



Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie
Département des Sciences de la Matière

MÉMOIRE DE MASTER

Science de la matière
Filière : Chimie
Spécialité : Chimie pharmaceutique

Présenté et soutenu par :
Kebbabi Raiane

Le : mercredi 12 juin 2024

Étude de docking moléculaire et prédiction des propriétés ADME d'une nouvelle série de type SERM contre le cancer du sein(MCF-7)

Jury :

Mme Ouassaf Mebarka	M.C.A	Université de biskra	Présidente
Mme Zekri Afaf	M.C.A	Université de biskra	Rapporteur
Mme Almi Iman	M.C.B	Université de biskra	Examinatrice

Année universitaire: 2023 / 2024

Dédicace :

Aujourd'hui, après toutes ces années, je suis honoré et heureux de consacrer ce travail A mes parents, à ma chère mère, pour son amour, son soutien et tous ses sacrifices, à mon cher père qui m'a toujours aidé et guidé vers le chemin du bien. Peu importe ce que je dis ou fais, je ne pourrai jamais vous remercier correctement.

Grâce à vos encouragements, votre gentillesse et votre présence à mes côtés, j'ai réussi ce voyage honorable. J'espère que vous êtes fier de moi, et que j'ai pu réaliser les espoirs que vous aviez pour moi.

À mes grands-parents, à la mère de ma mère, à la mère de mon père et à mon cher grand-père, je suis très reconnaissant pour toutes les prières que vous avez dites pour moi.

À mes frères Mohammed El-Bachir et kossay, et à mes chères sœurs Soundos ,Feryal et Sidra pour leur amour et leurs encouragements, je vous souhaite du bonheur et un avenir radieux.

Et pour mes amis, Haiag Dounia chaima et Moussaoui Med Abed raouf, vous êtes pour moi comme des amis sur lesquels je peux compter.

À toute ma famille et mes amis. Enfin, je voudrais dire que je suis reconnaissant à tous ceux d'entre vous qui m'ont soutenu tout au long de mon parcours académique et qui ont contribué à mon soutien et à ma réussite. Vous avez mon plus grand respect et ma plus grande appréciation.

Remerciement

Tout d'abord je tiens à remercier ALLAH le tout puissant de m'avoir donné la santé, la volonté, le courage et la patience pour mener à terme ma formation et pourvoir réaliser ce travail de recherche.

Mes remerciements s'adressent particulièrement au **Dr .Zekri Afaf** , pour son encadrement de qualité, Sa motivation professionnelle, ses conseils, ses critiques constructives, ses corrections, sa gentillesse et sa patience, ainsi que le temps qu'elle a consacré à faire ce travail. Je lui suis sincèrement reconnaissante pour son soutien continu, son expertise en modélisation moléculaire, la confiance qu'elle m'a accordée .

Je remercie ensuite l'ensemble des membres du jury **Mme Ouassaf Mebarka** et **Mme Almi Iman** pour leur présence, pour leur lecture attentive de ce mémoire, ainsi que pour les remarques qu'ils m'adresseront lors de cette soutenance afin d'améliorer mon travail.

Enfin nous adressons tous nos chaleureux remerciements aux enseignants Personnels du département de chimie pour leur dévouement et abnégation Et sans oublier également nos collègues de notre promotion

Résumé

Le cancer du sein est le type de cancer le plus fréquent chez les femmes et représente la deuxième cause de mortalité parmi tous les cancers.

Notre travail consiste à étudier les interactions entre une série des molécules nouvellement synthétisées(dérivés de 2-phenylindole) et deux récepteurs aux estrogènes de type α : 3ERT et 5AK2 impliquées dans le cancer du sein en utilisant le docking moléculaire et le calcul des propriétés de l'ADME.

L'analyse des résultats obtenus indique que les composés **L3, L4, L7, L8, L9** et **L10, L16, L18** sont des inhibiteurs puissants de l'enzyme de 3ERT et le ligand **L4** de l'enzyme 5AK2. Le calcul des propriétés ADME confirme que les ligands **L3, L4, L7, L8** et **L16** sont conformes aux règles de Lipinski et de Veber, BOILED-EGG amontré que L3 est absorbé par le tractus gastro-intestinal et peut traverser la barrière cérébrale. L'absorption de la molécule L4 dans le système digestif est élevée, mais elle ne peut pas traverser la barrière hémato-encéphalique. Le radar de biodisponibilité a montré que l'ensemble du graphique L3 est dans la région rose et que cette molécule pourrait être considérée comme un candidat médicament car elle correspond à la description. L4 est sur le point d'être considéré comme un candidat médicament, mais il existe un léger biais en faveur de la flexibilité. Ces résultats permettent d'identifier de bons candidats médicaments pour le traitement du cancer du sein.

Mots-clés : Le cancer du sein, 3ERT/5AK2, Dérivés des 2-phenylindole, Docking moléculaire, ADME, BOILED-EGG(œuf bouilli), radar de biodisponibilité ,

ملخص

سرطان الثدي هو أكثر أنواع السرطان شيوعا بين النساء وهو السبب الرئيسي الثاني للوفاة بين جميع أنواع السرطان.

يتكون عملنا من دراسة التفاعلات بين سلسلة من الجزيئات المصنعة حديثاً (مشتقات 2-فينيليندول) واثنين من مستقبلات هرمون الاستروجين من النوع α : 3ERT و5AK2 المتورطين في سرطان الثدي باستخدام الالتحام الجزيئي وحساب خصائص ADME

يشير تحليل النتائج التي تم الحصول عليها إلى أن المركبات L3، L4، L7، L8، L9 وL10، L16، L18 هي مثبطات قوية لإنزيم 3ERT ومركب L4 لإنزيم 5AK2. علاوة على ذلك، فإن حساب خصائص ADME يؤكد أن الروابط L3 وL4 وL7 وL8 وL16 تتوافق مع قواعد Lipinski وVeber، وقد أثبت BOILED-EGG أن L3 يتم امتصاصه عن طريق الجهاز الهضمي ويمكنه عبور حاجز الدماغ. إن امتصاص جزيء L4 في الجهاز الهضمي مرتفع، لكنه لا يستطيع عبور الحاجز الدموي الدماغي. أظهر رادار التوافر البيولوجي أن الرسم البياني L3 بأكمله موجود في المنطقة الوردية ويمكن اعتبار هذا الجزيء مرشحاً للأدوية لأنه يطابق الوصف. يقترب L4 من اعتباره مرشحاً للأدوية، ولكن هناك تحيزاً طفيفاً نحو المرونة. تتيح هذه النتائج تحديد الأدوية المرشحة الجيدة لعلاج سرطان الثدي.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، 3ERT/5AK2، مشتقات 2-فينيليندول، الالتحام الجزيئي، ADME، BOILED-EGG(بيضة مسلوقة)، رادار التوافر البيولوجي،

Sommaire

Résumé	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction générale	01
Références bibliographiques	03
Chapitre I Généralités sur cancer du sein	
I. Anatomie du sein.....	05
II. Le cancer du sein.....	06
III. Type du cancer du sein	07
III.1. Cancers in-situ ou non infiltrant.....	07
III.2. Carcinomes invasifs ou infiltrants.....	09
IV. Les facteurs de risque :.....	09
IV.1 Facteurs hormonaux endogènes :	09
IV.2. Facteurs hormonaux exogènes :	10
IV.3. Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires :.....	10
V. Diagnostic :	11
VI. Traitement:.....	12
VI.1. Objectifs du traitement :	12
VI.2. Chirurgie :	12
VI.3. Traitement adjuvant :	13
VII. Les récepteurs des œstrogènes.....	14
VII.1 Définition.....	14
VII.2. Types des récepteurs aux œstrogènes et leurs structures :	15
VII.3. Mécanisme d'action des œstrogènes :	15
VII.4. L'œstrogène et le cancer du sein :	15
VII.5. Les anti-œstrogènes et modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes.....	15
VII.5.1 Définition :	15
Références bibliographiques :	18
Chapitre II : Docking Moléculaire	
I. Introduction :	23
II. Définition de docking.....	23
II.1. Principe de docking moléculaire	23

III. Les outils de docking moléculaire	24
III.1 Récepteur	24
III.2 Ligands	25
IV. Types de docking moléculaire	25
IV.1 Docking rigide.....	25
IV.2. Docking flexible	26
IV.3. Docking semi-flexible	26
V. Fonctions de scores.....	26
VI. Algorithmes de recherche.....	27
VII. Les interactions protéine-ligand	28
VIII. Les paramètres de « DRUG-LIKINES »	29
IX ADME	30
IX.1 Définition de la pharmacocinétique	30
IX.2 Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination	30
-Références bibliographiques.....	32

Chapitre III : Résultats et Discussion

I. Introduction :	36
II. Méthodes de calcul :	37
II.1. Préparation et optimisation des enzymes et des ligands :.....	38
II.2. Docking moléculaire :	42
II.2.1. Etapes du docking moléculaire.....	42
II.3 Propriétés ADME:	42
III. Résultats et discussion.....	43
III.1 Simulation de Docking moléculaire.....	43
III.3. Évaluation des propriétés ADME.....	53
Références bibliographiques.....	57
Conclusion générale.....	61

Liste des figures

Chapitre I:

Figure I.1: Structure du sein.	05
Figure I.2:Ganglions lymphatiques du sein	06
Figure I.3: Schéma simple d'un carcinome canalaire.....	07
Figure I.4:Schéma simple d'un carcinome lobulaire.....	08
Figure I.5:les carcinomes in -situ ou non infiltrant, A:canalaires, B:lobulaires.....	08
Figure I.6:les carcinomes infiltrants ou invasifs , A:canalaires ; B:lobulaires.....	09
Figure I.7: Action agoniste et antagoniste du SERM.....	17

Chapitre II :

Figure II.1:Principe général de doking moléculaire.....	24
Figure II.2:Interactionsélectrostatiques.....	28
Figure II.3: liaison hydrogène.....	28
Figure II.4:Interaction de Van Der Walls.....	29
Figure II.5: Interaction hydrophobe.....	29
Figure II.6:Représentation schématique du devenir d'un médicament dans l'organisme.....	30
Figure II.7: Les deux phases de métabolisme	31

Chapitre III :

Figure III.1: Protocole de calcul	37
Figure III.2: Modèle simplifié de (a) : 3ERT,(b) : 5AK2	38
Figure III.3: Modèle simplifié et cavité sélectionnée de 5AK2.....	39
Figure III.4: Schéma en 2D et 3D des interactions entre le ligand 18 et les résidus de site actif de la protéine (ID:3ERT)	46
Figure III.5: Schéma en 2D et 3D des interactions entre le ligand 16 et les résidus de site actif de la protéine (ID:3ERT)	47
Figure III.6: Schéma en 2D et 3D des interactions entre le ligand 10 et les résidus de site actif de la protéine (ID:3ERT).....	47
Figure III.7: Schéma en 2D et 3D des interactions entre le ligand 9 et les résidus de site actif de la protéine (ID:3ERT).....	48
Figure III.8: Schéma en 2Det 3D des interactions entre le ligand 8 et les résidus de site actif de la protéine(ID:3ERT).....	48
Figure III.9: Schéma en 2Det 3D des interactions entre le ligand 5 et les résidus de site actif de la protéine(ID : 3ERT)	49

Figure III.10: Schéma en 2D et 3D des interactions entre le ligand 7 et les résidus de site actif de la protéine (ID:3ERT).	49
Figure III.11 : Schéma en 2D et 3D des interactions entre le ligand 3 et les résidus de site actif de la protéine (ID:3ERT)	50
Figure III.12: Schéma en 2D et 3D des interactions entre le ligand 4 et les résidus de site actif de la protéine (ID:3ERT)	50
Figure III.13: Modèle simplifié et cavité sélectionnée de 5AK2	51
Figure III.14: Schéma en 2D et 3D des interactions entre le ligand 4 et les résidus de site actif de la protéine (ID:5AK2)	53
Figure III.15: Le graphique BOILED-Egg pour les ligands L3, L4, L7 et L8, L16...	55
Figure III.16: Graphiques radar de biodisponibilité pour les ligands L3 et L4.....	56

Liste des tableaux

Chapitre III :

Tableau III.1 : Données cristallographiques des enzymes : 3ERT et de 5AK2.	39
Tableau III.2 : Structures chimiques données antiprolifératives pour les analogues à base de 2-phénylindole	40
Tableau III.3 : Les résidus de la première cavité détectée par le logiciel MOE du RE α (ID :3ERT)	43
Tableau III.4 : Scores et interactions entre les dérivés de 2-phénylindole sélectionnés et les résidus du site actif de la protéine (ID : 3ERT).....	49
Tableau III.5 :Résidus de la première cavité détectée par MOE du RE α	51
Tableau III.6 : Scores et interactions entre les dérivés de 2-phénylindole sélectionnés et les résidus du site actif de la protéine (ID :(5AK2).....	51
Tableau III.7 : Propriétés ADME pour les onze ligands ayant les meilleures énergies de scores	54

Liste des abréviations

2D: 2- Dimension

3D : 3-Dimensional.

Å : Angström.

ADME: Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination.

ALa: alanine

AM1 : Austrin Model 1

Arg: arginine

Asn: asparagine

Asp: acide aspartique

BBB: Blood–Brain Barrier permeability,

Cys: cystéine

E : Enzyme

Glu: acide glutamique

Gly: glycine

His: histidine

IC50 : Concentration Inhibitrice Médiane.

Leu: leucine

Lréf : Ligand de référence

Log P: Logarithm of partition coefficient of compound between n-octanol and water,

Lys: lysine

Met: méthionine

MM : Mécanique Moléculaire

MOE : Molecular Operating Environmen

n-HA: Number of hydrogen bond acceptors,

n-HD: Number of hydrogen bonds donors.

n-ROTB: Number Of Rotatable, MW: Molecular Weight,

PDB : Protein Data Bank.

PHE : phenylalanine

RMN : Résonance magnétique nucléaire

RMSD : Root-Mean-Square Deviation

S : Substrat

RE α : Le récepteur aux estrogènes de type α

TPSA: Topological Polar Surface Area

TRP : tryptophane

TYR : tyrosine

Val:valine

μM : Micro molaire

Introduction générale

Introduction générale

Introduction générale

L'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.) définit le cancer comme un terme général s'appliquant à « un grand groupe de maladies pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme. On parle aussi de tumeurs malignes ou de néoplasme. L'un des traits caractéristiques du cancer est la prolifération rapide de cellules anormales qui, au-delà de leur délimitation habituelle, peuvent envahir des parties adjacentes de l'organisme, puis essaimer dans d'autres organes. On parle alors de métastases, celles-ci étant la principale cause de décès par cancer. » (O.M.S., s.d.) D'après cette définition, les cancers se caractérisent par leur mécanisme d'apparition et de développement, similaires d'un cancer à l'autre, quelle que soit la localisation anatomique initiale des cellules cancéreuses [1]. Il existe plus de 200 types de cancer, et il est difficile de tous les citer, y compris le cancer du sein. Le terme « cancer du sein » fait partie d'une terminologie générale qui désigne tout un ensemble de tumeurs néoplasiques de la glande mammaire qui varient tant sur le plan histologique que sur le plan comportemental [2]. Le cancer du sein progresse de manière graduée, prenant généralement entre 6 et 8 ans pour qu'une tumeur d'un volume d'approximativement 1 cm³ se développe à partir d'une seule cellule initiale [3]. Cette cellule initialement normale est transformée par mutation ou instabilité génétique qui se traduit par une perte de contrôle de cycle cellulaire, une insensibilité à l'apoptose, des anomalies de la réparation de l'ADN [4].

Le cancer du sein demeure la forme de cancer la plus fréquente chez les femmes dans le monde entier, avec une incidence en constante augmentation malgré les avancées multiples dans le diagnostic et le traitement[5]. Il convient de souligner que bien que le cancer du sein puisse également affecter les hommes, cela demeure rare, avec une occurrence environ 200 fois moindre que chez les femmes [3].

Les causes du cancer du sein sont multiples et se chevauchent, ce qui rend sa prévention très difficile. Il existe de nombreux facteurs déterminants, notamment un excès d'œstrogènes dans le corps qui augmente le risque de cancer du sein. À l'inverse, un faible taux d'œstrogènes réduit le risque de cancer du sein. . En effet, les œstrogènes augmentent l'activation des cellules glandulaires du sein, qui dépendent déjà de cette hormone pour leur division [6]. Le traitement consiste à inhiber la sécrétion accrue de cette hormone, ce qui consiste à empêcher les effets stimulants des hormones féminines. hormones sur les cellules cancéreuses[7].

La vie repose sur le bon fonctionnement de nombreux catalyseurs organiques, appelés enzymes. Chaque structure biologique est liée à une fonction précise, et le rôle de ces structures est crucial pour la survie d'un organisme [8].

Introduction générale

Les mécanismes biologiques sont majoritairement fondés sur les interactions entre protéines. L'étude détaillée de ces interactions à l'échelle moléculaire est donc d'une importance capitale et peut être réalisée grâce à la cristallographie aux rayons X ou à la résonance magnétique nucléaire (RMN) [9]. Malheureusement, ces techniques ne peuvent pas détailler toutes les interactions en raison de l'innombrable diversité de molécules présentes dans une seule cellule [9].

D'autre part, la modélisation moléculaire est devenue une méthode innovante pour comprendre les phénomènes chimiques et constitue désormais un outil indispensable en chimie structurale, notamment pour le calcul des surfaces d'énergie potentielle des molécules organiques [10]. Elle s'avère souvent nécessaire lorsque les expériences réelles sont trop difficiles, dangereuses, coûteuses, longues, rapides, éthiquement inacceptables, voire impossibles à réaliser. Actuellement, elle permet non seulement d'élaborer les mécanismes de complexation et les profils énergétiques, mais aussi de justifier et de prédire les conformations les plus stables ainsi que les interactions entre une enzyme et un ligand.

Parmi les méthodes les plus couramment utilisées dans le domaine de la modélisation moléculaire est : le docking moléculaire (ou l'amarrage moléculaire) la plus favorable de deux molécules en interaction et formant un complexe stable [11].

Notre objectif de travail est d'étudier les interactions existantes entre une série nouvellement synthétisée des molécules avec deux enzymes (3ERT/5AK2) en combinant entre deux méthodes à savoir ; docking moléculaire, et propriétés ADME.

Le travail de ce mémoire est présenté en trois chapitres :

- **Le premier chapitre** : présente des rappels généraux sur les seins, le cancer du sein, les facteurs de risque, traitement, l'hormonothérapie et la prescription du récepteur alpha des œstrogènes (ER α).
- **Le deuxième chapitre** : Étude bibliographique sur le docking moléculaire et ADME .
- **Le troisième chapitre** : analyse et discussion des résultats obtenus au cours de cette étude.

Références bibliographiques

- [1] Marine, L. E. G. R. A. N. D. (2020). Mémoire d'initiation à la recherche.
- [2] Hachana, M. R. (2009). Contribution à l'étude de l'implication des virus et évaluation de leur valeur pronostique dans le cancer du sein de la femme dans la région du centre tunisien.
- [3] Verbeke, S. (2010). Étude des voies de signalisation du récepteur p75^{ntr} impliquées dans la croissance des cellules de cancer du sein (Doctoral dissertation, Lille 1).
- [4] Moughli, F., & Moumeni, H. (2020). Contribution à l'Etude histopathologique des cancers mammaires dans la wilaya d'Ain-Temouchent.
- [5] Belhafiane, M. S., & Khouchani, M. (2015). Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 40 ans. *Cancer*.
- [6] Pavillet, J., Guigay, J., Saint-Guily, J. L., & Righini, C. A. (2015). Organisation du parcours initial de soins en cancérologie des VADS (version courte): organisation de la chimiothérapie en cancérologie des voies aéro-digestives supérieures. *Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale*, 132(4), 196-200.
- [7] Simoes, D. (2013). Etude de la fonction de TFF1 dans le cancer du sein (Doctoral dissertation, Strasbourg).
- [8] Adam, K. (2014). Etude de la stabilité et des mécanismes d'action de la protéine kinase oncogénique Pim-2 dans la Leucémie Aigüe Myéloïde (Doctoral dissertation, Université René Descartes-Paris V).
- [9] Saugues, E. (2011). Synthèse de nouveaux inhibiteurs de kinases Pim et de modulateurs des protéines de la famille des Bcl-2, anticancéreux potentiels (Doctoral dissertation, Université Blaise Pascal-Clermont-Ferrand II).
- [10] Ittel, S. D., Johnson, L. K., & Brookhart, M. (2000). Late-metal catalysts for ethylene homo-and copolymerization. *Chemical Reviews*, 100(4), 1169-1204.
- [11] Lengauer, T., & Rarey, M. (1996). Computational methods for biomolecular docking. *Current opinion in structural biology*, 6(3), 402-406.

Chapitre I

Généralités sur cancer du sein

I .Anatomie du sein :

Le sein est un organe qui contribue à l'intégrité de l'image corporel de la femme. Il revêt une importance cruciale en représentant à la fois le symbole de la féminité et de la maternité [1].

Le sein est une glande exocrine constituée d'une masse, d'une aréole et d'un mamelon. Il est formé d'une enveloppe cutanée, de tissu adipeux comprenant 15 à 20 lobes glandulaires composés de tissu conjonctif, séparés par du tissu adipeux. Ces lobes glandulaires se subdivisent en lobules pour former les alvéoles sécrétoires ou acini, qui assurent la production de lait pendant l'allaitement. Chaque lobe est connecté au mamelon par un canal galactophore Cooper, 1840 ; Vorherr, 2012)[2].

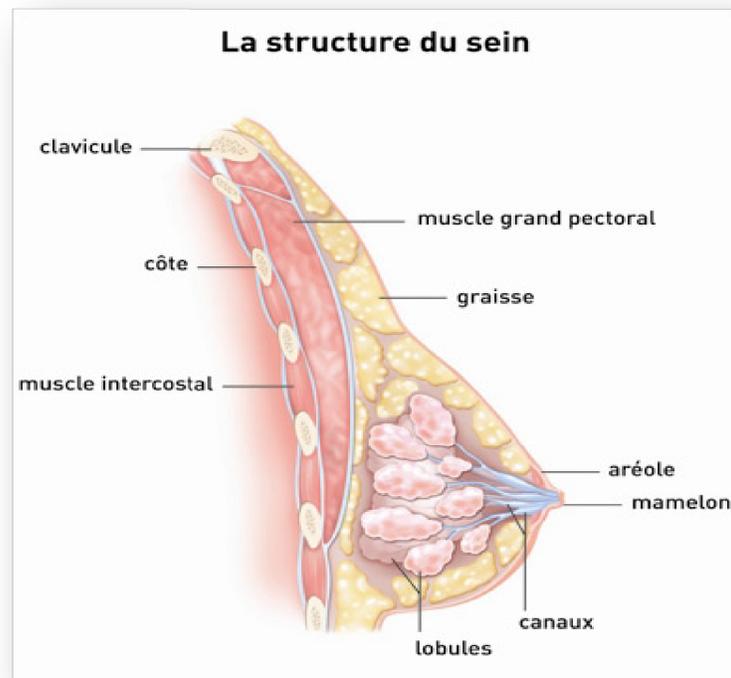


Figure I.1: Structure du sein (Institut National Du Cancer).

Le sein est également traversé par des vaisseaux sanguins et lymphatiques. Les ganglions lymphatiques situés sous le bras (ganglions axillaires), près de la clavicle (ganglions supra- et infra-claviculaires) et dans la région thoracique (ganglions mammaires internes) contribuent également au système de drainage lymphatique du sein, ce qui est essentiel pour combattre les infections [2](Figure III.2) (Senkus et al., 2015).

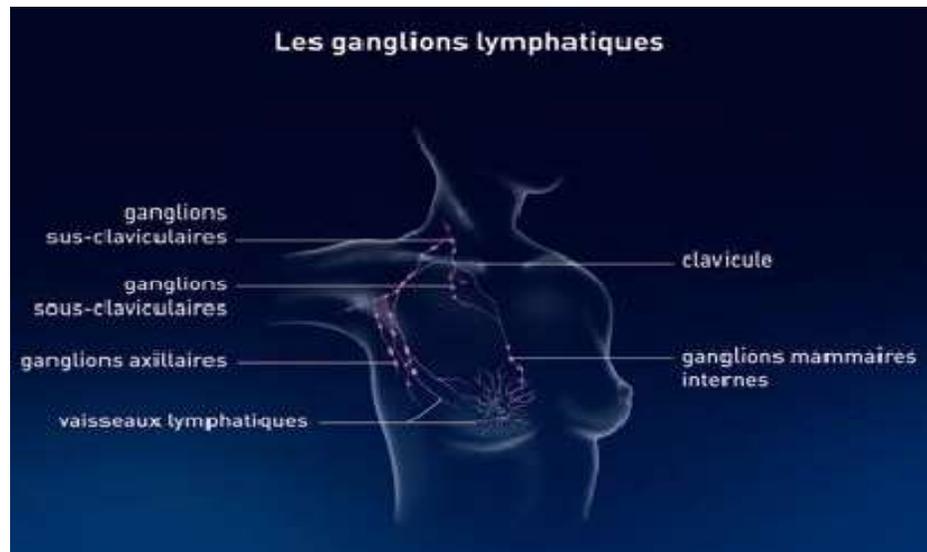


Figure I.1: Ganglions lymphatiques du sein (Institut National Du Cancer)

II .Le cancer du sein:

Le sein constitue un tissu complexe et hétérogène, composé de glandes, de tissu conjonctif et adipeux, pouvant être sujet à diverses affections tout au long de la vie. Ces affections sont influencées par différents facteurs, tels que l'hérédité, les facteurs génétiques, l'activité hormonale et l'âge. Dans ce document, je me concentrerai exclusivement sur le cancer du sein[3].

La notion de « cancer du sein » relève d'une nomenclature générique qui fait référence à tout un ensemble de proliférations néoplasiques de la glande mammaire qui diffèrent tant du point de vue histologique qu'en ce qui concerne leur comportement évolutif. Le terme de « cancer du sein » ne désigne que les tumeurs malignes, potentiellement agressives, du sein tandis que le terme de « tumeur du sein » désigne à la fois les tumeurs malignes et bénignes[4].

Le cancer du sein est une maladie qui se développe progressivement, prenant généralement environ 6 à 8 ans pour qu'une seule cellule initie la formation d'une tumeur d'environ 1 cm³[5].

Le cancer du sein demeure le cancer le plus fréquent chez les femmes à l'échelle mondiale. Malgré les avancées significatives dans les domaines du diagnostic et des traitements, son incidence continue d'augmenter[6]. Il faut noter que le cancer du sein peut survenir aussi chez l'homme, mais il est rare et environ 200 fois moins fréquent que chez la femme [5].

III.Type du cancer du sein :

Il existe deux types de cancer du sein :

III.1 .Cancers in-situ ou non infiltrant :

Ils se caractérisent par une croissance épithéliale maligne à l'intérieur d'une structure délimitée du tissu conjonctivo-vasculaire, encadrée par une membrane basale sous-jacente. Ces formations représentent l'évolution d'une dysplasie, une multiplication cellulaire spécifique des épithéliums, résultant de modifications génétiques qui se manifestent par divers critères morphologiques : augmentation des mitoses, augmentation du rapport nucléocytoplasmique, anisocytose (variabilité de taille des cellules), anisocaryose (variabilité de taille des noyaux des cellules), perturbation de la polarité cellulaire et désorganisation de l'épithélium[7].En fonction de l'origine des cellules cancéreuses,on distingue :

III.1.1 Carcinomes canalaire:

Les carcinomes canaux se caractérisent par une prolifération cellulaire qui se limite initialement aux canaux, mais peut également s'étendre aux lobules et à l'épiderme mamelonnaire. Ce type de cancer présente diverses manifestations morphologiques, classées en fonction de l'architecture des lésions : massifs, papillaires, micropapillaires, cribriformes et comédocarcinomes. L'hétérogénéité architecturale observée dans ces lésions intracanaux conduit souvent à la présence de type mixte au sein d'une même lésion[8].

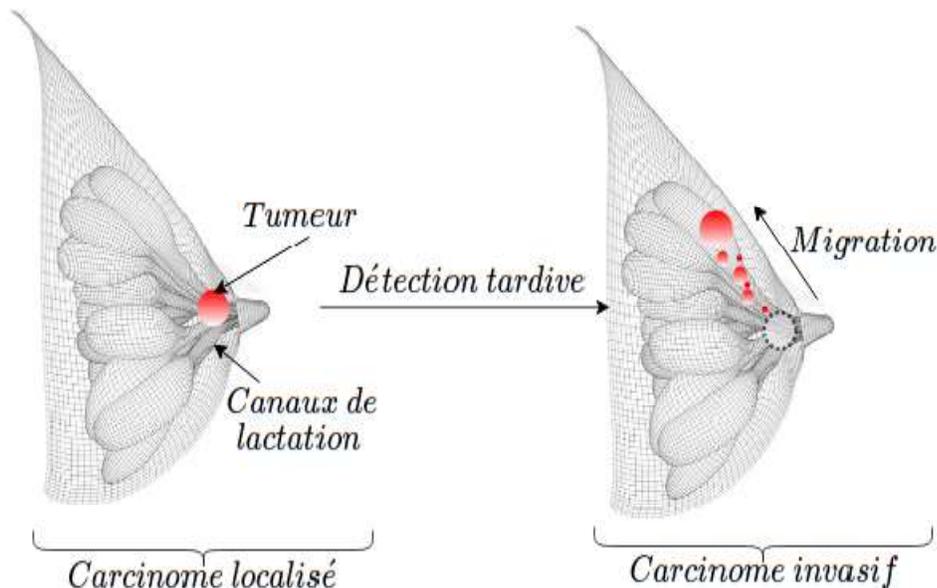


Figure I.2: Schéma simple d'un carcinome canalaire [26]

III.1.2 Carcinomeslobulaires:

La caractérisation de ce cancer implique la présence de lésions dans les acini, remplis de petites cellules rondes, relativement uniformes et peu cohésives. Il est davantage considéré comme un précurseur du cancer du sein plutôt que comme un cancer à part entière. Le cancer lobulaire se présente généralement comme une découverte fortuite chez les femmes préménopausées, souvent multicentrique (50 à 70%) et bilatéral (30 %). Sur le plan histologique, il est plus uniforme que le carcinome canalaire, bien que des variations morphologiques telles que la présence de cellules pléomorphes puissent exister. Dans les deux cas, le tissu conjonctif n'est pas envahi [8]. Ces cancers sont classés comme des adénocarcinomes, qui sont relativement rares (2 à 3% des cas), mais peuvent évoluer vers une forme infiltrante dans environ 20% des cas[5].

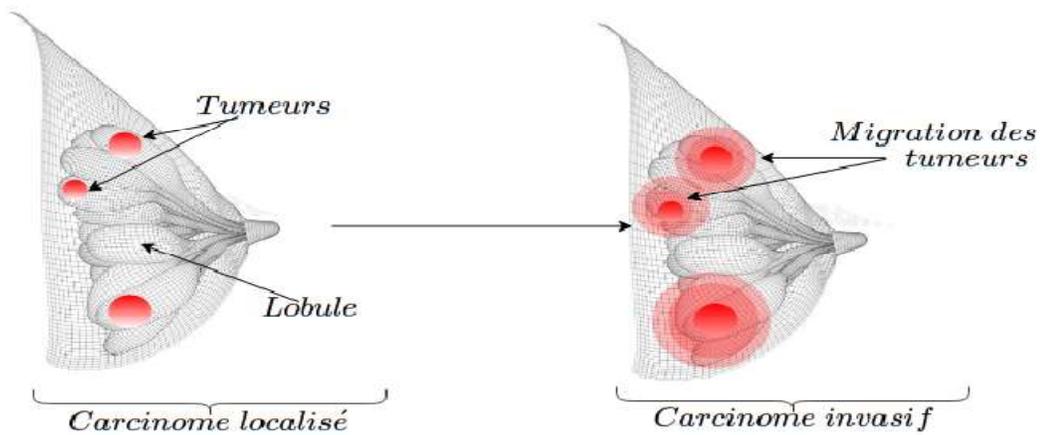


Figure I.3:Schéma simple d'un carcinome lobulaire [26].

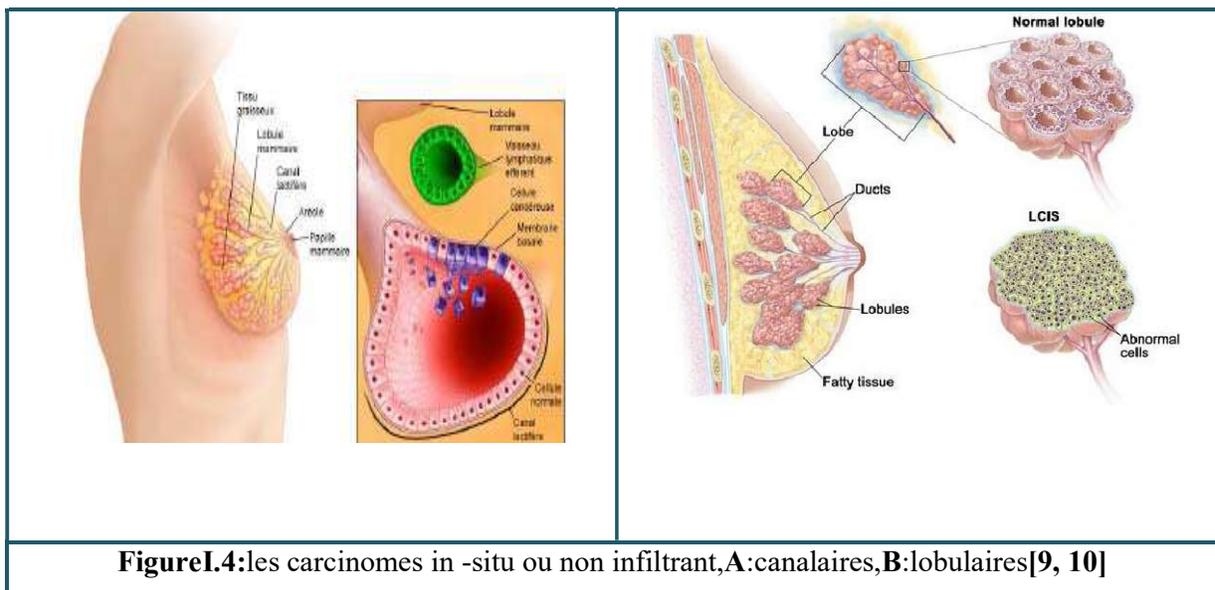


Figure I.4: les carcinomes in-situ ou non infiltrant, A: canaux, B: lobulaires [9, 10]

III.2 . Carcinomes invasifs ou infiltrants:

Ils se différencient des carcinomes in situ par la rupture de la membrane basale, entraînant une modification du tissu conjonctif appelé stroma tumoral. Les cellules tumorales, une fois acquises des propriétés invasives et migratoires, envahissent alors les tissus environnants et pénètrent dans les systèmes lymphatique et sanguin pour coloniser d'autres tissus [7].

Ils représentent une très large majorité des cancers du sein (98%) et sont le plus souvent canaux (75%) ou lobulaire (4 à 11%)[11].

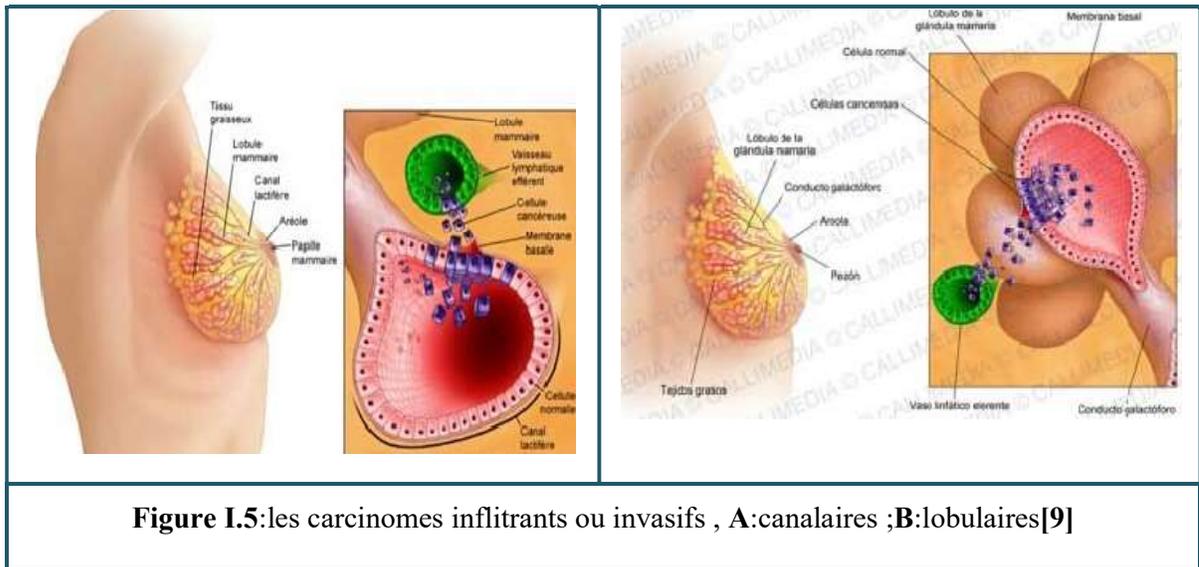


Figure I.5:les carcinomes infiltrants ou invasifs , A:canaux ;B:lobulaires[9]

IV . Les facteurs de risque :

Le cancer est une maladie complexe qui implique plusieurs étapes et est influencée par de nombreux facteurs, ce qui signifie qu'il n'y a jamais une seule cause unique de son développement. Les facteurs de risque peuvent considérablement varier d'une population à une autre et se regroupent généralement en trois grandes catégories : génétiques ou héréditaires, hormonaux et environnementaux [12].

IV.1 Facteurshormonauxendogènes :

Ceci englobe tous les facteurs de risque associés à l'équilibre hormonal de la vie, influençant la période pendant laquelle le tissu mammaire est exposé aux œstrogènes [13]. Ce risque augmente proportionnellement à la durée de l'exposition aux œstrogènes stimulant le sein.

IV.1.1 Age précoce des premières menstruations :

De nombreuses recherches démontrent que l'apparition des premières règles avant l'âge de 12 ans accroît le risque de cancer du sein.

Cette corrélation repose sur l'exposition précoce et prolongée aux hormones pendant la période d'activité ovarienne [4].

IV.1.2 Ménopause tardive :

Les femmes dont la ménopause survient après l'âge de 50 ans ont un risque plus élevé de développer un cancer du sein par rapport à celles dont la ménopause survient plus tôt. Ce risque de cancer du sein augmente d'environ 3 % pour chaque année supplémentaire à partir de l'âge présumé de la ménopause [14].

IV.2 .Facteurshormonauxexogènes :**IV.2.1 Contraceptifs oraux :**

Les femmes qui utilisent fréquemment des contraceptifs oraux présentent une augmentation d'environ 25 % du risque de cancer du sein [14].

IV.2.2 Traitement hormonal substitutif (THS) :

Le THS de la ménopause est prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes.

Chez les femmes ayant utilisé une thérapie hormonale substitutive (THS) pendant une durée de cinq ans ou plus, on observe une augmentation du risque de cancer du sein, allant de 26 % à 35 %. Toute fois, ce risque attribuable à la THS diminue dès l'arrêt du traitement [15].

IV.3 .Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires :**IV.3.1 Histoire familiale et mutations génétiques :**

Il est estimé que le risque associé aux mutations de ces gènes dépasse 80 % pour les femmes et 6% pour les hommes [16].

IV.3.2 .Radiations ionisantes :

L'exposition aux radiations ionisantes accroît le risque de cancer du sein en causant des dommages à l'ADN et à ses composants [17].

IV.3.3 Äge :

L'âge représente le principal facteur de risque associé au cancer du sein, avec une augmentation de l'incidence observée entre 30 et 70 ans, suivie d'une légère diminution après 80 ans. En moyenne, le diagnostic est posé vers l'âge de 61 ans, avec un pic entre 60 et 69 ans. Les cas de cancer du sein sont exceptionnellement rares avant l'âge de 25 ans et très peu fréquents avant 30 ans. Cependant, il existe des cas de cancer du sein diagnostiqués chez des individus plus jeunes [18].

IV.3.4 .Maladies bénignes du sein :

Les affections bénignes du sein représentent un élément de risque pour le développement du cancer du sein[19].

IV.3.5 .Sexe Haut du formulaire :

Le cancer du sein est largement plus fréquent chez les femmes, étant pratiquement exclusif de leur sexe. Chez les hommes, seulement 1 cas sur 100 est diagnostiqué [20].

IV.3.6 .Densité mammographique :

Cette augmentation du risque n'est pas influencée par les autres facteurs de risque. On estime que 30 % des cas de cancer du sein sont associés à une densité mammaire supérieure à 50 % par rapport à la moyenne observée lors de la mammographie [17].

V . Diagnostic :

À l'échelle mondiale, le cancer du sein se classe comme la principale cause de décès chez les femmes, avec un taux de mortalité de 95%. En Algérie, il occupe la première place parmi les cancers féminins, présentant une incidence de 70 cas pour 100 000 personnes. Il constitue la deuxième cause de décès par cancer chez les femmes, après le cancer de l'utérus [21].

La détection d'une tumeur ou de toute autre anomalie peut être réalisée soit par la patiente elle-même, soit par un médecin procédant à un examen systématique des seins lors d'une consultation pour un autre motif, ou encore lors d'un dépistage régulier [22]. Grâce aux avancées dans les méthodes de diagnostic, le cancer du sein peut être identifié à temps et à un stade précoce [23]. Le diagnostic définitif du cancer du sein doit impérativement reposer sur des analyses cytologiques ou histologiques. Lorsqu'une anomalie mammaire est détectée, une ponction ou une biopsie doit être effectuée. Cela demeure valable même si la lésion apparaît très suspecte lors d'un examen mammographique ou échographique [24].

V.1.Diagnostic cytologiqueouhistologique :**V.1.1 .Lésion palpable :**

La méthode la plus couramment employée est la biopsie par ponction cytologique, qui représente la norme dans ce domaine. Elle implique le prélèvement de cellules au niveau d'une anomalie mammaire à l'aide d'une seringue et d'une fine aiguille. Les cellules ainsi recueillies sont ensuite analysées au microscope pour déterminer la nature de la lésion [24].

V.1.2.Lésion de boule (Nodule non palpable) :

La ponction ou la biopsie sera réalisée sous guidage, soit par échographie, soit par mammographie [24].

V.1.3. Microcalcifications

La ponction ou la biopsie percutanée implique le prélèvement de fragments de tissu au niveau d'une anomalie mammaire à l'aide d'une aiguille, à travers la peau, et est effectuée sous guidage, soit par échographie, soit par mammographie [26,25,6].

V.2. Biopsie chirurgicale :

La biopsie chirurgicale implique l'extraction, par voie chirurgicale, d'une partie ou de la totalité d'une anomalie mammaire préalablement détectée par des examens d'imagerie. Elle est peu fréquente et réservée aux cas où une biopsie percutanée n'a pas suffi à établir un diagnostic de cancer. Ce type de procédure est réalisé par un chirurgien sous anesthésie générale [14].

VI .Traitement:

Depuis de nombreuses années, les femmes atteintes de cancer du sein bénéficient de traitements de plus en plus efficaces. La prise en charge, de plus en plus individualisée, tient compte du stade de progression de la tumeur, de ses caractéristiques, de l'âge et de l'état de santé de la patiente [24]. En complément du traitement chirurgical local, des thérapies néoadjuvantes (avant la chirurgie) ou adjuvantes (après la chirurgie) sont administrées, telles que la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, la thérapie ciblée, ou une combinaison de plusieurs de ces approches thérapeutiques [27].

VI.1 .Objectifs du traitement :

Dans divers cas, les traitements peuvent viser différents objectifs :

- Éliminer la tumeur ou les métastases ;
- Diminuer le risque de réapparition ;
- Ralentir la progression de la tumeur ou des métastases ;
- Améliorer le bien-être et la qualité de vie du patient en traitant les symptômes associés à la maladie [16].

VI.2 Chirurgie :

La chirurgie constitue généralement le premier choix de traitement, et son type dépend du stade et du potentiel évolutif de la tumeur. Cette intervention est appelée mastectomie, qui peut être partielle ou totale. Il est presque systématique d'associer à la mastectomie une intervention chirurgicale sur les ganglions lymphatiques de l'aisselle [24, 27].

VI.2.1 La chirurgie conservatrice (ou tumorectomie ou segmentectomie) :

La chirurgie conservatrice, également connue sous le nom de tumorectomie ou segmentectomie, consiste à enlever la tumeur et une petite quantité de tissu environnant pour

préserver la plus grande partie du corps [28].L'objectif est de garantir une zone de tissu sain non envahie par la tumeur pour les cas infiltrants, tandis qu'une marge d'au moins 2 mm est préconisée pour les lésions in situ sans infiltration [29,30].

VI.2.2 La chirurgie non conservatrice (ou mastectomie) :

La mastectomie consiste à retirer tout le sexe, y compris l'excitation et la glande mammaire, et diverses techniques de reconstruction peuvent être proposées. Dans certains cas, pour les carcinomes in situ (CCIS), l'ablation des ganglions est nécessaire et les tumeurs infiltrantes nécessitent l'ablation des ganglions lymphatiques axillaires. Toutes les indications doivent être validées dans le RCP préopératoire [30,31].

VI.3 .Traitement adjuvant :

VI.3.1 Radiothérapie :

La radiothérapie est une thérapie locorégionale qui fait usage de rayons à haute énergie afin d'éliminer les cellules cancéreuses et de les empêcher de se reproduire [32].

La mastectomie partielle est habituellement complétée par une radiothérapie pour éliminer les cellules cancéreuses et diminuer le risque de récurrence tumorale. En revanche, dans le cas d'une mastectomie totale, la radiothérapie n'est pas systématiquement recommandée [24].

La radiothérapie utilise des radiations ionisantes telles que les rayons X et les rayons γ pour induire la formation d'ions et de radicaux libres. Ces substances agissent sur divers composants cellulaires, notamment le cytoplasme, la membrane cellulaire et surtout l'ADN, provoquant la rupture des brins d'ADN, l'altération des bases et la destruction de l'ADN par des cassures chromosomiques. Ces altérations cellulaires entraînent trois conséquences principales :

- la mort instantanée,
- la mort différée de type cellulaire reproductive,
- des lésions sublétales qui peuvent être réparées[1],

Pour le traitement du cancer du sein, on recourt généralement à la technique d'irradiation externe, qui consiste en des séances répétées de 5 à 7 fois par semaine. Il existe un risque de reprise de la croissance tumorale due à la réparation sublétales et à la re prolifération cellulaire. Si les intervalles entre les séances sont trop courts, cela peut entraîner des complications telles que des accidents et des nécroses tissulaires [33].

VI.3.2 La chimiothérapie :

La chimiothérapie utilise une catégorie de médicaments connus sous le nom d'antineoplasiques pour traiter différents types de cancer. Dans le cas du cancer du sein, elle

est généralement administrée après une intervention chirurgicale. Son rôle est de cibler et de détruire les cellules cancéreuses éventuellement disséminées en dehors de la tumeur principale. La décision d'opter pour une chimiothérapie dépend du stade de progression de la maladie. Pour en apprendre davantage sur ce traitement, référez-vous à notre fiche sur le cancer [24].

VI.3.3 .Hormonothérapie :

L'objectif de l'hormonothérapie est de modifier la sécrétion hormonale ou d'entraver leur effet afin de ralentir la croissance des cellules cancéreuses. Elle est préconisée lorsque la tumeur présente des récepteurs hormonaux, tels que ceux aux œstrogènes et/ou à la progestérone, et lorsque l'on prévoit un bénéfice en termes de réduction du risque de récurrence. En effet, ces traitements permettent souvent de diminuer de 30 à 60 % les risques de rechute, qu'elle soit métastatique, locale ou un nouveau cancer. Diverses options thérapeutiques sont disponibles, notamment le traitement anti-œstrogène, comme le Tamoxifène, les inhibiteurs de l'aromatase et le blocage ovarien[34].

VI.3.4 .Thérapie ciblée (les anticorps monoclonaux) :

Parfois, chez les patientes souffrant d'un cancer du sein infiltrant, les cellules cancéreuses présentent une surexpression du gène HER2, entraînant ainsi une croissance tumorale plus rapide. Dans de tels cas, un médicament tel que le trastuzumab (Herceptin®) peut être administré pour cibler spécifiquement l'action du gène HER2. Ce traitement est administré par voie intraveineuse. Les recherches se poursuivent pour identifier d'autres thérapies biologiques. Ce type de traitement tend à provoquer moins d'effets indésirables que la chimiothérapie et la thérapie hormonale, du fait de son ciblage plus spécifique [35].

VII .Les récepteurs des œstrogènes

VII.1 Définition

Le récepteur aux œstrogènes (ER) fait partie de la superfamille des récepteurs nucléaires et est activé par l'œstradiol, ce qui entraîne la transcription de gènes spécifiques impliqués dans la croissance, la différenciation cellulaire et la reproduction [36].

Les récepteurs aux œstrogènes (RE) sont ciblés thérapeutiquement en les activant, comme dans le cas de la contraception ou de la ménopause, ou en les inhibant, comme c'est le cas dans le traitement du cancer du sein [36].

VII.2.Types des récepteurs aux œstrogènes et leurs structures :

Il y a deux variantes de récepteurs aux œstrogènes : ER-alpha et ER-bêta. ER-alpha est constitué de 595 acides aminés, tandis que ER-bêta en contient 530. Ces deux isoformes possèdent différents domaines fonctionnels nécessaires à leurs activités spécifiques [37].

VII.3. Mécanisme d'action des œstrogènes :

✓ Il existe plusieurs voies par lesquelles les œstrogènes peuvent exercer leurs effets, notamment la voie classique dans laquelle les œstrogènes se lient aux récepteurs aux œstrogènes (ER) qui se dimérisent et se fixent à leurs éléments de réponse (EREs) sur les gènes cibles, activant ainsi leur transcription.

✓ Dans le mécanisme d'action œstrogénique classique, le 17β-œstradiol pénètre dans la cellule et se lie aux récepteurs ER-alpha/bêta situés dans le noyau. Cette liaison induit des changements de conformation permettant la dimérisation des récepteurs et leur liaison aux éléments de réponse aux œstrogènes (ERE) présents dans les régions régulatrices des gènes cibles. Cela entraîne leur activation ou leur inhibition en fonction des cofacteurs recrutés [36].

VII.4. L'œstrogène et le cancer du sein :

Une exposition prolongée aux œstrogènes peut encourager la croissance de certains cancers, notamment celui du sein [38].

Les niveaux d'œstrogènes locaux dans les tissus cancéreux sont dix fois supérieurs à ceux observés dans les tissus sains [39].

ER-alpha est exprimé dans 10-20% des cellules mammaires normales et augmente progressivement à mesure que la tumeur commence à se développer et les cellules bénignes malignes. Il est exprimé dans 50-80% des cas de cancer du sein. Des études ont montré que ER-alpha médiate les effets des œstrogènes dans la promotion du cancer. Le 17β-œstradiol stimule la prolifération des cellules cancéreuses MCF-7 exprimant uniquement ER-alpha, provoquant la formation de tumeurs dans un modèle de souris xenograft.

ER-bêta est exprimée dans environ 70% des cancers du sein et diminue au fur et à mesure que les tumeurs progressent des stades pré-invasifs aux stades invasifs. Il pourrait agir comme un suppresseur de tumeur [40].

VII.5. Les anti-œstrogènes et modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes :**VII.5.1 Définition:**

Les anti-œstrogènes sont des composés synthétiques non stéroïdiens, connus sous le nom de modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM), qui se lient sélectivement aux récepteurs aux œstrogènes. Cela leur permet de réguler la réponse œstrogénique et d'exercer un effet agoniste ou antagoniste, selon le tissu cible. En général, les SERM ont une activité antagoniste bénéfique dans le sein, mais ils peuvent également avoir une activité agoniste dans de nombreux autres tissus tels que l'os et l'utérus [41].

VII.5.2 .Mode d'action

Les modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes sont des ligands qui bloquent l'action des œstrogènes dans certains tissus tout en limitant leur action dans d'autres. Katzenellenbogen et al. ont introduit le concept de pharmacologie tripartite des récepteurs des œstrogènes pour expliquer cette spécificité tissulaire. Trois facteurs influent sur cette action sélective : la nature et la structure du ligand, le type ou l'isoforme du récepteur avec lequel le ligand interagit, et l'interaction du complexe ligand-récepteur avec divers composants régulant la transcription. Cette dernière composante, comprenant les sites de liaison et de modulation de l'ADN ainsi qu'une gamme de coactivateurs et de corépresseurs, semble être critique pour la modulation sélective du récepteur. Brzozowski et al. ont utilisé la cristallographie pour explorer ces mécanismes[42]. Les chercheurs ont prouvé que la fonction anti-œstrogénique du raloxifène était attribuable à sa chaîne latérale. En présence d'œstrogènes, l'hélice 12 du domaine de liaison se replie au-dessus de la cavité où se trouve le ligand, établissant des liaisons avec les hélices 3, 5/6 et 11. Cependant, en présence de raloxifène, cette hélice ne peut pas se replier à cause de la présence de la chaîne latérale du médicament. Par conséquent, l'hélice 12 se replie dans une cavité entre l'hélice 5 et la partie terminale carboxyle de l'hélice 3. Ce changement de conformation a été observé de manière similaire[43] le 4-hydroxytamoxifène présente une forte similitude avec les domaines de liaison des récepteurs nucléaires stéroïdiens, et un effet antagoniste similaire, impliquant le déplacement de l'hélice 12, a été confirmé dans le récepteur bêta des œstrogènes[44] de même, cela s'applique au récepteur des hormones thyroïdiennes (TR), au récepteur de l'acide rétinoïque trans (RAR) et au récepteur de l'acide rétinoïque 9-cis (RXR)[45]. Le déplacement de 130° de l'hélice 12, lui permettant de s'installer dans une nouvelle cavité, entraîne la dissimulation d'un résidu de lysine crucial pour le recrutement de certains cofacteurs dépendants de l'hormone[42]. Une partie hydrophobe de l'hélice 12 imitant un motif LXXLL forme un lien avec l'AF2, empêchant la liaison du coactivateur p160[46].

La capacité de liaison de l'hormone ou du SERM est principalement attribuée à l'anneau A et aux liaisons hydrogène et van der Waals qu'il établit avec la cavité du ligand. Cette capacité de liaison n'est pas en cause dans l'action agoniste ou antagoniste de la molécule[45].

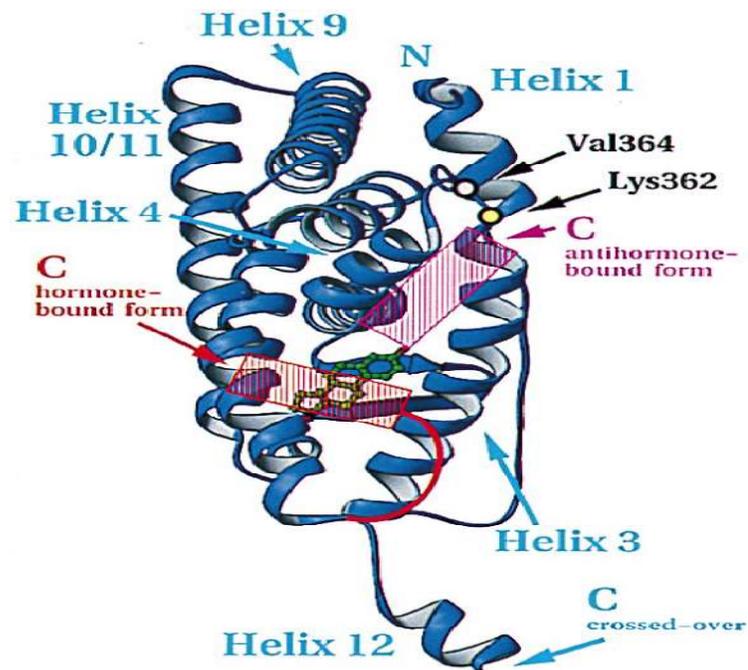


Figure I.7: Action agoniste et antagoniste du SERM. Tiré de Tanenbaum , D.M.et al .(1998)

Références bibliographiques :

- [1]TAHARI, Z. (2008). Etude histopathologique et immunohistochimique des cancers mammaires: A propos de 50 cas (Doctoral dissertation, Université d'Oran1-Ahmed Ben Bella).
- [2]Jahanmohan, J. P. (2019). Les cancers du sein agressifs: conséquences de la ménopause chimio-induite chez les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein non métastatique et facteurs pronostiques de la rechute du cancer du sein triple négatif (Doctoral dissertation, Université Clermont Auvergne [2017-2020]).
- [3]Merviel, P., Jouvance, O., Naepels, P., Fauvet, R., Cabry-Goubet, R., Gagneur, O., &Gondry, J. (2011). Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 39(9), 486-490.
- [4]Hachana, M. R. (2009). Contribution à l'étude de l'implication des virus et évaluation de leur valeur pronostique dans le cancer du sein de la femme dans la région du centre tunisien. Université de Monastir.
- [5]Verbeke, S. (2010). Étude des voies de signalisation du récepteur p75^{ntr} impliquées dans la croissance des cellules de cancer du sein (Doctoral dissertation, Lille 1).
- [6]Belhafiane, M. S., &Khouchani, M. (2015). Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 40 ans. *Cancer*.
- [7]Simoès, D. (2013). Etude de la fonction de TFF1 dans le cancer du sein (Doctoral dissertation, Strasbourg).
- [8]Beghin, A. (2007). Implications de la protéine ARL2 dans le phénotype tumoral et les mécanismes de chimiorésistance dans le cancer du sein (Doctoral dissertation, Université Claude Bernard-Lyon I).
- [9] Maisonnette, Y., &Sautière, J. (2009). Le cancer du sein. *Nspécial: PP*.
- [10]www.google.com
- [11]Verbeke, S. (2010). Étude des voies de signalisation du récepteur p75^{ntr} impliquées dans la croissance des cellules de cancer du sein (Doctoral dissertation, Lille 1).
- [12] Mombelli, S. (2014). Cancers du sein et immunité anti-tumorale (Doctoral dissertation, Reims).
- [13]Dubard, M. (2013). Le cancer du sein chez la femme de moins de 50 ans à la Réunion entre 2005 et 2010 (Doctoral dissertation).
- [14] Amara, H., &Khelili, M. (2017). Cancer du sein: Aspects épidémiologique, clinique et héréditaire dans la wilaya de Tébessa (Doctoral dissertation, Universitelaarbitebessitebessa).

- [15] Hadjchaib, N., & Hadjadj, R. R. (2023). Caractéristiques biologiques et clinico-pathologiques des cancers mammaires: Etude d'une population à Tiaret (Doctoral dissertation, Université Ibn Khaldoun).
- [16] Kheliel, R. (2020). Caractéristiques des récives du cancer du sein CAC Ouargla 2015-2020 (Doctoral dissertation, Université KasdiMerbah Ouargla).
- [17] McCormack, V. A., & dos Santos Silva, I. (2006). Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 15(6), 1159-1169.
- [18] Little, M. P., Muirhead, C. R., Haylock, R. G. E., & Thomas, J. M. (1999). Relative risks of radiation-associated cancer: comparison of second cancer in therapeutically irradiated populations with the Japanese atomic bomb survivors. *Radiation and environmental biophysics*, 38, 267-283.
- [19] Tulinius, H., Sigvaldason, H., Olafsdottir, G., & Tryggvadottir, L. (1992). Epidemiology of breast cancer in families in Iceland. *Journal of medical genetics*, 29(3), 158-164.
- [20] Schoepf, I. (2010). Contraception orale et risque de cancer du sein: revue systématique d'études épidémiologiques observationnelles.
- [21] Mahnane, A., & Cherif, M. H. (2012). Epidémiologie du cancer du sein en Algérie. *Actualités dans la prise en charge multidisciplinaires des cancers du sein en*.
- [22] Hamouda, S., Ouazi, T., Nouar, C., & El Massioui, F. Le rôle de la résilience dans l'acceptation du cancer du sein dans la société Algérienne.
- [23] Takwa, S. A. L. M. I. (2017). Les mécanismes biologiques et génétiques associés au risque de cancer du sein. Mémoire de master. Université ABOU BEKR BELKAID – Tlemcen.
- [24] Saïdi, F. (2012). Réalisation d'algorithmes de segmentation: application sur des images du cancer du sein. université Abou BekrBelkhid.
- [25] Mesbahi, K. (2020). Un modèle d'apprentissage automatique pour la prédiction des maladies, cas d'étude: cancer du sein (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
- [26] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/le-diagnostic/biopsiechirurgicale>
- [27] Gouadfel, K., & Badis, K. (2013). Contribution à l'évaluation des nouveaux facteurs pronostiques du cancer du sein et étude rétrospective sur une durée de 3 années. Mémoire de fin d'étude.

- [28] « Chirurgie (tumorectomie et mastectomie) - Cancer du sein ». <https://www.ecancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-etmastectomie> (consulté le avr. 21, 2024).
- [29] Tadros, A. B., Smith, B. D., Shen, Y., Lin, H., Krishnamurthy, S., Lucci, A., ... & Kuerer, H. M. (2019). Ductal carcinoma in situ and margins < 2 mm: contemporary outcomes with breast conservation. *Annals of surgery*, 269(1), 150-157.
- [30] « Référence Sein (principes de prise en charge) ». <http://oncologik.fr/referentiels/rrc/sein-principes-de-prise-en-charge> (consulté le avr. 21, 2024).
- [31] Morrow, M., Van Zee, K. J., Solin, L. J., Houssami, N., Chavez-MacGregor, M., Harris, J. R., ... & Moran, M. S. (2016). Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology–American Society of Clinical Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *Annals of surgical oncology*, 23, 3801-3810.
- [32] Pujol H, Sancho-garnier H, May-levin F.(2002). le cancer du sein. *Ligue nationale contre le cancer*, N°101 : 11-13 pp.
- [33] Le Berre, L. (2005). Le cancer du sein: hormonothérapie et essais thérapeutiques (Doctoral dissertation).
- [34] « Cancer du Sein - Traitement », Gustave Roussy. <https://www.gustaveroussy.fr/fr/cancer-sein/traitement> (consulté le avr. 22, 2024).
- [35] Beucher, S. (1990). Segmentation d'images et morphologie mathématique (Doctoral dissertation, Ecole Nationale Supérieure des Mines de Paris).
- [36] Mokrani, D. (2023). Conception in silico de nouveaux composés anticancéreux pour le traitement du cancer du sein.
- [37] Le Grand, A. (2009). Etude comparative de récepteurs aux œstrogènes: Aspects moléculaire et cellulaire de la réponse aux œstrogènes et anti-œstrogènes impliqués dans les causes et thérapies du cancer du sein (Doctoral dissertation, Université de Bretagne Sud).
- [38] Aliaga, A. (2007). Validation d'un modèle animal par imagerie TEP des récepteurs d'oestrogènes mammaires tumoraux. *Library and Archives Canada= Bibliothèque et Archives Canada*, Ottawa.
- [39] Laperrière, D. (2009). Identification in silico d'éléments de réponse de récepteurs nucléaires impliqués dans le cancer du sein.
- [40] Moll, F. (2003). Expression et régulation de la fibuline-1 dans le cancer de l'ovaire (Doctoral dissertation, Montpellier 1).

- [41]Buxeraud, J., &Fougere, É. (2020). Les médicaments du cancer du sein. *Actualités Pharmaceutiques*, 59(598), 14-17.
- [42]Brzozowski, A. M., Pike, A. C., Dauter, Z., Hubbard, R. E., Bonn, T., Engström, O., ... &Carlquist, M. (1997). Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor. *Nature*, 389(6652), 753-758.
- [43]Shiau, A. K., Barstad, D., Loria, P. M., Cheng, L., Kushner, P. J., Agard, D. A., & Greene, G. L. (1998). The structural basis of estrogen receptor/coactivator recognition and the antagonism of this interaction by tamoxifen. *Cell*, 95(7), 927-937.
- [44] Pike, A. C., Brzozowski, A. M., Hubbard, R. E., Bonn, T., Thorsell, A. G., Engström, O., ...&Carlquist, M. (1999). Structure of the ligand-binding domain of oestrogen receptor beta in the presence of a partial agonist and a full antagonist. *The EMBO journal*.
- [45]Tanenbaum, D. M., Wang, Y., Williams, S. P., & Sigler, P. B. (1998). Crystallographic comparison of the estrogen and progesterone receptor's ligand binding domains. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(11), 5998-6003.
- [46]Edwards, D. P. (2000). The role of coactivators and corepressors in the biology and mechanism of action of steroid hormone receptors. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*, 5, 307-324.

Chapitre II

Docking Moléculaire

I. Introduction :

Les progrès significatifs réalisés ces dernières années dans le domaine informatique ont permis à la chimie de bénéficier d'outils informatiques spécialement conçus pour la représentation des molécules. Ainsi, que l'on dispose de supercalculateurs ou d'ordinateurs de bureau ordinaires, tout chimiste peut désormais mener une étude plus ou moins approfondie et précise des systèmes moléculaires grâce à la modélisation moléculaire[1].

La modélisation moléculaire est définie comme l'application de méthodes théoriques et de calcul pour résoudre des problèmes liés à la structure moléculaire et à la réactivité chimique [2]. Son objectif est de prédire la structure et certaines propriétés chimiques des molécules ou des systèmes moléculaires. Cette approche permet non seulement de représenter les propriétés et les réactions chimiques, mais aussi de manipuler les modèles des structures en deux ou trois dimensions[3].

Cette approche est employée pour simuler des systèmes moléculaires en recourant à des méthodes de calcul théoriques telles que la mécanique quantique (QM), la dynamique moléculaire (DM), la mécanique moléculaire (MM) et, plus récemment, l'association QM/MM qui semble prometteuse [4]. Parmi les techniques de modélisation moléculaire, le docking moléculaire (ou amarrage moléculaire) est également utilisé [5].

II .Définition de docking

L'amarrage moléculaire, également connu sous le nom de docking, désigne le processus par lequel une molécule (appelée ligand) est insérée dans le site actif d'une protéine cible dans un environnement tridimensionnel (3D).

Deux aspects clés sont impliqués : la prédiction de l'affinité du complexe [ligand-protéine] et la prédiction de la position précise du ligand dans le site actif de la protéine. La prédiction de l'affinité dépend des différents ligands de la série, certains étant plus appropriés que d'autres. La prédiction de la position est liée à la même molécule de ligand, mais dans des orientations différentes[6].

L'objectif principal du docking moléculaire est de simuler informatiquement le processus d'identification moléculaire et d'obtenir une conformation optimisée afin de minimiser l'énergie libre du système global[7].

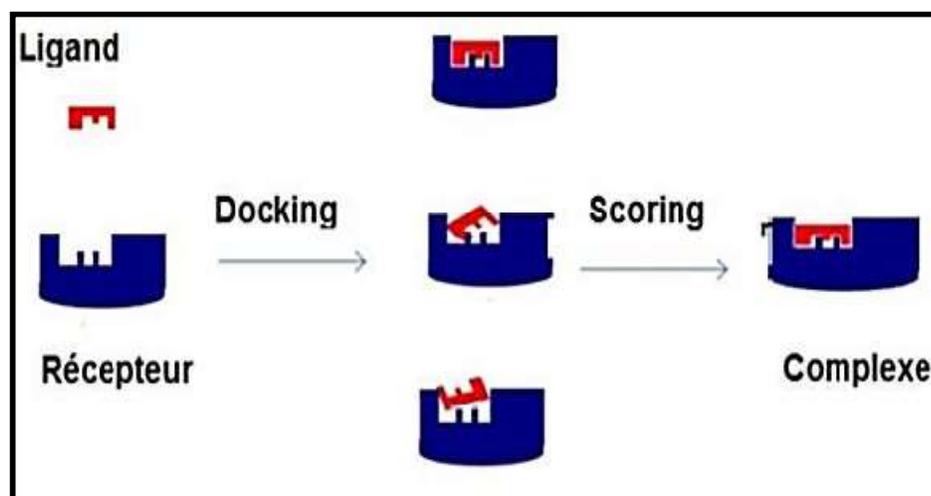
II.1 . Principe de docking moléculaire :

L'objectif du docking moléculaire est de déterminer le mode d'interaction d'un complexe composé de deux ou plusieurs molécules, en recherchant des orientations et des conformations favorables pour une fixation optimale d'un ligand à un récepteur. La simulation

de docking comprend principalement deux étapes : le processus de docking lui-même et l'évaluation des scores (**FigureII.1**). Ces deux étapes sont respectivement associées aux méthodes d'échantillonnage[8].

- **Le Docking (première étape)** : implique la sélection initiale, où le ligand est positionné dans le site actif de la protéine, et des conformations, positions et orientations possibles (poses) sont échantillonnées. Seules celles représentant les interactions les plus favorables sont retenues.

- **Le Scoring (deuxième étape)** : est le processus de classement, évaluant l'affinité entre le ligand et la protéine, attribuant un score aux poses obtenues lors de la phase de docking. Ce score permet de sélectionner la meilleure pose parmi toutes celles proposées.



FigureII.1 :Principe général de docking moléculaire [8].

III . Les outils de docking moléculaire :

La stimulation de l'amarrage implique deux étapes complémentaires : l'amarrage et le scoring. L'amarrage consiste à placer le ligand dans le site actif de la protéine et à assimiler les conformations, positions et orientations possibles. Le score classe et évalue l'affinité entre le ligand et la protéine, donnant un score ou une énergie d'interaction. L'amarrage moléculaire nécessite deux structures : le récepteur et le ligand.

III.1 Récepteur :

La structure des protéines est un facteur crucial à prendre en compte avant de procéder à un docking[9]. Habituellement, les données sur ces structures sont principalement obtenues par cristallographie aux rayons X et résonance magnétique nucléaire (RMN). La majorité de ces structures sont accessibles gratuitement via la "Protein Data Bank" (PDB), qui est une

base de données contenant une grande variété de structures moléculaires [10]. Quand la configuration tridimensionnelle d'une protéine n'a pas encore été déterminée expérimentalement, on peut recourir à des techniques de prédiction utilisant l'homologie de séquences [11].

III.2 Ligands :

Pour obtenir la structure tridimensionnelle d'un ligand, on peut recourir à deux méthodes différentes. La première, souvent liée à des aspects commerciaux, implique l'utilisation de bases de données de structures chimiques appelées chimiothèques ou espaces chimiques. Parmi ces ressources, on peut citer PubChem, une banque de données de molécules chimiques gratuite gérée par le National Center for Biotechnology Information (NCBI), une branche de la Bibliothèque nationale de médecine des États-Unis relevant du National Institutes of Health (NIH). PubChem répertorie plusieurs millions de composés et offre gratuitement une grande quantité de données de diverses natures, telles que des données chimiques, biochimiques, pharmacologiques, de production, de toxicologie, environnementales, etc

La seconde méthode consiste à utiliser des ligands qui sont déjà présents sous forme de complexes dans la PDB ou dans la Chimiothèque Nationale Française, ou encore à les extraire de la littérature scientifique. Ces ligands peuvent ensuite être dessinés, optimisés et sauvegardés dans divers formats (pdb, mol, mol2, etc.) à l'aide de logiciels de construction moléculaire tels que ChemDraw, Arguslab, Titan ou Sybyl, pour ne citer que quelques exemples [11].

IV.Types de docking moléculaire :

Il existe deux types de classification du docking moléculaire. Le docking peut avoir lieu entre : protéine-protéine, ligand-protéine et protéine-nucléotide. Le docking peut être classé également en docking rigide, flexible et semi-flexible [12].

IV.1 Docking rigide :

Pour les méthodes de docking rigide, la recherche de la pose optimale se concentre principalement sur le positionnement. Cela implique une exploration exhaustive des six degrés de liberté dans un espace discrétisé. Certains programmes, même s'ils ne sont pas strictement classés dans la catégorie des techniques de docking rigide, peuvent inclure plusieurs étapes d'optimisation successives, dont les premières peuvent être assimilées à du docking rigide [12].

IV.2 .Docking flexible :

Dans le docking flexible, à la fois le ligand et la protéine présentent de la flexibilité (la souplesse du récepteur se rapporte aux chaînes latérales des résidus du site actif). Les variations conformationnelles du récepteur peuvent être restreintes à certaines chaînes latérales ou bien englober des mouvements plus amples, tels que les différents agencements possibles entre les domaines d'une protéine.

Cette approche de docking représente une modélisation plus réaliste en tenant compte des modèles de liaison du ligand au récepteur, tels que l'ajustement induit et/ou la sélection conformationnelle. Elle est la plus couramment utilisée dans la plupart des logiciels de docking car elle permet une évaluation rapide de milliers de molécules de base. Toutefois, elle demeure approximative et l'exploration de toutes les variations possibles du ligand et du récepteur pose des défis significatifs en termes de temps de calcul nécessaire pour réaliser efficacement le docking flexible [13].

IV.3 .Docking semi-flexible :

Lorsqu'on explore l'espace conformationnel des ligands, le nombre de degrés de liberté dans la recherche peut être significatif, surtout pour des molécules très flexibles. Dans ce genre de situation, l'utilisation de méthodes de recherche exhaustives semble souvent inappropriée car elle nécessite des simplifications importantes au niveau de l'échantillonnage. Des algorithmes alternatifs, appelés algorithmes de fragmentation, sont utilisés pour construire progressivement le ligand à l'intérieur du site actif de la protéine. Cela limite l'espace des conformations du ligand à proximité d'un ensemble initial d'états simplifiés [14].

V . Fonctions de scores

Le processus de docking génère une série de complexes représentant les associations préférentielles entre le ligand et le récepteur. Ensuite, les méthodes de "scoring" sont utilisées pour évaluer l'énergie de liaison du complexe formé et attribuer un score aux poses obtenues pendant la phase de docking, dans le but de sélectionner celle ou celles qui sont les plus susceptibles de reproduire une association réelle. L'interaction non covalente et réversible entre un récepteur (R) et un ligand (L) pour former un complexe récepteur-ligand (RL) dans un milieu aqueux contenant des électrolytes peut être décrite par l'équation 1 [15].



À l'équilibre, cette réaction est déterminée par une constante d'équilibre K_{eq} (équation 2) et aussi par l'énergie libre de liaison ΔG (équation 3).

$$K_{eq} = [RL] / [R] \times [L] \dots (2)$$

$$\Delta G = - RT \ln(K_{eq}) \dots (3)$$

Où R est la constante des gaz parfaits et T est la température (en kelvin).

L'association entre protéines et ligands est gouvernée par plusieurs paramètres thermodynamiques [16] :

- Les interactions hydrophobes.
- Les interactions électrostatiques.
- Les liaisons hydrogène.
- Les interactions de Van Der Waals.
- Les interactions entre systèmes π .

VI . Algorithmes de recherche :

Divers algorithmes sont disponibles pour tenir compte de la flexibilité du ligand, notamment des algorithmes systématiques et d'autres aléatoires ou stochastiques [17].

VI.1 .Algorithme systématique :

Le concept principal implique de diviser le ligand en fragments rigides et flexibles. Des points de rotation sont définis entre lesquels une ou plusieurs ancres sont placées. Initialement, un ou plusieurs fragments rigides sont positionnés dans le site actif, interagissant ainsi avec la cible. Ensuite, le ligand est reconstruit progressivement en intégrant les fragments flexibles tout en utilisant les angles de torsion. Cette approche a été intégrée dans plusieurs programmes, dont Dock, FlexX et Surflex[18].

VI.2 Algorithme stochastique :

L'approche stochastique implique des changements aléatoires dans la structure tridimensionnelle d'un ligand, l'algorithme génétique étant une méthode clé utilisée dans des programmes comme AutoDock et GOLD [19].

La méthode de Monté Carlo consiste à placer un ligand de manière aléatoire, à évaluer son interaction avec une fonction objectif, puis à générer une nouvelle conformation basée sur des changements aléatoires dans les liens de rotation et la position spatiale du ligand [20].

Les algorithmes génétiquement modifiés adaptent les principes de compétition biologique et dynamique, générant de multiples conformations basées sur des variables telles que les angles, les donneurs d'hydrogène, les accepteurs ou les chromosomes. Ces conformations sont évaluées et les meilleures sont conservées, permettant ainsi de nouvelles conformations [21].

VII . Les interactions protéine-ligand :

Au niveau du site actif, l'interaction se produit par la liaison complémentaire du ligand avec la structure protéique. Cette liaison est réalisée grâce à divers types de liaisons faibles [22].

VII.1 . Les différentes interactions :

- Les interactions électrostatiques : Certains acides aminés peuvent porter une charge positive ou négative, engendrant ainsi des interactions électrostatiques. Ces interactions électrostatiques opèrent à des distances relativement longues, (environ 10 Å) entre des groupes d'atomes porteurs de charges électriques (voir figure II.2).[22].

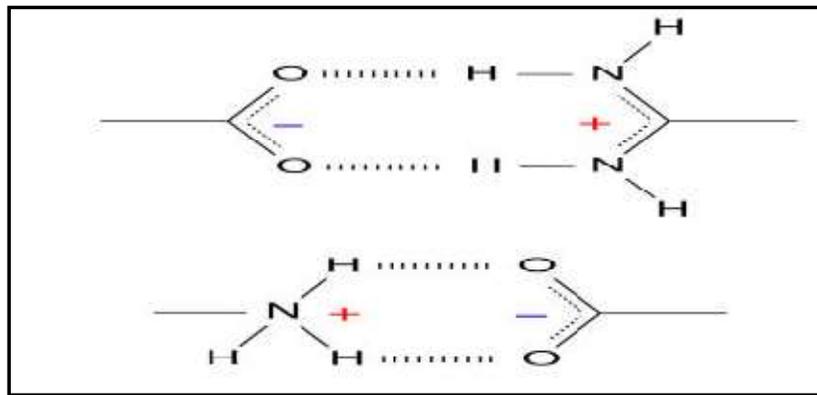


Figure II.2: Interactions électrostatiques

- La liaison hydrogène : se forme par une interaction électrostatique entre un atome d'hydrogène (H) covalentement lié à un atome électronégatif (O, N, S) (le donneur) et un autre atome électronégatif possédant une paire d'électrons non partagée (l'accepteur) [23].

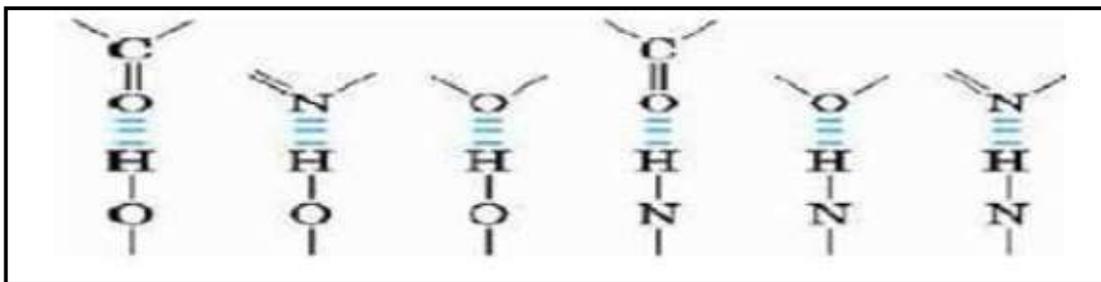


Figure II.3: liaison hydrogène

- Les interactions de Van Der Waals : Ce sont des interactions qui se produisent entre des atomes, des molécules ou entre une molécule et un cristal. Les interactions de Van der Waals agissent à très courte distance et n'affectent que les atomes en surface. Elles sont abondantes

et jouent un rôle essentiel dans la recherche de la correspondance stérique entre le ligand et la protéine réceptrice [24].

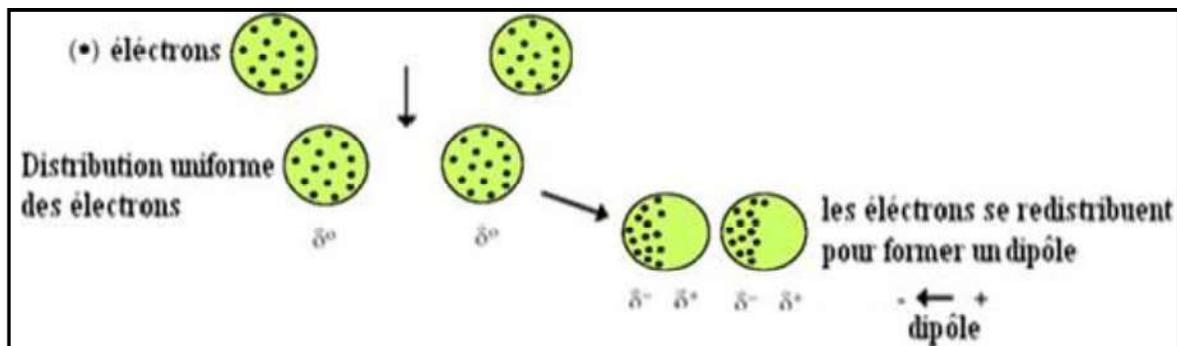


Figure II.4 :Interaction de Van Der Waals.

- Interactions hydrophobes : Les acides aminés avec des radicaux hydrophobes et apolaires ont la capacité d'entraver la formation de liaisons hydrogène entre les molécules d'eau. Ils créent des zones hydrophobes dans la structure des protéines où les molécules d'eau ne peuvent établir aucune liaison avec les radicaux d'acides aminés [25].

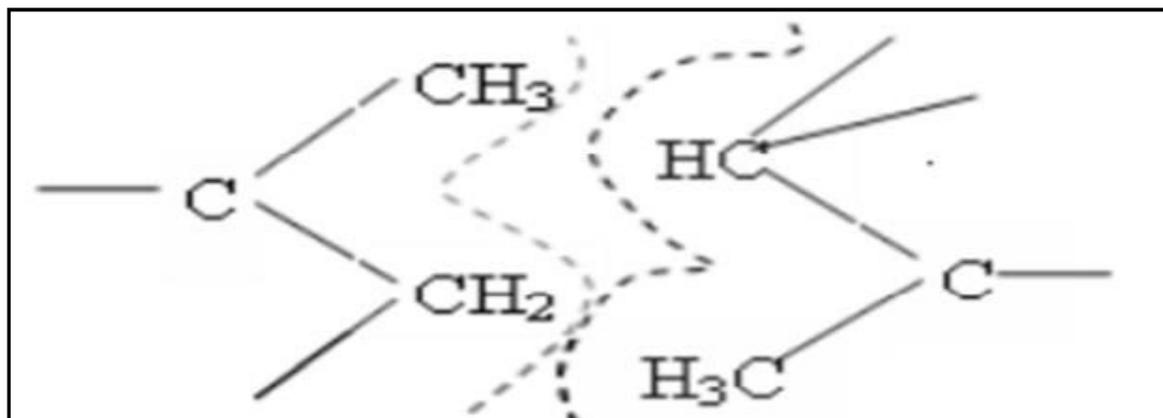


Figure II.5: Interaction hydrophobe.

VIII .Les paramètres de « DRUG-LIKINES » :

VIII.1 .Règle de LIPINSKI :

Règle de LIPINSKI est la plus utilisée pour l'identification des composés « DRUG-LIKE ». D'après cette règle, les composés ne validant pas au moins deux des critères suivants ont de très fortes chances d'avoir des problèmes d'absorption ou de perméabilité [26].

- Le poids moléculaire du composé ne doit pas être supérieur à 500 daltons .
- Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 5.
- Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 10.

▪ Log $P \leq 5$

IX ADME :

IX.1 Définition de la pharmacocinétique :

La pharmacocinétique caractérise l'influence de l'organisme sur le médicament et décrit le parcours du médicament après son administration au patient. Les quatre grandes étapes de la pharmacocinétique, qui régissent le parcours du médicament dans l'organisme, sont également connues sous le nom de "système ADME" [27].

- ✓ L'Absorption du médicament par l'organisme
- ✓ La Distribution du médicament dans l'organisme
- ✓ Le Métabolisme du médicament par l'organisme
- ✓ L'Élimination du médicament de l'organisme

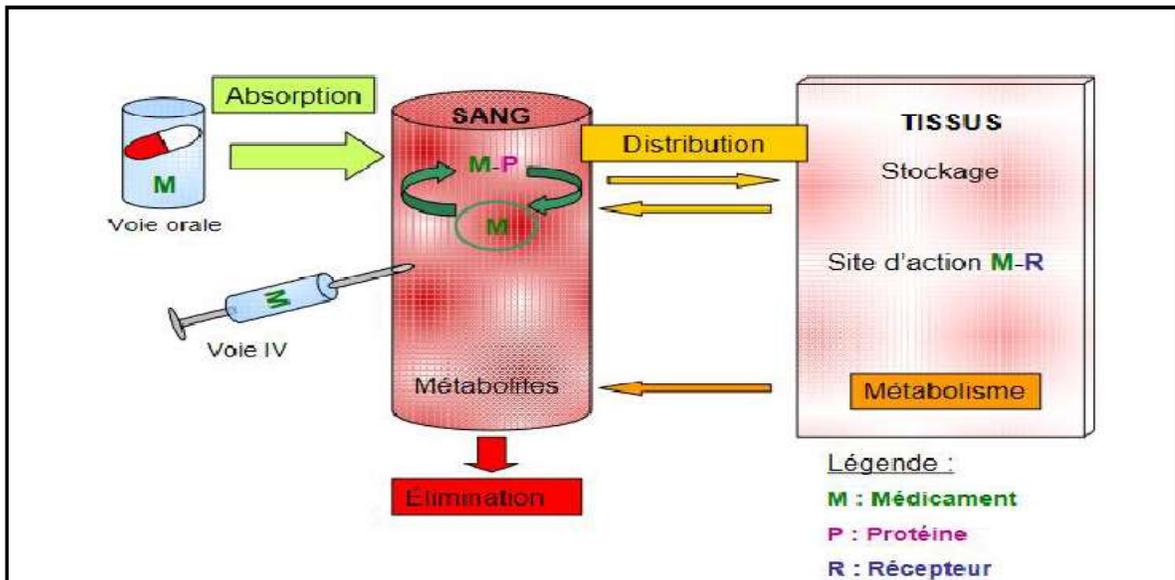


Figure II.6: Représentation schématique du devenir d'un médicament dans l'organisme.

IX.2 Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination :

IX.2.1 Absorption

C'est le transfert d'un médicament depuis son site d'administration vers la circulation sanguine générale. Le processus d'absorption est étroitement lié au mode d'administration choisi afin que la molécule atteigne sa cible à travers la circulation sanguine. Il est facile de voir que l'absorption peut être rapide et totale lors d'une administration intraveineuse, ou plus complexe voire incomplète (concernant la biodisponibilité) notamment lors d'une administration orale où le médicament doit franchir successivement la lumière intestinale, le système porte hépatique, puis le foie avant d'atteindre la circulation sanguine générale [28].

IX.2.2 .Distribution

Ce paramètre évalue la capacité d'une molécule à se propager, par exemple par le biais de la circulation sanguine, à travers l'organisme. En effet, une molécule doit être en mesure de passer d'un compartiment à un autre pour atteindre en fin de compte le site d'action désiré. Une forte liaison aux protéines plasmatiques a un effet défavorable sur la distribution d'une molécule [29].

IX.2.3 Métabolisme

Le volet métabolisme cherche à évaluer deux phases : (I) la stabilité de la molécule dans l'organisme, qui influe sur sa durée d'action, et (II) les métabolites de la molécule initiale, c'est-à-dire les composés résultant de sa dégradation ou des modifications enzymatiques qui se produisent dans l'organisme. Chez l'homme, les principaux enzymes qui modifient le xénobiotiques sont les cytochromes P450 du foie. Ces enzymes rendent les xénobiotiques plus hydrophiles en introduisant des atomes d'oxygène. Les métabolites peuvent être inactifs, plus actifs que le composé original et potentiellement toxiques, ce qui souligne l'importance de les caractériser et de les étudier [30].

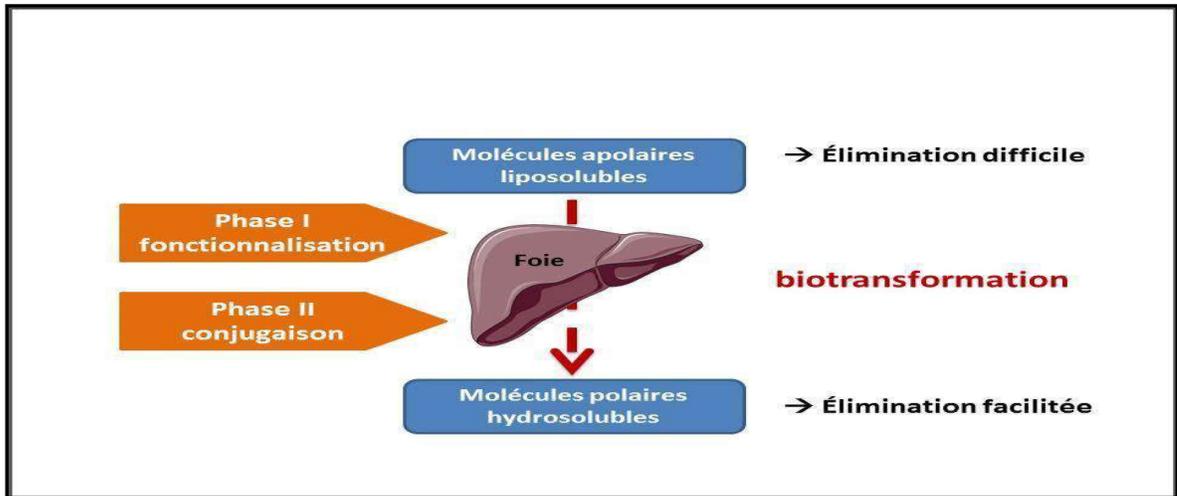


Figure II.7: Les deux phases de métabilisme.

IX.2.4 Elimination

L'élimination est définie comme le volume de plasma contenant la quantité de médicament éliminée par unité de temps. Bien que la clairance d'un médicament puisse techniquement résulter de n'importe quelle voie d'élimination, les voies hépatique et rénale sont généralement les deux principales à considérer lors de l'étude des médicaments [31].

Références bibliographiques

- [1] Van Gunsteren, W. F., & Berendsen, H. J. (1990). Computer simulation of molecular dynamics: methodology, applications, and perspectives in chemistry. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 29(9), 992-1023.
- [2] Liotta, D. (Ed.). (1988). *Advances in molecular modeling* (Vol. 1). JAI Press (NY).
- [3] Belbahi, F. Z. (2023). Etude par modélisation moléculaire des dérivés métronidazole.
- [4] Reuter, N., Dejaegere, A., Maigret, B., & Karplus, M. (2000). Frontier bonds in QM/MM methods: A comparison of different approaches. *The Journal of Physical Chemistry A*, 104(8), 1720-1735.
- [5] Koch, W., & Holthausen, M. C. (2000). *A chemist's guide to density functional theory*. Wiley-VCH, Verlag GmbH.
- [6] Schulz-Gasch, T., & Stahl, M. (2004). Scoring functions for protein–ligand interactions: a critical perspective. *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(3), 231-239.
- [7] Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature reviews Drug discovery*, 3(11), 935-949.
- [8] Beautrait, A. (2008). Développement et validation de la plateforme de criblage virtuel (Doctoral dissertation, Thèse de Doctorat en Chimie Informatique et Théorique. France: Université Henri Poincaré–Nancy I).
- [9] Spyraakis, F., Cozzini, P., & Kellogg, G. E. (2003). Docking and scoring in drug discovery. *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 601-684.
- [10] En ligne . <http://www.rcsb.org/stats/summary>. Consulter le : [04-05-2024].
- [11] Imene, T. L. I. L. I. (2019). Simulation par docking moléculaire des interactions enzyme-inhibiteur: cas de la Lanosterole 14 alpha-déméthylase.
- [12] Hoffer, L. (2013). Développement et validation du logiciel S4MPLE: application au docking moléculaire et à l'optimisation de fragments assistée par ordinateur dans le cadre du fragment-based drug design (Doctoral dissertation, Université de Strasbourg).
- [13] Chevrollier, N. (2019). Développement et application d'une approche de docking par fragments pour modéliser les interactions entre protéines et ARN simple-brin (Doctoral dissertation, Université Paris-Saclay).
- [14] Dar, A. M., & Mir, S. (2017). Molecular docking: approaches, types, applications and basic challenges. *J Anal Bioanal Tech*, 8(2), 1-3.

- [15] Mokrani, E. H., & Bensegueni, A. (2012). Contribution à l'amélioration de l'activité biologique des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 dans le diabète de type 2 par simulation informatique (Doctoral dissertation, Université Frères Mentouri-Constantine 1).
- [16] Beautrait, A. (2008). Développement et validation de la plateforme de criblage virtuel (Doctoral dissertation, Thèse de Doctorat en Chimie Informatique et Théorique. France: Université Henri Poincaré–Nancy I).
- [17] Brooijmans, N., & Kuntz, I. D. (2003). Molecular recognition and docking algorithms. *Annual review of biophysics and biomolecular structure*, 32(1), 335-373.
- [18] Krid, A., & Bencharif, M. (2008). Modélisation de nouvelles molécules biologiques actives liées au stress oxydant.
- [19] Guillemain, H. (2012). Evaluation et application de méthodes de criblage in silico (Doctoral dissertation, Paris, CNAM).
- [20] Zauhar, R. J., Moyna, G., Tian, L., Li, Z., & Welsh, W. J. (2003). Shape signatures: a new approach to computer-aided ligand-and receptor-based drug design. *Journal of medicinal chemistry*, 46(26), 5674-5690.
- [21] Tifourak, D. (2019). Etude par Docking Moléculaire de l'inhibition des CYP3A4 par le jus de pamplemousse..
- [22] Salpin, F. (2008). Laine et colorants: fixation, quantification et vieillissement: étude par spectrométrie Raman (Doctoral dissertation, Paris 6).
- [23] Betzi, S. (2008). Inhibition des interactions protéine/protéine: application à la conception d'antiviraux (Doctoral dissertation, Aix-Marseille 1).
- [24] Teniou, S., & Bensegueni, A. (2012). Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de la topoisomérase I de cellules cancéreuses (Doctoral dissertation, Université Frères Mentouri-Constantine 1).
- [25] Salahi, D. (2016). Modélisation de la structure d'une protéine impliquée dans le cancer et de ses interactions avec quelques ligands (Doctoral dissertation, UMMTO).
- [26] Goffard, A., & Dubuisson, J. (2003). Glycosylation of hepatitis C virus envelope proteins. *Biochimie*, 85(3-4), 295-301.
- [27] Doogue, M. P., & Polasek, T. M. (2013). The ABCD of clinical pharmacokinetics. *Therapeutic advances in drug safety*, 4(1), 5-7.
- [28] Naudot, M. (2013). Caractérisation par imagerie en temps réel de cultures cellulaires hépatiques en biopuces microfluidiques (Doctoral dissertation, Université de Technologie de Compiègne).

[29]Karoui, M. C. (2023). Etude des interactions dans l'inhibition de la protéase NS3/4A du virus de l'hépatite C par Docking moléculaire.

[30] Valerio Jr, L. G. (2009). In silico toxicology for the pharmaceutical sciences. Toxicology and applied pharmacology, 241(3), 356-370.

[31]Reduan, M. F. H., Mastika, M. R. A., Hamid, F. A., Noralidin, N., AbdManaf, N. A., &Shaari, R. (2021). Sub-acute oral toxicity study of ethanol extract of Oroxyllumindicumleafin C57bl/6 mice. Biomedical and Pharmacology Journal, 14(3), 1579-1586.

Chapitre III :

Résultatset Discussion

I. Introduction :

De nos jours, les chimistes médicaux trouvent de plus en plus de facilité dans le développement de nouveaux médicaments[1]. Il utilise une modélisation moléculaire qui combine différentes techniques de calcul théorique utilisées dans différents domaines comme la chimie, la biologie, la pharmacie et la médecine. Il permet de visualiser graphiquement la géométrie et la configuration atomique d'une molécule, ainsi que d'évaluer ses propriétés physiques et chimiques[2].

De plus, la recherche de nouveaux médicaments capables d'activer ou d'inhiber l'activité biologique des protéines nécessite une prédiction précise de leurs affinités respectives. À cette fin, diverses techniques de modélisation moléculaire ont été développées, comprenant notamment le docking moléculaire et l'évaluation des propriétés ADME.

Le docking moléculaire *in silico* cherche à anticiper la formation de complexes moléculaires à partir de molécules individuelles. Cette approche est à la fois plus pratique, économique et rapide que l'utilisation de méthodes expérimentales *in vitro*. Ainsi, elle offre la possibilité d'influer sur le mécanisme auquel la protéine étudiée participe[3].

Ce travail consiste à étudier les interactions entre une série de 19 molécules avec deux récepteurs aux estrogènes de type α RE α (3ERT) et 5AK2 par le docking moléculaire en utilisant le logiciel MOE. Ensuite, les meilleures ligands obtenues par cette méthode (docking moléculaire) sont soumis à l'étude des propriétés ADME.

Au niveau de ce chapitre, nous présentons la discussion des résultats obtenus au cours de cette étude, sachant que la discussion des résultats de docking moléculaire est basée sur deux paramètres : l'énergie (Score) et les distances des interactions existantes entre certains groupements de la chaîne latérale de l'enzyme (résidus de site actif) et les ligands étudiés.

Dans la Figure III.1, nous avons représenté un organigramme résumant toutes les étapes de calcul effectuées au cours de cette étude.

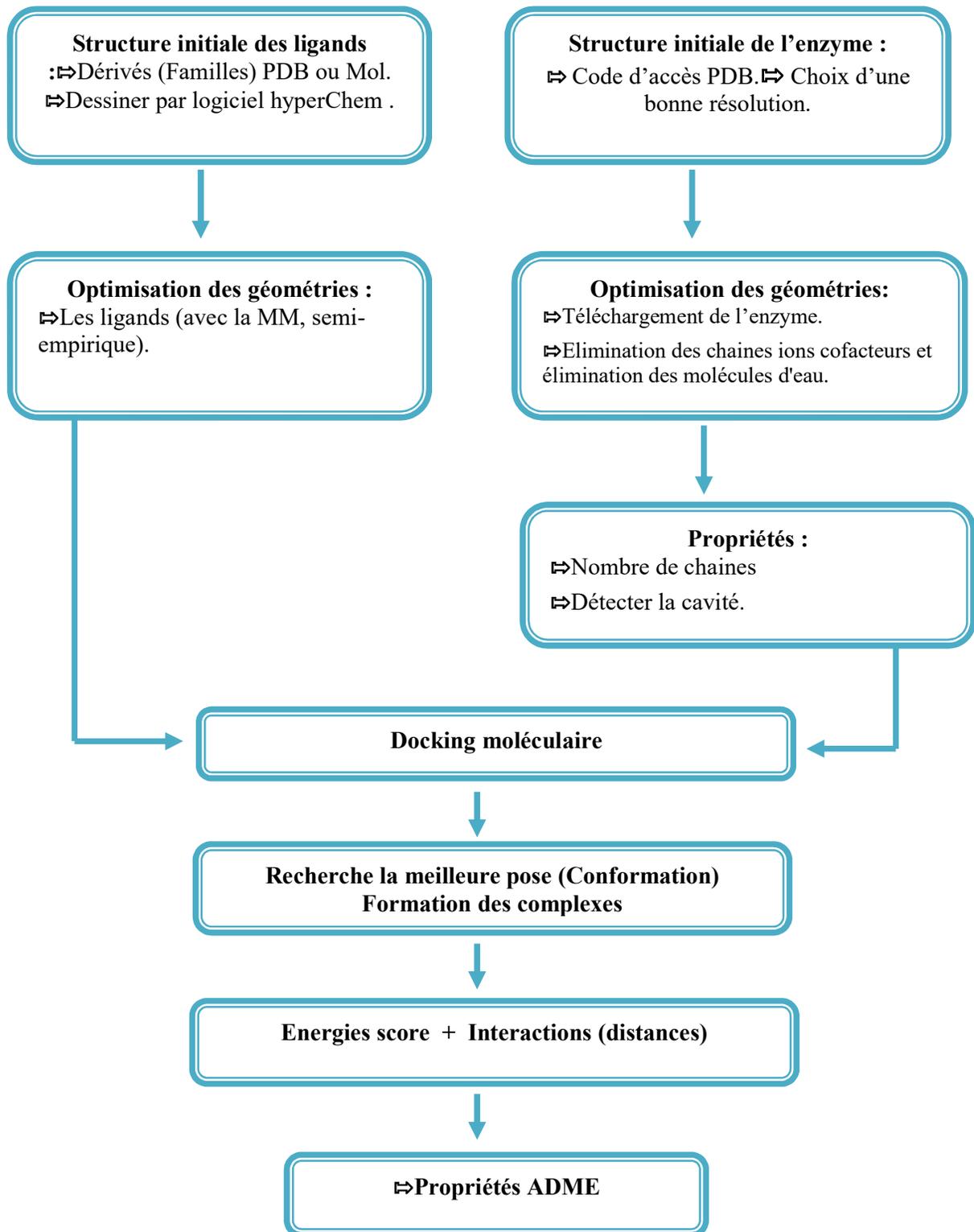


Figure III.1: Protocole de calcul

II . Méthodes de calcul :

II.1.Préparation et optimisation des enzymes et des ligands :

II.1.1. Préparation et optimisation du modèle :

Les deux enzymes ont été obtenues depuis la base de données Book HavenProtein Data Bank (www.rcsb.org/pdb) [4]. Le Protein Data Bank (PDB) est une bibliothèque mondiale qui regroupe des informations sur la structure tridimensionnelle (structure 3D) des macromolécules biologiques, principalement des protéines et des acides nucléiques.

Ces structures sont principalement déterminées par des techniques telles que la cristallographie aux rayons X ou la spectroscopie RMN [5] .

Le récepteur aux estrogènes RE α (PDB ID: 3ERT)[6]: est co-cristallisé avec l' inhibiteur 4-**Hydroxytamoxifen OHT** de formule brute C₂₆H₂₉NO₂ (Figure III.2.(a)).

Le récepteur aux estrogènes RE α (PDB:5AK2)[7] : est co-cristallisé avec l' inhibiteur (((E)-3-[4-[[3-(4-fluoranyl-2-methyl-phenyl)-7-oxidanyl-2-oxidanylidene-chromen-4-yl]methyl]phenyl]prop-2-enoic acid)) **85Z** de formule brute C₂₆ H₁₉ F O₅ .(Figure III.2.(b)).

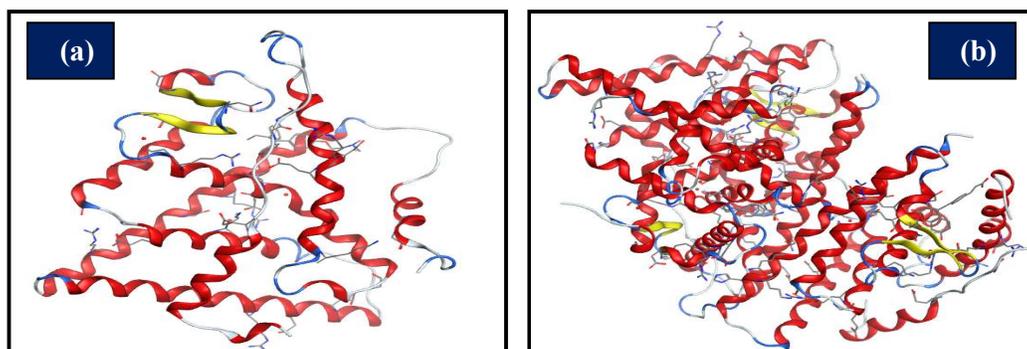


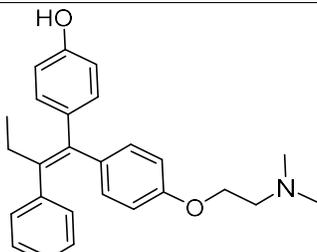
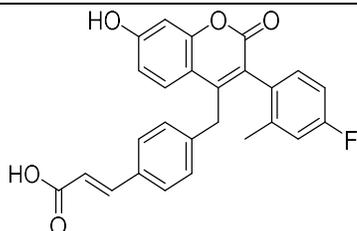
Figure III.2 : Modèle simplifié de (a) :3ERT,(b) : 5AK2

Après le téléchargement, tous les ions ,les cofacteurs, et les molécules d'eau ont été éliminés puis nous avons optimisé le récepteur à l'aide du logiciel MOE.

Enfin, nous avons minimisé son énergie pour obtenir la meilleure conformation possible [8].

Les structures tridimensionnelles des deux enzymes ont été soumises à la diffraction des rayons X pour obtenir leurs structures tridimensionnelles dans le tableau III.1.

Tableau III.1 : Données cristallographiques des enzymes : 3ERT et de 5AK2.

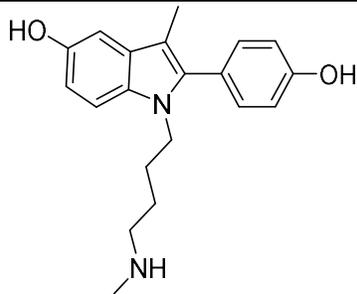
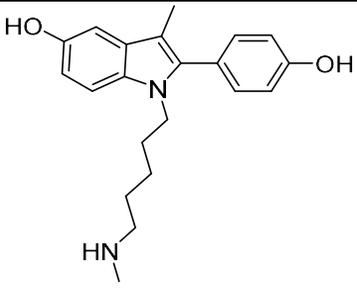
Enzyme	Inhibiteur deco-cristallisation	Classification	Polymère	Chaîne
REα (PDB ID: 3ERT)		Récepteur Nucléaire	1	A
REα (PDB ID : 5AK2)		Protéines de signalization	1	A , B

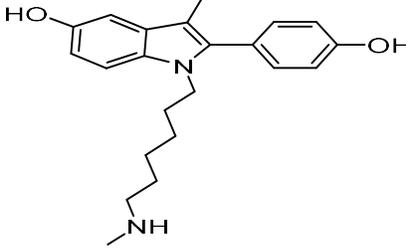
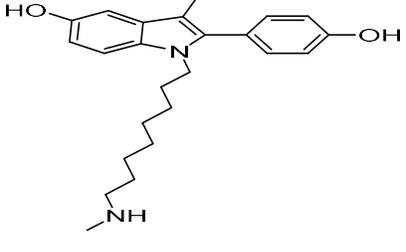
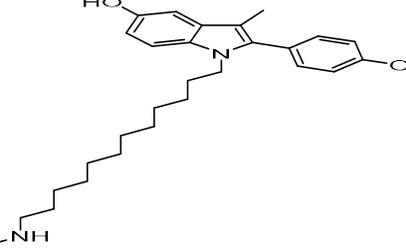
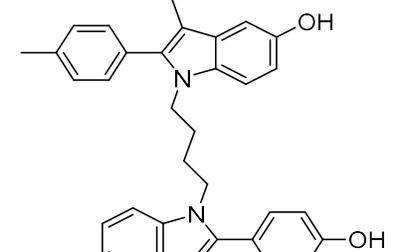
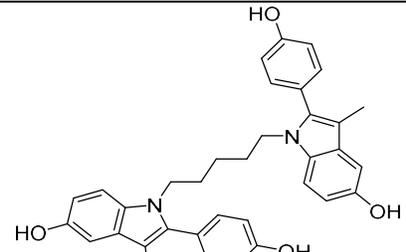
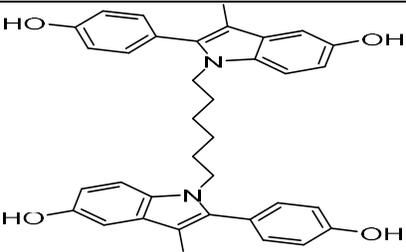
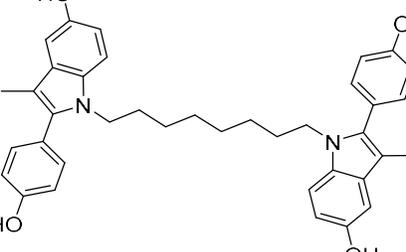
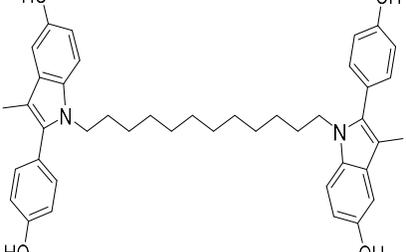
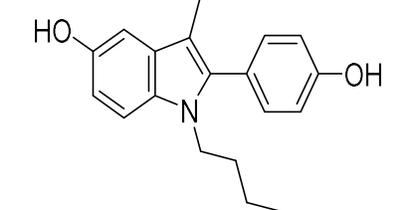
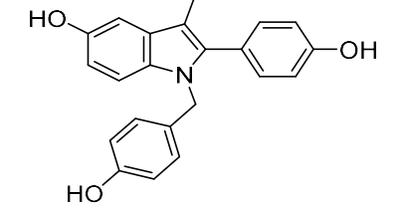
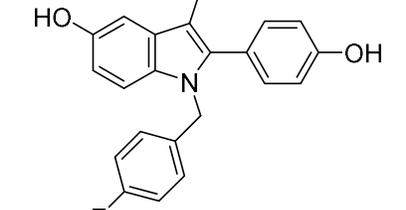
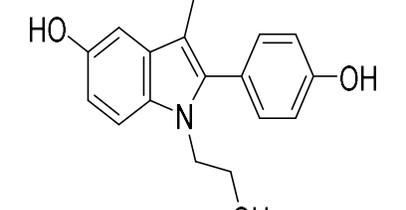
II.1.2 .Préparation des inhibiteurs :

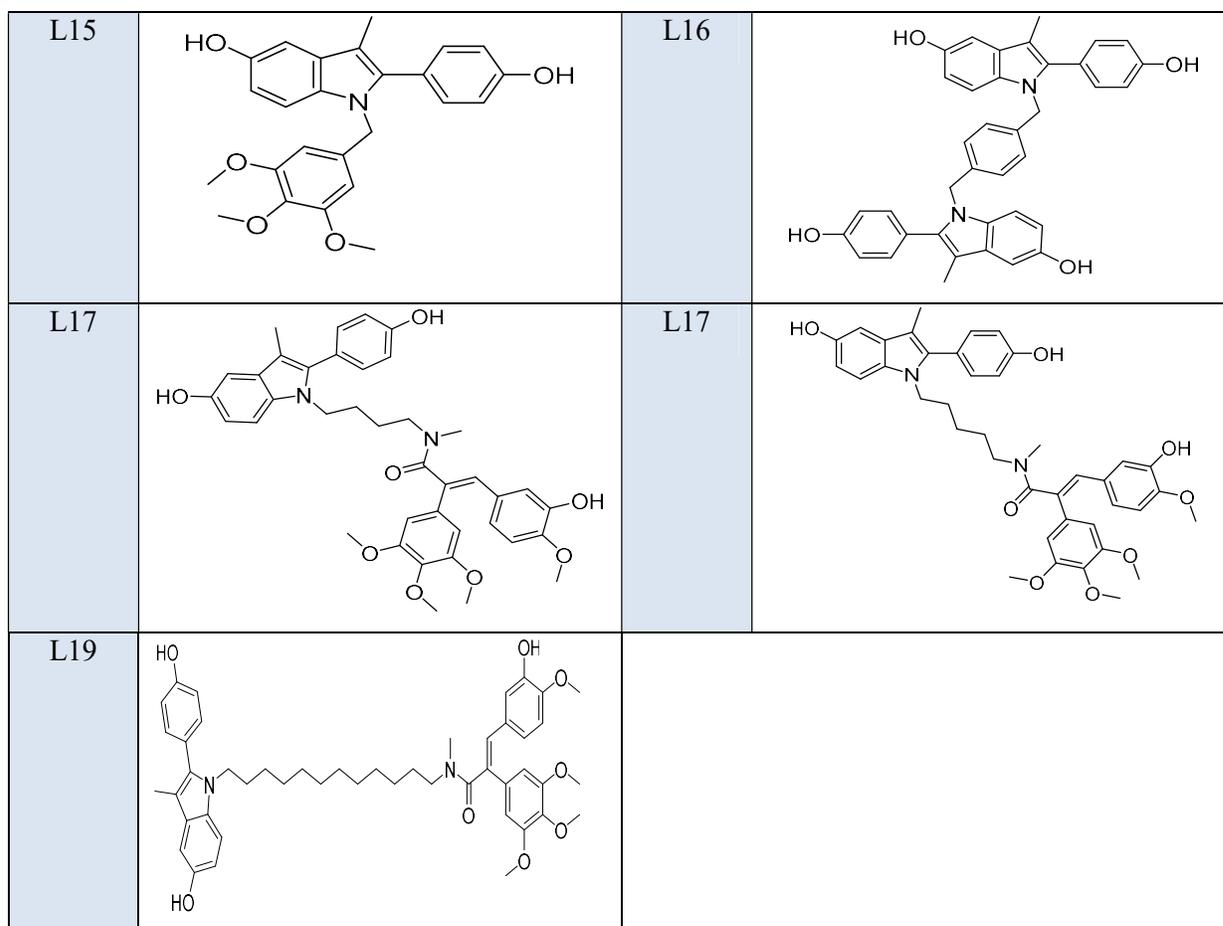
Dans cette recherche, nous avons choisi une série de 19 ligands (**Tableau III.2**). Le ligand généralement une molécule organique est créée en utilisant des logiciels dotés d'interfaces graphiques ou des logiciels spécialisés.

Tous les structures utilisés ont été dessinées et optimisées à l'aide du logiciel HyperChem 7.0 [9] par la méthode de la mécanique moléculaire en utilisant le champ de force MM+ [9], suivi par une optimisation de la méthode semi-empirique AM1[10]. Enfin, les molécules obtenues sont sauvegardées au format Mol2[11] , dans le but d'utiliser comme entrée de logiciel MOE [12]

Tableau III.2 : Structures chimiques des analogues à base de 2-phénylindole.

Ligands	Structure	Ligands	Structure
L1		L2	

L3		L4	
L5		L6	
L7		L8	
L9		L10	
L11		L12	
L13		L14	



II.2 .Docking moléculaire :

Le docking moléculaire est le nom des simulations moléculaires dans lesquelles différentes approches sont combinées pour étudier les modes d'interaction pharmacologiques entre deux molécules, un récepteur macromoléculaire (une protéine cible) et une petite molécule ligand [13]. L'objectif principal du docking moléculaire est de prédire la conformation optimale du ligand, c'est-à-dire sa position et son orientation relative les plus favorables au sein de son récepteur [14]. Dans ce cadre, s'inscrit la présente étude, qui visait à réaliser le docking moléculaire d'une nouvelle série de SREMs à l'aide du programme MOE.

Le programme MOE a été choisi pour notre étude pour deux raisons distinctes:

1^{ère}: il est facile à manipuler.

2^{ème}: Les résultats générés par ce logiciel sont essentiels et extrêmement significatifs dans de nombreuses études de recherche.

II.2.1. Etapes du docking moléculaire

II.2.1.1 .Principes :

Obtenir la structure tridimensionnelle de la cible et des inhibiteurs est essentiel pour calculer l'énergie et examiner comment une série des molécules interagit avec l'enzyme.

II.2.1.2 .Structure de la macromolécule (enzyme) :

Nous avons besoin de la structure tridimensionnelle de la cible (enzyme): PDB, que l'on peut obtenir à l'aide de trois méthodes différentes:

- Diffraction des rayons X
- RMN
- Modélisation par homologie

Dans notre étude, nous avons opté pour la première méthode en raison de sa grande précision et du faible niveau d'ambiguïté dans le remplissage des cages de diffraction.

II.3 Propriétés ADME:

Pour former une bonne interaction avec la cible, une bonne molécule médicamenteuse doit également avoir de bonnes propriétés pharmacocinétiques et un minimum d'effets toxiques et secondaires [15].

Dans le but d'examiner la biodisponibilité d'un médicament, qui dépend principalement de sa solubilité et de sa capacité à franchir la membrane intestinale, il est important de considérer les propriétés physicochimiques du composé, telles que la solubilité dans l'eau, le coefficient de partage octanol/eau (LogP), le nombre de liaisons rotatives, la surface non polaire, etc. Les composés qui ne respectent pas la règle des cinq de Lipinski et les règles de Verber présentent généralement des propriétés pharmacocinétiques médiocres [16]. Dans cette étude, ces deux règles sont appliqués pour les composés les plus performants obtenus par l'étude de docking moléculaire en utilisant site web [17] : (<http://www.swiss similarity.ch>)[18], Il est également possible de l'étudier à l'aide de la méthode BOILED-Egg (Brain Or IntestinaLEstimateDpermeationmethod) pour prédire l'absorption gastro-intestinale et la pénétration cérébrale des petites molécules [19], ainsi que du radar de biodisponibilité qui évalue six propriétés essentielles pour la biodisponibilité orale [20].

III. Résultats et discussion

III.1 Simulation de Docking moléculaire

MOE repose sur une forme de docking semi-flexible, principalement utilisée pour le couplage protéine-ligand. Dans ce cas, le ligand est considéré comme flexible tandis que la chaîne principale de l'enzyme demeure rigide, bien que ses chaînes latérales conservent leur flexibilité .

III.1.1. Interaction RE α -Ligands (enzyme 1: 3ERT)

L'enzyme de RE α est constituée de plusieurs sites actifs. Afin de rechercher les meilleurs sites de liaison dans la protéine, nous avons utilisé le logiciel MOE, qu'il est défini la cavité enzymatique par l'outil «Site Finder».

Nous avons choisi la cavité 1 pour notre étude parce qu'elle a le plus grand volume et le ligand qui est co-cristallisé. Les résidus de la cavité détectée par le logiciel MOE ont été résumés dans (Tableau III.3). Figure III.3 présente le modèle simplifié et la cavité sélectionnée de 3ERT.

Tableau III.3 : Les résidus de la première cavité détectée par le logiciel MOE du RE α (ID :3ERT) .

Cavité	Taille	Hyd	Résidus
1	226	82	1:(GLU323 PRO324 PRO325 ILE326 LEU327 MET343 LEU346 THR347 LEU349 ALA350 ASP351 GLU353 LEU354 HIS356 MET357 TRP360 GLU380 TRP383 LEU384 ILE386 LEU387 MET388 GLY390 LEU391 TRP393 ARG394 PHE404 ALA405 PRO406 GLU419 GLY420 MET421 ILE424 LEU428 PHE445 LYS449 GLY521 MET522 HIS524)

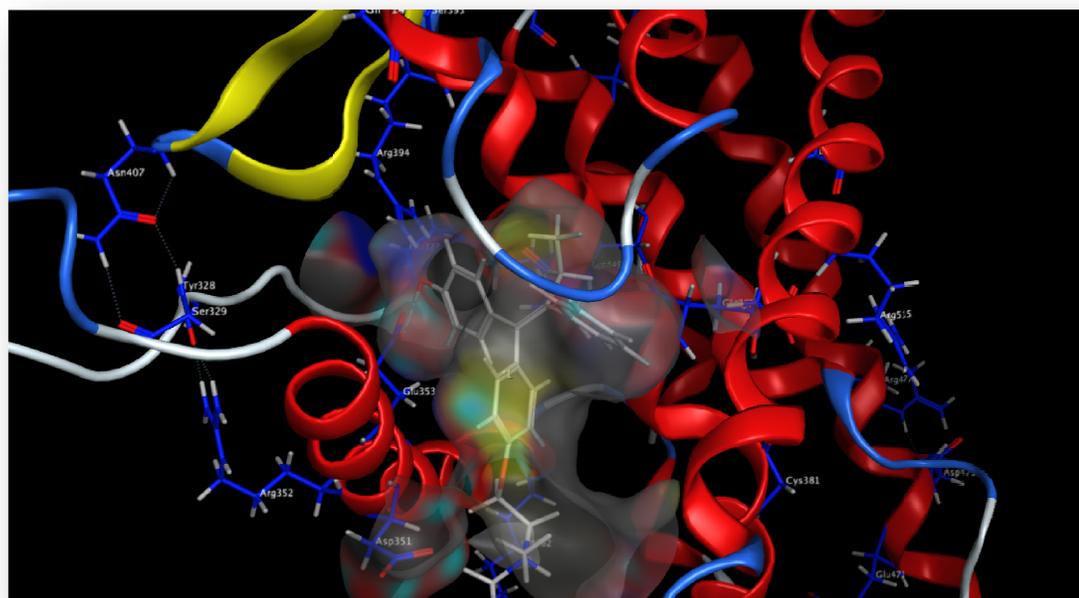


Figure III.3 : Modèle simplifié et cavité sélectionnée de 3ERT.

Ledocking moléculaire permet de positionner les molécules ou les ligands choisis de dérivés de 2-phénylindole au sein du site actif de la protéine (ID: 3ERT). Le complexe ligand-

récepteur formé adoptera la conformation la plus stable au niveau énergétique le plus faible. Les énergies de score et les distances des interactions pour les différents complexes sont regroupés dans le tableau III.4.

Les énergies de score et les distances des interactions pour les différents complexes sont reportées dans le tableau III.4.

Tableau III.4 : Scores et interactions entre les dérivés de 2-phenylindolesélectionnés et les résidus du site actif de la protéine (ID : 3ERT)

Ligand	MCF-7 IC50 (µM)	RMSD	Score (Kcal/mo l)	Liaisons entre les atomes de ligands et les résidus du site actif					
				Atome De ligand	Atome de récepteur	Résidus impliqués	Type interaction	Distance (Å)	Energies (Kcal/mo l)
L1	40.7	1.3389	-8.4369	N 24	OD1	ASP 351	Ionic	3.78	-1.0
				5-ring	CB	LEU 346	pi-H	4.78	-0.6
				6-ring	CB	LEU 387	pi-H	4.55	-0.6
L2	48.97	1.9313	-8.4354	5-ring	CB	LEU 346	pi-H	4.79	-0.6
				6-ring	CB	LEU 387	pi-H	4.54	-0.6
L3	41.68	1.1721	-9.1540	O18	O	LEU 387	H-donor	3.18	-0.7
				N 26	OD1	ASP 351	H-donor	2.88	-17.6
				N 26	OD1	ASP 351	Ionic	2.88	-5.3
L4	38.90	1.2734	-8.6655	6-ring	CB	LEU 387	pi-H	4.52	-0.6
L5	33.0	1.7645	-9.8147	O 18	O	LEU 387	H-donor	3.11	-0.9
L6	2.75	1.9366	-7.7169	6-ring	CE	MET 343	pi-H	4.36	-0.6
L7	4.16	1.5229	-9.4438	O 19	SG	CYS 530	H-donor	3.18	-1.4
				O 40	O	GLY 420	H-donor	3.05	-0.8
				O43	OE2	GLU 353	H-donor	3.06	-3.6
				5-ring	CB	LEU 346	pi-H	4.67	-0.7
				6-ring	6-ring	TRP 383	pi-pi	3.91	-0.0
L8	8.16	1.9458	-10.1052	O 44	OE2	GLU 353	H-donor	3.06	-3.6
				5-ring	CB	LEU 346	pi-H	4.68	-0.7
L9	6.6	1.6012	-10.0165	O 46	OE2	GLU 353	H-donor	3.00	-3.9
				6-ring	6-ring	TRP 383	pi-pi	3.99	-0.0
L10	5.24	1.9958	-10.1805	O 19	O	LEU 387	H-donor	2.98	-1.2
				O 47	OD2	ASP 351	H-donor	2.99	-2.5
L11	34.0	0.3790	-8.0919	O 18	O	LEU 387	H-donor	3.17	-0.7
L12	38.9	1.8391	-7.9992	6-ring	CB	LEU 387	pi-H	4.40	-0.6
L13	41.0	1.8732	-7.8641	6-ring	CB	LEU 387	pi-H	4.46	-0.6
L14	17.7	1.2966	-7.6438	5-ring	CB	LEU 346	pi-H	4.77	-0.6
				6-ring	CB	LEU 387	pi-H	4.55	-0.6
L15	332	1.6729	-8.1700	5-ring	CB	LEU 346	pi-H	4.78	-0.6
				6-ring	CB	LEU 387	pi-H	4.51	-0.6
L16	3.5	1.8091	-10.5830	O 8	SG	CYS 530	H-donor	3.64	-1.5
				O 34	OE2	GLU 353	H-donor	3.20	-2.5
				6-ring	CB	LEU 387	pi-H	4.53	-0.6
				6-ring	CB	TRP 383	pi-pi	3.63	-0.0
L17	1.99	1.9898	-8.0813	O 35	SD	MET 343	H-donor	3.43	-2.5

L18	2.93	1.8970	-10.9141	O 16	O	LEU 387	H-donor	3.20	-0.6
L19	1.86	1.8469	-8.3204	/	/	/	/	/	/
Lref		1.4410	-8.5887	O 29	OE2	GLU 353	H-donor	2.67	-5.3

D'après les résultats de l'analyse (**Tableau III.4**), on observe que les scores de la majorité des composés sont compris entre -10.9141 et -7.6438 Kcal/mol.

Nous avons choisi neuf molécules **L₃, L₅, L₄, L₇, L₈, L₉, L₁₀, L₁₆ et L₁₈** qui affichent les énergies de score les plus basses par rapport au ligand de référence. On peut classer ces ligands selon l'ordre suivant : **L₁₈ < L₁₀ < L₈ < L₉ < L₅ < L₁₆ < L₇ < L₃ < L₄ < L_{ref}**.

L'évaluation des résultats obtenus dans cette étude repose sur les critiques suivantes

- Energie score : plus l'énergie score du complexe est faible, plus le complexe est stable.
- Liaisons hydrogènes : plus il existe d'interactions fortes hydrogènes, plus il y a une forte affinité entre le ligand et l'enzyme[21].

D'après Imberty et al. [21] les interactions comprises entre 2,5 Å et 3,1 Å sont considérées comme fortes, et celles comprises entre 3,1 Å et 3.55 Å sont supposées moyennes. Les interactions supérieures à 3.55 Å sont faibles.

- Le nombre des interactions : plus le nombre des interactions est important, plus la stabilité du complexe est augmentée.

- Valeur RMSD : la qualité de l'ajustement a également été évaluée à l'aide de la valeur RMSD <2 [22].

✓ Le complexe formé (3ERT-L₁₈) a une énergie de score faible : -10.9141 kcal/mol. Le ligand **L₁₈** forme une seule interaction avec le site actif de 3ERT de type H-donneur moyenne entre l'atome O16 du ligand et le résidu LEU 387 avec une distance de 3.20 Å. D'autre part, la valeur RMSD (RMSD = 1.8970) obtenue pour **L₁₈** est inférieure la valeur acceptable (pose proche). De plus, ce ligand a une valeur faible de IC₅₀ = 2.93 µM (**Voire Tableau III.4+ Figure III.4**).

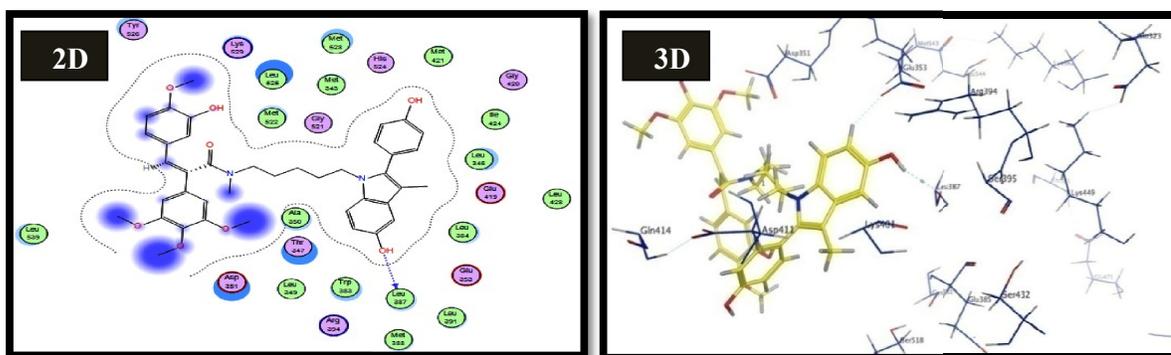


Figure III.4 : Schéma en 2D et 3D des interactions entre le ligand 18 et les résidus de site actif de la protéine (ID : 3ERT).

✓ On observe aussi que le complexe formé par **L₁₆** a une faible énergie de score (-10.5830Kcal/mol) et maintient 4 interactions. La première de type H-donneur entre l'atome O8 de ligand et le résidu CYS530 ,la deuxième de type H-donneur entre l'atome O34 de ligand et le résidu GLU353 , la troisième de type pi-H entre 6-ring de ligand et le résidu LEU387, la quatrième de type pi-pi entre 6-ring de ligand et le résidu TRP383. D'un autre côté, la valeur RMSD (RMSD = 1.8091) obtenue pour **L₁₆** est inférieure à la valeur acceptable. Ce ligand a une valeur faible de IC50 =3.5µM (Voir Tableau III.4 + FigureIII.5).

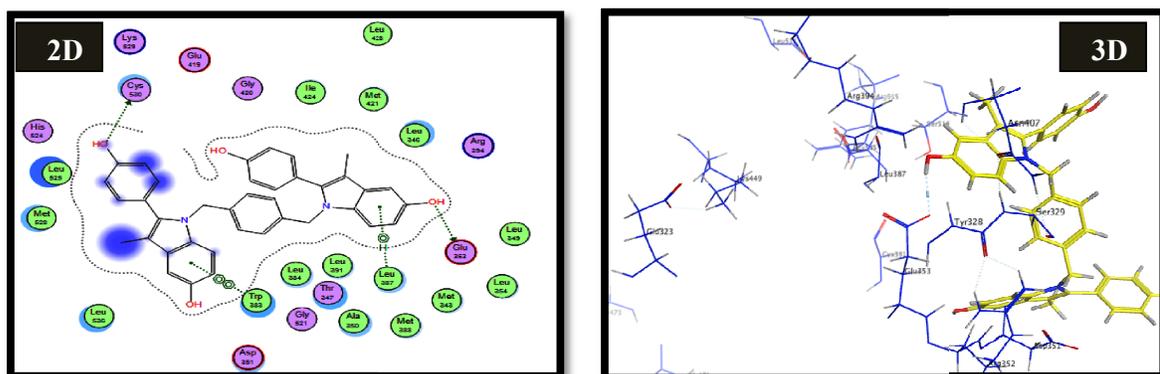


Figure III.5 : Schéma en 2D et 3D des interactions entre le ligand 16 et les résidus de site actif de la protéine (ID : 3ERT).

✓ Le complexe formé par le ligand **L₁₀** a une faible énergie de score (-10.1805kcal/mol). Ce ligand forme deux fortes liaisons hydrogène avec les résidus LEU 387 (2.98 Å) et ASP 351(2.99Å). D'autre part, la valeur RMSD (RMSD = 1.9958) obtenue pour **L₁₀**est inférieure à la valeur acceptable (pose proche). De plus, ce ligand a une valeur faible de IC50 = 5.24 µM (Voir tableau III.4 + figure III.6).

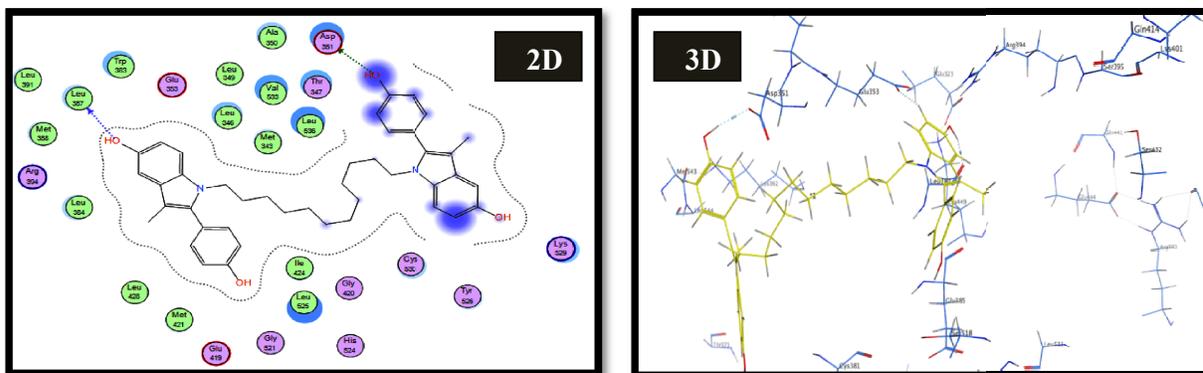


Figure III.6 : Schéma en 2D et 3D des interactions entre le ligand 10 et les résidus de site actif de la protéine (ID : 3ERT)

✓ Les complexes formés (3ERT-**L₉**) et (3ERT-**L₈**) ont de faibles valeurs énergétiques (-10.0165 kcal/mol) et (-10.1052 kcal/mol). Ils sont impliqués dans la formation des interactions avec les résidus du site actif de 3ERT. Le ligand **L₉** forme deux interactions : la première de type H-donneur forte (entre l'atome O 46 du ligand et le résidu GLU 353) avec une distance 3.02 Å, la deuxième de type pi-pi (entre 6-ring et le résidu TRP 383) avec une distance 3.99 Å. D'autre part, la valeur RMSD (RMSD = 1.6012) obtenue pour **L₉** est inférieure à la valeur acceptable (pose proche). De plus, il a une valeur faible d'IC₅₀ = 6.6 µM (voir tableau III.4 + figure III.7).

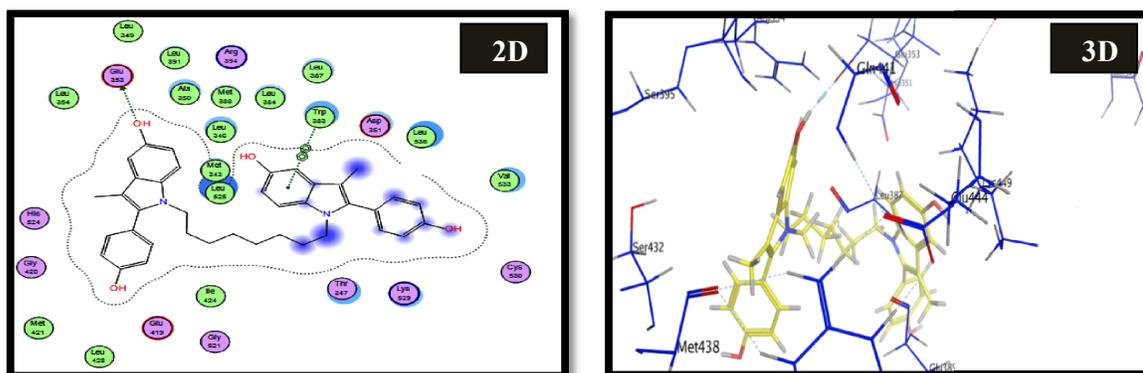


Figure III.7 : Schéma en 2D et 3D des interactions entre le ligand 9 et les résidus de site actif de la protéine (ID : 3ERT)

✓ Tandis que le ligand **L₈** forme deux interactions : une forte liaison de type H-donneur avec le résidu GLU 353, et une faible interaction de type pi-H avec le résidu LEU 346, on outre, la valeur RMSD (RMSD = 1.9458) obtenue pour **L₈** est inférieure à la valeur acceptable (pose proche). De plus, ce ligand a une valeur faible d'IC₅₀ = 8.16 µM (voir tableau III.4 + figure III.8).

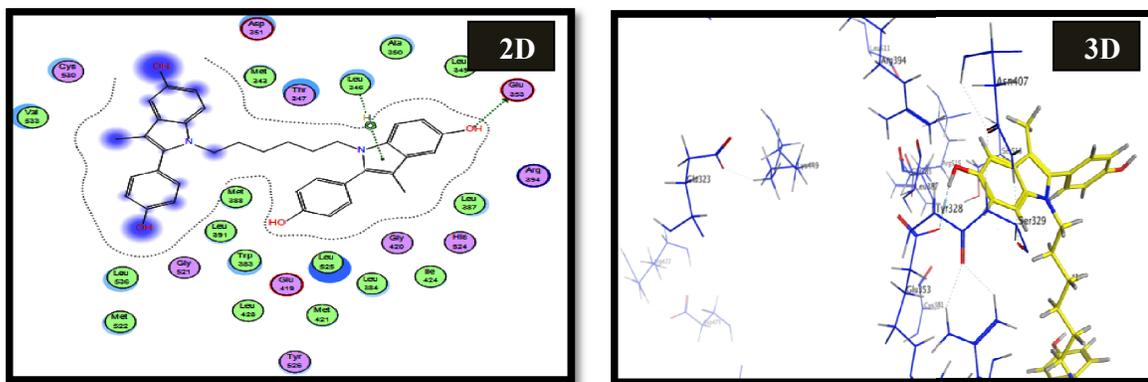


Figure III.8 : Schéma en 2D et 3D des interactions entre le ligand 8 et les résidus de site actif de la protéine (ID : 3ERT)

✓ Les complexes formés (3ERT- L_5) et (3ERT- L_7) ont de faibles valeurs énergétiques (-9.8147 kcal/mol) et (-9.4438 kcal/mol), ils sont impliqués dans la formation des interactions avec les résidus du site actif de 3ERT. Le ligand L_5 forme une interaction unique de type H-donneur moyenne (entre l'atome O18 et le résidu LEU 387) avec une distance de 3.11 Å. En outre, la valeur RMSD (RMSD = 1.7645) obtenue pour L_5 est en dessous du seuil acceptable (pose proche). De plus, ce ligand a une valeur moyenne d'IC₅₀ = 33.0 μM (voir tableau III.4 + figure III.9).

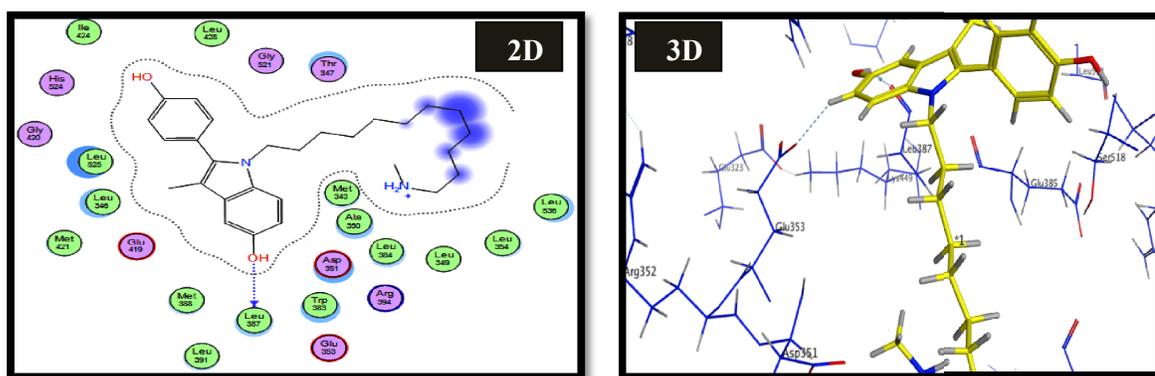


Figure III.9: Schéma en 2D et 3D des interactions entre le ligand 5 et les résidus de site actif de la protéine (ID : 3ERT)

Pendant que le ligand **L₇** forme cinq interactions : trois interactions de type H-donneur avec les résidu CYS 530, GLY 420, et GLU 353) avec les distance 3.18 Å, 3.05 Å et 3.06 Å, et une interaction de type pi-H (4.67 Å) avec le résidu LEU 346, ainsi qu'une faible interaction de type pi-pi (3.91 Å) avec le résidu TRP 383. En outre, la valeur RMSD (RMSD = 1,5229) obtenue pour **L₇** est inférieure à la valeur acceptable (pose proche). De plus, ce ligand a une valeur faible d'IC₅₀ = 4.16 µM (voir tableau III.4 + figure III.10).

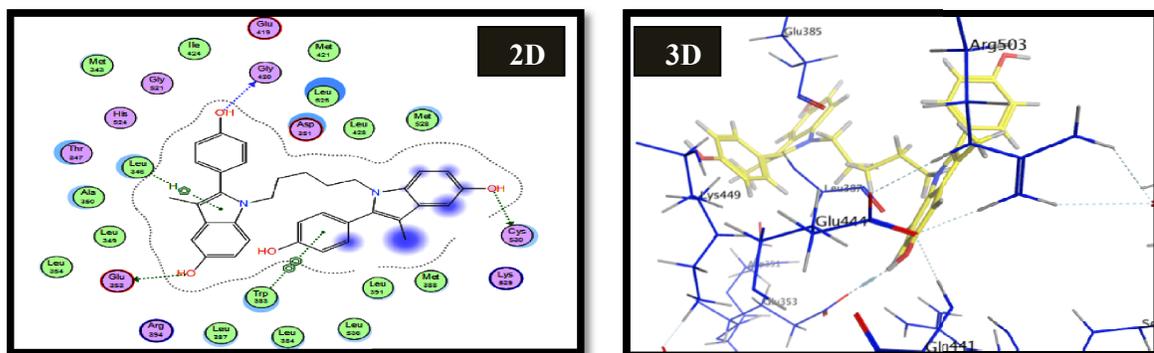


Figure III.10 : Schéma en 2D et 3D des interactions entre le ligand 7 et les résidus de site actif de la protéine (ID : 3ERT)

Les complexes formés par (3ERT-**L₃**), (3ERT-**L₄**) ont de faibles valeurs énergétiques (-9.1540 kcal/mol), (-8.6655 kcal/mol) respectivement. Ils sont impliqués dans la formation des interactions avec les résidus du site actif de 3ERT. Le ligand **L₃** forme trois interactions : la première de type H-donneur moyenne (entre l'atome O18 du ligand et le résidu LEU 387) avec une distance 3.18 Å, la deuxième de type H-donneur forte (entre l'atome N26 et le résidu ASP 351) avec une distance 2.88 Å, la troisième de type ionique (entre l'atome N26 et le résidu ASP 351) avec une distance 2.88 Å. D'autre part, la valeur RMSD (RMSD = 1.1721) obtenue pour **L₃** est inférieure à la valeur acceptable (pose proche). De plus, ce ligand a une valeur moyenne d'IC₅₀ = 41.68 µM, cela suggère qu'il possède la capacité d'inhiber l'enzyme (voir tableau III.4 + figure III.11).

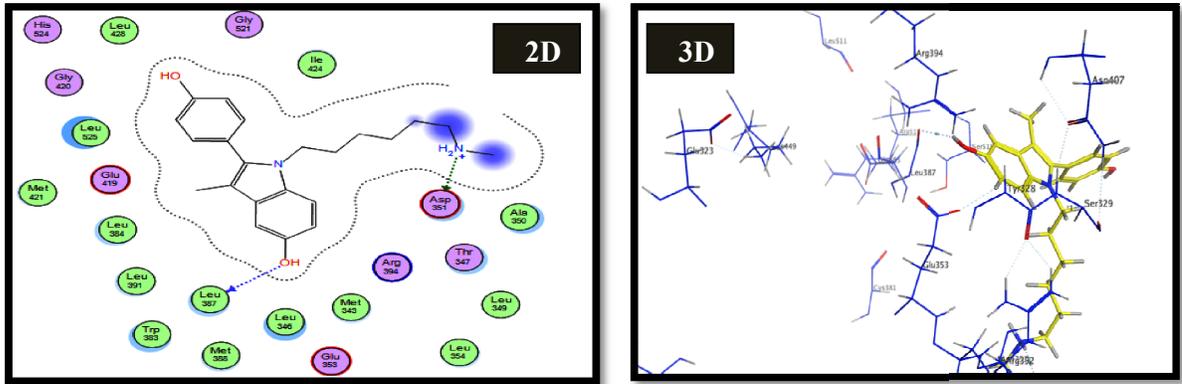


Figure III.11 : Schéma en 2D et 3D des interactions entre le ligand 3 et les résidus de site actif de la protéine (ID : 3ERT)

Pendant que le ligand L_4 forme une seule interaction de type pi-H (entre le 6-ring et le résidu LEU 387) avec une distance de 4.52Å, en outre, la valeur RMSD (RMSD = 1.2734) obtenue pour L_4 est inférieure à la valeur acceptable (pose proche). De plus, ce ligand a une valeur moyenne d'IC₅₀ = 38.90 μM ; cela indique qu'il pourrait avoir la capacité d'inhiber l'enzyme. (Voir tableau III.4 + figure III.12).

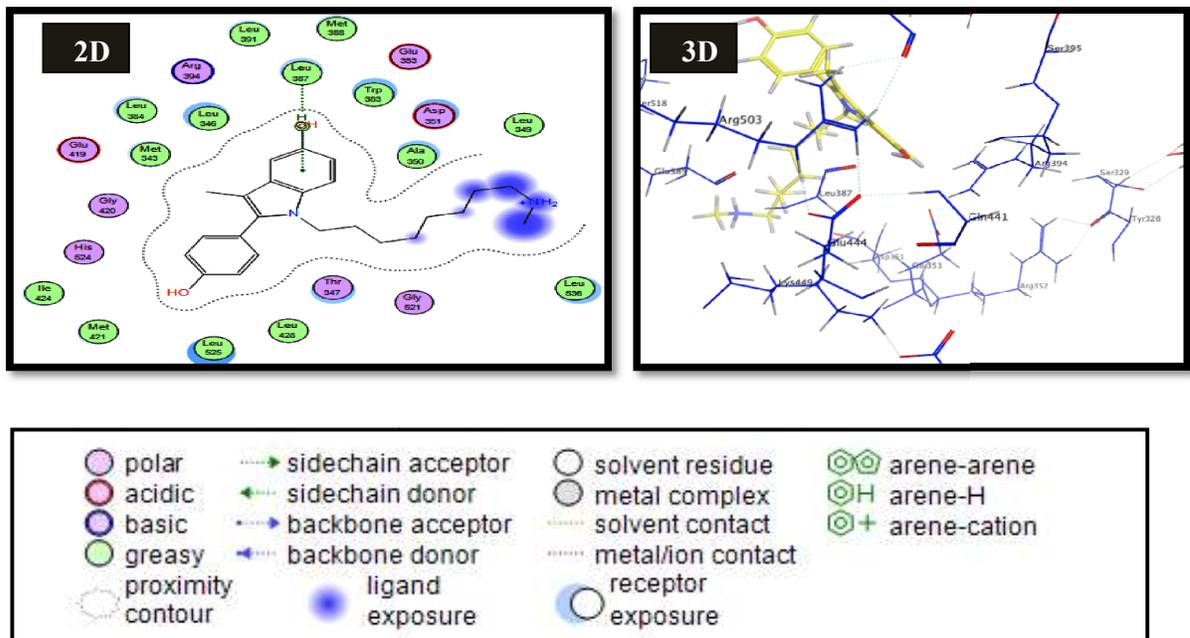


Figure III.12 : Schéma en 2D et 3D des interactions entre le ligand 4 et les résidus de site actif de la protéine (ID : 3ERT)

III.1.2 .Interaction RE α –Ligands (enzyme 1: 5AK2) :

La cavité a été sélectionnée (voir tableau III .5) pour mener notre étude de docking moléculaire en raison des facteurs suivants :

- Le ligand de référence (85Z) est complexé avec le 5AK2
- Le site 1 a un volume important par rapport autres cavités.

Tableau III.5 : Résidus de la première cavité détectée par MOE du RE α .

avité	Taille	Hyd	Résidus
1	170	82	1: (GLU323 PRO324 PRO325 ILE326 LEU327 MET343 LEU346 THR347 LEU349 ALA350 ASP351 GLU353 HIS356 MET357 TRP360 GLU380 TRP383 LEU384 ILE386 LEU387 MET388 GLY390 LEU391 TRP393 ARG394 PHE404 ALA405 PRO406 GLU419 GLY420 MET421 ILE424 LEU428 PHE445 LYS449 GLY521 MET522 HIS524 LEU525 TYR526 MET528 LYS529 CYS530 VAL533 VAL534 PRO535 LEU536)

Figure III.13 présente le modèle simplifié et la cavité sélectionnée de 5AK2.

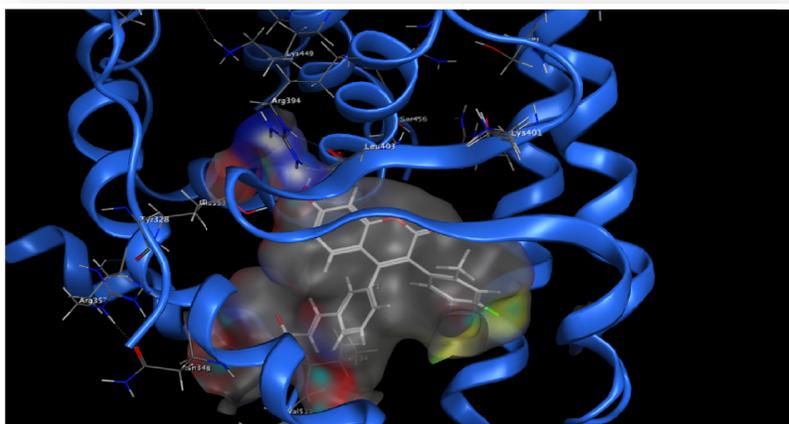


Figure III.13 : présente le modèle simplifié et la cavité sélectionnée de 5AK2.

Les énergies de score et les distances des interactions pour les différents complexes sont reportées dans le tableau III.6

Tableau III.6 : Scores et interactions entre les dérivés de 2-phenylindolesélectionnés et les résidus du site actif de la protéine (ID :(5AK2).

Ligand	MCF-7 IC50 (μM)	RMSD	Score (Kcal/mol)	Liaisons entre les atomes de ligands et les résidus du site actif					
				Atome De ligand	Atome de récepteur	Résidus impliqués	Type interaction	Distance (Å)	Energies (Kcal/mol)
L1	40.7	1.1021	-8.2359	6-ring	CB	LEU 387	pi-H	4.46	-0.6
				5-ring	CE2	PHE 404	pi-H	3.97	-0.6
L2	48.97	1.3424	-8.7573	O 16	O	GLY 521	H-donor	3.38	-1.1
				6-ring	CB	LEU 387	pi-H	4.51	-0.6
L3	41.68	1.4312	-9.0172	O 16	O	GLY 521	H-donor	3.41	-0.9
				6-ring	CB	LEU 387	pi-H	4.41	-0.8
L4	38.90	1.3509	-9.1486	N 28	OD1	ASP 351	H-donor	2.75	-19.9
				N 28	OD1	ASP 351	Ionic	2.75	-6.4
				6-ring	CB	LEU 387	pi-H	4.28	-0.8
				6-ring	CD1	LEU 387	pi-H	4.24	-0.6
				5-ring	CE2	PHE 404	pi-H	4.09	-0.6
L5	33.0	1.3123	-8.8933	N 32	O	ASN 532	H-donor	3.29	-1.4
				6-ring	CB	LEU 387	pi-H	4.52	-0.7
L6	2.75	-2.4954	-2.4954	/	/	/	/	/	/
L7	4.16	2.1551	-4.7782	O 43	OD1	ASP 351	H-donor	3.00	-2.8
				5-ring	CD1	LEU 539	pi-H	3.94	-0.9
L8	8.16	1.6498	-4.5061	6-ring	CB	LEU 387	pi-H	4.53	-0.7
L9	6.6	1.8339	-5.7225	/	/	/	/	/	/
L10	5.24	1.9981	-8.0240	O 50	5-ring	HIS 524	H- pi	4.31	-0.6
L11	34.0	0.8967	-7.9833	6-ring	CB	LEU 387	pi-H	4.30	-0.8
				6-ring	CD1	LEU 387	pi-H	4.20	-0.7
				5-ring	CE2	PHE 404	pi-H	4.20	-0.6
L12	38.9	1.0000	-8.4034	5-ring	CE2	PHE 404	pi-H	3.96	-0.6
L13	41.0	0.8477	-8.3111	5-ring	CE2	PHE 404	pi-H	3.96	-0.6
L14	17.7	1.4696	-7.2938	6-ring	CB	LEU 387	pi-H	4.40	-0.6
				5-ring	CE2	PHE 404	pi-H	4.10	-0.6
L15	332	1.1322	-8.5321	5-ring	CE2	PHE 404	pi-H	4.11	-0.6
L16	3.5	2.4391	-5.1423	/	/	/	/	/	/
L17	1.99	1.6561	-2.1479	O 35	O	ASP 351	H-donor	3.04	-1.6
L18	2.93	1.8475	-3.0363	/	/	/	/	/	/
L19	1.86	2.9728	-9.6818	O 17	O	GLY 521	H-donor	3.23	-1.7
				O 43	O	ASN 532	H-donor	3.23	-1.8
				5-ring	CE2	PHE 404	pi-H	3.85	-0.6
Lref	/	1.2105	-9.0632	6-ring	CD1	LEU 387	pi-H	4.15	-0.7

D'après les résultats de l'analyse (Tableau III.6), on observe que les scores d'énergie de la plupart des complexes formés par ces ligands était compris entre -9,6818 et -2.4954 Kcal/mol. Ces énergies varient selon le type d'interaction, les distances et leur valeur.

En se basant sur les trois paramètres : S-score, les interactions (nombre, le type et la distance) et la valeur de RMSD pour déterminer les meilleurs ligands qui ont une affinité élevée au site actif de 5AK2.

Le ligand 4 forme de complexe possède la plus petite énergie de score par rapport aux autres complexes et une meilleure valeur pour RMSD.

Nous voyons également que le ligand 19 a l'énergie de score le plus bas par rapport aux autres complexes, mais la valeur RMSD est supérieure à 2.

D'autre part, si on parle de ligand : L₄ (IC₅₀ = 38.90 μM), on peut voir qu'il a une faible valeur de IC₅₀, mais avec une valeur légèrement plus élevée de l'énergie de score par rapport au ligand co-cristallisé dans 5AK2 (L_{réf}).

Le ligand L₄ forme cinq interactions avec le site actif de 5AK2 : La première est forte de type H-donneur (entre l'atome N28 du ligand et le résidu ASP 351) avec une distance de 2.75 Å, la deuxième interaction de type ionique (entre l'atome N28 du ligand et le résidu ASP 351) avec une distance de 2.75 Å, et les autres interactions sont de type pi-H (entre 6-ring, 6-ring et 5-ring du ligand et le résidu LEU 387, LEU387 et PHE 404) avec des distances 4.28 Å, 4.24 Å et 4.09 Å. En outre, la valeur RMSD (RMSD = 1.3509) obtenue pour L₄ est inférieure à la valeur acceptable (pose proche) (Voir le tableau III.6 + Figure III.14).

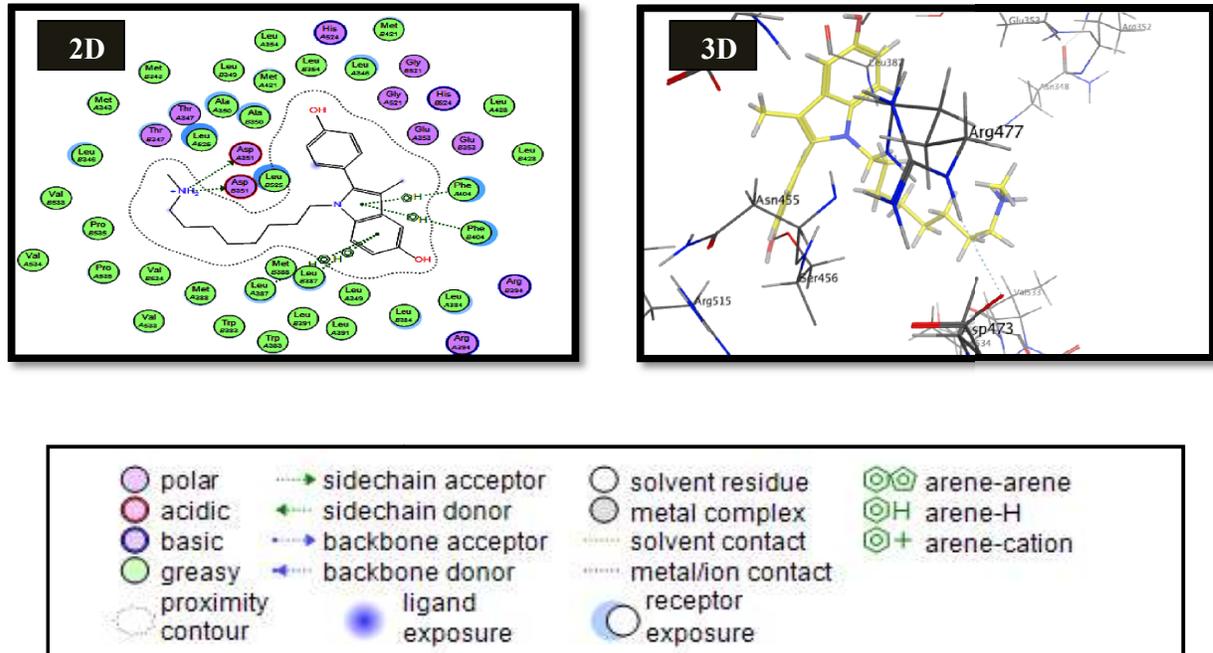


Figure III.14 : Schéma en 2D et 3D des interactions entre le ligand 4 et les résidus de site actif de la protéine (ID : 5AK2)

III.3 Évaluation des propriétés ADME :

III.3.1 Propriétés physico-chimiques :

Une étude computationnelle des composés qui ont les meilleures énergies de scores (les affinités les plus élevées avec la cible) a été réalisée pour l'évaluation des propriétés ADME. C'est méthode utilisée pour sélectionner les ligands respectant les différentes règles, à savoir: règle de Lipinski[23], et la règle de Veber[24]. Les résultats obtenus sont illustrés dans le tableau III.7.

Tableau III.7 : Propriétés ADME pour les ligands ayant les meilleures énergies de scores.

Ligands	TPSA (Å²)	MW g/mol	n-ROTB	n-HA	n-HD	MLOGP	ABS	Violations de Lipinski	Violations De Veber
Rule	/	<500	/	<10	<5	≤5	/	≤1	0
PDB : 3ERT									
L3	57.42	352.47	8	3	3	2.82	Haut	0	0
L4	57.42	380.52	10	3	3	3.25	Haut	0	0
L5	57.42	436.63	14	3	3	4.06	Faible	0	1
L7	90.78	546.66	8	4	4	3.97	Faible	1	0
L8	90.78	560.68	9	4	4	4.15	Faible	1	0
L9	90.78	588.74	11	4	4	4.50	Faible	1	1
L10	90.78	644.84	15	4	4	5.19	Faible	2	1
L16	90.78	580.67	6	4	4	4.31	Faible	1	0
L18	122.85	680.79	15	8	3	2.66	Faible	1	1
PDB : 5AK2									
L4	57.42	380.52	10	3	3	3.25	Haut	0	0

Les résultats de tableau 7 ont révélé que :

- ✓ Seuls les ligands **L3** et **L4** ont une haute absorption pour l'enzyme 3ERT et le ligand **L4** uniquement pour l'enzyme 5AK2 .
- ✓ Les ligands **L3**, **L4**, **L5**, **L7**, **L8**, **L9** et **L16**, **L18** sont conformes aux règles de Lipinski de cinq , suggérant que ces composés théoriquement n'auraient pas de problème avec la biodisponibilité orale. Le ligand **L10** a deux violations de Lipinski (un poids moléculaire supérieur à 500 DA et de coefficient de partition supérieurs à 5).
- ✓ Les ligands **L3**, **L4**, **L7**, **L8** et **L16** sont en accord avec la règle de Veber avec des valeurs de TPSA dans la gamme de 57-123Å, ce qui leur permet de très bien se corrélérer avec

l'absorption intestinale humaine. De plus, ces composés sont flexibles avec un certain nombre de liaisons rotatives (n-ROTB) dans la gamme de 6-10.

✓ Les dérivés de 2-phenylindole les plus actifs contre l'activité cancer du sein étaient les composés **L₃**, **L₄**, **L₇**, **L₈** et **L₁₆**. Nous avons confirmé que ces composés ne causent aucuns problèmes de biodisponibilité orale et ayant de bonnes propriétés par rapport à celles des médicaments, et qu'ils peuvent être sélectionnés comme des médicaments actifs par voie orale de cette maladie.

III.1.3 BOILED-Egg (œuf bouilli):

Dans le graphique de perméation estimée du cerveau ou de l'intestin (œuf bouilli), les valeurs TPSA (surface polaire topologique) trouvées dans la coordonnée x et les valeurs WLOGP utilisées pour comparer la lipophilie dans la coordonnée y. Le WLOGP utilisé ici est la forme calculée du logarithme du coefficient de partage de la molécule entre l'octanol et l'eau, et TPSA est la surface calculée de la surface couverte par les groupes polaires. Graphique de l'œuf bouilli, la zone jaune représente la transition vers la barrière hémato-encéphalique et la zone blanche représente l'absorption dans le système gastro-intestinal. Le point rouge représente la molécule lors de l'interprétation du graphique BOILED-Egg. Si le point rouge reste dans la zone grise la plus externe, cette molécule n'est pas absorbée par le système gastro-intestinal et ne peut donc pas traverser la barrière hémato-encéphalique.

La présence du point rouge dans la zone blanche indique que son absorption dans le système gastro-intestinal est élevée, mais cela signifie que la molécule ne peut pas traverser la barrière hémato-encéphalique. Si le point rouge se trouve dans la région jaune, cela signifie que l'absorption de cette molécule dans le système gastro-intestinal est élevée et qu'elle peut facilement traverser la barrière hémato-encéphalique[25].

En conséquence, lorsque l'on examine le graphique présenté sur la figure III.15, On voit que:

- ✓ **L₃** est absorbé par le système digestif et peut traverser la barrière cérébrale grâce à sa présence dans la zone biliaire.
- ✓ La présence de **L₄**, dans la zone blanche indique que son absorption dans le tractus gastro-intestinal est élevée, mais que la molécule ne peut pas traverser la barrière hémato-encéphalique.
- ✓ **L₇**, **L₁₆** et **L₈** ne sont affichés dans aucune zone du graphique.

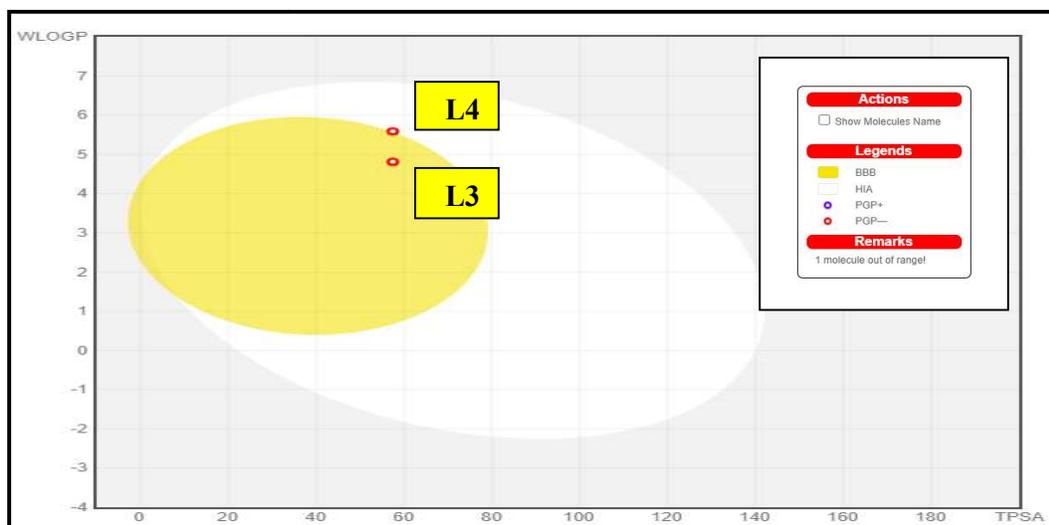


Figure III.15 : Le graphique BOILED-Egg pour les ligands L3, L4, L7et L8, L16.

III.3.3 .Bioavailability radar (Radar de biodisponibilité) :

Le radar de biodisponibilité s'affiche pour une évaluation rapide de la ressemblance avec un médicament. Six propriétés physicochimiques sont prises en compte dans le radar de biodisponibilité. Ces propriétés sont la lipophile, la taille, la polarité, la solubilité, la flexibilité et la saturation. Pour que la molécule soit un composé de type médicament, le graphique radar de biodisponibilité doit être contenu dans une zone rose. Si le graphique se trouve dans cette zone rose, il peut être défini comme un composé de type médicament pour la molécule affiche des tracés radar de la biodisponibilité des molécules (L3 et L4) apparues dans la courbe de BOILED-Egg . Ces composés ont été tracés à l'aide de l'outil Web SwissADME.

Des graphiques radar de biodisponibilité des molécules dessinés à l'aide de l'outil Web SwissADME sont présentés sur la figure III.16.

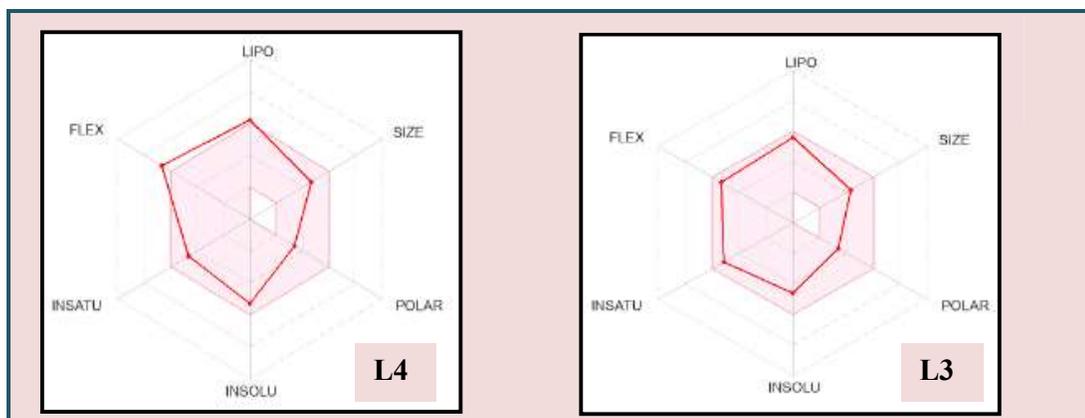


Figure III.16 : Graphiques radar de biodisponibilité pour les ligands L3 et L4.

✚ Pour L3, tout le graphique est dans la région rose et cette molécule peut être considérée comme un candidat médicament car elle correspond à la description.

Le ligand L4 est sur le point d'être considéré comme un candidat médicament, mais il existe un léger biais en faveur du FLEX. Ce composé a besoin de changements ou d'améliorations structurelles pour améliorer ses propriétés.

Références bibliographiques :

- [1] Nicola, A. M., Albuquerque, P., Paes, H. C., Fernandes, L., Costa, F. F., Kioshima, E. S., ... & Felipe, M. S. (2019). Antifungal drugs: New insights in research & development. *Pharmacology & therapeutics*, 195, 21-38.
- [2] Cohen, N. C. (Ed.). (1996). *Guidebook on molecular modeling in drug design*. Gulf Professional Publishing.
- [3] Fontana, E. (2005). Les inhibiteurs "suicides" des Cytochromes P450: Etablissement d'une banque de données, mise au point d'un test de screening et études structures-activité concernant des substrats furaniques du CYP 3A4 (Doctoral dissertation, Université René Descartes-Paris V).
- [4] Berman, H. M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T. N., Weissig, H., ... & Bourne, P. E. (2000). The protein data bank. *Nucleic acids research*, 28(1), 235-242.
- [5] Burley, S. K., Berman, H. M., Kleywegt, G. J., Markley, J. L., Nakamura, H., & Velankar, S. (2017). Protein Data Bank (PDB): the single global macromolecular structure archive. *Protein crystallography: methods and protocols*, 627-641.
- [6] Shiau, A. K., Barstad, D., Loria, P. M., Cheng, L., Kushner, P. J., Agard, D. A., & Greene, G. L. (1998). The structural basis of estrogen receptor/coactivator recognition and the antagonism of this interaction by tamoxifen. *Cell*, 95(7), 927-937.
- [7] Degorce, S. L., Bailey, A., Callis, R., De Savi, C., Ducray, R., Lamont, G., ... & Scott, J. S. (2015). Investigation of (E)-3-[4-(2-oxo-3-aryl-chromen-4-yl)oxyphenyl] acrylic acids as oral selective estrogen receptor down-regulators. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(8), 3522-3533.
- [8] Dounia, M. (2023). Conception in silico de nouveaux composés anticancéreux pour le traitement du cancer du sein. Mémoire de master. Université mohamedkholderbiskra (2023)
- [9] Hyperchem 7.0, Hypercube Inc .
- [10] L.A. Curtiss. , C. Jones, G.W. Trucks. , K. Raghavachari. , J.A. Pople. (1990). « Gaussian-1 theory of molecular energies for second-row compounds », *J. Chem. Phys.*, 93. , 2537– 2545.
- [11] Stewart, J. J., (2007). Optimization of parameters for semi-empirical methods V: modification of NDDO approximations and application to 70 elements. *Journal of Molecular Modeling*.
- [12] Ccgi, M. (2016). *Molecular operating environment (MOE)*, 2013.08. Chemical Computing Group Inc., Montreal, 354

- [13] Patrick M. Kelly, Sandra A. Bright, Darren Fayne, Jade K. Pollock, Daniela M. Zisterer, D. Clive Williams, Mary J. Meegan. (2016). Synthesis, antiproliferative and pro-apoptotic activity of 2-phenylindoles, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*.
- [14] Soudani, W., Bouachrine, M., Zaki, H., & Hadjadj-Aould, F. Z. (2022). Docking moléculaire de 2-chloroéthylnitrososulfamides à potentiel anticancéreux cytotoxique alkylant. *RHAZES: Green and Applied Chemistry*, 15, 24-26.
- [15] Jian-Bo, T. O. N. G., Zhang, X., Ding, L. U. O., & Shuai, B. I. A. N. (2021). Molecular design, molecular docking and ADMET study of cyclic sulfonamide derivatives as SARS-CoV-2 inhibitors. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 49(12), 63-73.
- [16] Lipinski, C. A. (2004). Lead-and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug discovery today: Technologies*, 1(4), 337-341.
- [17] Subramaniyan, V., Mathiyalagan, S., Praveenkumar, A., Srinivasan, P., Palani, M., Ravichandran, V., & Nallasamy, P. (2018). Molecular docking and ADME properties of bioactive molecules against human acid-beta-glucosidase enzyme, cause of Gaucher's disease. *In Silico Pharmacology*, 6, 1-11.
- [18] Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, 7(1), 42717.
- [19] Daina, A., & Zoete, V. (2016). A boiled-egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. *ChemMedChem*, 11(11), 1117-1121.
- [20] Kadri, H., Kellai, S., Kebir, A., & Ladjimi, C. (2021). Place de la modélisation moléculaire dans le domaine pharmaceutique, étude par docking moléculaire de deux nouvelles séries antifongiques. *Mémoire de Docteur en Pharmacie. Université Mouloud Mammeri (2021)*.
- [21] Imberty, A., Hardman, K. D., Carver, J. P., & Perez, S. (1991). Molecular modelling of protein-carbohydrate interactions. Docking of monosaccharides in the binding site of concanavalin A. *Glycobiology*, 1(6), 631-642.
- [22] Bajda, M., Więckowska, A., Hebda, M., Guzior, N., Sotriuffer, C. A., & Malawska, B. (2013). Structure-based search for new inhibitors of cholinesterases. *International journal of molecular sciences*, 14(3), 5608-5632.
- [23] Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2012). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, 64, 4-17.

[24] Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of medicinal chemistry*, 45(12), 2615-2623.

[25] İslamoğlu, F. et Hacızloğlu, E. (2022). Enquête sur l'utilisabilité de certains composés dérivés du triazole en tant qu'ingrédients actifs de médicaments par l'ADME et les propriétés d'amarrage moléculaire. *Revue marocaine de chimie*, 10(4), 10-4.

Conclusion général

Les recherches présentées dans ce travail portent principalement sur de diverses méthodes théoriques de modélisation moléculaire dans le cadre de la découverte de nouveaux inhibiteurs du cancer du sein, comme l'inhibition de l'activité des potentiels du récepteur d'estrogène RE α .

L'objectif principal est d'élucider les interactions existantes entre une série des molécules de dérivés de 2-phenylindole et les deux enzymes (3 ERT et 5 AK2). L'examen des résultats obtenus se fonde sur trois critères : le score d'énergie, la valeur du RMSD, ainsi que le type et la distance des interactions entre les molécules testées et les résidus du site actif des deux enzymes (3ERT et 5AK2).

Le calcul du docking moléculaire a révélé que les ligands : L3, L4, L5 , L7, L8, L9, L10 ,L16 et L18 sont les meilleurs inhibiteurs dans le cas de 3ERT , et le ligand L4 dans le cas de 5AK2.Ceci est justifié par l'énergie de scores faibles des complexes formés par rapport ou autres complexes, ainsi la présence des différents types d'interactions entre ces molécules et les résidus de sites actifs des deux enzymes (3ERT et le 5AK2).

L'évaluation des propriétés ADME a révélé que les ligands L3, L4, L5, L7,L8 ,L9,L16 et L18 sont conformes aux règles de Lipinski de cinq , suggérant que ces composés théoriquement n'auraient pas de problème avec la biodisponibilité orale.Les ligands L3, L4, L7, L8 et L16 sont en accord avec la règle de Veber avec des valeurs de TPSA dans la gamme de 57-123Å, ce qui leur permet de très bien se corrélérer avec l'absorption intestinale humaine. De plus, ces composés sont flexibles avec un certain nombre de liaisons rotatives (n-ROTB) dans la gamme de 6-10.

Après avoir analysé les résultats radar de biodisponibilité et BOILED-Egg (œuf bouilli) : L3 est absorbé par le système digestif et peut traverser la barrière cérébrale grâce à sa présence dans la zone biliaire. La présence de L4, dans la zone blanche indique que son absorption dans le tractus gastro-intestinal est élevée, mais que la molécule ne peut pas traverser la barrière hémato-encéphalique.L7, L16 et L8 ne sont affichés dans aucune zone du graphique . Les résultats du radar de biodisponibilité indiquent que le ligand L3 peut être considéré comme un candidat médicament, car elle correspond à la description (tout le graphique est dans la région rose). ligand L4 est sur le point d'être considéré comme un candidat médicament, mais il existe un léger biais en faveur de la flexibilité.

Notre étude démontre que l'intégration de plusieurs approches de modélisation moléculaire peut être utile pour découvrir et identifier de nouveaux inhibiteurs potentiellement efficaces contre le cancer du sein.

