



لجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire
قسم الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الخلوية والجزيئية

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

Intitulé :

Docking une nouvelle révolution pour combattre le cancer du sein.

Présenté et soutenu par :

Le : 03 /07/2018

- MERMOUNE ILHAM
- HAFDI KHAOULA

Jury d'évaluation:

Président du jury : Mr BENSEGUENI A. (Professeur-UFM Constantine1).

Encadreur : Mme TENIOU S. (Maître assistante «A» - UFM Constantine1).

Co-Encadreur : Mr MOKRANI E.H. (Maître assistant «A» - UFM Constantine1).

Examineur : Mr CHIKHI A. (Professeur - UFM Constantine1).

*Année universitaire
2017- 2018*

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.

En second lieu, Nous avons le plaisir d'exprimer notre profonde gratitude à notre honorable encadreur Mme TENIOU SOUMIA. Maître assistante «A» à

l'Université des frères Mentouri d'avoir accepté d'encadrer ce travail également pour l'effort fourni, les conseils prodigués, sa patience et sa persévérance dans le suivi de ce travail.

Merci encore

Mme TENIOU

Nos remerciements vont aussi à Monsieur MOKRANI E .H Maître assistant à

L'Université Constantine 1.

Un grand merci à Mr .BENSEGUENI A. professeur à l'Université des frères Mentouri pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider ce Jury.

Nos profonds remerciements vont aussi à Mr .CHIKHIA. professeur à l'Université des frères Mentouri, pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Nos enseignants pour leur soutien et leur dévouement durant toutes nos années d'études

Sans oublier de remercier nos très chers parents

Enfin, nous remercions toutes personnes ayant contribué de près ou de loin à

la réalisation de ce mémoire

Merci

DEDICACES

*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 SAMIA et MOHAMMED LAID,
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 FATEH

*A Mes chères Sœurs, mes bougie : NAWEL et MERIEM Pour leurs
encouragements et leurs soutient.*

A : NOUAR et SAID.

*AUX fleurs de mon cœur : OWAYS, ARINE, HABIB, RAMA, SOFIA ET
AYMENE.*

*Mes grandes mairresses : FATIMA EL ZOHRRA, SIMOUCHA "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 : « khaoula »

A toute ma famille MERMOUNE

*A toute personne ayant participé de près ou de loin à la réalisation de ce
mémoire*

ILHAM

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

Ma chère mère « Nadia » pour son amour et ses conseils précieux :

Mon adorable père « Ayeche » comme témoignage de ma reconnaissance pour tous les efforts qu'il n'a cessés de fournir pour mon éducation et ma réussite :

Mes très chers frères :

« Bilel », « Housseem », « Radwene »

A mon fiancé : Bilel

A ma grande mère « zobayda » que dieu la garde

A tous mes oncles et tantes, cousins et cousines

A mes meilleures copines :

« Assia, Wahiba, Amira, »

Et plus spécialement mon binôme : « Ilham »

Mes camarades de promotion de biochimie appliquée

A toute personne ayant participé de près ou de loin à la réalisation de ce projet.

Khaoula

TABLE DES MATIERES

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

Partie Bibliographique

I. Cancer.....	3
1. Définition.....	3
2. le cancer du sein	4
3. Causes du cancer du sein	5
4. Les symptômes du cancer du sein	5
5. Le diagnostic	6
5.1. La mammographie	6
5.2. L'échographie	6
6. Les traitements.....	6
6.1. La chirurgie.....	7
6.2. La radiothérapie	7
6.3. Les thérapies ciblées	7
6.4. La chimiothérapie	7
6.5. Hormonothérapie	7
II. L'aromatase.....	8
1. Définition.....	8
2. Structure	8
3. Site actif.....	9
4. Mécanisme d'action.....	9
5. L'aromatase et le cancer	11
6. Les inhibiteurs de l'aromatase	12
6.1 Définition.....	12
6.2 Mécanisme d'action.....	12
6.3. Origine des inhibiteurs de l'aromatase	12

7. Effet secondaires.....	15
III. Structure mis en jeux	16
IV. Docking moléculaire	19
1. Introduction	19
2. Définition de docking moléculaire	19
3. Principe de docking	20
4. Application.....	21
5. Les programmes de docking moléculaire	21
6. Le programme de docking moléculaire SurfleX.....	21

Partie Pratique

V. Matériels et méthodes :	24
1. Matériels :	24
1.1. Microordinateur	24
1.2. Programmes	24
1.3. PDB (Protein Data Bank)	25
1.4. Le serveur molinspiration	25
2. Méthodes :	26
2.1. Préparation des molécules pour le docking moléculaire	26
2.2. Docking avec SurfleX.....	27
2.3. Visualisation des résultats.....	28
2.4. La règle de Lipinski :	28
VI- Résultats et discussions.....	30
1. Tests de fiabilité du programme SurfleX :	30
1.1. RMSD (root mean square deviation) :	30
2. Analyse visuelle :	32
3. Etude d'interaction	34
4. Application de la règle de Lipinski	46

Conclusion et perspective..... **49**

Références bibliographiques

Annexes

Résumés

LISTE DES ABREVIATIONS

3D : Trois Dimensions.

Å : Angström.

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion.

IA : inhibiteur d'aromatase.

IC50 :Inhibitory Concentration 50.

Log P : Le coefficient de partition Eau/Octanol.

NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide forme réduite.

nM : nano mol.

nOH, NH :nombre de donneurs de liaisons H.

nO, N :nombre d'accepteurs de liaisons H.

nrotb : liaisons rotables.

PDB :Protein Data Bank.

PM : poids moléculaire.

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire.

RMSD: Root Mean Square Deviation.

SNC :Système nerveux central

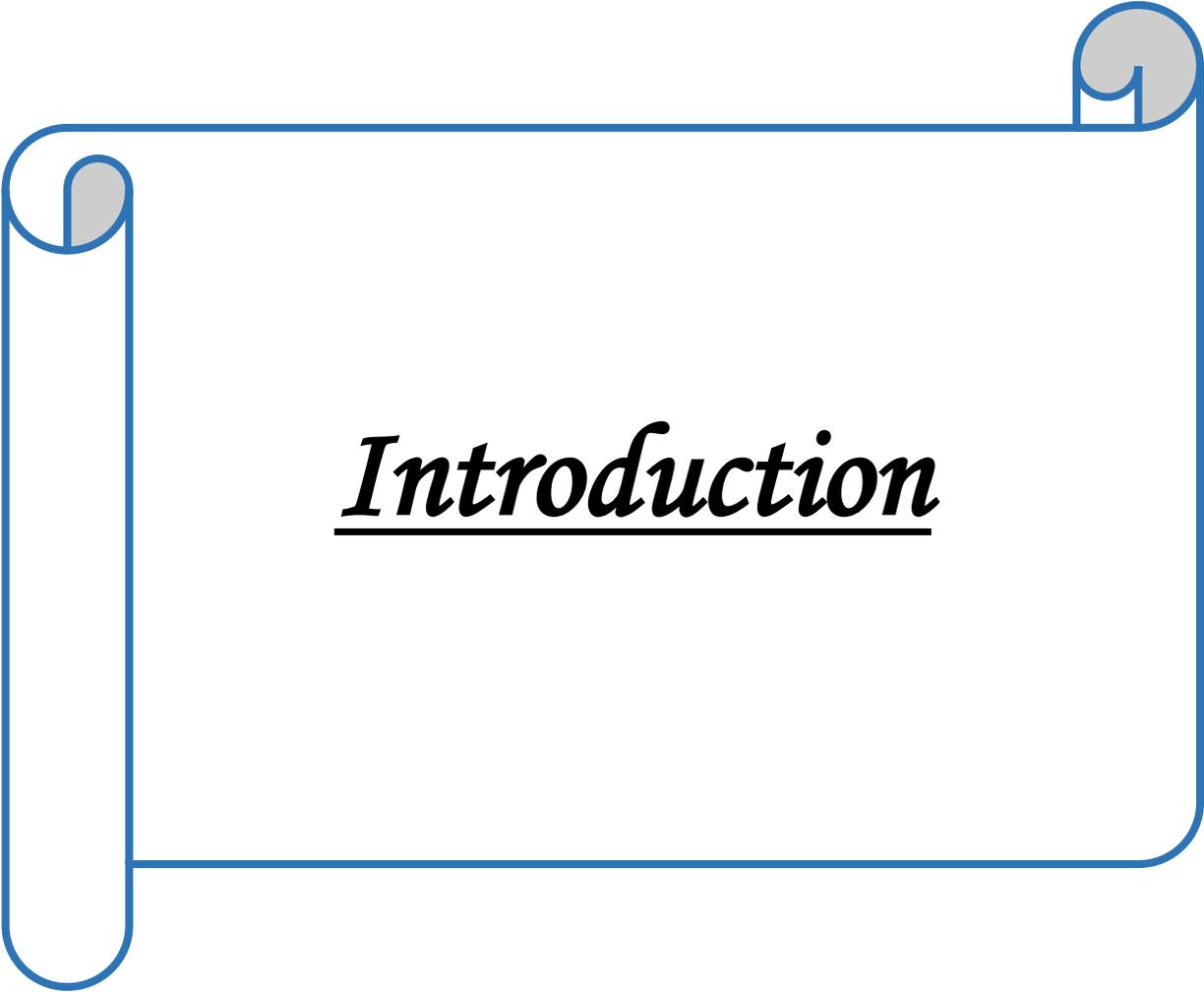
LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01: Récapitulatif tumeur bénignes/malignes.....	4
Tableau 02: Classification des inhibiteurs synthétique de l'aromatase.....	15
Tableau 03: Structure mis en jeu.....	17
Tableau 04: Les Principaux programmes de docking moléculaire.....	21
Tableau 05: Valeurs du RMSD des cinq complexes protéine-ligand.....	32
Tableau 06: Caractéristique de l'enzyme.....	34
Tableau 07: Résultat théorique de l'affinité obtenue par docking des dérivés tryptamiques d'origine naturels dans le site actif de l'aromatase.....	36
Tableau 08: Résultat théorique de l'affinité obtenue par docking des dérivés tryptamique d'origine synthétiques dans le site actif de l'aromatase.....	38
Tableau 09: Les interactions hydrogènes entre les acides aminés et la mélatonine.....	41
Tableau 10: Les interactions hydrogènes entre les acides aminés et la sérotonine.....	42
Tableau 11: Les interactions hydrogènes entre les acides aminés et la Norbaeocystin....	43
Tableau 12: Les interactions hydrogènes entre les acides aminés et le 5,6-dibromo-NMT.....	44
Tableau 13: Les interactions hydrogènes entre les acides aminés et le 2-hydroxy-NMT.....	45
Tableau 14: Les propriétés pharmacocinétiques de mélatonine.....	46
Tableau 15: Résultats de la règle de Lipinski sur les 18 composés.....	46

LISTE DES FIGURES

Figure 01 :Anatomie schématique du sein	5
Figure 02 :La structure tertiaire de l'aromatase humaine.....	8
Figure 03 :Structure du complexe Androstenedione-Aromatase	9
Figure 04 :Conversion des androgènes en oestrogènes par l'aromatase	10
Figure 05 :Mécanisme d'action de l'aromatase.....	11
Figure 06 :Structure chimique des inhibiteurs d'aromatase de type I et II	14
Figure 07 : La structure de base de tryptamine.	16
Figure 08 :Principe générale d'un programme de docking	20
Figure 09 : Représentation de l'interface du serveur Molinspiration pour le calcul des paramètres décrits par Lipinski	25
Figure 10 : Structure tertiaire du complexe 5JL6.....	26
Figure 11 : Résultat du docking par Surfex.....	27
Figure12 : Résultats en % obtenus par Surfex à deux intervalles de RMSD(A°).....	31
Figure 13 : Superposition de l'inhibiteur (coloré en rose) et du final-0 calculé par Surfex (coloré en vert) du complexe 3EQM (RMSD=0.045Å).	32
Figure 14 : Superposition de l'inhibiteur (coloré en rose) et du final-0 calculé par Surfex (coloré en vert) du complexe 3S7S (RMSD=0.097Å).	33
Figure 15 : Superposition de l'inhibiteur (coloré en rose) et du final-0 calculé par Surfex (coloré en vert) du complexe 5JL6 (RMSD=1.361Å).	33
Figure 16 : Structure de base des tryptamine	34
Figure 17 : Structure chimique développée de l'inhibiteur ASD (C ₁₉ H ₂₆ O ₂).....	35
Figure 18 : La position du ligand (ASD) dans le site actif de l'aromatase.	35
Figure 19 : Interactions entre la mélatonine et le site actif de l'aromatase.	41
Figure 20 : Interactions entre la Sérotonine et le site actif de l'aromatase.....	42
Figure 21 : Interactions entre la Norbaecocystin et le site actif de l'aromatase.....	43
Figure 22 : Interactions entre le 5,6 dibromo-tryptamine et le site actif de l'aromatase.....	44

Figure 23: Interactions entre le 2-hydroxy-NMT et le site actif de l'aromatase.....**45**



Introduction

Introduction :

Les interactions protéine-ligand jouent un rôle important dans les systèmes vivants ou elles participent à la régulation de certains mécanismes biologiques [1,2], à la transmission des signaux [3] ou à la catalyse de différentes réactions biochimiques [4,5,6]. La conception de nouveaux composés chimiques ayant des propriétés bioactives requiert des études expérimentales quantitatives de leur efficacité. L'élaboration d'un protocole reproductible pour estimer cette efficacité *in vitro* et *in vivo* est parfois très difficile à réaliser sur le plan biologique. A titre d'exemple, la mise sur le marché d'un médicament nécessite entre 12 et 15 ans de travail et coûte près d'un milliard de dollars [7]. Tenter les expérimentations au laboratoire demanderait trop d'investissements au niveau économique, temps et travail. La simulation *in silico* entre l'enzyme et le ligand, de par son coût peu onéreux et sa rapidité à se mettre en œuvre, reste une bonne alternative qui permet à la recherche dans le domaine du médicament d'avancer plus vite.

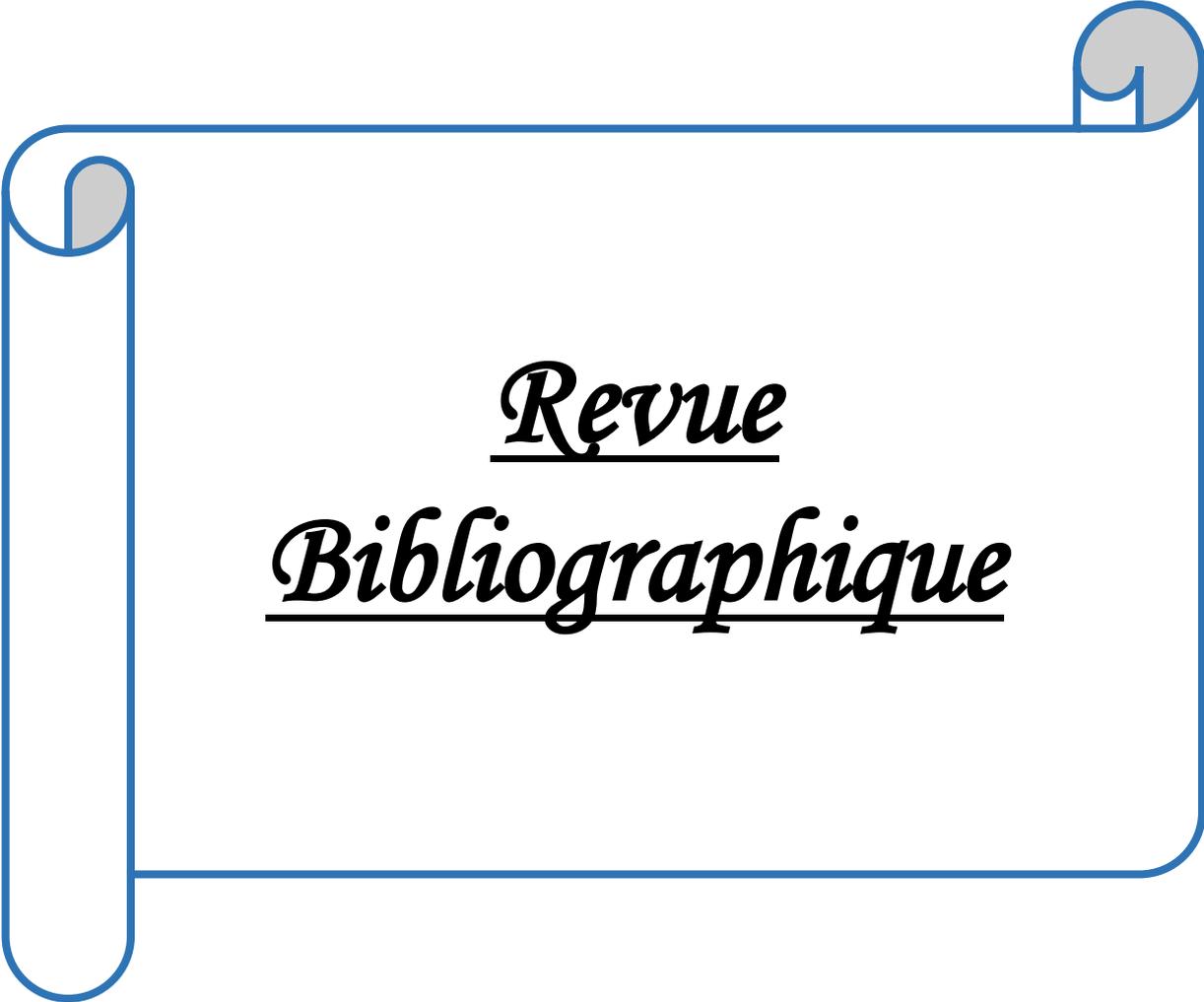
Le cancer du sein représente un problème majeur de santé publique ; cette maladie constitue la première cause de décès chez les femmes ménopausées. Les données épidémiologiques mettent en évidence une forte augmentation de l'incidence et une quasi-stabilité de la mortalité grâce aux progrès en matière de diagnostic et de traitement [8].

La présence des récepteurs hormonaux est un critère qui détermine le choix de la thérapie ; à cet égard, le ciblage des récepteurs des œstrogènes par les anti-œstrogènes a pour but d'inactiver ces récepteurs et diminuer leur contribution à la croissance tumorale [9]. ou par l'inhibition de la biosynthèse de ces hormones par les inhibiteurs de l'aromatase. Cette dernière est une enzyme clé dans la production des œstrogènes, elle établit la conversion des androgènes en œstrogènes.

De nombreuses études ont montré que la mélatonine qui est un dérivé tryptamique peut inhiber l'aromatase [10, 11,12].

Pour cela nous avons orienté notre recherche sur les dérivés tryptamiques, afin de rechercher d'autres dérivés peuvent inhiber l'aromatase en utilisant la méthode de docking moléculaire.

- L'objectif du présent travail est de :
- Tester la fiabilité du programme de docking moléculaire "Surflex" utilisé dans cette étude. Nous nous sommes servis du RMSD (*Root Mean Square Deviation*) où critère de déviation de la structure du ligand calculée par le programme par rapport à sa conformation donnée par diffraction des rayons X. Le test a été réalisé sur 100 complexes pris de la *Protéine Data Bank* "PDB".
- Calculer les affinités des dérivés tryptamiques vis-à-vis l'aromatase.
- Mettre en évidence les liaisons hydrogènes impliquées dans la formation des complexes « inhibiteurs-aromatase ».
- Proposer des dérivés des tryptamines inhibant plus fortement l'aromatase.
- Etudier *in silico* les propriétés biologiques ADME de ces composés.



Revue
Bibliographique

1. Définition

L'organisation Mondiale de Santé attribue au cancer la définition suivante : « Cancer est un terme général appliqué à un groupe de plus d'une centaine des maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une des caractéristiques du cancer est la prolifération rapide des cellules anormales qui, au-delà de leur délimitation normale, peuvent envahir des parties du corps adjacentes et semer dans d'autres organes formant ce qu'on appelle des métastases. » [13].

Les cellules cancéreuses se développent dans le corps à la suite d'une altération du patrimoine génétique des cellules. Ces cellules anormales se forment tout au long de notre vie, mais sont généralement mise en échec immédiatement par nos défenses immunitaires.

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-la propagation des cellules cancéreuses 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 [14].

Une tumeur correspond donc à une prolifération anarchique de cellules; elle peut être bénigne, c'est à dire qu'elle reste confinée à son point d'origine sans s'étendre aux tissus voisins ou migrer à distance, ou elle peut être maligne, c'est à dire capable d'envahir les tissus voisins par les voies sanguines et lymphatiques. Seules les tumeurs malignes sont classées parmi les cancers car c'est leur pouvoir envahissant et migratoire qui les rend si dangereuses [15].

Les différences entre ces deux types de tumeur sont présentées dans le tableau 1 :

Tableau 01 : Récapitulatif tumeur bénignes/malignes [16].

Tumeurs Bénignes	Tumeurs malignes
Bien limitée	Mal limitée
Encapsulée	Non encapsulée
Histologiquement semblable aux tissus d'origine (bien différenciée)	Plus au moins semblable aux tissus d'origine
Cellules régulières	Cellules irrégulières (cellules cancéreuse)
Croissance lente	Croissance rapide
Refoulement sans destruction des tissus voisins	Envahissement des tissus voisins
Pas de récurrence locale après exérèse complète.	exérèse complète difficile. Récurrence possible après exérèse supposée complète.
Pas de métastase	Métastase

2. le cancer du sein :

Le sein est une glande superficielle plaquée contre le thorax, entre la peau dessus et le muscle grand pectoral dessous. Il est plus développé chez la femme que chez l'homme.

Le cancer du sein est une tumeur maligne de la glande mammaire. Il naît dans les unitésducto-lobulaires dont la fonction est de sécréter le lait. La glande mammaire est en effet constituée de lobules (chaque sein contient de 15 à 25 lobules) qui forment l'arbre canalaire mammaire (voir Figure 1). Ensuite se trouvent successivement les canaux galactophores, les sinus lactifère et enfin le canal collecteur [17].

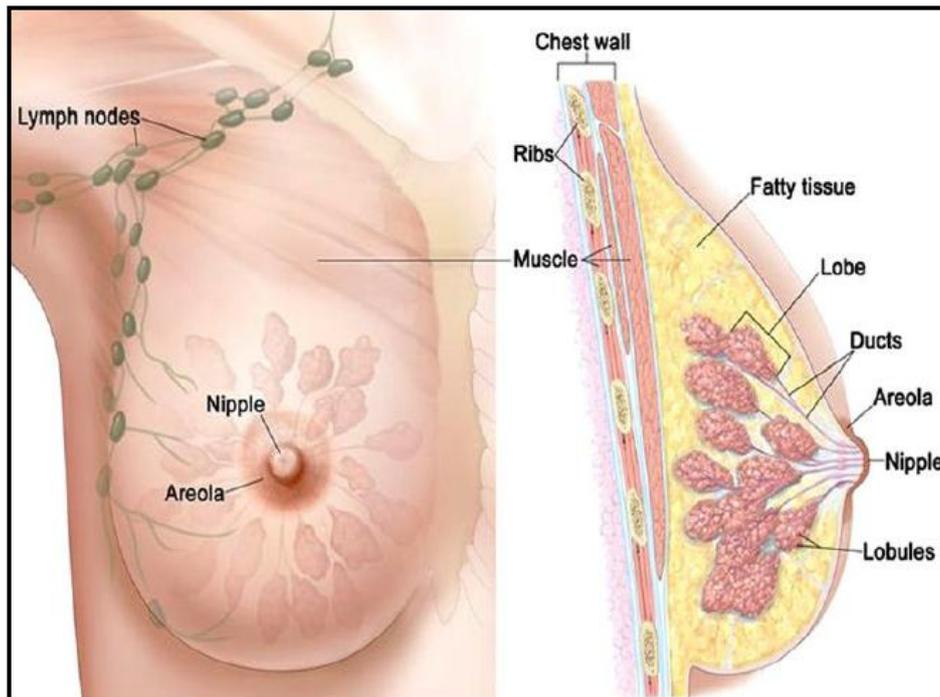


Figure 01 : Anatomie schématique du sein [18].

Le risque relatif de cancer du sein est de 1.3% pour une femme ayant eu une grossesse après 20 ans, de 1.6% après 25 ans et de 1.9% après 30 ans. Plus la première grossesse est tardive et plus le risque de cancer du sein est élevé [19].

3. Causes du cancer du sein

Les causes réelles du cancer du sein ne sont pas connues avec précision. Certains facteurs sont néanmoins susceptibles d'augmenter le risque chez la femme : hérédité, précocité de la puberté, grossesse tardive, obésité, ou d'autres facteurs liés à l'hygiène de vie (consommation élevée d'alcool et de tabac). Le facteur de risque le plus important reste l'âge. La plupart des cancers du sein surviennent en effet chez les femmes de plus de 50 ans, et les femmes âgées de plus de 60 ans présentent un risque encore plus élevé [20].

4. Les symptômes du cancer du sein :

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 [21] :

- 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.

5. Le diagnostic

5.1. La mammographie

Est l'examen radiologique de base qui permet d'analyser la structure mammaire. Elle est indiquée devant toute anomalie clinique. Cette radiographie, associée à une échographie, permet en particulier de reconnaître immédiatement les kystes liquides [22].

5.2. L'échographie

Est complémentaire, mais ne peut jamais remplacer la mammographie. Elle peut aider à localiser l'anomalie pour faciliter un prélèvement, ou à reconnaître un kyste liquidien.

Lorsqu'il s'agit d'un kyste, une ponction à l'aiguille fine peut permettre d'en vider le contenu et assurer ainsi sa régression. Si le nodule perçu est solide, l'aiguille peut ramener des cellules qui seront examinées au microscope. Il s'agit d'un cytodiagnostics.

Si l'ensemble de ces examens ne permet pas de s'assurer que l'anomalie est parfaitement bénigne, il est nécessaire d'envisager un prélèvement par cytobiopsie, le plus souvent par une grosse aiguille [22].

6. Les traitements

Le choix des thérapeutiques dépend du type de cancer, en particulier au niveau moléculaire, de ses caractéristiques, de son degré d'invasion ou de métastases, et de l'état général du patient.

6.1. La chirurgie

L'intervention chirurgicale constitue généralement la première étape du traitement après le diagnostic de cancer du sein. Selon la taille, la localisation et la nature de la tumeur, différentes techniques peuvent être employées afin d'assurer une exérèse totale de la lésion tout en garantissant, dans la mesure du possible, un bon résultat esthétique [23].

6.2. La radiothérapie

La radiothérapie occupe une place essentielle dans le traitement locorégional du cancer du sein. Elle permet de diminuer de 60 % le risque de récurrence locale après une mastectomie ou une chirurgie conservatrice. Cependant, différents obstacles sont rapportés : proximité d'organes critiques, prise en charge de volumes cibles parfois volumineux ou variations anatomiques d'une patiente à une autre [23].

6.3. 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 [24].

6.4. La chimiothérapie

Au cours du cancer du sein, la chimiothérapie anticancéreuse peut faire appel à différentes classes médicamenteuses [25].

6.5. Hormonothérapie

Les traitements d'hormonothérapie peuvent agir en abaissant le taux d'œstrogènes plasmatiques. Ils vont alors inhiber l'aromatase, enzyme responsable de la transformation des androgènes en œstrogènes, il s'agit des traitements inhibiteurs de l'aromatase, ou alors en bloquant les récepteurs hormonaux, ils s'agissent des traitements anti-œstrogènes. Les anti-aromatases sont uniquement prescrites chez la femme ménopausée [26].

En effet l'aromatase est une cible privilégiée de certains médicaments déjà utilisés comme anti-tumoraux 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 leur mécanisme d'action afin de contribuer au développement *in silico* de nouveaux inhibiteurs de cette enzyme.

II. L'aromatase

1. Définition

L'aromatase est un complexe enzymatique nécessaire à la conversion d'androgène en œstrogène et responsable de la décarboxylation du C19 et de l'aromatisation du cycle A du stéroïde [27,28]. C'est une enzyme de la superfamille des cytochromes P450et hautement exprimée au niveau du placenta et des cellules de la granulosa des follicules ovariens. Elle est aussi présente au niveau des tissus périphériques incluant les cellules mésenchymateuses du tissu adipeux, ainsi qu'au niveau du foie, du muscle, des os et du tissu tumoral mammaire [29].

2. Structure

L'aromatase, comme l'ensemble des cytochromes mono-oxygénases, possède une structure globulaire, enchâssée dans la double couche lipidique membranaire par son extrémité N-terminale. la majeure partie de l'enzyme est exposée à la face cytoplasmique du réticulum endoplasmique [30].

L'aromatase est une enzyme humaine fonctionnelle monomère, constitué d'un groupe hème et d'une seule chaîne polypeptidique constituée de 503 résidus d'acides aminés. La structure tertiaire comprend douze hélices α majeures et dix brins β , répartis en 1 grande et 3 feuilles mineurs, et suit le pli du cytochrome P450 caractéristique (voir figure) [31].

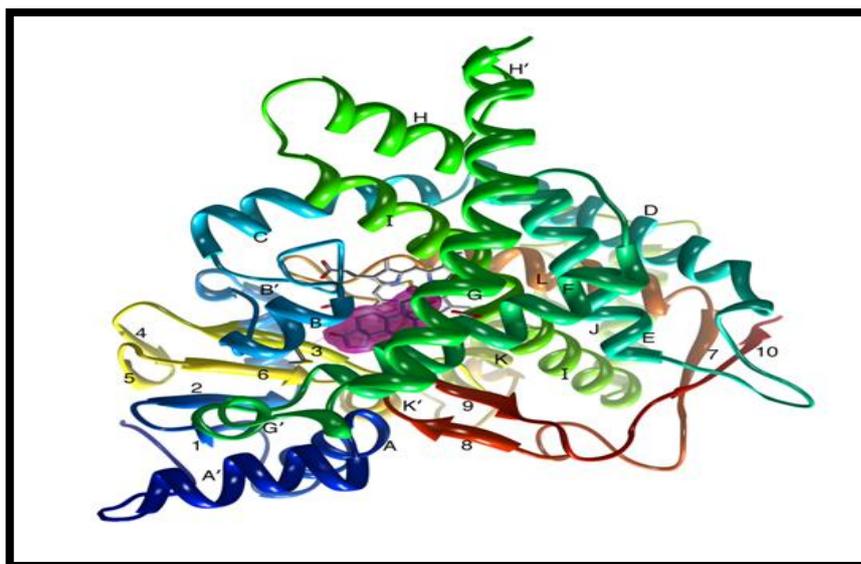


Figure 02 :La structure tertiaire de l'aromatase humaine.

3. Site actif

Le site actif de l'aromatase contient 20 résidus, 12 sont hydrophobes et 8 hydrophiles. L'androgène-substrat se lie aux résidus du site actif par plusieurs interactions [32].

Le site actif de l'aromatase est la cavité distale de la poche de liaison à l'hème et le fer héminique est le centre de réaction de l'enzyme. Le site actif, ainsi, est enfoui à l'intérieur de la molécule à peu près sphérique à proximité de son centre géométrique. Androstenedione lié avec sa β -face orientée vers le groupe de l'hème et C19 du groupe méthyle placé à une distance de la Fe-atome (voir figure)[31].

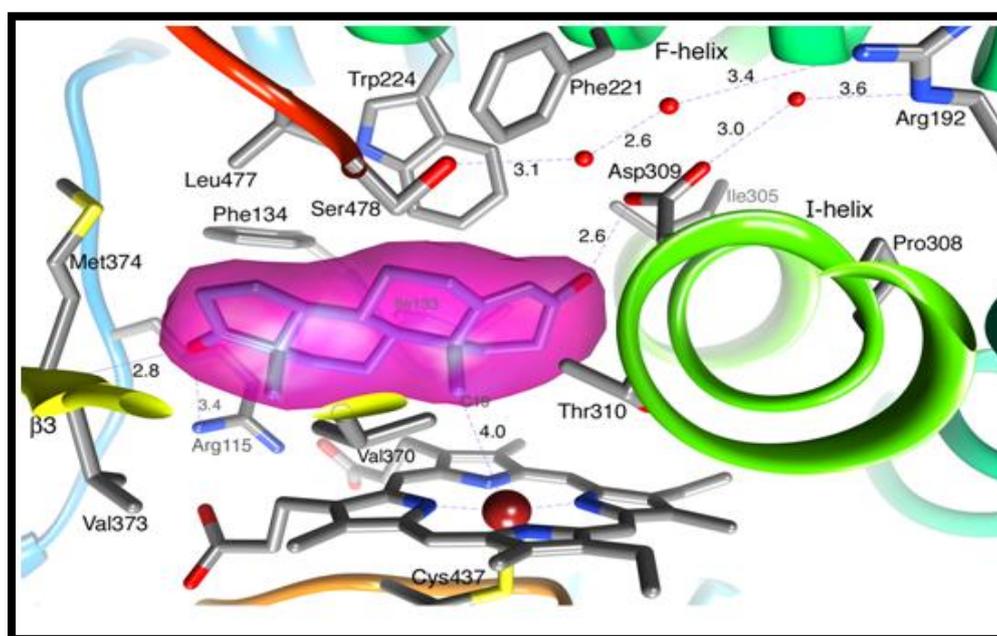


Figure 03 : Structure du complexe Androstenedione-Aromatase.

4. Mécanisme d'action

L'aromatase est une enzyme cytochrome P450 responsable de la biosynthèse des œstrogènes à partir de précurseurs d'androgènes spécifiquement androstènedione et latestostérone pour l'estrone et l'estradiol respectivement. Il a été démontré que trois molécules d'oxygènes et six équivalents de NADPH sont consommés durant la formation d'œstrogènes. Cette transformation a été résumée en trois étapes principales. Ces étapes successives aboutissent à la perte du groupement méthyle angulaire du C19 et à l'aromatation du cycle A stéroïde [33].

Les deux premières étapes oxydatives sont des hydroxylation typiques des cytochromes P450. La première consiste en une oxydation de l'androgène en dérivé hydroxylé en C19. La deuxième étape impliquerait, en position 19, la perte d'un hydrogène à partir de l'intermédiaire hydroxylé avec rétention de l'atome d'oxygène [34]. (Voir figure)

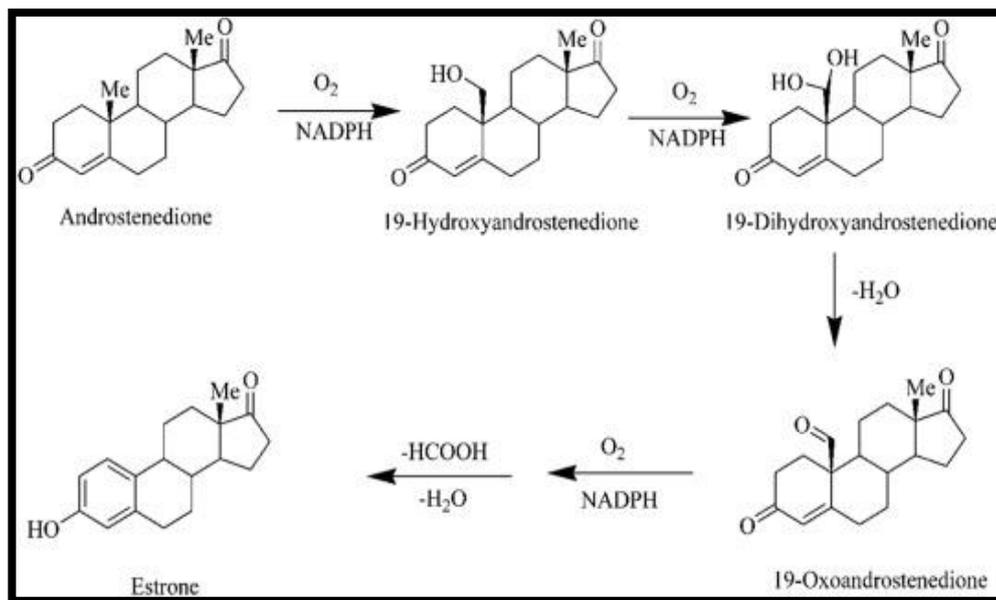


Figure 04 : Conversion des androgènes en œstrogènes par l'aromatase [35].

Le mécanisme de la troisième oxydation n'est pas encore bien défini, certains auteurs suggèrent un mécanisme impliquant une attaque par des radicaux nucléophiles. Trois types de mécanismes sont proposés [36] (voir figure) :

- une attaque nucléophile sur l'aldéhyde en 19 par un radical ferroxyl ($Fe-O$).
- une attaque par un radical peroxyde ferrique ($Fe-O-O$).
- une combinaison des deux mécanismes.

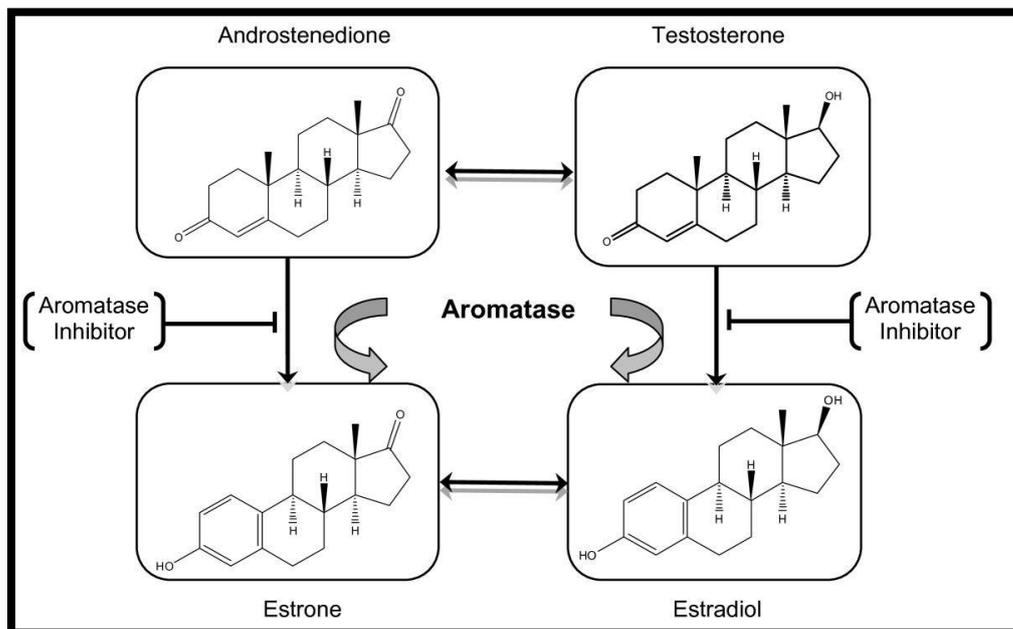


Figure 05 : mécanisme d'action de l'aromatase [37].

5. L'aromatase et le cancer

Chez les femmes non ménopausées, la principale source d'œstrogènes est l'ovaire. Chez les femmes ménopausées, quand les ovaires ne sont plus fonctionnels, une aromatisation se produit dans le tissu adipeux, l'os, la peau, mais aussi dans le tissu mammaire normal ou tumoral [38].

Le rôle des œstrogènes dans la prolifération des tumeurs mammaires hormono-dépendantes a été montré depuis de nombreuses années. Il est aussi clairement établi que des taux élevés d'œstrone et d'œstradiol sont retrouvés dans les tumeurs du sein de patientes ménopausées alors que l'activité ovarienne a totalement cessé. Des œstrogènes continuent à être synthétisés chez ces patientes par aromatisation des androgènes d'origine surrénalienne grâce à une activité aromatase extra-ovarienne [39,40].

6. Les inhibiteurs de l'aromatase

6.1 Définition

Les inhibiteurs d'aromatase(IA) sont découvertes et synthétisées en 1981, elles inhibent l'aromatase des androgènes en œstrogènes, d'où le nom de cette classe thérapeutique. Ces molécules représentent un nouveau moyen de tarir toutes les sources d'œstrogènes qui, ce faisant, prive la cellule tumorale d'un de ses facteurs de croissance essentiel [41].

6.2 Mécanisme d'action

Le cancer du sein est une pathologie hormono-dépendante et il a été largement établi que l'œstradiol était un facteur important dans la genèse et le développement de cette pathologie. Au plan thérapeutique, la présence dans le tissu tumoral de récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone offre la possibilité d'une hormonothérapie adjuvants 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)[42].

Les IA interagissent indirectement en inhibant la synthèse des œstrogènes par blocage de l'aromatase. Une augmentation de l'activité de l'aromatase pouvant promouvoir la croissance de cellules malignes a été observée au niveau des tissus adipeux adjacents au tissu tumoral mammaire [43].

6.3. Origine des inhibiteurs de l'aromatase

6.3.1. Naturel

- indole-3-Carbinols :

Ces composés, trouvés dans les légumes crucifères comme le chou, les choux de bruxelles, le chou-fleur, les collards et le brocoli, aident à transformer l'œstrogène dangereux en formes plus bénignes, comme il est reconnu par National Cancer Institute. Ils ont également démontré arrêter la croissance des cellules cancérogènes du sein en empêchant l'action de l'aromatase [44].

-Chrysin

Trouvé dans l'herbe Passiflore incarnata, le flavonechrysin est un inhibiteur naturel efficace d'aromatase. Dans une étude publiée en 1993, le chrysin et 10 autres flavonoïdes ont été comparés à un médicament aromatase-inhibiteur (aminoglutéthimide) Chrysin était l'inhibiteur de l'aromatase le plus efficace, et s'est avéré semblable dans le pouvoir et l'efficacité à un médicament aromatase-inhibiteur. Les scientifiques qui ont entrepris l'étude ont conclu en déclarant que les effets aromatase-inhibiteur de certains flavonoïdes peuvent contribuer aux effets préventifs du cancer des régimes à base de plantes [44].

-Apigenin

Trouvé dans la plupart des espèces de Camomille, le flavoneapigenin est également un inhibiteur sûr et pertinent d'aromatase, avec une efficacité inhibitrice environ égale au chrysin[45].

-Isoflavones

Dans les études, les isoflavones du soja, et plus notamment le genistein et le diadzein se sont révélés des inhibiteurs efficaces d'aromatase [46].

6.3.2. Synthétiques

Les IA synthétiques sont divisées en deux catégories en fonction de leur structure et leur mécanisme d'action :

A. Les inhibiteurs de type I

Stéroïdiens, sont des analogues structuraux du substrat, l'androstènedione ; ils entrent en compétition avec le substrat naturel de l'enzyme. Ils se lient au niveau du site catalytique de l'enzyme de façon irréversible (inhibiteurs suicides). Ils lient de façon covalente le site actif, sont spécifiques et ont un effet durable *in vivo*. On les appelle inhibiteurs suicides.

La présence continue du médicament n'est pas indispensable et les effets secondaires indésirables sont, en théorie, moindres [40].

B. Les inhibiteurs de type II

Non stéroïdiens, ont pour caractéristique commune d'interférer avec l'hydroxylation des hormones stéroïdes par liaison avec le fer du radical hème de l'aromatase. Ils

inhibent l'enzyme de façon réversible. La structure chimique de l'antiaromatase est importante, car il interagit avec l'aromatase par l'intermédiaire de liaisons hydrogènes ou de Van der Waals. La liaison entre le résidu protéique et le fer de l'hème est cruciale dans cette interaction (voire figure) [47].

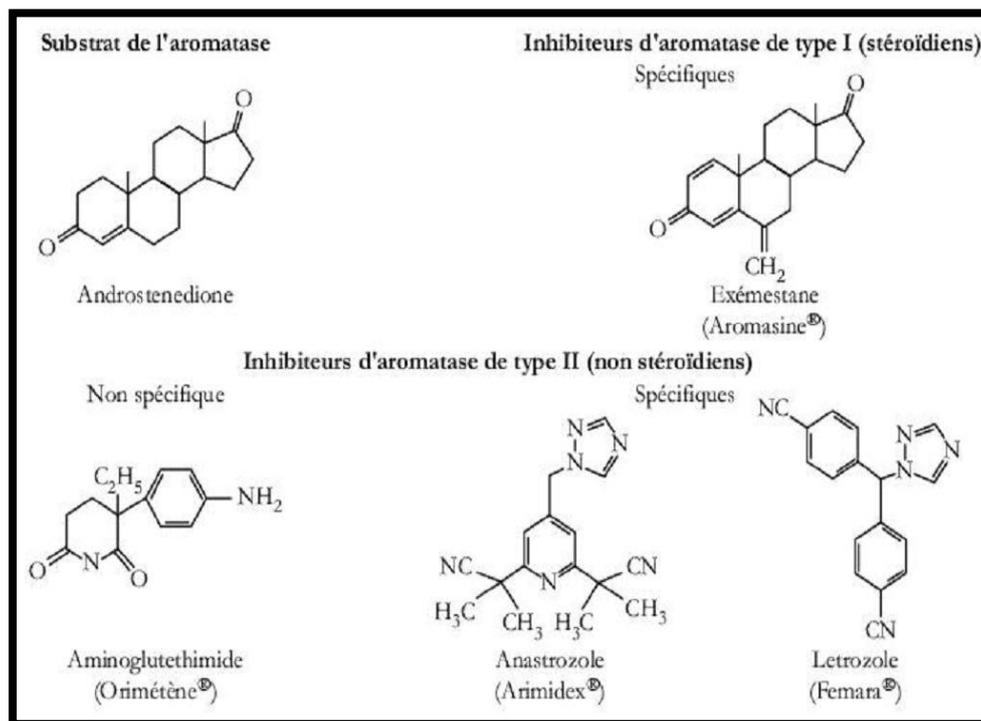


Figure 06 : Structure chimique des inhibiteurs d'aromatase de type I et II.

Les IA de ce type sont aussi classées en fonction de l'ordre chronologique de leur développement clinique. En effet, on distingue des IA de première, deuxième et troisième génération (voir tableau) [48].

Tableau 02 :Classification des inhibiteurs synthétiques de l'aromatase.

	1^{re} génération Non sélectifs	2^e génération Moyenne sélectivité	3^e génération Grande sélectivité
Non Stéroïdiens	Aminoglutéthimide (Orimétène®)	Roglétimide Fadrozole (Non approuvé en France)	Anastrozole (Arimidex®) Létrozole (Femara®) Vorozole
Stéroïdiens	Testolactone (Teslac®)	Formestane (Lentaron®) Arrêt de commercialisation en 2002	Exémestane (Aromasine®)

6.4. Effet secondaire

Les principaux effets secondaires à court terme des IAs sont le plus fréquemment une asthénie qui peut parfois être importante surtout lorsqu'elle est associée à des manifestations ostéo-articulaires et musculaires (au niveau des poignets surtout), des bouffées de chaleurs, vasomotrices et parfois des céphalées ou une dyspnée. Toutes ces manifestations ont été rapportées dans les grands essais de traitement adjuvant avec des fréquences variant de 10 à 40-45 % selon les symptômes. Une dyspareunie, une baisse de la Libido, une sécheresse vaginale Très rarement, la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins encore appelée thrombose [49].

III. Structures mises en jeu :

Dans ce travail, nous nous intéressons à la famille des tryptamines qui appartiennent aux groupes des alcaloïdes (voir figure), certaines tryptamines sont des neurotransmetteurs naturels alors que la plupart sont des hallucinogènes psychoactifs présents dans les plantes, les champignons, les animaux et l'homme [50].

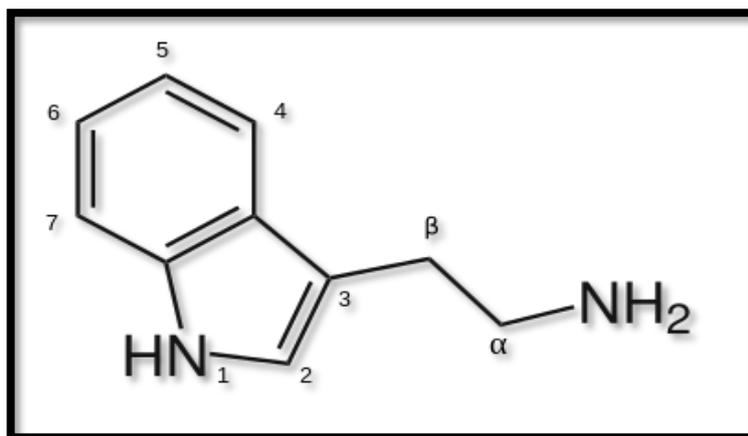


Figure 07 : La structure de base de tryptamine.

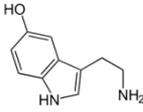
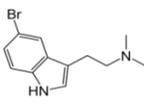
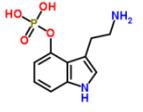
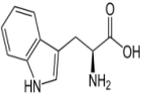
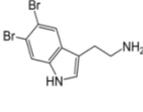
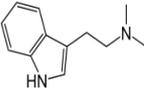
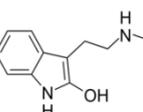
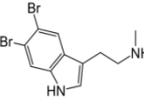
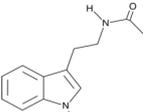
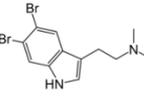
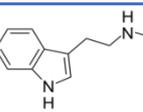
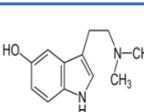
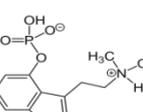
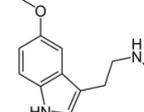
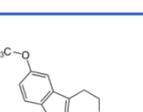
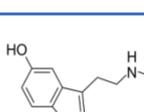
Les tryptamines naturelles comprennent la sérotonine, mélatonine, bufoténine, 5-méthoxy-N, N-diméthyltryptamine (5-Meo-DMT) et la diméthyltryptamine (DMT)...etc, d'autres tryptamines ont été synthétisées à des fins pharmaceutiques. L'utilisation de tryptamines reste limitée mais semble avoir augmentée au cours des cinq dernières années, le nombre estimé de rapports sur la tryptamine envoyés aux laboratoires nationaux et locaux aux États-Unis est passé de 42 en 2006 à 474 en 2010 [51].

Pour ces raisons, notre étude a été orientée sur les dérivés naturels et synthétiques des tryptamines. Des études *in vitro* soutiennent un effet de la mélatonine (N-acétyl-5-méthoxy tryptamine) en particulier sur le cancer du sein. Mécaniquement, cela semble plausible compte tenu de l'activité anti-estrogénique de la mélatonine et de la modification de la production d'œstrogènes par la capacité de la mélatonine à modifier l'activité de l'aromatase avec une IC50 de 1nM [10, 11,12].

Se basant sur ces recherches, nous avons testé *in silico* l'inhibition d'autres dérivés tryptamiques vis-à-vis de l'aromatase, qui n'ont pas été testés *in vitro*, afin de proposer de nouvelles structures tryptamiques comme inhibiteurs théoriques de l'aromatase et aborder l'étude des interactions enzymes-inhibiteurs à l'aide des méthodes de modélisation par docking moléculaire.

Les différents dérivés tryptamiques utilisés dans cette étude ont été résumés dans le tableau suivant :

Tableau 03 : Structures mises en jeu.

Nom court	Origine	structure	Nom court	Origine	structure
Sérotonine	Naturel		5-Bromo-DMT	Naturel	
Norbaeocystin	Naturel		Tryptophane	Naturel	
5,6-dibromo-tryptamine	Naturel		DMT	Naturel	
2-Hydroxy-NMT	Naturel		5,6-dibromo-NMT	Naturel	
N-acétyl-tryptamine	Naturel		5,6-dibromo-DMT	Naturel	
NMT	Naturel		Bufoténine	Naturel	
Psilocybine	Naturel		5-Meo-NMT	Naturel	
Mélatonine	Naturel		norobufoténine	Naturel	

IV. Docking moléculaire

1. Introduction

La recherche en biologie ne peut, actuellement, se passer des outils informatiques pour traiter le flot de données produites et optimiser ses avancées. L'un de ces outils est la modélisation moléculaire et plus précisément l'arrimage moléculaire (plus souvent connu sous le terme anglo-saxon docking). L'emploi initial du docking moléculaire a été de prédire et reproduire des complexes protéines-ligand.

Tous les programmes de docking peuvent se décomposer en deux étapes, la partie de recherche des conformations possibles du ligand et la partie d'évaluation de ces conformations ou fonction de score. Celle-ci doit permettre d'attribuer le meilleur score au complexe le plus réaliste déterminé expérimentalement. Pour effectuer ce choix la fonction de score est basée classiquement sur la complémentarité stérique des fonctions et des groupements chimiques [52,53,54].

Le développement d'un nouveau médicament est un processus long et coûteux, allant de l'identification d'une cible biologique d'intérêt thérapeutique jusqu'au patient, dans lequel les essais cliniques succèdent au développement préclinique. L'identification et la mise au point d'une molécule possédant l'activité biologique recherchée se fait lors du développement préclinique. Elles nécessitent, entre autres, l'investigation de ses propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, et se basent de plus en plus sur des approches informatisées *in silico*, dont les résultats se retrouvent *invitro* et *invivo*, dans des cellules voire des organismes modèles. L'un de ces outils informatiques est la modélisation moléculaire et plus précisément le docking moléculaire. Celui-ci consiste à prédire et à reproduire les interactions protéine-ligand, ce qui est considérablement plus facile à mettre en oeuvre, moins cher et plus rapide que l'utilisation d'une des méthodes expérimentales[55].

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 oeuvre, 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 [56].

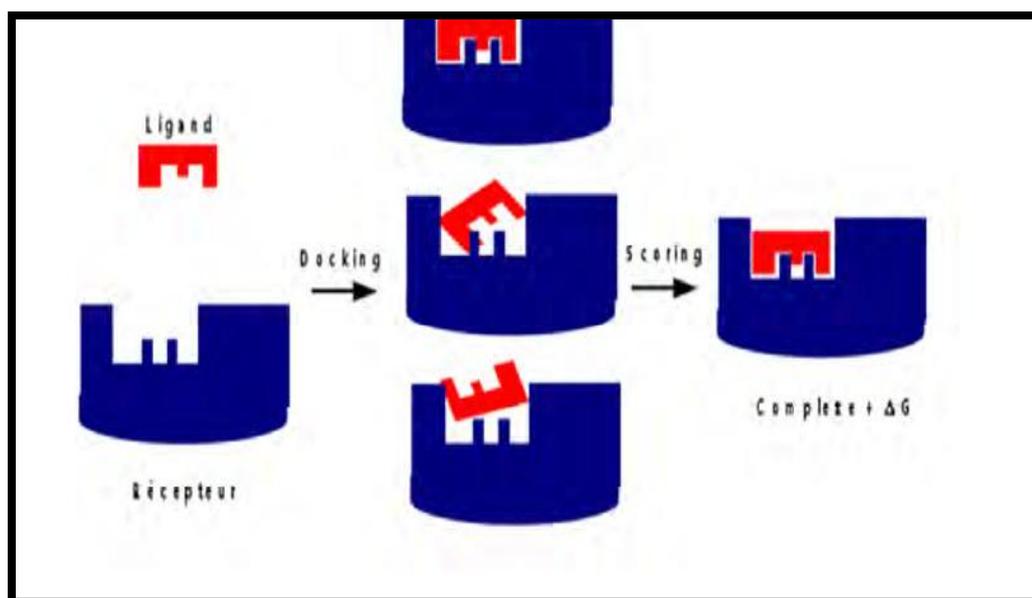
Le docking moléculaire consiste à déterminer la position relative de deux molécules (un ligand et un récepteur). La structure obtenue confère les propriétés à l'ensemble (le complexe) ainsi formé. Par exemple, la recherche de 'bonne' structure est cruciale dans la conception de nouveau médicament. Ou 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[58,57].

3. Principe de docking

Le docking moléculaire se déroule en deux étapes principales :

- La première consiste à rechercher et générer toutes les conformations possibles et donc générant les modes d'interaction possibles entre la protéine et le ligand. Cette étape doit parcourir au mieux l'espace conformation elle pour trouver l'énergie minimale globale.
- La deuxième est une donnée numérique dite fonction de score capable de déterminer la conformation qui représentera le mode d'interaction le plus juste pour chaque ligand par rapport à son récepteur. En calculant rapidement l'énergie libre totale du complexe protéine-ligand formé : c'est l'étape de marquage de score [58].



Figure

08 : principe générale d'un programme de docking [59].

4. Application

Il y a deux principales applications au programme de docking.

La plus ancienne est la prédiction du mode d'interaction. La seconde consiste à optimiser des molécules ayant déjà une activité avec le récepteur.

Plusieurs méthodes sont utilisées pour évaluer les performances des différents programmes de docking pour chaque application. L'aptitude d'un algorithme à trouver l'emplacement correct du ligand par rapport à son récepteur est habituellement déterminée au moyen de la déviation quadratique moyenne ou RMSD (*root-mean-square deviation*) du modèle conçu par le logiciel vis-à-vis de la structure du cristal [60]. La valeur admise est une différence maximale de 2 angströms au-delà de laquelle la prédiction est considérée comme non adéquate [61].

5. Les programmes de docking moléculaire

Le tableau suivant représente quelques exemples des programmes de docking [62].

Tableau 04 : 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.schrodinger.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

6. Le programme de docking moléculaire Surflex

Pour réaliser le présent travail de recherche, nous avons utilisé le programme Surflex. Dans ce programme le docking se base sur la construction d'une pseudo-molécule comme cible sur laquelle doit l'aligner le ligand. 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 à condition de

bénéficier d'une structure, ou bien à partir du récepteur sans aucun ligand : il utilise dans ce cas 3 types de fragments CH₄, C=O et N-H mais il est nécessaire de connaître l'emplacement du site actif.

L'étape de docking s'effectue suivant deux méthodes :

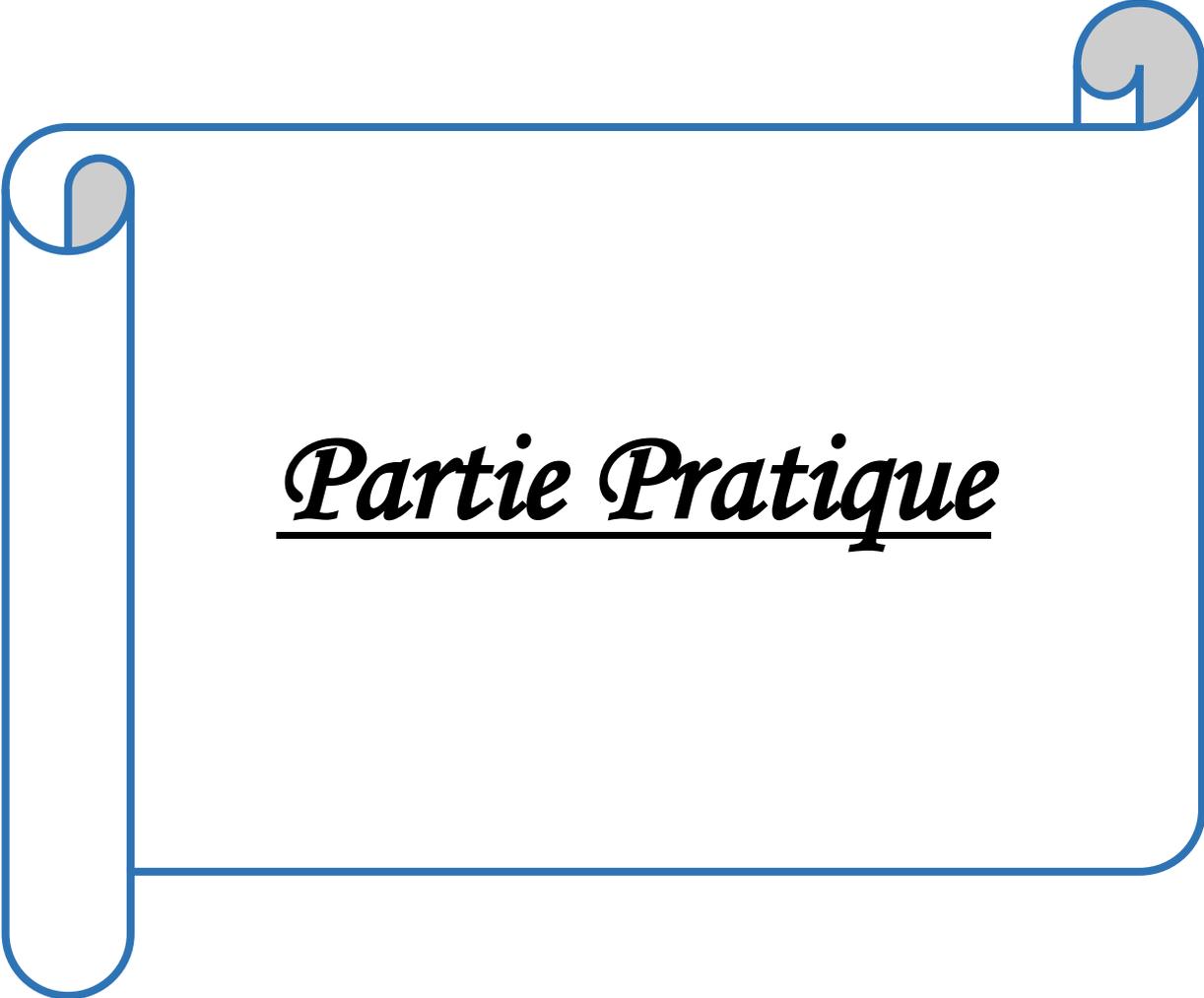
- la première est une méthode incrémentale dite Hammerhead. Dans ce cas le programme fractionne le ligand et cherche à trouver le meilleur appariement pour chaque fragment, il essaye d'adapter les fragments à ceux de la pseudo-molécule. Les fragments ayant la plus haute affinité sont utilisés pour reconstruire le ligand. À la différence de la recherche incrémentale de Dock il n'y a pas de recherche systématique des angles de torsion mais une étape de minimisation entre chaque ajout de fragment.
- la deuxième méthode dite "molécule entière" reprend la même étape de fractionnement que précédemment. Le changement se fait au niveau des fragments du ligand conservés. Dans la méthode Hammerhead ne sont conservés pour l'étape de docking que les meilleurs fragments qui s'alignent avec ceux de la pseudo-molécule. Ici tous les fragments sont pris en compte pour la recherche de configuration optimale du ligand.

Ainsi le résultat des configurations retenues pour s'apparier avec le ligand contient des molécules proches de l'alignement initial du ligand qui ont été localement modifiées par le processus de fragmentation. Les fragments de ces configurations sont évalués puis une étape de sélection et de fusion des meilleurs fragments entre configurations permet d'obtenir un « conformère » global. Cette deuxième méthode se montre beaucoup plus rapide que la méthode Hammerhead pour des résultats au moins équivalents.

Dans la version de Surfex que nous avons utilisée (version 1.3), il s'agit de la méthode par défaut. Pour l'utilisateur, l'emploi du logiciel passe par trois étapes :

- Choisir de quelle manière définir le site actif, soit à partir d'un ligand soit à partir du récepteur.
- Construire la «pseudo-molécule » qui sera la cible de la recherche de similarité.
- Enfin lancer le processus de docking.

Le résultat est donné sous la forme des 10 meilleurs « conformères » au format mol2. Chaque fichier possède trois scores : le premier correspond à l'affinité ; le second correspond au degré de pénétration impropre du ligand dans la protéine appelé «crash score», plus ce score est proche de 0 plus l'interaction est favorable et le troisième ou «polar score» correspond au niveau de contribution des interactions polaires. Plusieurs options permettent d'adapter le calcul suivant le nombre de torsions ou suivant l'espace conformationnel à représenter avec la «pseudo-molécule » [63].



Partie Pratique

V. Matériel et méthodes :

1. Matériel :

1.1. Microordinateur

Dans cette étude, nous avons utilisé des programmes installés dans deux microordinateurs présentant les performances suivantes :

- ACER avec 4GB de RAM ,500GB HDD et une vitesse de 1.8GHz
- TOSHIBA avec 4 GB de RAM ,500 GB HDD et une vitesse de 2.40 GHz.

1.2. Programmes

Nous avons fait appel à plusieurs programmes pour réaliser le présent travail, à savoir :

1/Surflex (1.3) : est un algorithme de docking rapide capable d'arrimer les ligands dans un environnement constitué d'acides aminés avec une bonne précision [64].

2/Titan : Version pour la construction moléculaire en 3D (tridimensionnelle) des ligands issus de la littérature.

3/Open Babel (2.0.2) : est un programme libre, visant à faciliter l'inter conversion des données chimiques d'un format à un autre de fichiers de divers types. Les formats de fichier que « Open Babel » prend en charge comprennent : PDB, MOL, MOL2, SDF, XYZ, PC, SMI...etc[66,65].

4/ Viewerlite (4.2) : est un outil de visualisation, qui permet un affichage 3D d'une structure de molécule biologique. Viewerlite propose plusieurs fonctions telles que : 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 puis afficher à nouveau les différentes molécules [66].

5/Excel 2010: Pour tracer un diagramme utilisé lors du test de fiabilité de Surflex (RMSD).

1.3. PDB (*Protein Data Bank*)

La banque de données protéiques (*protein Data Bank* ou PDB) est la principale source de données de biologie structurale et permet en particulier d'accéder à des structures 3D de protéines d'intérêt pharmaceutique. Ces structures sont principalement déterminées par les deux méthodes la cristallographie à rayons X et la RMN [67].

1.4. Le serveur molinspiration

Offre une large gamme d'outils logiciels de chiminformatique qui supporte la manipulation et le traitement des molécules, y compris le calcul des diverses propriétés moléculaires (voir figure).

The screenshot shows the Molinspiration web interface. At the top left is the 'molinspiration' logo. At the top right is the text 'Calculation of Molecular Properties and Bioactivity Score'. Below the logo is a text input field labeled 'Enter SMILES' with a 'Clear' button to its right. Below the input field is the text 'or draw molecule below'. In the center is a molecular editor window with a toolbar at the top and a vertical element palette on the left. The element palette lists C, N, O, S, F, Cl, Br, I, P, and X. The main drawing area shows a chemical structure of a molecule with a benzimidazole core, a methoxy group, and an acetamide side chain. Below the drawing area is the text 'JSME Molecular Editor by Peter Ertl and Bruno Bienfait'. To the right of the drawing area are three buttons: 'Calculate Properties' (blue), 'Predict Bioactivity' (yellow), and 'Galaxy 3D Generator' (pink). Below these buttons are four links: 'Molinspiration home', 'Molinspiration products and services', 'Molinspiration services FAQ', and 'Terms of service'. At the bottom right is the copyright notice '© Molinspiration Cheminformatics 2017'.

Figure 09 : Représentation de l'interface du serveur Molinspiration pour le calcul des paramètres décrits par Lipinski[68].

2. Méthodes :

2.1. Préparation des molécules pour le docking moléculaire

2.1.1. Préparation de l'enzyme (récepteur) :

La structure 3D de l'aromatase, objet de notre étude, a été téléchargée sous format pdb à partir de la PDB sous le code 5JL6 ; où elle existe sous forme de complexe lié à un inhibiteur et constituée d'une seule chaîne A.

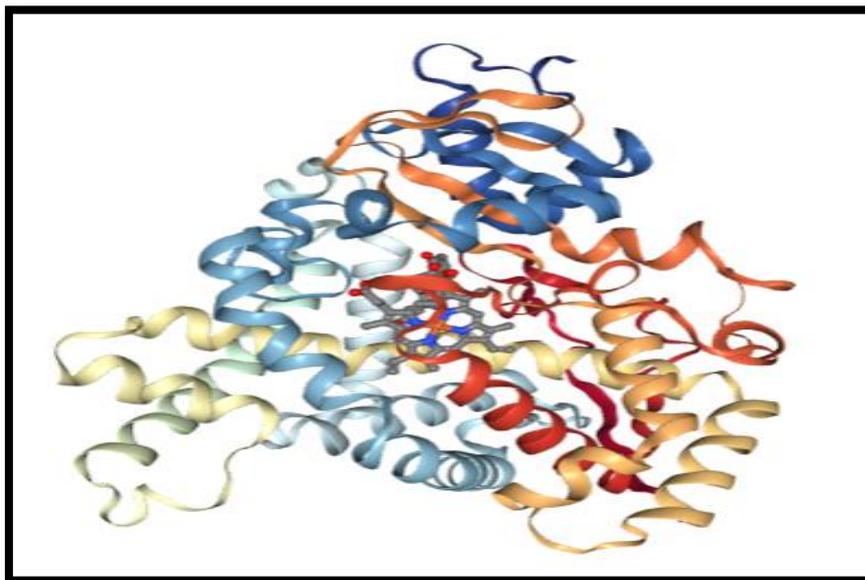


Figure 10 :Structure tertiaire du complexe 5JL6

Les molécules d'eau et l'inhibiteur présents dans la chaîne A ont été éliminés pour ne conserver que la structure de l'enzyme et l'enregistrer ensuite sous format pdb, puis convertie au format mol2 par le programme Open Babel que reconnaît Surfex.

2.1.2. Préparation de ligand

Dans notre étude, nous avons tiré 36 structures « dérivés de la mélatonine » à partir de la littérature afin de les tester sur l'aromatase par docking moléculaire. Ces molécules ont été dessinées avec le programme de construction moléculaire « Titan » puis enregistrées sous format pdb après minimisation de leur énergie intramoléculaire.

Avant d'utiliser le programme Surfex, il est important de préparer un fichier pdb comportant la structure 3D de l'inhibiteur de référence ASD du complexe 5JL6 utilisé. Ce ligand nous servira pour la génération du *protomol* par Surfex.

2.2.Docking avec Surflex

Le docking moléculaire a été réalisé en utilisant le programme Surflex, différents étapes sont nécessaires :

-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 protein.mol2 pl
```

-Docking du ligand

L'étape de 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.

La réalisation de cette étape nécessite la commande suivante :

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

Les résultats pour les dix meilleurs conformères sont fournis dans un même fichier. Chaque conformère possède trois scores : le premier correspond à l'affinité, le second au degré de pénétration impropre du ligand dans la protéine appelé « *crash score* » et enfin le troisième ou « *polar score* » correspond au niveau de contribution des interactions polaires. Surflex donne, par défaut les dix meilleurs affinités en M^{-1} (voir figure).

```
[ret_conf -1.91] [ret_conf 0.69] [ret_conf -0.88] [ret_conf -0.28] [ret_conf 0.84] [ret_conf 0.49] [ret_conf 0.03] [ret_conf 0.48] [ret_conf -0.27] [ret_conf -0.22] [ret_conf 1.61] [ret_conf -0.15] [ret_conf -0.68] [ret_conf 1.01] [ret_conf 0.13] [ret_conf -1.14] [ret_conf -0.08] [ret_conf -0.66] [ret_conf 0.51] [ret_conf 1.11] [ret_conf 1.11] [ret_conf -0.15] [ret_conf 0.53] [ret_conf -4.85] [ret_conf -1.04] [ret_conf -0.83] [ret_conf -0.25] [ret_conf 1.99] [ret_conf -0.24] [ret_conf 1.02] [ret_conf -1.33] [ret_conf -0.83] [ret_conf 0.21] [ret_conf -0.53] [ret_conf -0.56] [ret_conf 1.17] [ret_conf 0.27] [ret_conf 0.44] [ret_conf 1.49] [ret_conf -2.48] [ret_conf 0.00] [ret_conf -0.78] [ret_conf 0.99] [ret_conf 1.04] [ret_conf 0.48] [ret_conf 0.16] [ret_conf 0.27] [ret_conf 0.40] [ret_conf 0.85] [ret_conf -1.13] final-0: 2.88 (crash -0.72 (self -0.11))
final-1: 2.41 (crash -0.80 (self -0.03))
final-2: 2.37 (crash -0.64 (self -0.45))
final-3: 1.92 (crash -0.63 (self -0.06))
final-4: 1.72 (crash -0.24 (self -0.03))
final-5: 1.70 (crash -0.48 (self -0.12))
final-6: 1.67 (crash -0.33 (self -0.09))
final-7: 1.49 (crash -0.21 (self -0.07))
final-8: 1.49 (crash -0.20 (self -0.08))
final-9: 1.47 (crash -0.47 (self -0.11))
```

Figure 11 : Résultat du docking par Surflex.

2.3. Visualisation des résultats

Le programme Surflex est dépourvu de la visualisation ; c'est pour cette raison que nous avons utilisé le programme ViewerLite afin de visualiser les interactions hydrogènes et hydrophobes formées entre les structures étudiées et le site actif de l'aromatase.

2.3.1. Le protocole d'utilisation du programme

- Ouvrir le fichier de ligand du **final-0**, ou de l'**optrms** via **MSViewer**.
- sélectionner le ligand, puis le copier et le coller au niveau du site d'interaction de la protéine en cliquant sur **Edit/Copy** puis **Edit/Paste** dans la barre des menus, ou bien appuyer sur les raccourcis **Ctrl+C** puis **Ctrl+V**.
- cliquer sur **Windows/New HierarchyWindow** dans la barre des menus.
- Sélectionner le ligand une fois collé dans le site actif, puis cliquer sur **Tools/Monitors/HBonds** pour visualiser les liaisons hydrogènes établies entre le ligand et les acides aminés du site d'interaction.
- cliquer sur chacun des atomes reliés avec le ligand par un trait discontinu en vert, puis marquer cet acide aminé en cliquant par le bouton droit de la souris et choisir l'option **Label** : changer la couleur et s'assurer des options suivante résidu, Name ensuite cliquer sur les boutons **Apply/Ok**.
- l'acide aminé sélectionné apparaît en bas de l'écran.

2.4. La règle de Lipinski :

Chaque médicament éventuel doit de se conformer à plusieurs critères de base, tels son faible coût de production, être soluble, stable, brevetable, mais doit aussi se conformer à des barèmes associés à ses propriétés pharmacologiques d'absorption, de distribution, de métabolisme, d'excrétion (ADME) et si ce médicament susceptible d'être administré par voie orale chez l'humain. Cela est possible par l'application de la règle de Lipinski ou règle de cinq formulée par Christopher Lipinski[63]. Selon cette règle, un composé actif sera mieux absorbé pour arriver facilement à son site d'action s'il remplit au moins trois de ces cinq critères :

- La masse moléculaire doit être inférieure à **500 g/mol**.
- Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène (somme des groupements OH et NH) doit être inférieur ou égal à **5**.
- Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène (somme des atomes O et N) doit être inférieur ou égal à **10**.
- Le nombre de liaisons rotables doit être inférieur ou égal à **15**.
- Le logarithme décimal du coefficient de partage eau / octanol, noté LogP, doit être compris entre **-2** et **5**. Cette valeur permet de déterminer le caractère hydrophile ou hydrophobe (lipophile) d'une molécule. S'il est positif et très élevé, cela exprime le fait que la molécule considérée est bien plus soluble dans l'octanol que dans l'eau, ce qui reflète son caractère lipophile, et inversement **[63]**.

Tous ces paramètres ont été calculés, à partir de la structure 2D des composés étudiés, en utilisant le serveur Molinspiration**[68]**.

VI - Résultats et discussions

Notre travail de master a pour objectif essentiel d'acquérir des compétences en simulation informatique, notamment le docking moléculaire par le programme Surflex, afin de contribuer à la conception *in silico* nouveaux inhibiteurs de l'aromatase ; cible thérapeutique validée pour le traitement du cancer du sein. Ce travail s'articule en trois parties. Nous avons tenté dans une première partie de tester la performance du programme de docking moléculaire Surflex utilisé dans ce travail. Dans une deuxième partie, nous avons étudié les interactions intervenant lors de l'inhibition de l'aromatase par divers dérivés tryptamique afin de concevoir, dans une dernière partie, de nouveaux inhibiteurs théoriquement plus affins envers l'aromatase.

1. Tests de fiabilité du programme Surflex :

Afin de prédire le mode d'interaction qui consiste à déterminer le positionnement correct du ligand par rapport à son récepteur, il est indispensable de tester la fiabilité du programme Surflex par l'écart quadratique moyen (RMSD) suivi par l'analyse visuelle.

1.1. RMSD (*root mean square deviation*) :

Correspond à la moyenne de la déviation de chacun des atomes du ligand (le ligand de référence). Les performances d'un programme de docking sont évaluées en termes de capacité à reproduire le mieux possible des complexes expérimentaux. Le mieux possible signifie que la valeur du RMSD entre la pose du ligand calculée par le logiciel et la conformation dans le complexe expérimental est la plus petite possible. Le positionnement, C'est-à-dire l'identification correcte du site de liaison sur la protéine, l'orientation et la conformation du ligand influent sur la valeur du RMSD [69]. La prédiction est acceptable si la valeur du RMSD ne dépasse pas les 2Å [70].

Pour cela, nous avons utilisé 100 complexes protéine-ligands qui ont été téléchargés à partir de la PDB au format pdb de manière arbitraire, les complexes ont été séparés, dans deux fichiers différents, et après nous avons converti ces derniers du format pdb au format mol2 par le programme Open Babel.

Le RMSD est calculé en utilisant la commande suivante :

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

Les résultats de RMSD des 100 complexes seront retrouvés dans l'annexe N°1.

La figure suivante représente le pourcentage (%) des résultats de 100 complexes à deux intervalles de RMSD pour le programme Surflex.

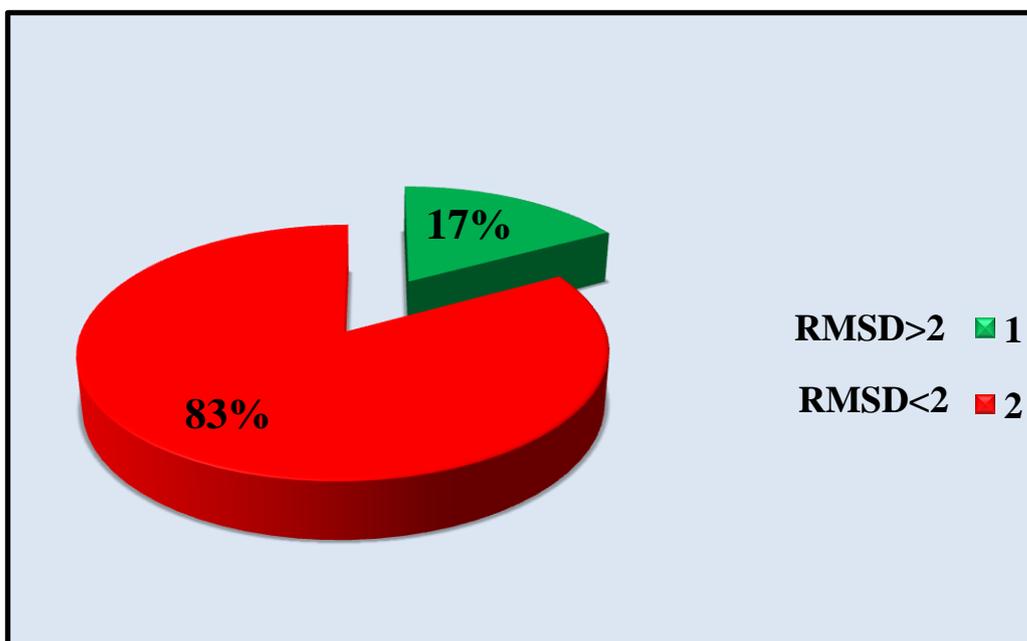


Figure 12 : Résultats en % obtenus par Surflex à deux intervalles de RMSD(A°).

Les résultats montrent que 83% des complexes présente des valeurs de RMSD inférieures ou égale à 2A°, et que seulement 17% des valeurs supérieures à 2A°. Conformément aux travaux de Chikhi A., Bensegueni A. (2008) et Teniou S. (2012) [70,71].

Nous avons appliqué le test RMSD sur cinq complexes de l'aromatase disponibles au niveau de la PDB portant les codes : 3EQM, 3S79, 3S7S, 5JKW, 5JL6 afin de nous assurer que le programme Surflex peut être utilisés sans trop de risque d'erreurs dans notre travail sur l'aromatase.

Les résultats sont indiqués dans le tableau suivant :

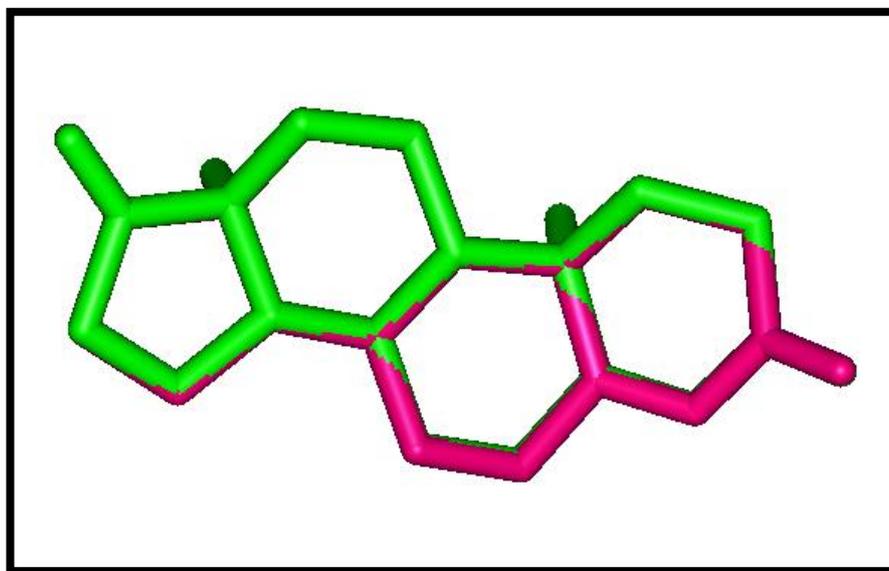
Tableau 05 : valeurs du RMSD des cinq complexes protéine-ligand.

Code PDB du complexe	Code PDB du ligand	RMSD (Å)
3EQM	ASD	0.045
3S79	ASD	0.047
3S7S	EXM	0.97
5JKW	TES	1.158
5JL6	ASD	1.361

Analyse visuelle :

L'analyse visuelle par Ms-Viewerlite 4.2 faite à la suite du test RMSD, est une étape essentielle pour confirmer la fiabilité du programme Surfex.

Le tableau montre que dans tous les cas les valeurs de RMSD sont inférieures à 2 Å. Ces résultats sont fortement appuyés par l'analyse visuelle de trois complexes (3EQM, 3S7S, 5JL6) qui montre une superposition maximale de conformation optimale du ligand calculée par Surfex avec la géométrie du même ligand donnée par diffraction des rayons-X. (voir figure 13,14,15).

**Figure 13** : Superposition de l'inhibiteur (coloré en rose) et du final-0 calculé par Surfex (coloré en vert) du complexe 3EQM (RMSD=0.045Å).

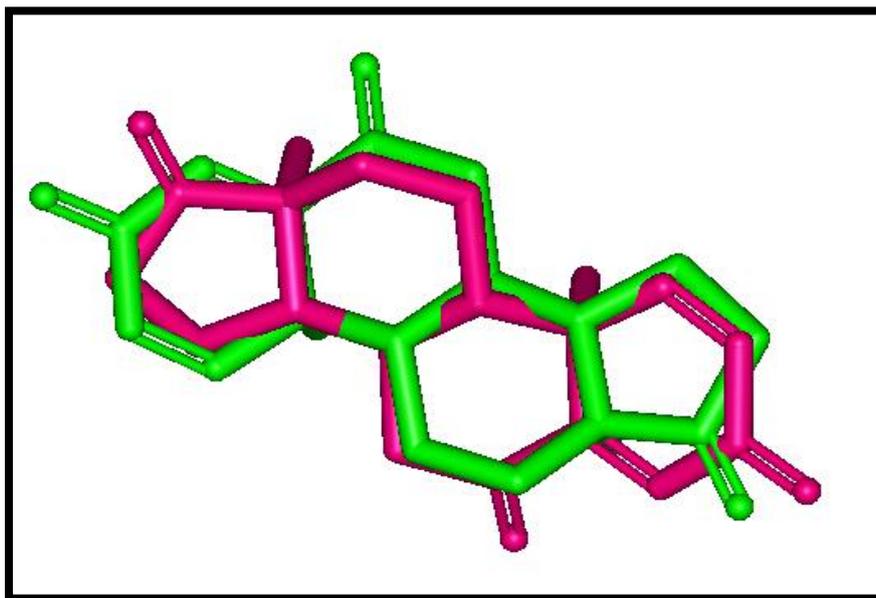


Figure 14 : Superposition de l'inhibiteur (coloré en rose) et du final-0 calculé par Surflex (coloré en vert) du complexe 3S7S (RMSD=0.097Å).

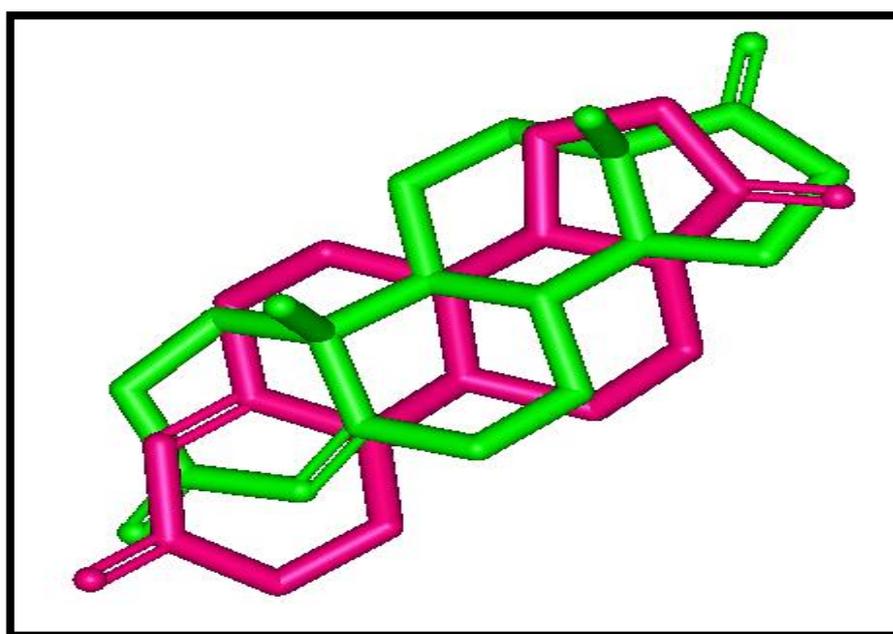


Figure 15 : Superposition de l'inhibiteur (coloré en rose) et du final-0 calculé par Surflex (coloré en vert) du complexe 5JL6 (RMSD=1.361Å).

2. Etude d'interaction :

L'étude fut menée sur 20 composés naturels et 16 synthétiques appartenant aux dérivés de la mélatonine, rappelons que la mélatonine a la capacité d'inhiber l'aromatase avec un IC50 de 1 nM[12,50].

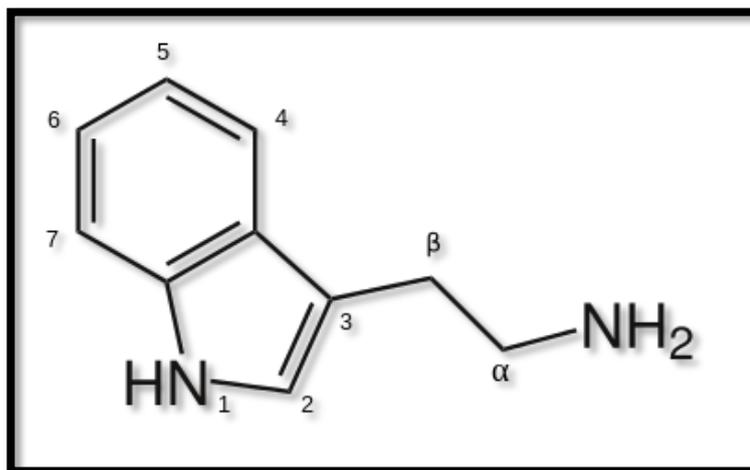


Figure 16 : Structure de base des tryptamine

Pour effectuer le docking de ces molécules, nous avons utilisé le complexe 5JL6. L'analyse visuelle de ce complexe montre que l'enzyme aromatase est liée à son ligand portant le code « ASD ».

Choix du complexe (5JL6) :

Tableau 06 : Caractéristique de l'enzyme

Molécule	Aromatase (EC : <u>1.14.14.14</u>)
Complexe	5JL6
Classification	OXIDOREDUCTASE
Organisme	Homo Sapiens
Inhibiteur	ASD
N° de chaine	A
RMSD	1.361Å
Affinité	0.43
Libéré	4/26/2017
Résolution	3.0Å

L'inhibiteur ASD Du complexe5JL6 sa structure est présentée dans la figure

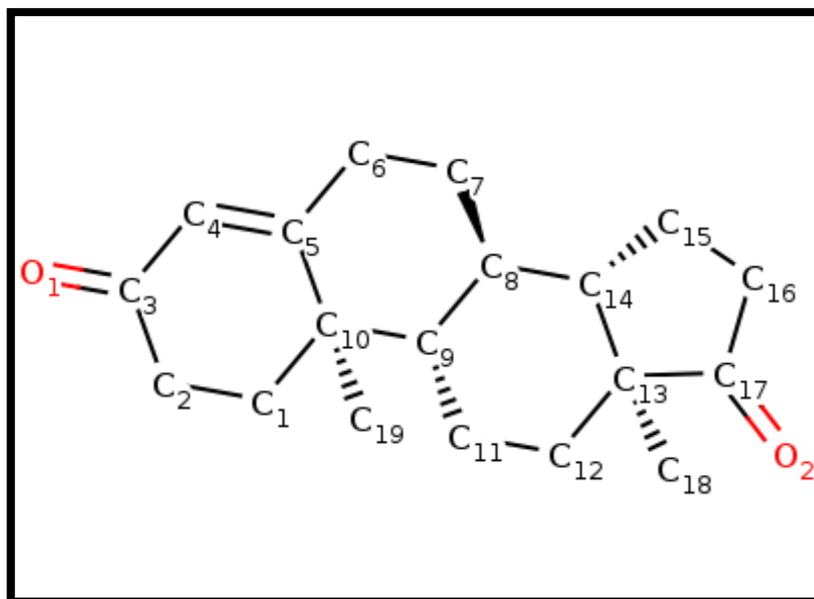


Figure 17 : structure chimique développée de l'inhibiteur ASD (C₁₉ H₂₆ O₂).

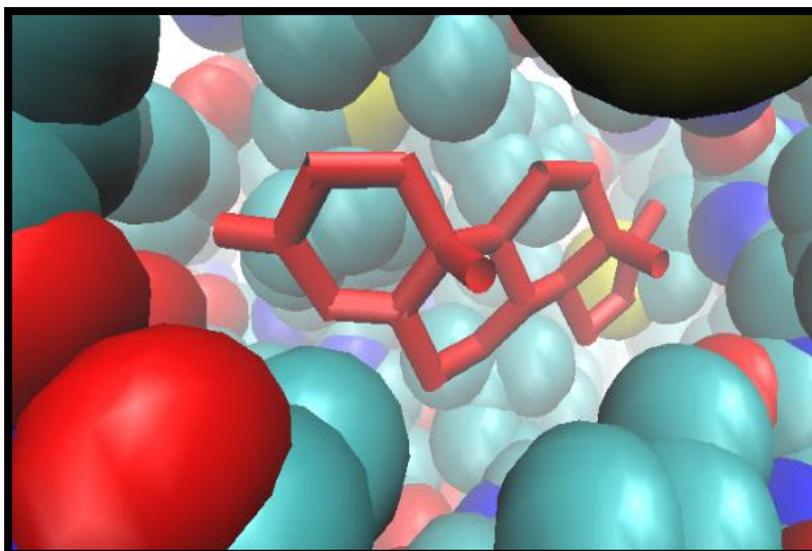
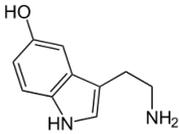
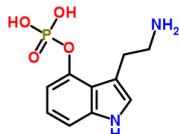
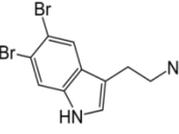
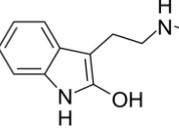
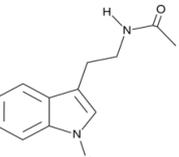
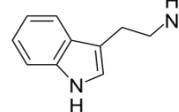
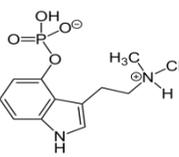
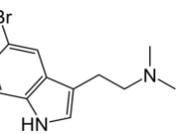
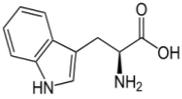
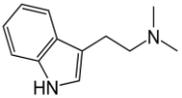
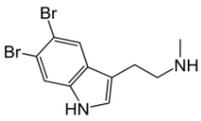
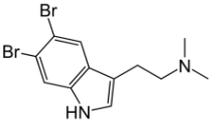
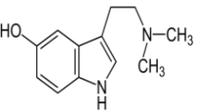
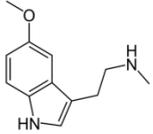
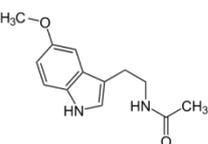
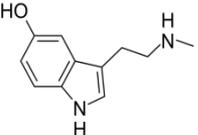
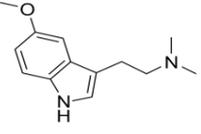
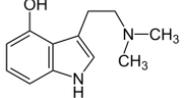


Figure 18 : Le position du ligand (ASD) dans le site actif de l'aromatase.

Afin de réaliser correctement notre docking, nous avons éliminé au préalable le ligand ASD du site actif de l'enzyme. Les résultats du docking sont représentés dans les deux tableaux suivants :

Tableau 07 : Résultat théorique de l'affinité obtenue par docking des dérivés tryptamiques d'origine naturels dans le site actif de l'aromatase.

Nom court	structure	Nom complet	affinité
Sérotonine		5-hydroxytryptamine	4.69
Norbaeocystin		4-phosphoryloxytryptamine	4.67
5,6-dibromotryptamine		5,6-dibromotryptamine	4.43
2-Hydroxy-NMT		2-hydroxy-N-méthyltryptamine	4.14
N-acétyltryptamine		N-acétyltryptamine	3.86
NMT		N-méthyltryptamine	3.80
Psilocybine		4-phosphoryloxy-N,N-diméthyltryptamine	3.78
5-Bromo-DMT		5-bromo-N,N-diméthyltryptamine	3.54

Tryptophane		A-carboxyltryptamine	3.52
DMT		N,N-diméthyltryptamine	3.44
5,6-dibromo-NMT		5,6-dibromo-N-méthyltryptamine	3.27
5,6-dibromo-DMT		5,6-dibromo-N,N-diméthyltryptamine	3.22
Bufoténine		5-hydroxy-N,N-diméthyltryptamine	3.15
5-Meo-NMT		5-méthoxy-N-méthyltryptamine	2.91
Mélatonine		5-méthoxy-N-acétyltryptamine	2.88
norobufoténine (Nω-Méthylsérotonine)		5-hydroxy-N-méthyltryptamine	2.86
5-Meo-DMT		5-méthoxy-N,N-diméthyltryptamine	2.50
Psilocin		4-hydrox-N,N-diméthyltryptamine	2.49

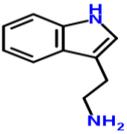
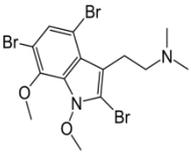
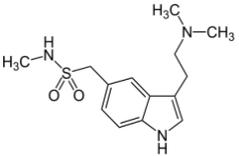
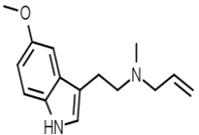
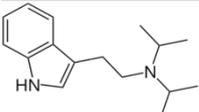
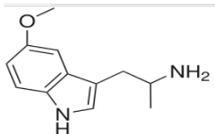
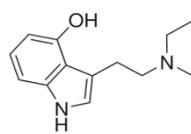
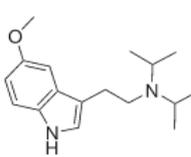
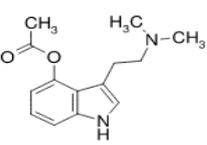
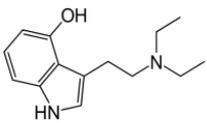
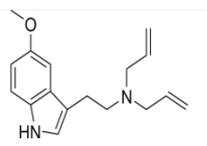
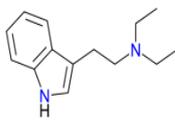
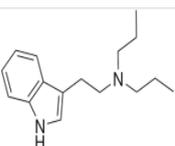
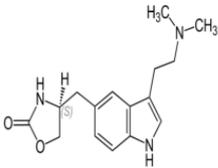
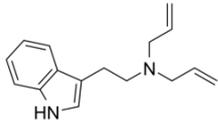
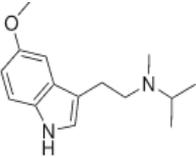
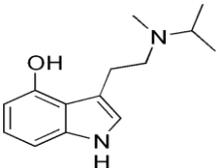
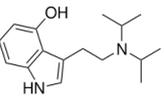
Tryptamine		3-(2-aminoéthyl) indole/ 2-(1H-indol-3- yl) ethanamine	2.45
Convolutindole A		2,4,6-tribromo-1,7- dimethoxy-N,N- diméthyltryptamine	2.26

Tableau 08 : Résultat théorique de l'affinité obtenue par docking des dérivés tryptamiques d'origine synthétiques dans le site actif de l'aromatase

Nom court	Structure	Nom complet	Affinité
Sumatriptan		5- (méthylaminosulfonyl- méthylène)-N,N- diméthyltryptamine	3.01
5-MEO-MALT		5-méthoxy-N-méthyl- N-allyltryptamine	3.01
DIPT		N,N- diisopropyltryptamine	2.92
5-MEO-αMT		5-méthoxy- α - méthyltryptamine	2.95

4-HO-MET		4-hydroxy-N-méthyl-N-éthyltryptamine	2.72
5-MEO-DIPT		5-méthoxy-N,N-diisopropyltryptamine	2.60
4-ACO-DMT		4-acétoxy-N,N-diméthyltryptamine	2.62
4-HO-DET		4-hydroxy-N,N-diéthyltryptamine	2.59
5-MEO-DALT		5-méthoxy-N,N-diallyltryptamine	2.49
DET		N,N-Diéthyltryptamine	2.49
DPT		N,N-dipropyltryptamine	2.44

Zolmitriptan		5-(4-(S)-1,3-oxazolidin-2-one)-N,N-diméthyltryptamine	2.40
DALT		N,N -diallyltryptamine	2.31
5-MEO-MIPT		5-méthoxy-N,N-méthylisopropyltryptamine	2.32
4-HO-MIPT		4-hydroxy-N-isopropyl-N-méthyltryptamine	2.32
4-HO-DIPT		4-hydroxy-N,N-diisopropyltryptamine	2.07

Il ressort de ce tableau que parmi les structures testées, 14 dérivés naturels et 4 synthétiques ayant une affinité vis-à-vis de l'aromatase supérieure à celle de la mélatonine(2.88). Les meilleurs résultats ont été présentés par les dérivés naturels suivants : sérotonine avec un score d'affinité de (4.69), suivie du deuxième dérivé qui est la

norbaeocystin (**4.67**) puis la 5.6- dibromotryptamine avec (**4.43**) d'affinité et la 2-hydroxy-N-méthyltryptamine (**4.04**).

Nos résultats sont complétés par une analyse visuelle des interactions de la mélatonine et les quatre produits précédents présentant les meilleurs scores d'affinité.

Les interactions hydrogènes vue par ViewerLite établit entre ces composés et les acides aminés du site actif de l'aromatase ont été représenté dans les figures et les tableaux suivant :

1/ Mélatonine

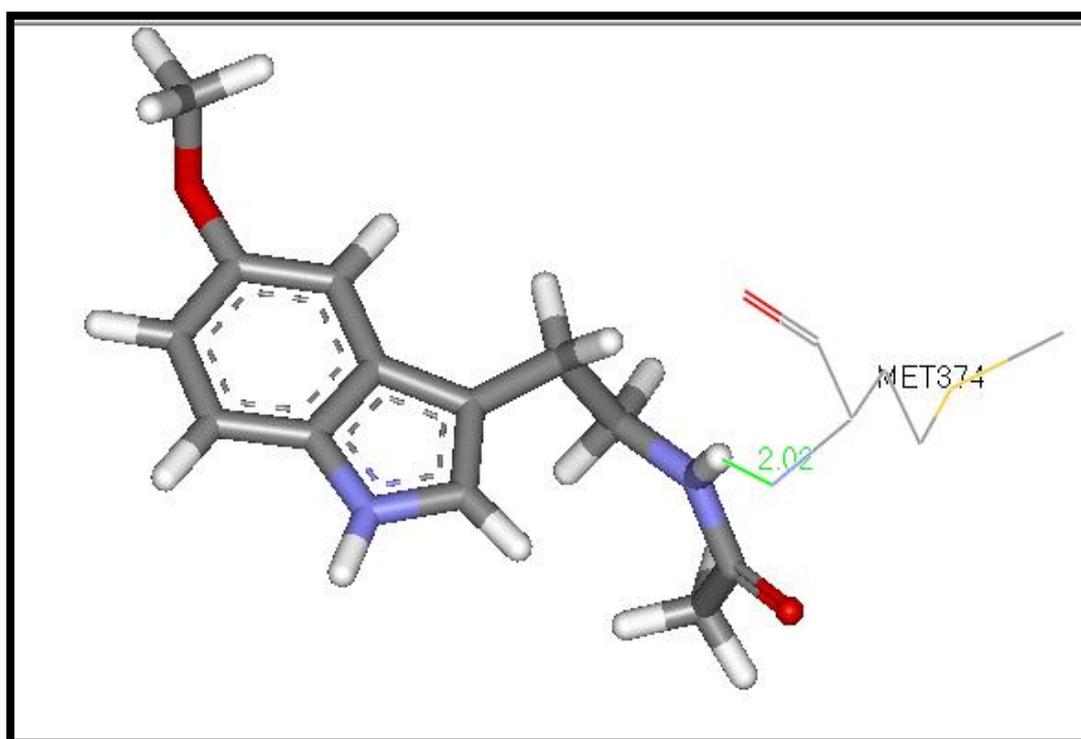


Figure 19 : Interactions entre la mélatonine et le site actif de l'aromatase.

Tableau 09 : Les interactions hydrogènes entre les acides aminés et la mélatonine.

N°	Résidus impliqués	Atome d'acide aminé	Atome du ligand	Distance Å
1	MET374	2655 N	28 H	2.02

2/ Sérotonine

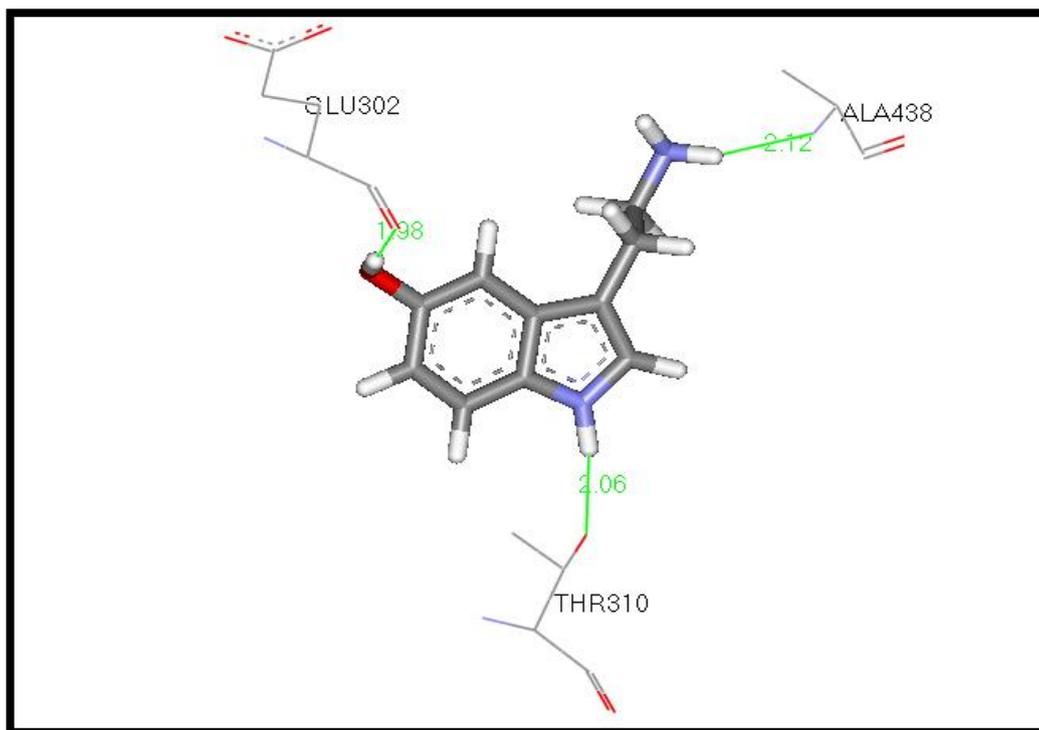


Figure 20 : Interactions entre la sérotonine et site actif de l'aromatase.

Tableau 10 : les interactions hydrogènes entre les acides aminés et la sérotonine.

N°	Résidus impliqués	Atome d'acide aminé	Atome du ligand	Distance Å
1	GLU302	2073 O	12 H	1.98
2	ALA438	3184 N	24 H	2.12
3	THR310	2133 O	17 H	2.06

3/Norbaeocystin

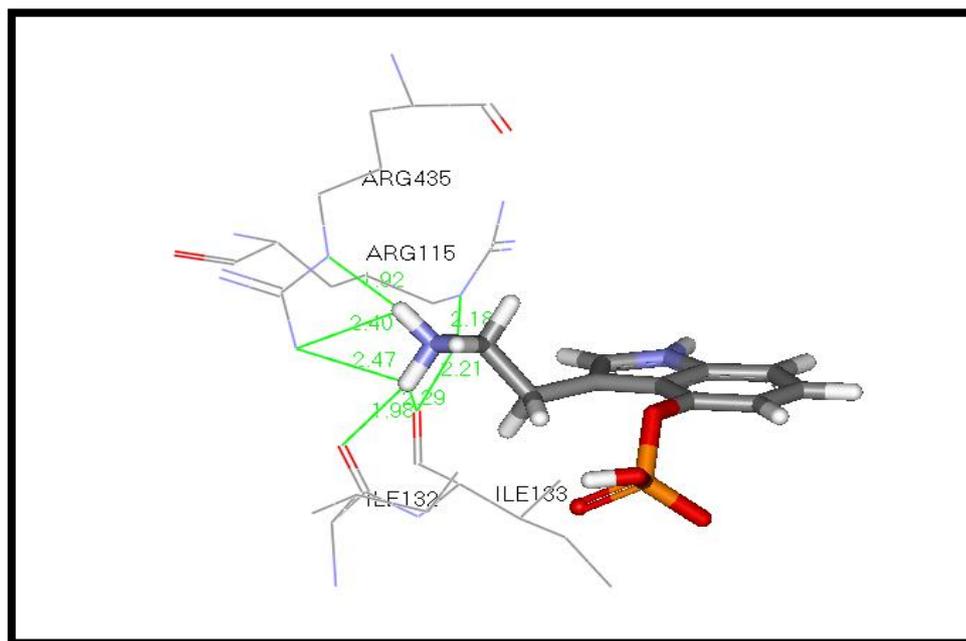


Figure 21 : Interactions entre la Norbaeocystin et le site actif de l'aromatase.

Tableau 11 : Les interactions hydrogènes entre les acides aminés et la Norbaeocystin

N°	Résidus impliqués	Atome d'acide aminé	Atome du ligand	Distance Å
1	ARG435	3170 N	30 H	1.92
		3173 NH2	30 H	2.40
		3173 NH2	28 H	2.47
2	ARG115	560 N	29 H	2.18
3	ILE132	684 O	28 H	1.98
4	ILE133	692 O	28 H	2.29
		692 O	29 H	2.21

4/ 5,6 –dibromotryptamine

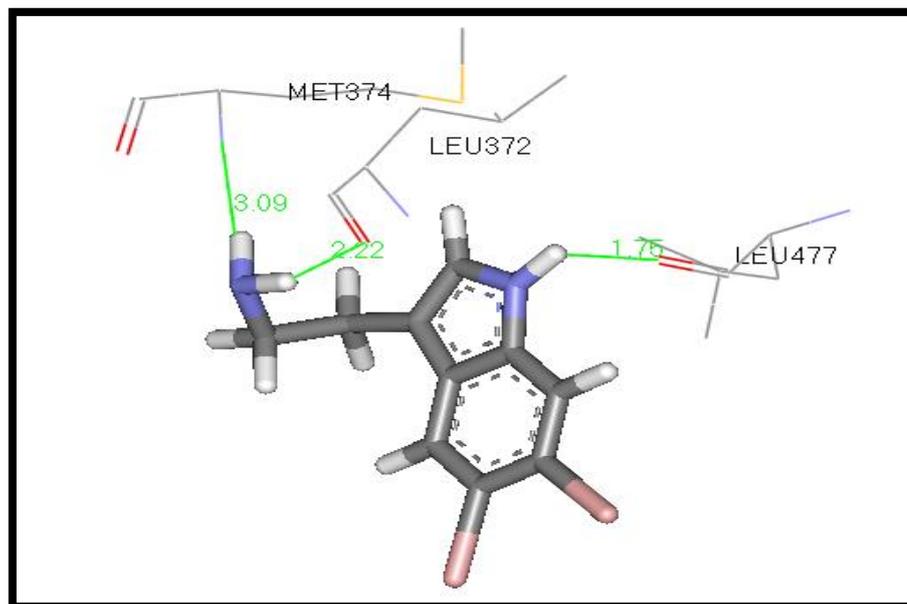


Figure 22 : Interactions entre le 5,6 dibromo-tryptamine et le site actif de l'aromatase.

Tableau 12 : Les interactions hydrogènes entre les acides aminés et le 5,6-dibromo-NMT.

N°	Résidus impliqués	Atome d'acide aminé	Atome du ligand	Distance Å
1	MET374	2655 N	21 H	3.09
2	LEU372	2643 O	24 H	2.22
3	LEU477	3507 O	14 H	1.75

5/2-hydroxy-N-méthyltryptamine

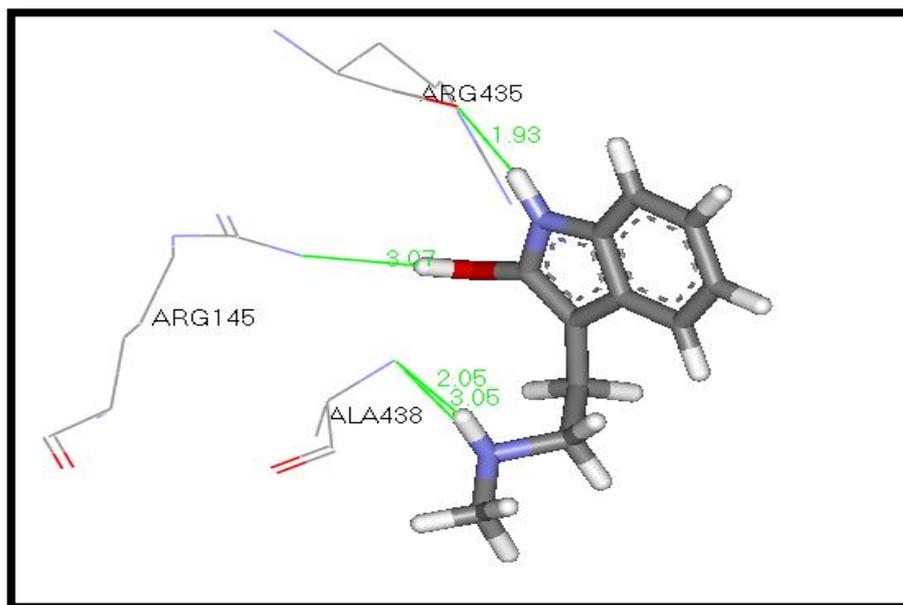


Figure 23 : Interactions entre le 2-hydroxy-NMT et le site actif de l'aromatase.

Tableau 13 : Les interactions hydrogènes entre les acides aminés et le 2-hydroxy-NMT

N°	Résidus impliqués	Atome d'acide aminé	Atome du ligand	Distance Å
1	ARG435	3166 O	16 H	1.93
2	ARG145	802 N	15 O	3.07
3	ALA438	3184 N	25 H	2.05
		3184 N	22N	3.05

3. Application de la règle de Lipinski

Il était important de compléter notre étude par l'application de la méthode de filtreADME qui est basée sur la règle de 5 de Lipinski[64], afin de nous renseigner sur les propriétés pharmacocinétiques (ADME) des 18 composés présentant une affinité supérieure à celle de la mélatonine.

- Application de la règle de Lipinski sur la mélatonine :

Tableau 14 : Les propriétés pharmacocinétiques de mélatonine

Ligand	PM (g/mol) (≤500)	Log P (≤ 5)	nOH,NH (≤ 5)	nO,N (≤ 10)	Nrotb (≤15)
Mélatonine	220.12	1.45	2	4	4

PM : poids moléculaire. **nO,N** : nombre d'accepteurs de liaisons H. **nOH,NH** : nombre de donneurs de liaisons H. **Log P** : coefficient de partition calculé.

nrotb : liaisons rotables.

Nous remarquons que la mélatonine répond parfaitement à la règle de Lipinski.

- Application de la règle de Lipinski sur les 18 composés :

Tableau 15 : Résultats de la règle de Lipinski sur les 18 composés.

Composés	Affinité (M-1)	PM ≤ 500	Log P (≤ 5)	nOH,NH (≤5)	nO,N (≤ 10)	Nrotb (≤15)
Sérotonine	4.69	176.22	0.57	4	3	2
Norbaeocystin	4.67	256.20	-0.20	5	6	4
5,6-dibromotryptamine	4.43	183.86	-0.07	3	2	2
2-Hydroxy-NMT	4.14	190.25	1.96	3	3	3
N-acétyltryptamine	3.86	202.26	1.41	2	3	3
NMT	3.80	174.25	2.05	2	2	3
Psilocybine	3.78	284.25	1.02	3	6	5
5-Bromo-DMT	3.54	200.09	1.75	1	2	3
Tryptophane	3.52	204.23	-1.08	4	4	3

DMT	3.44	188.27	2.30	1	2	3
5,6-dibromo-NMT	3.27	197.89	0.91	2	2	3
5,6-dibromo-DMT	3.22	211.91	1.16	1	2	3
Bufoténine	3.15	204.27	1.79	2	3	3
Sumatriptan	3.01	295.41	1.40	2	5	6
5-MEO-MALT	3.01	244.34	2.97	1	3	6
DIPT	2.95	244.38	3.64	1	2	5
5-MEO-αMT	2.95	204.27	1.51	3	3	3
5-Meo-NMT	2.91	190.25	1.55	3	3	3

Les résultats du tableau montrent que les 18 composés s'inscrivent parfaitement dans la marge des critères imposés par la règle de Lipinski. Parmi ces composés, il ressort que la sérotonine et le norbaeocystin présentent les meilleurs affinités 4.69 M^{-1} et 4.67 M^{-1} respectivement. Afin d'avoir une idée sur ces deux produits naturels (sérotonine et norbaeocystin) proposés comme inhibiteurs théoriques actifs contre l'aromatase, un résumé bibliographique de ces derniers a été représenté dans les deux paragraphes suivants :

1/ Sérotonine :

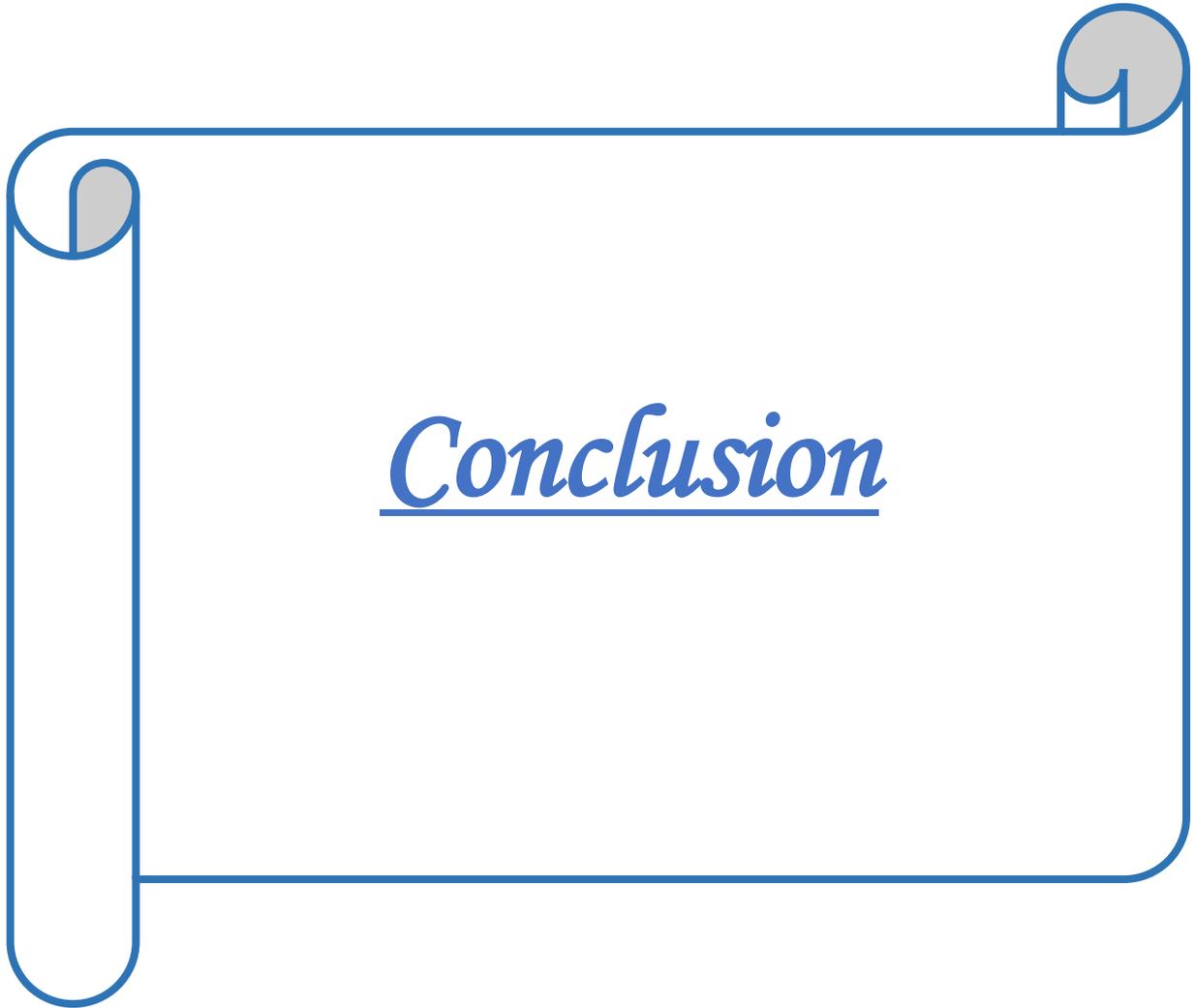
La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est une amine biogène synthétisée de façon endogène à partir du tryptophane par l'action conjointe du tryptophane hydroxylase et de l'aromatase L-aminoacide décarboxylase. Elle est produite au niveau du système nerveux central par les cellules du raphé tandis qu'au niveau périphérique sa production émane principalement des cellules entérochromaffines de la paroi intestinale pour être par la suite stockée au niveau des plaquettes sanguines. La sérotonine est ensuite rapidement métabolisée et dégradée par les monoamines oxydases majoritairement au niveau hépatique et pulmonaire. [71]

La sérotonine joue un rôle majeur dans l'homéostasie plaquettaire, les fonctions cardiovasculaires, la régulation de la pression artérielle et les mouvements digestifs (Wilkinson et al., 1991). En terme d'évolution, la sérotonine est l'un des plus anciens neurotransmetteurs et parmi eux, probablement celui impliqué dans le plus grand nombre de pathologies, surtout en relation avec le système nerveux central (SNC), telles que l'anxiété, la dépression, les troubles obsessionnels-compulsifs, la schizophrénie, la phobie sociale, les troubles paniques, les comportements alimentaires anormaux, l'obésité, la

douleur, mais également l'hypertension artérielle systémique et pulmonaire, la migraine, les nausées, le syndrome de l'intestin irritable et les tumeurs carcinoïdes [71].

2/ Norbaeocystin :

La norbaeocystin ou 4-phosphoryloxy-tryptamine est un dérivé diméthyle de la baecocystin. Les données et les études portant sur la norbaeocystin sont moins nombreuses que pour les autres molécules. Leurs caractéristiques physico-chimiques sont donc proches de celles de la baecocystin et par extension, proches de la psilocybine [72]. La norbaeocystin issue des champignons des genres *Copelandia*, *Panaeolus*...ect [73].



Conclusion

Conclusion et perspectives :

Notre travail de recherche avait pour but essentiel de mettre en évidence de nouveaux inhibiteurs de l'aromatase en faisant appel à l'approche *in silico* par docking moléculaire, pour cela nous avons choisi le programme de docking « Surfex ». Nous nous sommes appuyés sur des travaux expérimentaux montrant que la mélatonine (5-méthoxy-N-acétyltryptamine) est un inhibiteur de l'aromatase dans le domaine du traitement du cancer du sein. Afin de proposer d'autres inhibiteurs appartenant à cette classe nous sommes passés par plusieurs étapes.

Dans un premier temps, nous avons testé la performance du programme Surfex utilisé dans cette étude, par le test RMSD (*root-mean-square derivation*) sur 100 complexes pris arbitrairement de la PDB, 83% ont présenté un RMSD inférieure à 2 Å°.

Ensuite nous avons réalisé ce test sur cinq complexes de l'aromatase humaine disponible dans la PDB qui donne des résultats de RMSD inférieure à 2 Å°, qui a été complété par une analyse visuelle qui donnera une superposition de la conformation du ligand calculée par Surfex et la géométrie du même ligand pris initialement de la PDB, ce test nous a permis de conclure que Surfex est un programme de docking moléculaire très fiable qu'on peut utiliser en toute confiance dans notre travail.

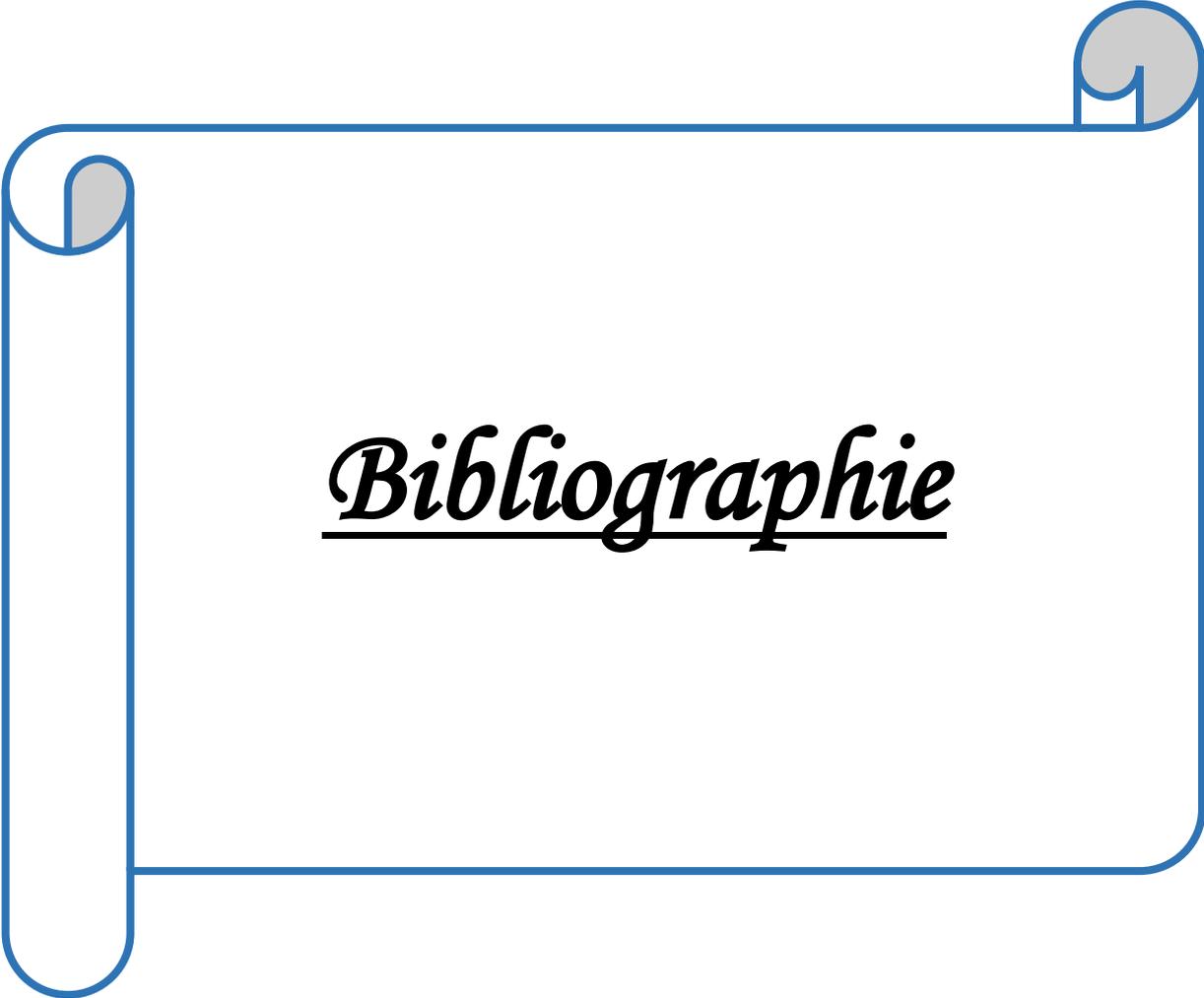
Dans un deuxième temps, la modélisation par docking moléculaire nous a permis de proposer 18 dérivés tryptamiques dont 14 sont naturels et 4 synthétiques, comme des inhibiteurs de l'aromatase plus puissants que la mélatonine.

Dans un troisième temps, nous avons pu élucider les mécanismes d'interaction entre les inhibiteurs proposés et l'aromatase par visualisation des liaisons hydrogènes, en prenant à titre d'exemple les quatre dérivés naturels présentant les meilleures affinités : sérotonine ($4.69M^{-1}$), norbaeocystin ($4.67M^{-1}$), 5.6-dibromotryptamine ($4.43M^{-1}$), 2-Hydroxy-NMT ($4.14M^{-1}$).

Enfin la règle de Lipinski nous a permis de vérifier que les 18 composés sont des nouveaux inhibiteurs théoriques potentiels de l'aromatase, car leur propriétés physico-chimiques indiquent qu'ils ne présentent aucun problème en cas de leur utilisation.

Sur la base de ces résultats préliminaires, nous envisageons d'approfondir l'étude de l'effet des dérivés de tryptamine sur l'inhibition de l'aromatase, en faisant appel à d'autres programmes d'étude de docking moléculaire.

Notre étude ici n'étant qu'initiale, une étude expérimentale complémentaire *in vitro* et/ou *in vivo* devra permettre de vérifier les résultats théoriques obtenus *in silico*.



Bibliographie

[1] : Sordo J. A., Probst M., Corongiu G et al. Ab Initio Pair Potentials for the Interactions between Aliphatic amino Acids. *Journal of the American Chemical Society*, 1987 ; **109** :1702-1708.

[2] :Truchon J. F. Modéliser la polarisation électronique par un continuum diélectrique intramoléculaire vers un champ de force polarisable pour la chimie bioorganique. Université de Montréal.2008.

[3] :Dugas H. Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théoriques et pratiques, Chapitre 3 introductions aux méthodes de minimisation d'énergie, Librairie de l'Université de Montréal.1996.

[4] :Marle C.M. De la mécanique classique à la mécanique quantique : pourquoi et comment quantifier ? Paris. Université Pierre et Marie Curie. France.2003 ; 18p.

[5]: Wilfred F., van Gunsteren., Herman J. "Computer Simulation of MolecularDynamics: Methodology, Applications, and Perspectives in Chemistry". *International Edition England: C.Chem.*1990; **29**: 992-1023.

[6]: Leach A.R. Molecular modelling, Principles and Application, Prentice hall, New jersey. 2001.

[7]:BastardK.Assemblage flexible de macromolécules : la théorie du champ moyen appliquée au remodelage des boucles protéiques. UFR Biologie et Sciences de la Nature. 2005.

[8] : Hackett J. computational investigations of cytochrome P450 aromatase catalysis and biological evaluation of isoflavone aromatase inhibitors. These Doctoratd'université: Presented in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree Doctor of Philosophy in the Graduate. The Ohio State University.2004.290p.

[9] : Khalid H.Mécanismes d'action des antioestrogènes totaux. Thèse présentée à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de PhilosophiaeDoctor : biochimie. Université de Montréal.canada.2012.

[10] :Cos S, Gonzalez A, Guezmes A, et al. Melatonin inhibits the growth of DMBA-induced mammary tumors by decreasing the local biosynthesis of estrogens through the modulation of aromatase activity. *Int J Cancer*. 2006; **118**(2):274–8.

[11] : Ya Li., Sha Li., Yue Zhou et al. Melatonin for the prevention and treatment of cancer.*oncotarget*. 2017; **39896-39921**.

[12]: Cos S., Martinez-C., Mediavilla M et al.Melatonin modulates aromatase activity in MCF-7 human breast cancer cells.*J Pineal Res*.2005; 38(2):136-42.

[13] : Biyi A., Benrais N., Albouzidi A et al. Mécanisme de la carcinogenèse à la lumière des données de la biologie moléculaire, *Médecine du Maghreb*.1998 ; n° 69.

[14] : Matthias Rath. Avancée de la recherche cellulaire dans la lutte contre le cancer.*Medecine cellulaire*.2002.

[15] : Maud Antoine.Synthèse et évaluation pharmacologique de composés indoliques et pyridopyraziniquesa viséecantumorale. Thèse de doctorat : chimie thérapeutique. Université de NantesU.F.R. des sciences pharmaceutiques. France.2005.9p.

[16] :MosnierJ.-F., LavergneA., EmileJ.-F., Mai 2005, Généralités sur les tumeurs (chapitre 7).

[17] :Deroquancourt A., Bertheau P. Histologie du sein, In : ESPIE M., GORINS A. *Le sein du normal au pathologique : état de l'art*, Editions Eska, Paris, 2007 ; 54-59.

[18] :Tiago B.B., Ana C., Rita C.F.L et al. Breast thermography from arrimage processing viewpoint: *Asurvey*. Elsevier. 2013;93(10), 2785-2803.

[19]:RUSSO J, R. I. H. Development of the human breast. *Maturitas*.(2004) ; 49 :2-15.

[20] : Cong Lu. Analyse micro électrochimique du stress oxydant à l'échelle de la cellule unique : application aux cellules cancéreuses du sein. Thèse de doctorat : Chimie analytique. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2012.50p.

[21] : Tretarre B ; Guizard AV ; Fontaine D. Cancer du sein chez la femme : incidence et mortalité, France 2000. Instituts de veille Sanitaire : *bulletin épidémiologique hebdomadaire*. 2004 ; **44** :209-210

[22] : Tabib IEK., Belbachir S., Hadou MEA., Etude descriptive retrospective des cas de cancer du sein. Mémoire : médecine. Tlemcen : Abou Bakr Belkaid. Algeria. 2014. 20p.

[23] : Baillet F. Radiothérapie : principes, indications, effets secondaires. EMC -AKOS (Traité de Médecine) 1999 ; **9(2)** :1-8.

[24] : Vincent-Salomon A. HER2 et cancers du sein. *Correspondances en Oncologie Théranostic*. 2012 ; **1(2)** :57-61.

[25] : Touboul C, Zeitoun JD, Lefèvre J. Cancérologie. Inter-mémo. 2^e édition. Paris: Vernazobres-Gregory; 2009.

[26] : 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

[27] : Miller WR. Aromatase activity in breast tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol* .1991; **39**: 783-90.

[28] : Simpson ER., Davis SR. Minireview: aromatase and the regulation of estrogen biosynthesis – some new perspectives. *Endocrinology* .2001; **142**: 4589-94.

[29] : Simpson ER. Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2003; **86**: 225-30.

[30] : Means GD., Mahendroo Ms., Corbin J., et al. Structural analysis of the gene encoding human aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. *J Biol Chem*. 1989; **264**:19385-91.

- [31]: Debashis G., Jennifer G., Mary E., et al. X-ray Structure of Human Aromatase Reveals An Androgen-Specific Active Site. *J Steroid BiochemMol Biol*. 2010 February 28; **118(4-5)**: 197–202.
- [32]: Kao Y.C., Korzekwa K.R., Laughton C. et al. Evaluation of aromatase cytochrome P450 : a site-directed mutagenesis study. *Eur.J.Biochem*. 2001; **268**:243-251.
- [33]: Thompson E.A., Siiteri P.K. The involvement of human placental microsomal cytochrome P450 in aromatization. *J. Biol. Chem*. 1974; **249**:5373-5378.
- [34]: Debaert M., Poisson J., Loiseau P. Traité de chimie thérapeutique, Médicaments en relation avec des systèmes hormonaux. Chapitre 10 : inhibiteurs de l'aromatase. *Tec & doc Lavoisier*. 1995 ; **4** :479-500.
- [35]: 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.
- [36]: Ahmed S., Davis P.J. Molecular modeling of inhibitors of aromatase: a novel approach. *Bioorg.Med.Chem.Lett*. 1995; **5**:1673-1678.
- [37]: Khan S.I., Jiaping Z., Khan I.A., et al. Potential utility of natural products as regulators of breast cancer-associated aromatase promoters. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2011; **9**:91p.
- [38]: Miller WR, O'Neill J. Mammary steroidogenesis: therapeutic implications. *Int J Rad Appl Instrum B* .1987; **14(4)**:369-75.
- [39]: Van Landeghem AA., Poortman J., Nabuurs M., et al. Endogenous concentration and subcellular distribution of estrogens in normal and malignant human breast tissue. *Cancer Res* .1985; **45(6)**:2900-6.
- [40]: Suzuki T., Miki Y., Nakamura Y et al. Sex steroid-producing enzymes in human breast cancer. *Endocr Relat Cancer* .2005; **12**: 701-720.
- [41]: <http://www.e-cancer.fr/> consulté le 18/03/2018.

- [42] :Puech F.Gestion des effets secondaires des inhibiteurs de l'aromatase. *EXTRAIT des Mises à jour en gynécologie médicale*.2010 ; 315p
- [43]: O'Neill JS., Elton RA., Miller WR. Aromatase activity in adipose tissue from breast quadrants: a link with tumour site. *BMJ* .1988; **296**: 741-3.
- [44]:Pelissero C., Lenczowski MJ., Chinzi D et al .Fostier Effects of flavonoids on aromatase activity, an in vitro study. *J Steroid BiochemMolBiol*.1996; **57**(3-4):215-23.
- [45]: Jeong HJ., Shin YG., Kim IH et al. Inhibition of aromatase activity by flavonoids. *Arch Pharm Res*. 1999; **22**(3):309-12.
- [46]: Kao YC., Zhou C., Sherman Met al. Molecular basis of the inhibition of human aromatase (estrogen synthetase) by flavone and isoflavone phytoestrogens: A site-directed mutagenesis study. *Environ Health Perspect*. 1998;**106**(2):85-92.
- [47] : De Crémoux P., Dieras V., Poupon MF. Le tamoxifène et les inhibiteurs d'aromatase dans le traitement des cancers du sein : aspects pharmacologiques et cliniques. *Bulletin du cancer*.2004; **91**: 12.917-27.
- [48]: Smith I., Dowsett M. Aromatase Inhibitors in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2003;**348**:2431-42.
- [49]: Cella D., Fallowfield F., Barker P et al.Quality of life in postmenopausal women in theATAC trial after completion of 5 years adjuvanttreatment for early breast cancer. *Br Cancer ResTreat*.2006; **100**:273-84.
- [50]: Thomas A., Moss., Andrew S. A larockindolization approach to substituted tryptamines.*Tetrahedron Letters*.2017; **58**:3136–3138.
- [51]: Collins, M. 'Some new psychoactive substances: precursor chemicals and synthesis driven end-products', *Drug Testing and Analysis*. 2011; **3**: 404-16.

- [52]:Levinthal C., Wodak S.J., Kahn P *et al.* Hemoglobin interaction in sickle cell fibers. I. Theoretical approaches to the molecular contacts. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*1975;**72**: 1330–34.
- [53]:Kuntz ID., Blaney JM., Oatley SJ *et al.*A geometric approach to macromolecule-ligand interactions. *J. Mol. Biol.* 1982;**161**: 269–88.
- [54]:Apfel C. M., Locher H., Evers S *et al.* Peptide deformylase as an antibacterial drugtarget: target validation and resistance development. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; **45**: 1058-1064.
- [55]:Wodak S. J., Janin J.Computer analysis of protein-protein interactions. *J.Mol. Biol.*1978; **124**: 323-342.
- [56] : Aurélien Grosdidier. Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives.2007; 90.
- [57]:Lengauer T., Rarey M. "Computational methods for biomoleculardocking".Current opinion in Structural Biology.1996;**6(3)**: 402-6.
- [58] :kerrouch I ., Etude in silico de l'inhibition de la dihydroorotatedeshydrogenase de plasmodium falciporum dansle cas du paludisme mémoire de master en biochimie option : analyse proteomique et santé Constantine. Université constantine1 .Algérie. 2011.31p.
- [59]: Halperin I., Ma B., Wolfson H *et al.* Principles of Docking: An Over view of Search Algorithms and a Guide to Scoring Functions. *Proteins: Structure, Function, andGenetics.*2002;**47**: 409-443.
- [60]:Vieth M., Hirst J D., Kolinski A *et al.* 1998. Assessing energy functions for lexible docking. *J. Comput. Chem.*1998;**19**: 1612-1622.
- [61]:Gabb J., Jackson R.M., Sternberg M.J.E. Modelling protein docking using shape complementarity, electrostatics and biochemical information. *J. Mol.Biol.*1997;**272**: 106-120.

[62]: Taylor R.D., Jewsbury P.J., Essex J.W.” A review of protein-small molecule docking methods”. *J. Comput Aided Mol. Des.*2002;**16**:151-166.

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

[64]: jay A., Jain N. Surflex-Dock 2.1: Robust performance from ligand energetic modeling, ring flexibility, and knowledge-based search. *J Comput Aided Mol Des.* 2007; **21**:281–306.

[65]: Hutchison G. R., Morley C., James C et al 2011. Open Babel Documentation. [En ligne].

<http://openbabel.sourceforge.net>. Consulté le: [20/03/2018].

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

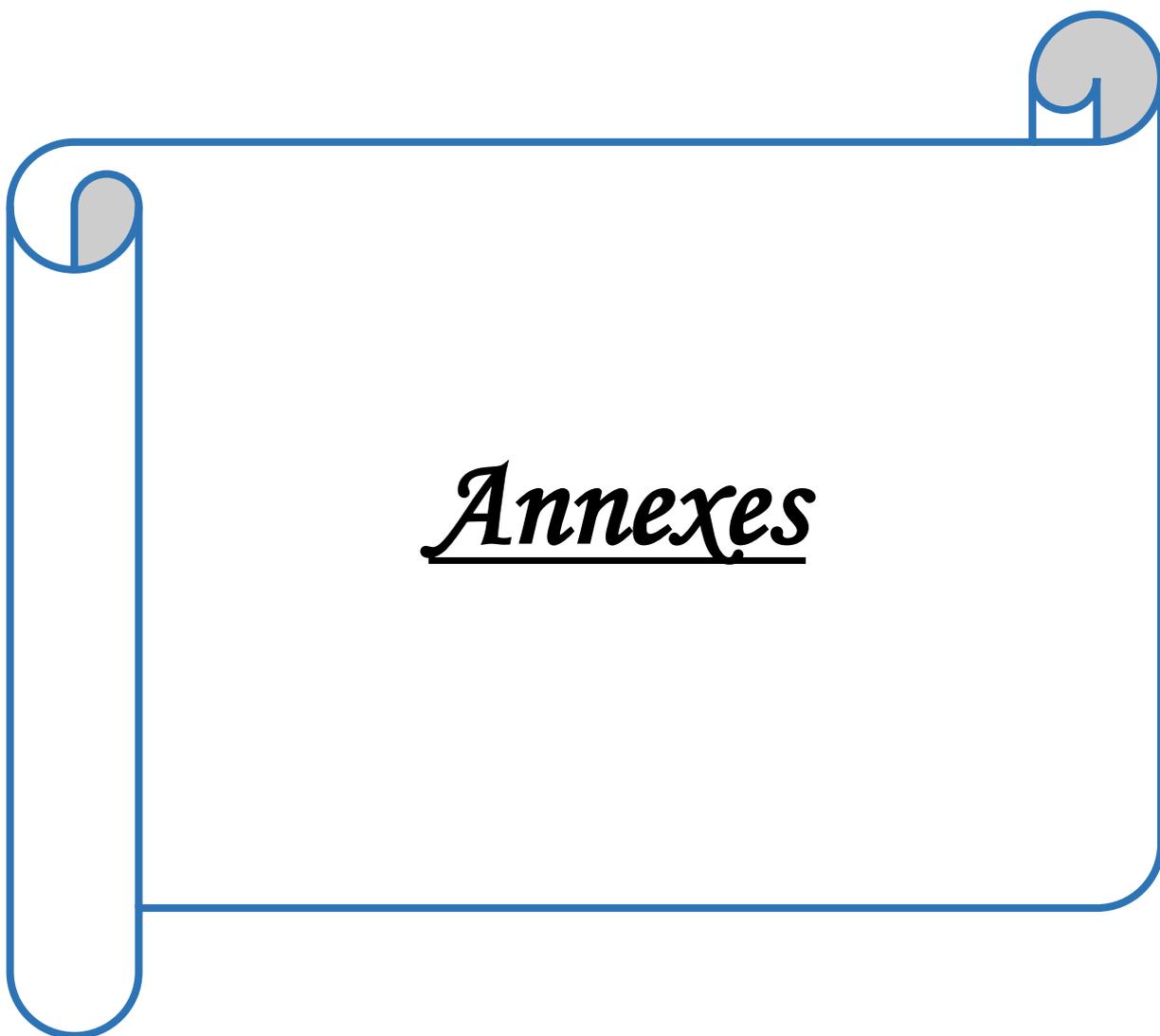
[67]: Berman H.M., Westbrook J., Feng Z et al. The protein Databank. *Nucl.Ac.Res.*2000; **28**:235-242.

[68]: Calculation of molecular properties. Molinspiration. [En ligne]. <http://www.Molinspiration.com>. Consulté le [06-05-2018].

[69]: Kramer B., Rarey M., Lengauer Evaluation of the FLEXX Incremental construction Algorithm for Protein-ligand Docking. *Proteins: Structure, Function, and Genetics.*1999; **37**:288-241.

[70]: Chikhi A., Bensegueni A. Comparative Study of the Efficiency of Three Protein-Ligand Docking Program. *Journal of Proteomics and Bioinformatics.*2008; **1**: 161-165.

[71]:Teniou S. Conception«in silico» de nouveaux inhibiteurs de la Topoisomérase I de cellules cancéreuses. Thèse Magistère d'université: Technologie des Explorations Biochimique. Constantine: Université Mentouri Constantine. Algérie 2012. 36p.



Annexes

Annexe 01

Liste des 100 complexes et leur RMSD utilisés pour tester le programme Surflex.

Numéro	Code de la PDB	RMSD(Å)
1	1A3B	1.508
2	1AIM	1.450
3	1B8J	0.264
4	1ELE	0.953
5	1FCO	1.662
6	1JBU	0.117
7	1KAV	0.937
8	1KUG	0.161
9	1SDE	0.868
10	1XPZ	0.503
11	1YT7	1.426
12	2BUB	2.113
13	2FR6	1.239
14	2G5P	1.349
15	2G5T	1.203
16	2I6B	1.971
17	2J5E	2.066
18	2V35	1.366
19	2ZJF	0.473
20	3ENE	0.073
21	3EQM	0.045
22	3GAM	0.935
23	3N95	1.104
24	3NQ1	1.213
25	3PTB	0.061
26	3S7S	0.970
27	3S79	0.047
28	3WI2	1.531
29	3WXC	1.598
30	4CDL	0.437
31	4DFU	0.437
32	4GL7	1.235
33	4JBS	1.417
34	4P6T	0.162
35	4PNC	0.879
36	4PV7	2.010
37	4RLW	2.448
38	4UJ2	0.932
39	4UZD	0.388
40	4WVJ	1.235
41	4ZC6	1.124
42	4ZW3	0.465
43	5HQ0	0.356

44	5I3A	1.854
45	5I3B	0.071
46	5JKW	1.158
47	5JKV	0.908
48	5LYW	0.523
49	5M8M	1.160
50	7TLN	1.352
51	1JNK	1.976
52	5AUT	0.175
53	1QXK	1.732
54	1R5G	0.452
55	1SEU	2.332
56	1WUT	3.018
57	3NNU	1.088
58	2OBJ	0.592
59	2RAO	1.485
60	2REZ	4.728
61	3FMM	1.460
62	3GCP	1.962
63	3HRB	1.527
64	4KF3	3.590
65	3CHR	1.879
66	4F66	1.926
67	3QQK	1.771
68	3QTK	0.533
69	5NB6	2.297
70	5MTH	1.202
71	5MJA	4.995
72	4IXV	1.816
73	4MXO	1.880
74	4MW6	0.303
75	4U3Y	0.028
76	3R8V	2.047
77	3R8Z	1.658
78	4OGT	2.135
79	4DIJ	2.037
80	5IO6	1.059
81	1ZVX	1.486
82	1XF1	0.449
83	1S68	0.477
84	1B12	1.464
85	2CLQ	1.403
86	2BZS	2.222
87	4RSO	0.271
88	4KQ8	1.203
89	5JL9	0.875
90	3H7L	0.662
91	4MMS	8.866

92	1T8I	2.437
93	1DX6	0.081
94	4OTY	1.005
95	3ITI	2.316
96	5JL7	1.295
97	4UFO	0.662
98	1XBO	1.716
99	3FR4	1.551
100	2RIY	0.722

ANNEXE 02

Fichier PDB 5JL6

HEADER OXIDOREDUCTASE 26-APR-16
5JL6
TITLE HUMAN PLACENTAL AROMATASE CYTOCHROME P450
(CYP19A1): ANDROSTENEDIONE
TITLE 2 COMPLEX #2
COMPND MOL_ID: 1;
COMPND 2 MOLECULE: AROMATASE;
COMPND 3 CHAIN: A;
COMPND 4 SYNONYM: CYPXIX, CYTOCHROME P-450AROM, CYTOCHROME
P450 19A1, ESTROGEN
COMPND 5 SYNTHASE;
COMPND 6 EC: 1.14.14.14
SOURCE MOL_ID: 1;
SOURCE 2 ORGANISM_SCIENTIFIC: HOMO SAPIENS;
SOURCE 3 ORGANISM_COMMON: HUMAN;
SOURCE 4 ORGANISM_TAXID: 9606
KEYWDS AROMATASE, CYTOCHROME P450, HUMAN PLACENTA,
ESTROGEN SYNTHASE,
KEYWDS 2 ANDROSTENEDIONE, OXIDOREDUCTASE
EXPDTA X-RAY DIFFRACTION
AUTHOR D.GHOSH, J.LO, C.EGBUTA
REVDAT 2 27-SEP-17 5JL6 1 REMARK
REVDAT 1 26-APR-17 5JL6 0
JRNL AUTH D.GHOSH, C.EGBUTA, J.LO
REMARK 2
REMARK 2 RESOLUTION. 3.00 ANGSTROMS.
REMARK 3
REMARK 3 REFINEMENT.
REMARK 3 PROGRAM : REFMAC 5.8.0131
REMARK 3 AUTHORS : MURSHUDOV, VAGIN, DODSON
REMARK 3
REMARK 3 REFINEMENT TARGET : NULL
REMARK 3
REMARK 3 CORRELATION COEFFICIENTS.
REMARK 3 CORRELATION COEFFICIENT FO-FC : 0.949
REMARK 3 CORRELATION COEFFICIENT FO-FC FREE : 0.937
REMARK 3
REMARK 3 RMS DEVIATIONS FROM IDEAL VALUES COUNT
RMS WEIGHT
REMARK 3 BOND LENGTHS REFINED ATOMS (A): 3824 ;
0.008 ; 0.019
ATOM 50 CD2 TYR A 52 84.784 83.965 47.724
1.00130.55 C

ATOM	51	CE1	TYR	A	52	86.242	85.301	45.779
1.00140.92				C				
ATOM	52	CE2	TYR	A	52	86.129	84.222	47.927
1.00128.20				C				
ATOM	53	CZ	TYR	A	52	86.851	84.886	46.959
1.00135.56				C				
ATOM	54	OH	TYR	A	52	88.181	85.128	47.183
1.00137.51				O				
ATOM	55	N	CYS	A	53	81.595	85.167	49.689
1.00140.38				N				
ATOM	56	CA	CYS	A	53	81.543	86.349	50.570
1.00144.30				C				
ATOM	57	C	CYS	A	53	82.933	86.892	50.900
1.00146.49				C				
ATOM	58	O	CYS	A	53	83.298	87.039	52.071
1.00129.96				O				
ATOM	59	CB	CYS	A	53	80.769	86.034	51.851
1.00145.60				C				
ATOM	60	SG	CYS	A	53	79.049	85.581	51.547
1.00154.92				S				
ATOM	61	N	MET	A	54	83.689	87.207	49.845
1.00158.93				N				
ATOM	62	CA	MET	A	54	85.074	87.659	49.934
1.00162.28				C				
ATOM	63	C	MET	A	54	85.917	86.786	50.878
1.00161.00				C				
ATOM	64	O	MET	A	54	86.712	87.302	51.663
1.00159.89				O				
ATOM	65	CB	MET	A	54	85.098	89.139	50.346
1.00168.71				C				
ATOM	66	CG	MET	A	54	84.337	90.062	49.394
1.00173.57				C				
ATOM	67	SD	MET	A	54	83.218	91.233	50.207
1.00184.63				S				
ATOM	68	CE	MET	A	54	81.986	90.159	50.947
1.00171.71				C				
ATOM	69	N	GLY	A	55	85.710	85.467	50.812
1.00156.23				N				
ATOM	70	CA	GLY	A	55	86.525	84.494	51.542
1.00148.45				C				
ATOM	71	C	GLY	A	55	85.896	83.865	52.774
1.00144.22				C				
ATOM	72	O	GLY	A	55	86.597	83.210	53.541
1.00145.47				O				
ATOM	73	N	ILE	A	56	84.597	84.075	52.985
1.00144.53				N				

ANNEXE 03

Résultats de l'affinité du mélatonine et ces quatre meilleur dérivés obtenu par le programme Surflex.

1- Mélatonine

```

[ret_conf -1.91] [ret_conf 0.69] [ret_conf -0.88] [ret_conf -0.28] [ret_conf 0.8
4] [ret_conf 0.49] [ret_conf 0.03] [ret_conf 0.48] [ret_conf -0.27] [ret_conf -0
.22] [ret_conf 1.61] [ret_conf -0.15] [ret_conf -0.68] [ret_conf 1.01] [ret_conf
0.13] [ret_conf -1.14] [ret_conf -0.08] [ret_conf -0.66] [ret_conf 0.51] [ret_c
onf 1.11] [ret_conf 1.11] [ret_conf -0.15] [ret_conf 0.53] [ret_conf -4.85] [ret
_conf -1.04] [ret_conf -0.83] [ret_conf -0.25] [ret_conf 1.99] [ret_conf -0.24]
[ret_conf 1.02] [ret_conf -1.33] [ret_conf -0.83] [ret_conf 0.21] [ret_conf -0.5
3] [ret_conf -0.56] [ret_conf 1.17] [ret_conf 0.27] [ret_conf 0.44] [ret_conf 1.
49] [ret_conf -2.48] [ret_conf 0.00] [ret_conf -0.78] [ret_conf 0.99] [ret_conf
1.04] [ret_conf 0.48] [ret_conf 0.16] [ret_conf 0.27] [ret_conf 0.40] [ret_conf
0.85] [ret_conf -1.13] final-0: 2.88 (crash -0.72 (self -0.11))
final-1: 2.41 (crash -0.80 (self -0.03))
final-2: 2.37 (crash -0.64 (self -0.45))
final-3: 1.92 (crash -0.63 (self -0.06))
final-4: 1.72 (crash -0.24 (self -0.03))
final-5: 1.70 (crash -0.48 (self -0.12))
final-6: 1.67 (crash -0.33 (self -0.09))
final-7: 1.49 (crash -0.21 (self -0.07))
final-8: 1.49 (crash -0.20 (self -0.08))
final-9: 1.47 (crash -0.47 (self -0.11))

```

2- Serotonine

```

[ret_conf 1.95] final-0: 4.69 (crash -0.56 (self -0.01))
final-1: 4.02 (crash -0.35 (self -0.06))
final-2: 3.75 (crash -0.62 (self -0.07))
final-3: 2.98 (crash -0.49 (self -0.13))
final-4: 2.91 (crash -0.45 (self -0.05))
final-5: 2.91 (crash -0.45 (self -0.05))
final-6: 2.91 (crash -0.43 (self -0.05))
final-7: 2.87 (crash -0.30 (self -0.03))
final-8: 2.81 (crash -0.34 (self -0.02))
final-9: 2.64 (crash -0.42 (self -0.04))

```

3- Norbaeocystin

```

final-0: 4.67 (crash -0.35 (self -0.10))
final-1: 4.49 (crash -0.21 (self -0.02))
final-2: 3.69 (crash -0.37 (self -0.15))
final-3: 3.56 (crash -0.42 (self -0.20))
final-4: 3.53 (crash -0.57 (self -0.07))
final-5: 3.53 (crash -0.35 (self -0.10))
final-6: 3.53 (crash -0.57 (self -0.07))
final-7: 3.52 (crash -0.57 (self -0.06))
final-8: 3.51 (crash -0.58 (self -0.06))
final-9: 3.51 (crash -0.58 (self -0.06))

```

4- 5.6 Dibromotryptamine

```
] [ret_conf -0.01] final-0: 4.43 (crash -0.63 (self -0.03))  
final-1: 4.37 (crash -0.20 (self -0.05))  
final-2: 4.36 (crash -0.19 (self -0.04))  
final-3: 3.87 (crash -0.37 (self -0.01))  
final-4: 3.83 (crash -0.28 (self -0.01))  
final-5: 3.81 (crash -0.36 (self -0.01))  
final-6: 3.80 (crash -0.30 (self -0.02))  
final-7: 3.79 (crash -0.32 (self -0.01))  
final-8: 3.78 (crash -0.35 (self -0.01))  
final-9: 2.34 (crash -0.31 (self -0.01))
```

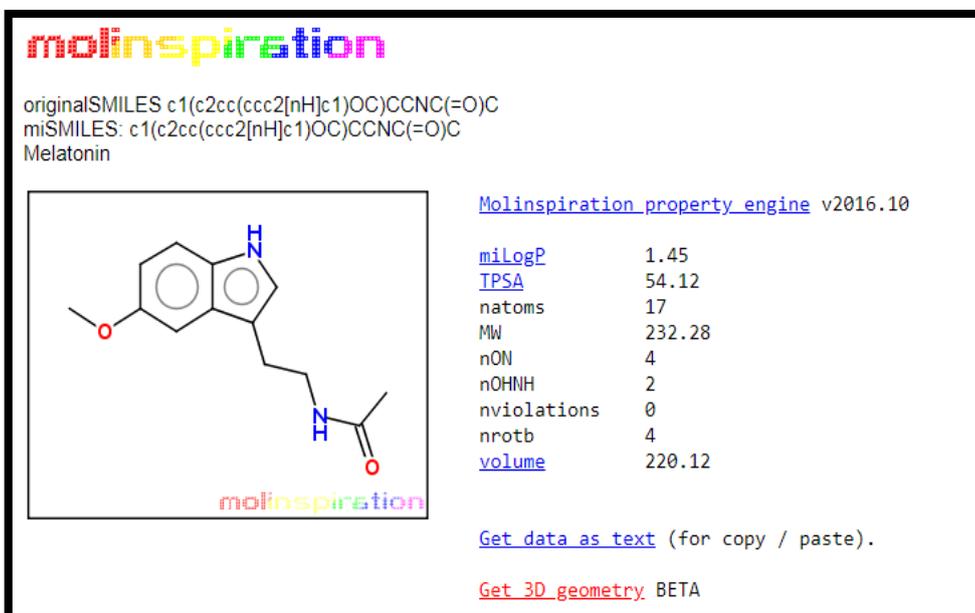
5- 2 hydroxy-N-méthyltryptamine

```
[ret_conf -0.58] final-0: 4.14 (crash -0.28 (self -0.16))  
final-1: 4.03 (crash -0.92 (self -0.08))  
final-2: 3.87 (crash -0.70 (self -0.08))  
final-3: 2.39 (crash -0.73 (self -0.15))  
final-4: 2.39 (crash -0.74 (self -0.14))  
final-5: 2.21 (crash -0.61 (self -0.21))  
final-6: 2.20 (crash -0.59 (self -0.09))  
final-7: 2.15 (crash -0.90 (self -0.26))  
final-8: 2.14 (crash -0.91 (self -0.26))  
final-9: 2.04 (crash -0.27 (self -0.10))
```

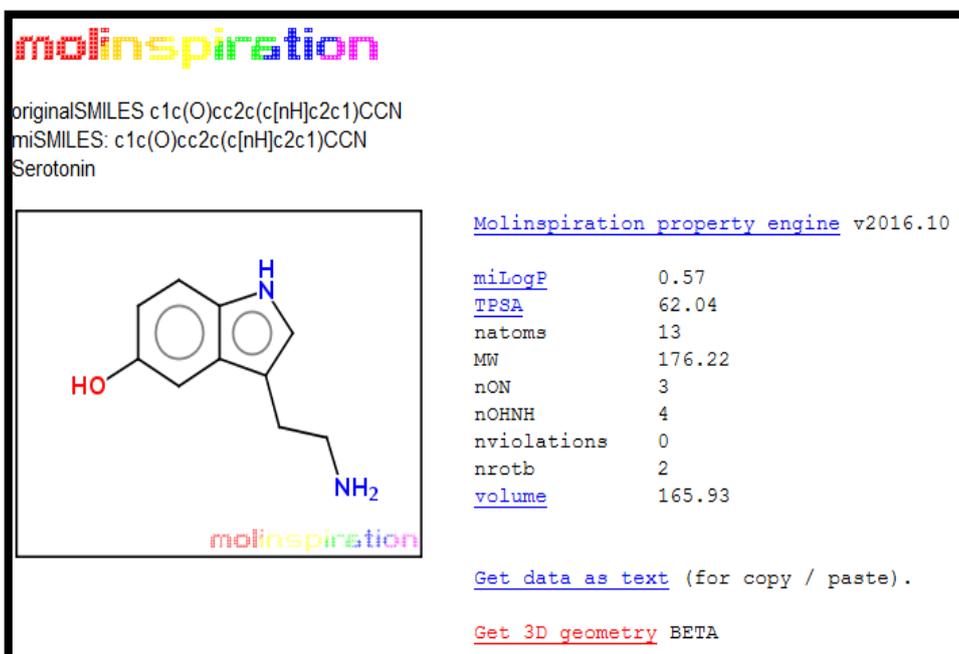
ANNEXE 04

Résultats de l'application des propriétés physico-chimiques sur les molécules (mélatonine, Sérotonine, Norbaecocystin, 5,6 dibromotryptamine, 2-hydroxy-N-méthyltryptamine).

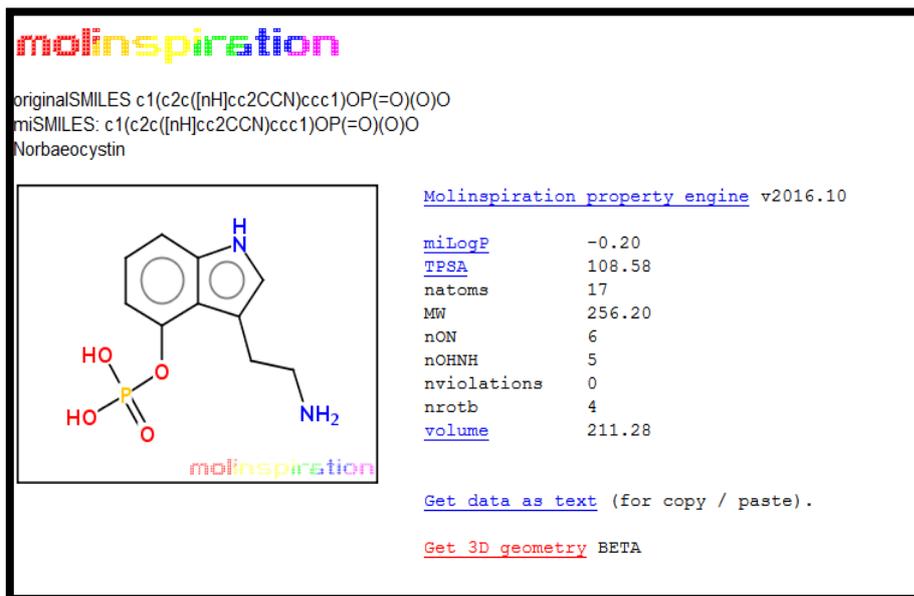
1-mélatonine



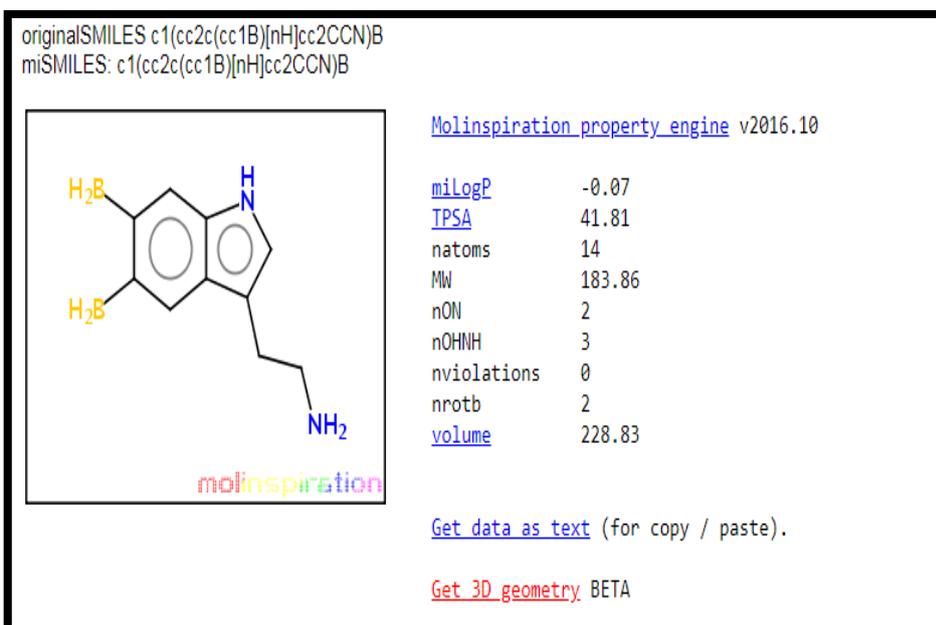
2-Sérotonine



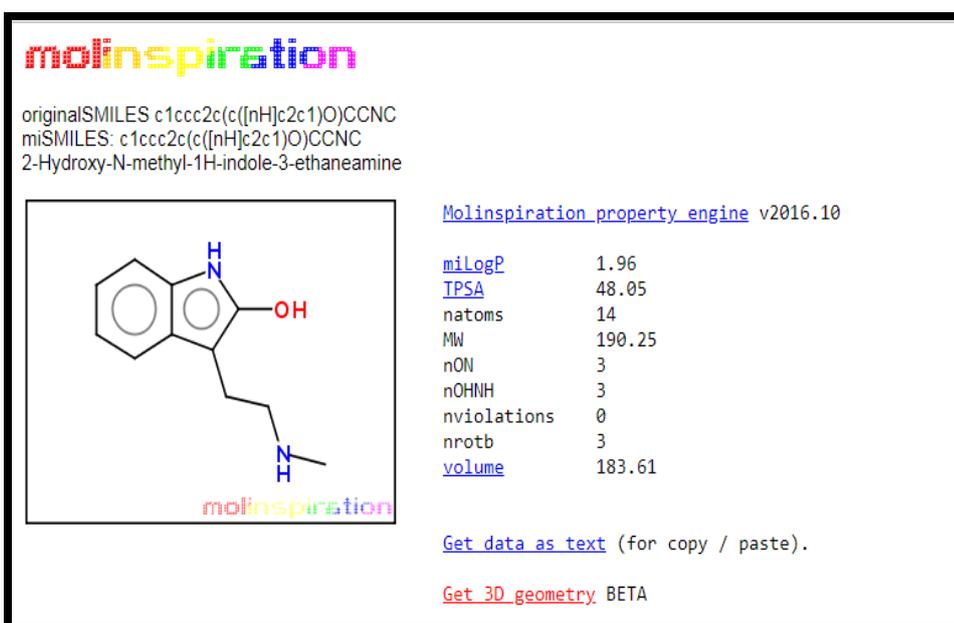
3- Norbaecocystin

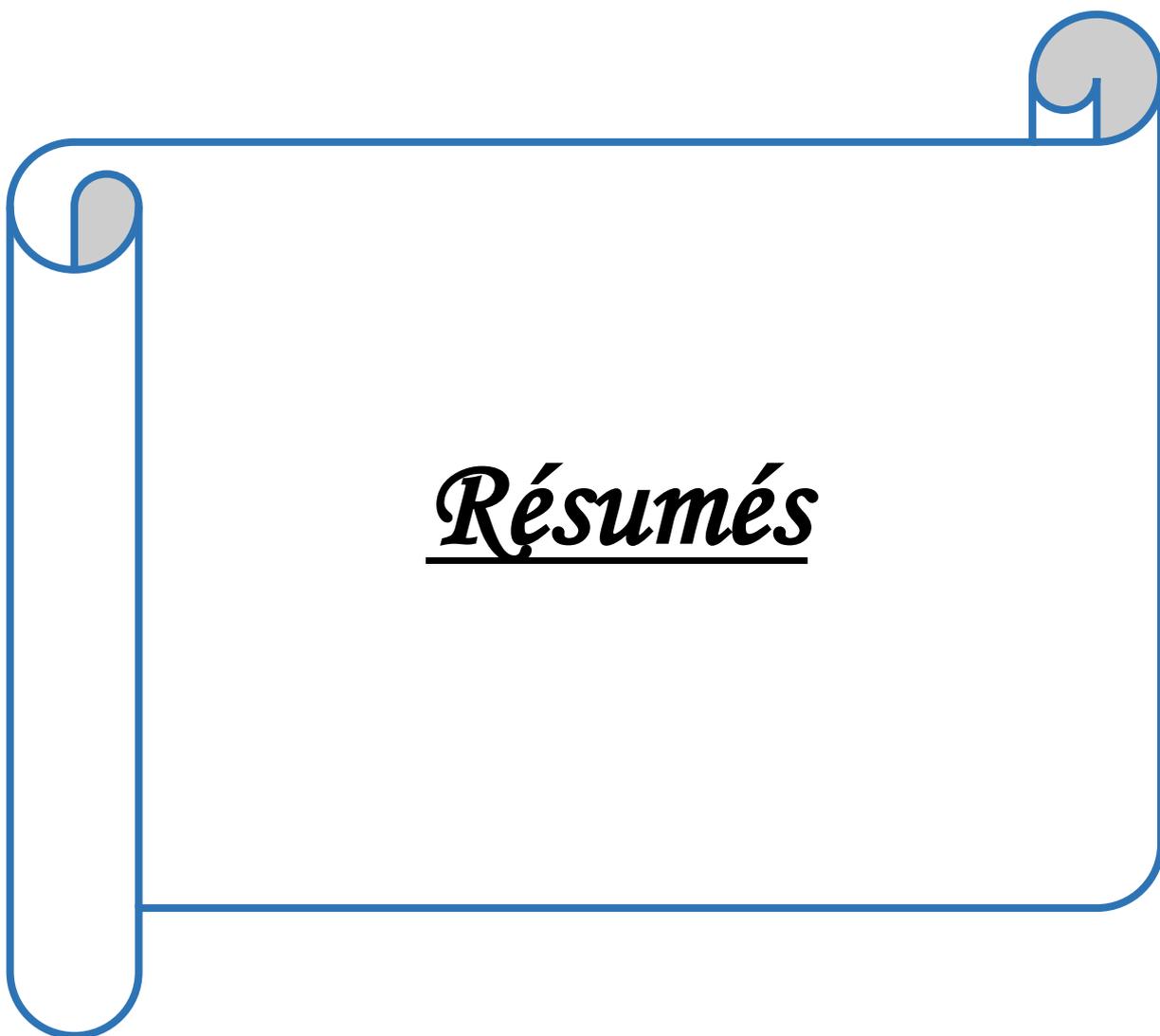


4- 5.6 dibromotryptamine



5- 2 hydroxy-N-méthyltryptamine





Résumés

Thème :Docking une nouvelle révolution pour combattre le cancer du sein.

Le cancer du sein constitue un problème important de santé publique mondiale et représente la tumeur la plus fréquente chez les femmes et la première cause de mortalité féminine par un cancer. Notre travail de recherche avait pour but essentiel de mettre en évidence *in silico* de nouveaux inhibiteurs de l'aromatase. Cette dernière est une enzyme clé dans la production des œstrogènes, elle établit la conversion des androgènes en œstrogènes qui participent à l'apparition du cancer du sein chez la femme ménoposée. Nous nous sommes appuyés sur des travaux expérimentaux montrant que la mélatonine (5-méthoxy-N-acétyltryptamine) est un inhibiteur de l'aromatase dans le domaine du traitement du cancer du sein ; afin de proposer d'autres inhibiteurs appartenant à cette classe. La modélisation par docking moléculaire qui vise à prédire la structure d'un complexe à partir de molécules isolées, nous a permis de proposer 18 dérivés tryptamiques dont 14 sont naturels et 4 synthétiques, comme des inhibiteurs de l'aromatase plus puissants que la mélatonine. La règle de Lipinski nous a permis de vérifier que les 18 composés sont des nouveaux inhibiteurs théoriques potentiels de l'aromatase, car ses propriétés pharmacocinétiques indiquent qu'il ne présente aucun problème en cas de leur utilisation.

Mots clés : Aromatase, Mélatonine, Dérivés tryptamiques, docking moléculaire.

Title: Docking a new revolution to fight breast cancer

Breast cancer is a major global public health problem and is the most common tumor in women and the leading cause of female cancer death. Our research work was essentially aimed at highlighting new inhibitors of aromatase in silico.

Is an enzyme in the production of estrogens, it establishes the conversion of androgens into estrogen that participate in the development of breast cancer in the female patient. We have relied on experimental work showing that melatonin (5-methoxy-N-acetyltryptamine) is an aromatase inhibitor in the field of breast cancer treatment; to propose other inhibitors belong to this class. Molecular docking modeling, which aims at predicting the structure of a complex from isolated molecules, has allowed us to propose 18 tryptamic derivatives, 14 of which are natural and 4 synthetic, as more powerful aromatase inhibitors than melatonin. The Lipinski rule has allowed us to verify that the 18 compounds are potential new theoretical inhibitors of aromatase, as its pharmacokinetic properties indicate that it presents no problem in the case of their use.

Key words: Aromatase, Melatonin, Tryptamic derivatives, molecular docking.

الملخص:

العنوان: استعمال تقنية النمذجة الجزيئية لمحاربة سرطان الثدي.

يعتبر سرطان الثدي مشكلة كبيرة في عالم الصحة وهو أكثر أنواع السرطانات شيوعا وخطورة ويعتبر السبب للوفاة عند النساء. ينحصر هدفنا في الأساس على البحث عن مثبطات جديدة *In silico* لإنزيم *aromatase* الرئيسي لهذا الأخير هو إنزيم مسؤول عن تحويل هرمون الأندروجين إلى الأستروجين المتسبب في حدوث سرطان الثدي عند النساء اللواتي بلغن سن اليأس. ولقد اعتمدنا على العمل التجريبي الذي يظهر أن ال *mélatonine* (5-méthoxy-N-acétyltryptamine) هو مثبط ل *aromatase* في مجال علاج سرطان الثدي.

لاقتراح مثبطات أخرى تنتمي إلى هذا الصنف. قمنا بالنمذجة الجزيئية والتي تهدف إلى التنبؤ ببنية الجزيئات المعقدة، هذا ما سمح لنا أن نقدم 18 من مشتقات *tryptamiques*. 14 منها الطبيعية و 4 اصطناعية ذات أكثر فعالية من *mélatonine*. سمحت لنا قاعدة Lipinski بالتحقق من أن المركبات الثمانية عشر هي مثبطات نظرية جديدة محتملة ل *aromatase* من اجل مراقبة خواصها ADME التي اثبتت أنها لا تمثل مشكلة في حالة استخدامها.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، *aromatase*; *mélatonine*، مشتقات *tryptamiques*، النمذجة الجزيئية.

Année universitaire : 2017/2018 Présenté par :

MERMOUNE ILHAM
HAFDI KHAOULA

Thème

Docking une nouvelle révolution pour combattre le cancer du sein.

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

Résumé

Le cancer du sein constitue un problème important de santé publique mondiale et représente la tumeur la plus fréquente chez les femmes et la première cause de mortalité féminine par un cancer. Notre travail de recherche avait pour but essentiel de mettre en évidence *in silico* de nouveaux inhibiteurs de l'aromatase. Cette dernière est une enzyme clé dans la production des œstrogènes, elle établit la conversion des androgènes en œstrogènes qui participent à l'apparition du cancer du sein chez la femme ménopausée. Nous nous sommes appuyés sur des travaux expérimentaux montrant que la mélatonine (5-méthoxy-N-acétyltryptamine) est un inhibiteur de l'aromatase dans le domaine du traitement du cancer du sein ; afin de proposer d'autres inhibiteurs appartenant à cette classe. La modélisation par docking moléculaire qui vise à prédire la structure d'un complexe à partir de molécules isolées, nous a permis de proposer 18 dérivés tryptamiques dont 14 sont naturels et 4 synthétiques, comme des inhibiteurs de l'aromatase plus puissants que la mélatonine. La règle de Lipinski nous a permis de vérifier que les 18 composés sont des nouveaux inhibiteurs théoriques potentiels de l'aromatase, car leurs propriétés pharmacocinétiques indiquent qu'ils ne présentent aucun problème en cas de leur utilisation.

Mots clés : Aromatase, Mélatonine, Dérivés tryptamiques, docking moléculaire.

Devant le jury :

Président du jury : Mr BENSEGUENI A. (Professeur-UFM Constantine1).

Encadreur : Mme TENIOU S. (Maître assistante «A» - UFM Constantine1).

Co-Encadreur : Mr MOKRANI E.H. (Maître assistant «A» - UFM Constantine1).

Examineur : Mr CHIKHI A. (Professeur - UFM Constantine1).

Date de soutenance : 03/07/2018.