



République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique

جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان

Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMCEM

كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض و الكون

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

Mémoire

Présenté par :

ZITOUNI Manel & HIOULI Asma

En vue de l'obtention du Diplôme de MASTER

En Sciences Biologique

Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème

*Inhibition de la protéine Snail dans la prévention de la réapparition du
Cancer du sein*

Soutenu devant le jury :

Président

Mr. RAHMOUN NADJIB

Pr Université de Tlemcen

Encadreur

Mr. Cherrak Ahmed Sabri

MCA Université de Tlemcen

Examineur

Mme BENMANSOUR Merem

MCB Université de Tlemcen

Année universitaire 2021/2022

Résumé :

Le cancer du sein est le deuxième type de cancer le plus courant, car les cellules mammaires se transforment en cellules cancéreuses et se propagent ensuite à d'autres parties du corps. Au fil du temps, les chances de survie se sont améliorées avec le développement de traitements, mais cela reste un problème. Le cancer du sein réapparaît après des années, c'est pourquoi le développement d'un traitement est recherché. Cette étude a été conçue pour rechercher des inhibiteurs de la protéine Snail qui empêchent la récurrence du cancer du sein par méthodes *in silico*.

Afin d'estimer le potentiel inhibiteur de composés autorisés par la Food and Drug Administration (FDA), des études de docking moléculaire ont été réalisées en utilisant autodock vina. Un total de 1615 molécules ont été dockées avec la protéine principale (3w5k). Douze composés Paritaprevir- Stivarga- Digoxin – Dihydroergotamine -Ledipasvir – Irinotecan - Sorafenib – Olaparib – Epinastine – Telmisartan – Lomitapide - Atcand ont montré les plus grandes affinités (-9.1, -9.1, -8.7, -8.6, -8.3, -8.2, -8.2, -8, -8, -8, -7.9, -7.6, kcal/mol respectivement) envers cette protéine faisant preuve d'un potentiel d'inhibition élevé.

Lors de l'évaluation de l'énergie du lien avec l'effet thérapeutique, nos résultats indiquent qu'il existe trois médicaments intéressants susceptibles de prévenir cette récurrence du cancer du sein, à savoir : Stivarga, digoxin et Ledipasvir et qui devraient être testés *in vitro* et *in vivo*.

Mots clé : cancer du sein, protéine snail, *in silico*, docking moléculaire

Abstract :

Breast cancer is the second most common type of cancer because breast cells turn into cancerous cells and then spread to other parts of the body. Over time, chances of survival have improved with the development of treatments, but it is still a problem. Breast cancer comes back after years, that is why the development of a treatment is sought. by *in situ* methods.

In order to estimate the inhibitory potential of compounds approved by the Food and Drug Administration (FDA), molecular docking studies were performed using autodock vina. A total of 1615 molecules were docked with the main protein (3w5k). Twelve compounds Paritaprevir-Stivarga-Digoxin-Dihydroergotamine-Ledipasvir-Irinotecan-Sorafenib-Olaparib-Epinastine-Telmisartan-Lomitapide-Atcand showed the greatest affinities (-9.1 kcal/mol, -9.1, 8.7, 8.6, -8.3, 8.2, 8.2, 8.8, -8, -7.9, -7.6, respectively) towards this protein showing a high inhibition potential.

When evaluating the energy of the link with the therapeutic effect, our results indicate that there are three interesting drugs likely to prevent this recurrence of breast cancer, namely: Stivarga, digoxin and Lesipasvir and which should be tested. in vitro and in vivo.

الملخص :

سرطان الثدي هو ثاني أكثر أنواع السرطانات شيوعًا لأن خلايا الثدي تتحول إلى خلايا سرطانية ثم تنتشر إلى أجزاء أخرى من الجسم. بمرور الوقت ، تحسنت فرص البقاء على قيد الحياة مع تطور العلاجات ، لكنها لا تزال مشكلة. سرطان الثدي يعود بعد سنوات ، ولهذا السبب يُطلب تطوير العلاج. بالطرق الموضعية

من أجل تقدير الإمكانيات المثبطة للمركبات المعتمدة من قبل إدارة الغذاء والدواء (أفديا) ، تم إجراء دراسات الالتحام (الجزئي باستخدام) (أوتودوك فينا) تم إلتحام إجمالي 1615 جزيء بالبروتين الرئيسي (3 دويلوفي 5 كا

أظهر اثنا عشر مركبًا (باغيتايريفير- ستيفارغا - ديوكوزين- ديدرروغوتامين- لودييسفير - ارينوتوكان-). سورافونيب - أولاباغيب- أوبيناستين - تولميسارتان- لوميطايد - أكتان) لهما أكبر التقارب (-9.1 كيلو كالوري / مول ، - 9.1 ، 8.7 ، 8.28.6 ، 8.2- ، 9.1 ، 8.7 ، 8.28.6 ، 8.7 ، 9.1- ، 8.28.6 ، 8.7 ، 9.1- ، 8.8 ، 8- ، 7.9- ، 7.6- ، على التوالي) تجاه هذا البروتين يظهر قدرة تثبيط عالية

عند تقييم طاقة الارتباط مع التأثير العلاجي ، تشير نتائجنا إلى أن هناك ثلاثة عقاقير مثيرة للاهتمام يحتمل أن تمنع تكرار الإصابة بسرطان الثدي ، وهي: ستيفارغا و ديغوكزين و لوسيدييسفير والتي يجب اختبارها. في المختبر وفي الجسم الحي.

1.Introduction :

Parmi les principales causes de décès dans le monde, le cancer a coûté près de 10 millions de vies humaines au cours de l'année 2020. Le deuxième type de cancer le plus courant est le cancer du sein avec une probabilité d'incidence de près d'une femme sur dix [1, 2]. Le cancer du sein survient lorsque les cellules du sein hors de contrôle se transforment en cellules cancéreuses, elles peuvent alors se répandre en dehors du sein à travers les vaisseaux sanguins et lymphatiques au reste des cellules et des membres du corps. Il existe différents types de cancer du sein selon les cellules à partir desquelles ils se développent [3]. On distingue : les adénocarcinomes canaux qui naissent à partir des cellules des canaux de la glande mammaire. Les canaux sont les structures qui conduisent le lait des lobules aux mamelons ; ce sont les plus fréquents [3] et les adénocarcinomes lobulaires : qui se développent à partir des lobules, des structures de la glande mammaire qui produisent le lait en période d'allaitement ; ils sont plus rares que les carcinomes canaux. [3] Dans leur évolution, les cancers infiltrant se propagent vers les ganglions (axillaires) ou vers d'autres parties du corps (os, poumons, foie, cerveau), on parle alors d'adénocarcinome métastaté [4]. Les principaux facteurs de risque qui contribuent à l'apparition du cancer du sein et à son développement sont : Le sexe (moins de 1 % de tous les cancers du sein sont observés chez l'homme) [6] , l'âge : le risque d'avoir un cancer du sein augmente avec l'âge se développent avant 50 ans. [3] et Les mutations génétiques affectent également pour breast cancer 1 : gène 1 du cancer du sein (BRCA1) et pour breast cancer 2: gène 2 du cancer du sein (BRCA2) [3] . D'autres facteurs de risque peuvent également jouer un rôle: [7] les antécédents d'irradiation du thorax [7] , la surcharge pondérale [3] , le tabagisme [1] , Les antécédents familiaux.

Avec le temps, les chances de survie se sont améliorées avec des nouveaux traitements comme les radiographie et ainsi échographie et l'imagerie par résonance magnétique(IRM), qui permet de détecter de petites tumeurs [5] . Cependant, chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, la récurrence de la maladie est un problème majeur [8] . Bien que les durées de survie soient améliorées pour les patientes souffrant d'une maladie récurrente [9] , 20 à 30 % d'entre elles meurent encore de maladies métastatiques [10 et 11]. La chimiothérapie et l'hormonothérapie dans le cancer du sein réduisent la récurrence et la mortalité [12]. Plus la tumeur est grande dans le cancer du sein, plus le pronostic est mauvais. Il existe une corrélation directe entre la taille de la tumeur, la récurrence et les métastases à distance. Dans l'étude de Rosen et al concernant la taille de la tumeur sur une période de 20 ans et sa récurrence, ils a été constaté que Les taux de survie des personnes ayant des tumeurs de moins

de deux centimètres sont élevés. Carter et ses collègues ont constaté que la taille de la tumeur était un facteur pronostique indépendant de la survie dans l'étude de 24 740 patientes atteintes d'un cancer du sein. Le taux de survie à un an était de 96,3 % chez les patientes dont la taille de la tumeur était inférieure à 2 cm ; chez les patientes dont la taille de la tumeur était de 5 cm ou plus, ce taux était de 45,5 % [9]. De nombreuses femmes sont également traitées par des anti-estrogènes pendant plusieurs années après le traitement initial afin de réduire le risque de rechute. Il a été nécessaire d'arrêter l'essai qui étudie l'hormonothérapie chez les femmes ménopausées en raison de l'augmentation des récurrences du cancer du sein [14 et 15].

Il est à noter que l'allaitement protège également les femmes ayant des cancers du sein par mutations BRCA [3]. Tous ces traitements sont plus ou moins efficaces, mais ne le sont pas à 100 %, et la récurrence devient un problème de santé majeur.

Dans ce contexte, on s'intéresse tout particulièrement à une protéine qui joue un rôle dans la carcinogenèse, l'invasion et la malignité, qui est la protéine Snail. Elle est impliquée dans le développement métastatique du cancer associé à la transition stromale-épithéliale et est appelée transition épithéliale-stromale-mésenchymateuse (EMT) [3]. C'est un nouveau facteur de récurrence du cancer du sein. Il contrôle l'expression des gènes dont les produits déterminent le phénotype EMT et leur développement en tumeurs [19].

Au cours des dernières années, les recherches se sont concentrées sur les mécanismes individuels qui régulent l'activité vitale des cellules tumorales. Élargir la pratique clinique en introduisant des inhibiteurs de protéines kinase, Les taux d'équilibre de mortalité et de survie qui produisent des résultats thérapeutiques sont très importants avec les régimes de chimiothérapie. Jusqu'à présent, malgré les progrès et le développement, aucun médicament anti-tumoral n'est vraiment efficace [17].

Les protéines de la famille Snail, Snail / SNAIL1 et Slug / SNAIL2, sont des répresseurs transcriptionnels [18]. Ces protéines contiennent une région C-terminale hautement conservée qui comprend quatre (Snail) et cinq (Slug) doigts de zinc et qui est impliquée dans la liaison des protéines avec les autres protéines.

Les régions N-terminales contiennent le domaine SNAG conservé au cours de l'évolution, nécessaire à la répression transcriptionnelle et capable de se lier aux méthyl transférase et aux histones déacétylases [3]. Malgré la similitude des régions N- et C- terminales de Snail

et Slug, les régions centrales riches en proline, qui médient l'ubiquitination et la dégradation protéolytique de ces protéines, sont différentes. L'activité fonctionnelle des protéines est déterminée par leur structure, leur configuration et leurs modifications post-traductionnelles [20] . Il s'agit d'une protéine volatile dont la demi-vie est inférieure à 4 heures [21]. Comme d'autres protéines, elle subit également de nombreuses modifications post-traductionnelles qui affectent sa stabilité intracellulaire et son activité transcriptionnelle.

Les protéines régulatrices de l'EMT peuvent contrôler non seulement la capacité des cellules tumorales à envahir et à subir des métastases, mais aussi leur résistance aux médicaments anticancéreux génotoxiques et ciblés. Les mécanismes qui sous-tendent cette résistance sont médiés par des effets anti-apoptotiques, une diminution de la prolifération et l'émergence d'une multi résistance aux médicaments. Le rôle joué par Slug et Snail dans le développement de la résistance à la chimiothérapie et à la radiothérapie a été démontré dans un certain nombre d'études [22] .

La protéine SNAIL est un répresseur de la cadhérine E et est responsable du cancer. L'importance et les implications biologiques exactes de l'expression de SNAIL dans les cancers humains restent au centre des recherches actuelles qui peuvent être déclenchées en connaissant la structure tertiaire de SNAIL . La structure tridimensionnelle de cette protéine n'est pas disponible, comme le montre le fichier PDB.

La protéine SNAIL bloque l'expression de la E-cadhérine dans les cellules tumorales épithéliales [22]. Cette protéine joue un rôle essentiel dans les métastases et les récurrences tumorales [23]. SNAIL se lie à des séquences d'ADN spécifiques appelées boîtes E dans le promoteur de la E-cadhérine et d'autres gènes et réprime leur transcription [24-25]. La famille SNAIL est définie par un domaine de liaison à l'ADN hautement homologue situé à l'extrémité carboxyle. Ce domaine est constitué de quatre à six doigts de zinc de type C2H2. Ces protéines fonctionnent comme des régulateurs transcriptionnels au cours du développement embryonnaire, de la formation du cancer et de l'apoptose [16-23].

SNAIL régule directement les gènes affectant l'adhésion, la motilité et la polarité des cellules. Le facteur de transcription SNAIL est un régulateur principal de la transition épithéliale-mésenchymateuse (EMT) au cours du développement embryonnaire normal et des métastases tumorales [24-25]. Au cours de la progression tumorale et des métastases, l'EMT est caractérisée par une régulation négative de la cadhérine et d'autres molécules d'adhésion cellulaire, ce qui facilite la mobilité cellulaire [26-27]. La protéine SNAIL bloque l'expression

de la cadhérine dans les cellules tumorales épithéliales. Cette protéine joue un rôle essentiel dans les métastases et les récives tumorales. Il est donc important de concevoir des inhibiteurs de la protéine SNAIL [32].

L'objectif de cette étude est de rechercher et de proposer un candidat médicament efficace capable de prévenir et de réprimer la réapparition du cancer du sein. Nous avons utilisé pour cela un modèle de protéine tridimensionnel de la protéine SNAIL et un ensemble d'outils informatiques pour faire un criblage sur la bibliothèque de molécules de la Food and Drug Administration (FDA)

2. Matériels et méthodes :

2.1. Préparation de la protéine :

La structure tridimensionnelle co-cristallisée de la protéine snail (PDB ID : 3W5K), une protéine à doigt de zinc, a été téléchargée à partir du site web de la banque de données sur la protéine (Protéine Data Bank) www.rcsb.org.

Elle a une très bonne résolution de 2.60 Å et ne présente pas de mutation. Pour la préparer, nous utilisons le programme CHIMERA[28], afin, d'éliminer la chaîne co-cristallisée et les molécules d'eau. Enfin, la structure 3D préparée de la protéine principale 3W5K a été enregistrée sous forme pdb.

2.2. Téléchargement des ligands « inhibiteurs » :

Le serveur Zinc15 (<https://zinc15.docking.org>) offre une grande série de bibliothèque de molécules. Nous avons téléchargé la bibliothèque des molécules de FDA qui contient un ensemble de 1615 molécules au format SDF.

2.3. L'amarrage moléculaire :

Afin d'effectuer un docking moléculaire, la protéine 3w5k a été préparée par l'outil DockPrep del Chimera UCSF [28]. Par la suite, à l'aide du logiciel PYRX [29], l'amarrage a été fait pour les 1615 molécules afin de déterminer de degré d'affinité entre les différents ligands et la protéine principale (3w5k).

Un deuxième docking a été effectué pour les meilleurs molécules ayant les ΔG les plus faible à l'aide du logiciel Chimera afin d'identifier les molécules les plus intéressantes.

2.4 Identification des interactions :

Les meilleurs complexes (inhibiteur-protéine snail) sont traités par le logiciel DISCOVERY VISUALIZER [31] qui permet de visualiser en 2D les différents diagrammes d'interaction entre la protéine principale et les ligands.

3. Résultats et discussion :

Les métastases sont la principale cause de motilité des néoplasmes [33] à cause de processus de la transition épithélio-mésenchymateuse .La protéine snail a été toujours considéré comme un facteur transcriptionnel majeur qui induit l'EMT [34,35]. De nouvelles études suggèrent que Snail a un impact beaucoup plus large sur la progression tumorale et les métastases. Suite à sa surexpression dans les cellules épithéliales mammaires [36].

Pour identifier les molécules ayant une liaison de haute affinité avec cette protéine principale (PDB ID : 3w5k), nous avons effectué un test de criblage de ligand virtuel qui est l'amarrage moléculaire. Des détails pour chaque une des douze meilleures molécules amarrées sont listés dans le **Tableau 01**.

Tableau-01 Coordonnées et énergies de liaison des 12 ligands amarrés à la protéine 3W5K et l'effet thérapeutiques du chaque molécule

NOM	FORMULE MOLECULAIRE	ΔG (-kcal /mol)	EFFET THERAPEUTIQUE
PARITAPREVIR	C ₄₀ H ₄₃ N ₇ O ₇ S	-9.1	un inhibiteur de la protéase NS3-4A du VHC.
STIVARGA	C ₂₁ H ₁₅ ClF ₄ N ₄ O ₃	-9.1	(régorafénib) ANTICANCEREUX : la monothérapie des cancers colorectal métastatique (cancer de l'intestin et du rectum).
DEHIDROERGOTAMINE	C ₃₃ H ₃₇ N ₅ O ₅	-8.7	un dérivé de l'ergot de seigle. On l'utilise pour SOULAGER LES DOULEURS et la prise en charge de : HYPOTENSIONS ORTHOSTATIQUES, INSUFFISANCES VEINOLYMPHATIQUE, MIGRAINES.
DIGOXIN	C ₄₁ H ₆₄ O ₁₄	-8.6	Il fait partie de la classe des DIGITALIQUE ou il est utilisé dans le traitement de : insuffisances cardiaques, fibrillations auriculaires, flutters auriculaires et il fait partie du schéma du traitement du COVID
LEDIPASVIR	C ₄₉ H ₅₄ F ₂ N ₈ O ₆	-8.3	un INHIBITEUR DU VHC la (protéine NS5A du VHC)
IRINOTECAN	C ₃₃ H ₃₈ N ₄ O ₆	-8.2	un agent ANTINEOPLASIQUE qui agit comme inhibiteur spécifique de l'ADN topoisomérase I.
SORAFENIB	C ₂₁ H ₁₆ ClF ₃ N ₄ O ₃	-8.2	une inhibitrice multi kinase qui DIMINUE LA PROLIFERATION DES CELLULES TUMORALES in vitro
OLAPARIB	C ₂₄ H ₂₃ F _N ₄ O ₃	-8	Il est utilisé chez les personnes qui possèdent un type spécifique de mutation génétique appelée BRCAcar c'est UN INHIBITEUR DE CERTAINES LIGNEES DE

			CELLULES TUMORALES (cancers de l'ovaire, cancers des trompes de Fallope, cancers du sein) soit en monothérapie, soit en association avec des chimiothérapies de référence.
EPINASTINE	C16H15N3U	-8	UN ANTIHISTAMINIQUE
TELMISARTAN	C33H30N4O2	-8	un antagoniste spécifique du récepteur de l'angiotensine II (type AT1), utilisé dans le TRAITEMENT DE L' HYPERTENSIONS ARTERIELLES, PATHOLOGIES CARDIOVASCULAIRES et pour la prise en charge des patients à haut risque cardiovasculaire.
LOMITAPIDE	C39H37F6N3O2	-7.9	un inhibiteur sélectif de la protéine microsomale de transfert des triglycérides, il est utilisé dans le TRAITEMENT D'HYPERCHOLESTEROLEMIES.
ATACAND	C24H20N6O3	-7.6	UN ANTIHYPERTENSEUR qui appartient à la famille des inhibiteurs de l'angiotensine II Il est utilisé dans le traitement de : l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque

Le docking de ces ligands a été réalisé contre la protéine complète, ce qui a permis de définir tous les interactions et les modes de liaisons qu'on peut avoir qui va permettre de réaliser une bonne inhibition. En outre, Plus l'énergie de liaison est réduite, plus l'efficacité de la liaison est élevée, résultant en une inhibition accrue. Dans la présente étude, nous avons conclu que le **Paritaprevir** et le **Stivarga** ont présenté la meilleure conformation de liaison avec la protéine Snail avec une énergie de liaison de -9.1 kcal/mol. A noter que même la douzième

molécule qui est l'**Atacand** présente une énergie de liaison de -7.6 kcal/mol qui est considéré comme faible alors elle-même présente une bonne inhibition.

Le logiciel Discovery Studio visualizer a été utilisé pour identifier et détailler les liaisons contractées entre les ligands (médicaments) et la protéine principale. La plupart des interactions entre les différents ligands et snail sont dues aux liaisons hydrophobe (pi-alkyle/alkyle) et aux liaisons hydrogène. De plus l'efficacité de l'inhibition augmente vis-à-vis avec l'augmentation de nombre de liaisons hydrogène[37].

Les interactions des meilleurs composés amarrés sont présentées dans le **tableaux.2** ci-dessous.

Tableau.02 Interactions des 12 ligands les mieux ancrés contre le site actif de la protéine principal Snail .

Meilleurs composés amarrés	AA	Interactions
PARITAPREVIR	LYS235 HIS 212 PRO 211	Conventional Hydrogen Bond Carbon Hydrogen Bond Pi-Sigma , Pi-alkyl
STIVARGA	Ser209 His212 Pro211 His202 His198 Glu256 Met248 Pro207 Thr201	Conventional Hydrogen Bond Conventional Hydrogen Bond Pi-alkyl / Carbon Hydrogen Bond Carbon Hydrogen Bond Carbon Hydrogen Bond Pi-anion Pi-Sulfur Halogen(fluorine) Pi-sigma
DIGOXIN	Thr203 Ser231 Gln237 Gln 239 Pro211 His 230 His212 Val233 Tyr236	Carbon Hydrogen Bond Conventional Hydrogen Bond Conventional Hydrogen Bond Conventional Hydrogen Bond Conventional Hydrogen Bond/ Pi-alkyl/alkyl Pi-alkyl/alkyl Pi-alkyl/alkyl Pi-alkyl/alkyl Pi-alkyl/alkyl
DIHYDROERGOTAMINE	Gln239 Lys235 Leu251	Conventional Hydrogen Bond Pi-alkyl/alkyl Pi-alkyl/alkyl

	His212 Pro211 Ser209 Cys210 Thr201 Met248	Pi-alkyl/alkyl Pi-alkyl/alkyl/ Carbon Hydrogen Bond Carbon Hydrogen Bond Amide pi-stacked Pi-sigma Pi-Sulfur
LEDIPASVIR	Gln237 Gln239 Pro207 thr201 Gln255 Lys187 Cys185 Met248 Leu251 Pro211	Conventional Hydrogen Bond Conventional Hydrogen Bond Carbon Hydrogen Bond Carbon Hydrogen Bond Halogen(fluorine) Unfavorable donor-donor/ Pi-alkyl/alkyl Pi-alkyl/alkyl Pi-alkyl/alkyl Pi-alkyl/alkyl Pi-alkyl/alkyl
IRINOTECAN	Arg224 Ser249 His252 Lys258	Conventional Hydrogen Bond Carbon Hydrogen Bond Amide pi-stacked Pi-alkyl/alkyl
SORAFENIB	Arg200 Thr203 Gln255 Thr201 Pro211 Met248	Conventional Hydrogen Bond Conventional Hydrogen Bond Conventional Hydrogen Bond Carbon Hydrogen Bond Pi-alkyl/alkyl Pi-alkyl/alkyl/ Pi-Sulfur
OLAPARIB	Pro211 His212 Gln237 Thr201 Met248 Lys235	Pi-alkyl/alkyl / Carbon Hydrogen Bond/ pi-Donor hydrogenbond Carbon Hydrogen Bond/ pi-Donor hydrogenbond Carbon Hydrogen Bond/ pi-Donor hydrogenbond Pi-sigma Pi-Sulfur Halogen(fluorine)
EPINASTINE	Arg200 Pro211	Conventional Hydrogen Bond Pi-alkyl/alkyl / Carbon Hydrogen Bond

	Thr203 Met248 Thr201	Unfavorable donor-donor Pi-Sulfur Pi-sigma
TELMISARTAN	Arg224 Ser249 Arg220 Lys253 Cys185 His202 Met248 Leu227 Leu223	Conventional Hydrogen Bond/ Pi-alkyl/alkyl Carbon Hydrogen Bond Pi-cation/ Pi-alkyl/alkyl Pi-cation/ Pi-alkyl/alkyl Pi-alkyl/alkyl Pi-alkyl/alkyl Pi-alkyl/alkyl Pi-alkyl/alkyl Pi-alkyl/alkyl
LOMITAPIDE	Gln239 Val233 Pro211 Gln237 His212 Leu251	Conventional Hydrogen Bond Conventional Hydrogen Bond/ Pi-alkyl/alkyl Carbon Hydrogen Bond/ Pi-alkyl/alkyl Carbon Hydrogen Bond Halogen(fluorine) Pi-alkyl/alkyl
ATCAND	Lys235 Gln237 Val233 Pro211	Conventional Hydrogen Bond Conventional Hydrogen Bond/pi-donorhydrogen bond Pi-alkyl Pi-alkyl

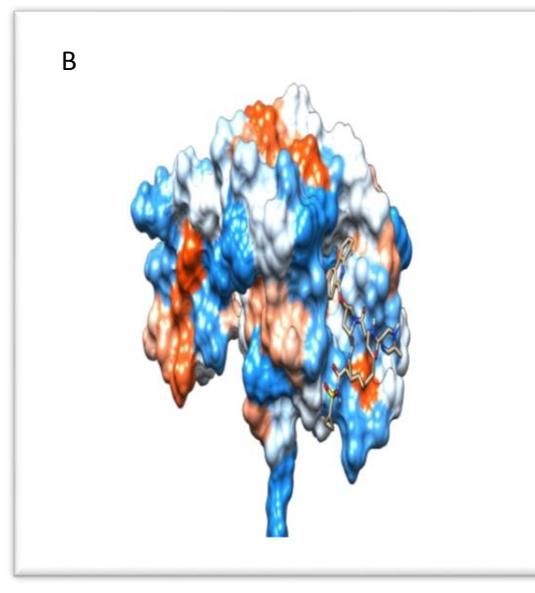
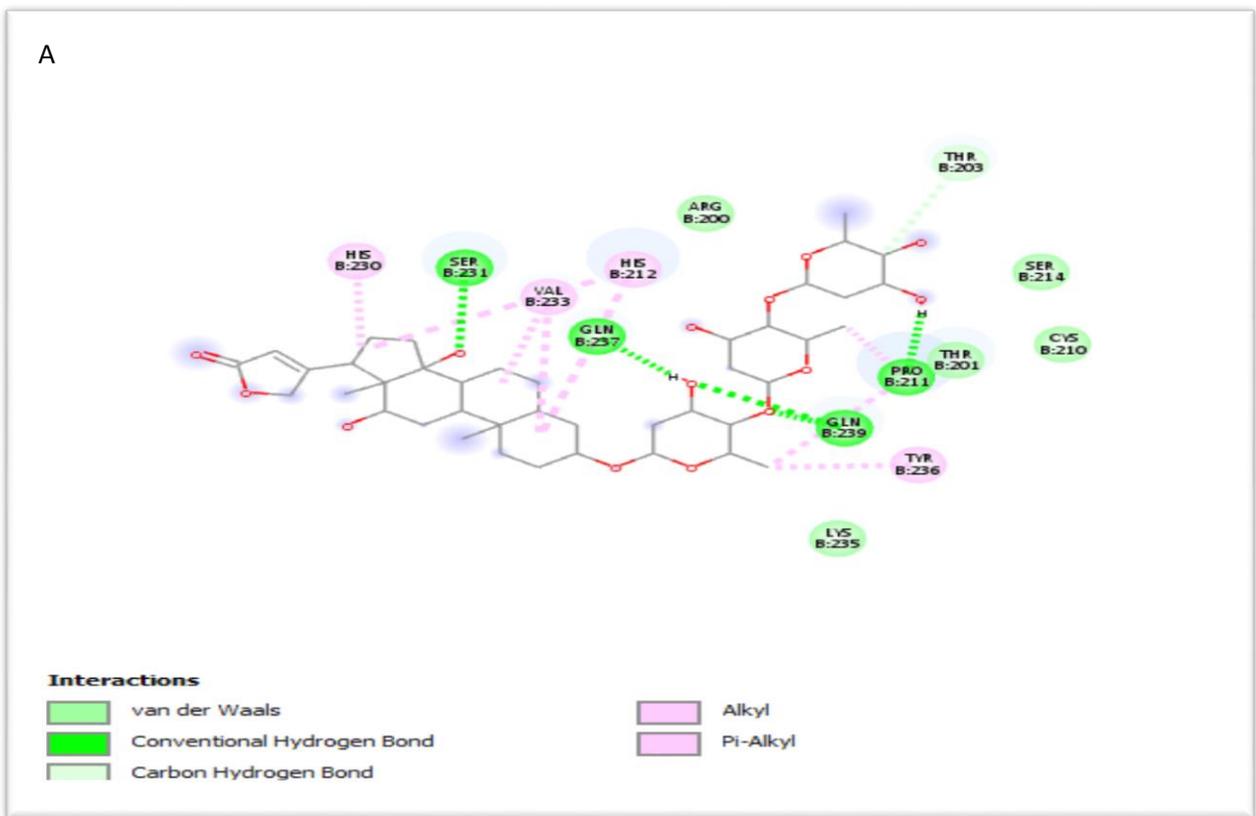


Figure 1.:

- A) Interaction 2D de: PARITAPREVIR avec la protiene 3W5K (-9.1 kcal/mol).
 B) Image de surface de PARITAPREVIR dans la fente du site actif de la protéine principale (3w5k).

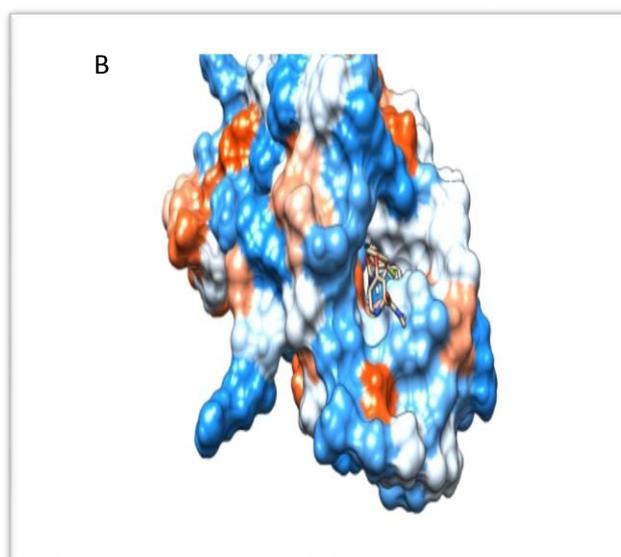
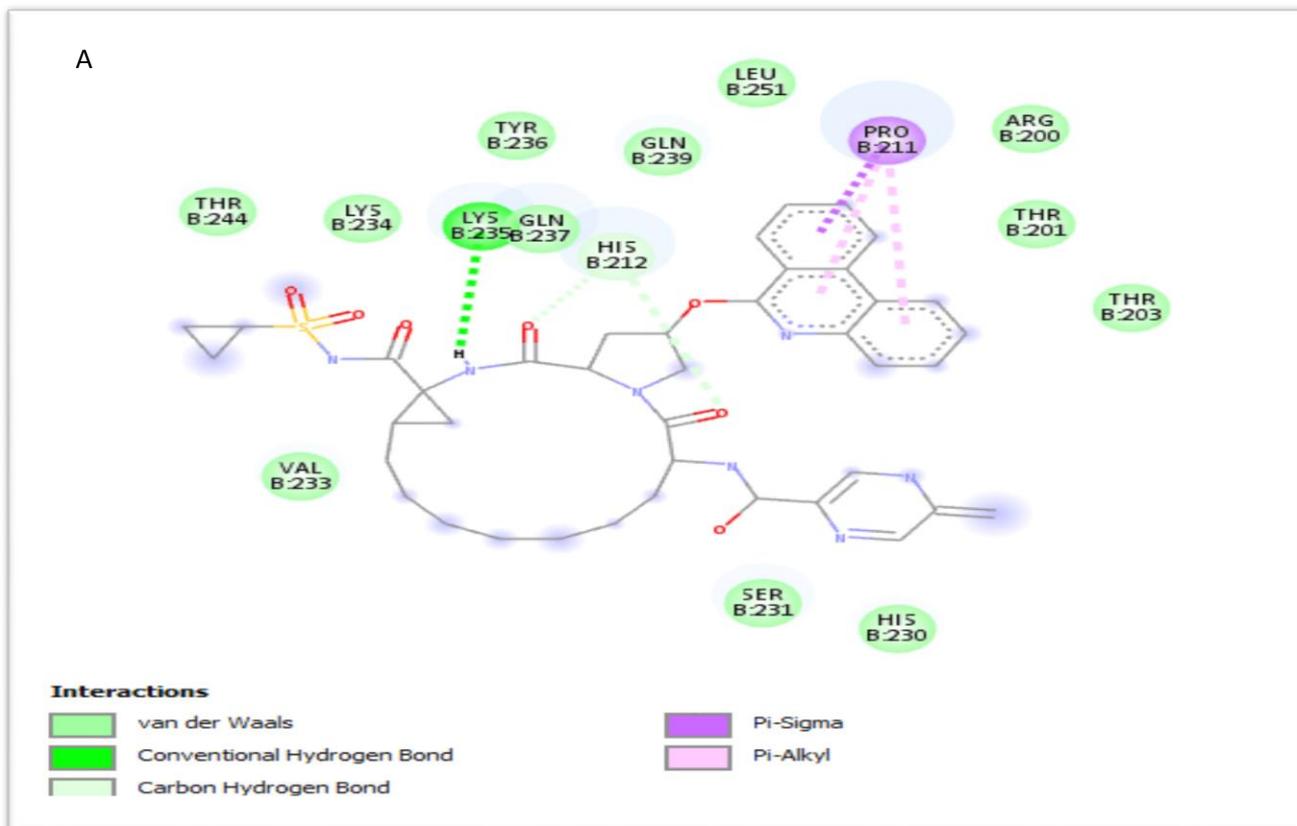


Figure 2 :

A) Interaction 2D de STIVARGA avec la protéine 3W5K (-9.1 kcal/mol).

b) Image de surface de STIVARGA dans la fente du site actif de la protéine principale (3w5k).

Les deux médicaments qui ont présenté une énergie de liaison la plus faible de -9.1kcal/mol sont le **PARITAPREVIR** et le **STIVARGA**, le premier c'est un antivirale (inhibiteur de VHC) ,il élabore une liaison hydrogène avec l'acide aminé Lys235 ,2 liaisons carbone hydrogène avec l'acide aminé His212 , 2liaison pi-alkyle avec l'aa Pro211et avec le même AA on a une seul liaison PI-SIGMA .Le deuxième, c'est un anticancéreux (cancer de l'intestin et du rectum), il établit aussi une liaison hydrogène avec l'Aa His212, 2 liaison hydrophobe(pi-alkyle) et une liaison carbone hydrogène avec l'Aa Pro211 et une liaison Pi-sulfures et Sulfure X avec l'Aa Met248.

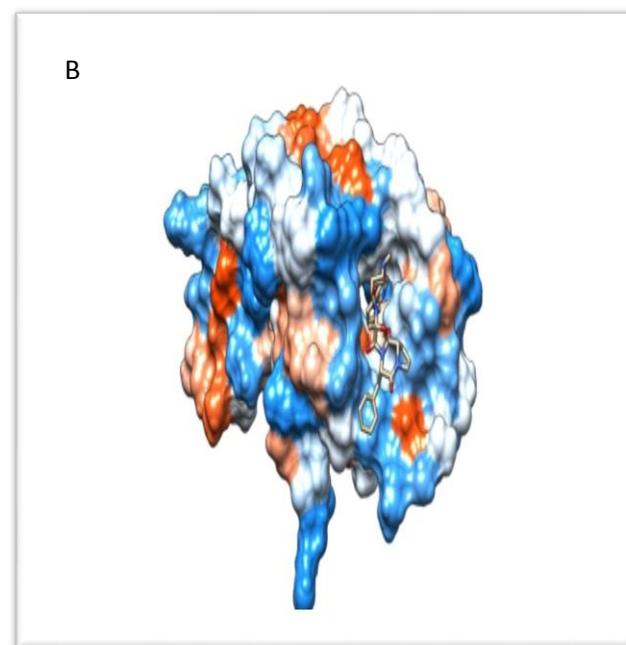
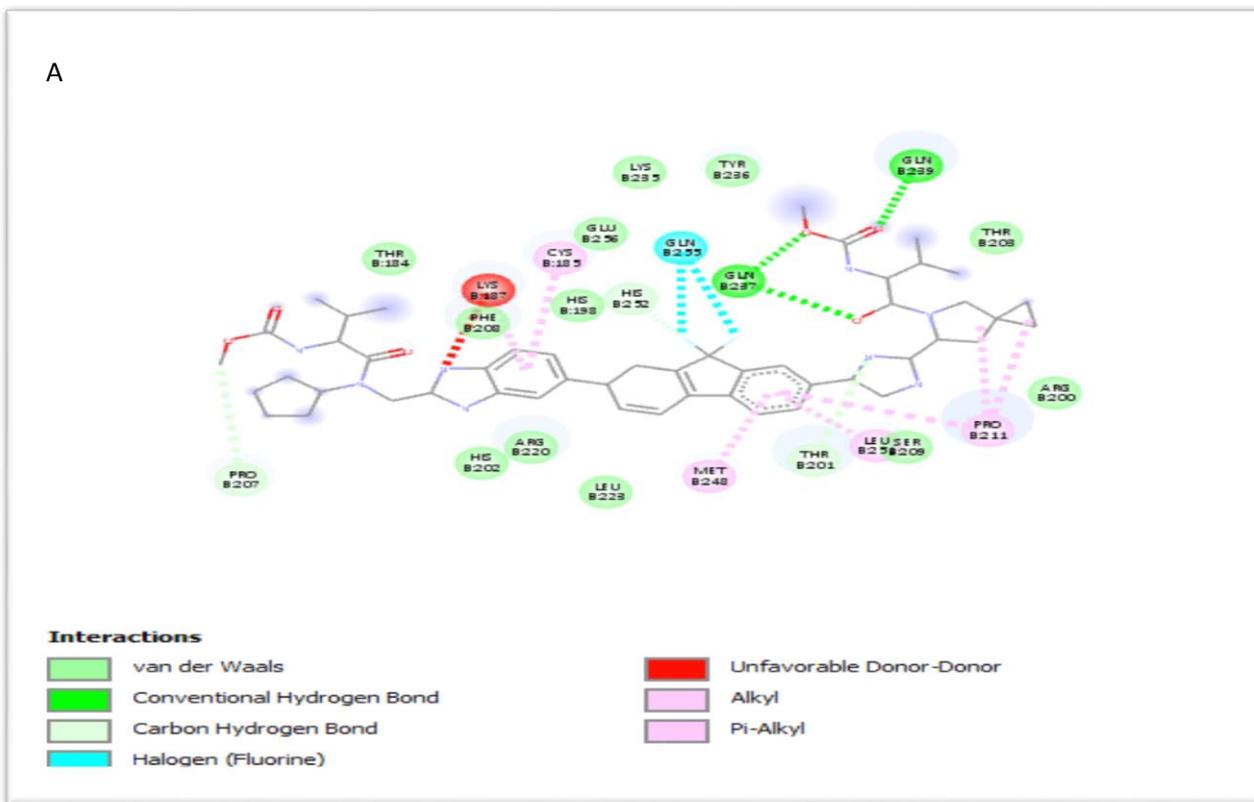


Figure 3 :

A) Interaction 2D de DEHIDROERGOTAMINE avec la protéine 3W5K (-8.7kcal/mol).

B) Image de surface de DEHIDROERGOTAMINE dans la fente du site actif de la protéine principale (3w5k).

Le **DEHIDROERGOTAMINE** c'est un hypotenseur et au même temps c'est un dérivé de l'ergot de seigle. On l'utilise pour SOULAGER LES DOULEURS.il présente un DG de - 8.7kcal/mol avec la création d'une liaison hydrogène avec l'acide aminé Gln239,une liaison pi-sulfure avec l'Aa Met248,deux liaisons hydrophobe(pi alkyle/alkyle)et une liaison carbone-hydrogène avec l'Aa Pro211 et une seule liaison hydrophobe avec l'Aa His212.

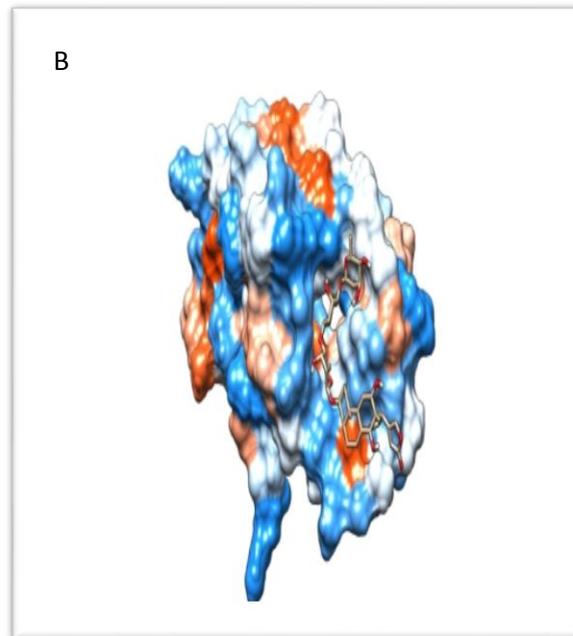
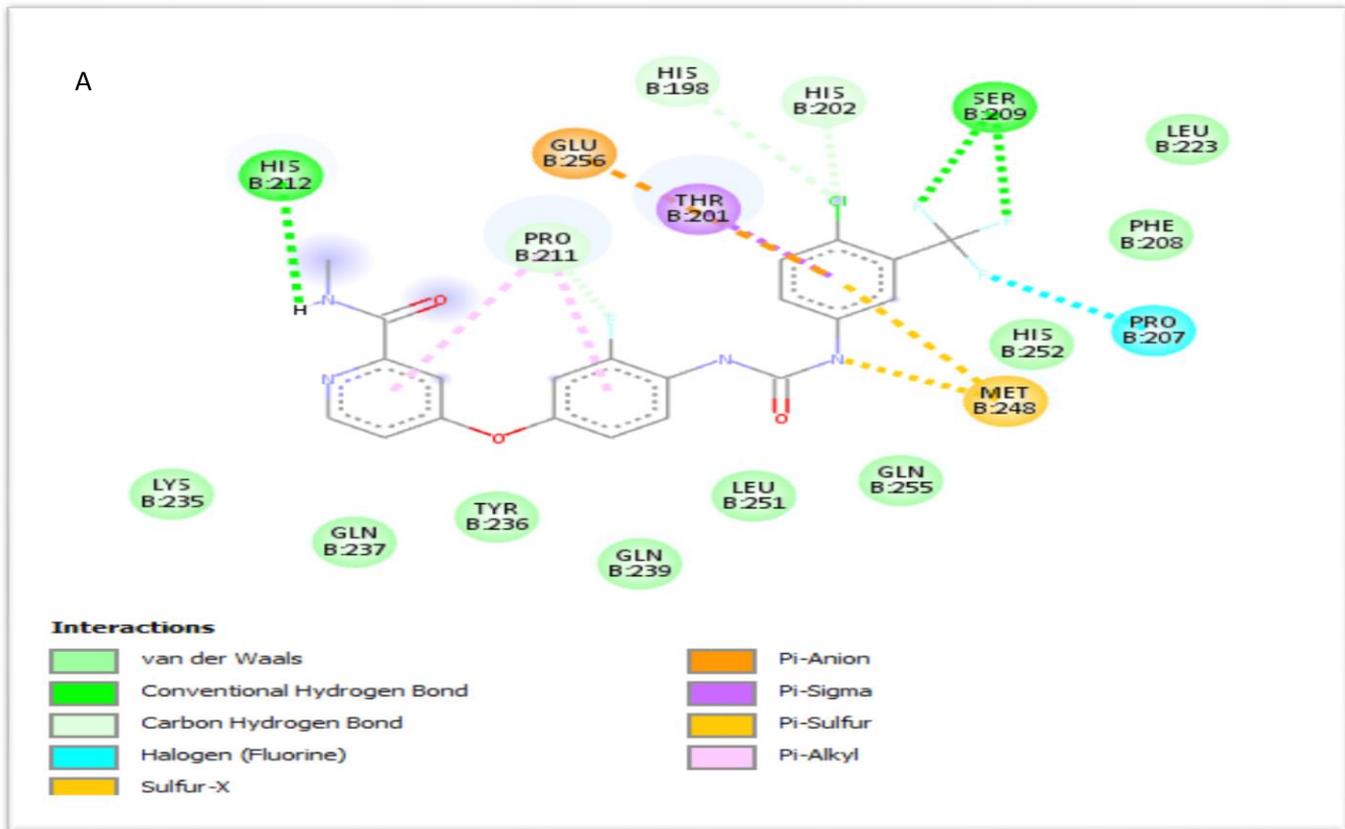


Figure 4 :

A) Interaction 2D de DIGOXIN avec la protéine 3W5K (-8.6kcal/mol).

B) Image de surface de DIGOXIN dans la fente du site actif de la protéine principale (3w5k).

Le **DIGOXIN** fait partie de la classe des digitalique avec un DG de -8.6kcal/mol. Il constitue trois liaison hydro-génique avec chaque une des acides aminés suivants : Gln237/Gln 239 /Pro211et deux liaison hydrophobe avec l'Aa Pro211 et His212.

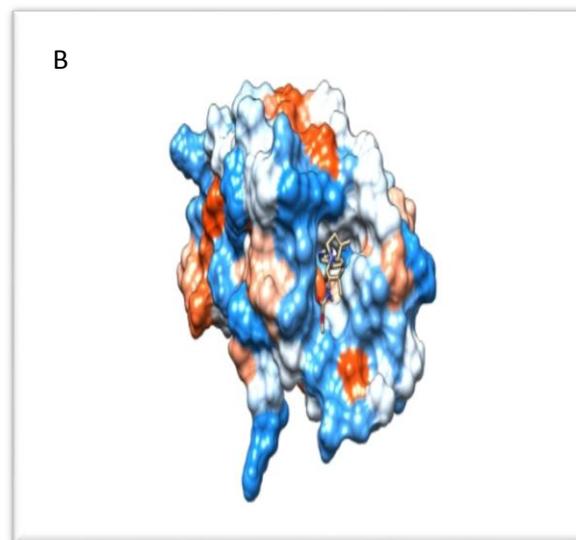
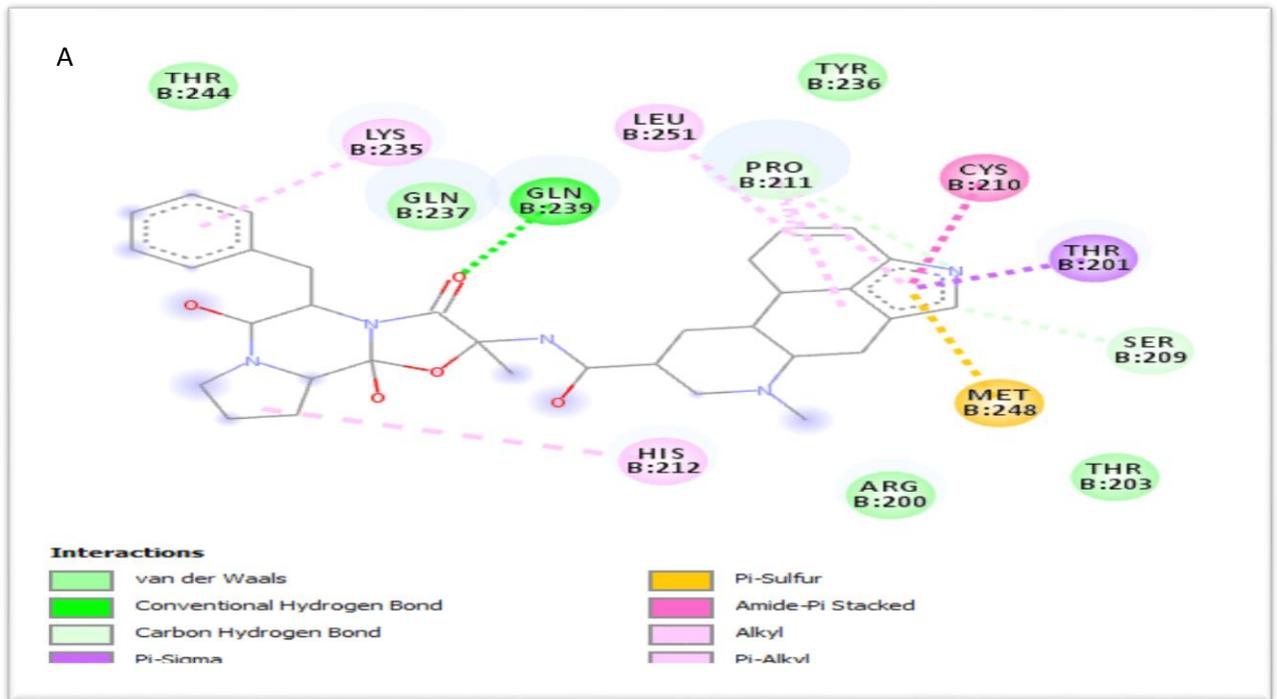


Figure 5 :

A) Interaction 2D de LEDIPASVIR avec la protéine 3W5K (-8.3 kcal/mol).

B) Image de surface de LEDIPASVIR dans la fente du site actif de la protéine principale (3w5k).

Le **LEDIPASVIR** est un antiviral, un inhibiteur du virus de l'hépatite C (VHC) qui présente une énergie de liaison de -8.3kcal/mol . Il établit deux liaisons hydrogène avec l'Aa Gln237 et Gln239, deux liaisons hydrophobe avec l'Aa Met248 et Pro21.

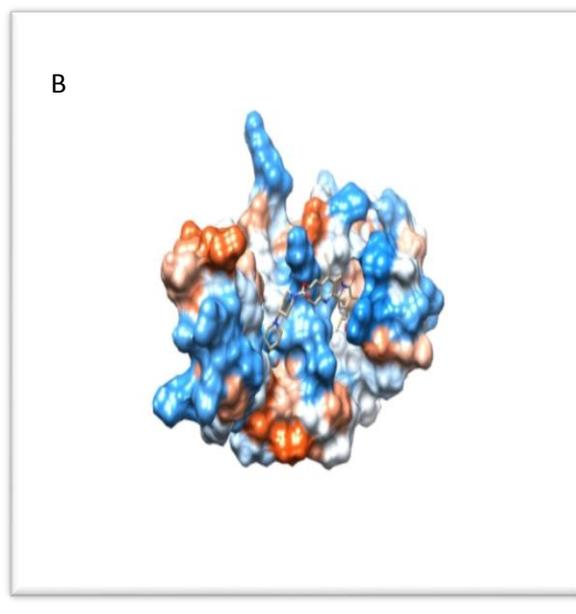
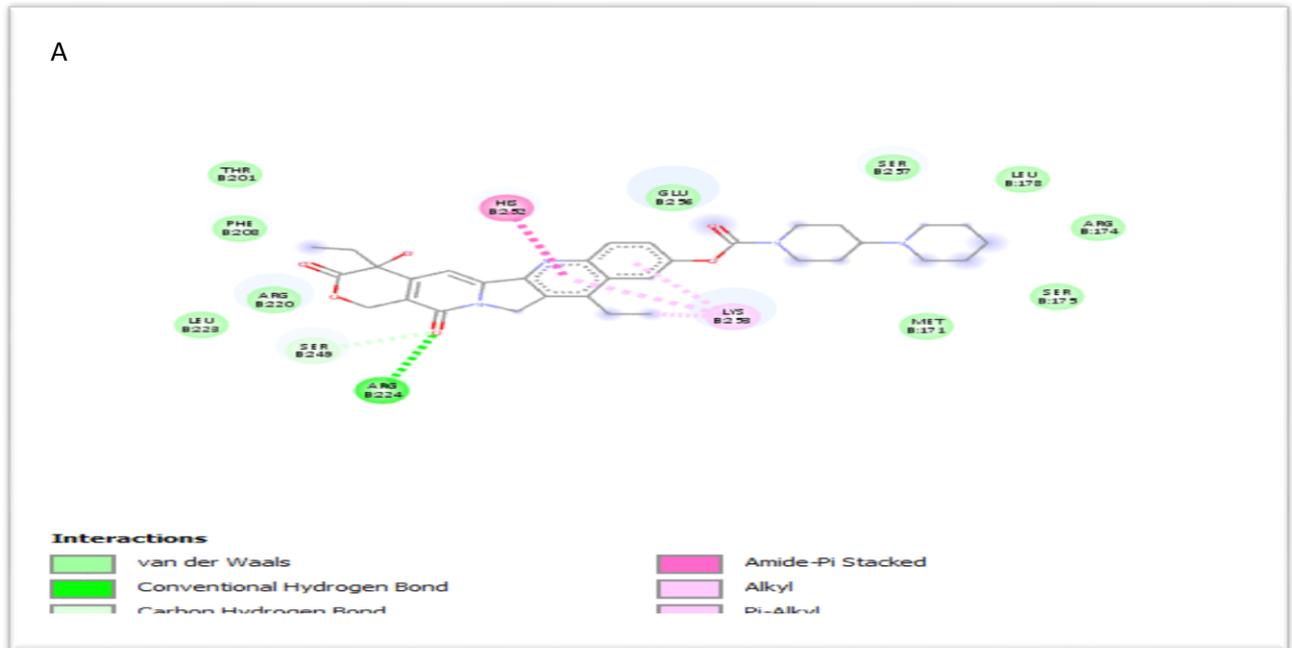


Figure 6 :

A) Interaction 2D de IRINOTECAN avec la protéine 3W5K (-8.2 kcal/mol).

B) Image de surface de IRINOTECAN dans la fente du site actif de la protéine principale (3w5k).

L'IRINOTECAN est un antinéoplasique avec un DG de -8.2kcal/mol avec la création de quatre liaisons différentes (hydrogène/carbonehydrogen/ amide pi-stacked/hydrophobe) mais pas avec des acides aminés courants.

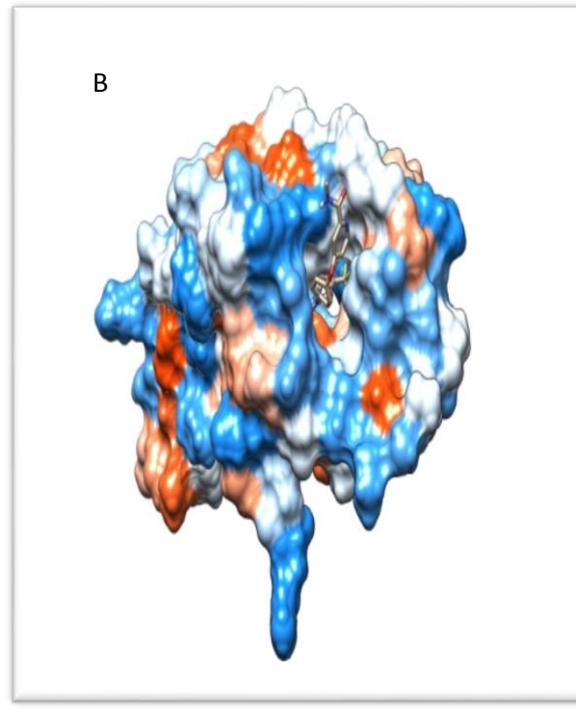
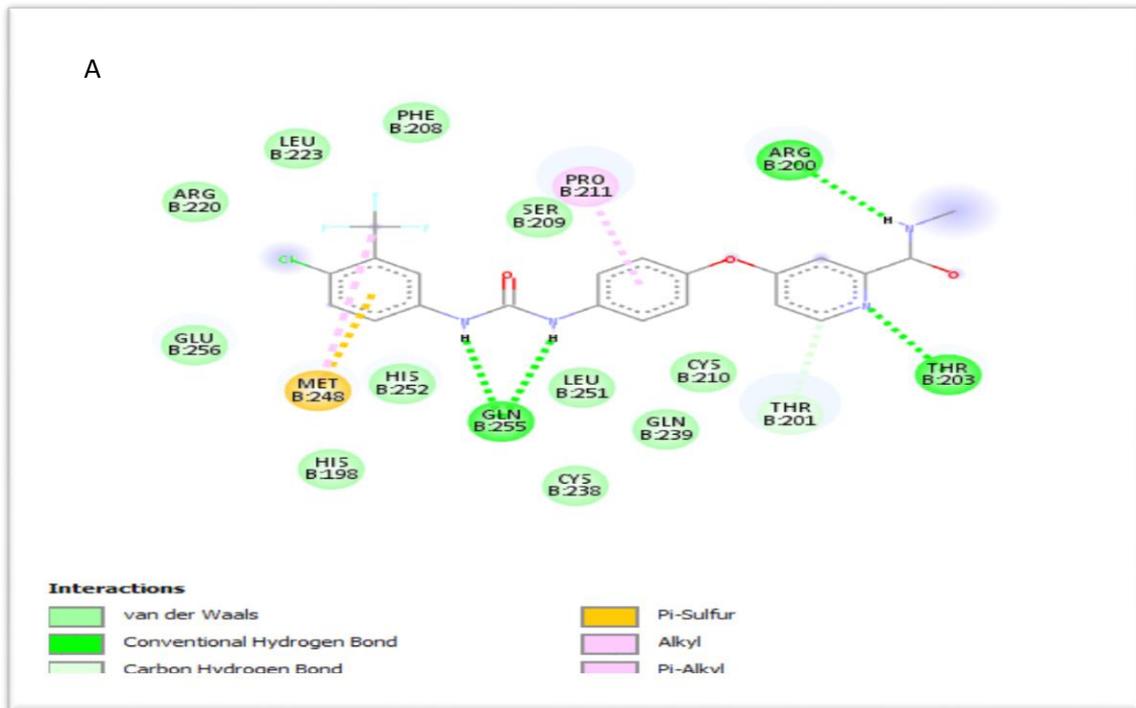


Figure 7 :

- A) Interaction 2D de SORAFENIB avec la protéine 3W5K (-8.2 kcal/mol).
 B) Image de surface de SORAFENIB dans la fente du site actif de la protéine principale (3w5k).

Le **SORAFENIB** un inhibiteur multi kinase qui diminue la prolifération tumorale in vitro qui a un DG de- 8.2kcal/mol qui élabore deux liaisons hydrophobe avec chaque un de Pro211 et Met248, et une seul liaison pi-sulfure avec Met248.

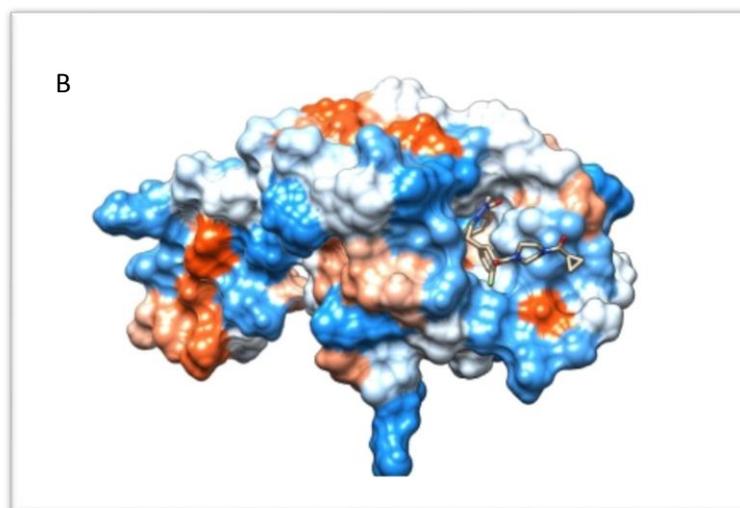
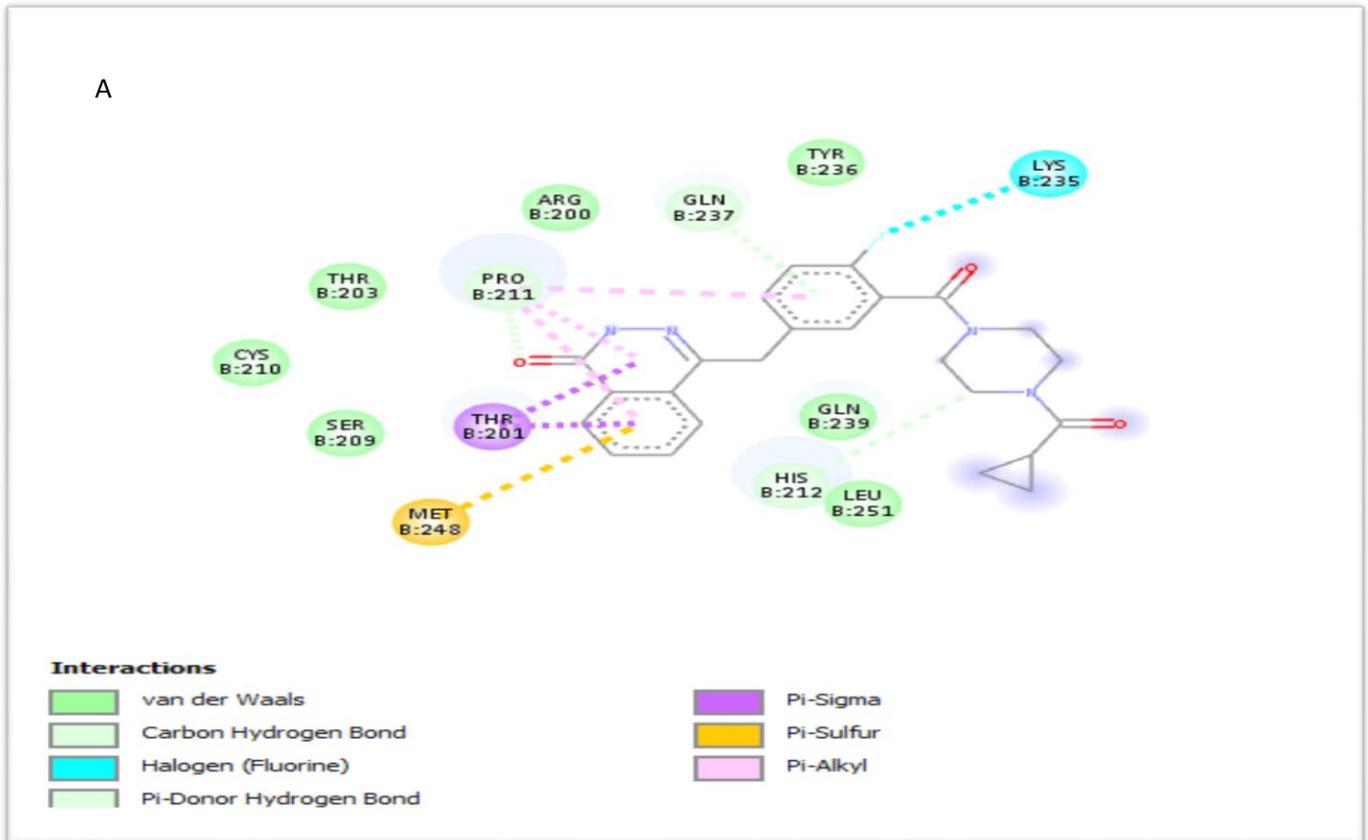


Figure 8 :

A) Interaction 2D de OLAPARIB avec la protéine 3W5K (-8 kcal/mol).

B) Image de surface de OLAPARIB dans la fente du site actif de la protéine principale (3w5k).

L'**OLAPARIB** un inhibiteur de certaines lignées de cellules tumorales avec un DG de -8kcal/mol .il établit trois liaisons hydrophobe, une liaison carbone hydrogene et une liaison pi-donor hydrogene avec l'Aa Pro211.en outre, il crée deux liaison carbone hydrogene avec chaque un de His212 et Gln237 et une liaison pi-sulfure avec l'Aa Met248.

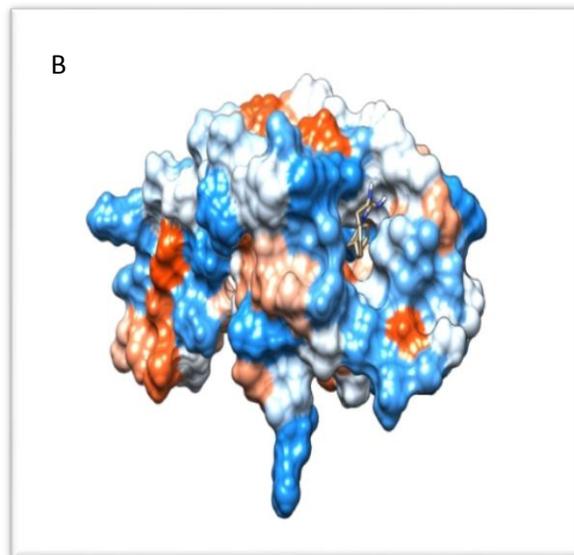
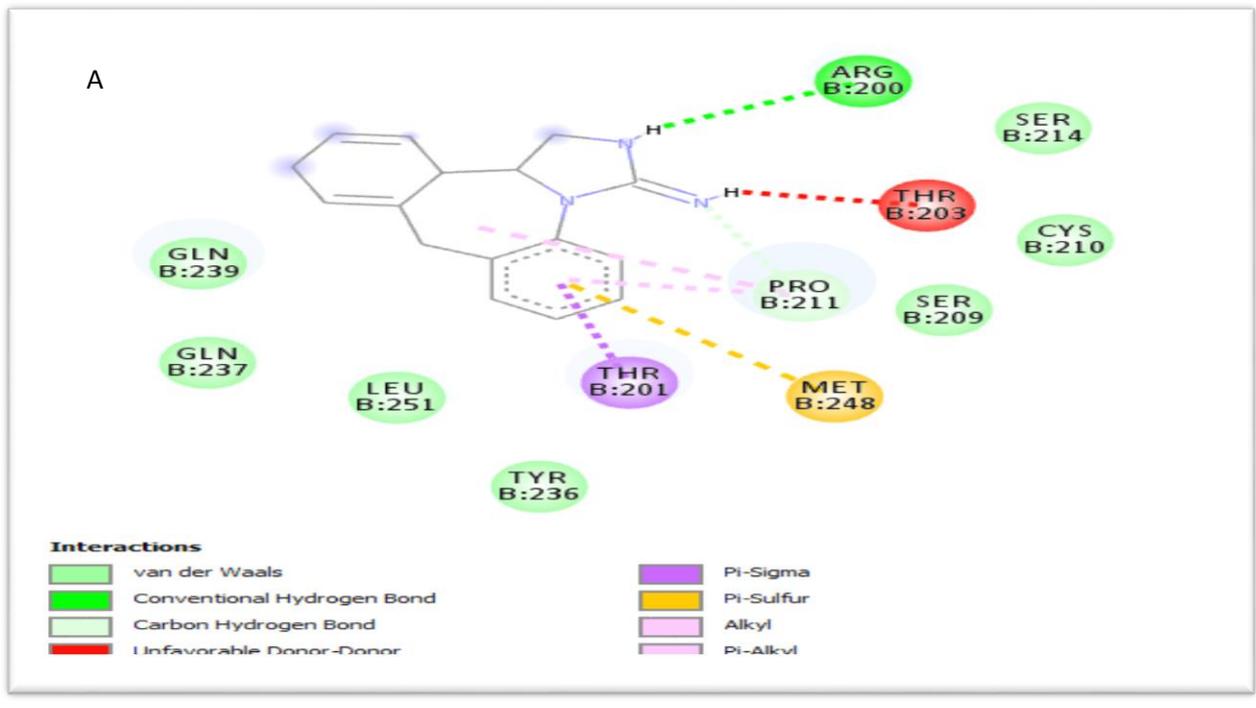


Figure 9 :

- A) Interaction 2D de EPINASTINE avec la protéine 3W5K (-8 kcal/mol).
 B) Image de surface de EPINASTINE dans la fente du site actif de la protéine principale (3w5k).

L'EPINASTINE un antihistaminique avec un DG de -8kcal/mol avec la création de deux liaisons hydrophobe et une liaison carbone hydrogene avec l'acide aminé Pro211, et l'acide aminé Met248 se lie avec une liaison pi-sulfure.

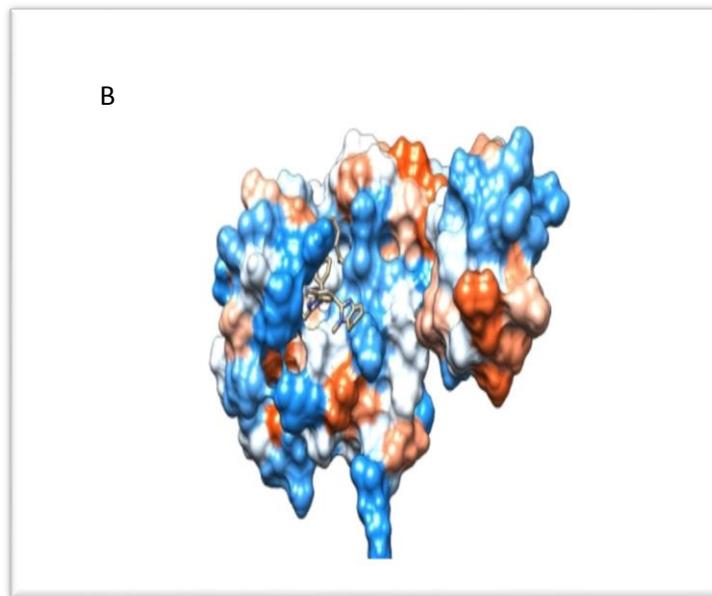
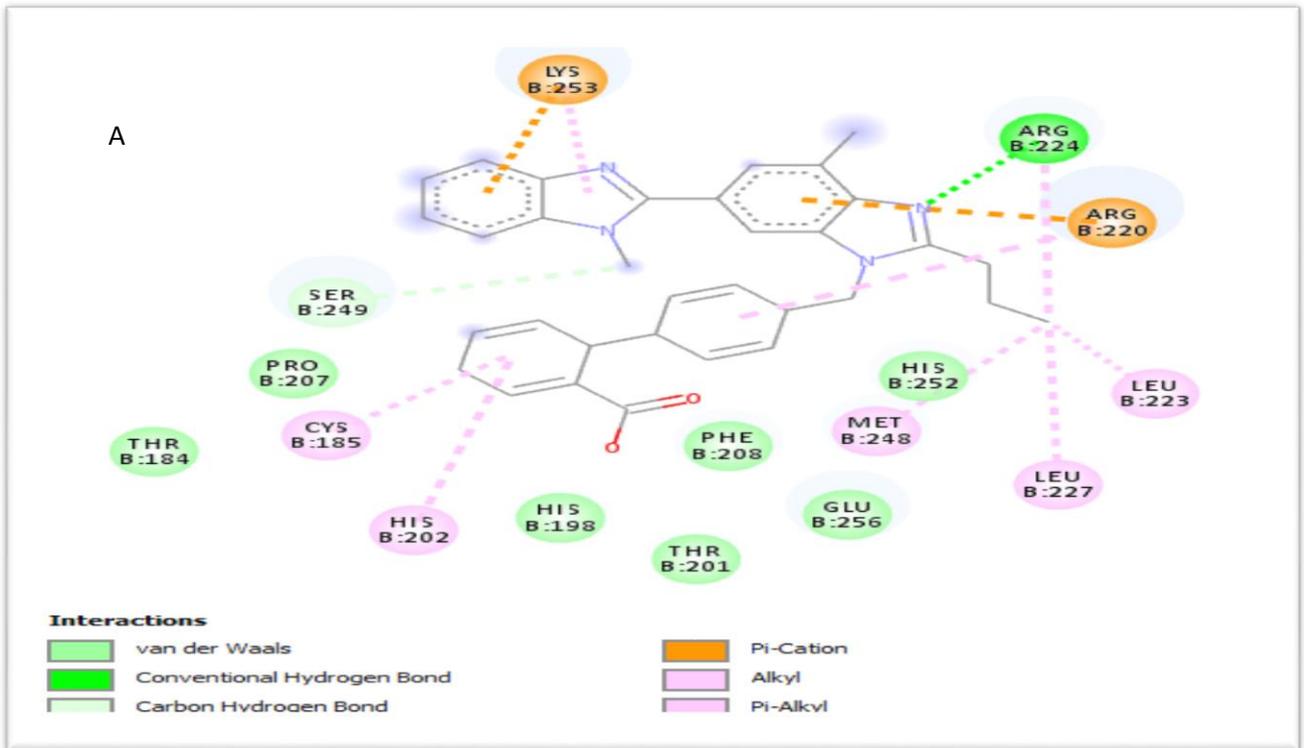


Figure 10 :

- A) Interaction 2D de TELMISARTAN avec la protéine 3W5K (-8 kcal/mol).
 B) Image de surface de TELMISARTAN dans la fente du site actif de la protéine principale (3w5k).

Le **TELMISARTAN** est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle qui présente une énergie de liaison de -8 kcal/mol. Il établit un nombre important de liaisons, surtout hydrophobe avec plusieurs acides aminés dont le plus courant c'est le Met248.

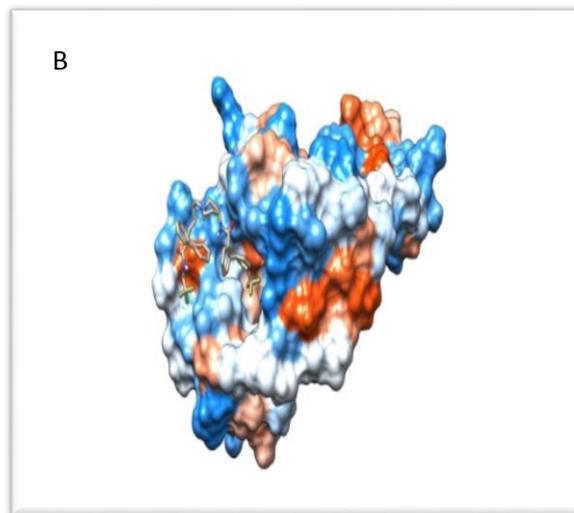
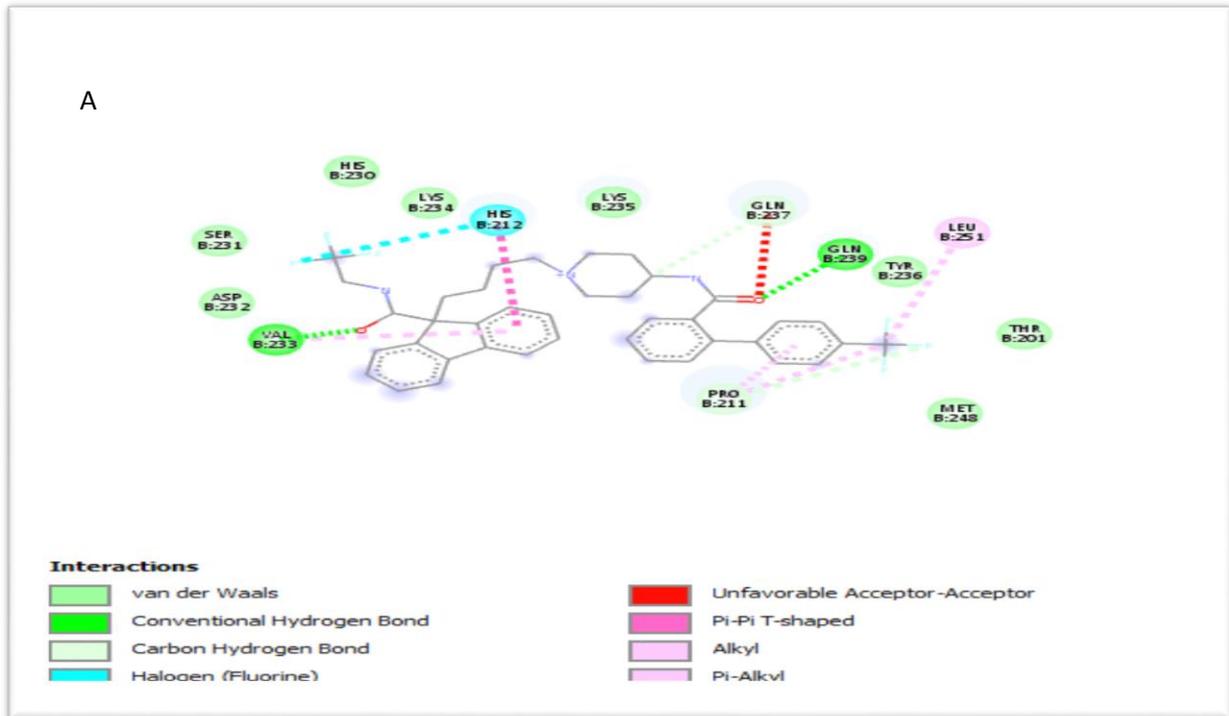


Figure 11 :

A) Interaction 2D de LOMITAPIDE avec la protéine 3W5K (-7.9 kcal/mol).

B) Image de surface de LOMITAPIDE dans la fente du site actif de la protéine principale (3w5k).

Le **LOMITAPIDE** un inhibiteur sélectif de la protéine microsomale de transfert des triglycérides qui a un DG de -7.9kcal/mol il élabore une seule liaison hydrogène avec l'Aa Gln239, deux liaisons hydrophobes et une liaison carbone hydrogène avec l'Aa Pro211, une liaison carbone hydrogène et une liaison défavorable accepteur-accepteur avec l'Aa Gln237, une liaison halogène et une pi-pi-T shaped avec l'Aa His212.

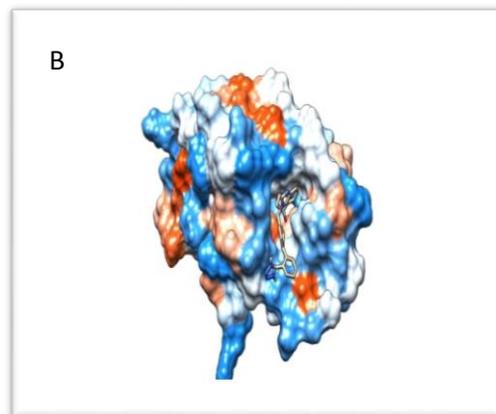
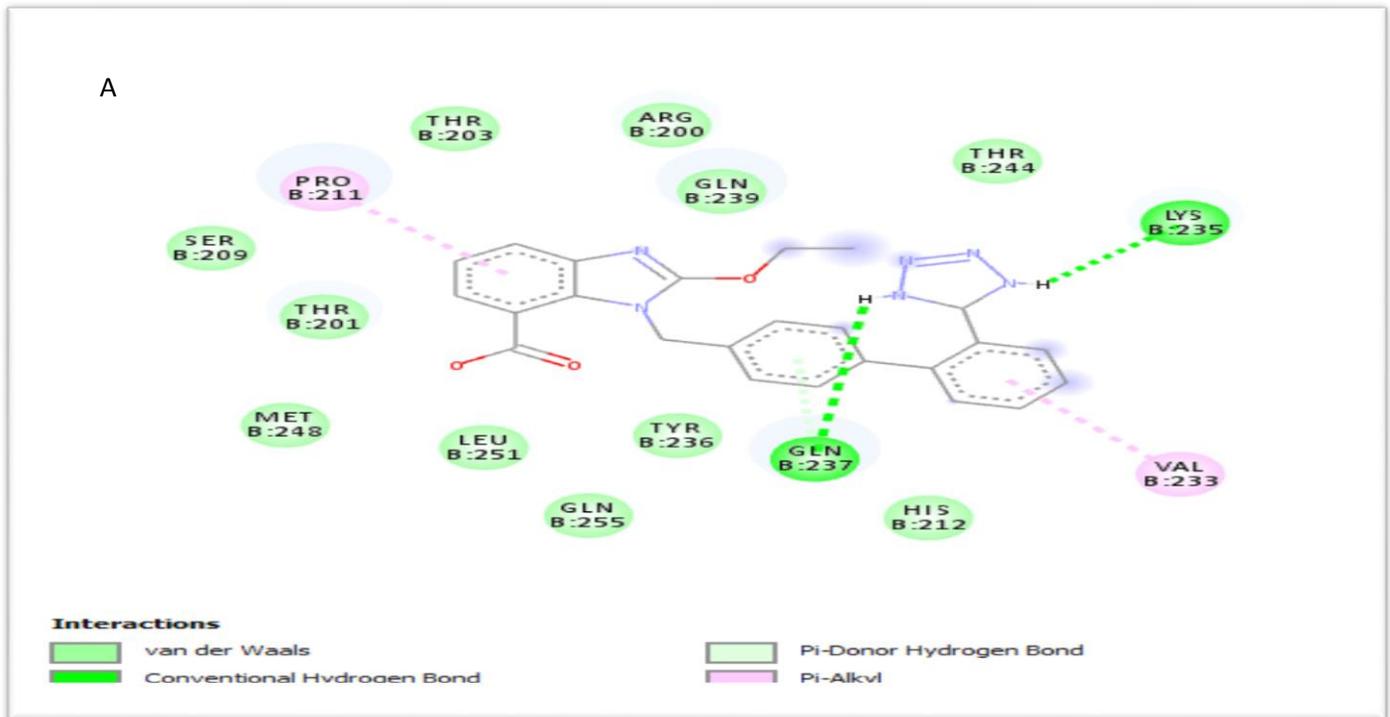


Figure 12 :

A) Interaction 2D de **ATACAND** avec la protéine **3W5K** ($-7 ; 6 \text{ kcal/mol}$).

B) Image de surface de **ATACAND** dans la fente du site actif de la protéine principale (**3w5k**).

Le dernier composé c'est le **ATACAND** qui est antihypertenseur qui présente une énergie de liaison de -7.6kcal/mol avec la création d'une liaison hydrogène et pi-donorhydrogen avec l'Aa Gln237, et une liaison hydrophobe avec l'Aa Pro211.

Les acide aminés les plus répandus dans les interactions entre la protéine snail et les composée amarrés sont : Pro211, His212, Met248, Gln 237 et Gln 239. Ce sont donc ces acides aminés qui sont susceptibles de composer le site actif de la protéine.

L'énergie de liaison joue un rôle primordial dans le classement des composés amarrés mais ce n'est pas le seul critère à prendre en compte. L'effet thérapeutique et le mode d'interaction (type des liaisons) jouent un rôle très important également. Certaines molécules avec de bons ΔG ont été abandonnés parce qu'ils présentaient un néfaste pour l'organisme comme la DEHYDROERGOTAMINE qui possède un ΔG de -8.7 kcal/mol mais qui est un hypotenseur.

En outre, les interactions protéine-ligand sont souvent démontrées par des interactions hydrophobes et des liaisons hydrogène, qui jouent un rôle important dans la prédiction de l'affinité de liaison entre les ligands et les protéines [38]. Ces liaisons ont été notamment observés entre la protéine principale (snail-pdb id : 3w5k) et nos composés. [3] Nous pouvons donc postuler que le STIVARGA, la DIGOXIN et le LEDIPASIR sont de bons candidats pour le traitement la réapparition du Cancer du sein et que des études *in vitro* et *in vivo* doivent être entreprises pour évaluer leur potentiel thérapeutique réel.

4-Conclusion:

Le repositionnement des médicaments a favorisé le développement de la recherche sur le cancer. Les recherches actuelles sont engagées à trouver des molécules médicamenteuses potentielles capables de bloquer l'échange d'informations entre les cellules cancéreuses et les empêcher de recevoir des informations favorisant leur croissance et leur prolifération. Le cancer du sein est l'un des cancers les plus guérissables mais c'est un cancer récidivant

À l'heure actuelle, la présente étude et grâce aux méthodes *in silico* nous permet de mettre en évidence un repositionnement de certains médicaments dans le but d'inhiber la protéine snail qui est un facteur transcriptionnel majeur qui induit l'EMT qui joue un rôle très important dans la progression tumorale. Donc afin de prévenir son apparition après le traitement. les 1615 molécules ont été étudiées, en utilisant les outils de docking moléculaire, afin de déterminer les composants les plus efficaces contre la protéine principale SNAIL. On a effectué l'amarrage en utilisant les deux logiciels PYREX et CHIMERA, et DISCOVERY

STUDIO VISUALIZER pour élucider les interactions entre les ligands et la protéine snail. Les résultats indiquent que le STIVARGA, le DIGOXIN et LEDIPASIR ont une énergie de liaison faible (-9.1,-8.6,-8.3kcal/mol) et que leur capacité de liaison était plus élevée grâce à la présence des liaisons hydrophobes et hydrogène avec un bon pourcentage avec les acides aminées responsable de la liaison et la fixation a la molécule principale . Ce qui prouve leur capacité à inhiber la protéine snail, de sorte qu'ils pourraient constituer d'excellents candidats médicament dans le cadre de la lutte contre la réapparition du cancer du sein.

5- Références :

- [1]. Herity, B., et al. "A study of the needs of cancer patients and their relatives." *Irish Journal of Medical Science* 156.6 (1987): 172-181.
- [2]. .Mettlin, Curtis, et al. "The American cancer society national prostate cancer detection project. Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men." *Cancer* 67.12 (1991): 2949-2958.
- [3]. https://l.facebook.com/l.php?u=https%3A%2F%2Fwww.e-cancer.fr%2FPatients-et-proches%2FLes-cancers%2FCancer-du-sein%2FFacteurs-de-risque%2FPredispositions-genetiques&h=AT34JOWqVC4kUzqm9Nlq4yy_mo4hdRH7isNVU_BZYM4S_iJ2Uk2WpukT6QnJPY_vHXsuZMEit3QvMdKeNMUEZksTpdLINmfxukECr34_mCoIKDOfdmdE6ILGXu757ViJLi4LY3Bo-A
- [4]. Al Masry, Zeina, et al. "Détection précoce du cancer du sein: étude de l'impact sociotechnique d'un soutien-gorge «intelligent»." *Sante Publique* 33.4 (2021): 473-482.
- [5]. CHRONIQUE, LEUCÉMIE LYMPHOÏDE, and DU ZAP-PING L'ANNÉE. "Revue de l'hématologie Hematology of the year."
- [6]. Rococo, E., et al. "Variation in rates of breast cancer surgery: A national analysis based on French Hospital Episode Statistics." *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 42.1 (2016): 51-58.
- [7]. .GUIGNARD, Laure. FACULTE DE MEDECINE DE TOURS. Diss. Université François-Rabelais, 2014.
- [8]. Siegel, Rebecca L., Kimberly D. Miller, and Ahmedin Jemal. "Cancer statistics, 2016." *CA: a cancer journal for clinicians* 66.1 (2016): 7-30.
- [9]. Caswell-Jin, Jennifer L., et al. "Change in survival in metastatic breast cancer with treatment advances: meta-analysis and systematic review." *JNCI cancer spectrum* 2.4 (2018): pky062.

- [10]. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. "Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials." *The Lancet* 365.9472 (2005): 1687-1717.
- [11]. Warren, Barbour S. "Diet and Lifestyle Breast Cancer Risk Factors Bibliography." (2005).
- [12]. Velicer, Christine M., et al. "Antibiotic use in relation to the risk of breast cancer." *Jama* 291.7 (2004): 827-835.
- [13]. Jernstrom, H., et al. "Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers." *Journal of the National Cancer Institute* 96.14 (2004): 1094-1098.
- [14]. Holmberg, Lars, and Harald Anderson. "HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer—is it safe?), a randomised comparison: trial stopped." *The Lancet* 363.9407 (2004): 453-455.
- [15]. Chlebowski, Rowan T., and Nananda Col. "Menopausal hormone therapy after breast cancer." *The Lancet* 363.9407 (2004): 410-410.
- [16]. Hemavathy, Kirugaval, Shovon I. Ashraf, and Y. Tony Ip. "Snail/slug family of repressors: slowly going into the fast lane of development and cancer." *Gene* 257.1 (2000): 1-12.
- [17]. Franci, C., et al. "Expression of Snail protein in tumor–stroma interface." *Oncogene* 25.37 (2006): 5134-5144.
- [18]. Katoh, Masuko, and Masaru Katoh. "Identification and characterization of human SNAIL3 (SNAI3) gene in silico." *International journal of molecular medicine* 11.3 (2003): 383-388.
- [19]. Wang, Yifan, et al. "The role of snail in EMT and tumorigenesis." *Current cancer drug targets* 13.9 (2013): 963-972.
- [20]. Knorre, D. G., N. V. Kudryashova, and T. S. Godovikova. "Chemical and functional aspects of posttranslational modification of proteins." *Acta Naturae (англоязычная версия)* 1.3 (3) (2009): 29-51.
- [21]. Wu, Yadi, et al. "Stabilization of snail by NF- κ B is required for inflammation-induced cell migration and invasion." *Cancer cell* 15.5 (2009): 416-428.
- [22]. Du, Bowen, and Joong Sup Shim. "Targeting epithelial–mesenchymal transition (EMT) to overcome drug resistance in cancer." *Molecules* 21.7 (2016): 965.
- [23]. Manzanares, Miguel, Annamaria Locascio, and M. Angela Nieto. "The increasing complexity of the Snail gene superfamily in metazoan evolution." *Trends in genetics* 17.4 (2001): 178-181.

- [24]. Alberga, A., et al. "The snail gene required for mesoderm formation in *Drosophila* is expressed dynamically in derivatives of all three germ layers." *Development* 111.4 (1991): 983-992.
- [25]. Barrallo-Gimeno, Alejandro, and M. Angela Nieto. "The Snail genes as inducers of cell movement and survival: implications in development and cancer." (2005): 3151-3161.
- [26]. Nieto, M. Angela. "Epithelial-Mesenchymal Transitions in development and disease: old views and new perspectives." *International Journal of Developmental Biology* 53.8-9-10 (2009): 1541-1547.
- [27]. Moreno-Bueno, Gema, Francisco Portillo, and Amparo Cano. "Transcriptional regulation of cell polarity in EMT and cancer." *Oncogene* 27.55 (2008): 6958-6969.
- [28]. Pettersen, Eric F., et al. "UCSF Chimera—a visualization system for exploratory research and analysis." *Journal of computational chemistry* 25.13 (2004): 1605-1612.
- [29]. Dallakyan, Sargis, and Arthur J. Olson. "Small-molecule library screening by docking with PyRx." *Chemical biology*. Humana Press, New York, NY, 2015. 243-250.
- [30]. Pushpendra, Singh, Prem Prakash Kushwaha, and Kumar Shashank. "Novel potent inhibitors of *Plasmodium vivax* dihydrofolate reductase: an in silico anti-malarial drug discovery." *Indian J. Pharm* 52.1 (2018): 122-134.
- [31]. Lindsay, Mark A. "Target discovery." *Nature Reviews Drug Discovery* 2.10 (2003): 831-838.
- [32]. Kothari A.N., Mi Z., Zapf M., Kuo P.C. // *Clin. Transl. Med.* 2014. V. 3. P. 35.
- [33]. Mehlen, Patrick, and Alain Puisieux. "Metastasis: a question of life or death." *Nature reviews cancer* 6.6 (2006): 449-458.
- [34]. Batlle, Eduard, et al. "The transcription factor snail is a repressor of E-cadherin gene expression in epithelial tumour cells." *Nature cell biology* 2.2 (2000): 84-89.
- [35]. Cano, Amparo, et al. "The transcription factor snail controls epithelial–mesenchymal transitions by repressing E-cadherin expression." *Nature cell biology* 2.2 (2000): 76-83.
- [36]. Li, Hong-Mei, et al. "A potent CBP/p300-Snail interaction inhibitor suppresses tumor growth and metastasis in wild-type p53-expressing cancer." *Science advances* 6.17 (2020):

eaaw8500.

[37]. Vennelakanti, Vyshnavi, et al. "When are two hydrogen bonds better than one? Accurate first-principles models explain the balance of hydrogen bond donors and acceptors found in proteins." *Chemical science* 12.3 (2021): 1147-1162.

[38]. Maurya, Santosh K., et al. "Virtual screening, ADME/T, and binding free energy analysis of anti-viral, anti-protease, and anti-infectious compounds against NSP10/NSP16 methyltransferase and main protease of SARS CoV-2." *Journal of Receptors and Signal Transduction* 40.6 (2020): 605-612.