

ZAOUI C. (1,2); FEDOLA A. (1); MAHI I. (2); LAZAB S. (2); BAROUAGUI S. (1,3); ADNANE D. (2,4); GHERDAOUI S. (5); YUCEFI D. M. (2,6).

1 : Laboratoire de biologie de développement et de la différenciation, faculté de biologie, université d'Oran1

2: Faculté de médecine, université d'Oran1

3: Faculté des sciences de la nature et de la vie, université d'IBN KHALDOUN Tiaret.

4 : HMRUO/2RM

5 : Université des Sciences et de la technologie d'Oran Mohammed BOUDIAF



Introduction :

le cancer du sein est très hétérogène par sa structure et son évolution. Les tumeurs triples négatives contiennent une sous-classe de tumeurs apocrines exprimant les récepteurs androgéniques.

Le casodex est une molécule utilisée en hormonothérapie pour bloquer le récepteur androgénique [1].

Le docking moléculaire est une étude in silico qui fait appel au processus d'amarrage moléculaire, méthode qui calcule l'orientation préférée d'une molécule vers une seconde lorsqu'elles sont liées pour former un complexe stable.

L'objectif :

Faire une simulation de docking moléculaire entre des récepteurs androgéniques et le casodex.

Logiciels mis en oeuvre :

- UCSF Chimera (principale interface de modélisation),
- AutoDock Vina (module de calcul et de docking)

Bases de données :

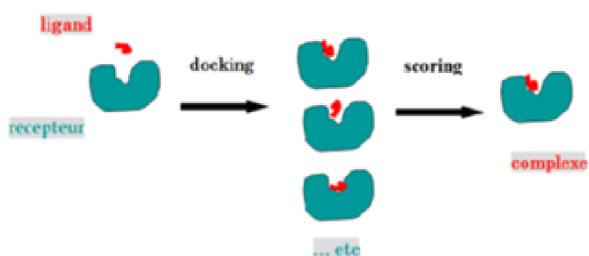
- PDB (Protein Data Bank)
- PubChem.

Lieu de l'étude :

- Département de pharmacie univ Oran 1

Etude pratique

Mettre en évidence les différents sites de liaison possibles entre le Bicalutamide et le RA afin de pouvoir sélectionner le site proposant le plus de stabilité selon l'énergie libérée pour former la liaison (le complexe la plus stable libère le moins d'énergie).



Principe de l'étude

- Mettre en évidence les différents sites de liaison possibles entre le Bicalutamide et le RA afin de pouvoir sélectionner le site proposant le plus de stabilité selon l'énergie libérée pour former la liaison (le complexe la plus stable libère le moins d'énergie).

Méthode

Préparation de la protéine :

Télécharger la structure protéique du RA à partir de son code sur PDB et simplifier la chaîne principale en enlevant le solvant et les résidus et enregistrer la nouvelle structure.

Préparation du ligand :

Télécharger la structure du Bicalutamide à partir de son code sur PubChem et la simplifier en enlevant le solvant et résidus et enregistrer la nouvelle structure.

Docking moléculaire :

Faire appel aux deux structures sauvegardées préalablement, puis les mettre dans le même espace et créer un box de calcul qui les regroupe. L'AutoDock Vina réalisera le docking en proposant les sites de liaison possibles en les classant par ordre d'énergie libérée donc stabilité.

S	Score	RMSD Lb.	RMSD u.b.
V	-6.8	21.538	25.242
V	-6.5	21.947	26.015
V	-6.4	3.24	10.155
V	-6.1	2.382	2.753
V	-6.0	2.656	4.083
V	-6.0	1.889	2.707
V	-6.0	22.519	26.395
V	-5.8	31.171	32.995

Chimera Model #3.1

REMARK VINA RESULT: -6.8 0.000 0.000

REMARK 7 active torsions:

REMARK status: ('A' for Active; 'I' for Inactive)

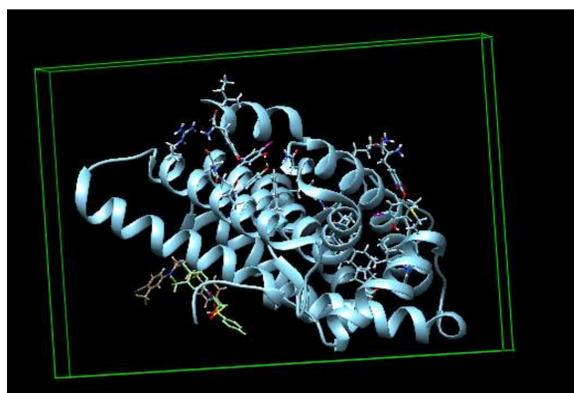
REMARK 1 A between atoms: S1_1 and C2_13

REMARK 2 A between atoms: S1_1 and C5_16

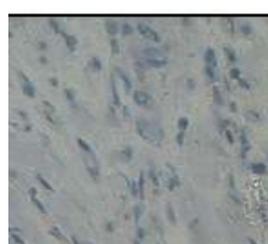
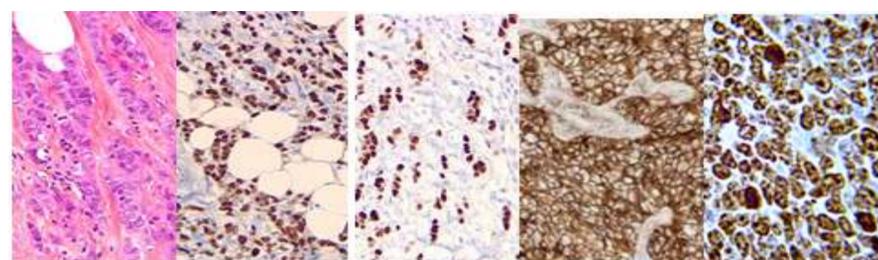
REMARK 3 A between atoms: O1_6 and C1_12

REMARK 4 A between atoms: N1_10 and C4_15

REMARK 5 A between atoms: N1_10 and C6_17



Nous avons retrouvé sept torsions actives, dont quatre torsions proposent un site de liaison active possible entre RA et le Bicalutamide.



Conclusion :

Ces résultats sont le premier pas vers une restriction moléculaire de la tête de série des anti-androgènes car ils permettront de proposer des structures dérivées capables d'offrir un meilleur blocage androgénique ou peut-être dans certains cas offrir moins de fixation (blocage androgénique partiel).

References

Bibliographiques :
[1] vierhapper. H., Nowonty. P., waldhausl. w.(2000) Production rates of testosterone in patients with cushing's syndrome. metabolism, 49, 229-231.