



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET
POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche
scientifique

Université Frères Mentouri Constantine 1

جامعة الاخوة منثوري قسنطينة 1

Faculté des sciences de la nature et de la vie

كلية العلوم الطبيعية والحياة

قسم الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الخلوية والجزيئية

Département de Biochimie et de Biologie Cellulaire et Moléculaire

Mémoire présenter en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie Appliquée

Intitulé :

**Conception *in silico* de nouveaux inhibiteurs de
l'aromatase dans le traitement du cancer du sein**

Date de soutenance : 20/06/2023

❖ **Présenté et soutenu publiquement:**

➤ Par : - FELLAK NOURHANE
- DJEBBAR KAWTHAR

❖ **Membres Jurys:**

- Président du jury: Mr. BENSEGUENI A. (Pr - UFM Constantine-1)
➤ Encadreur : Mme. TENIOU S. (M-A-A - UFM Constantine-1)
➤ Co- Encadreur : Mme DEMMAK R G. (M-C-A - Univ Constantine3 salah boubnider)
➤ Examinatrice : Mme GENDOUCHE A. (M-C-B - UFM Constantine-1)

Année universitaire : 2022/2023

REMERCIEMENTS

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Nous tenons à remercier notre rapporteur Mme. TËNIOU. S, Maître assistante « A » à l'Université Frères Mentouri Constantine -1 pour nous avoir encadré durant toute la période de préparation du mémoire, pour tout le temps qu'il nous a consacré, les conseils prodigués, sa patience et sa persévérance dans le suivi de ce travail.

Nous tenons à exprimer toute reconnaissance à Mr. BENSEGUËNI A, Professeur à l'Université Frères Mentouri Constantine -1, de nous avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

Nos vifs remerciements vont également Mme GËNDOUZE A, MCB à l'Université Frères Mentouri Constantine-1 de nous avoir fait l'honneur de participer au jury de ce mémoire.

Nous n'oserions oublier de remercier tout le corps professoral de l'Université Frères Mentouri Constantine-1, pour le travail énorme qu'il effectue pour nous créer les conditions les plus favorables pour le déroulement de nos études.

Enfin, nous remercions toutes personnes ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Merci à Tous.

DEDICACES : NOURHANE

Je remercie en premier lieu 'ALLAH' de ma avoir donné la force, la Volonté, et la patience durant toutes mes années d'étude.

Je dédie humblement ce manuscrit à :

A mes chers et respectueux parents **Souhaila GHARNOUG** et **MOHAMMED FELLAK**, vraiment aucune dédicace ne saurait exprimer mon attachement, mon amour et mon affection, je vous offre ce modeste travail en témoignage de tous les sacrifices et l'immense tendresse dont vous m'avez toujours su me combler.

Merci d'être toujours là pour moi

A mon cher frère **RAID YUCEF** A Mes chères Sœurs, mes poupées : **MANAR** et **WISSAL** et **YARA** Pour leurs encouragements et leurs soutient. A toute ma belle-famille **BOULARES A** : La fleur de mon cœur : **HASSENE** et mama **ZAHIA MENDILLE**. Mes grandes mairresses : **WARDA** et **KAHIA**, et ma tante **MASSIKA** et mon baux père **Ammar** "que dieu la garde dans son vaste paradis, Incha-allah" A tous mes oncles et tantes, cousins et cousines A tous mes amis Et plus spécialement mon binôme : « **KAWTHER** » A toute personne ayant participé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire

DEDICACES NOURHANE

DEDICACES : KAWTHAR

Je remercie en premier lieu '**ALLAH**' de ma avoir donné la force, la volonté, et la patience durant toutes mes années d'étude.

Je dédie ce travail :

À Mes chers parents **Aicha** et **kamel**, Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel. Merci d'être toujours là pour moi.

À mes chères et adorables frères et sœurs **Fatima, Mehdi, Nadjwa, Yousra** et **Yacine**. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu vous protège et vous garde.

À ma chère binôme **Nourhen** ; et toute personne ayant participé de près ou de loin à la réalisation de cette mémoire sur tout **Doha** qu'elle m'a aidé.

À tous mes collègues de promotion de master Biochimie Appliquée et plus particulièrement **Douaa** et **Ines** ; A tous mes amis d'autres spécialité sans exception **Houda, Bouchra, Rym, Yasmine, Rayene** et **Khawla** ; À mes copines **Hala, Hajer** et **Hnene**. C'est un honneur de vivre cette période de ma vie avec vous.

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous, Votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur.

KAWTHAR

LISTE DES ABREVIATIONS

2D : Bidimensionnel.

3D : Trois Dimensions.

Å : Angström.

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion.

ADMET : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion, Toxicologie.

AGI : Absorption gastro-intestinale.

CSM : Cancer du Sein Métastatique.

Docking : méthodes de la modélisation moléculaire.

H : hydrogène.

Log P : Coefficient de partage 1-octanol /eau.

N : azote.

NH : imidogène.

O : Oxygène.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

OH: Hydroxide.

PDB: Protein Data Bank.

PM: poids moléculaire.

RMSD: Root Mean Square Deviation.

TPSA : L'aire de surface polaire.

UICPA : Union internationale de chimie pure et appliquée.

LISTE DES FIGURES

Figure 01 : Anatomie schématique du sein.

Figure 02 : Symptômes et signes du cancer du sein.

Figure 03 : La structure tertiaire de l'aromatase humaine en ruban et en carton diagramme.

Figure 04 : Structure du complexe Androstenedione liée dans la surface du site actif de l'aromatase.

Figure 05 : la conversion des androgènes en œstrogènes.

Figure 06 : les réactions de l'enzyme Aromatase.

Figure 07 : la source d'Œstrogène chez les femmes ménopausées et préménopausées.

Figure 08 : Une représentation schématique des effets bénéfiques de la chryisine sur la santé dans des expériences précliniques.

Figure 09 : le champignon *Agaricus bisporus*.

Figure 10 : la structure chimique de la génistéine.

Figure 11 : La formation d'un complexe (ligand et récepteur).

Figure 12 : Comparaison des programmes de docking.

Figure 13 : L'interface graphique de Viewerlite.

Figure 14 : Interface graphique de Biovia Discovery studio visualiser.

Figure 15 : L'interface graphique de SwissADME.

Figure 16 : L'interface graphique de PreADMET.

Figure 17 : Interface d'accueil du PDB.

Figure 18 : Interface d'accueil du PubChem.

Figure 19 : Structure tertiaire du complexe 2HI4.

Figure 20 : Position du ligand BHF dans le site actif.

Figure 21 : Structure de la chaîne A du code 2HI4.

Figure 22 : l'interface d'enzyme.

Figure 23 : Structure 2D du ligand BHF.

Figure 24 : Structure 3D du ligand BHF.

Figure 25 : Résultat du Docking par Surflex.

Figure 26 : Résultats en pourcentage des valeurs du RMSD obtenus par « Surflex ».

Figure 27 : Structure 2D du composé N°1.

Figure 28 : Structure 3D du composé N°1.

Figure 29 : Analyse visuelle par Biovia Discovery Visualiser du mode d'interaction de ligand BHF avec les acides aminés de la 2HI4 en schéma 2D.

Figure 30 : Analyse visuelle par Biovia Discovery Visualiser du mode d'interaction de composé N°1 avec les acides aminés de la 2HI4 en schéma 2D.

Figure 31 : Les paramètres de classification.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01 : Récapitulatif tumeur bénignes/malignes.

Tableau 02 : les types des inhibiteurs synthétiques de l'aromatase.

Tableau 03 : Les principaux programmes de Docking moléculaire.

Tableau 04 : Valeurs d'Rmsd des 3 complexes étudiés et superpositions des ligands de référence obtenus de la PDB (couleur rose) et le final-0 calculé par Surflex (couleur violé).

Tableau 05 : Caractéristique de l'enzyme.

Tableau 06 : Les 20 meilleurs similaires, leurs affinités et leurs structures.

Tableau 07 : Les paramètres du filtrage AMEDT.

Introduction

Introduction	1
--------------------	---

Chapitre 01 « Cancer du sein »

1. Définition	3
2. Cancer du sein.....	4
3. Facteur de risque du cancer du sein	5
4. Les symptômes et les troubles dépressifs du cancer du sien.....	5
5. Diagnostic	7
5.1. Mammographie	7
5.2. Echographie	7
5.3. IRM mammaire	7
6. Traitements	7
6.1. Chirurgie du cancer du sein et reconstruction	7
6.2. Radiothérapie	7
6.3. Chimiothérapie	8
6.4. Hormonothérapie	8
6.5. Les thérapies ciblées.....	8

Chapitre 02 « Aromatase »

1. Définition	9
2. Structure.....	9
3. Site actif	10
4. Mode d'action	10
5. L'aromatase et le cancer	12
6. Les inhibiteurs de l'aromatase	13
6.1. Définition.....	13
6.2. Mécanisme d'action.....	14
6.3. Origine des inhibiteurs de l'aromatase	14
6.3.1. Naturels.....	14
6.3.2. Synthétiques	16
6.4. Effet secondaire	17

Chapitre 03 «Docking moléculaire »

1. Introduction	19
2. Définition de docking moléculaire.....	19
3. Principe de docking	20
4. Les différents niveaux de Docking moléculaire	21
5. Les outils de docking moléculaire	21
5.1. Récepteur	21
5.2. Ligand	21
5.3. Programmes de docking moléculaire	21
6. Les programmes de docking moléculaire	22
7. Surflex-dock	23

Chapitre 04 « Matériel et méthodes»

1. Matériel.....	24
1.1. Micro portable	24
1.2. Programmes	24
1.3. Banques de données.....	27

2. Méthodes.....	28
2.1. Préparation des molécules pour le docking moléculaire.....	28
2.1.1. Préparation de l'enzyme (récepteur).....	28
2.1.2. Préparation de ligand	29
2.2. Docking avec surflex.....	30
2.3. Visualisation des résultats.....	32
2.4. Interaction entre le ligand et les acides aminés du site actif	32
2.5. Filtrage ADMET	32
2.5.1. Propriétés physicochimiques.....	32
2.5.2. Propriétés pharmacocinétiques	33
2.5.3. Toxicité potentielle	33
Chapitre 05 « Résultats et discussion »	
1. Tests de fiabilité de programme SURFLEX	34
1.1. Test RMSD	34
1.2. L'analyses visuelle	35
2. Etudes et recherche de nouveaux inhibiteurs d'aromatase	36
2.1. Le criblage virtuelle des similaires.....	36
2.2. Etude des interactions	40
2.2.1. Etude des interactions du ligand BHF	40
2.2.2. Etude des interactions du composé N°1	41
3. Filtrage ADMET	42
« Conclusion »	
Conclusion	44
« Références bibliographie »	
« Annexes »	
« Résumés »	

Introduction

Introduction

Le cancer du sein est une tumeur maligne qui se développe dans les cellules du sein, provoquant la destruction et l'envahissement des tissus. Cette tumeur peut potentiellement se propager aux tissus voisins, et parfois envahir d'autres parties du corps humain, il est résulté d'une prolifération anarchique de cellules au niveau du sein. Ces cellules cancéreuses peuvent rester dans le sein, mais peuvent parfois migrer hors du sein, on parle alors de métastases. Le cancer du sein peut également toucher les hommes, mais celui-ci est beaucoup plus rare (environ 1 % des cancers du sein) [1].

Le cancer du sein est un problème majeur de santé publique, selon l'OMS il constitue la deuxième cause de décès dans le monde à l'origine de 7,8 millions de femmes atteintes de cancer du sein Fin 2020 [2]. Le plus courant dans le monde et la première cause de mortalité imputable chez les femmes. Il touche de façon disproportionnée les pays à revenu faible et intermédiaire. L'Initiative mondiale contre le cancer du sein met tout en œuvre pour faire reculer la mortalité due à cette maladie de 2,5 pour cent par an, ce qui, en vingt ans, pourrait sauver 2,5 millions de vie, c'est un cancer qui naît dans les unités cellulaires dont la fonction est de sécréter le lait, essentiellement chez la femme. Huit cancers du sein sur dix se déclarent après 50 ans [3].

Plusieurs facteurs sont associés au risque de cancer du sein parmi ces facteurs l'augmentation de niveau d'œstrogène dans le corps qui est induit par l'enzyme aromatase.

De nos jours, les études *in silico* correspondent à la modélisation de phénomènes biologiques, telle que l'interaction entre plusieurs molécules. Ces études utilisées pour faciliter la découverte de nouvelles molécules à visée thérapeutique, lorsque les méthodes chimiques classiques ont atteint leurs limites [4].

Le docking moléculaire ou amarrage est le nom donné aux simulations dans lesquelles différentes approches sont combinées pour prédire et étudier les modes d'interaction entre deux molécules. Dans la plupart des cas, il s'agit d'un récepteur le plus souvent une protéine (cible enzymatique) et d'une petite molécule (ligand) [4].

Dans cette étude, la méthode de docking moléculaire a été utilisée pour étudier l'effet d'inhibiteur 2-PHENYL-4H-BENZO[H]CHROMEN-4-ONE (BHF) et ces similaires sur

l'activité de l'aromatase, dans le but de découvrir *in silico* de nouveaux inhibiteurs potentiels de cette enzyme.

Le manuscrit est divisé en deux grandes parties qui contiennent cinq chapitres :

Partie 1 : Composée de trois chapitres, dans le premier chapitre de ce travail, nous avons donné un aperçu général sur le cancer du sein. Le deuxième chapitre présente un descriptif détaillé de notre cible enzymatique, l'aromatase. Tout en citant l'inhibiteur 2-PHENYL-4H-BENZO[H]CHROMEN-4-ONE (BHF) avec ses similaires. Le troisième résume le docking moléculaire et les divers concepts théoriques sur lesquels se base.

Partie 2 : Le quatrième chapitre, intitulé « matériel et méthodes », décrit de façon approfondie les outils utilisés pour réaliser notre travail. Le dernier chapitre renferme les principaux résultats obtenus au cours de cette étude. Nous terminons par une conclusion suivie par quelques perspectives.

Chapitre 01

« Cancer du sein »

1. Définition

Cancer c'est une : « Maladie provoquée par la transformation des cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon excessive. Ces cellules dérégulées finissent par former une masse qu'on appelle tumeur maligne. Les cellules cancéreuses ont tendance à envahir les tissus voisins et à se détacher de la tumeur. Elles migrent alors par les vaisseaux sanguins et les vaisseaux lymphatiques pour aller former une autre tumeur (métastase). » [5].

Le mot latin *cancer* (« crabe, chancre, cancer ») est apparenté au grec (« écrevisse »), ce nom aurait été donné par Hippocrate, parce que le cancer « a des veines étendues de tous côtés, de même que le crabe a des pieds » [6].

Toutes les cellules cancéreuses sont insensibles aux signaux et mécanismes antiprolifératifs et ont une capacité proliférative qui n'est plus limitée (croissance à l'infini).

Dans certains cas, les cellules anormales ne sont toutefois pas détruites elle se multipliera à une vitesse foudroyante et forment des tumeurs. Une tumeur qui se trouve à un endroit déterminé du corps est rarement dangereuse. Le cancer, par contre, a presque toujours une issue fatale quand il se diffuse (formation des métastases). Près de 90% des cancers se terminant par un décès sont dus aux métastases dans d'autres organes et tissus. Pour faciliter la pénétration dans les organes les cellules cancéreuses sécrètent des enzymes qui digèrent le tissu conjonctif environnant et frayent ainsi le chemin des cellules cancéreuses dans les autres organes du corps [7].

Grosseur plus ou moins volumineuse due à une multiplication excessive de cellules normales (tumeur bénigne) ou anormales (tumeur maligne) se localiser dans n'importe quelle partie du corps. Une tumeur est due à l'accumulation d'anomalies génétiques qui permettent aux cellules de se diviser de façon désordonnée au lieu de mourir comme elles le devraient.

Les tumeurs bénignes se développent localement et restent cantonnées au tissu dans lequel elles ont pris naissance. Elles peuvent cependant atteindre un volume important, comprimant les tissus voisins. Elles ne récidivent pas après ablation chirurgicale et ne métastasent jamais [8].

Les tumeurs malignes (cancer) sont constituées de cellules anormales. Elles ont des contours irréguliers et vont envahir les tissus environnants avec l'écllosion de tumeurs secondaires dans d'autres organes (métastases) [8].

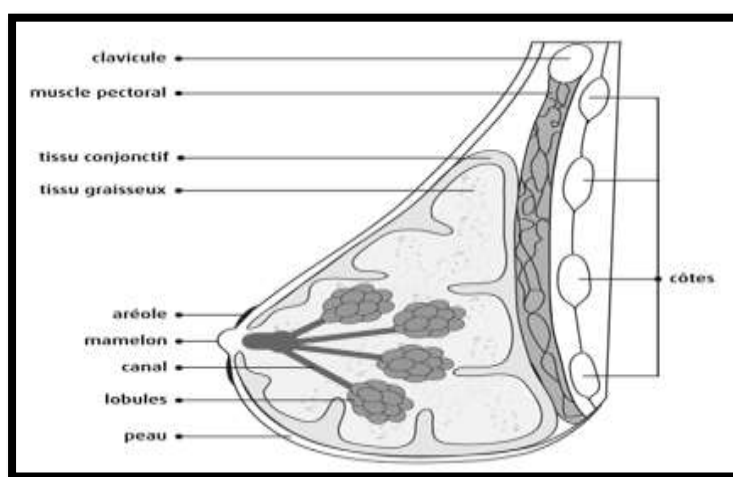
La différence entre ces deux types de tumeur est présentée dans le tableau 1 :

Tableau 01 : Récapitulatif tumeur bénignes/malignes [9].

Tumeurs malignes	Tumeurs Bénignes
Les cellules sont anormales, irrégulières et cancéreuses	Les cellules ne présentent pas d'anomalie
Peut s'étendre à d'autres parties du corps	Elle ne se propage pas à d'autres parties du corps
Fabriquant des métastases	Ne peut pas donner de métastases
Un amas de cellules cancéreuses	N'est pas un cancer
Elle se développe rapidement	Elle se développe lentement, localement
Non encapsulée	Encapsulée

2. Cancer du sein

Le sein est composé d'une **glande mammaire**, de fibres de soutien et de graisse ; le tout est recouvert par la peau. La quantité de chacune de ses composantes peut varier d'une femme à l'autre. Le sein est situé par-dessus le muscle pectoral. On trouve également dans le sein des nerfs, des vaisseaux sanguins et lymphatiques. La **glande mammaire** est divisée en 15 à 20 sections qu'on appelle **lobes**, composés de **lobules**. Ceux-ci sont reliés à des **canaux** qui se rendent sous le mamelon (situé au centre du sein) (**Figure 01**).

**Figure 01** : Anatomie schématique du sein [11].

Le cancer du sein est le cancer le plus courant chez les femmes que les hommes et vient juste derrière le cancer du poumon comme principale cause de décès chez les femmes

atteintes de tumeurs solides. Les taux d'incidence ajustés pour l'âge varient, selon les régions du monde.

Les taux annuels les plus bas (inférieurs à 32 pour 100 000 femmes) sont enregistrés en Asie et en Afrique ; les taux intermédiaires (entre 40 et 60 pour 100 000) sont observés en Amérique du Sud et en Europe de l'Est ; les taux les plus élevés (plus de 70 pour 100 000) affectent l'Europe de l'Ouest et l'Amérique du Nord [10].

3. Facteur de risque du cancer du sein

Il existe suffisamment de preuves que certains facteurs établis qui en corrélation avec les mécanismes biologiques potentiels sont associés au risque de cancer du sein.

- Facteurs hormonaux endogènes

Âge précoce des premières menstruations, Ménopause tardive.

- Facteurs hormonaux exogènes

Contraceptifs oraux, Traitement hormonal substitutif (THS).

- Facteurs liés à la reproduction

Multiparité et âge précoce à la première maternité, allaitement naturel.

- Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires

Histoire familiale et mutations génétiques, radiations ionisantes, maladies bénignes du sein, densité mammographique.

- Facteurs liés aux habitudes de vie et à la nutrition

Obésité et prise de poids, activité physique, cigarette, taille, alcool [12].

4. Les symptômes et troubles dépressifs du cancer du sein

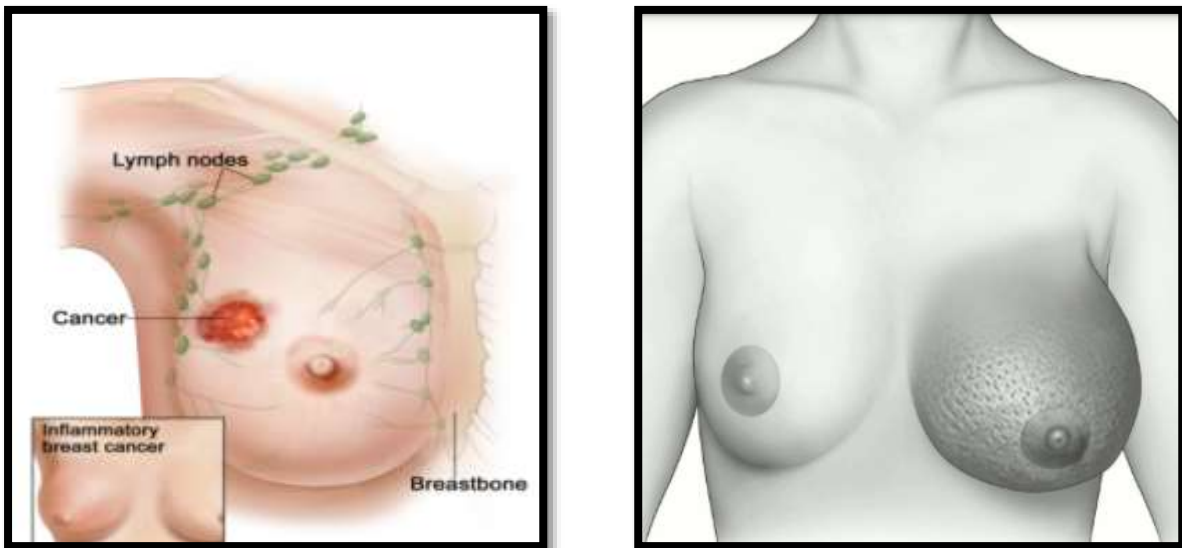
Le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux 9 principaux symptômes dépressifs [13]. Les symptômes dépressifs peuvent se manifester par :

- Une humeur dépressive.
- Une diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités.
- Une diminution de l'appétit et/ou une perte de poids significatives en l'absence de régime ou au contraire, une augmentation de l'appétit et ou/un gain de poids.
- L'insomnie ou, inversement, de l'hypersomnie.
- L'agitation ou encore un ralentissement psychomoteur.
- La fatigue ou une perte d'énergie.
- Un sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée.

- Une diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou de l'indécision.
- Des pensées de mort ou des idées suicidaires récurrentes.

Durant les premiers stades de développement d'un cancer du sein, la symptomatologie est apparue à un stade avancé de développement, la symptomatologie peut être suivante.

- Changement dans la forme, le contour ou le volume du sein.
- Apparition d'une ou de plusieurs bosses dures au sein ou à l'aisselle, relativement fixes et souvent non douloureuses.
- Ecoulement importants du mamelon. Frustré.
- Durcissement rétraction du mamelon.
- Déviation d'un sein vers la gauche ou la droite.
- Présence d'une zone de peau irrégulière ou bosselée (apparence d'écorce d'orange).
- Douleur persistante au sein.
- Apparition de fossettes ou de petites crevasses sur la peau du sein.
- Apparition de nouveaux grains de beauté ou de nouvelles veines sur le sein.
- Rougeur, chaleur et inflammation [14] (**Figure 02**).



5. Diagnostic

5.1. Mammographie

Est la principale méthode de dépistage du cancer du sein. Lorsque des masses anormales sont détectées, il s'en suit typiquement une biopsie, qui permet de confirmer ou d'infirmer la présence de cellules cancéreuses. Dans le cas de résultats positifs, une chirurgie (mastectomie) est pratiquée pour retirer la masse cancéreuse et le tissu environnant et obtenir les informations nécessaires pour préciser le diagnostic [13].

5.2. Echographie

Fréquemment, une échographie des deux seins et des ganglions : À la différence de la radiographie, l'échographie n'utilise pas de rayons X mais un faisceau d'ultrasons pour former une image. L'échographie mammaire est totalement indolore et ne nécessite pas de préparation.

5.3. IRM mammaire

L'IRM mammaire est un examen de seconde intention réalisé en complément de la mammographie et l'échographie [15].

6. Les traitements

Le traitement du cancer du sein selon le type du cancer et l'âge de la personne et son état général généralement complétée par un ou plusieurs traitements préventifs de rechute nommés traitements "adjuvants".

6.1. Chirurgie du cancer du sein et reconstruction

La chirurgie reste la pierre angulaire du traitement du cancer du sein localisé. C'est l'enlèvement d'un ou plusieurs ganglions situés sous le bras (au niveau de l'aisselle) ou bien correspond à **l'enlèvement complet du sein** ou il s'agit d'une **ablation chirurgicale de la tumeur** et d'une partie des tissus sains qui l'entourent [16].

6.2. Radiothérapie

Il s'agit d'un traitement utilisant des rayonnements ionisants (photons et/ou électrons) qui empêchant la multiplication des cellules La radiothérapie est indiquée après la chirurgie afin de diminuer le risque de rechute locale et/ou régionale du cancer du sein [17].

6.3. Chimiothérapie

La chimiothérapie adjuvante a fait ses preuves depuis longtemps pour la prévention des rechutes de cancer du sein (diminution du risque de 5 à plus de 50%).

Contrairement à la chirurgie ou à la radiothérapie qui sont des traitements locaux, la chimiothérapie utilise un ou plusieurs médicaments qui seront diffusés dans l'ensemble de l'organisme. Selon la situation, elle est administrée avant ou, le plus souvent, après la chirurgie [18].

6.4. Hormonothérapie

L'hormonothérapie est un traitement adjuvant du cancer du sein qui complète le traitement chirurgical. Elle a pour but de réduire le risque de métastases de 30 à 60% et diminue aussi le risque ultérieur de nouveau cancer du sein. L'hormonothérapie bloque la production ou l'action de certaines hormones, afin de ralentir ou de stopper la croissance des cellules cancéreuses [19].

En effet l'aromatase est une cible privilégiée de certains médicaments déjà utilisées comme antitumoraux qui agissent en inhibant l'activité de cette enzyme. Ceci révèle l'importance d'approfondir l'étude biochimique de l'aromatase en passant par une meilleure connaissance de mécanisme d'action afin de contribuer au développement *in silico* de nouveaux inhibiteurs de cette enzyme.

6.5. Les thérapies ciblées

Découvertes ces 20 dernières années, les molécules de thérapie ciblée agissent plus spécifiquement sur des anomalies moléculaires constatées au niveau de la cellule tumorale ou des cellules de son micro-environnement [20].

Chapitre 02

« Aromatase »

1. Définition

L'aromatase est un composant spécifique du système enzymatique du cytochrome P450 responsable de la transformation des précurseurs androgènes en œstrogènes [17,21]. Cette enzyme est codée par le gène CYP19A1. Qui est exprimé non seulement dans les ovaires et les testicules, mais également dans de nombreux sites extraglandulaires tels que le placenta, le cerveau, le tissu adipeux et les os et du tissu tumoral mammaire [22].

2. Structure

La structure tertiaire de l'aromatase comprend 12 hélices α principales sont marquées de A à L et dix brins β sont numérotés de 1 à 10 (**Figure 03**). Une molécule d'androstènedione est liée au site actif de l'enzyme. Le site actif de l'enzyme se trouve dans la cavité distale de la poche de liaison à l'hème. L'extrémité N- terminal commence au résidu 45 et est représentée en bleu foncé. L'extrémité carboxyle se terminant au résidu 496 est représentée en rouge. Les hélices sont étiquetées AL et les feuilles sont étiquetées 1-10 en conséquence. Le groupe hème et le ligand lié sont représentés au centre de la protéine [23].

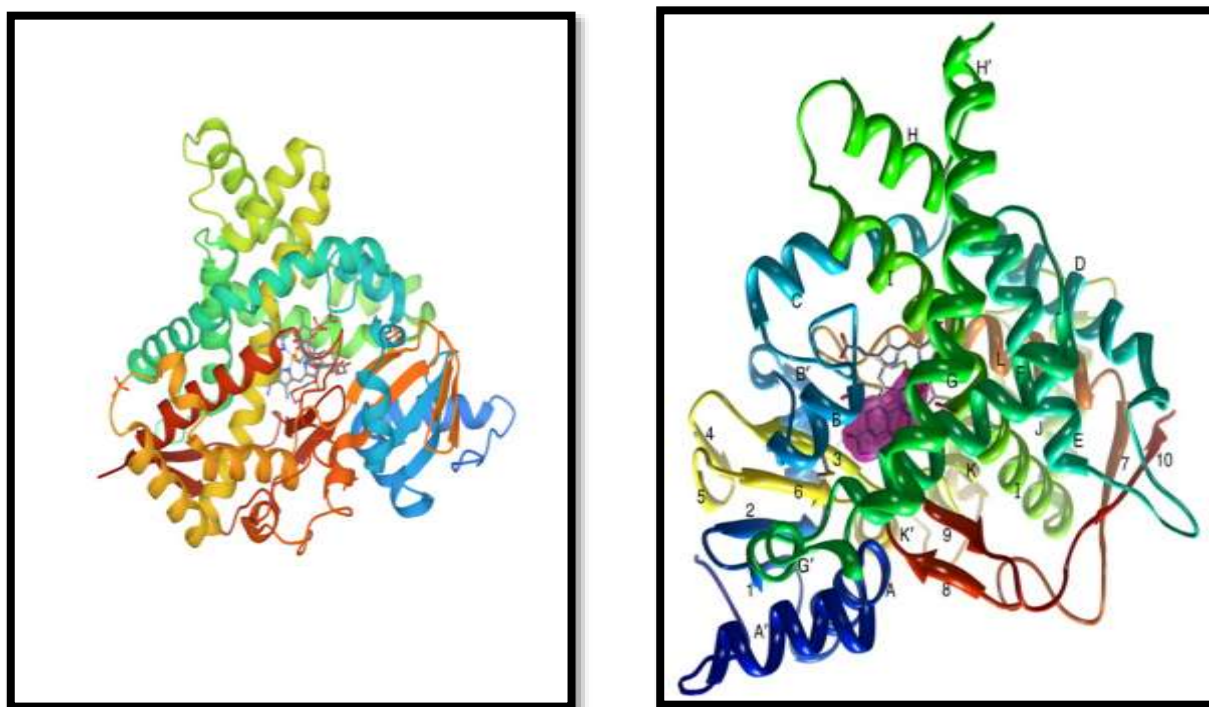


Figure 03 : La structure tertiaire de l'aromatase humaine en ruban et en carton diagramme.

3. Site actif

Ce site est précédé d'une sorte de tunnel d'accès et serait entouré de deux poches de liaisons hydrophobe contient 20 résidus, 12 sont hydrophobes et 8 hydrophiles.

Le site actif de l'aromatase est la cavité distale de la poche de liaison à l'hème et le fer hémique est le centre de réaction de l'enzyme [24].

Le site actif ainsi, est enfoui à l'intérieur de la molécule à peu près sphérique à proximité de son centre géométrique. L'atome d'oxygène 3-céto de l'androstènedione (bleu) se trouve à une distance de liaison hydrogène (2,9 Å) de la chaîne latérale Asp 309 [25,26] (Figure 04).

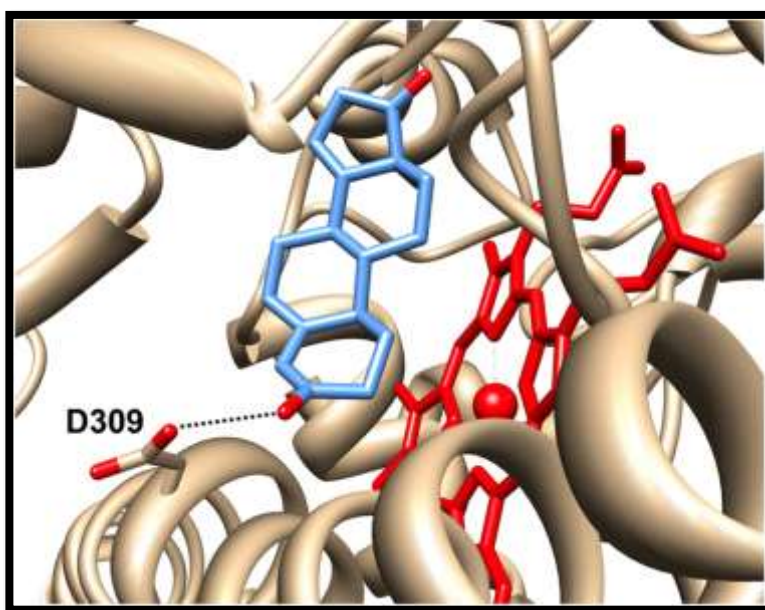


Figure 04 : Structure du complexe Androstenedione liée dans la surface du site actif de l'aromatase.

4. Mode d'action

L'aromatase est un catalyseur biologique. Il est nécessaire pour la transformation des androgènes en œstrogènes au niveau des glandes surrénales. En effet, la sécrétion d'œstrogènes dans l'organisme se fait principalement à partir des androgènes à certain âge. Plusieurs mécanismes sont mis en route et font intervenir des réactions, dont l'aromatase est le déclencheur majeur. Il s'agit, principalement :

- De l'hydroxylation du complexe 19 — méthyle des androgènes. Elle se tient trois fois avant la sécrétion des œstrogènes.

- De la dégradation du groupe méthyle des androgènes en formiate.
- De l'aromatisation du complexe A.

En fonction de l'androgène initial, des formes spécifiques d'œstrogènes sont obtenues après la réaction d'aromatisation. La testostérone permet d'obtenir de l'œstradiol, tandis que l'androstènedione permet d'obtenir de l'estrone. Ces différentes réactions ne peuvent avoir lieu en l'absence d'aromatase. Ainsi, l'utilisation d'un inhibiteur de l'aromatase rend impossible la sécrétion d'œstrogènes d'androgènes [27] (**Figure 05**).

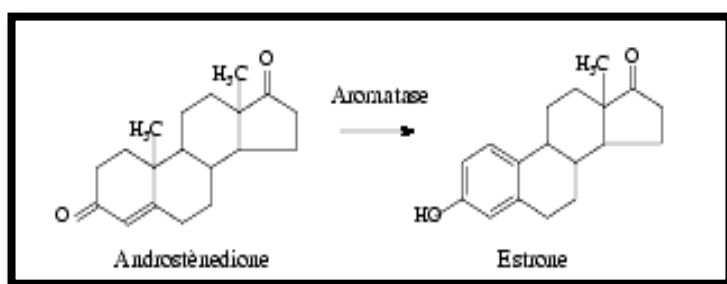


Figure 05 : Conversion des androgènes en œstrogènes.

Le complexe enzymatique lié au réticulum endoplasmique de la cellule et est composé de deux protéines principales. Une protéine est le cytochrome P450arom, une hémoprotéine qui convertit les stéroïdes C-19 (androgènes) en stéroïdes C18 (œstrogènes) contenant un cycle phénolique A. La deuxième protéine est la NADPH-cytochrome P450 réductase, qui transfère les équivalents réducteurs au cytochrome P450arom. Trois types de NADPH et trois moles d'oxygène sont utilisés dans la conversion d'une mole de substrat en une mole d'œstrogène produit. L'aromatisation de l'androstènedione, le substrat de prédilection, procède par trois oxydations successives étapes, les deux premières étant des hydroxylations de l'angle groupe méthyle C-19. La dernière étape d'oxydation se poursuit avec l'aromatisation du cycle A du stéroïde et la perte du C-19 atome de carbone sous forme d'acide formique.

Donc les œstrogènes résultent de l'aromatisation des androgènes par l'enzyme cytochrome P450 aromatase présente dans le réticulum endoplasmique [28] ces œstrogènes possèdent 18 atomes de carbone (**Figure 06**) et joue un rôle important dans la différenciation de sexe femelle ils ont produits dans les cellules des follicules ovariens cellule de la thèque interne et cellule de la granulosa [30].

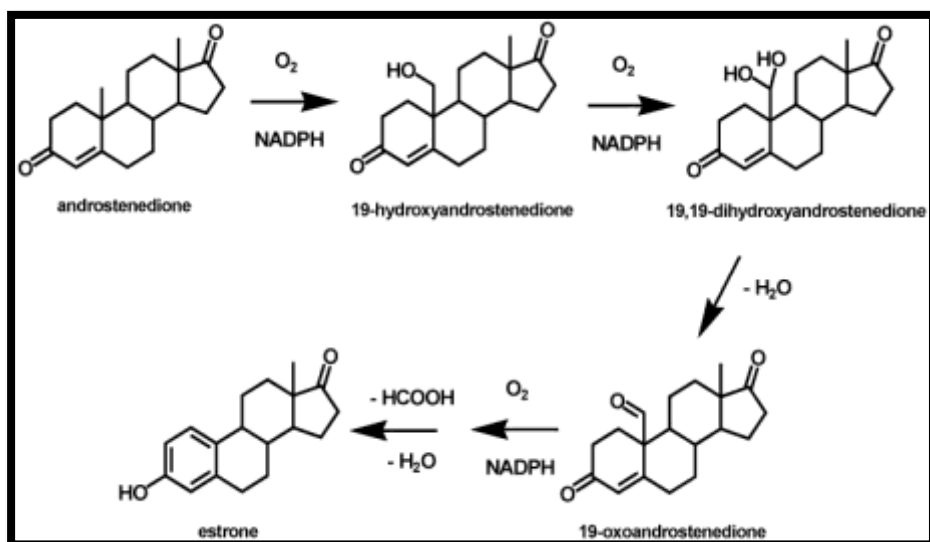


Figure 06 : les réactions de l'enzyme Aromatase [29].

5. L'aromatase et le cancer

L'aromatase est l'enzyme responsable de la formation de l'hormone œstrogène dans le corps, une hormone présente chez les femmes plus que chez les hommes, ces hormones féminines avant la ménopause qui est produit essentiellement par les ovaires, Après la ménopause, les taux d'œstrogènes diminuent de manière importante puisque les ovaires cessent d'en produire [31].

Les tissus qui étaient sensibles aux œstrogènes subissent différentes modifications et notamment une atrophie, par exemple au niveau de la peau, des muqueuses et du squelette qui se décalcifie. Le tissu grasseux et la glande mammaire peuvent produire une petite quantité d'œstrogènes après la ménopause [32].

Le niveau naturel d'œstrogène dans le corps est limité, lorsqu'il y a une augmentation de son niveau ça provoque le cancer du sein qui est alimentés par les hormones œstrogènes.

Il faut stopper l'enzyme aromatase et stopper ainsi la production d'œstrogènes , dans les ovaires , ils sont donc utiles pour les femmes qui ont davantage atteint le stade de la ménopause , étant donné que la production de l'enzyme aromatase dans les ovaires s'arrête à ce stade, pour arrêter la fonction ovarienne chez les femmes préménopauses, que ce soit naturellement ou à la suite d'un traitement contre le cancer, peuvent utiliser un traitement pour empêcher leurs ovaires de produire des hormones.

Les options peuvent inclure :

- Chirurgie pour enlever les ovaires (ovariectomie).

- Radiothérapie dirigée vers les ovaires.
- Médicaments, comme la gosseline (Zoladex).

Les traitements visant à empêcher les ovaires de fonctionner peuvent permettre aux femmes préménopausées de prendre des médicaments qui ne sont disponibles que pour les femmes ménopausées [33] (Figure 07).

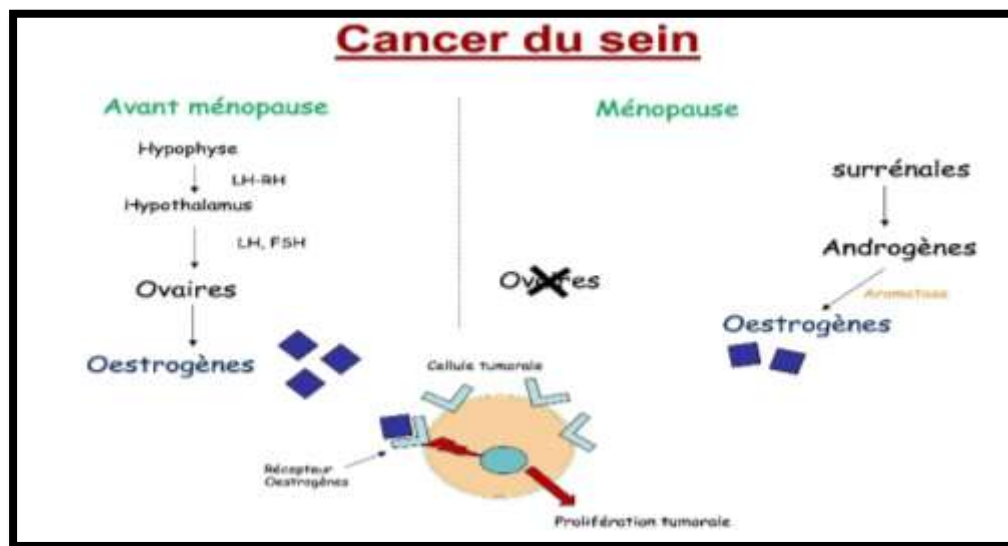


Figure 07 : la source d'œstrogène chez les femmes ménopausées et préménopausées [33].

6. Les inhibiteurs de l'aromatase

6.1. Définition

Les inhibiteurs de l'aromatase, également appelés anti-aromatase découvertes et synthétisées en 1981, sont une classe de médicaments qui inhibent l'activité de l'aromatase, Une enzyme qui aide à la conversion d'hormones stéroïdiennes en œstrogènes, et qui donc bloquent la production [34]. Ils bloquent ainsi :

- La formation des œstrogènes à partir de leurs précurseurs dans les ovaires et dans les glandes surrénales.
- La synthèse d'œstrogènes d'origine extra-ovarienne.
- La production d'œstrogènes *in situ* par la tumeur mammaire qui joue un rôle prépondérant dans la réponse thérapeutique.

6.2. Mécanisme d'action

Les cancers dépendants des œstrogènes (sein) sont parmi les principales causes de morbidité et de mortalité chez les femmes dans le monde. L'aromatase est la principale enzyme qui catalyse la biosynthèse de l'œstrogène, qui entraîne la prolifération, et les anti-aromatases peuvent inhiber la croissance de ces cancers œstrogènes-dépendants [35].

Au plan thérapeutique, la présence dans le tissu tumoral de récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone offre la possibilité d'une hormonothérapie adjuvante dont l'objectif est de réduire toute stimulation de type œstrogénique. Les deux possibilités actuelles consistent à intervenir soit par l'intermédiaire du récepteur des œstrogènes des soit en inhibant la production locale résiduelle d'œstrogènes (cas des inhibiteurs de l'aromatase) [36].

L'inhibition de l'aromatase est l'une des pierres angulaires de l'hormonothérapie moderne du cancer du sein métastatique (CSM) à récepteurs d'œstrogènes positifs [37].

6.3. Origine des inhibiteurs de l'aromatase

6.3.1. Naturel

• La chryisine

Nomenclature de l'UICPA : 5,7-dihydroxy-2-phénylchromèn-4-one.

Est un composé flavonique extrait de la passiflore bleue (*Passiflora caerulea*). Ce puissant flavonoïde inhibe la formation d'œstrogène, sans effet indésirable [38].

Présente naturellement dans de nombreuses plantes, le miel et la propolis et les fruits de la passion et même dans les champignons et autres sources végétales. En général, la chryisine présente de nombreuses activités biologiques et effets pharmacologiques, notamment des activités antioxydantes, anti-inflammatoires, anticancéreuses et antivirales [39,40] (Figure 08).

La chryisine ait démontré un grand potentiel dans la suppression de la prolifération et des métastases des cellules cancéreuses [41].

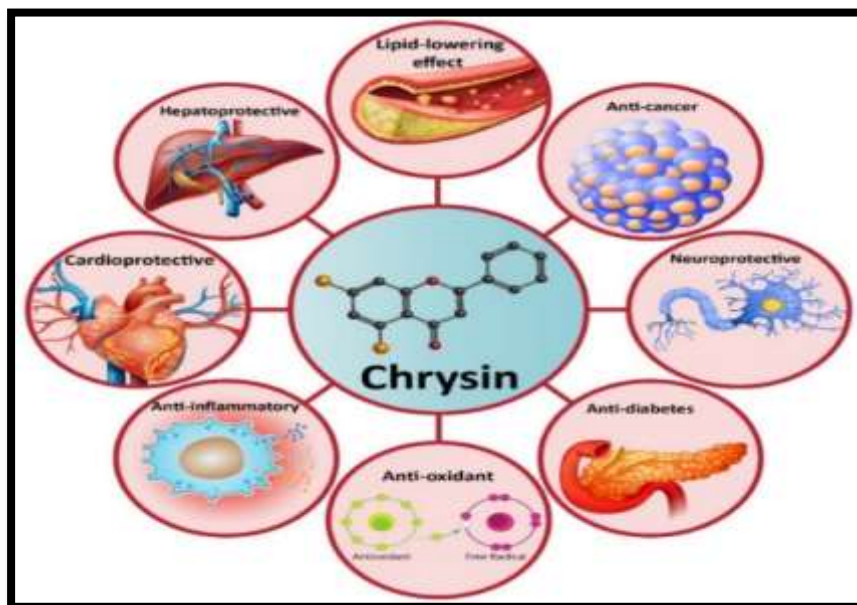


Figure 08 : Une représentation schématique des effets bénéfiques de la chrysin sur la santé dans des expériences précliniques [41].

• **L'extrait standardisé d'Agaricus bisporus**

Extrait du champignon médicinal *Agaricus bisporus* également appelé champignon de Paris. Extrait de qualité supérieure sous forme d'extrait hydroalcoolique très pur contenant 30% de polysaccharides. Issus de la meilleure région de culture au monde en matière de champignons médicinaux.

Prévient et diminue la prolifération cellulaire induite par la testostérone et augmente l'apoptose dans les cancers du sein (**Figure 09**).



Figure 09 : le champignon *Agaricus bisporus* [42].

- **La naringine**

Nomenclature de l'UICPA : 5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphényl) chroman-4-one.

Extrait du pamplemousse, est un inhibiteur œstrogénique reconnu, les naringine sont des flavonoïdes d'agrumes bien connus avec plusieurs avantages thérapeutiques [43].

- **La génistéine**

Nomenclature UICPA : 5,7-dihydroxy-3-(4-hydroxyphényl) -4H-chromén-4-one.

Extraite du Sophora Japonica est une substance flavonique plus active que celle extraite du soja. Elle a un fort pouvoir inhibiteur sur les phénomènes d'aromatation [44] (Figure 10).

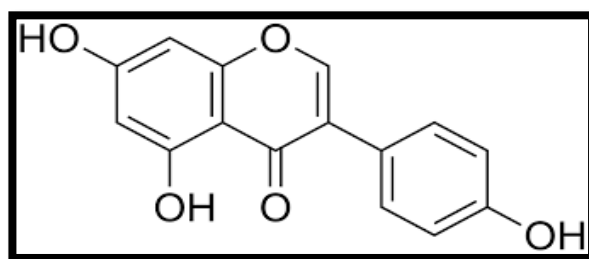


Figure 10 : la structure chimique de la génistéine.

6.3.2. Synthétiques

Il existe deux types d'inhibiteurs d'aromatase utilisables dans le traitement des cancers du sein :

- Les inhibiteurs de type 1 : « stéroïdien ».

Les inhibiteurs stéroïdiens formestane (intra-musculaire) et exemestane (oral). Ils possèdent une analogie structurale avec le substrat physiologique de l'aromatase à sa place bloquant de façon irréversible son activité.

- Les inhibiteurs de type 2 : « non-stéroïdienne ».

Qui inhibent la synthèse d'œstrogènes via une compétition réversible avec les autres substrats qu'utilise l'aromatase pour produire les œstrogènes, se lient de façon réversible au complexe enzymatique [45].

Tableau 02 : les types des inhibiteurs synthétiques de l'aromatase.

Les inhibiteurs de l'aromatase	Non Stéroïdiens	Stéroïdiens
1ère génération Non sélectifs	Aminoglutéthimide (Orimétène®)	Testolactone (Teslac®)
2ème génération Moyenne sélectivité	Roglétimide Fadrozole (Non approuvé en France)	Formestane (Lentéron®) Arrêt de commercialisation en 2002
3ème génération Grande sélectivité	Anastrozole (Arimidex®) Létrozole (Femara®) Vorozole	Exémestane (Aromasine®)

6.4.Effet secondaire

À titre indicatif, les effets secondaires des anti-aromatases peuvent être les suivants :

- Des bouffées de chaleur.
- Une sécheresse vaginale.
- Des douleurs articulaires (au niveau des poignets surtout).
- Une fatigue.
- Très rarement, la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins.
- Taux de cholestérol élevé.
- Troubles sexuels.
- Gain de poids.
- Constipation.
- Diarrhée.
- Nausées.
- Une diminution de la densité minérale osseuse, facteur de risque d'une ostéoporose. C'est la raison pour laquelle, avant le début du traitement, une ostéodensitométrie osseuse est effectuée chez les femmes atteintes ou à risque

d'ostéoporose. Cet examen permet d'évaluer la densité osseuse de départ et d'apprécier le risque de fracture. C'est l'évaluation de la balance bénéfique/risque qui oriente le choix d'un traitement par anti-aromatases. Si des anti-aromatases sont prescrits, une surveillance par ostéodensitométrie est réalisée à intervalles réguliers et un traitement est mis en route si besoin [46,47].

Chapitre 03

« Docking moléculaire »

1. Introduction

La bio-informatique est un domaine à forte interdisciplinarité qui utilise des techniques et des concepts de l'informatique, la génétique, la biochimie, la chimie, des mathématiques, des statistiques, etc [48].

La conception des molécules assistée par ordinateur a été utilisée comme un outil très efficace pour l'évaluation systématique des candidats potentiels avant qu'ils ne soient synthétisés et testés. De cette façon, cela permet d'économiser du temps et de l'argent dans la découverte de médicaments [49].

Avec le développement des outils informatiques dans les 20 dernières années, la modélisation moléculaire et plus précisément le « Docking moléculaire » s'est très vite introduit dans le domaine de la recherche en biologie [50].

2. Définition de Docking moléculaire

Le docking moléculaire *in silico* vise à prédire la structure d'un complexe moléculaire à partir de molécules isolées, ce qui est considérablement plus facile à mettre en œuvre, moins cher et plus rapide que l'utilisation d'une des méthodes expérimentales. Les logiciels de docking sont donc des outils très utiles en biologie, pharmacie et médecine [51].

Le « Docking moléculaire » sert souvent à déterminer la position relative de deux molécules (un ligand et un récepteur). La structure obtenue confère les propriétés à l'ensemble (le complexe) ainsi formé. Par exemple, la recherche de 'bonne' structure est cruciale dans la conception de nouveau médicament. Ou encore, selon l'association de 2 protéines, le signal déclenché lors de leur association peut être différent.

D'un point de vue informatique, la prédiction de structure se traduit par un problème d'optimisation. A chaque position relative possible est associée une énergie (également appelé score, fitness, etc.). La structure la plus probable est alors celle qui minimise cette énergie [52] [53] (Figure 11).

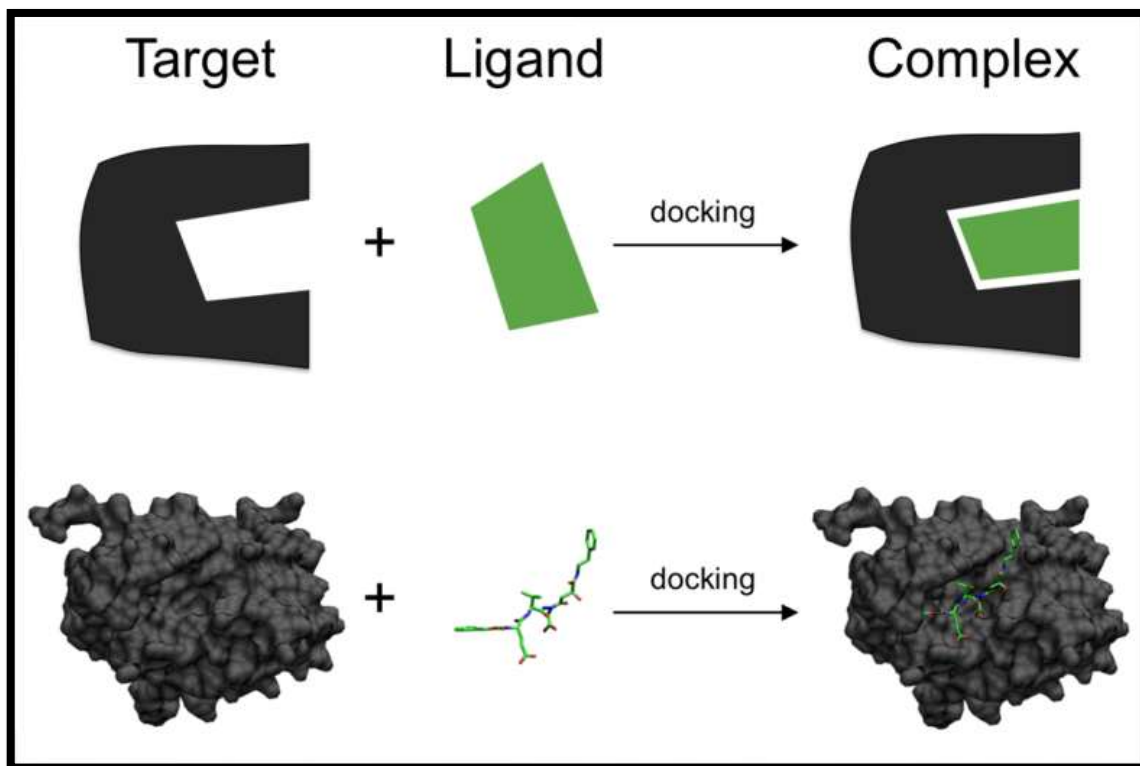


Figure 11 : La formation d'un complexe (ligand et récepteur).

3. Principe de docking

Le Docking comprend essentiellement deux étapes complémentaires : le Docking et le Scoring.

➤ Le Docking : est l'étape de sélection, consistant à placer le ligand dans le site actif de la protéine et à échantillonner les conformations, positions et orientations (poses) possibles, en ne retenant que celles qui représentent les modes d'interactions les plus favorables.

➤ Le Scoring : est l'étape de classement, qui consiste à évaluer l'affinité entre le Ligand et la protéine et de donner un score aux poses obtenues lors de la phase de Docking. Ce score permettra de retenir la meilleure pose parmi toutes celles proposées. Un grand nombre de programmes (commerciaux ou non) de Docking moléculaire sont disponibles. Parmi ceux-ci, nous citerons par exemple AUTODOCK, FLEXX, GOLD, DOCK, SURFLEX, MOLEGRO VIRTUAL DOCKER, UCSF CHIMERA et Schrödinger (Glide) etc. Ils diffèrent les uns des autres sur la manière de représenter le système moléculaire et la manière de déterminer le score de Docking (fonction de score) [54].

4. Les différents niveaux de Docking moléculaire

On peut distinguer trois niveaux de docking :

- Le docking rigide est bien sûr le plus simple et demeure encore souvent employé pour l'amarrage protéine-protéine.
- Le docking semi-flexible est "asymétrique" et généralement utilisé pour l'amarrage Protéine-ligand, le ligand étant considéré comme flexible, la protéine gardée rigide.
- Le docking flexible, traite la flexibilité des deux molécules, mais la flexibilité permise est limitée, simplifiée par des modèles [55].

5. Les outils du docking moléculaire

5.1. Récepteur

En biologie, le récepteur est une protéine, généralement située à la surface des cellules, capable de fixer une molécule informative (médiateurs chimiques, neurotransmetteurs, hormones...) et de convertir ce message extracellulaire en signal intracellulaire, entraînant une réponse de la part de la cellule [56]. De ce fait, un récepteur est une protéine spécialisée capable de se lier spécifiquement et réversiblement à une autre molécule appelée ligand. Pour obtenir un récepteur, nous avons utilisé la structure 3D de la protéine disponible gratuitement dans la base de données PDB (Protein Data Bank).

5.2.Ligand

Ligand est une molécule qui se lie de manière réversible à une macromolécule ciblée, protéine ou acide nucléique, jouant en général un rôle fonctionnel : stabilisation structurale, catalyse, modulation d'une activité enzymatique, transmission d'un signal [57]. En Docking moléculaire, le choix du ligand est une étape très importante. Ce choix doit être pertinent en raison de la spécificité du site actif de la cible évitant de tester inutilement des molécules [58].

5.3.Programmes de docking moléculaire

Le docking moléculaire a pour objectif essentielle de prédire la conformation (position et orientation relative) la plus favorable du ligand au sein de son récepteur. Initié au début des années 1980, ce domaine s'est développé pour devenir, de nos jours, un outil incontournable dans la recherche de produits biologiquement actifs [57]. Au fil des années, on

note l'apparition d'un nombre important de programmes de docking moléculaire avec une grande diversité des algorithmes de recherche et des fonctions de score. Plus de 30 logiciels de docking sont actuellement disponibles. Les trois les plus fréquemment cités présentent un pourcentage de 53 % des totales citations trouvées dans la littérature sont respectivement : Auto Dock (27 %), GOLD (15 %) et FlexX (11 %) [59] [60] (Figure 12).

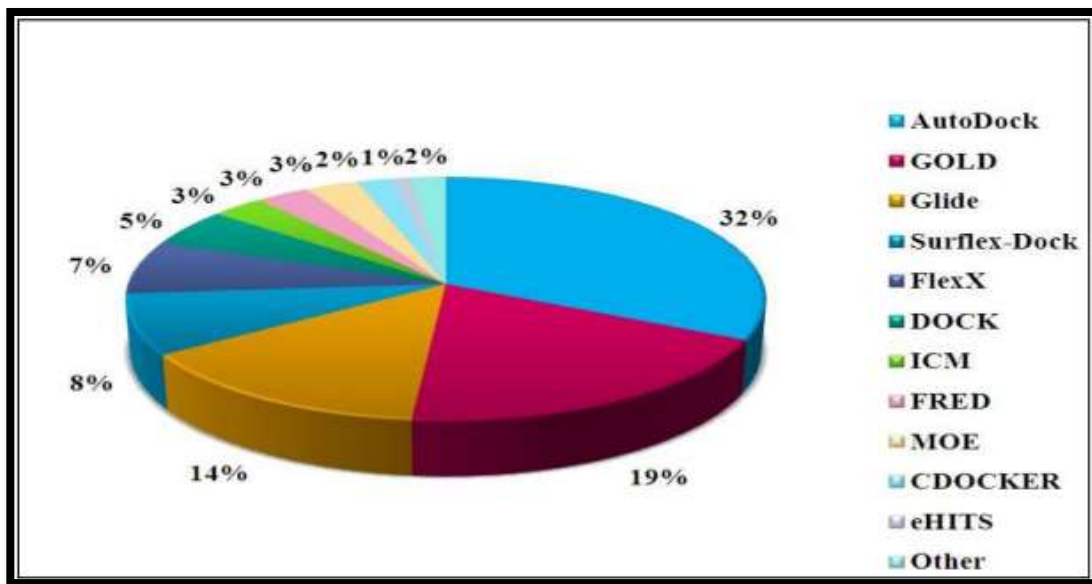


Figure 12 : Comparaison des programmes de docking [60].

6. Les programmes de docking moléculaire

Le tableau suivant représente quelques exemples des programmes de docking [61].

Tableau 03 : les Principaux programmes de docking moléculaire.

Nom Editeur	Site Internet
Auto Dock Scripps	http://www.scripps.edu/mb/olson/doc/autodock/.
Dock UCSF	http://dock.compbio.ucsf.edu/.
FlexX BioSolveIT	http://www.biosolveit.de/FlexX/.
Fred OpenEyes	http://www.eyesopen.com/products/application/fred.html.
Glide Schrodinger	http://www.schorodinger.com/products/glide.html.

Golde CCDC	http://ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/ .
ICM Molsoft	http://www.molsoft.com/products.html .
LigandFit Accelrys	http://www.accelrys.com/cerius2/c2ligandfit.html .
Surflex Biopharmics	http://www.biopharmics.com/products.html

7. Surflex-dock

Le processus de docking est l'un des premières étapes dans la conception de médicaments. Il consiste à faire interagir un ligand avec un récepteur, généralement de nature protéique. En conséquent, le plus grand avantage des méthodes de docking protéine-ligand est qu'ils peuvent proposer des hypothèses structurelles sur la façon dont une petite molécule peut interagir avec sa cible macromolécule. Des études ont montré que certains algorithmes de docking sont plus fiables que d'autres pour reproduire le mode de fixation expérimentale de ligand. La contrepartie de ces techniques est généralement une hausse des temps de calcul et des ressources. Le nombre de programme de docking actuellement disponibles est élevé et n'a cessé d'augmenter au cours des dernières décennies. Dans ce travail nous avons utilisé le programme Surflex-dock.

Surflex-dock est un algorithme d'amarrage moléculaire flexible entièrement automatique qui combine la fonction de notation du système d'amarrage Hammerhead avec un moteur de recherche qui s'appuie sur une méthode de similarité moléculaire basée sur la surface comme moyen de générer rapidement des poses putatives appropriées pour les fragments moléculaires. Il se base sur la construction d'une pseudo-molécule (protomol) comme cible sur laquelle aligner le ligand par une construction incrémentale de ce dernier. Il s'agit de fragments de molécules placés dans le site actif de manière à occuper idéalement et de manière redondante celui-ci à partir de critères morphologiques. Il est important de préciser que cette pseudo-molécule peut être construite à partir du ligand dans le site actif, à condition de bénéficier d'une structure, ou bien à partir du récepteur sans aucun ligand [62] [63].

Chapitre 04

« Matériel et
méthodes »

1. Matériel

1.1. Micro portable

Au terme de notre recherche scientifique, nous avons utilisé des logiciels installés dans deux micros portables caractérisés par les performances :

- ACER avec 2GB de RAM ,500GB HDD et une vitesse de 1.5GHz.
- DELL avec 4GB de RAM ,500GB HDD et une vitesse de 2,40GHz.

1.2. Programmes

- **Surflex**

Est un outil de docking moléculaire capable d'arrimer les ligands dans le bon site mais dans une autre orientation par rapport à la structure cristalline. Ce programme offre des performances et une facilité d'utilisation nettement plus rapides [64].

- **Open Babel**

Est une boîte ou un programme libre à outils chimique il permet à convertir des données chimiques d'un format à un autre, analyser ou stocker des données. Contient les formats suivants : PDB, MOL, MOL2, SDF, XYZ, PC, SMI...etc [65].

- **Viewerlite 4.2**

Est un programme libre (gratuit) de visualisation, qui permet l'affichage 3D de la structure d'une molécule biologique. Viewerlite se caractérise par :

- La présentation des liaisons chimiques (liaison hydrogène).
- La mesure de distances interatomiques.
- L'annotation des acides aminés (nom, numéro).
- Choix de couleur (selon les atomes, les structures...).
- La capacité de cacher et d'afficher à nouveau les différentes molécules [66] (**Figure 13**).

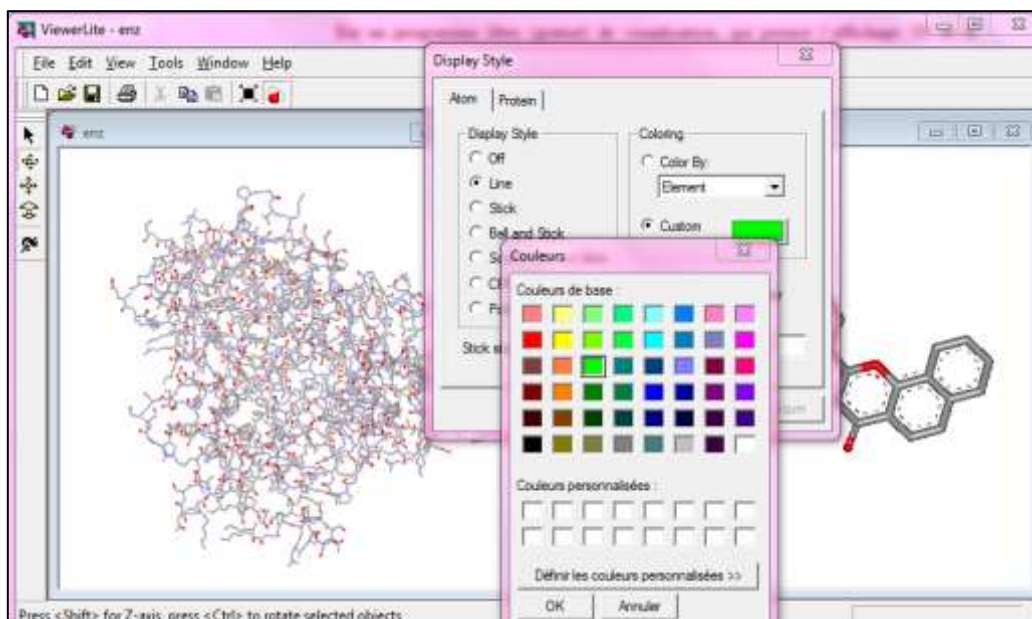


Figure 13 : L'interface graphique de Viewerlite.

- **Biovia Discovery studio visualiser**

Ce programme nous a permis de préparer et visualiser aussi bien l'enzyme que les ligands afin d'étudier les interactions effectuées entre la protéine et le ligand [67] (Figure 14).



Figure 14: Interface graphique de Biovia Discovery studio visualizer.

- **SwissADME**

Est un site Web gratuit qui permet de calculer des descripteurs physicochimiques ainsi que de prédire les paramètres ADME, les propriétés pharmacocinétiques, la nature médicamenteuse et la compatibilité avec la chimie médicinale d'une ou plusieurs petites molécules pour soutenir la découverte de médicaments [68] (Figure 15).



Figure 15 : L'interface graphique de SwissADME.

- **ADMETlab 2.0**

Est une version améliorée de l'ADMETlab largement utilisé pour l'évaluation systématique des propriétés ADMET, ainsi que certaines propriétés physicochimiques [69] (Figure 16).

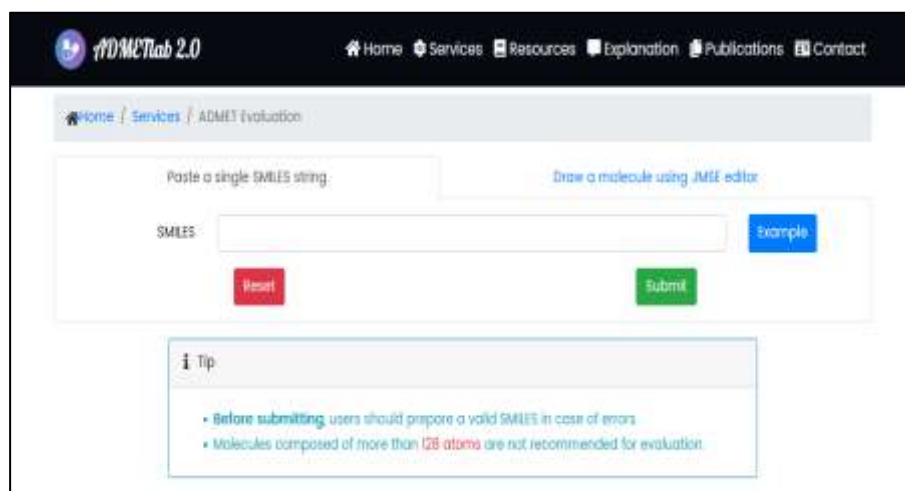


Figure 16 : L'interface graphique de l'ADMETlab 2.0.

- **Excel 2010**

Nous avons utilisé l'Excel 2010 afin de tracer un diagramme pour le test de fiabilité de Surfex (RMSD).

1.3. Banques de données

➤ PDB (Protein Data Bank)

La PDB est la plus grande banque de donnée qu'elle archive les structures 3D des différentes protéines et des macromolécules biologiques qu'ont été résolues par cristallographie au rayon X (la plus utilisé). La PDB permet de consulter et de télécharger gratuitement les structures 3D des protéines [70] (Figure 17).



Figure 17 : Interface d'accueil du PDB.

➤ Pubchem

Est une chimiothèque utilisée pour la recherche et le téléchargement des similaires d'inhibiteurs d'aromatase. Les différentes conformations tridimensionnelles des modèles proposés par la PubChem sont téléchargeables sous l'extension .sdf. Ces fichiers ont été par la suite convertis au format pdb à l'aide du programme « Open Babel » [71] (Figure 18).



Figure 18 : Interface d'accueil du PubChem.

2. Méthodes

2.1. Préparation des molécules pour le Docking moléculaire

2.1.1 Préparation de l'enzyme (récepteur)

Nous avons choisi le complexe protéine-ligand qui a une bonne résolution de l'aromatase (1,95Å) sous le code 2HI4 à partir de la PDB pour définir le site actif. Ce complexe constitue d'une seule chaîne A lié à un inhibiteur (**Figure 19 et 20**).



Figure 19 : Structure tertiaire du complexe 2HI4.

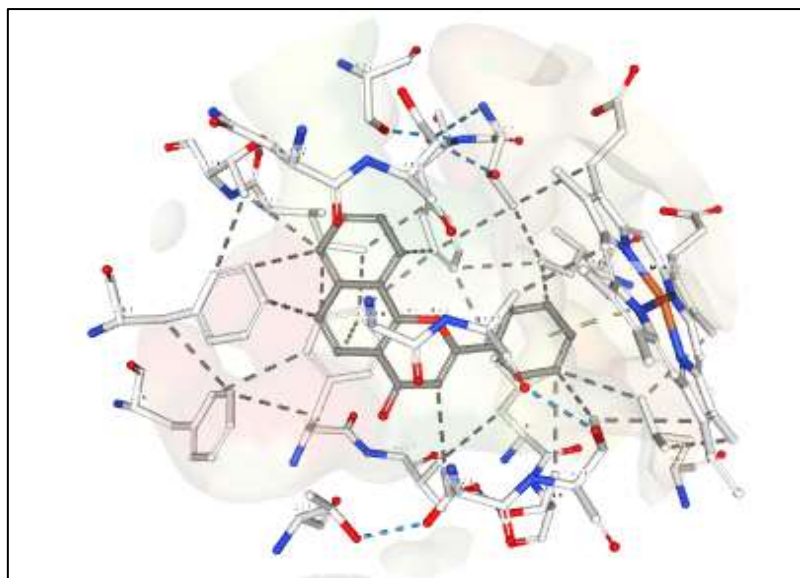


Figure 20 : Position du ligand BHF dans le site actif.

Les molécules d'eau et l'inhibiteur présentes dans la chaîne A ont été éliminés pour conserver que la structure de l'enzyme et l'enregistrer sous format pdb, puis le convertir au format mol2 par le programme Open Babel (**Figure 21 et 22**).

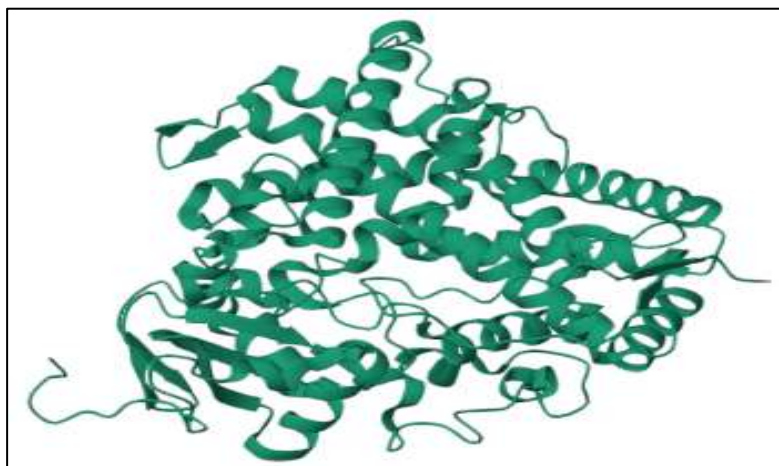


Figure 21 : Structure de la chaine A du code 2HI4.

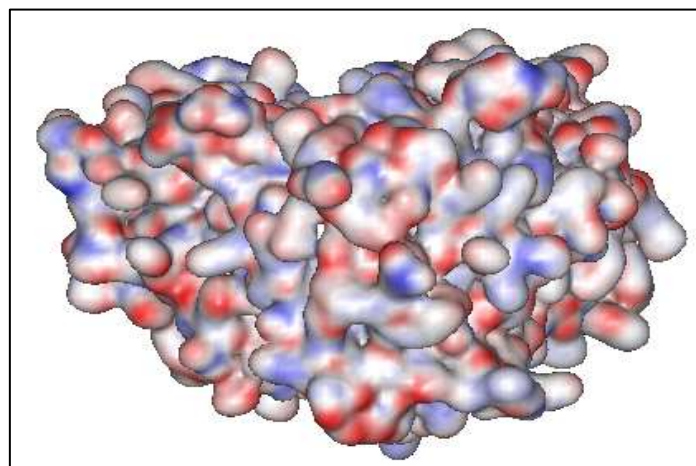


Figure 22 : l'interface d'enzyme.

2.1.2. Préparation de ligand

La séparation du ligand (BHF) réalisée par l'élimination de tous les autres composants du complexe (protéine, molécules d'eau, métaux...). Puis l'enregistrer au format pdb et le Convertir au format mol2 pour les adapter au Docking par Surflex grâce à Open Babel 2.4.1 (Figure 23 et 24).

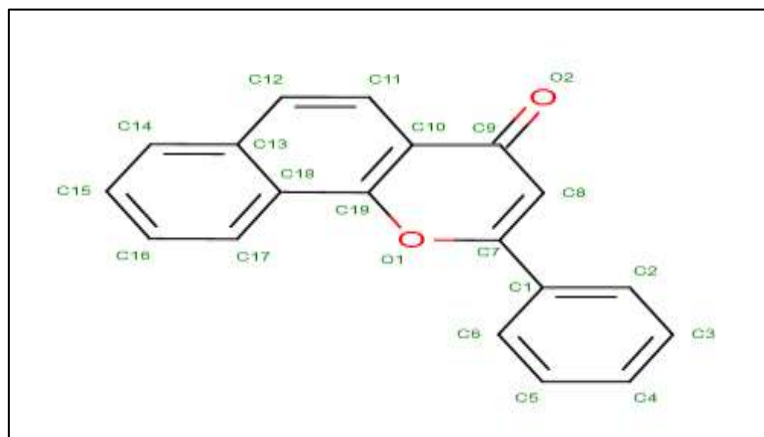


Figure 23 : Structure 2D du ligand BHF.

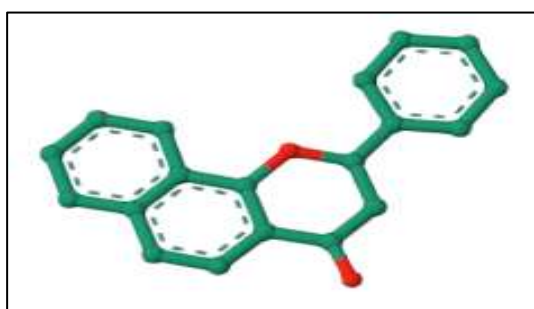


Figure 24 : Structure 3D du ligand BHF.

2.2. Docking avec Surflex

Le Docking moléculaire par Surflex s'accomplit en deux étapes complémentaires :

- **Génération du protomol**

Identification du site actif par construction d'une pseudo-molécule appelée « Protomol ».

Cette étape est réalisée grâce à la commande suivante :

```
Surflex-dock proto ligand.mol2 enzyme.mol2 pl
```

- **Docking du ligand**

L'étape du Docking débute par une fragmentation préalable du ligand. L'assemblage des fragments obtenus permet de rechercher les meilleures conformations du ligand dans le site actif de l'enzyme.

Cette étape est réalisée grâce à la commande suivante :

```
Surflex-dock dock ligand.mol2 pl-protomol.mol2 enzyme.mol2
```

- **Calcul du RMSD**

Cette étape est réalisée grâce à la commande suivante :

```
Surflex-dock rms ligand. mol2 final-0. mol2
```

- **Optimisation du RMSD (étape est supplémentaire)**

Pour optimiser quelques valeurs du RMSD. Cette étape est réalisée grâce à la commande suivante :

```
Surflex-dock oprms ligand. mol2 final-0. mol2
```

Le Docking moléculaire par « Surflex » permet d'avoir les (10) meilleures positions de chaque ligand au sein du site actif étudié, classées par leur score (Final-0, Final-1.....Final-9). Surflex donne, par défaut les dix meilleures affinités en M¹⁻ (**Figure 25**).

```
Polishing: .....
Times (total 3): search 0 align 0 merge+chain 2 polish 1
Nconfs (final 55): 3 6 626 1136
[ret_conf 1.98] [ret_conf 2.04] [ret_conf 1.82] [ret_conf 1.76] [ret_conf 2.04]
[ret_conf 1.76] [ret_conf 1.82] [ret_conf 2.04] [ret_conf 2.04] [ret_conf 2.04]
[ret_conf 1.72] [ret_conf 2.04] [ret_conf 1.98] [ret_conf 1.74] [ret_conf 2.04]
[ret_conf 2.04] [ret_conf 2.04] [ret_conf 2.04] [ret_conf 1.90] [ret_conf 2.01]
[ret_conf 2.04] [ret_conf 1.82] [ret_conf 2.04] [ret_conf 2.02] [ret_conf 1.76]
[ret_conf 2.04] [ret_conf 1.93] [ret_conf 2.02] [ret_conf 2.04] [ret_conf 2.04]
[ret_conf 2.04] [ret_conf 1.98] [ret_conf 1.70] [ret_conf 1.83] [ret_conf 1.98]
[ret_conf 1.82] [ret_conf 2.04] [ret_conf 2.04] [ret_conf 2.04] [ret_conf 2.01]
[ret_conf 2.93] [ret_conf 2.89] [ret_conf 2.37] [ret_conf 2.79] [ret_conf 2.37]
[ret_conf 2.93] [ret_conf 1.95] [ret_conf 2.79] [ret_conf 2.89] [ret_conf 1.95]
final-0: 2.93 (crash -0.10 (self 0.00))
final-1: 2.93 (crash -0.10 (self 0.00))
final-2: 2.91 (crash -0.15 (self 0.00))
final-3: 2.91 (crash -0.15 (self 0.00))
final-4: 2.82 (crash -0.15 (self 0.00))
final-5: 2.82 (crash -0.15 (self 0.00))
final-6: 2.56 (crash -0.16 (self 0.00))
final-7: 2.56 (crash -0.16 (self 0.00))
final-8: 2.04 (crash -0.31 (self -0.00))
final-9: 2.04 (crash -0.31 (self -0.00))
C:\Users\admin\Desktop\2HI4>
```

Figure 25 : Résultat du Docking par Surflex.

2.3. Visualisation des résultats

Le bon classement des ligands de haute masse moléculaire, qui ont un nombre d'atomes plus important, sont tout simplement capables de créer un plus grand nombre d'interaction, les critères de sélection que doivent être pris en considération :

- Positionnement des composés dans la cavité étudiée.
- Le mode d'interaction (nombre optimal de liaisons H, interactions ioniques, hydrophobes...etc).
- Interaction avec les résidus clés de la cible.

2.4. Interactions entre le ligand et les acides aminés du site actif

C'est une étape importante qui permet de vérifier et de comparer les résultats du RMSD calculé et la superposition des molécules et permet également d'observer et de dénombrer les différentes interactions réalisées entre le ligand et les résidus du site actif.

2.5. Filtrage ADMET

Chaque médicament a des critères à respecter régissant les propriétés d'absorption, de distribution, de métabolisme, d'excrétion et de toxicité. 3 parties de simulation des propriétés ADMET :

2.5.1. Propriétés physicochimiques

➤ Règle de Lipinski

La règle de 5, selon Lipinski, un composé est capable d'être administré par voie orale s'il remplit au moins trois de ces cinq critères :

- La masse moléculaire doit être $<$ à **500g/mol**.
- Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène (Σ des groupements OH et NH) doit être \leq à **5**.
- Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène (Σ des atomes P et N) doit être \leq à **10**.
- Le nombre de liaisons flexibles doit être \leq à **15**.
- Le logarithme décimal du coefficient de partage 1-octanol /eau, noté LogP, doit être compris entre **-2** et **5**. Ce coefficient de partage montre le caractère hydrophile ou hydrophobe d'un composé [72].

➤ Règle de Veber

Veber et ses collaborateurs ont proposé une simplification des règles de « Lipinski » après l'analyse des données pharmaco-cinétiques chez le rat pour **1100** candidats médicaments administrés par voie orale. Quatre critères à la fois sont pris en considération à savoir :

- L'aire de surface polaire calculée par des logiciels doit être $\leq 140 \text{ \AA}^2$.
- Le nombre de liaisons flexibles doit être ≤ 10 .
- Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogènes doit être ≤ 10 .
- Le nombre de donneurs de liaison hydrogène doit être ≤ 5 [73].

➤ Solubilité dans l'eau

Le sang a un caractère hydrophile, et la solubilité du candidat-médicament dans l'eau est l'un des paramètres les plus importants pour atteindre sa cible [74].

➤ Accessibilité à la synthèse

Pour savoir si ce que la synthèse est facile ou difficile. L'accessibilité à la synthèse chimique peut être simulée via le serveur SwissADME en valeurs allant de **1** (très facile à synthétiser) jusqu'à **10** (très difficile à synthétiser) 5 moyennes à synthétiser [74].

2.5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Une molécule puissante doit atteindre sa cible dans le corps avec une concentration suffisante et rester sous une forme bioactive suffisamment longtemps pour que les événements biologiques attendus se produisent. Ces obstacles incluent principalement les barrières buccale, gastrique, intestinale, pulmonaire, hépatique, rénale, hémato-encéphalique et de la peau. De nouvelles approches de prédiction comme les serveurs SwissADME et PreADMET permettent d'évaluer plusieurs critères : l'Absorption gastro-intestinale, perméabilité hémato-encéphalique ...etc [74].

2.5.3 Toxicité potentielle

De nombreuses méthodes *in silico* ont été mises en place pour tenter de prédire la toxicité ainsi que les effets secondaires de la nouvelle molécule. Le serveur PreADMET donne la toxicité potentielle selon plusieurs tests : Le test d'Ames (pouvoir mutagène), la cancérogénicité, la toxicité aiguë...etc [74].

Chapitre 05

« Résultats et discussion »

1. Tests de fiabilité du programme SURFLEX

La prédiction du mode d'interaction consiste à déterminer la position correcte du ligand par rapport à son récepteur. Afin de contribuer à la conception *in silico* de nouveaux inhibiteurs de l'aromatase ; cible thérapeutique validée pour le traitement du cancer du sein. Nous avons tenté d'évaluer la fiabilité du programme Surfex utilisé en faisant appel aux tests suivant :

- Le RMSD (*Root Mean Square Deviation*).
- L'analyse visuelle.

1.1. Test RMSD

La capacité d'un programme à réussir ce travail est habituellement jugé au moyen de la déviation quadratique moyenne ou RMSD (root-mean-square dérivation) de la position du ligand calculée par le logiciel par rapport au ligand de référence existant au niveau de la PDB. La prédiction est acceptable si sa valeur ne dépasse pas 2 angströms. Le test de fiabilité du programme surflex par le RMSD, a été réalisé en utilisant 120 complexes protéines-ligands pris de manière au hasard de la PDB. Les complexes sont téléchargés au format .Pdb puis convertis en format .mol2. La liste des complexes étudiés avec les valeurs du RMSD est représentée dans (annexe 01) (**Figure 26**).

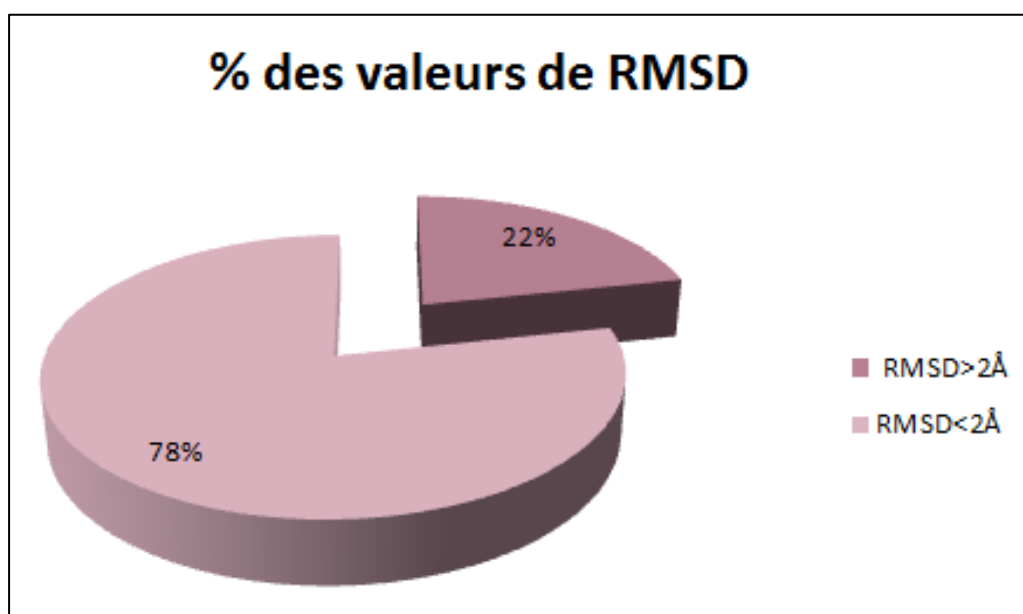


Figure 26 : Résultats en pourcentage des valeurs du RMSD obtenus par « Surfex ».

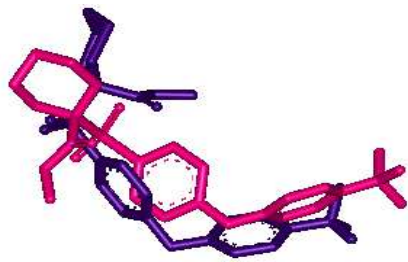
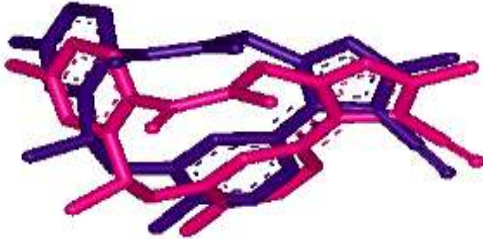

Le pourcentage des valeurs du RMSD calculé sur les 120 complexe protéines-ligands est 78% inférieures ou égale à 2Å alors que seulement 22% sont supérieure à cette valeur, ceci nous permet de dire que le logiciel Surflex est un outil de modélisation adapté à l'étude *in-silico* de l'inhibition d'enzyme aromatase.

1.2.L'analyse visuelle

L'analyse visuelle par Viewerlite 4.2 faisant suite au test par RMSD est une étape essentielle pour s'assurer de la fiabilité des simulations menées par Surflex. Elle permet d'avoir une vision sur les résultats décrit par la valeur du RMSD et vérification de la superposition du ligand de référence (couleur rose) par rapport à celui docké (couleur violé).

La comparaison des conformations expérimentales du ligand et des conformations optimales calculées par le logiciel Surflex des 3 complexes est montrée dans le tableau suivant :

Tableau 04 : Valeurs de RMSD des 3 complexes étudiés et superpositions des ligands de référence obtenus de la PDB (couleur rose) et le final-0 calculé par Surflex (couleur violé).

PDB code	Ligand PDB	Rmsd (Å)	Figures
3B8Z	294	2,22	
4CLJ	5P8	1,38	
2HI4	BHF	0,06	

2. Etude et recherche de nouveaux inhibiteurs de l'aromatase

Dans le cadre de recherche nous avons tenté de proposer de nouveaux inhibiteurs plus puissants envers l'aromatase (sous le code 2HI4) que le ligand de référence BHF.

Choix du complexe (2HI4) :

Tableau 05 : Caractéristique de l'enzyme.

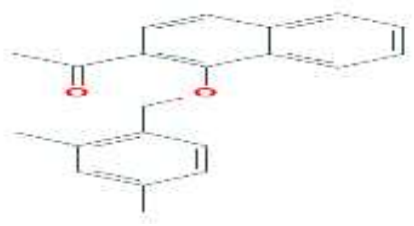
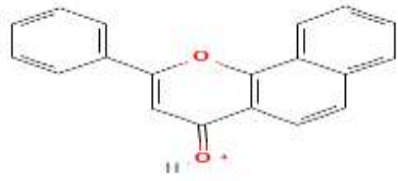
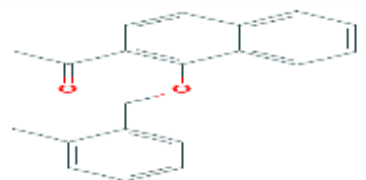
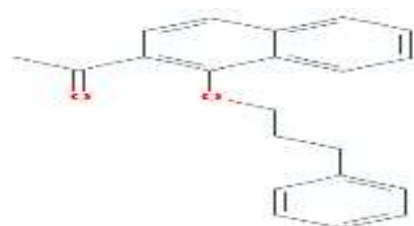
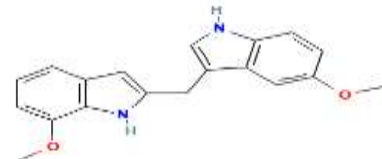
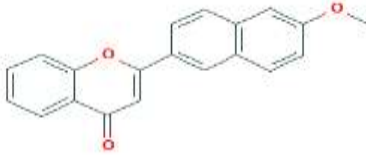

Molécule	Aromatase (EC : 1.14.14.14)
Complexe	2HI4
Organisme	Homo Sapiens
Inhibiteur	BHF
N° de chaine	A
RMSD	0,06
Affinité	2,93
Résolution	1,95

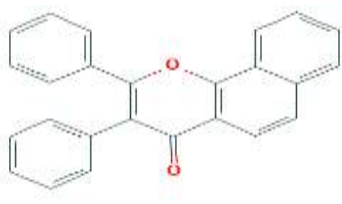
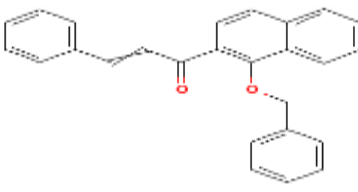
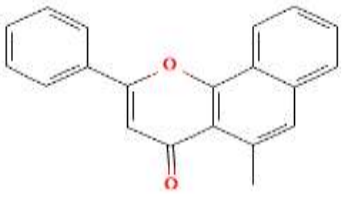
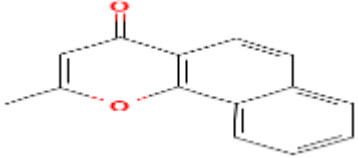
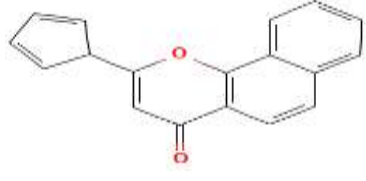
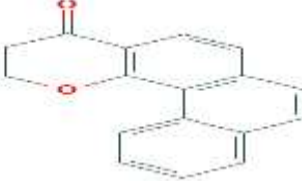
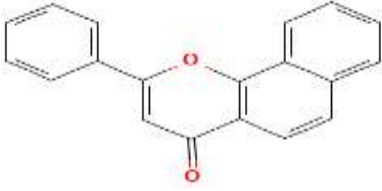

2.1. Le criblage virtuel des similaires

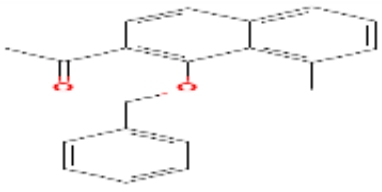

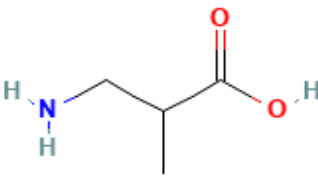
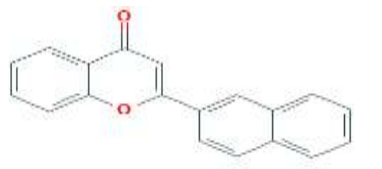
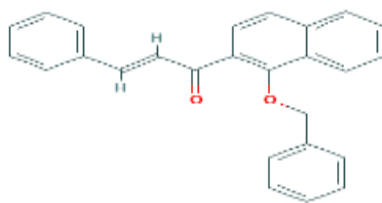
Nous avons effectué le criblage virtuel de 79 similaires du ligand de notre complexe 2HI4 téléchargés de la chimiothèque PubChem présentant une homologie structurale de 96 % à notre ligand de référence.

A l'aide du programme Surflex, nous avons pu simuler la formation de ces complexes et évaluer leurs affinités. Parmi les 79 similaires (regroupés dans le tableau 2 des annexes), 60 ligands présentent une affinité supérieure à celle de notre ligand de référence (**2,93M⁻¹**) nous regroupons dans le tableau 6 les 20 premiers ligands qui ont une affinité supérieure au ligand du référence :

Tableau 06 : Les 20 meilleurs similaires, leurs affinités et leurs structures.

N°	Code CID	Affinité (M ⁻¹)	Structure
1	68096496	5,02	
2	906869	4,85	
3	129898943	4,63	
4	143600374	4,43	
5	12989845	4,04	
6	132606136	4	
7	69522731	3,86	

8	134910804	3,84	
9	2780537	3,76	
10	132510136	3,75	
11	610896	3,71	
12	136358611	3,68	
13	87793846	3,66	
14	11790	3,59	
15	44657211	3,59	

16	14986461	3,59	
17	131666849	3,59	
18	12558719	3,58	
19	623336	3,52	
20	5709252	3,49	

Le composé avec meilleur affinité (5,02 M-1) c'est le composé N°1 sous le nom : 1-[1-[(2,4-Diméthylphényl) méthoxy] naphthalen-2-yl] éthanone.

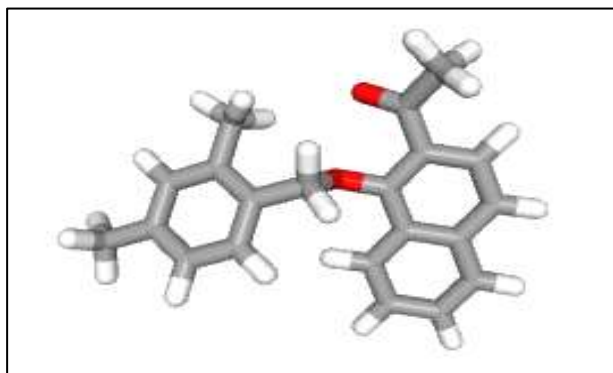


Figure 28 : Structure 3D du composé N°1.

2.2. Étude des interactions

Nous avons fait appel à l'interface graphique " Show 2D" du programme Biovia Discovery Studio pour visualiser et analyser le nombre et le type de liaison formant le complexe.

2.2.1. Étude des interactions du ligand BHF

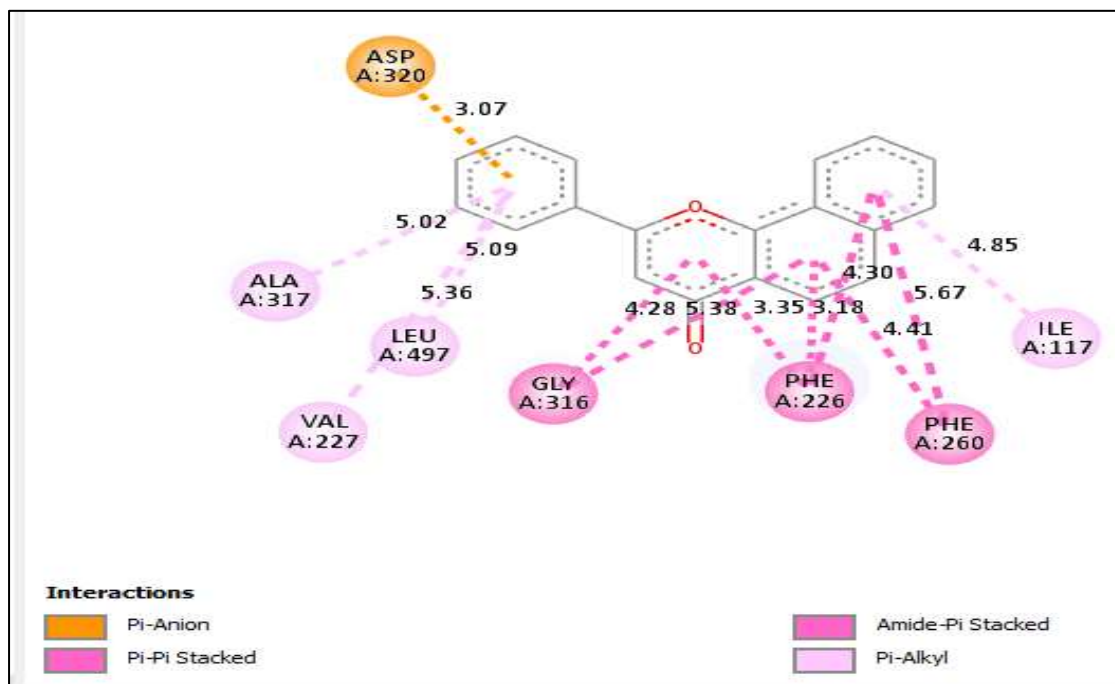


Figure 29 : Analyse visuelle du mode d'interaction par Biovia Discovery studio de ligand BHF avec les acides aminés de l'Aromatase en schéma 2D.

La visualisation des résultats du docking montre le schéma graphique 2D qui indique des interactions hydrophobes réalisées par les alkyls hydrocarbonés apolaires colorées en rose clair que nous retrouvons entre :

- Les cycles du ligand et les radicaux des aminoacides ALA 317 (Distance de 5,02Å) ; VAL 227 (Distance de 5,36Å) ; LEU 497 (Distance de 5,09Å) et ILE 117 (Distance de 4,85Å) formant des interactions Pi-Alkyl.

Des autres interactions colorées en rose foncé :

- Les cycles du ligand et les radicaux des aminoacides GLY 316 (Distance de 4,28 et 5,38Å) ; PHE 226 (Distance de 3,35 ; 3,18 et 4,30Å) et PHE 260 (Distance de 4,41 ; 5,67Å) formant des interactions hydrophobe nommée Pi-Pi Stacking et Amide-Pi Staking.

Une dernière interaction du type Pi-Anion relie le cycle du ligand à la charge négative COO⁻ d'ASP 320 (Distance de 3,07Å).

2.2.2. Étude des interactions du composé N°1

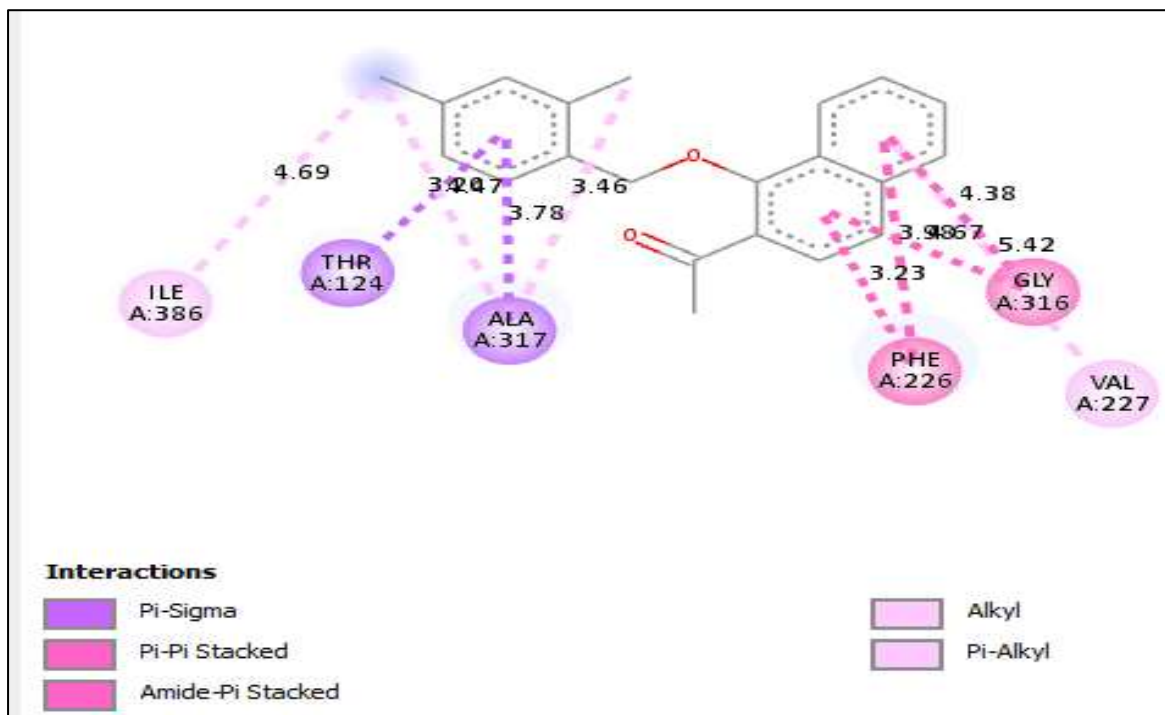


Figure 30 : Analyse visuelle du mode d'interaction par Biovia Discovery studio de composé N°1 avec les acides aminés de l'Aromatase en schéma 2D.

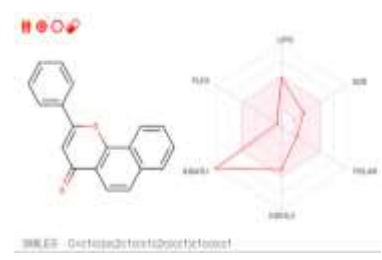
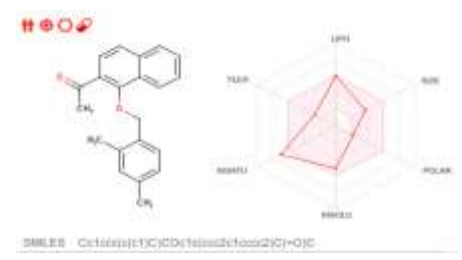
La visualisation des résultats du docking montre que le composé N°1 forme avec le site actif de l'Aromatase plusieurs interactions hydrophobes schématisées en rose claire et foncé et aussi violé :

- Le cycle du ligand et la terminaison (est un groupement non fonctionnel CH₃) formant avec les radicaux des aminoacides VAL 227 (Distance de 5,42Å) et ILE 386 (Distance de 4,69Å) colorés en rose claire des interactions nommées Pi-Alkyle et Alkyl.
- Les cycles du ligand et les radicaux des aminoacides GLY (Distance de 4,38 et 4,36Å) et PHE (Distance de 3,23 et 3,67Å) colorés en rose foncé formant des interactions hydrophobes nommées Pi-Pi Stacking et Amide-Pi Staking.
- Le cycle du ligand et les cycles benzéniques des acides aminés ALA 317 (Distance de 3,78Å) et THR (Distance de 3,147Å) colorés en violé formant des interactions nommée Pi-Sigma.

3. Filtrage ADMET

Il était important de compléter cette étude par l'application de la méthode de filtrage ADMET qui est basée sur la règle de cinq, afin de nous renseigner sur les propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et la toxicité potentielle (ADMET) des molécules proposées pour déduire si le composé N°1 peut agir comme médicament en utilisons le serveur « SwissADME et ADMETlab 2.0 ».

Tableau 07 : Les paramètres du filtrage ADMET.

Propriétés ADMET	Ligand de référence BHF	Composé N°1
Structure		
PM (g/mol)	272.30g/mol	304.38g/mol
Donneur de H	0	0
Accepteur de H	2	2
Liaison rotatable	1	4
Log p	4.09	4.65
Règle de lipinski	valide	valide
TPSA	30.21Å ²	26.30Å ²
Règle de veber	valide	valide
Accessibilité à la synthèse	3.08	2.45
AGI	élevé	élevé
Log K	-4.55cm/s	-4.57cm/s

Le test d'Ames	positive	positive
La cancérogénicité	positive	positive
La toxicité aigüe	négative	négative
Test hERG	négative	négative

Le tableau 7 démontre la validité de la règle de Lipinski. La règle de Veber est valide car elle a presque les mêmes critères que la règle précédente, l'accessibilité à la synthèse est faible, ce qui signifie qu'il est facile à synthétiser, et le log K (permutation cutanée) est moyen "plus la valeur est négative moins la molécule pénètre la peau". Nous avons découvert que le composé N°1 inhibe l'aromatase avec une affinité de $5,02 \text{ M}^{-1}$, supérieure à celle du ligand de référence ($2,93 \text{ M}^{-1}$) et répond à tous les critères des propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques. Concernant la toxicité potentielle, le tableau montre que le composé N°1 a donné des résultats positifs aux tests d'Ames (pouvoir mutagène) et à la cancérogénicité, alors que le test hERG a donné des résultats négatifs et les mêmes résultats ont été observés avec le ligand de référence.

« Conclusion »

Conclusion

L'objectif primordial de notre travail de master était de proposer de nouveaux inhibiteurs de l'aromatase cible enzymatique jouant un rôle curatif contre le cancer du sein en faisant appel à l'approche *in silico* par docking moléculaire en utilisant le programme Surflex.

Afin d'affirmer que Surflex est un programme adapté à notre étude, nous avons essayé de tester la capacité de ce programme à prédire l'emplacement correct d'un ligand au niveau de son récepteur. Dans ce contexte nous avons fait appel au test du RMSD (Root Mean Square Deviation) qui sert à évaluer la déviation de la géométrie du ligand simulée par Surflex par rapport à sa conformation de référence qu'on retrouve dans la PDB. Sur les 120 complexes pris arbitrairement de la PDB, 78 % ont présenté un RMSD inférieur à 2 Å. L'analyse visuelle confirme ces résultats en observant une bonne superposition des ligands ayant des valeurs de RMSD inférieures à 2 Å, et la superposition devient mauvaise pour des valeurs de RMSD supérieures à 2 Å.

Ce test nous apporte la preuve que le programme Surflex est hautement performant et peut être utilisé en toute fiabilité pour simuler les interactions des inhibiteurs de l'aromatase.

Dans la recherche de nouveaux inhibiteurs théoriques de l'aromatase plus efficaces que notre ligand de référence BHF, 79 structures avec un taux de similarité de 96% à notre ligand de référence ont été téléchargés à partir de la chimiothèque « PubChem » afin d'évaluer leur affinité envers l'aromatase. Parmi les 79 structures, 60 composés ont présenté des affinités supérieures à celle de notre ligand.

Les résultats du criblage virtuel nous a permis de sélectionner le meilleur composé « Composé N°1 » qui peut être proposé comme un meilleur inhibiteur de notre cible aromatase et pour lequel nous avons fait une analyse détaillée des diverses interactions qui interviennent : Pi-Alkyl, Pi-Pi Stacking, Amide-Pi Staking, Pi-Anion, Alkyl, et Pi-Sigma.

Ce similaire inhibe l'aromatase avec une affinité de $5,02 \text{ M}^{-1}$, valeur bien supérieure à celle du ligand de référence qui est de $2,93 \text{ M}^{-1}$ et remplissent tous les critères de la règle de cinq de Lipinski ce qui valide la biodisponibilité orale.

Concernant la toxicité potentielle, le test hERG montre que le composé N°1 ne provoque pas des effets secondaires cardiaques. Alors que le test d'Ames montre que ce composé est mutagène et peut faire des mutations lors de l'utilisation comme un médicament.

Notre étude ici n'étant qu'initiale, ce travail pourra être complété et prolongé par une étude expérimentale *in vitro* et/ou *in vivo* afin de valider nos résultats théoriques et vérifier l'efficacité de l'approche *in silico*.

« Références
Bibliographie »

Références bibliographie

- [1] Elsan. Care a été indexé pour la première fois par Google en March 2016 <https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/cancers/cancer-du-sein-definition>.
- [2] Department of Non communicable Diseases Organisation mondiale de la Santé 20 Avenue Appia 1211 Geneva 27, Switzerland <https://www.who.int/health-topics/cancer>.
- [3] https://www.francetvinfo.fr/sante/cancer/cancer-du-sein-il-y-a-une-vraie-recrudescence_1815585.html [archive].
- [4] Kitchen D. B., Decornez H., Furr J. R et Bajorath J. 2004. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature reviews/ drug discovery*. 3 :935-945.
- [5] Hutter M.C. «NCI Gene-Environment Think Tank, « Gene-environment interactions in cancer epidemiology : a National Cancer Institute Think Tank report »,» *Genet Epidemiol*, vol. 37, no 7, p. 643-57, 2013.
- [6] Ralph ., M . Moss ., C . Galen On Cancer : How Ancient Physicians Viewed Malignant Disease, Washington: Contry to Nature, 1989, p. 35.
- [7] Rath ., M . «Avancée de la recherche cellulaire dans la lutte contre le cancer.Medecine,» 2002.
- [8] Antoine ., M . «Synthèse et évaluation pharmacologique de composés indoliques et pyridopyraziniques a visée antitumorale,» *Thèse de doctorat : chimie thérapeutique. Université de Nantes U.F.R. des sciences pharmaceutiques*, p. 9, 2005.
- [9] Biyi A., Benrais N., Albouzidi A et al. «Généralités sur les tumeurs,» Mai 2005.
- [10] Yadav M.R., Barbade M.A., Tamboli R.S. et al . Inhibition des lésions pulmonaires aiguës induites par l'élastase des neutrophiles humains chez les hamsters par la pré-élastase humaine recombinante (trappin-2)poitrine , 2002. [En ligne].
Available: <http://www.e-cancer.fr>.
- [11] Merviel ., G . «Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein? Gynecologie Obstetrique et Fertilité,» vol. 39, p. 486–490, 2011.
- [12] Khalid H.Mécanismes d'action des antioestrogènes totaux. Thèse présentée à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor : biochimie. Université de Montréal.canada.2012.
- [13] «Traitement des symptômes dépressifs dans le contexte du cancer du sein : Comparaison de la thérapie cognitive et de la luminothérapie.,» [En ligne].
Available:<http://www.rubanrose.org>.

- [14] Wilfred F., van Gunsteren., Herman J. «Cancer du sein chez la femme : incidence et mortalité. Instituts de veille Sanitaire : bulletin épidémiologique hebdomadaire,» vol. 44, p. 209-210, 2004.
- [15] Cardenosa .,G . « Breast calcifications in breast imaging: RSNA categorical course in diagnostic radiology,» 2005.
- [16] Alran, S., & Salmon, R. (n.d.). Traitement chirurgical du cancer du sein.
- [17] Baillet F. Radiothérapie : principes, indications, effets secondaires. EMC - AKOS (Traité de Médecine) 1999 ;9(2) :1-8.
- [18] Touboul C, Zeitoun JD, Lefèvre J. Cancérologie. Inter-mémo 2^e édition. Paris: Vernazobres-Gregory; 2009.
- [19] Frodeau C. L'hormonothérapie dans le cancer du sein et l'observance des traitements. Thèse de doctorat en pharmacie. Grenoble : Joseph. Fourier. France. 2012. 122p.
- [20] Vincent-Salomon A. HER2 et cancers du sein. Correspondances en Onco-Théranostic. 2012;1(2):57-61.
- [21] Khosla S. Mise à jour sur les oestrogènes et le squelette. *Tourillon de l'endocrinologie clinique et du métabolisme*. 2010;95(8):3569–3577. - PMC - PubMed.
- [22] Gennari L, Khosla S, Bilezikian JP. Effets des œstrogènes sur les os du squelette masculin. Dans : Bilezikian JP, Raisz LG, Martin J, éditeurs. *Principes de biologie osseuse*. 3^e édition. San Diego, Californie, États-Unis : Elsevier Academic Press ; 2008. pp. 1801–1818.
- [23] Favia AD, Cavalli A, Masetti M, Carotti A, Recanatini M. Modèle tridimensionnel de l'enzyme aromatasase humaine et paramétrisation fonctionnelle de la densité de la protoporphyrine IX contenant du fer pour une étude de dynamique moléculaire des cytochromes hème-cystéinato. *Protéines*. 1 mars 2006;62(4):1074-87. PMID : 16395678 doi : 10.1002/prot.20829.
- [24] <https://aurore.unilim.fr/theses/nxfile/default/2595981b-649a-4335-bf46-6901d0c91bd5/blobholder:0/P2002312.pdf> .
- [25] Ghosh, D., Griswold, J., Erman, M., & Pangborn, W. (2010). X-ray structure of human aromatase reveals an androgen-specific active site. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 118(4–5), 197–202. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2009.09.012>.
- [26] https://www.researchgate.net/publication/268878619_Evidence_for_an_Elevated_Aspartate_p_K_a_in_the_Active_Site_of_Human_Aromatase.
- [27] Brueggemeier, R. W., Hackett, J. C., & Diaz-Cruz, E. S. (2005). Aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. In *Endocrine Reviews* (Vol. 26, Issue 3, pp. 331–345). <https://doi.org/10.1210/er.2004-0015>.

[28] Debaert M., Poisson J., Loiseau P. *Traité de chimie thérapeutique, Médicaments en relation avec des systèmes hormonaux. Chapitre10 : inhibiteurs de l'aromatase.* Tec& docLavoisier.1995 ; 4 :479-500.

[29] Yadav M.R., Barmade M.A., Tamboli R.S. et al. Developing Steroidal Aromatase Inhibitors-An Effective Armament to Win the Battle against Breast Cancer, *European Journal of Medicinal Chemistry* .2015; 105: 1-38.

[30] Brueggemeier, R. W., Hackett, J. C., & Diaz-Cruz, E. S. (2005). e inhibitors in the treatment of breast cancer. In *Endocrine Reviews* (Vol. 26, Issue 3, pp. 331–345). <https://doi.org/10.1210/er.2004-0015>.

[31] Chen, S. (1998). Aromatase and breast cancer. In *Frontier in bioscience: a journal and Virtual Library* (Vol. 3). <https://doi.org/10.2741/A333>.

[32] J Steroid Biochem Mol Biol. Manuscrit de l'auteur; disponible dans PMC le 1er décembre 2007. Publié sous sa forme finale éditée sous la forme: J Steroid Biochem Mol Biol. 2006 décembre; 102(1-5): 97–102. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.09.002.

[33] Wang, Y., Lee, K. W., Chan, F. L., Chen, S., & Leung, L. K. (2006). The red wine polyphenol resveratrol displays bilevel inhibition on aromatase in breast cancer cells. *Toxicological Sciences*, 92(1), 71–77. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfj190>.

[34] Les inhibiteurs du tamoxifène et de l'aromatase dans le traitement du cancer du sein chez la femme ménopausée : aspects pharmacologiques et cliniques. [Article en français] Patricia de Crémoux 1, Véronique Diéras, Marie France Poupon, Henri Magdelénat, Brigitte Sigal-Zafrani, Alain Fourquet, Jean-Yves Pierga 2004 Dec ;91(12) :917-27.

[35] Syndrome musculo-squelettique associé aux inhibiteurs de l'aromatase : comprendre les mécanismes et la prise en charge Tara Hyder, 1 Christopher C. Marino, 2 Sasha Ahmad, 3 Azadeh Nasrazadani, 4 et Adam M. Brufsky 4, * doi : 10.3389/fendo.2021.713700

Publié en ligne le 27 juillet 2021.

[36] Puech F. Gestion des effets secondaires des inhibiteurs de l'aromatase. EXTRAIT des Mises à jour en gynécologie médicale.2010 ; 315p.

[37] Xi, Y., Liu, J., Wang, H., Li, S., Yi, Y., & Du, Y. (2020). New small-molecule compound Hu-17 inhibits estrogen biosynthesis by aromatase in human ovarian granulosa cancer cells. *Cancer Medicine*, 9(23), 9081–9095. <https://doi.org/10.1002/cam4.3492>.

[38] Masse molaire calculée d'après « Atomic weights of the elements 2007 » [archive], sur www.chem.qmul.ac.uk.

[39] Chryisine : Propriétés pharmacologiques et thérapeutiques. Naz S, Imran M, Rauf A, Orhan IE, Shariati MA, Iahtisham-Ul-Haq, IqraYasmin, Shahbaz M, Qaisrani TB, Shah ZA, Plygun S, Heydari M. *Vie Sci*. 15 octobre 2019 ;235 :116797. Doi : 10.1016/j.lfs.2019.116797. Publication en ligne le 28 août 2019.

[40] Chryisine : Sources, activités pharmacologiques bénéfiques et mécanisme d'action moléculaire. Mani R, Natesan V. *Phytochimie*. 2018 janvier ;145 :187-196. Doi : 10.1016/j.phytochem.2017.09.016. Publication en ligne du 20 novembre 2017.

- [41] Chrysin: Sources, beneficial pharmacological activities, and molecular mechanism of action. Mani R, Natesan V. *Phytochemistry*. 2018 Jan ;145 :187-196. Doi: 10.1016/j.phytochem.2017.09.016. Epub 2017 Nov 20.
- [42] Soler-Rivas, C., Jolivet, S., Arpin, N., Olivier, J. M., & Wichers, H. J. (1999). Biochemical and physiological aspects of brown blotch disease of *Agaricus bisporus*. *FEMS Microbiology Reviews*, 23(5), 591–614. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.1999.tb00415.x>.
- [43] Mohamed, E. A., Hashim, I. I. A., Yusif, R. M., Shaaban, A. A. A., El-Sheakh, A. R., Hamed, M. F., & Badria, F. A. E. (2018). Polymeric micelles for potentiated antiulcer and anticancer activities of naringin. *International Journal of Nanomedicine*, 13, 1009–1027. <https://doi.org/10.2147/IJN.S154325>.
- [44] Genistein: An Integrative Overview of Its Mode of Action, Pharmacological Properties and Health Benefits. Sharifi-Rad J, Quispe C, Imran M, Rauf A, Nadeem M, Gondal TA, Ahmad B, Atif M, Mubarak MS, Sytar O, Zhilina OM, Garsiya ER, Smeriglio A, Trombetta D, Pons DG, Martorell M, Cardoso SM, Razis AFA, Sunusi U, Kamal RM, Rotariu LS, Butnariu M, Docea AO, Calina D. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Jul 19 ;2021 :3268136. Doit: 10.1155/2021/3268136. Collection 2021.
- [45] Smith I., Dowsett M. Aromatase Inhibitors in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2003 ;348 :2431-42.
- [46] Cella D., Fallowfield F., Barker P et al. Quality of life in postmenopausal women in the ATAC trial after completion of 5 years adjuvant treatment for early breast cancer. *Br Cancer Res Treat*. 2006 ; 100 :273-84.
- [47] inhibiteur de l'aromatase chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Les liens d'auteur ouvrent le panneau de superposition Issam S. Hamadeh a, Jai N. Patel à Stéphanie Rusin a Antoinette R. Tan c Montre plus Ajouter à [Mendeley] Partager Citer <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.07.014>.
- [48] cours_docking-MOKRANI.pdf. Introduction et rappels bibliographiques. Site accessible à l'adresse https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BCM/2020/cours_docking-MOKRANI.pdf. Consulté le 14 Mai 2023.
- [49] Cavasotto, Claudio N., María Gabriela Aucar, and Natalia S. Adler. "Computational chemistry in drug lead discovery and design." *International Journal of Quantum Chemistry* 119.2 (2019): e25678.
- [50] H. BOUCHERIT 1, A. CHIK Boucherit et al., 2013 133 HI1, A. BENSEGUENI1, A. MERZOUG1, K. S. HIOUAL1, EL H. MOKRANI1 l'amarage moléculaire : une nouvelle approche pour lutter oppement de la tuberculose *Rev. Microbiol. Ind. San et Environn*. Vol 7, N°2, p : 133-149.

- [51] Aurélien Grosdidier. Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives. 2007 ; 90.
- [52] Lengauer T., Rarey M. "Computational methods for biomolecular docking ». *Current Opinion in Structural Biology*. 1996 ; **6(3)** : 402-6.
- [53] kerrouch I., Etude in silico de l'inhibition de la dihydroorotatedeshydrogenase de *Plasmodium falciparum* dans le cas du paludisme mémoire de master en biochimie option : Analyse protéomique et santé Constantine. Université constantine 1. Algérie. 2011. 31p.
- [54] Trouillas P. Chapitre 4 - Modélisation Moléculaire et Biologie. Thèse de doctorat en biophysique. Université de Lille. France. 2009. 17p.
- [55] Aurélien. G, Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives. Thèse de Doctorat, Université Joseph Fourier - Faculté de pharmacie de Grenoble 2007 ; 17.
- [56] Anonyme : Récepteur : qu'est-ce que c'est ? [En ligne]. <https://www.futurasciences.com/sante/definitions/biologie-recepteur-243/>. Consulté le [20/05/2023].
- [57] Shibata D., Slusarenko A., Casey R., Hildebrand D et Bell E. 1994. Lipoxygenases. *Plant Molecular Biology Reporter*. 12 : 41.
- [58] Monge A. Création et utilisation de chimiothèques optimisées pour la recherche « in silico » de nouveaux composés bioactifs. Thèse de doctorat en Chimie Informatique. Université d'Orléans. France. 2006. 160p.
- [59] Merzoug A., Chikhi A., Bensegueni A., Boucherit H et Okay S. 2018. Virtual Screening Approach of Bacterial Peptide Deformylase Inhibitors Results in New Antibiotics. *Molecular Informatics*. 36: 1-14.
- [60] Chen, Y.C. Beware of dogmatic g.! , 5102 (Trends in AmrahP Colic la Sciences, 36, 87-95).
- [61] Thiriote E. Modélisation de la reconnaissance et de la catalyse enzymatiques : développements méthodologiques et détermination du mécanisme des Méthionine Sulfoxyde Réductases de classe A. Thèse de doctorat d'université : Chimie informatique et théorique. Nancy: Université de Nancy. France 2009 : 291.
- [62] Jain A. N. 2003. Surflex: Fully Automatic Flexible Molecular Docking Using a Molecular Similarity-Based Search Engine. *Journal of medicinal chemistry*. 46(4): 499-511.
- [63] Welch W., Ruppert J et Jain A.N. 1996. Hammerhead: Fast, Fully Automated Docking of Flexible Ligands to Protein Binding Sites. *Chemistry & Biology*. 3 : 449-462.
- [64] Miteva, M. A., Lee, W. H., Montes, M. O., & Villoutreix, B. O. (2005). Fast structure-based virtual ligand screening combining FRED, DOCK, and surflex. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(19), 6012-6022. <https://doi.org/10.1021/jm050262h>.
- [65] Open Babel : From Open Babel. (2011). Open Babel : The Open Source Chemistry Toolbox. [En ligne]. Site accessible à l'adresse <http://openbabel.org/>. Consulté le 9 Avril

2023.

[66] ViewerLite (version4.2). 2001. Accelrys Inc. <http://www.accelrys.com>.

[67] Biovia Discovery studio visualizer : Free Download : Dassault systèmes. (2023). BIOVIA Discovery Studio Visualizer. Site accessible à l'adresse <https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>. Consulté le 10 Avril 2023.

[68] SwissADME : Swiss Institute of Bioinformatics. (2023). SwissADME. Site accessible à l'adresse <http://www.swissadme.ch/index.php>. Consulté le 10 Avril 2023. [69] PreADMET 2.0 : PreADMET. (2017). Welcome to the PreADMET. Site accessible à l'adresse <https://preadmet.webservice.bmdrc.org/>. Consulté le 11 Avril 2023.

[70] cours_docking-MOKRANI.pdf. Introduction et rappels bibliographiques. Site accessible à l'adresse https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BCM/2020/cours_docking-MOKRANI.pdf. Consulté le 11 Avril 2023.

[71] Pubchem : National Library of Medicine. What is PubChem ? Site accessible à l'adresse <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Consulté le 11 Avril 2023.

[72] Chikhi A. W. Calculs et modelisations des interactions peptide deformylase –substances antibactériennes à l'aide de techniques de ‘‘docking’’ (arrimage) moléculaire. Thèse Doctorat d'université : Biochimie appliquée. Constantine : Université Mentouri Constantine. Algérie.2007. 126p.

[73] 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. <https://doi.org/10.1021/jm020017n>.

[74] cours_docking-MOKRANI.pdf. Introduction et rappels bibliographiques. Site accessible à l'adresse https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BCM/2020/cours_docking-MOKRANI.pdf. Consulté le 14 Avril 2023.

« Annexes »

Annexes 01 : Liste des 120 complexes et leur RMSD utilisés pour tester le programme Surfex.

Numéro	Code PDB	Code des ligands	Rmsd (Å)
1	3HY7	094	4,82
2	3B8Z	294	2,22
3	3HYG	099	1,9
4	3LJT	LA3	1,76
5	4WK7	3PQ	1,27
6	4WKE	3PU	1,54
7	4WKI	3PW	1,28
8	3LJZ	EPE	2,33
9	3PPV	SO4	3,46
10	3AOX	EMH	2,18
11	4CLJ	5P8	1,38
12	5IUG	729	0,93
13	5IUI	45Q	1,63
14	2HI4	BHF	0,06
15	6MX8	6GY	3,39
16	4CMT	GWH	1,22
17	5B5O	WMM	1,35
18	4CMU	IV7	4,34
19	4CNH	3U9	0,55
20	4CTB	KVC	1,92
21	7R7K	25J	1,57
22	5A9U	5P8	1,13
23	5AA8	5P8	1,13
24	5AA9	5P8	4,5
25	5AAA	VGH	1,42
26	5AAC	VGH	1,63

27	4FOC	OOU	1,34
28	2XBA	571	2,62
29	4FOB	OUS	1,2
30	4ANQ	VGH	1,99
31	2XP2	VGH	0,26
32	2YFX	VGH	1,61
33	7BTT	F8R	2,46
34	4ANS	VGH	1,94
35	3LCS	STU	1,39
36	4FNW	GOL	1,47
37	4FNX	GOL	1,05
38	3L9P	GOL	1,67
39	5FTG	U4W	1,14
40	4RC8	STE	1,64
41	6Q3Y	HG5	2,33
42	1COI	BE2	0,12
43	2JB3	BF2	0,05
44	3WGT	QSC	0,91
45	3ZNO	SE5	0,63
46	32NP	SE2	1,39
47	2VDG	1BO	1,29
48	4EXG	916	1,71
49	1FRB	ZST	1,51
50	1BT4	2BL	1,29
51	1HVI	A77	0,78
52	5A84	MES	0,82
53	17GS	GTX	1,04
54	3WWH	PLP	1,44
55	3ZQK	GOL	1,49

56	4CM6	AOB	0,44
57	4D1Z	WG8	0,64
58	ER16	SAJ	1,58
59	6NTB	ATP	0,99
60	4C9W	VGH	0,99
61	3AB8	ATP	1,11
62	5AAB	VGH	1,61
63	5ECV	5M2	2,6
64	5FQ7	GSH	1,21
65	5FTQ	YMX	1,96
66	5IMX	CZ4	1,63
67	5OOT	4K4	2,52
68	5OP4	AQT	0,44
69	5OPR	A3E	1,55
70	2XF4	3PL	1,64
71	3PO7	ZON	0,06
72	2V61	C18	1,98
73	2C65	4CR	0,95
74	8CM4	8N4	1,07
75	5MOR	4F2	0,66
76	3HGN	FRW	0,70
77	1PMN	984	2,51
78	14O4	CM4	0,06
79	1Z3N	3NA	1,15
80	1Z89	62P	0,9
81	2B45	TF1	0,92
82	2F6T	1C2	2,3
83	2PDG	47D	1,47
84	7DGO	ADP	1,53

85	2ZO8	ATP	0,83
86	3LQO	ATP	0,97
87	2EG2	ATP	1,19
88	4QRE	3BG	2,05
89	3LJT	LA3	1,76
90	1ZZ1	SHH	17,32
91	5G3W	C65	3,7
92	2PO9	1PE	1,05
93	3FDX	FMT	2,76
94	6GWB	PO4	0,35
95	6H8B	J7Q	1,79
97	6H8H	8MO	1,94
98	6OJX	EDO	3,2
99	1F2U	ATP	0,86
100	5IMX	CZ4	1,63
101	5MOR	4FZ	0,66
102	5OPS	4K4	2,52
103	6AAH	9T6	1,86
104	6CM4	8NU	1,07
105	6CQF	F97	2,17
106	6CZV	FO4	1,39
107	6FAF	D3B	2,27
108	6FAG	EON	1,33
109	6GJP	FOT	1,88
110	6GOT	F6W	0,7
111	6GUK	FC8	1,65
112	6HHG	G4T	3,63
113	6HSK	GOK	2,94
114	6HVD	GUD	0,83

115	6MA3	JAJ	1,14
116	6MSA	JY4	0,04
117	6NCG	KJD	0,04
118	3EYG	MI1	1,35
119	5TOZ	7H4	7
120	2OW9	SP6	1,14

Annexes 02 : Les résultats du criblage par Surflex des similaires du ligand de 2HI4.

Numéro	Code CID	Affinité	Numéro	Code PDB	Affinité
1	68096496	5,02	41	132606136	4,00
2	12326649	2,87	42	132510136	3,75
3	623342	2,84	43	129676040	2,99
4	9898204	3,33	44	118278494	2,67
5	1306582	3,19	45	102201057	3,25
6	190209	3,10	46	102201046	3,40
7	56833934	3,41	47	92178808	3,39
8	49865518	3,01	48	89106902	2,93
9	12588430	3,00	49	87793846	3,66
10	12060547	2,95	50	87292828	3,27
11	11471812	3,27	51	86127479	3,22
12	11392135	2,88	52	68667928	3,45
13	610896	3,71	53	11790	3,59
14	155555058	3,42	54	43388540	3,13
15	155551390	3,43	55	21721884	2,65
16	155534472	2,90	56	15642924	2,53
17	155524891	3,33	57	14986461	3,59
18	155514231	3,37	58	6092700	3,37

19	137658486	2,72	59	4407956	3,37
20	137656282	2,97	60	906869	4,85
21	137656227	1,93	61	2780537	3,76
22	137647331	2,91	62	5709252	3,49
23	137647015	2,84	63	11638367	1,27
24	137643126	2,88	64	12558710	3,58
25	13763942	2,54	65	14902586	2,49
26	137636500	3,18	66	54760958	3,49
27	137636002	2,77	67	85570813	3,26
28	137634802	2,83	68	91721285	3,43
29	137634775	3,02	69	91871637	2,95
30	85977688	3,05	70	92852792	3,27
31	69522731	3,86	71	102479603	3,47
32	44657211	3,59	72	129898943	4,63
33	24721239	3,19	73	12989845	4,04
34	11415057	3,22	74	129898947	3,42
35	11336414	2,71	75	131666849	3,59
36	9993385	3,05	76	136358611	3,68
37	623336	3,52	77	143254274	3,30
38	156769377	3,14	78	143600374	4,43
39	153529648	3,10	79	97548	3,46
40	134910804	3,84			

« Résumés »

Résumé

Notre travail, entre dans le cadre de la réalisation du mémoire de master, s'inscrit dans le courant de la recherche *in silico* de nouveau inhibiteur potentiel de l'aromatase ; cible thérapeutique validée pour le traitement du cancer du sein. Le logiciel de docking moléculaire Surfex permet de simuler les interactions entre une cible enzymatique et différents ligands. Avec un pourcentage de 78% des valeurs de RMSD inférieures ou égales à 2Å, cela nous a permis de conclure que le programme Surfex est assez performant et qu'on peut l'utiliser en toute confiance pour étudier profondément le mécanisme d'inhibition de l'aromatase.

Dans cette étude, nous avons réalisé un docking basé sur la structure de la cible enzymatique avec le programme Surfex-dock d'une collection de 79 similaires de la BHF issus de la PubChem ; afin de découvrir de nouveau inhibiteur potentiel de l'enzyme aromatase plus affins et plus sélectifs que la BHF. Un similaire : composé N°1 avec une affinité égale à 5,02 M⁻¹, est considérés comme le meilleur inhibiteur potentiel de l'aromatase.

Enfin, l'application du filtrage ADMET nous informe de manière positive sur les propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques de cet inhibiteur.

Mots clés : Aromatase, le cancer du sein, docking moléculaire, Surfex-dock, RMSD, filtrage ADMET.

Abstract

Our work is part of the master's thesis, is part of the current *in silico* search for new potential Aromatase inhibitor; therapeutic target validated for the treatment of breast cancer. The software of molecular docking Surflex-dock makes it possible to simulate the interactions between enzymatic target and different ligands. With a percentage of 78% of RMSD values less than or equal to 2 Å, we can say that Surflex-dock is quite efficient and we can use it with confidence to study deeply the mechanism of Aromatase inhibition.

In this study, we performed a docking based on the structure of the enzymatic target with the Surflex-dock program from a collection of 79 BHF similars from PubChem; to discover new potential inhibitor of the Aromatase enzyme more affine and more selective than BHF. One similar: compose N°1 with affinities equal to 5,02 M-1 respectively, are considered the best potential Aromatase inhibitor.

Finally, the application of ADMET filtering informs us positively about the physicochemical and pharmacokinetic properties of this inhibitor.

Keywords: Aromatase, breast cancer, molecular docking, Surflex-dock, RMSD, filtering ADMET.

المخلص

ان هذه الدراسة التي اجريناها في إطار أطروحة الماستر تعتبر جزءا من البحث الحالي في مجال *in silico* من أجل ايجاد مثبطات محتمله جديده لإنزيم Aromatase لعلاج مرض السرطان الثدي .

يسمح برنامج الالتحام الجزيئي surflex-dock بمحاكاة التفاعلات بين هدف انزيمي وروابط مختلفة. مع نسبة 78% من قيم RMSD اقل او يساوي 2Å، يمكن القول بان برنامج surflex-dock فعال ويمكن استخدامه بثقة لدراسة الية تثبيط انزيم Aromatase بعمق.

في هذه الدراسة التي أجرينا إتحام جزيئي يعتمد على بنية الهدف الانزيمي باستخدام برنامج surflex-dock لمجموعة متكونة من 79 شبيهة BHF من PubChem من أجل إكتشاف مثبطات محتملة جديدة لإنزيم Aromatase والتي تكون أكثر دقة وانتقائية من BHF. شبيه واحد: لمركب 1 مع تقارب يساوي 1 5.02M يعتبر أفضل مثبط محتمل ل Aromatase.

اخيرا يساعد تطبيق التصفية ADMET بشكل إيجابي في معرفة خصائص الفيزيائية والكيميائية لهذا المثبط .

الكلمات المفتاحية: Aromatase , سرطان الثدي , الالتحام الجزيئي , surflex dock , RMSD , التصفية ADMET.

Conception *in silico* de nouveaux inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement du cancer du sein

Notre travail, entre dans le cadre de la réalisation du mémoire de master, s'inscrit dans le courant de la recherche *in silico* de nouveau inhibiteur potentiel de l'aromatase ; cible thérapeutique validée pour le traitement du cancer du sein. Le logiciel de docking moléculaire Surflex permet de simuler les interactions entre une cible enzymatique et différents ligands. Avec un pourcentage de 78% des valeurs de RMSD inférieures ou égales à 2Å, cela nous a permis de conclure que le programme Surflex est assez performant et qu'on peut l'utiliser en toute confiance pour étudier profondément le mécanisme d'inhibition de l'aromatase.

Dans cette étude, nous avons réalisé un docking basé sur la structure de la cible enzymatique avec le programme Surflex-dock d'une collection de 79 similaires de la BHF issus de la PubChem ; afin de découvrir de nouveau inhibiteur potentiel de l'enzyme aromatase plus affins et plus sélectifs que la BHF. Un similaire : composé N°1 avec une affinité égale à 5,02 M⁻¹, est considérés comme le meilleur inhibiteur potentiel de l'aromatase.

Enfin, l'application du filtrage ADMET nous informe de manière positive sur les propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques de cet inhibiteur.

Mots clés : Aromatase, le cancer du sein, docking moléculaire, Surflex-dock, RMSD, filtrage ADMET.

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie Appliqué

❖ Membres Jurys:

- **Président du jury:** Mr. BENSEGUENI A. (Pr - UFM Constantine-1)
- **Encadreur :** Mme. TENIOU S. (M-A-A - UFM Constantine-1)
- **Co- Encadreur :** Mme DEMMAK R G. (M-C-A - Univ Constantine3 salah boubnider)
- **Examinatrice :** Mme GENDOUCHE A. (M-C-B - UFM Constantine-1)