). La connaissance de la structure des complexes permet aux chercheurs de mieux comprendre le mode de fonctionnement mis en jeu lors de l'interaction entre une protéine et un ligand. Elle est donc primordiale pour pouvoir expliquer les mécanismes qui influent sur l'affinité entre ces deux molécules. L'amarrage moléculaire est présent pour explorer le comportement de ces interactions au niveau de leurs sites de liaison. Alors que de plus en plus de structures protéiques sont déterminées, l'amarrage moléculaire est de plus en plus utilisé comme un outil dans la découverte de médicaments (Pagadala, Syed, et Tuszynski 2017).

4.2. Définition

Depuis sa première apparition au milieu des années 1970 (Pinzi et Rastelli 2019), le docking moléculaire, aussi appelé amarrage moléculaire, est devenu un outil clé en biologie moléculaire structurale et en conception de médicaments assistée par ordinateur (Guedes, de Magalhães et Dardenne 2013). Il offre une grande variété d'utilisations et d'applications, notamment pour les études de structure-activité, l'optimisation de voies, et la recherche de pistes potentielles par criblage virtuel. De plus, il peut fournir des hypothèses contraignantes pour faciliter les prédictions dans le cadre des études de mutagenèse (Morris et Lim-Wilby 2008).

Cette méthode *in silico* a pour objectif principal de comprendre et de prédire la reconnaissance moléculaire, tant du point de vue structural en identifiant les modes de liaison probables que du point de vue de l'affinité de liaison du ligand à son récepteur (Morris et Lim-Wilby 2008). Au niveau du site actif, l'interaction se fait par une liaison complémentaire entre le ligand et

l'architecture protéique, impliquant la mise en jeu de forces de nature stérique, électronique, ou les deux, avec des contributions différentes (Soudani et al. 2022).

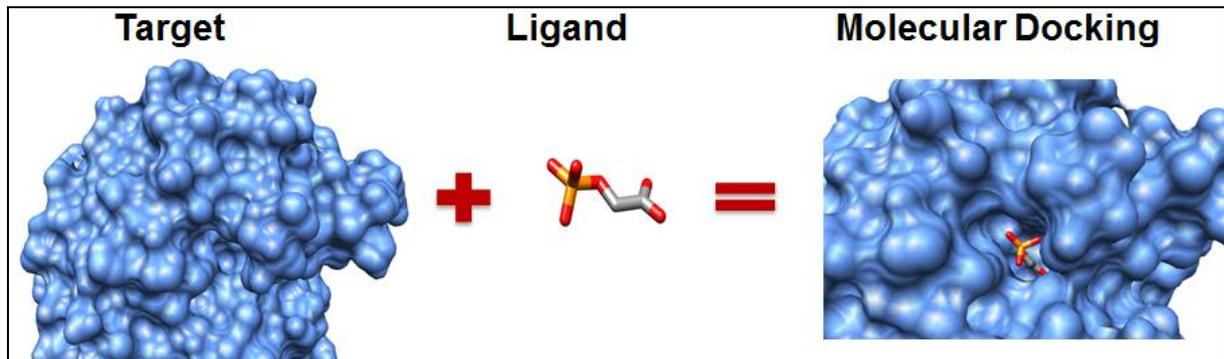


Figure 1.14. Formation de complexe ligand protéine (Hernández-Santoyo et al. 2013)

4.3. Types de Docking

4.3.1. Le docking rigide

Au cours du processus de docking, les molécules sont représentées comme des objets rigides, incapables de changer leur conformation. Seule la position spatiale et l'orientation des deux molécules changent (Ewing et al. 2001). L'espace de recherche dans ce type de docking est très limité, ne considérant que trois degrés de liberté en translation et trois en rotation (Meng et al. 2011). Cette méthode est la plus pratique en raison de sa simplicité et de la quantité de calculs qu'elle nécessite (Chen, Seukep et Guo 2020). Parmi les logiciels de ce type de docking, on trouve les premières versions de DOCK, FLOG, ainsi que certains programmes d'amarrage protéine-protéine, tels que FTDOCK.

4.3.2. Le docking flexible

C'est une méthode où les deux molécules sont considérées comme flexibles, ce qui explique leur capacité à se modifier librement tout au long du calcul. Contrairement aux dockings rigides, ce type d'amarrage est gourmand en calculs, prend du temps, et nécessite des niveaux élevés de logiciels et de matériel informatique, mais il est très précis et se rapproche de la réalité (Chen, Seukep et Guo 2020).

Selon Teague, deux méthodes ont été proposées pour définir le processus de liaison flexible ligand-protéine (Teague 2003). La première consiste en la sélection des conformères, c'est-à-dire lorsque le ligand se lie spécifiquement à la conformation la plus favorable parmi plusieurs. La seconde est l'induction conformationnelle, qui décrit un processus au cours duquel le ligand peut contraindre la protéine à adopter une conformation qu'elle n'adopterait pas spontanément dans son état non lié (Meng et al. 2011).

4.3.3. Le docking semi-flexible

Durant ce processus, la conformation du récepteur demeure rigide et ne change pas, seule la conformation du ligand est autorisée à varier dans une certaine plage. En raison de sa capacité à la fois de calcul et de prédiction du modèle, ce type d'amarrage est couramment utilisé dans

la simulation entre petites molécules et biomacromolécules telles que les protéines, les enzymes et les acides nucléiques (Chen, Seukep et Guo 2020).

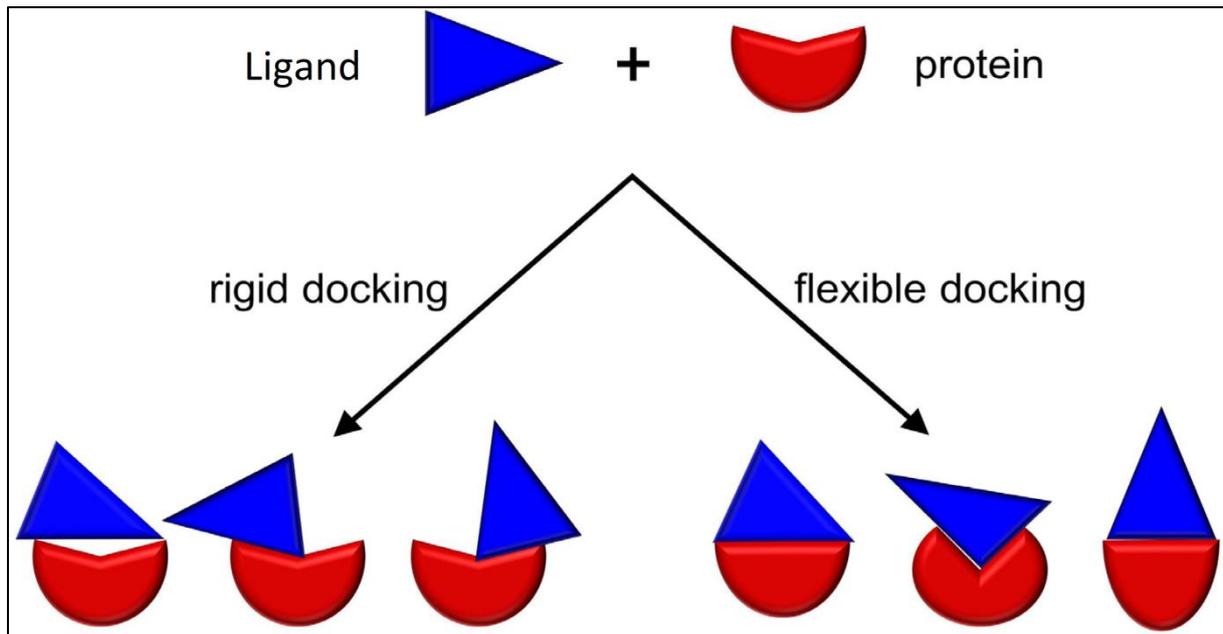


Figure 1.15. Comparaison des méthodes d'amarrage rigide et flexible (Nithin, Ghosh, et Bujnicki 2018).

4.4. Outils du docking moléculaires

4.4.1. Ligand

Un ligand est une molécule qui possède un site conformationnel lui permettant de reconnaître une molécule réceptrice afin de s'insérer dans un site architecturalement complémentaire. Il a également la capacité de se lier à une macromolécule, un enzyme, un récepteur ou un acide nucléique (Monge 2006).

Le choix du ligand constitue une étape importante en raison de la spécificité du site actif de la cible, afin d'éviter des tests inutiles sur des molécules. Il existe deux moyens d'obtenir la structure chimique d'un ligand donné : soit en utilisant les bases de données de structures chimiques appelées chimiothèques, soit en utilisant les ligands de la PDB (Protéine Data Bank) (Grosdidier 2007).

4.4.2. Récepteur

Les récepteurs sont des macromolécules responsables de la réception d'informations, et ils peuvent être localisés à la surface de la membrane cellulaire ou à l'intérieur du cytoplasme. Ces protéines ont la capacité de se lier de manière spécifique et réversible à d'autres molécules, appelées ligands (Farinde 2021).

Trois méthodes expérimentales permettent aujourd'hui de déterminer la structure des protéines : la résonance magnétique nucléaire (RMN), la microscopie électronique et la cristallographie par rayons X. Ces données sont conservées dans une base de données de structures appelée la

banque de données des protéines (Protein Data Bank, PDB), qui contient plusieurs milliers de structures protéiques en 3D (Grosdidier 2007).

4.4.3. Programme

Initié au début des années 1980 (Kuntz et al. 1982), l'amarrage moléculaire a connu des avancées spectaculaires après plusieurs années passées dans le développement et l'application, principalement dans la recherche de médicaments. Un grand nombre de programmes de docking moléculaire ont été développés dans le monde entier (Chen, Seukep et Guo, 2020). La majorité d'entre eux sont des logiciels permettant d'ancrer de petites molécules (ligands) à des protéines récepteurs, mais aussi de molécules protéine-protéine, protéine-ADN et protéine-ARN (Chen, Seukep et Guo, 2020). À ce jour, plus de 60 outils et programmes d'amarrage différents ont été développés pour une utilisation à la fois académique et commerciale (Pagadala, Syed et Tuszynski, 2017). On peut trouver des logiciels librement disponibles, notamment DOCK, AutoDock, AutoDOCK Vina, 3D-DOCK, LeDock, rDock, UCSF DOCK, Surflex (pour les utilisateurs universitaires) et HEX. Il existe également des logiciels commerciaux, principalement Glide, GOLD, MOE Dock, ICM-Dock, MCDOCK, Surflex-Dock, LigandFit, FlexX, et bien d'autres (Chen, Seukep, et Guo 2020).

4.5. Le principe de Docking moléculaire

La première annotation de la liaison a été fournie par Emil Fischer en 1894 avec le modèle clé-serrure" (figure 1.16) afin d'expliquer la spécificité enzymatique. Selon Emil Fischer, le ligand reconnaît et occupe de manière rigide le site de liaison de la protéine en raison de leur forme complémentaire. Cependant, des décennies plus tard, précisément en 1958, Koshland a introduit la théorie de l'ajustement induit. D'après ses observations sur les interactions enzyme-substrat, le ligand a la capacité d'induire des changements conformationnels dans la protéine et d'améliorer les interactions avec sa cible (Salmaso et Moro 2018).

L'amarrage moléculaire fournit une prédiction de la structure du complexe ligand-récepteur grâce aux méthodes de calcul. Ce processus est établi en deux étapes indépendantes. Tout d'abord, en échantillonnage les conformations du ligand dans le site actif de la protéine, puis en classant ces conformations via une fonction de notation ou de scoring (Meng et al. 2011), en retenant le mode d'interaction le plus favorable à l'aide d'algorithmes (Mira 2021).

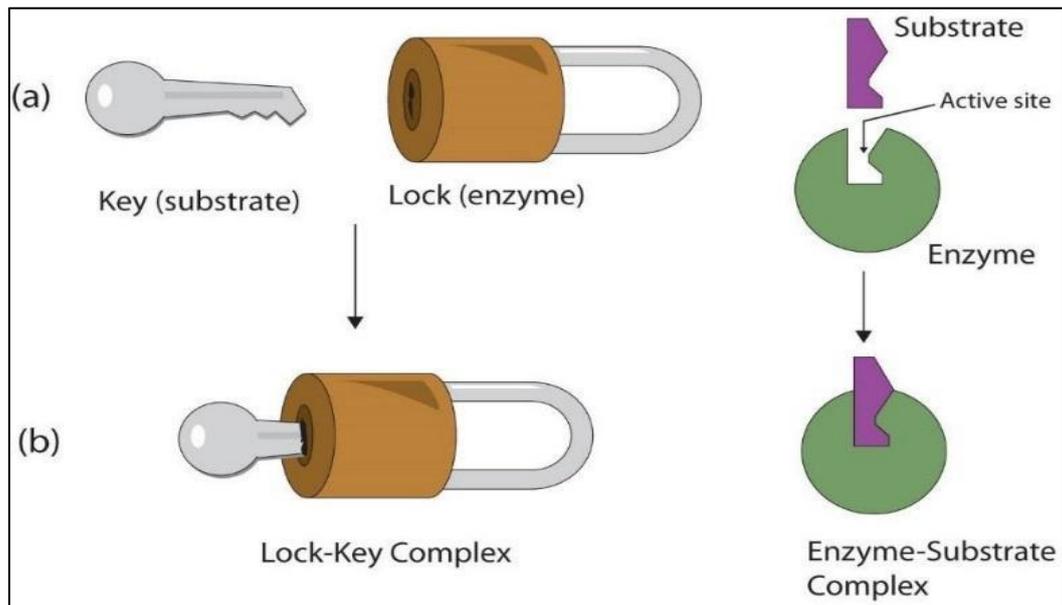


Figure 1.16. Théorie de la serrure et de la clé(Raval et Ganatra 2022).

4.6. Fonction de score (le scoring)

Les fonctions de score sont une famille de méthodes de calcul qui ont été largement appliquées dans la SBDD (Structure-Based Drug Design) pour une estimation rapide des interactions protéine-ligand nécessaires pour quantifier le degré de complexité et l'affinité entre un ligand et son récepteur. Autrement dit, un score ne prédit en rien une activité, mais plutôt une affinité (Yang, Chen, et Zhang 2022). Le scoring remplit trois fonctions principales : la première consiste à déterminer le mode et le site de liaison d'un ligand à une protéine, la deuxième à prédire l'affinité de liaison absolue entre la protéine et le ligand dans l'optimisation des pistes, et la troisième est le criblage virtuel, qui sert à identifier d'éventuelles pistes médicamenteuses pour une cible protéique donnée en explorant une grande base de données de ligands (J. Li, Fu, et Zhang 2019). Le principe thermodynamique est le suivant :

$$\Delta G_{\text{liaison}} = c_1 \Delta G_{\text{vdW}} + c_2 \Delta G_{\text{Hbond}} + c_3 \Delta G_{\text{entropie}}$$

Il existe trois principaux types de fonctions de notation : les fonctions statistiques basées sur le champ de force, les fonctions basées sur les connaissances et les fonctions de notation empiriques (Pantsar et Poso 2018). L'association entre la protéine et les ligands est gouvernée par plusieurs paramètres thermodynamiques, parmi lesquels on peut trouver des liaisons hydrogène, des interactions hydrophobes ou électrostatiques, également appelées interactions de van der Waals (Guedes, de Magalhães, et Dardenne 2013).

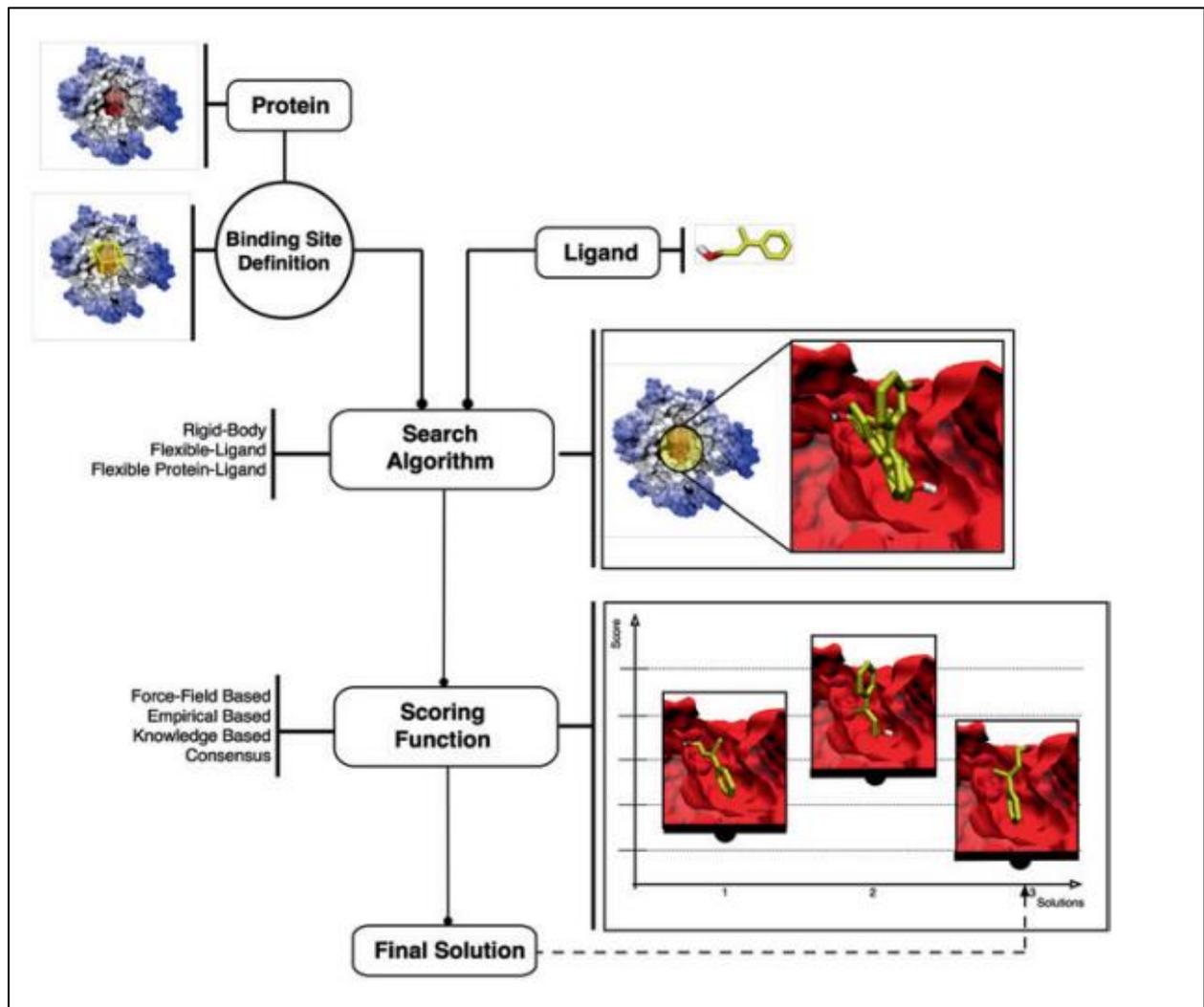


Figure 1.17. Protocole général des programmes d'amarrage moléculaire (Brás et al. 2014).

Chapitre 2 : Matériel et méthodes

1. Matériel

Le docking moléculaire nécessite l'utilisation et la disponibilité des outils et de logiciels afin d'effectuer des simulations d'amarrage de systèmes protéine-ligand.

1.1. Micro-ordinateur

Dans notre étude, nous avons utilisé un micro-ordinateur doté d'une mémoire vive de 8 Go. Tous les programmes utilisés sont installés sous le système d'exploitation Windows 10.

1.2. Logiciels (programmes)

1.2.1. ChemSketch

C'est un logiciel d'interface et un membre de l'ACD/Labs qui permet aux utilisateurs de dessiner rapidement et facilement toutes sortes de structures chimiques, y compris les polymères organométalliques et les structures de Markush. Ce logiciel permet d'optimiser la configuration spatiale et d'afficher les structures en 2D ou 3D. Il comprend également des fonctionnalités telles que le calcul des propriétés moléculaires, par exemple : la formule, la masse molaire, le poids moléculaire, ainsi que la fonction de dénomination des structures (Hunter 1997).

1.2.2. ArgusLab

ArgusLab est un programme de modélisation moléculaire, de graphisme et de conception de médicaments, utilisé pour la simulation d'amarrage protéine-ligand (Bitencourt-Ferreira et de Azevedo, 2019). Cette plate-forme présente plusieurs avantages par rapport à d'autres, car elle permet d'effectuer des analyses d'amarrage méticuleuses de gros peptides ou protéines avec une sélection précise de chaînes ou de domaines en quelques minutes. Elle permet également de construire des surfaces et de calculer l'énergie (Toor et al. 2021).

1.2.3. Chem3D

Chem3D fait partie de la suite ChemOffice et permet aux chimistes de synthèse ainsi qu'aux biologistes de construire, visualiser et analyser des modèles 3D de structures chimiques et d'effectuer des optimisations moléculaires.

1.2.4. Discovery Studio

Discovery Studio est une application de modélisation et de simulation gratuite qui permet de visualiser et de publier des structures moléculaires, des séquences, des données de diffraction aux rayons X, des graphiques 3D, des scripts et d'autres données pour les chercheurs en sciences de la vie. Ce programme offre des fonctionnalités d'affichage et de modification des données, ainsi que des outils permettant d'effectuer une analyse de base des données.

1.3. Banques de données

1.3.1. « PDB » (Protein Data Bank)

Le projet PDB a été lancé en 1971 par un groupe de jeunes cristallographes comme une archive structurale dans le but de répertorier les données structurales en 3D des macromolécules biologiques, y compris les protéines et les acides nucléiques de tous les organismes, tels que les humains, les animaux, les bactéries, les levures, les plantes, et autres (Parasuraman 2012). Ces structures sont obtenues par des méthodes expérimentales telles que la cristallographie aux rayons X, la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) ou la microscopie électronique (Dutta et al. 2009). L'option de recherche dans toutes les catégories fournit des informations sur le nom de la molécule, les domaines structurels et les termes de l'ontologie (J et al. 2005).

1.3.2. PubChem

C'est une banque de données de molécules chimiques qui joue un rôle de ressource d'information chimique clé pour les communautés de recherche biomédicale. Cet outil contient principalement des petites molécules, mais également d'autres entités chimiques, telles que des siARN, des miARN, des lipides, des glucides et des biopolymères modifiés chimiquement. PubChem contient également des informations sur les produits chimiques liés à une cible biologique donnée, c'est-à-dire une protéine, un gène, une voie ou un taxon (S. Kim et al. 2022). Dans cette étude, la base de données PubChem nous a servi à retrouver la structure 3D du ligand delta-tocophérol dans le but de mieux la connaître.

II. Méthodes

2.1. Préparation de la protéine

La structure cristalline de VEGFR2 en complexe avec un inhibiteur a été obtenue à partir de la banque de données protéiques (PDB) (Bannu et al. 2020). Cette dernière nous a proposé plusieurs structures cristallographiques en 3D, parmi lesquelles nous avons choisi le code 2XIR, avec une résolution de 1,50 Å. Les modifications les plus importantes apportées à la structure de la protéine étudiée ont été l'élimination de toutes les molécules d'eau et de tous les ligands, ainsi que l'ajout de molécules d'hydrogène à l'aide d'Arguslab. Ces modifications ont été effectuées pour faciliter l'utilisation de la protéine lors du docking moléculaire, en laissant le site actif libre. La protéine ainsi préparée a été enregistrée dans un fichier au format .pdb (2XIR.pdb).

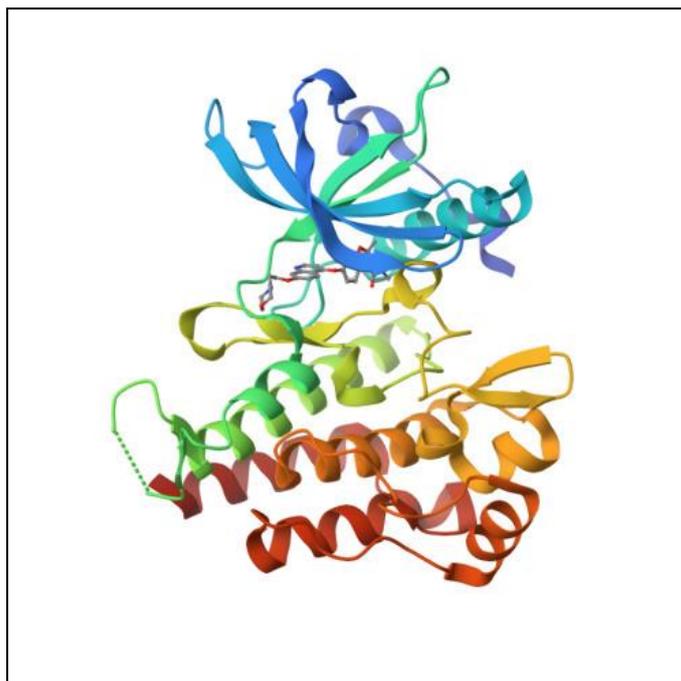


Figure 2.18. Structure 3D de la protéase principale VEGFR-2 en complexe avec le ligand PF-00337210 (N,2-diméthyl-6-(7-(2-morpholinoéthoxy)quinoléin-4-yloxy)benzofuran-3-carboxamide).

2.2. Préparation du ligand

Après avoir extrait notre ligand de la plateforme PubChem, nous avons utilisé le programme de modélisation moléculaire ChemSketch pour dessiner la structure chimique du delta-tocophérol. L'optimisation d'énergie a été effectuée en deux étapes à l'aide d'un autre programme appelé Chem3D : la première étape consistait en la minimisation de l'énergie, tandis que la seconde visait à réaliser une dynamique moléculaire.

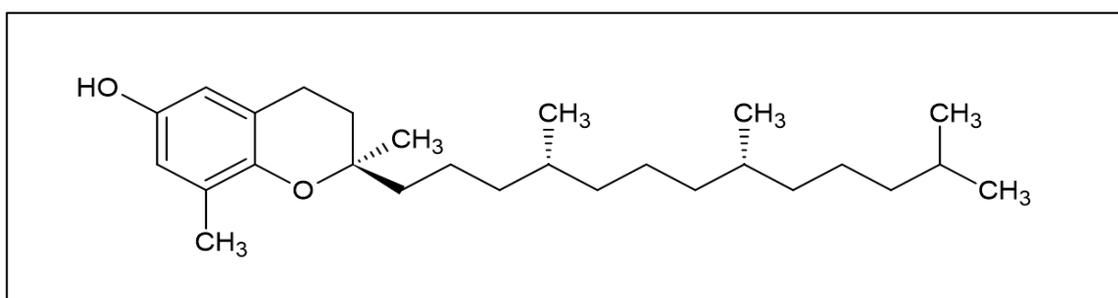


Figure 2.19. Structure 2D de (2R)-2,8-diméthyl-2-[(4R,8R)-4,8,12-triméthyltridecyl]-3,4-dihydrochromen-6-ol (Delta-tocophérol) modélisé par logiciel ChemSketch.

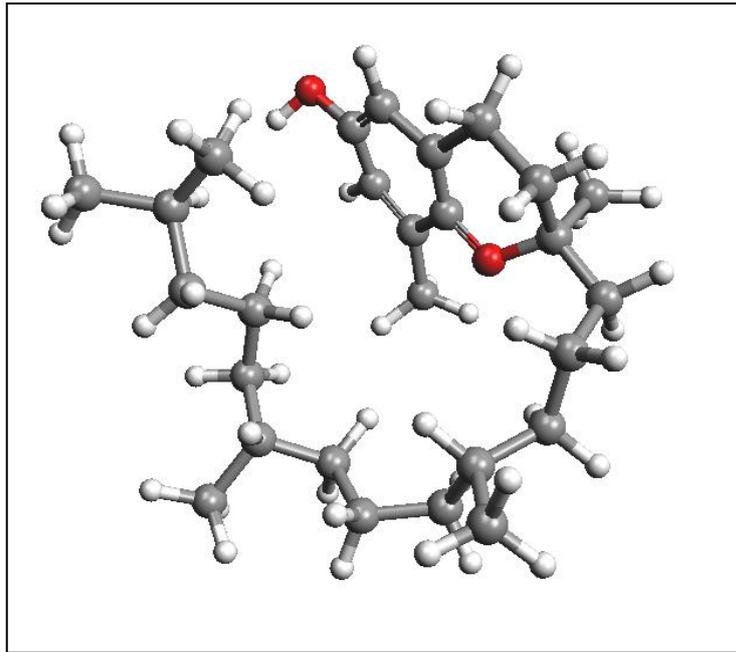


Figure 2.20. Structure 3D du delta tocophérol

I.3.RMSD

La déviation de la racine carrée de la moyenne des carrés (RMSD, Root-Mean-Square Deviation). Il s'agit d'une mesure de la distance ou de la dissemblance fréquemment utilisée pour comparer et évaluer la similarité entre deux structures protéiques. Plus la RMSD est petite entre deux structures, plus ces deux structures sont similaires (Reva, Finkelstein et Skolnick, 1998).

I.4.Règle de 5 de Lipinski

Il existe différentes règles pour prédire une bonne biodisponibilité, l'une des plus connues étant la règle de Lipinski, qui permet d'affiner la recherche de nouvelles molécules. Cette règle se rapporte aux propriétés moléculaires importantes pour la pharmacocinétique du médicament dans le corps humain, à savoir l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion. Elle repose sur cinq propriétés physico- chimiques :

- Les molécules ne doivent pas avoir une masse moléculaire supérieure à 500 Daltons ($PM < 500$).
- Il doit y avoir plus de 5 donneurs de ponts hydrogène (OH ou NH).
- Il doit y avoir plus de 10 accepteurs de ponts hydrogène (O ou N).
- La molécule doit avoir un log P inférieur à 5 ($\log P < 5$).
- Le nombre de liaisons rotatives (LF) doit être inférieur ou égal à 15.

Cette règle est fondamentale dans la recherche chimique et pharmaceutique, car elle permet de réduire de milliers de propositions à seulement trois modalités de mise en œuvre moléculaire (Lipinski et al. 2001).

2.5. Calcul des grilles de potentiel

Pour accélérer le calcul de l'énergie du système, le récepteur 2xir est immergé dans une grille tridimensionnelle qui englobe largement le site actif de la protéine étudiée. Cela permet une rotation libre du ligand à l'intérieur de ce site. Les coordonnées X, Y et Z du centre de cette boîte, ainsi que ses dimensions en Å³.

1.5. Docking moléculaire

En utilisant ArgusLab, nous avons préparé la structure du récepteur (2xir) en vue du docking moléculaire. Initialement, nous avons sélectionné les résidus du site actif, puis pour faciliter le processus de docking, nous avons éliminé les molécules d'eau et ajouté des molécules d'hydrogène.

La première étape du processus, appelée "docking", consiste à placer le ligand dans le site actif de la protéine et à échantillonner les différentes conformations, positions et orientations possibles.

La deuxième étape, connue sous le nom de "scoring", sert à classer les poses obtenues lors de la phase de docking en évaluant l'affinité entre le ligand et la protéine. Un score est attribué à chaque pose, permettant ainsi de sélectionner la meilleure parmi celles proposées.

Une fois que le docking et les calculs sont effectués, nous utilisons Discovery Studio pour étudier les interactions du ligand avec le site actif de manière plus détaillée.

Chapitre 3. Résultats et discussion

3.1. Application de la règle de Lipinski

Avant d'analyser les résultats, il était important de vérifier la toxicité et la biodisponibilité du delta-tocophérol. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3.1. Résultats de la règle de Lipinski sur Delta-tocophérol

Composé	PM	LogP	DH	AH	LF
Delta-tocophérol	402.7	8.27	1	2	12

Les résultats montrent qu'il y a une seule violation au niveau du coefficient de partage Log P, qui est supérieur à 5. Cependant, le ligand semble satisfaire la plupart des conditions de la règle de Lipinski. Par conséquent, nous nous attendons à une bonne interaction même sans optimisation du ligand.

3.2. Réalisation du docking moléculaire :

Pour notre étude, nous avons utilisé le docking semi-flexible afin de positionner le ligand dans le site actif de la protéine et d'échantillonner les conformations, en ne conservant que celles qui représentent les modes d'interaction les plus favorables, comme déterminé par le programme Arguslab. Le calcul de ce docking a été réalisé avec les paramètres suivants : $x = 28.000000$, $y = 32.000000$, $z = 36.000000$, et une résolution de 0.4 \AA . Nous avons obtenu 150 poses avec un temps de docking de 12 secondes et un meilleur score $\Delta G = -13.9122 \text{ Kcal/mol}$. Un résumé est présenté dans le tableau ci-dessous

Tableau 3.2. Caractéristiques de la calcul (ligand-interaction).

Code complexe PDB	Formule moléculaire de l'inhibiteur	Box	Nombre poses	Energie ΔG	Temps de Docking
2XIR	Delta-tocophérol C ₂₇ H ₄₆ O ₂	x =28.000000 y=32.000000 z = 36.000000	150	-13.9122 Kcal/mol	12 secondes

Tableau 3.3. Meilleures poses par docking moléculaire.

La pose	Le score
Pose 1	-13.91 Kcal/mol
Pose 2	-12.83 Kcal/mol
Pose 3	-12.69 Kcal/mol
Pose 4	-12.62 Kcal/mol
Pose 5	-11.13 Kcal/mol
Pose 6	-11.12 Kcal/mol
Pose 7	-11.09 Kcal/mol
Pose 8	-11.08 Kcal/mol
Pose 9	-11.06Kcal/mol
Pose 10	-10.84 Kcal/mol

3.3. Interactions Delta-tocophérol et la protéine VEGFR-2

Les interactions du ligand delta-tocophérol avec son récepteur lors du docking moléculaire réalisé avec ArgusLab montrent 150 poses, avec un meilleur score de -13.9122 Kcal/mol. Ce score résulte de la formation d'une liaison hydrophobe lors de la liaison de ce composé dans le domaine tyrosine kinase de la protéine, plus précisément dans le domaine de liaison à l'ATP (Figure 3.21). Nous avons identifié des liaisons mixtes pi/alkyl hydrophobes avec les acides aminés Cys1024 à une distance de 5.483199 Å, Phe1047 à 5.23859 Å, et His1026 à une distance de 3.509310 Å.

De plus, nous avons trouvé une liaison hydrophobe pi entre le ligand et l'acide aminé His1026 à une distance de 5,883725 Å, ainsi que plusieurs liaisons hydrophobes alkyl avec les acides aminés Cys1045, Leu889, Val848, Val898, Val914, Leu1035, Val916, Val899, Leu840, Ala866, Ile892, Leu1019. Toutes ces interactions contribuent à la stabilité du complexe VEGFR-2/delta-tocophérol.

Les informations concernant les interactions et les liaisons de notre complexe ligand- site actif sont résumées dans le tableau ci-dessous

Tableau 3.4. Liaisons hydrogènes et hydrophobes.

Liaison hydrophobique pi		Liaison hydrophobique Mixed pi/Alkyl		liaison hydrophobique alkyl	
Résidus impliqués	Distance(Å)	Résidus impliqués	Distance(Å)	Résidus impliqués	Distance(Å)
His 1026	5,883725 Å	Cys 1024	5.483199 Å	Val 848	5,139050 Å
				Val 898	5,400769 Å
				Val 899	4,994238 Å, 4,756713 Å, 4,142903
				Val 914	4,886441 Å
		Phe 1047	5.23859 Å	Val 916	4,180344 Å, 5,081128 Å, 4,078731 Å
				Leu 840	4,176930 Å
				Leu 889	4,607057 Å, 4,532057 Å, 4,600684 Å, 3,457477 Å
				Leu 1019	5,320951 Å
		His 1026	3.509310 Å	Leu 1035	3,937212 Å
				Cys 1045	4,769454 Å, 5,028188 Å
				Ala 866	4,284560 Å
				Ile 892	4,836237 Å

3.3.1. Liaisons Mixed pi/Alkyl hydrophobique

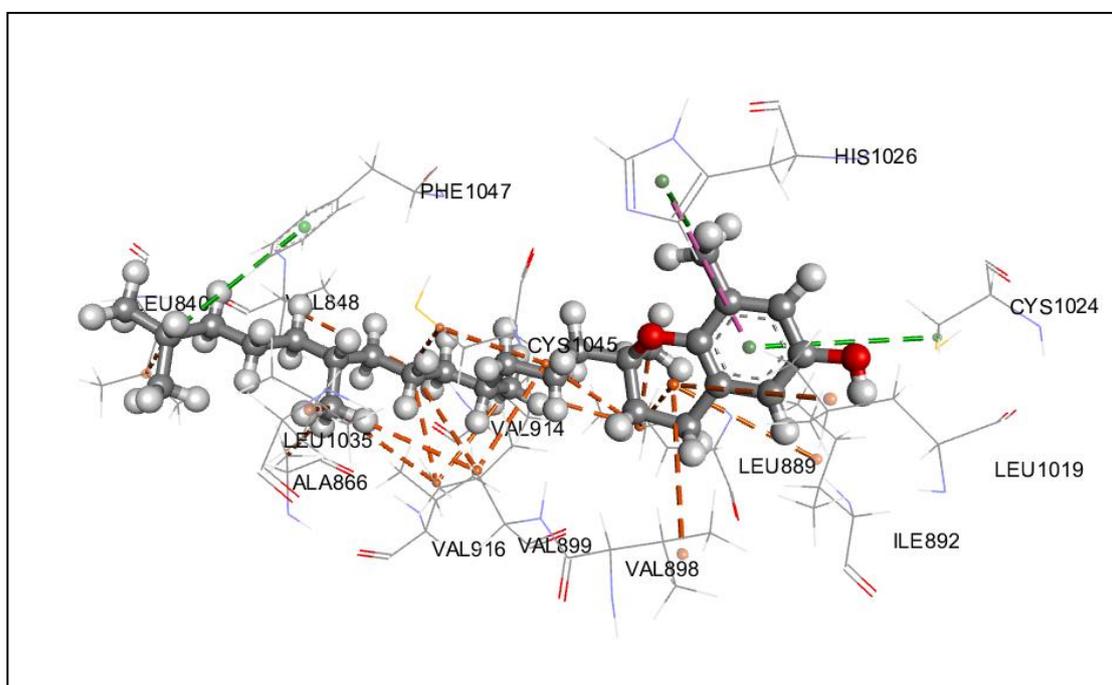


Figure 3.21. Interaction entre binding site et le ligand (Delta-tocophérol) par Discovery Studio.

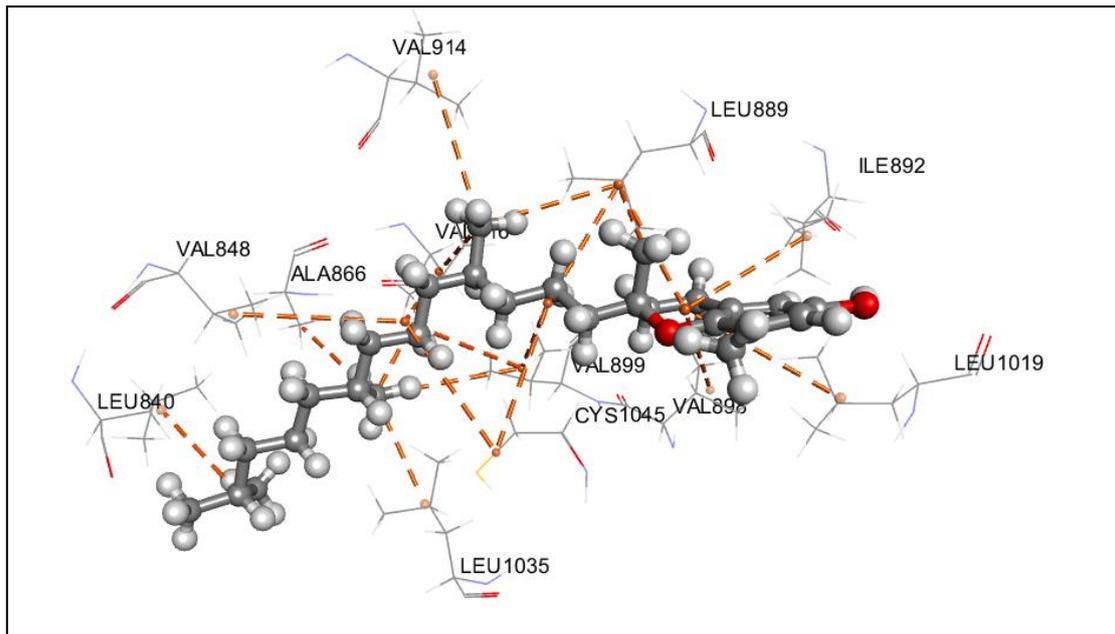


Figure 3.22. Interaction entre le ligand (Delta-tocophérol) et la liaison Alkyl hydrophobique

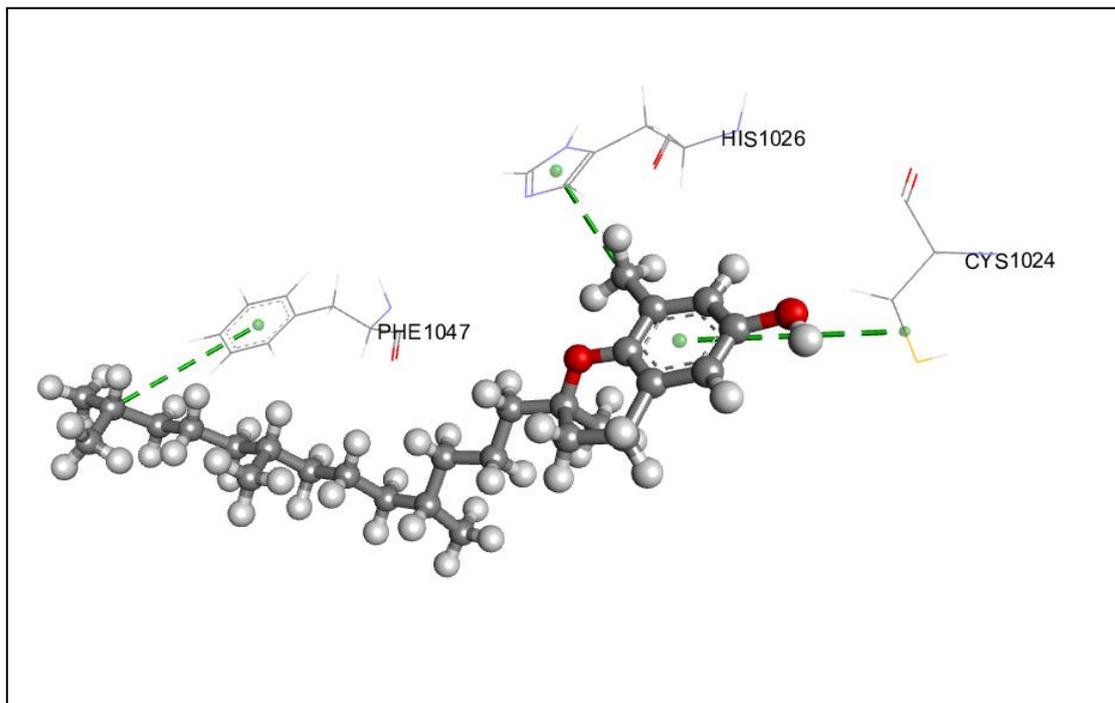


Figure 3.23. Interaction entre le ligand (Delta-tocophérol) et la liaison Mixed pi/Alkyl hydrophobique

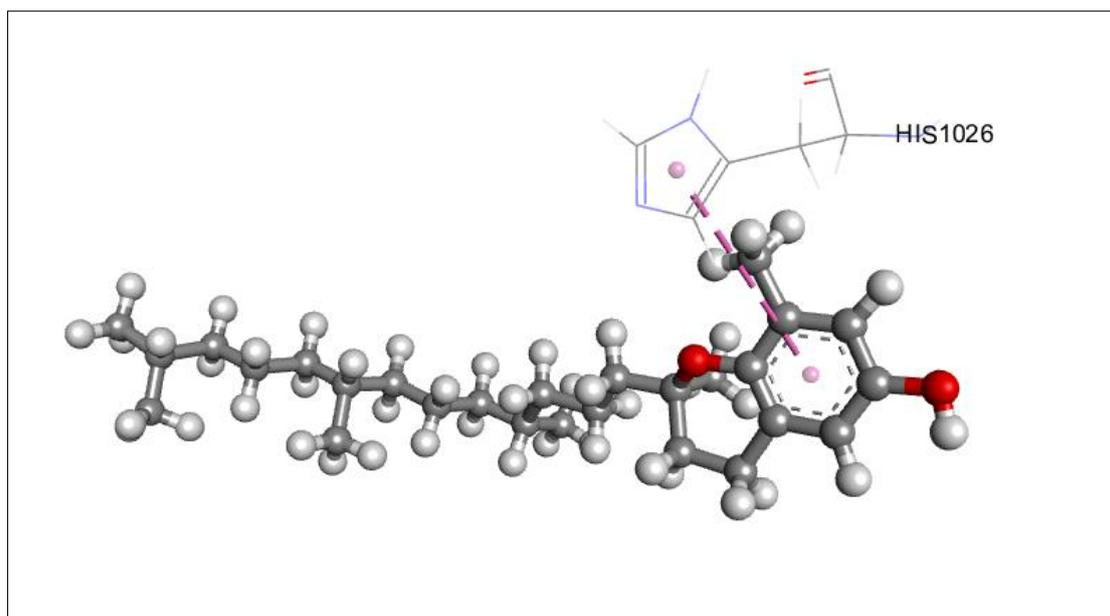


Figure 3.24. Interaction entre le ligand (Delta-tocophérol) et la liaison pi hydrophobique

Conclusion

Le VEGFR-2 joue un rôle crucial dans la compréhension et le traitement du cancer. Ce récepteur est impliqué dans le processus d'angiogenèse, qui consiste en la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, un phénomène essentiel à la croissance et à la propagation des tumeurs. Le VEGFR-2 est une cible thérapeutique majeure dans le développement de médicaments anticancéreux, car son inhibition peut entraver la vascularisation des tumeurs et réduire leur croissance. Parallèlement, de nombreuses études ont été menées sur le delta-tocophérol et ses effets anti-tumoraux.

Dans le but d'étudier l'effet du delta-tocophérol sur la VEGFR-2, nous avons utilisé le docking moléculaire, ce qui nous a permis d'observer et d'évaluer les poses les plus favorables entre le delta-tocophérol et la protéine VEGFR-2. Les résultats que nous avons obtenus sont extrêmement prometteurs, mettant clairement en évidence le delta-tocophérol en tant qu'excellent inhibiteur de la protéine angiogénique VEGFR-2.

En conséquence, le delta-tocophérol pourrait représenter une avenue prometteuse pour le développement de thérapies anticancéreuses plus puissantes à l'avenir. En ciblant la VEGFR-2, cette molécule offre un potentiel considérable pour entraver la croissance des vaisseaux sanguins alimentant les tumeurs, ce qui pourrait s'avérer crucial dans la lutte contre le cancer. Cependant, il convient de noter que des recherches supplémentaires, notamment des études in vivo et des essais cliniques, seront nécessaires pour valider pleinement le potentiel thérapeutique du delta-tocophérol dans le contexte du traitement du cancer. En somme, cette étude ouvre la voie à de nouvelles perspectives passionnantes dans la recherche contre le cancer et l'angiogenèse.

Références

« Ce que vous devez savoir au sujet de la vitamine E - Unlock Food ». Consulté le 1 juin 2023. [https://www.unlockfood.ca/fr/Articles/Elements-nutritifs-\(vitamines-et-mineraux\)/Ce-que-vous-devez-savoir-au-sujet-de-la-vitamine-E.aspx](https://www.unlockfood.ca/fr/Articles/Elements-nutritifs-(vitamines-et-mineraux)/Ce-que-vous-devez-savoir-au-sujet-de-la-vitamine-E.aspx).

« Tout savoir sur la vitamine E | Fondation Louis Bonduelle ». Consulté le 1 juin 2023. <https://www.fondation-louisbonduelle.org/nutriment/ce-qu-il-faut-savoir-sur-la-vitamine-e/>.

Abhinand, Chandran S., Rajesh Raju, Sasikumar J. Soumya, Prabha S. Arya, et Perumana R. Sudhakaran. « VEGF-A/VEGFR2 signaling network in endothelial cells relevant to angiogenesis ». *Journal of Cell Communication and Signaling* 10, no 4 (décembre 2016): 347-54. <https://doi.org/10.1007/s12079-016-0352-8>.

Abhinand, Chandran S., Rajesh Raju, Sasikumar J. Soumya, Prabha S. Arya, et Perumana R. Sudhakaran. « VEGF-A/VEGFR2 signaling network in endothelial cells relevant to angiogenesis ». *Journal of Cell Communication and Signaling* 10, no 4 (décembre 2016): 347-54. <https://doi.org/10.1007/s12079-016-0352-8>.

Abraham, Annette, Ajoy John Kattoor, Tom Saldeen, et Jawahar L. Mehta. « Vitamin E and Its Anticancer Effects ». *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 59, no 17 (25 septembre 2019): 2831-38. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1474169>.

Adair, Thomas H., et Jean-Pierre Montani. « Overview of Angiogenesis ». In *Angiogenesis*. Morgan & Claypool Life Sciences, 2010. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53238/>

Adjiri, Adouda. « Identifying and Targeting the Cause of Cancer is Needed to Cure Cancer ». *Oncology and Therapy* 4, no 1 (20 janvier 2016): 17-33. <https://doi.org/10.1007/s40487-015-0015-6>.

Aggarwal, Bharat B., Chitra Sundaram, Seema Prasad, et Ramaswamy Kannappan. « Tocotrienols, the Vitamin E of the 21st Century: Its Potential against Cancer and Other Chronic Diseases ». *Biochemical Pharmacology* 80, no 11 (décembre 2010): 1613-31. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.07.043>.

Aggarwal, Bharat B., Chitra Sundaram, Seema Prasad, et Ramaswamy Kannappan. « Tocotrienols, the Vitamin E of the 21st Century: Its Potential against Cancer and Other Chronic Diseases ». *Biochemical Pharmacology* 80, no 11 (décembre 2010): 1613-31. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.07.043>.

Alberts, Bruce, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, et Peter Walter. « Cancer as a Microevolutionary Process ». In *Molecular Biology of the Cell*. 4th Edition. Garland Science, 2002. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26891/>.

Arjmand, Babak, Shayesteh Kokabi Hamidpour, Sepideh Alavi-Moghadam, Hanieh Yavari, Ainaz Shahbazzbadr, Mostafa Rezaei Tavirani, Kambiz Gilany, et Bagher Larijani. « Molecular Docking as a Therapeutic Approach for Targeting Cancer Stem Cell Metabolic Processes ». *Frontiers in Pharmacology* 13 (21 février 2022): 768556. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.768556>.

Azzi, Sandy, et Julie Gavard. « Vaisseaux sanguins et tumeurs ou l'art du dialogue ». *médecine/sciences* 30, no 4 (1 avril 2014): 408-14. <https://doi.org/10.1051/medsci/20143004015>.

Baeriswyl, Vanessa, et Gerhard Christofori. « The Angiogenic Switch in Carcinogenesis ». *Seminars in Cancer Biology* 19, no 5 (octobre 2009): 329-37. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2009.05.003>.

Baker, Simon, Imran Ali, Ilona Silins, Sampo Pyysalo, Yufan Guo, Johan Högberg, Ulla Stenius, et Anna Korhonen. « Cancer Hallmarks Analytics Tool (CHAT): A text mining approach to organize and evaluate scientific literature on cancer ». *Bioinformatics (Oxford, England)* 33 (14 juillet 2017). <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btx454>.

Bannu, Saira M, Dakshayani Lomada, Sravani Varala, et Madhava C Reddy. « Molecular docking analysis of C-phycocyanin with VEGFR2 ». *Bioinformation* 16, no 11 (30 novembre 2020): 869-77. <https://doi.org/10.6026/97320630016869>.

Barthelmé, Eric. « Histoire de la notion du cancer * - PDF Téléchargement Gratuit », 1981. <https://docplayer.fr/33897671-Histoire-de-la-notion-du-cancer.html>.

Baxter, Laura L., Juan J. Marugan, Jingbo Xiao, Art Incao, John C. McKew, Wei Zheng, et William J. Pavan. « Plasma and Tissue Concentrations of α -Tocopherol and δ -Tocopherol Following High Dose Dietary Supplementation in Mice ». *Nutrients* 4, no 6 (juin 2012): 467-90. <https://doi.org/10.3390/nu4060467>.

Benamrane, N, F Bendella, B Djebbar, et B Messabih. « Résolution du Docking Moléculaire: Le prototype API-Dock », 2007.

Bentley, Katie, Claudio Areias Franco, Andrew Philippides, Raquel Blanco, Martina Dierkes, Véronique Gebala, Fabio Stanchi, et al. « The Role of Differential VE-Cadherin Dynamics in Cell Rearrangement during Angiogenesis ». *Nature Cell Biology* 16, no 4 (avril 2014): 309-21. <https://doi.org/10.1038/ncb2926>.

Bitencourt-Ferreira, Gabriela, et Walter Filgueira de Azevedo. « Molecular Docking Simulations with ArgusLab ». *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)* 2053 (2019): 203-20. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9752-7_13.

Blanco, Raquel, et Holger Gerhardt. « VEGF and Notch in Tip and Stalk Cell Selection ». *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 3, no 1 (janvier 2013). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006569>.

Borel, Patrick, et Charles Desmarchelier. « Genetic Variations Involved in Vitamin E Status ». *International Journal of Molecular Sciences* 17, no 12 (13 décembre 2016): 2094. <https://doi.org/10.3390/ijms17122094>.

Brás, N. F., N. M. F. S. A. Cerqueira, S. F. Sousa, P. A. Fernandes, et M. J. Ramos. « Protein Ligand Docking in Drug Discovery ». In *Protein Modelling*, édité par Gábor Náray-Szabó, 249-86. Cham: Springer International Publishing, 2014. https://doi.org/10.1007/978-3-319-09976-7_11.

Brás, N. F., N. M. F. S. A. Cerqueira, S. F. Sousa, P. A. Fernandes, et M. J. Ramos. « Protein Ligand Docking in Drug Discovery ». In *Protein Modelling*, édité par Gábor Náray-Szabó, 249-86. Cham: Springer International Publishing, 2014. https://doi.org/10.1007/978-3-319-09976-7_11.

Cébe-Suarez, S., A. Zehnder-Fjällman, et K. Ballmer-Hofer. « The role of VEGF receptors in angiogenesis; complex partnerships ». *Cellular and Molecular Life Sciences* 63, no 5 (mars 2006): 601-15. <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5426-3>.

Cooper, Geoffrey M. « The Development and Causes of Cancer ». In *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd edition. Sinauer Associates, 2000. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9963/>.

Creswell, Lyndsay, Neil O’Gorman, Kirsten Rebecca Palmer, Fabricio da Silva Costa, et Daniel Lorber Rolnik. « Perspectives on the Use of Placental Growth Factor (PlGF) in the Prediction and Diagnosis of Pre-Eclampsia: Recent Insights and Future Steps ». *International Journal of Women’s Health* 15 (13 février 2023): 255-71. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S368454>.

Darwiche, Nadine. « Epigenetic mechanisms and the hallmarks of cancer: an intimate affair ». *American Journal of Cancer Research* 10, no 7 (1 juillet 2020): 1954-78.

De Bock, Katrien, Maria Georgiadou, Sandra Schoors, Anna Kuchnio, Brian W. Wong, Anna Rita Cantelmo, Annelies Quaegebeur, et al. « Role of PFKFB3-Driven Glycolysis in Vessel Sprouting ». *Cell* 154, no 3 (1 août 2013): 651-63. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.06.037>.

De Guillebon, E., et E. Tartour. « Immunité antitumorale (mécanismes, immunoediting, immunosurveillance) ». *Oncologie* 17, no 9 (septembre 2015): 337-44. <https://doi.org/10.1007/s10269-015-2542-z>.

Di Stasi, Rossella, Lucia De Rosa, et Luca Domenico D’Andrea. « Structure-Based Design of Peptides Targeting VEGF/VEGFRs ». *Pharmaceuticals* 16, no 6 (juin 2023): 851. <https://doi.org/10.3390/ph16060851>.

Diamond, Adele, et Kathleen Lee. « Interventions shown to Aid Executive Function Development in Children 4–12 Years Old ». *Science (New York, N.Y.)* 333, no 6045 (19 août 2011): 959-64. <https://doi.org/10.1126/science.1204529>.

Dreher, Mark L. « Pistachio Nuts: Composition and Potential Health Benefits ». *Nutrition Reviews* 70, no 4 (avril 2012): 234-40. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2011.00467.x>.

Dunn, Gavin P, Allen T Bruce, Kathleen C F Sheehan, Vijay Shankaran, Ravindra Uppaluri, Jack D Bui, Mark S Diamond, et al. « A Critical Function for Type I Interferons in Cancer Immunoediting ». *Nature Immunology* 6, no 7 (1 juillet 2005): 722-29. <https://doi.org/10.1038/ni1213>.

Dunn, Gavin P., Allen T. Bruce, Hiroaki Ikeda, Lloyd J. Old, et Robert D. Schreiber. « Cancer Immunoediting: From Immunosurveillance to Tumor Escape ». *Nature Immunology* 3, no 11 (1 novembre 2002): 991-98. <https://doi.org/10.1038/ni1102-991>.

Dunn, Gavin P., Allen T. Bruce, Hiroaki Ikeda, Lloyd J. Old, et Robert D. Schreiber. « Cancer Immunoediting: From Immunosurveillance to Tumor Escape ». *Nature Immunology* 3, no 11 (1 novembre 2002): 991-98. <https://doi.org/10.1038/ni1102-991>.

Dutta, Shuchismita, Kyle Burkhardt, Jasmine Young, Ganesh J. Swaminathan, Takanori Matsuura, Kim Henrick, Haruki Nakamura, et Helen M. Berman. « Data Deposition and Annotation at the Worldwide Protein Data Bank ». *Molecular Biotechnology* 42, no 1 (mai 2009): 1-13. <https://doi.org/10.1007/s12033-008-9127-7>.

Fan, Jiyu, Ailing Fu, et Le Zhang. « Progress in Molecular Docking ». *Quantitative Biology* 7, no 2 (15 juin 2019): 83-89. <https://doi.org/10.1007/s40484-019-0172-y>.

Farinde, Abimbola. « Interactions médicament-récepteur - Pharmacologie clinique ». Édition professionnelle du Manuel MSD, 2021. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/pharmacodynamie/interactions-m%C3%A9dicament-r%C3%A9cepteur>.

Freidy, OLINGA MBALA Gaspard. « Mémoire de DIPES II *UYI/ENS Département de physique. 58e Promotion », 2019.

Galli, Francesco, Mario Bonomini, Desirée Bartolini, Linda Zatini, Gianpaolo Reboldi, Giada Marcantonini, Giorgio Gentile, Vittorio Sirolli, et Natalia Di Pietro. « Vitamin E (Alpha-Tocopherol) Metabolism and Nutrition in Chronic Kidney Disease ». *Antioxidants* 11, no 5 (mai 2022): 989. <https://doi.org/10.3390/antiox11050989>.

Gavard, Julie, Vyomesh Patel, et J. Silvio Gutkind. « Angiopoietin-1 Prevents VEGF-Induced Endothelial Permeability by Sequestering Src through MDia ». *Developmental Cell* 14, no 1 (janvier 2008): 25-36. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2007.10.019>.

Gille, Hendrik, Joe Kowalski, Lanlan Yu, Helen Chen, M.Teresa Pisabarro, Terri Davis-Smyth, et Napoleone Ferrara. « A repressor sequence in the juxtamembrane domain of Flt-1 (VEGFR-1) constitutively inhibits vascular endothelial growth factor-dependent phosphatidylinositol 3'-kinase activation and endothelial cell migration ». *The EMBO Journal* 19, no 15 (1 août 2000): 4064-73. <https://doi.org/10.1093/emboj/19.15.4064>.

Grosdidier, Aurélien. « Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives », s. d.

Grosdidier, Aurélien. « Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives », 27 juin 2007, 91.

Grosdidier, Aurélien. « Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives », 27 juin 2007, 91.

Guedes, Isabella A., Camila S. de Magalhães, et Laurent E. Dardenne. « Receptor–ligand molecular docking ». *Biophysical Reviews* 6, no 1 (21 décembre 2013): 75-87. <https://doi.org/10.1007/s12551-013-0130-2>.

Guiga, Mohammed Saber. « Vitamine E : métabolisme, rôle physiologique : intérêt et risques d'une supplémentation ». Other, Université de Lorraine, 2019. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297885>.

Gutschner, Tony, et Sven Diederichs. « The hallmarks of cancer ». *RNA Biology* 9, no 6 (1 juin 2012): 703-19. <https://doi.org/10.4161/rna.20481>.

Gutschner, Tony, et Sven Diederichs. « The Hallmarks of Cancer: A Long Non-Coding RNA Point of View ». *RNA Biology* 9, no 6 (6 juin 2012): 703. <https://doi.org/10.4161/rna.20481>.

Hamada, Koichi, Yuichi Oike, Nobuyuki Takakura, Yasuhiro Ito, Lotta Jussila, Daniel J. Dumont, Kari Alitalo, et Toshio Suda. « VEGF-C signaling pathways through VEGFR-2 and VEGFR-3 in vasculoangiogenesis and hematopoiesis ». *Blood* 96, no 12 (1 décembre 2000): 3793-3800. <https://doi.org/10.1182/blood.V96.12.3793>.

Hanahan, Douglas, et Robert A. Weinberg. « Hallmarks of Cancer: The Next Generation ». *Cell* 144, no 5 (mars 2011): 646-74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.

Hanahan, Douglas. « Hallmarks of Cancer: New Dimensions ». *Cancer Discovery* 12, no 1 (12 janvier 2022): 31-46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>.

Health (US), National Institutes of, et Biological Sciences Curriculum Study. « Understanding Cancer ». In NIH Curriculum Supplement Series [Internet]. National Institutes of Health (US), 2007. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20362/>.

Hellström, Mats, Li-Kun Phng, Jennifer J. Hofmann, Elisabet Wallgard, Leigh Coultas, Per Lindblom, Jackelyn Alva, et al. « Dll4 Signalling through Notch1 Regulates Formation of Tip Cells during Angiogenesis ». *Nature* 445, no 7129 (février 2007): 776-80. <https://doi.org/10.1038/nature05571>.

Hernández-Santoyo, Alejandra, Aldo Yair Tenorio-Barajas, Victor Altuzar, Héctor Vivanco-Cid, Claudia Mendoza-Barrera, Alejandra Hernández-Santoyo, Aldo Yair Tenorio-Barajas, Victor Altuzar, Héctor Vivanco-Cid, et Claudia Mendoza-Barrera. Protein-Protein and Protein-Ligand Docking. *Protein Engineering - Technology and Application*. IntechOpen, 2013. <https://doi.org/10.5772/56376>.

Hoffer, Laurent. « Development and validation of molecular modeling tool S4MPLE : application to in silico fragment-based drug design, using molecular docking and virtual optimisation of fragment-like compounds », 3 juin 2013.

Holmes, David IR, et Ian Zachary. « The vascular endothelial growth factor (VEGF) family: angiogenic factors in health and disease ». *Genome Biology* 6, no 2 (1 février 2005): 209. <https://doi.org/10.1186/gb-2005-6-2-209>.

Holmes, Katherine, Owain LI Roberts, Angharad M. Thomas, et Michael J. Cross. « Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2: Structure, Function, Intracellular Signalling and Therapeutic Inhibition ». *Cellular Signalling* 19, no 10 (octobre 2007): 2003-12. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2007.05.013>.

Hunter, Allen D. « ACD/ChemSketch 1.0 (Freeware); ACD/ChemSketch 2.0 and Its Tautomers, Dictionary, and 3D Plug-Ins; ACD/HNMR 2.0; ACD/CNMR 2.0 ». *Journal of Chemical Education* 74, no 8 (août 1997): 905. <https://doi.org/10.1021/ed074p905>.

Incio, Joao, Joshua Tam, Nuh N. Rahbari, Priya Suboj, Daniel T. McManus, Shan M. Chin, Trupti D. Vardam, et al. « PIGF/VEGFR-1 signaling promotes macrophage polarization and accelerated tumor progression in obesity ». *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 22, no 12 (15 juin 2016): 2993-3004. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1839>.

Iyer, Shalini, Paula I. Darley, et K. Ravi Acharya. « Structural Insights into the Binding of Vascular Endothelial Growth Factor-B by VEGFR-1D2 ». *The Journal of Biological Chemistry* 285, no 31 (30 juillet 2010): 23779-89. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.130658>.

J, Westbrook, Ito N, Nakamura H, Henrick K, et Berman Hm. « PDBML: the representation of archival macromolecular structure data in XML ». *Bioinformatics (Oxford, England)* 21, no 7 (4 janvier 2005). <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bti082>.

J, Westbrook, Ito N, Nakamura H, Henrick K, et Berman Hm. « PDBML: the representation of archival macromolecular structure data in XML ». *Bioinformatics (Oxford, England)* 21, no 7 (4 janvier 2005). <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bti082>.

Jakobsson, Lars, Claudio A. Franco, Katie Bentley, Russell T. Collins, Bas Ponsioen, Irene M. Aspalter, Ian Rosewell, et al. « Endothelial Cells Dynamically Compete for the Tip Cell Position during Angiogenic Sprouting ». *Nature Cell Biology* 12, no 10 (octobre 2010): 943-53. <https://doi.org/10.1038/ncb2103>.

Jd, Bui, et Schreiber Rd. « Cancer Immunosurveillance, Immunoediting and Inflammation: Independent or Interdependent Processes? » *Current Opinion in Immunology* 19, no 2 (avril 2007). <https://doi.org/10.1016/j.coi.2007.02.001>.

Jiang, Qing, Ilan Elson-Schwab, Chantal Courtemanche, et Bruce N. Ames. « γ -Tocopherol and Its Major Metabolite, in Contrast to α -Tocopherol, Inhibit Cyclooxygenase Activity in

Macrophages and Epithelial Cells ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 97, no 21 (10 octobre 2000): 11494-99. <https://doi.org/10.1073/pnas.200357097>.

Jiang, Qing. « Natural Forms of Vitamin E: Metabolism, Antioxidant, and Anti-Inflammatory Activities and Their Role in Disease Prevention and Therapy ». *Free Radical Biology & Medicine* 72 (juillet 2014): 76-90. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.035>.

Jiang, Ziying, Xinmin Yin, et Qing Jiang. « Natural Forms of Vitamin E and 13'-Carboxychromanol, a Long-Chain Vitamin E Metabolite, Inhibit Leukotriene Generation from Stimulated Neutrophils by Blocking Calcium Influx and Suppressing 5-Lipoxygenase Activity, Respectively ». *The Journal of Immunology* 186, no 2 (15 janvier 2011): 1173-79. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002342>.

Ju, Jihyeung, Sonia C. Picinich, Zhihong Yang, Yang Zhao, Nanjoo Suh, Ah-Ng Kong, et Chung S. Yang. « Cancer-preventive activities of tocopherols and tocotrienols ». *Carcinogenesis* 31, no 4 (avril 2010): 533-42. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp205>.

Kamal-Eldin, Afaf, et Lars-Åke Appelqvist. « The Chemistry and Antioxidant Properties of Tocopherols and Tocotrienols ». *Lipids* 31, no 7 (juillet 1996): 671-701. <https://doi.org/10.1007/BF02522884>.

Kasimanickam, Ramanathan K, Vanmathy R Kasimanickam, Jacobo S Rodriguez, Kevin D Pelzer, Philip D Sponenberg, et Craig D Thatcher. « Tocopherol induced angiogenesis in placental vascular network in late pregnant ewes ». *Reproductive Biology and Endocrinology : RB&E* 8 (12 juillet 2010): 86. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-8-86>.

Khong, Hung T., et Nicholas P. Restifo. « Natural Selection of Tumor Variants in the Generation of “Tumor Escape” Phenotypes ». *Nature Immunology* 3, no 11 (novembre 2002): 999-1005. <https://doi.org/10.1038/ni1102-999>.

Kim, Ryungsa, Manabu Emi, et Kazuaki Tanabe. « Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape ». *Immunology* 121, no 1 (mai 2007): 1-14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2007.02587.x>.

Kim, Ryungsa, Manabu Emi, et Kazuaki Tanabe. « Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape ». *Immunology* 121, no 1 (mai 2007): 1-14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2007.02587.x>.

Kim, Sunghwan, Tiejun Cheng, Siqian He, Paul A. Thiessen, Qingliang Li, Asta Gindulyte, et Evan E. Bolton. « PubChem Protein, Gene, Pathway, and Taxonomy Data Collections: Bridging Biology and Chemistry through Target-Centric Views of PubChem Data ». *Journal of Molecular Biology, Computation Resources for Molecular Biology*, 434, no 11 (15 juin 2022): 167514. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2022.167514>.

Kitchen, Douglas B., Hélène Decornez, John R. Furr, et Jürgen Bajorath. « Docking and Scoring in Virtual Screening for Drug Discovery: Methods and Applications ». *Nature Reviews Drug Discovery* 3, no 11 (1 novembre 2004): 935-49. <https://doi.org/10.1038/nrd1549>.

Koch, Sina, Sònia Tugues, Xiujuan Li, Laura Gualandi, et Lena Claesson-Welsh. « Signal Transduction by Vascular Endothelial Growth Factor Receptors ». *Biochemical Journal* 437, no 2 (15 juillet 2011): 169-83. <https://doi.org/10.1042/BJ20110301>.

Komori, Yumiko, Toshiaki Nikai, Kenji Taniguchi, Katsuyoshi Masuda, et Hisayoshi Sugihara. « Vascular Endothelial Growth Factor VEGF-like Heparin-Binding Protein from the Venom of *Vipera Aspis Aspis* (Aspic Viper) ». *Biochemistry* 38, no 36 (1 septembre 1999): 11796-803. <https://doi.org/10.1021/bi990562z>.

Kuntz, Irwin D., Jeffrey M. Blaney, Stuart J. Oatley, Robert Langridge, et Thomas E. Ferrin. « A Geometric Approach to Macromolecule-Ligand Interactions ». *Journal of Molecular Biology* 161, no 2 (octobre 1982): 269-88. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(82\)90153-X](https://doi.org/10.1016/0022-2836(82)90153-X).

Lal, Nathaniel, Karanjit Puri, et Brian Rodrigues. « Vascular Endothelial Growth Factor B and Its Signaling ». *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 5 (2018). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2018.00039>.

Landrier, Jean-François. « Vitamine E et physiologie du tissu adipeux ». *Oléagineux, Corps gras, Lipides* 18, no 2 (1 mars 2011): 83-87. <https://doi.org/10.1051/ocl.2011.0370>.

Lasek, Witold. « Cancer Immunoediting Hypothesis: History, Clinical Implications and Controversies ». *Central European Journal of Immunology* 47, no 2 (2022): 168-74. <https://doi.org/10.5114/ceji.2022.117376>.

Lee, I-Min, Nancy R. Cook, J. Michael Gaziano, David Gordon, Paul M Ridker, JoAnn E. Manson, Charles H. Hennekens, et Julie E. Buring. « Vitamin E in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: The Women's Health Study: A Randomized Controlled Trial ». *JAMA* 294, no 1 (6 juillet 2005): 56. <https://doi.org/10.1001/jama.294.1.56>.

Leung, David W., George Cachianes, Wun-Jing Kuang, David V. Goeddel, et Napoleone Ferrara. « Vascular Endothelial Growth Factor Is a Secreted Angiogenic Mitogen ». *Science* 246, no 4935 (8 décembre 1989): 1306-9. <https://doi.org/10.1126/science.2479986>.

Li, Guang Xun, Mao-Jung Lee, Anna Ba Liu, Zhihong Yang, Yong Lin, Weichung Joe Shih, et Chung S. Yang. « δ -Tocopherol Is More Active than α - or γ -Tocopherol in Inhibiting Lung Tumorigenesis In Vivo ». *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)* 4, no 3 (mars 2011): 404-13. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0130>.

Li, Guang Xun, Mao-Jung Lee, Anna Ba Liu, Zhihong Yang, Yong Lin, Weichung Joe Shih, et Chung S. Yang. « δ -Tocopherol Is More Active than α - or γ -Tocopherol in Inhibiting Lung Tumorigenesis In Vivo ». *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)* 4, no 3 (mars 2011): 404-13. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0130>.

Li, Jin, Ailing Fu, et Le Zhang. « An Overview of Scoring Functions Used for Protein-Ligand Interactions in Molecular Docking ». *Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences* 11, no 2 (juin 2019): 320-28. <https://doi.org/10.1007/s12539-019-00327-w>.

Lipinski, Christopher A, Franco Lombardo, Beryl W Dominy, et Paul J Feeney. « Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings IPII of Original Article: S0169-409X(96)00423-1. The Article Was Originally Published in Advanced Drug Delivery Reviews 23 (1997) 3–25. 1 ». Advanced Drug Delivery Reviews 46, no 1-3 (mars 2001): 3-26. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0).

Liu, Yun, Yang Li, Yuxi Wang, Congcong Lin, Dan Zhang, Juncheng Chen, Liang Ouyang, Fengbo Wu, Jifa Zhang, et Lei Chen. « Recent progress on vascular endothelial growth factor receptor inhibitors with dual targeting capabilities for tumor therapy ». Journal of Hematology & Oncology 15, no 1 (7 juillet 2022): 89. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01310-7>.

Loomans-Kropp, Holli A., et Asad Umar. « Cancer prevention and screening: the next step in the era of precision medicine ». NPJ Precision Oncology 3 (28 janvier 2019): 3. <https://doi.org/10.1038/s41698-018-0075-9>.

Lugano, Roberta, Mohanraj Ramachandran, et Anna Dimberg. « Tumor Angiogenesis: Causes, Consequences, Challenges and Opportunities ». Cellular and Molecular Life Sciences 77, no 9 (2020): 1745. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03351-7>.

Mäkinen, Taija, Tanja Veikkola, Satu Mustjoki, Terhi Karpanen, Bruno Catimel, Edouard C. Nice, Lyn Wise, et al. « Isolated lymphatic endothelial cells transduce growth, survival and migratory signals via the VEGF-C/D receptor VEGFR-3 ». The EMBO Journal 20, no 17 (3 septembre 2001): 4762-73. <https://doi.org/10.1093/emboj/20.17.4762>.

Marti, Hugo H. « Vascular Endothelial Growth Factor ». In Madame Curie Bioscience Database [Internet]. Landes Bioscience, 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6149/>.

Matsumoto, Taro, Svante Bohman, Johan Dixelius, Tone Berge, Anna Dimberg, Petra Magnusson, Ling Wang, et al. « VEGF receptor-2 Y951 signaling and a role for the adapter molecule TSAd in tumor angiogenesis ». The EMBO Journal 24, no 13 (6 juillet 2005): 2342-53. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600709>.

McTigue, Michele A, John A Wickersham, Chris Pinko, Richard E Showalter, Camran V Parast, Anna Tempczyk-Russell, Michael R Gehring, et al. « Crystal Structure of the Kinase Domain of Human Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2: A Key Enzyme in Angiogenesis ». Structure 7, no 3 (mars 1999): 319-30. [https://doi.org/10.1016/S0969-2126\(99\)80042-2](https://doi.org/10.1016/S0969-2126(99)80042-2).

Melincovici, Carmen Stanca, Adina Bianca Boşca, Sergiu Şuşman, Mariana Mărginean, Carina Mişu, Mihnea Istrate, Ioana Maria Moldovan, Alexandra Livia Roman, et Carmen Mihaela Mişu. « Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) - Key Factor in Normal and Pathological Angiogenesis ». Romanian Journal of Morphology and Embryology = Revue Roumaine De Morphologie Et Embryologie 59, no 2 (2018): 455-67.

Meng, Xuan-Yu, Hong-Xing Zhang, Mihaly Mezei, et Meng Cui. « Molecular Docking: A powerful approach for structure-based drug discovery ». *Current computer-aided drug design* 7, no 2 (1 juin 2011): 146-57.

Meng, Xuan-Yu, Hong-Xing Zhang, Mihaly Mezei, et Meng Cui. « Molecular Docking: A powerful approach for structure-based drug discovery ». *Current computer-aided drug design* 7, no 2 (1 juin 2011): 146-57.

Meng, Xuan-Yu, Hong-Xing Zhang, Mihaly Mezei, et Meng Cui. « Molecular Docking: A powerful approach for structure-based drug discovery ». *Current computer-aided drug design* 7, no 2 (1 juin 2011): 146-57.

Miettinen, Markku, Maarit-Sarlomo Rikala, Janusz Rysz, Jerzy Lasota, et Zeng-Feng Wang. « VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2 (VEGFR2) AS A MARKER FOR MALIGNANT VASCULAR TUMORS AND MESOTHELIOMA – IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF 262 VASCULAR ENDOTHELIAL AND 1640 NONVASCULAR TUMORS ». *The American Journal of Surgical Pathology* 36, no 4 (avril 2012): 629-39. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318243555b>.

Mira, Zoubiri. « ETUDE IN SILICO DE L'INHIBITION DE LA 3-CHYMOTRYPSIN LIKE PROTEASE EN VUE DE COMBATTRE LE SYNDROME RESPIRATOIRE AIGUE SEVERE (SRAS) », 2021.

Mittal, Deepak, Matthew M Gubin, Robert D Schreiber, et Mark J Smyth. « New insights into cancer immunoediting and its three component phases — elimination, equilibrium and escape ». *Current opinion in immunology* 27 (avril 2014): 16-25. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2014.01.004>.

Miyake, M., S. Goodison, A. Lawton, E. Gomes-Giacoaia, et CJ. Rosser. « Angiogenin promotes tumoral growth and angiogenesis by regulating matrix metalloproteinase-2 expression via the ERK1/2 pathway ». *Oncogene* 34, no 7 (12 février 2015): 890-901. <https://doi.org/10.1038/onc.2014.2>.

Miyazawa, Teruo, Akira Shibata, Phumon Sookwong, Yuki Kawakami, Takahiro Eitsuka, Akira Asai, Shinichi Oikawa, et Kiyotaka Nakagawa. « Antiangiogenic and Anticancer Potential of Unsaturated Vitamin E (Tocotrienol) ». *The Journal of Nutritional Biochemistry* 20, no 2 (février 2009): 79-86. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2008.09.003>.

Modi, Siddharth J., et Vithal M. Kulkarni. « Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR-2)/KDR Inhibitors: Medicinal Chemistry Perspective ». *Medicine in Drug Discovery* 2 (juin 2019): 100009. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2019.100009>.

Mohd Zaffarin, Anis Syauqina, Shiow-Fern Ng, Min Hwei Ng, Haniza Hassan, et Ekram Alias. « Pharmacology and Pharmacokinetics of Vitamin E: Nanoformulations to Enhance Bioavailability ». *International Journal of Nanomedicine* 15 (8 décembre 2020): 9961-74. <https://doi.org/10.2147/IJN.S276355>.

Monge, Aurélien. « Création et utilisation de chimiothèques optimisées pour la recherche « in silico » de nouveaux composés bioactifs. » Phdthesis, Université d'Orléans, 2006. <https://theses.hal.science/tel-00122995>.

Morris, Garrett M., et Marguerita Lim-Wilby. « Molecular Docking ». In *Molecular Modeling of Proteins*, édité par Andreas Kukol, 443:365-82. *Methods in Molecular Biology*. Totowa, NJ: Humana Press, 2008. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-177-2_19.

Morris, Garrett M., et Marguerita Lim-Wilby. « Molecular Docking ». In *Molecular Modeling of Proteins*, édité par Andreas Kukol, 443:365-82. *Methods in Molecular Biology*. Totowa, NJ: Humana Press, 2008. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-177-2_19.

Nishida, Naoyo, Hirohisa Yano, Takashi Nishida, Toshiharu Kamura, et Masamichi Kojiro. « Angiogenesis in Cancer ». *Vascular Health and Risk Management* 2, no 3 (septembre 2006): 213-19.

Nutrixel Info. « Vitamine E ». Consulté le 1 juin 2023. <https://nutrixel-info.fr/index/vitamine-e-tocopherols-tocotrienols/>.

Paavonen, K., N. Horelli-Kuitunen, D. Chilov, E. Kukk, S. Pennanen, O. P. Kallioniemi, K. Pajusola, et al. « Novel Human Vascular Endothelial Growth Factor Genes VEGF-B and VEGF-C Localize to Chromosomes 11q13 and 4q34, Respectively ». *Circulation* 93, no 6 (15 mars 1996): 1079-82. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.6.1079>.

Pantsar, Tatu, et Antti Poso. « Binding Affinity via Docking: Fact and Fiction ». *Molecules : A Journal of Synthetic Chemistry and Natural Product Chemistry* 23, no 8 (30 juillet 2018): 1899. <https://doi.org/10.3390/molecules23081899>.

Parasuraman, S. « Protein data bank ». *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics* 3, no 4 (2012): 351-52. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.103704>.

Park, Seong Ah, Mi Suk Jeong, Ki-Tae Ha, et Se Bok Jang. « Structure and Function of Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptor System ». *BMB Reports* 51, no 2 (28 février 2018): 73-78. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2018.51.2.233>.

Peh, Hong Yong, W.S. Daniel Tan, Wupeng Liao, et W.S. Fred Wong. « Vitamin E Therapy beyond Cancer: Tocopherol versus Tocotrienol ». *Pharmacology & Therapeutics* 162 (juin 2016): 152-69. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.12.003>.

pierre_24. « Cancer : entre recherches et espoirs ». Text. *Zeste de Savoir*. Zeste de Savoir, 18 mai 2016. <https://zestedesavoir.com/articles/188/cancer-entre-recherches-et-espoirs/>.

Pinzi, Luca, et Giulio Rastelli. « Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery ». *International Journal of Molecular Sciences* 20, no 18 (4 septembre 2019): 4331. <https://doi.org/10.3390/ijms20184331>.

Platel, Sylvie. « La reconnaissance des cancers professionnels : entre tableaux et CRRMP, une historique prudence à indemniser... » *Mouvements* 58, no 2 (2009): 46-55. <https://doi.org/10.3917/mouv.058.0046>.

Rahimi, Nader. « Vascular endothelial growth factor receptors: Molecular mechanisms of activation and therapeutic potentials ». *Experimental eye research* 83, no 5 (novembre 2006): 1005-16. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2006.03.019>.

Raval, Keval, et Tejas Ganatra. « Basics, types and applications of molecular docking: A review ». *IP International Journal of Comprehensive and Advanced Pharmacology* 7, no 1 (15 mars 2022): 12-16. <https://doi.org/10.18231/j.ijcaap.2022.003>.

Reva, Boris A, Alexei V Finkelstein, et Jeffrey Skolnick. « What Is the Probability of a Chance Prediction of a Protein Structure with an Rmsd of 6 Å? » *Folding and Design* 3, no 2 (1 avril 1998): 141-47. [https://doi.org/10.1016/S1359-0278\(98\)00019-4](https://doi.org/10.1016/S1359-0278(98)00019-4).

Ricard, Nicolas, et Michael Simons. « When It Is Better to Regress: Dynamics of Vascular Pruning ». *PLOS Biology* 13, no 5 (15 mai 2015): e1002148. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002148>.

Ristimäki, Ari, Kirsi Narko, Berndt Enholm, Vladimir Joukov, et Kari Alitalo. « Proinflammatory Cytokines Regulate Expression of the Lymphatic Endothelial Mitogen Vascular Endothelial Growth Factor-C ». *Journal of Biological Chemistry* 273, no 14 (avril 1998): 8413-18. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.14.8413>.

Rizvi, Saliha, Syed T. Raza, Faizal Ahmed, Absar Ahmad, Shania Abbas, et Farzana Mahdi. « The Role of Vitamin E in Human Health and Some Diseases ». *Sultan Qaboos University Medical Journal* 14, no 2 (mai 2014): e157-65.

Rojas-Domínguez, Alfonso, Renato Arroyo-Duarte, Fernando Rincón-Vieyra, et Matías Alvarado-Mentado. « Modeling cancer immunoediting in tumor microenvironment with system characterization through the ising-model Hamiltonian ». *BMC Bioinformatics* 23 (30 mai 2022): 200. <https://doi.org/10.1186/s12859-022-04731-w>.

Saaristo, Anne, Taina A. Partanen, Johanna Arola, Lotta Jussila, Maija Hytönen, Antti Mäkitie, Seija Vento, Arja Kaipainen, Henrik Malmberg, et Kari Alitalo. « Vascular Endothelial Growth Factor-C and Its Receptor VEGFR-3 in the Nasal Mucosa and in Nasopharyngeal Tumors ». *The American Journal of Pathology* 157, no 1 (juillet 2000): 7-14.

Saha, Trishna, Jonathan Solomon, Abraham O. Samson, et Hava Gil-Henn. « Invasion and Metastasis as a Central Hallmark of Breast Cancer ». *Journal of Clinical Medicine* 10, no 16 (janvier 2021): 3498. <https://doi.org/10.3390/jcm10163498>.

Salmaso, Veronica, et Stefano Moro. « Bridging Molecular Docking to Molecular Dynamics in Exploring Ligand-Protein Recognition Process: An Overview ». *Frontiers in Pharmacology* 9 (2018). <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00923>.

Salmaso, Veronica, et Stefano Moro. « Bridging Molecular Docking to Molecular Dynamics in Exploring Ligand-Protein Recognition Process: An Overview ». *Frontiers in Pharmacology* 9 (22 août 2018): 923. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00923>.

Samant, G. V., et P. W. Sylvester. « ?-Tocotrienol Inhibits ErbB3-Dependent PI3K/Akt Mitogenic Signalling in Neoplastic Mammary Epithelial Cells ». *Cell Proliferation* 39, no 6 (décembre 2006): 563-74. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.2006.00412.x>.

Sarkar, Sibaji, Garrick Horn, Kimberly Moulton, Anuja Oza, Shannon Byler, Shannon Kokolus, et McKenna Longacre. « Cancer Development, Progression, and Therapy: An Epigenetic Overview ». *International Journal of Molecular Sciences* 14, no 10 (21 octobre 2013): 21087-113. <https://doi.org/10.3390/ijms141021087>.

Shaik, Faheem, Gary A. Cuthbert, Shervanthi Homer-Vanniasinkam, Stephen P. Muench, Sreenivasan Ponnambalam, et Michael A. Harrison. « Structural Basis for Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Activation and Implications for Disease Therapy ». *Biomolecules* 10, no 12 (15 décembre 2020): 1673. <https://doi.org/10.3390/biom10121673>.

Shankaran, Vijay, Hiroaki Ikeda, Allen T. Bruce, J. Michael White, Paul E. Swanson, Lloyd J. Old, et Robert D. Schreiber. « IFN γ and Lymphocytes Prevent Primary Tumour Development and Shape Tumour Immunogenicity ». *Nature* 410, no 6832 (26 avril 2001): 1107-11. <https://doi.org/10.1038/35074122>.

Shibata, Akira, Kiyotaka Nakagawa, Phumon Sookwong, Tsuyoshi Tsuduki, Shuhei Tomita, Hitoshi Shirakawa, Michio Komai, et Teruo Miyazawa. « Tocotrienol Inhibits Secretion of Angiogenic Factors from Human Colorectal Adenocarcinoma Cells by Suppressing Hypoxia-Inducible Factor-1 α , 3 ». *The Journal of Nutrition* 138, no 11 (novembre 2008): 2136-42. <https://doi.org/10.3945/jn.108.093237>.

Shibuya, Masabumi. « Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis ». *Genes & Cancer* 2, no 12 (décembre 2011): 1097-1105. <https://doi.org/10.1177/1947601911423031>.

Shibuya, Masabumi. « Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases ». *The Journal of Biochemistry* 153, no 1 (1 janvier 2013): 13-19. <https://doi.org/10.1093/jb/mvs136>.

Shibuya, Masabumi. « Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1 (VEGFR-1/Flt-1): A Dual Regulator for Angiogenesis ». *Angiogenesis* 9, no 4 (8 décembre 2006): 225-30. <https://doi.org/10.1007/s10456-006-9055-8>.

Simons, Michael, Emma Gordon, et Lena Claesson-Welsh. « Mechanisms and Regulation of Endothelial VEGF Receptor Signalling ». *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 17, no 10 (octobre 2016): 611-25. <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.87>.

Smolarek, Amanda K., et Nanjoo Suh. « Chemopreventive Activity of Vitamin E in Breast Cancer: A Focus on γ - and δ -Tocopherol ». *Nutrients* 3, no 11 (novembre 2011): 962-86. <https://doi.org/10.3390/nu3110962>.

Soudani, Wafa, Mohammed Bouachrine, Hanane Zaki, et Fatma Zohra Hadjadj- Aould. « Docking moléculaire de 2-chloroéthylnitrososulfamides à potentiel anticancéreux cytotoxique alkylant ». *RHAZES: Green and Applied Chemistry* 15, no 0 (3 avril 2022): 24-26. <https://doi.org/10.48419/IMIST.PRSM/rhazes-v15.31710>.

Stacker, Steven A, et Marc G Achen. « Emerging Roles for VEGF-D in Human Disease. » *Biomolecules* 8, no 1 (1 janvier 2018): E1. <https://doi.org/10.3390/biom8010001>.

Stacker, Steven A., Carol Caesar, Megan E. Baldwin, Gillian E. Thornton, Richard A. Williams, Remko Prevo, David G. Jackson, Shin-ichi Nishikawa, Hajime Kubo, et Marc G. Achen. « VEGF-D Promotes the Metastatic Spread of Tumor Cells via the Lymphatics ». *Nature Medicine* 7, no 2 (février 2001): 186-91. <https://doi.org/10.1038/84635>.

Stuttfield, Edward, et Kurt Ballmer-Hofer. « Structure and Function of VEGF Receptors ». *IUBMB Life* 61, no 9 (septembre 2009): 915-22. <https://doi.org/10.1002/iub.234>.

Suchting, Steven, Catarina Freitas, Ferdinand Le Noble, Rui Benedito, Christiane Bréant, Antonio Duarte, et Anne Eichmann. « The Notch Ligand Delta-like 4 Negatively Regulates Endothelial Tip Cell Formation and Vessel Branching ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104, no 9 (27 février 2007): 3225-30. <https://doi.org/10.1073/pnas.0611177104>.

Takahashi, T. « A single autophosphorylation site on KDR/Flk-1 is essential for VEGF-A-dependent activation of PLC-gamma and DNA synthesis in vascular endothelial cells ». *The EMBO Journal* 20, no 11 (1 juin 2001): 2768-78. <https://doi.org/10.1093/emboj/20.11.2768>.

Tammela, Tuomas, Georgia Zarkada, Elisabet Wallgard, Aino Murtomäki, Steven Suchting, Maria Wirzenius, Marika Waltari, et al. « Blocking VEGFR-3 Suppresses Angiogenic Sprouting and Vascular Network Formation ». *Nature* 454, no 7204 (juillet 2008): 656-60. <https://doi.org/10.1038/nature07083>.

Teague, Simon J. « Implications of Protein Flexibility for Drug Discovery ». *Nature Reviews Drug Discovery* 2, no 7 (juillet 2003): 527-41. <https://doi.org/10.1038/nrd1129>.

Toor, Himanshu G., Devjani I. Banerjee, Soumya Lipsa Rath, et Siddhi A. Darji. « Computational drug re-purposing targeting the spike glycoprotein of SARS-CoV-2 as an effective strategy to neutralize COVID-19 ». *European Journal of Pharmacology* 890 (5 janvier 2021): 173720. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173720>.

Torres, Pedro H. M., Ana C. R. Sodero, Paula Jofily, et Floriano P. Silva-Jr. « Key Topics in Molecular Docking for Drug Design ». *International Journal of Molecular Sciences* 20, no 18 (15 septembre 2019): 4574. <https://doi.org/10.3390/ijms20184574>.

Traber, Maret G. « Vitamin E Regulatory Mechanisms ». *Annual Review of Nutrition* 27 (2007): 347-62. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.27.061406.093819>.

Treps, Lucas, et Julie Gavard. « L'angiogenèse tumorale: Quand l'arbre de vie tourne mal ». *médecine/sciences* 31, no 11 (novembre 2015): 989-95. <https://doi.org/10.1051/medsci/20153111013>.

Upadhyay, Arun. « Cancer: An unknown territory; rethinking before going ahead ». *Genes & Diseases* 8, no 5 (18 septembre 2020): 655-61. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.09.002>.

Vesely, Matthew D., et Robert D. Schreiber. « Cancer Immunoediting: antigens, mechanisms and implications to cancer immunotherapy ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 1284, no 1 (mai 2013): 1-5. <https://doi.org/10.1111/nyas.12105>.

Viola, Valentina, Francesca Pilolli, Marta Piroddi, Elisa Pierpaoli, Fiorenza Orlando, Mauro Provinciali, Michele Betti, Francesco Mazzini, et Francesco Galli. « Why tocotrienols work better: insights into the in vitro anti-cancer mechanism of vitamin E ». *Genes & Nutrition* 7, no 1 (janvier 2012): 29-41. <https://doi.org/10.1007/s12263-011-0219-9>.

Wacker, Andrin, et Holger Gerhardt. « Endothelial Development Taking Shape ». *Current Opinion in Cell Biology*, novembre 2011, S0955067411001323. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2011.10.002>.

Wang, Xinrong, Alfredo Maria Bove, Giuseppe Simone, et Binyun Ma. « Molecular Bases of VEGFR-2-Mediated Physiological Function and Pathological Role ». *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 8 (16 novembre 2020): 599281. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.599281>.

Wise, Lyn M., Marie K. Inder, Nicola C. Real, Gabriella S. Stuart, Stephen B. Fleming, et Andrew A. Mercer. « The Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-E Encoded by Orf Virus Regulates Keratinocyte Proliferation and Migration and Promotes Epidermal Regeneration ». *Cellular Microbiology* 14, no 9 (septembre 2012): 1376-90. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2012.01802.x>.

Wu, Xi, Meiyu Peng, Bingqing Huang, Huan Zhang, Huafeng Wang, Biao Huang, Zhenyi Xue, et al. « Immune Microenvironment Profiles of Tumor Immune Equilibrium and Immune Escape States of Mouse Sarcoma ». *Cancer Letters* 340, no 1 (28 octobre 2013): 124-33. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.07.038>.

Xiao, Xuan, Jian-Liang Min, Wei-Zhong Lin, Zi Liu, Xiang Cheng, et Kuo-Chen Chou. « IDrug-Target: Predicting the Interactions between Drug Compounds and Target Proteins in Cellular Networking via Benchmark Dataset Optimization Approach ». *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 33, no 10 (3 octobre 2015): 2221-33. <https://doi.org/10.1080/07391102.2014.998710>.

Yamazaki, Yasuo, Yukiko Matsunaga, Yuko Tokunaga, Shinya Obayashi, Mai Saito, et Takashi Morita. « Snake Venom Vascular Endothelial Growth Factors (VEGF-Fs) Exclusively Vary Their Structures and Functions among Species ». *The Journal of Biological Chemistry* 284, no 15 (10 avril 2009): 9885-91. <https://doi.org/10.1074/jbc.M809071200>.

Yan, Juming, Mark J. Smyth, et Michele W.L. Teng. « Interleukin (IL)-12 and IL-23 and Their Conflicting Roles in Cancer ». *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 10, no 7 (juillet 2018): a028530. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028530>.

Yang, Chao, Eric Anthony Chen, et Yingkai Zhang. « Protein–Ligand Docking in the Machine-Learning Era ». *Molecules* 27, no 14 (janvier 2022): 4568. <https://doi.org/10.3390/molecules27144568>.

Yang, Chao, Eric Anthony Chen, et Yingkai Zhang. « Protein–Ligand Docking in the Machine-Learning Era ». *Molecules* 27, no 14 (18 juillet 2022): 4568. <https://doi.org/10.3390/molecules27144568>.

YANG, WAN-JU, YAN-NING YANG, JIN CAO, ZI-HUI MAN, YING LI, et YI-QIAO XING. « Paxillin regulates vascular endothelial growth factor A-induced in vitro angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells ». *Molecular Medicine Reports* 11, no 3 (mars 2015): 1784-92. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2961>.

Yassine, Hanane. « Caractérisation d'endocan murin : dualité fonctionnelle pro- ou anti-tumorale de l'endocan selon son statut de glycosylation. Etude des mécanismes d'action anti-tumorale ». *Phdthesis, Université du Droit et de la Santé - Lille II*, 2014. <https://theses.hal.science/tel-01205156>.

Ye, Xiaoqing, Jean-François Gaucher, Michel Vidal, et Sylvain Broussy. « A Structural Overview of Vascular Endothelial Growth Factors Pharmacological Ligands: From Macromolecules to Designed Peptidomimetics ». *Molecules* 26, no 22 (9 novembre 2021): 6759. <https://doi.org/10.3390/molecules26226759>.

Zhong, Mengya, Nini Li, Xingfeng Qiu, Yuhan Ye, Huiyu Chen, Jianyu Hua, Ping Yin, et Guohong Zhuang. « TIPE regulates VEGFR2 expression and promotes angiogenesis in colorectal cancer ». *International Journal of Biological Sciences* 16, no 2 (1 janvier 2020): 272-83. <https://doi.org/10.7150/ijbs.37906>.

Zingg, Jean-Marc. « Vitamin E: Regulatory Role on Signal Transduction ». *IUBMB Life* 71, no 4 (2019): 456-78. <https://doi.org/10.1002/iub.1986>.

Résumé

Le cancer est une maladie complexe caractérisée par la multiplication anarchique et la propagation de cellules anormales dans l'organisme. Parmi les caractéristiques principales de cette pathologie, on trouve l'angiogenèse, un processus qui induit l'expression des récepteurs angiogéniques VEGFR-2 dans les vaisseaux sanguins des tumeurs. Par ailleurs, des études récentes sur des modèles animaux ont démontré l'activité anticancéreuse des isoformes de la vitamine E, notamment les γ - et δ -tocophérols, ainsi qu'un mélange naturel de tocophérols. Dans cette étude, nous avons réalisé une simulation de docking moléculaire afin d'évaluer l'effet inhibiteur du delta-tocophérol sur la protéine angiogénique VEGFR-2.

Les protéines et les ligands utilisés ont été obtenus à partir des bases de données PDB et PubChem. La modélisation et la minimisation de l'énergie du delta-tocophérol ont été effectuées à l'aide de Chem 3D, tandis que le docking a été accompli grâce au programme ArgusLab. Les interactions entre le delta-tocophérol et la protéine VEGFR-2 ont été visualisées avec Discovery Studio.

Les résultats de la simulation ont révélé que le delta-tocophérol présente une forte affinité pour la VEGFR-2, avec une énergie de liaison très faible. Cette affinité est interprétée par des interactions hydrophobes de type Alkyl hydrophobic, pi hydrophobic, et Mixed pi/Alkyl hydrophobic. Par conséquent, le delta-tocophérol pourrait potentiellement être utilisé comme un inhibiteur de la protéine VEGFR-2 dans le contexte du traitement du cancer.

Mots clés : VEGFR-2, δ -tocophérol, docking moléculaire, inhibiteur, cancer.

Abstract

Cancer is a complex disease characterized by the uncontrolled multiplication and spread of abnormal cells throughout the body. Among the main characteristics of this pathology is angiogenesis, a process that induces the expression of angiogenic receptors VEGFR-2 in the blood vessels of tumors. Furthermore, recent studies in animal models have demonstrated the anticancer activity of vitamin E isoforms, notably γ - and δ -tocopherols, as well as a natural mixture of tocopherols. In this study, we performed a molecular docking simulation to evaluate the inhibitory effect of delta-tocopherol on the angiogenic protein VEGFR-2.

The proteins and ligands used were obtained from the PDB and PubChem databases. Modeling and energy minimization of delta-tocopherol was carried out using Chem 3D, while docking was accomplished using the ArgusLab program. Interactions between delta-tocopherol and VEGFR-2 protein were visualized with Discovery Studio.

Simulation results revealed that delta-tocopherol exhibits high affinity for VEGFR-2, with very low binding energy. This affinity is interpreted by hydrophobic interactions of the Alkyl hydrophobic, pi hydrophobic, and Mixed pi/Alkyl hydrophobic type. Therefore, delta-tocopherol could potentially be used as an inhibitor of VEGFR-2 protein in the context of cancer treatment.

Key words: VEGFR-2, δ -tocopherol, molecular docking, inhibitor, cancer.

ملخص

السرطان هو مرض معقد يتميز بتكاثر وانتشار الخلايا غير الطبيعية في جميع أنحاء الجسم بشكل غير منضبط. من بين الخصائص في الأوعية VEGFR-2 الرئيسية لهذا المرض هو تكوين الأوعية الدموية، وهي العملية التي تحفز التعبير عن مستقبلات الأوعية الدموية الدموية للأورام. علاوة على ذلك، أظهرت الدراسات الحديثة التي أجريت على النماذج الحيوانية النشاط المضاد للسرطان للأشكال الإسوية توكوفيرول، بالإضافة إلى خليط طبيعي من التوكوفيرول. في هذه الدراسة، أجرينا محاكاة الالتحام الجزيئي δ - و γ -، ولا سيما لفيتامين VEGFR-2. لتقييم التأثير المثبط لدلتا توكوفيرول على البروتين الوعائي

تم إجراء النمذجة وتقليل الطاقة لدلتا PubChem و PDB تم الحصول على البروتينات والروابط المستخدمة من قواعد بيانات تم تصور التفاعلات بين دلتا توكوفيرول ArgusLab. ، بينما تم إنجاز الالتحام باستخدام برنامج Chem 3D توكوفيرول باستخدام Discovery Studio. باستخدام VEGFR-2 وبروتين

، مع طاقة ربط منخفضة جدًا. يتم تفسير هذا التقارب من خلال VEGFR-2 كشفت نتائج المحاكاة أن دلتا توكوفيرول يُظهر تقاربًا عاليًا لـ التفاعلات الكارهة للماء من نوع الكيل الكاره للماء، وبي الكاره للماء، والنوع المختلط بي/الكيل الكاره للماء. لذلك، يمكن استخدام دلتا في سياق علاج السرطان VEGFR-2 توكوفيرول كمثبط لبروتين

توكوفيرول، الالتحام الجزيئي، المانع، السرطان δ - VEGFR-2: الكلمات المفتاحية