

République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان
Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMEN
كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون
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

HEDEILI NADJIB AMINE

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème :

Inhibition de la protéine APRIL associée à la survenue du Cancer
gastrique. *Etude in silico*

Soutenu le 23 /06/2024 , devant le jury composé de :

Président : Mme Guermouche Baya Professeur Université de Tlemcen

Encadrant : Mme Dali Majda Professeur Université de Tlemcen

Examineur : Mme Benmansour Meriem MCA Université de Tlemcen

Année universitaire 2023/2024

الملخص

يعد سرطان المعدة احد اشهر الامراض واكثرها انتشارا على مستوى العالم . و الذي يتطور عادة بعد الاصابة ببكتيريا Helicobacter pylori يعمل APRIL كمحفز لهاته الخلايا المصابة حيث يزيد من نسبة الانتشار و يساعد على التنقل و يثبط الموت الخلوي المبرمج , لوحظ ان البروتين APRIL يظهر بشكل كبير في عدة سرطانات اهمها سرطان المعدة لذا يمكن اعتباره هدفا علاجيا محتملا.

تم تخصيص الالتحام الجزيئي بواسطة برنامج Pyrx و UCSF Chemira، وقد أتاحت هذه الطريقة إمكانية إجراء فحص افتراضي لعدد كبير من الجزيئات من اجل تثبيط عمل البروتين . في نهاية الالتحام، جزيء الإرغوتامين المشفر بالرقم 52955754 و بطاقة ربط $\Delta G = -9,2 \text{ Kcal/mol}$ هو الأفضل من الناحية النظرية والمثبط الأكثر انتقائية لاستخدامه كمرشح علاجي من الناحية الطبية والصيدلانية من بين الجميع الجزيئات التي تمت دراستها .

الكلمات المفتاحية: سرطان المعدة , APRIL , الالتحام الجزيئي , طاقة ربط, الإرغوتامين .

résumé :

Le cancer de l'estomac est l'une des maladies les plus connues et les plus courantes au monde. Ce qui se développe généralement après une infection par une *Helicobacter pylori*. La protéine APRIL agit comme un stimulant pour ces cellules infectées, augmente le taux de prolifération, favorise la métastase et inhibe la mort cellulaire programmée (L'apoptose), Il a été constaté que la protéine APRIL apparaît de manière significative dans plusieurs types de cancers, dont le plus important est un cancer de l'estomac, il peut donc être considéré comme une cible thérapeutique potentielle.

L'amarrage moléculaire a été réalisé à l'aide des logiciels Pyrx et UCSF Chemira, et cette méthode a permis de cribler virtuellement un grand nombre de molécules pour l'inhibition de protéine.

En fin d'amarrage, La molécule d'ergotamine codée 52955754 et avec une énergie de liaison $\Delta G = -9,2$ Kcal/mol, est théoriquement le meilleur et le plus sélectif des inhibiteurs à utiliser comme candidat thérapeutique tant d'un point de vue médical et pharmaceutique, parmi toutes les molécules étudiées.

Mots clés : cancer gastrique, APRIL, docking moléculaire. énergie de liaison, ergotamine.

Abstact :

Stomach cancer is one of the most well-known and common diseases in the world. Which usually develops after infection with *Helicobacter pylori*. The APRIL protein acts as a stimulant for these infected cells, increases the rate of proliferation, promotes metastasis and inhibits programmed cell death (Apoptosis). The APRIL protein has been found to appear significantly in several types of cancers, the most important of which is stomach cancer, so it can be considered as a potential therapeutic target.

Molecular docking was performed using Pyrx and UCSF Chemira software, and this method allowed a large number of molecules to be virtually screened for protein inhibition.

At the end of docking, The ergotamine molecule coded 52955754 and with a binding energy $\Delta G = -9.2$ Kcal/mol, is theoretically the best and most selective inhibitor to use as a therapeutic candidate, both from a medical and pharmaceutical point of view, Among all the molecules studied.

Key words: gastric cancer, APRIL, molecular docking. binding energy, ergotamine.

Remerciements

tout d'abord Nous remercions le Dieu le tout puissant pour nous avoir donné le courage et la volonté pour achever ce modeste travail.

Nous remercions chaleureusement Mme Dali.M, Professeur à l'Université de Tlemcen, notre encadrant qui nous a dirigé avec sagesse et nous a fourni des conseils et des informations précieux

Nous adressons nos sincères remerciements à notre professeur M. Charrek.S, qui nous a beaucoup aidé et nous a fait bénéficier de ses connaissances dans le domaine du docking moléculaire.

Nous exprimons notre sincère gratitude aux professeurs présents dans le jury .qui ont pris le temps de discuter de ce travail.

merci .

Dédicace

A mes chers parents, aucune dédicace ne peut exprimer mes remerciements et mes sentiments de gratitude et d'appréciation pour les sacrifices que vous avez consentis pour moi et mes études. Après Dieu Tout-Puissant, c'est à vous que revient le plus grand mérite de m'avoir permis d'atteindre ce succès.

À tous mes amis, collègues et professeurs, à tous ceux qui m'ont accompagné dans ce voyage et à tous ceux qui ont contribué à cette réussite. J'adresse mes sincères remerciements et ma gratitude.

merci .

Introduction

Introduction

Le cancer gastrique est un problème majeur de santé publique, Il représente l'une des principales causes de décès par cancer dans le monde.

Le cancer gastrique occupe une place importante parmi les cancers, bien qu'il soit moins fréquent que certains autres types de cancers :

En Algérie, le cancer gastrique est le 5ème cancer le plus fréquent tous sexes confondus, et le 2ème cancer digestif.(**Hiba et al, 2022**) .

Au niveau mondial, le cancer gastrique est le 5ème cancer le plus fréquent. Plus d'un million de nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année ,Il est la 3ème cause de décès par cancer dans le monde, responsable d'environ 1 décès par cancer sur 12 (**Sung et al., 2021**).

Bien que les taux de survie se soient améliorés ces dernières années grâce aux progrès des traitements, le pronostic reste sombre pour les patients diagnostiqués à un stade avancé. Il est donc crucial de mieux comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans la carcinogenèse gastrique afin de développer de nouvelles approches thérapeutiques ciblées.

Le cancer gastrique est fortement associé à l'infection par la bactérie *Helicobacter pylori*. Plusieurs mécanismes impliquant la protéine APRIL ont été identifiés dans la carcinogenèse gastrique induite par *H. pylori*.

Selon les données épidémiologiques, l'infection par *Helicobacter pylori* est un facteur de risque majeur de cancer gastrique :

Une méta-analyse regroupant 12 études sur 1 228 sujets atteints de cancer gastrique et 3 406 témoins a montré que l'odds ratio de cancer gastrique chez les patients infectés par *H. pylori* était de 3,6. *H. pylori* est présente dans 80% des cancers gastriques.(**Sobhani, 2004**) .

Presque tous les lymphomes du MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) de l'estomac sont liés à l'infection à *H. pylori*, mais les personnes infectées risquent peu d'être atteintes (moins de 1%) (**Médecine/Sciences, 2024**).

Le cancer gastrique lié à *Helicobacter pylori* est une affection multifactorielle, où l'infection par cette bactérie joue un rôle majeur dans la genèse du cancer. La transmission de *H. pylori* est principalement orale-fécale et se produit généralement pendant l'enfance, souvent dans le contexte familial. L'infection peut également se transmettre par contact direct avec des matières fécales contaminées ou par l'intermédiaire d'aliments ou d'eau pollués.

L'infection chronique par *H. pylori* provoque une gastrite qui, après plusieurs années d'évolution, peut aboutir dans certains cas au cancer gastrique. Cependant, tous les sujets infectés ne développent pas de cancer gastrique, loin de là, 1 à 3% des sujets infectés

pourraient développer un cancer gastrique. Plusieurs années sont nécessaires pour parvenir à ce stade ultime, parfois même plus de 30 ans (**Wroblewski , peek et wilson ,2010**).

Des études épidémiologiques prospectives réalisées à partir de données sérologiques ont montré que l'infection de la muqueuse gastrique par *H. pylori* induit constamment une gastrite et est un facteur majeur de cancer gastrique, qu'il soit de type intestinal ou diffus. L'analyse combinée de douze études cas-témoin montre que 65% des cancers gastriques distaux sont dus à l'infection par *H. pylori* dans les pays industrialisés ayant une prévalence moyenne de l'infection de 35% (**Talley et al , 2008**).

La transmission du cancer gastrique lié à *H. pylori* se fait principalement par l'infection orale-fécale, souvent dans l'enfance, et l'infection chronique peut aboutir au cancer gastrique après plusieurs années d'évolution ,Bien que *H. pylori* soit un facteur de risque majeur, la grande majorité des personnes infectées ne développeront pas de cancer gastrique. D'autres facteurs entrent en jeu dans la cancérogenèse. Un dépistage et un traitement systématique de l'infection ne sont pas recommandés, mais peuvent être envisagés chez les personnes à risque élevé (**Graham , 2015**).

H. pylori perturbe les systèmes de réparation de l'ADN, favorisant l'accumulation de mutations oncogéniques. Les espèces réactives de l'oxygène produites lors de l'inflammation causent des dommages à l'ADN. L'instabilité génétique est un moteur de la carcinogénèse.

L'éradication de *H. pylori* est indiquée pour prévenir le cancer gastrique, guérir les ulcères gastroduodénaux, traiter certains lymphomes gastriques, et chez les patients à risque de complications. Un traitement antibiotique court permet d'éradiquer l'infection dans 90% des cas (**Varon et Mégraud, 2013**).

L'infection chronique par *H. pylori* stimule l'expression d'APRIL (A Prolifération-Inducing Ligand) qui, à son tour, active des voies de signalisation pro-oncogéniques impliquées dans la prolifération, la survie et la migration des cellules de cancer gastrique. L'inhibition d'APRIL représente donc une cible thérapeutique intéressante pour le traitement du cancer gastrique associé à *H. pylori* (**Breurec , 2011**).

L'expression d'APRIL est augmentée dans les cellules gastriques infectées par *H. pylori*. APRIL stimule la prolifération, la migration, l'invasion et la viabilité des cellules de cancer gastrique. En se liant à ses récepteurs BCMA et TACI, APRIL active des voies de signalisation pro-oncogéniques comme NF- κ B, PI3K/Akt et MAPK (**Zhang et al, 2021**).

APRIL favorise la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) et la formation de métastases dans le cancer gastrique. L'EMT est un processus clé permettant aux cellules épithéliales de perdre leurs caractéristiques et d'acquérir un phénotype plus invasif (**Zhang et al, 2021**).

H. pylori induit des dommages à l'ADN et perturbe les systèmes de réparation de l'ADN, favorisant l'accumulation de mutations oncogéniques. La protéine CagA d'*H. pylori* joue un rôle majeur dans l'activation des voies de signalisation pro-inflammatoires et pro-prolifératives.(**Sobhani, 2004**) .

APRIL est une protéine appartenant à la superfamille du facteur de nécrose tumorale (TNF). Voici les principales caractéristiques d'APRIL :

APRIL est une protéine transmembranaire qui peut être clivée de manière protéolytique, générant ainsi des formes solubles , La forme soluble d'APRIL est un trimère non covalent d'environ 63 kDa. APRIL interagit avec ses récepteurs BCMA et TACI pour réguler les réponses immunitaires.(**Zhang et al, 2021**). APRIL influence l'activation, la prolifération et la production d'anticorps des lymphocytes B (**Mackay et Pascal ,2008**) , Le gène d'APRIL est situé sur le chromosome 17p13, à proximité d'un autre membre de la superfamille TNF, TWEAK (**Kolfshoten et al, 2003**) .

En utilisant des modèles *in silico*, il est possible de réduire les coûts et le temps nécessaires à la découverte de nouveaux médicaments en rationalisant le processus de conception et en optimisant les molécules existantes (**Claude et al, 2009**) .

Le travail *in silico* permet de réévaluer et d'optimiser les médicaments déjà sur le marché en proposant des améliorations basées sur les connaissances et les outils de recherche modernes. Cela peut conduire à une meilleure efficacité des médicaments et à une médecine plus personnalisée.

Ou plutôt selon les résultats de recherche fournis, les extraits de plantes peuvent contenir diverses molécules qui pourraient potentiellement inhiber APRIL , une cytokine impliquée dans la survie et la prolifération des cellules B :

Les extraits de plantes sont riches en composés phénoliques comme les flavonoïdes, les tanins et les saponines qui présentent des activités biologiques intéressantes. Ces molécules pourraient agir sur APRIL (**Huang et al , 2009**).

L'extrait méthanolique de *Rosmarinus officinalis* (romarin) a montré la plus grande activité antifongique *in vitro* et *in vivo* contre *Alternaria alternata*. Certains composés de cet extrait pourraient aussi inhiber APRIL (**Aouadhi et al, 2013**).

Les extraits de *Punica granatum* (grenade) et *Lavandula angustifolia* (lavande) avaient aussi une bonne activité antifongique, bien que moindre que le romarin. Ils contiennent peut-être des molécules anti-APRIL. (Aouadhi et al, 2013) .

Les extraits de *Quercus suber* (chêne-liège) et *Eucalyptus globulus* (eucalyptus) avaient la plus faible activité antifongique. Ils sont probablement moins riches en molécules bioactives inhibitrices d'APRIL. (Aouadhi et al, 2013) .

Cependant, les sources fournies ne mentionnent pas spécifiquement l'effet des extraits de plantes sur APRIL. Des études complémentaires seraient nécessaires pour identifier les molécules précises des extraits qui cibleraient cette cytokine, et évaluer leur efficacité in vitro et in vivo. Néanmoins, ces résultats suggèrent que certains extraits végétaux pourraient représenter une piste intéressante pour développer de nouvelles thérapies ciblant APRIL.

Ce travail vise à identifier de nouveaux inhibiteurs d'APRIL par une approche in silico, en se focalisant sur des molécules naturelles comme les flavonoïdes qui présentent des propriétés anti-cancéreuses. L'objectif est de mieux comprendre les interactions moléculaires entre APRIL et ses ligands, afin de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour le traitement du cancer gastrique.

Matériel et Méthodes

L'amarrage moléculaire est un outil clé en biologie moléculaire structurale et en conception de médicaments assistée par ordinateur. L'objectif de l'amarrage ligand-protéine est de prédire les modes de liaison prédominants d'un ligand avec une protéine de structure tridimensionnelle connue. (Garrett et Marguerita , 2008) .

En particulier, le docking moléculaire est souvent utilisé pour prédire comment une petite molécule, appelée ligand, s'associe à une protéine cible, appelée récepteur. Le ligand peut être un médicament potentiel ou une molécule d'intérêt, tandis que le récepteur est généralement une protéine impliquée dans un processus biologique spécifique.

Le processus de docking moléculaire implique la génération de différentes orientations et conformations possibles du ligand à l'intérieur du site de liaison du récepteur. Ces orientations sont évaluées en fonction de critères tels que l'ajustement géométrique, les interactions électrostatiques et hydrophobes, ainsi que l'énergie de liaison prédite. Les algorithmes de docking moléculaire utilisent souvent des techniques de recherche et d'optimisation pour explorer de manière efficace et exhaustive l'espace conformationnel possible.

Le docking moléculaire est largement utilisé dans la conception de médicaments pour prédire l'activité et la sélectivité des composés candidats, ainsi que pour comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents aux interactions ligand-récepteur.

1. Préparation de la protéine

La structure cristallisée tridimensionnelle de la protéine april ayant comme ID PDB « 4zch » sous le nom Single-chain human APRIL-BAFF-BAFF Heterotrimer a été extraite de la banque de données des protéines PROTEIN DATA BANK PDB site : <https://www.rcsb.org/> .

Cette structure 3D possède 2 chaînes A, B . Nous avons par la suite préparé la protéine avant de commencer le processus d'amarrage moléculaire utilisant le programme Chimera UCSF, qui permet la suppression des chaînes B et de garder la chaîne A et les molécules co-cristallisées .

Enfin, la structure 3D modélisée a été préparée et enregistrée au format PDB.



Figure 1 : structure 3D de la protéine aprile (<https://www.rcsb.org/>).

2. Préparation des ligands

Les structures des ligands ont été téléchargées à partir de la base de données zinc 15 <https://zinc15.docking.org/> sous forme bidimensionnelle (3D) et format SDF.

3. L'amarrage moléculaire

Après la préparation de la protéine et les ligands Le Docking a été réalisé d'abord par logiciel PyRx .

PyRx est un logiciel open source conçu pour la conception et la visualisation de structures moléculaires. Il est principalement utilisé dans le domaine de la recherche pharmaceutique biologique et de la chimie, permet le docking moléculaire permet de prédire l'interaction entre une molécule cible et une petite molécule (ligand) potentielle. Et d'autres applications .

Une validation des meilleurs composés obtenus par le logiciel PyRx a été effectuée avec "ChimeraUCSF". Ce procédé permet de déterminer les affinités de liaison des différents ligands avec la protéine principale.

ChimeraUCSF est un logiciel de visualisation moléculaire développé par l'Université de Californie à San Francisco. Il est largement utilisé dans la recherche en biologie structurale pour la visualisation interactive de structures macromoléculaires, la modélisation moléculaire et l'analyse de données complexes en biologie moléculaire.

4.Processus de détermination des interactions

pour visualiser et déterminé les interactions de ligand avec le site actif de la protéine cible Nous avons utilisé logiciel Discovery Studio : Qui représente un logicielle complète d'analyse et de modélisation moléculaire de structures, séquences et autres données pertinentes. Nous pouvons facilement visualisées à la fois de formes 2D et 3D et tous types des liaison bien détaillé affichés en couleurs. Cela facilite l'étude de la liaison entre protéine et ligand .

5.Processus d'évaluation les paramètres pharmacocinétiques

Pour une meilleure classification et sélection des molécules sur une échelle pharmacocinétiques Nous utilisons SwissADME : un site web qui donne accès gratuitement à un pool de modèles prédictifs rapides mais robustes pour les propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques (Antoine , Olivier et Vincent , 2017) .

Plus précisément ce site permet de déterminé les paramètres pharmacocinétiques (l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination) , Ce qui nous donne une idée de l'interaction de la molécule dans son état de médicament. Et en choisissant la meilleure molécule des résultats dont nous disposons .

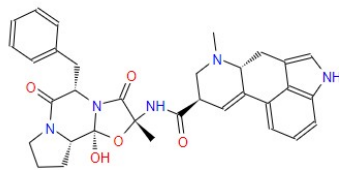
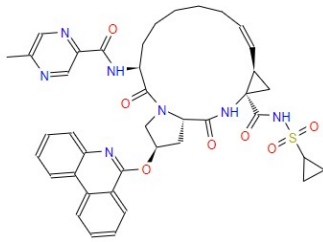
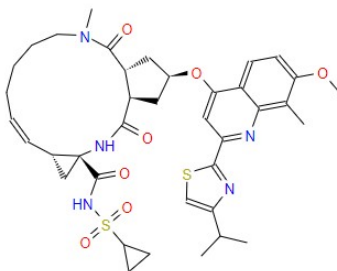
Nous avons ensuite utilisé le site admetlab 2.0 pour obtenir des informations sur la toxicité de nos molécules. admetlab 2.0 est un site similaire à SwissADME avec quelques fonctionnalités supplémentaires .

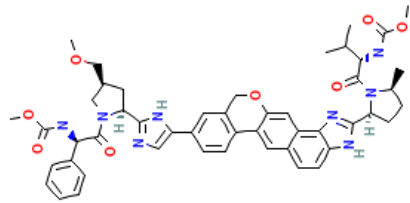
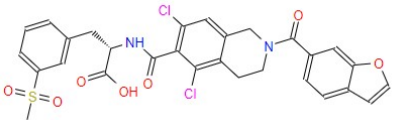
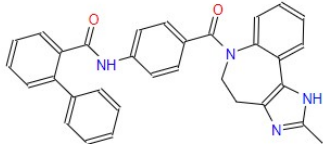
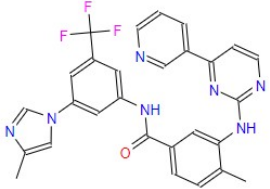
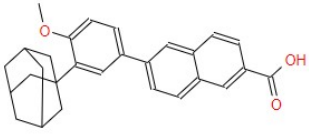
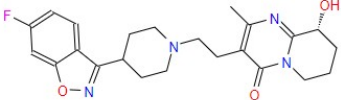
Résultats et discussion

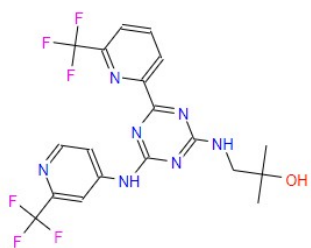
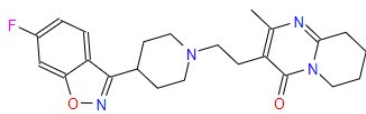
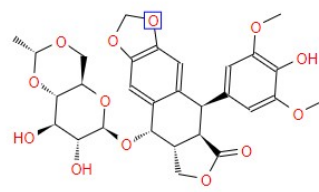
Le criblage moléculaire a permis d'identifier des molécules susceptibles de cibler la protéine aprile et de l'inhiber en interagissant avec son site actif . Le tableau suivant représente les molécules ayant les meilleurs résultats pour toutes les molécules que nous avons examinées précédemment classés selon l'énergie de liaison ΔG .

énergie libre de Gibbs ΔG : Dans le contexte du docking moléculaire, ΔG (delta G) représente le changement d'énergie libre de Gibbs associé à la formation d'un complexe ligand-protéine. Ce ΔG est une mesure de la stabilité du complexe formé entre le ligand et la protéine cible. Le résultat le plus bas en énergie libre de liaison signifie que le complexe moléculaire est plus stable et plus probable. Cela permet de choisir le pose de liaison la plus probable et de comprendre les interactions moléculaires entre le ligand et le récepteur (Mohanty , 2023) .

Tableau 1 : Meilleurs scores ΔG révélés par le screening moléculaire.

Zinc15 ID	Ligand	Structure	ΔG (Kcal/mol)
52955754	Ergotamine		-9,2
203757351	Paritaprevir		-9
164760874	Olysio		-8,8

203686879	Velpatasvir		-8,5
84668739	Lifitegrast		-8,4
12503187	Conivaptan		-8,3
6716957	Nilotinib		-8,3
3784182	Differin		-8,1
1481956	Paliperidone		-8

222731806	Enasidenib		-8
538312	Risperdal		-7,9
3938684	Toposar		-7,8

importance de comprendre les interactions entre les protéines et les ligands dans le docking moléculaire par Discovery Studio Biovia est cruciale pour prédire la structure tridimensionnelle des complexes et améliorer l'efficacité des interactions moléculaires. Les interactions entre les protéines et les ligands déterminent la stabilité et la spécificité du complexe formé, ce qui est essentiel pour concevoir des médicaments ciblés et efficaces (Baroroh et al , 2023) .

Les figures suivantes ont été obtenues à partir de Discovery Studio Donnez-nous une visualisation des Interaction entre la protéine Aprile et les ligands avec des liaisons bien déterminer par différente couleurs

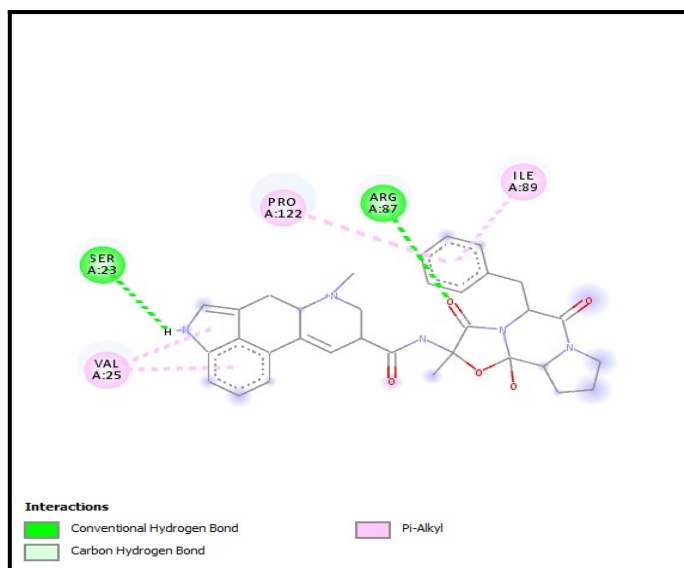


Figure 2 : Interaction 2D de la molécule Ergotamine portant le code 52955754

De ces résultats, la molécule Ergotamine (52955754) a présenté un score de liaison de -9,2 kcal/mol, ce composé a établi deux liaisons hydrogène conventionnelles avec SER23 ARG 87 et 4 liaisons pi-alkyle avec les acides aminés PRO122 VAL25 ILE89 .

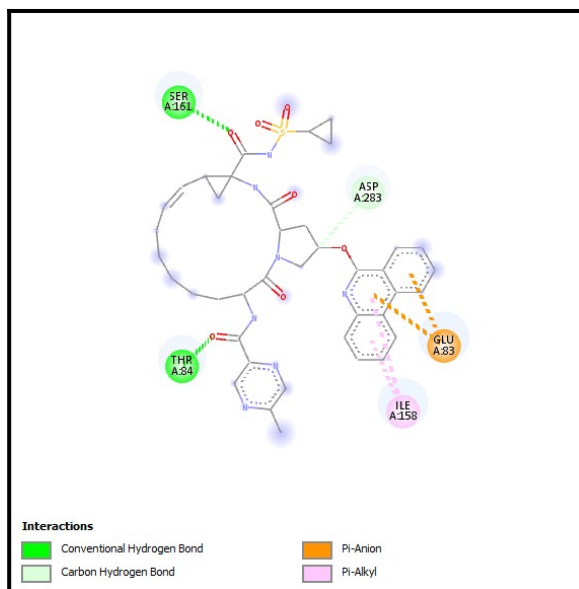


Figure 3 : Interaction 2D de la molécule Paritaprevir portant le code 203757351

la molécule Paritaprevir code par 203757351 donne le deuxième meilleure score -9 , avec deux liaison hydrogène conventionnelles avec THR84 SER161 , deux liaisons pi-alkyle ILE158 , deux liaisons pi-anion avec GLU83 et une liaison hydrogène carbone avec ASP283 .

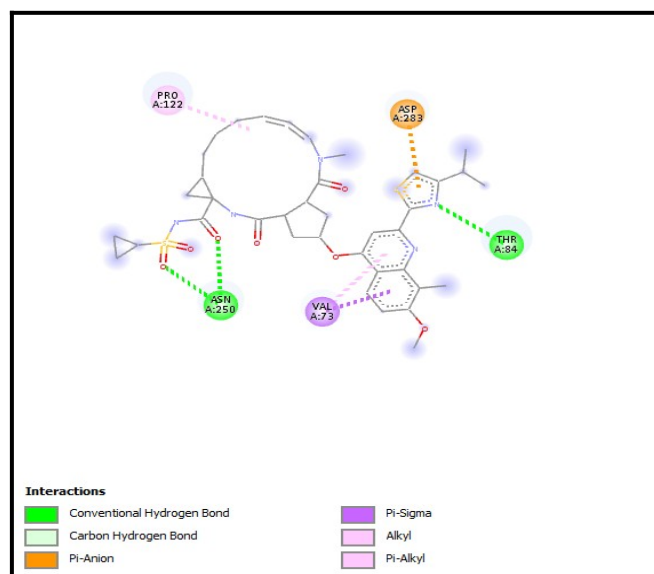


Figure 4 : Interaction 2D de la molécule Olysiso portant le code 164760874

Il ressort de ces résultats que la molécule Olysiso portant le code 164760874 a présenté un score de liaisons équivalentes de -8,8 , Le composé a établi 3 liaisons hydrogène conventionnelles ASN250 THR84 , une liaison pi-sigma avec VAL73 , deux liaisons alkyle avec PRO122 VAL73 et une liaison pi-anion avec ASP283 .

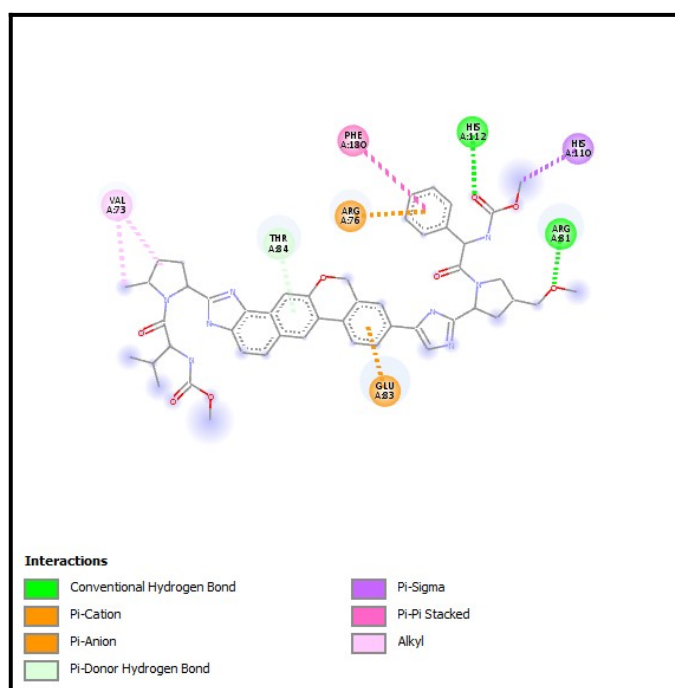


Figure 5 : Interaction 2D de la molécule Velpatasvir portant le code 203686879

De ces résultats, la molécule Velpatasvir (203686879) a présenté un score de liaison de -8,5 kcal/mol, ce composé a établi deux liaisons hydrogène conventionnelles avec acide aminé ARG81 HIS112 , une liaison pi-sigma avec HIS110 , deux liaisons alkyle avec VAL73 , une liaison pi-anion avec ARG76 , une liaison pi-cation avec GLU83 , une liaison pi-pi stacked et avec PHE180 une liaison pi-donor hydrogène avec acide aminé THR84 .

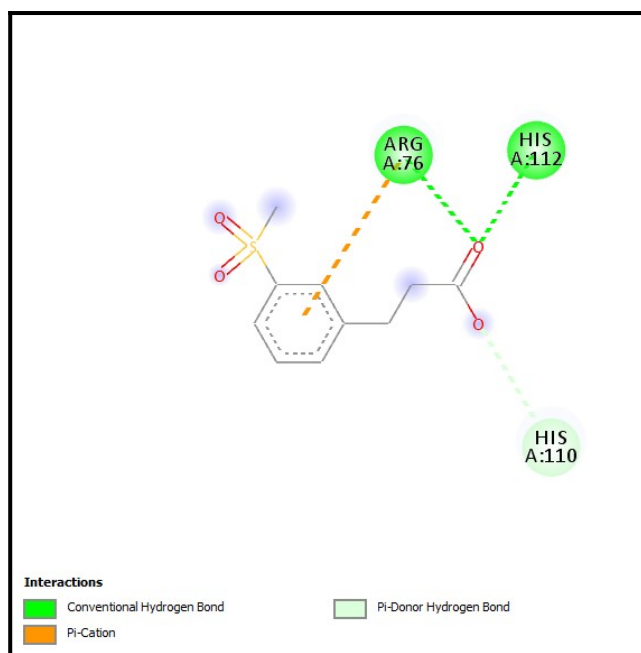


Figure 6 : Interaction 2D de la molécule Lifitegrast portant le code 84668739

Le ligand Lifitegrast portant le code 84668739 a présenté un score de liaison de -8,4 kcal/mol avec la création de deux liaisons hydrogène conventionnelles avec ARG76 HIS112 , une liaison pi- cation avec acide amine ARG76 et une liaison hydrogène carbone avec HIS110.

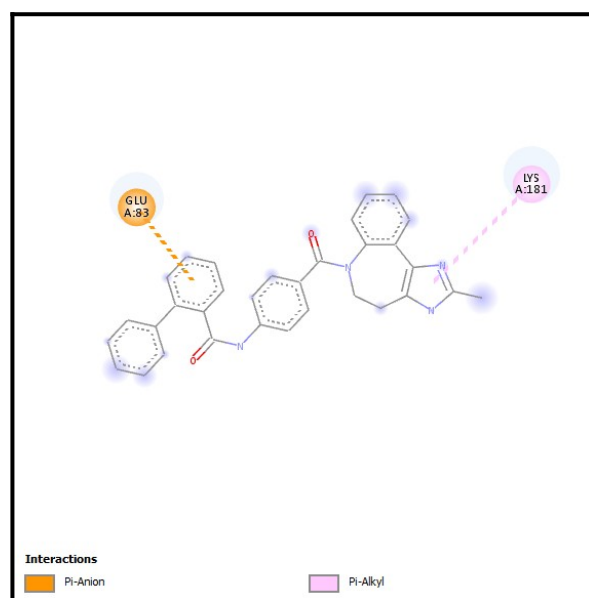


Figure7 : Interaction 2D de la molécule Conivaptan portant le code 12503187

De ces résultats, la molécule Conivaptan (12503187) présenté un score de liaison de -8,3 kcal/mol, et a une liaison pi-anion avec acide amine GLU83 et une liaison pi- alkyle avec LYS181 .

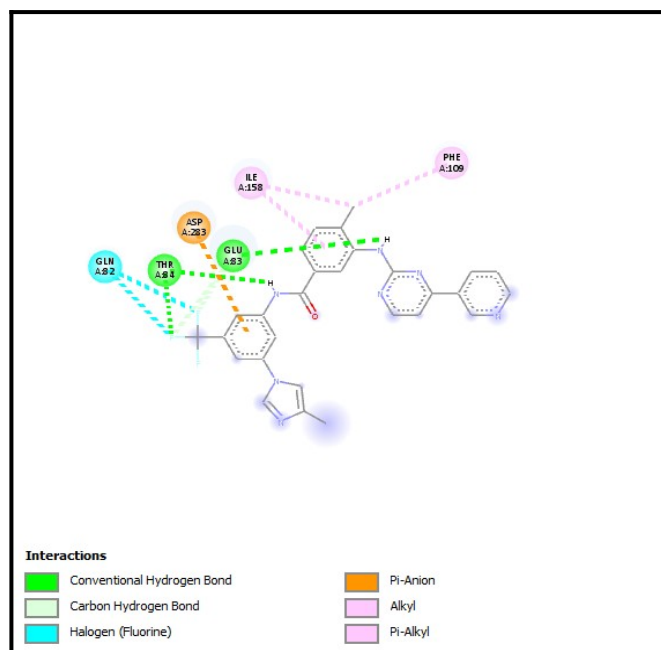


Figure8 : Interaction 2D de la molécule Nilotinib portant le code 6716957

Le ligand Nilotinib portant le code 6716957 a présenté un score de liaison de -8,3 kcal/mol avec la création de 2 liaisons halogène avec acide amine GLN82 , une liaison hydrogène carbone avec GLU83 , 3 liaisons hydrogène conventionnelles avec GLU83 THR84 , une liaison pi-ninon avec ASP283 , 2 liaisons pi- alkyle avec ILE158 et une liaison alkyle avec PHE109 .

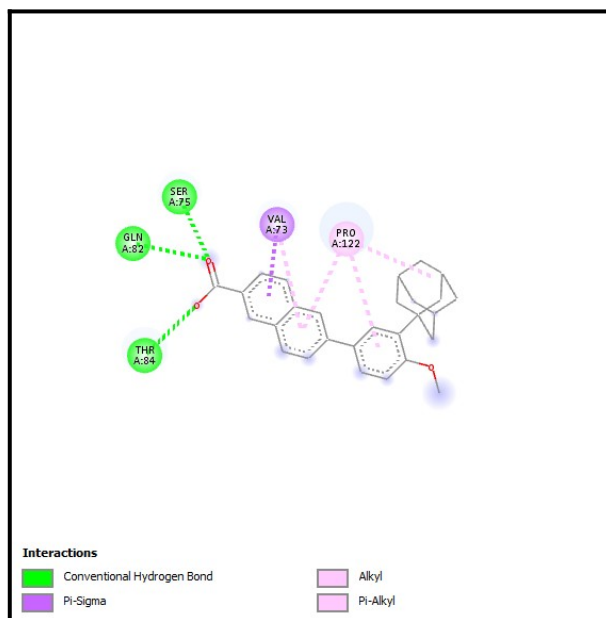


Figure9 : Interaction 2D de la molécule Differin portant le code 3784182

La molécule Differin de code 3784182 apporte un score de liaison De -8,1 kcal/mol avec la création de 3 liaisons hydrogène conventionnelles avec GLN82 SER75 THR84 , 3 liaisons pi-alkyle avec PRO122 ,une liaison pi-sigma avec VAL73 et une liaison alkyle avec VAL73 .

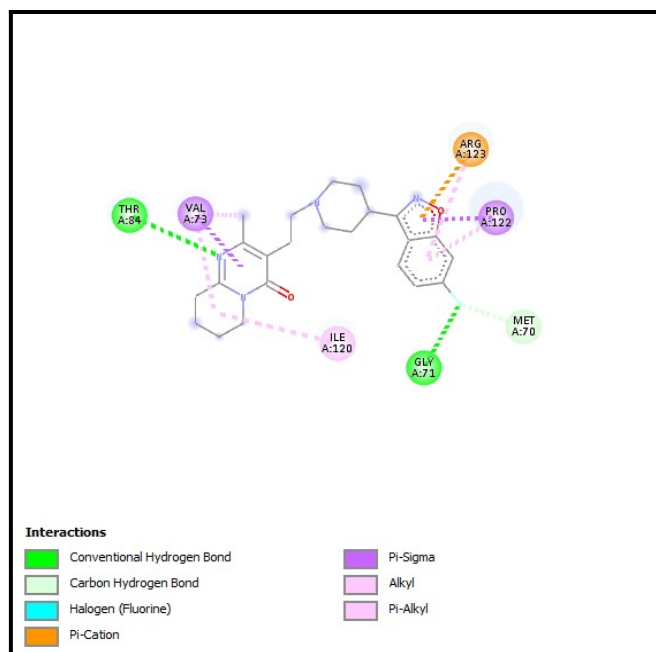


Figure10 : Interaction 2D de la molécule Paliperidone portant le code 1481956

La molécule de Paliperidone codée 1481956 apporte un score de liaison de -8 kcal/mol avec la création de 2 liaisons hydrogène conventionnelles avec THR84 GLY71, 2 liaisons pi-sigma avec PRO122 VAL73, une liaison alkyle avec ILE120, 4 liaisons pi-alkyle avec PRO122 VAL73 ARG123, une liaison hydrogène carbone avec MET70 et une liaison pi-cation avec l'acide aminé ARG123.

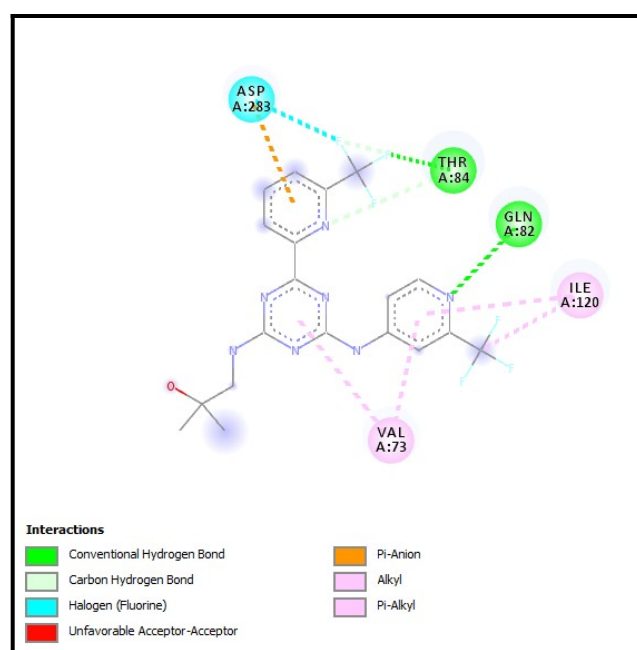


Figure11 : Interaction 2D de la molécule Enasidenib portant le code 222731806

Le ligand Enasidenib portant le code 222731806 a présenté un score de liaison de -8 kcal/mol avec la création de deux liaisons hydrogène conventionnelles avec THR84 GLN82, 2 liaisons hydrogène carbone avec THR84, 4 liaisons alkyle avec ILE120 VAL73, une liaison halogène avec l'acide aminé ASP283 et une liaison pi-cation avec l'acide aminé ASP283.

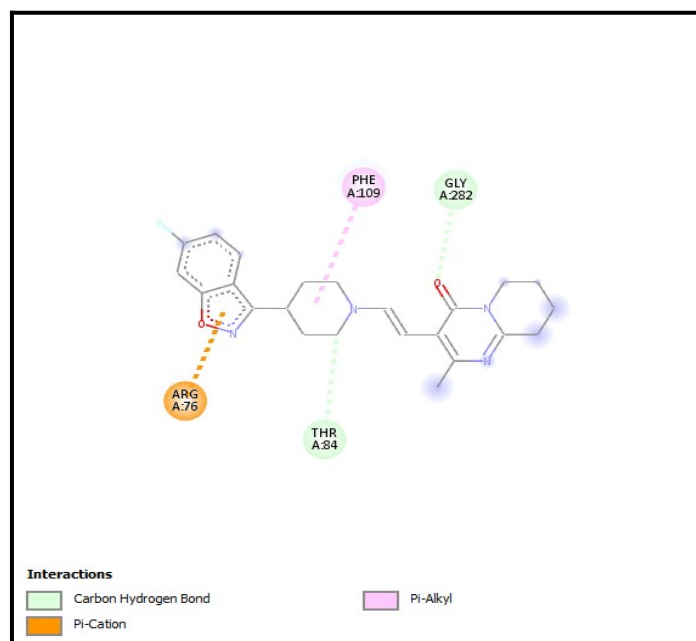


Figure12 : Interaction 2D de la molécule Risperdal portant le code 538312

La molécule de Risperdal (538312) apporte un score de liaison De 7,9 kcal/mol avec deux liaisons hydrogène carbone avec les acides aminés THR84 GLY282 , une liaison alkyle avec PHE109 , et une liaison pi-cation avec ARG76 .

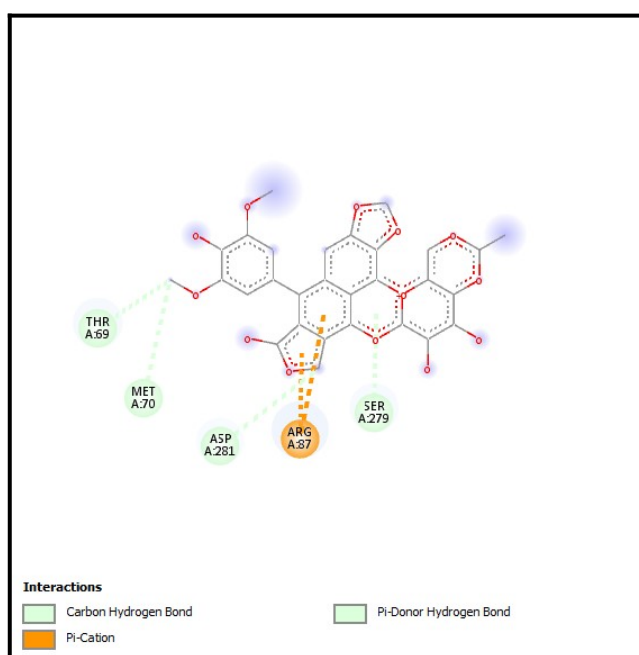


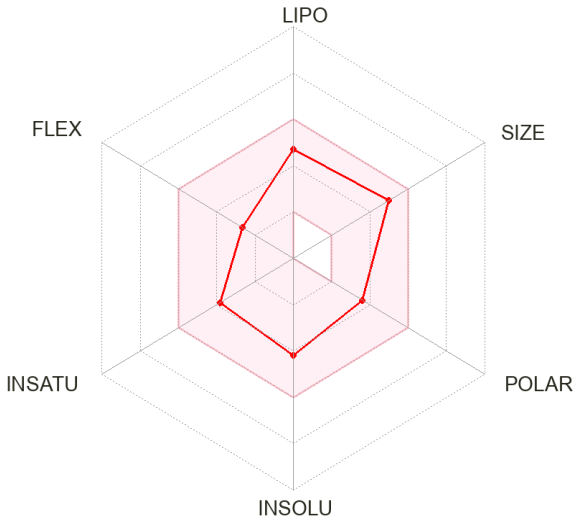
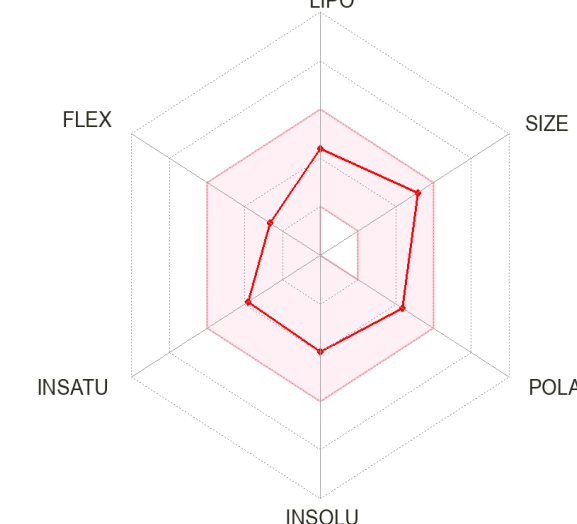
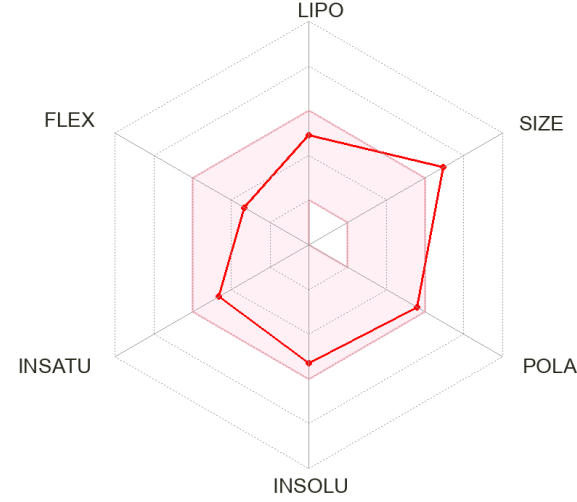
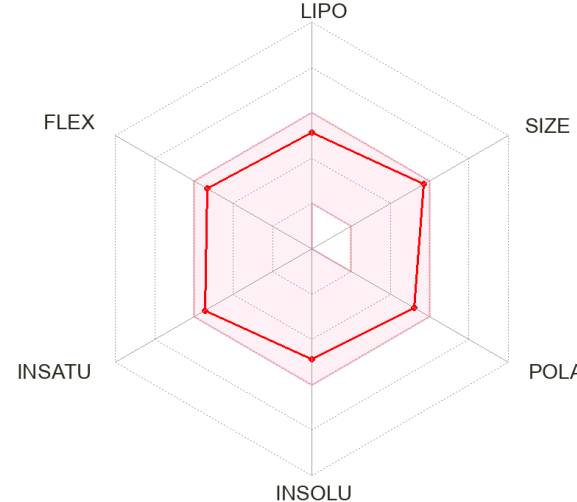
Figure13 : Interaction 2D de la molécule Toposar portant le code 3938684

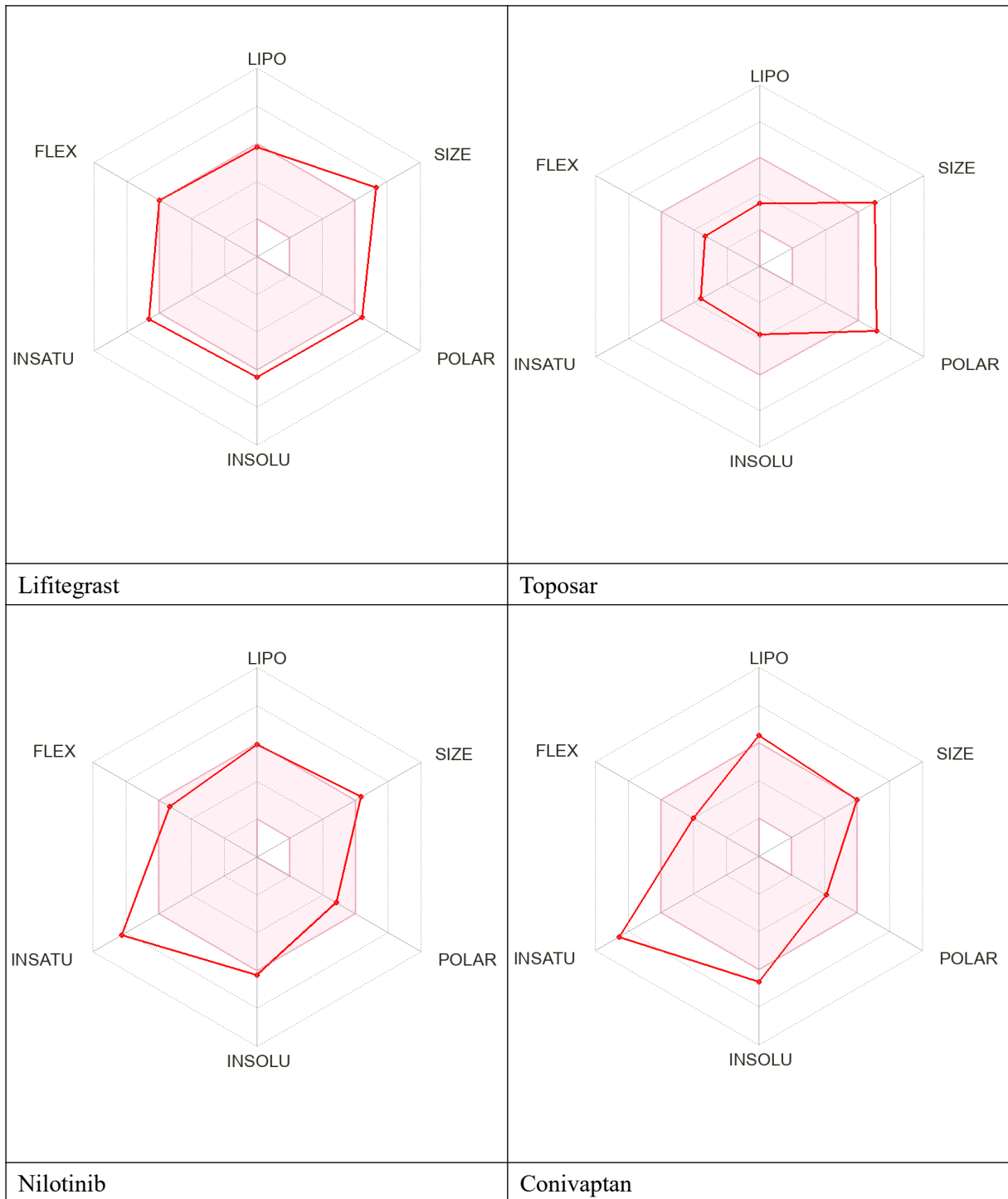
Le ligand Toposar portant le code 3938684 a présenté un score de liaison de -7,8 kcal/mol avec la création de deux liaisons pi-cation avec acide amine ARG87 , deux liaisons pi-donor hdrogen avec acide amine THR69 MET70 et 2 liaisons hydrogène carbone avec SER279 ASP281 .

les paramètres pharmacocinétiques

Connaître les paramètres pharmacocinétiques des molécules nous aide essentiellement à comprendre comment un médicament interagit avec le corps humain, ce qui est essentiel pour garantir son efficacité et sa sécurité. Ainsi, comme nous l'avons mentionné précédemment, nous avons utilisé SwissADME qui nous a été fourni par un large éventail d'informations pharmacocinétiques. Les plus marquants et les plus importants : Flexibilité , Polarité , Insaturation, Insolubilité ,la masse moléculaire et absorption , Ainsi il nous fournit également un ensemble de règles qui facilitent et aident à donner un aperçu à propos du potentiel d'une molécule à devenir un médicament. L'une des plus connues est la règle de Lipinski. La règle se rapporte aux propriétés moléculaires importantes pour la pharmacocinétique du médicament dans le corps humain, à savoir : absorption, distribution, métabolisme et excrétion (ADME) (Ivanović et Pavlović , 2020) . Ce qui résume et nous permet de mieux comprendre les résultats .

Tableau 2 : les résultats de swissADME

 <p>A radar chart for Risperdal with six axes: LIPO (top), SIZE (top-right), POLAR (bottom-right), INSOLU (bottom), INSATU (bottom-left), and FLEX (top-left). The chart features a red line connecting data points and a light red shaded area. The scores are approximately: LIPO (3.5), SIZE (4.0), POLAR (3.5), INSOLU (3.0), INSATU (3.0), and FLEX (3.5).</p>	 <p>A radar chart for Paliperidone with six axes: LIPO (top), SIZE (top-right), POLAR (bottom-right), INSOLU (bottom), INSATU (bottom-left), and FLEX (top-left). The chart features a red line connecting data points and a light red shaded area. The scores are approximately: LIPO (3.5), SIZE (4.0), POLAR (3.5), INSOLU (3.0), INSATU (3.0), and FLEX (3.5).</p>
<p>Risperdal</p>	<p>Paliperidone</p>
 <p>A radar chart for Ergotamine with six axes: LIPO (top), SIZE (top-right), POLAR (bottom-right), INSOLU (bottom), INSATU (bottom-left), and FLEX (top-left). The chart features a red line connecting data points and a light red shaded area. The scores are approximately: LIPO (3.5), SIZE (4.0), POLAR (3.5), INSOLU (3.0), INSATU (3.0), and FLEX (3.5).</p>	 <p>A radar chart for Enasidenib with six axes: LIPO (top), SIZE (top-right), POLAR (bottom-right), INSOLU (bottom), INSATU (bottom-left), and FLEX (top-left). The chart features a red line connecting data points and a light red shaded area. The scores are approximately: LIPO (3.5), SIZE (4.0), POLAR (3.5), INSOLU (3.0), INSATU (3.0), and FLEX (3.5).</p>
<p>Ergotamine</p>	<p>Enasidenib</p>



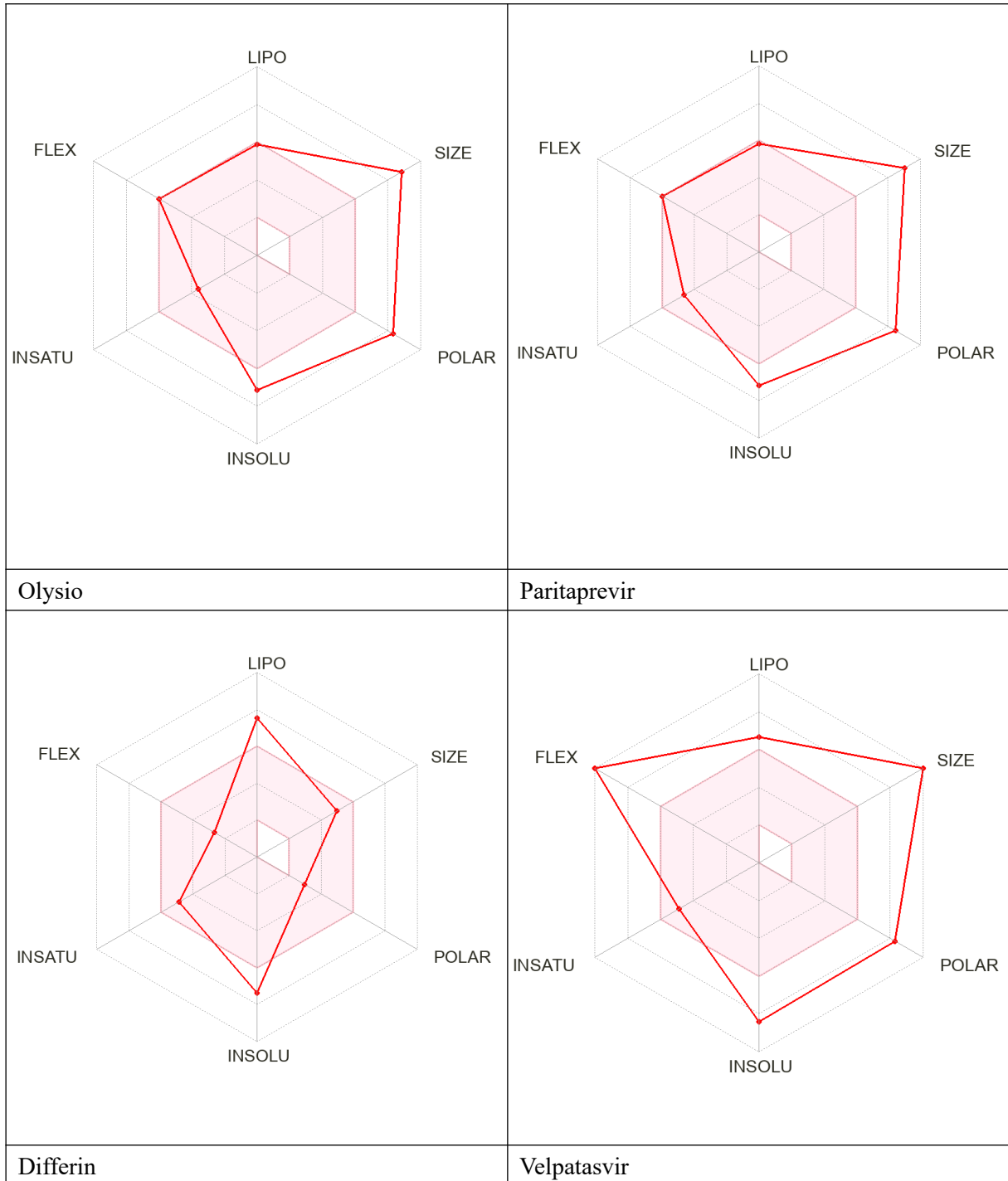


Tableau 3 : les résultats pharmacocinétiques d'après swissADME

	Masse moléculaire 150< MV<500	lipophilie -0,7< xlogp3<5	flexibilité 0 < N R B < 9	insaturation 0,25 <csp3< 1	insolubilité -6< logs esol< 0	polarité 20<TPSA<130	règle de Lipinski
Ergotamine	581,66	3,06	5	0,42	-5,3	118,21	yes
Paritaprevir	765,88	4,65	9	0,42	-7,19	198,03	no
Olysio	749,94	4,81	9	0,55	- 7,14	193,51	no
Velpatasvir	883	6,16	17	0,39	-8,41	193,1	no
Lifitegrast	615,48	4,67	9	0,21	-6,38	142,37	yes
Conivaptan	498,57	8,67	6	0,09	-6,67	78,09	yes
Nilotinib	529,52	4,9	8	0,11	-6,23	97,62	yes
Differin	412,52	7,7	4	0,39	-7,37	46,53	yes
Paliperidone	426,48	2,17	4	0,52	-3,95	84,39	yes
Enasidenib	473,37	3,5	8	0,32	-4,86	108,75	yes
Risperdal	410,48	2,72	4	0,52	-4,2	64,16	yes
Toposar	588,56	0,6	5	0,55	-3,75	160,83	no

Tableau 4 : les résultats de ADMETLAB 2.0

	Blood-brain barrier	Human intestinal absorption	Caco2 permeability	P-glycoprotein substrate	P-glycoprotein inhibitor	hERG inhibition	AMES toxicity	Carcinogens
Ergotamine	no	high	Caco2-	yes	yes	--	Toxicité faible	no
	0,335	0,012	-5.263	0,056	1,0	0.18	0.017	0,888
Paritaprevir	no	low	Caco2-	Yes	no	+	Toxicité faible	no
	0.005	0,006	-5.343	0,919	0,625	0.593	0.01	0,159
Olysio	no	low	Caco2+	yes	yes	-	Toxicité faible	no
	0,017	0,004	-5.120	0,693	0,995	0.435	0.004	0,401
Velpatasvir	no	low	Caco2-	yes	yes	-	Toxicité modérée	no
	0.004	0,012	-5.571	0,994	1,0	0.443	0.35	0,061
Lifitegrast	no	low	Caco2-	no	no	-	Toxicité faible	yes
	0,055	0,007	-6.604	0,062	0,006	0.34	0.002	0,527
Conivaptan	no	high	Caco2-	no	yes	+++	Toxicité modérée	yes
	0.059	0,008	-5.197	0,573	1,0	0.901	0.321	0,549
Nilotinib	no	low	Caco2-	no	yes	+++	Toxicité faible	no
	0.002	0,006	-5.191	0,981	0,994	0.967	0.169	0,046
Differin	no	high	Caco2+	no	no	+	Toxicité faible	
	0.038	0,003	-4.573	0,225	0,423	0.599	0.006	0,064
Paliperidone	no	high	Caco2-	yes	yes	+++	Toxicité élevée	yes
	0.828	0,008	-5.355	0,997	0,956	0.942	0.735	0,793
Enasidenib	no	low	Caco2+	no	no	++	Toxicité faible	no
	0.029	0,012	-4.862	0,569	0,018	0.791	0.064	0,288
Risperdal	yes	high	Caco2+	yes	yes	+++	Toxicité élevée	yes
	0.89	0,003	-4.989	0,995	0,999	0.959	0.843	0,832
Toposar	no	low	Caco2-	yes	no	---	Toxicité élevée	no
	0.038	0,003	-5.725	0,994	0,018	0.047	0,855	0,232

conclusion

conclusion

Notre recherche avait pour objectif de découvrir de molécules inhibitrices de la protéine Aprile associée à la survenue du Cancer gastrique , Les recherches mentionnées ci-dessus nous ont permis d'étudier un grand nombre de molécules de différentes manières et méthodes . Ce travail nous a permis d'obtenir 12 molécules qui ont donné les meilleurs résultats en Docking moléculaire , les composés ont présenté des capacités de liaison notables avec un ΔG allant de -9,2 à -7,8 Kcal/mol la meilleure c'est la molécule de Ergotamine code par **52955754** ($\Delta G = -9,2$ Kcal/mol) .

puis L'étude pharmaceutique a également montré que la molécule de **Ergotamine** possède les caractéristiques qui la qualifient comme un bon candidat dans le cadre d'un processus de traitement de Cancer gastrique , Jouer le rôle d'inhibiteur de la protéine Aprile .

Notre modeste travail reste seulement une étude théorique préliminaire En raison du matériel et du temps limités , Une étude expérimentale complémentaire in vitro et / ou in vivo devra permettre de vérifier ces résultats et obtenir une validation de l'efficacité et de la sécurité des inhibiteurs candidats .

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Hiba, M., Nafaa, F., Lamia, K., Meriem, A., Souad, B., & Mokhtar, H. C. Cancer gastrique dans la région Est et Sud-Est de l'Algérie 2014–2018: incidence, répartition géographique et évolution.
2. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.
3. Sobhani, I. (2004). Helicobacter pylori et cancer gastrique. *M/S: médecine sciences*, 20(4), 431-436
4. Médecine/Sciences. "Traiter l'infection par Helicobacter pylori contre le cancer de l'estomac." e-cancer.fr, <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Infections/Infection-par-H.-pylori-et-cancer-de-l-estomac> (consulté le 28 mai 2024).
5. Wroblewski, L. E., Peek Jr, R. M., & Wilson, K. T. (2010). Helicobacter pylori and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clinical microbiology reviews*, 23(4), 713-739.
6. Talley, N. J., Fock, K. M., & Moayyedi, P. (2008). Gastric Cancer Consensus conference recommends Helicobacter pylori screening and treatment in asymptomatic persons from high-risk populations to prevent gastric cancer. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 103(3), 510-514.
7. Graham, D. Y. (2015). Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology*, 148(4), 719-731.

8. Varon, C., & Mégraud, F. (2013). Infection à *Helicobacter pylori* et cancer gastrique. *Revue Francophone des laboratoires*, 2013(456), 67-76.
9. Breurec, S. (2011). *Helicobacter pylori: migrations humaines et cancer gastrique* (Doctoral dissertation, Université Paris Sud-Paris XI).
10. Zhang, Q., Ni, Y., Zhi, X., Wang, J., Li, Z., Tang, J., ... & Xu, Z. (2021). Involvement of APRIL in *Helicobacter pylori*-related gastric cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 147, 1685-1697.
11. Mackay, F., & Schneider, P. (2008). TACI, an enigmatic BAFF/APRIL receptor, with new unappreciated biochemical and biological properties. *Cytokine & growth factor reviews*, 19(3-4), 263-276.
12. Kolfshoten, G. M., Pradet-Balade, B., Hahne, M., & Medema, J. P. (2003). TWE-PRIL; a fusion protein of TWEAK and APRIL. *Biochemical pharmacology*, 66(8), 1427-1432.
13. Claude, N., Goldfain-Blanc, F., & Guillouzo, A. (2009). La place des méthodes in silico, in vitro, in omic dans l'évaluation de la sécurité des médicaments. *médecine/sciences*, 25(1), 105-110
14. Huang, W. Y., Cai, Y. Z., & Zhang, Y. (2009). Natural phenolic compounds from medicinal herbs and dietary plants: potential use for cancer prevention. *Nutrition and cancer*, 62(1), 1-20.
15. Aouadhi, C., Brahim, H., & Hanene, G. (2013). Comparaison de l'activité antifongique d'extraits méthanoliques de trois plantes collectées du nord-ouest de la Tunisie. *Journal of New Sciences*, 25(73), 9-14.

16. Morris Garrett M., and Marguerita Lim-Wilby. "Molecular docking." *Molecular modeling of proteins* (2008): 365-382.
17. Antoine, Olivier Michielin, and Vincent Zoete. "SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules." *Scientific reports* 7.1 (2017): 42717.
18. Mohanty, M., & Mohanty, P. S. (2023). Molecular docking in organic, inorganic, and hybrid systems: A tutorial review. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 154(7), 683-707.
19. Baroroh, U., Biotek, M., Muscifa, Z. S., Destiarani, W., Rohmatullah, F. G., & Yusuf, M. (2023). Molecular interaction analysis and visualization of protein-ligand docking using Biovia Discovery Studio Visualizer. *Indonesian Journal of Computational Biology (IJCB)*, 2(1), 22-30.
20. Ivanović, V., Rančić, M., Arsić, B., & Pavlović, A. (2020). Lipinski's rule of five, famous extensions and famous exceptions. *Popular Scientific Article*, 3(1), 171-177.