

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Amar Telidji LAGHOUAT

Faculté des Sciences

Département de Biologie



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Filière : Biologie

Option : Biochimie appliquée

Thème :

Sélection des inhibiteurs alcaloïdiques potentiels de la méthionine aminopeptidase humaine (type II) pour le traitement du cancer : dépistage virtuel basé sur la structure, ADMET et études de prédiction par amarrage moléculaire

Présenté par : ABDELAZIZI Sara Hadil

Membre du jury :

Présidente :	BOUSSOUSSA Hadjer	MCA
Examinatrice :	NIA Samira	MCB
Promotrice :	BENAROUS Khedidja	Pr
Co-Promotrice :	BOU-SALAH Leila	Dr

Soutenu publiquement Juillet 2021

Dédicaces

A l'aide de dieu tout puissant, J'ai pu réaliser ce travail que je dédie

***A mon cher père Miloud dit Noureddine** qui m'a appris le sens de la persévérance tout au long de mes Études, pour son sacrifice ses conseils et ses encouragements, puisse Dieu, Le Tout Puissant, te préserve et t'accorde santé, longue vie et bonheur*

***A ma très chère mère Naima** tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études, puisse Dieu, Le Tout Puissant, te préserve et t'accorde santé, longue vie et bonheur*

A ma très chère grand-mère maternelle Ben Sidi Zahra, mon très cher grand-père maternel Ben Sidi Mohamed

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières. Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

A toutes mes tantes : Sabah, Farida, Hanane

A toutes mes sœurs : Hind, Hana, Hadjer

A toute ma famille ABDELAZIZI et Ben Sidi.

Ma très chère amie KHEMILI Aicha

En témoignage de l'amitié qui nous unie et des souvenirs que nous avons passés ensemble, je te souhaite une vie pleine de santé et de bonheur je te remercie pour ton amour et ton soutien moral et d'avoir m'accompagné tout au long de ma carrière universitaire dans cette université

À mes collègues de la promotion de biochimie 2021

À tous les gens que j'aime sans exception.

Hadil

Remerciement

Avant tout, nous remercions Dieu Tout Puissant de m'avoir donné force, courage et persistance et m'avoir permis d'exploiter les moyens disponibles afin d'accomplir ce modeste travail. Merci de m'avoir éclairé le chemin de la réussite

*Je voudrais exprimer mes profonds remerciements à ma chère promotrice **Pr. Khedidja BENAROUS** pour tous les efforts fournis afin de mener à terme mon mémoire. En souvenir d'une agréable collaboration, veuillez recevoir l'expression de ma profonde gratitude et mes sincères remerciements.*

*À ma Co-promotrice **Dr. Leila BOU-SALAH**, je vous remercie vivement de l'aide précieuse que m'avez apportée pour la conception de ce travail*

*À Monsieur **Dr. Abderrahmane LINANI**, je vous remercie de m'avoir aidé à comprendre comment faire ce travail " Le docking moléculaire"*

À tous les professeurs qui m'ont appris, enseignés et par leurs compétences et leurs efforts, m'ont soutenu dans la poursuite de mes études. J'adresse également, mes plus sincères remerciements à tous mes proches et amis, qui m'ont toujours encouragé et supporté. Et à tous ceux qui ont coopéré, d'une façon ou d'une autre à l'élaboration de ce modeste travail.

Un grand merci à toutes et à tous.

Résumé

La méthionine aminopeptidase type 2 (MetAP2) est une métalloenzyme et une cible importante dans la maladie du cancer, car elle clive la méthionine du N-terminale des protéines nouvellement synthétisées, faisant de ces dernières, des protéines non fonctionnelles. Le but principal de cette étude est d'inhiber l'activité enzymatique de la MetAP 2 par des alcaloïdes. Aussi de mieux comprendre ce mécanisme, de connaître la nature et les types d'interactions établies entre inhibiteur-enzyme en utilisant l'amarrage moléculaire avec le programme *Autodock Vina*, également pour comprendre leurs paramètres pharmacocinétiques en utilisant le serveur Pré-ADMET. Les résultats obtenus montrent que le Celosianin II de la plante *Atriplex hortensis*) a un pouvoir inhibiteur sur la MetAP2 et l'éphédrine de la plante *ephedra alata*) a de meilleurs valeurs pharmacocinétiques. Nous confirmons que ces molécules peuvent être employées dans le traitement du cancer après des études *in vitro* et *in vivo*.

Mots clés : méthionine aminopeptidase type 2, alcaloïdes, cancer, amarrage moléculaire, ADMET

Liste d'abréviation

2D : Deux Dimension

3D : Tridimensionnelle

ADMET : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion, Toxicité

ADT: Autodock Tools

AM: Amarrage Moléculaire

CID: Compound Identification Number

GB: Grid Box

HERG: Human Ether Related Gene Channel

MetAP2: methionine aminopeptidase humaine type 2

AIH : Absorption Intestinale Humaine

OMS : Organisation Mondiale de la Sante

PDB : Protein Data Bank

SAR : Relation Structure Activité

TR : Taux de Répétition

Liste des figures

Figure 1: Représentation schématique des six mécanismes fondamentaux qui permettent à la cellule de devenir cancéreuse	3
Figure 2: Exemple des types de cancer selon l'organe touché	3
Figure 3: Les étapes de la physiopathologie.....	5
Figure 4: Les différents types de chirurgie mis à profit au cours de l'évolution de la maladie	6
Figure 5: Sites d'actions cellulaires de chimiothérapie.....	7
Figure 6: Général d' <i>Ephedra alata</i> (A), rameau fleuri (B) et fleur en épanouissement (C) (Daoudi & Guerine, 2020).....	10
Figure 7: La feuille <i>Atriplex hortensis</i> L	12
Figure 8: La plante <i>Atriplex hortensis</i> L	12
Figure 9: Structure 3D de la MetAP2 (code pdb : 5d6e) avec le spiroepoxytriazole (-31b (ligand)) ..	15
Figure 10: La meilleure pose de Docking pour l'inhibiteur Celosianin II dans la MetAP2. Les acides aminés de site catalytique sont représentés en vert	26
Figure 11: La meilleure pose de Docking pour l'inhibiteur Betanin dans la MetAP2. Les acides aminés de site catalytique sont représentés en vert.....	27
Figure 12: La meilleure pose de Docking pour l'inhibiteur Amaranthin dans la MetAP2. Les acides aminés de site catalytique sont représentés en vert	29
Figure 13: La meilleure pose de Docking pour l'inhibiteur Ephédrine dans la MetAP2. Les acides aminés de site catalytique sont représentés en vert.....	30
Figure 14: La meilleure pose de Docking pour l'inhibiteur Pseudoéphédrine dans la MetAP2. Les acides aminés de site catalytique sont représentés en vert	31
Figure 15: La meilleure pose de Docking pour l'inhibiteur Norpseudoéphédrine dans la MetAP2. Les acides aminés de site catalytique sont représentés en vert	32
Figure 16: La meilleure pose de Docking pour l'inhibiteur Noréphédrine dans la MetAP2. Les acides aminés de site catalytique sont représentés en vert	33

Liste des tableaux

Tableau 01	Les structures de 2D des inhibiteurs (ChemDraw).....	17
Tableau 02	Les résultats de l'amarrage moléculaire	25
Tableau 03	Les résultats d'ADMET.....	26

Tableaux de matière

Dédicaces	I
Remerciements	II
Résumé	III
Liste d'abréviation	IV
Liste des figures	V
Liste des tableaux	VI
Tableaux de matière	VII
Introduction générale.....	1
RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE	
1. Le cancer	2
1.1 Caractéristiques d'une cellule cancéreuse	2
1.2 Les types de cancer	3
1.3 Les facteurs influant sur le cancer	4
1.4 Physiopathologie du cancer.....	4
1.5 Diagnostic du cancer	5
1.6 Symptômes	5
2.Traitements du cancer	5
2.1 Traitements par des médicaments	5
2.1.1 la chirurgie	5
2.1.2 la radiothérapie.....	6
2.1.3 la chimiothérapie	6
2.1.4 l'hormonothérapie	7
2.1.5 l'immunothérapie.....	8
2.1.6 enzymothérapie	8
2.2 Traitement par plante phytothérapie.....	8
3 .Les plantes utilisées.....	9
3.1 . Ephédra	9
3.1.1. Généralité sur la plante.....	9
3.1.2. Position systématique	9
3.1.3. Description botanique	10
3.1.4. Répartition géographique	10
3.1.5. Utilisation de éphédra.....	11
3.2. Atriplex	11

3.2.1 Généralité sur la plante.....	11
3.2.2. Répartition géographique	11
3.2.3 Description	12
3.2.4. Position systématique	12
3.2.5. Principaux constituants	13
3.2.6. Utilisation.....	13

MATERIEL ET METHODES

1. Relation structure-activité (SAR)	15
2. Paramètre de l'amarrage moléculaire (Docking moléculaire).....	18
2.1. Préparation de protéine.....	18
2.2. Préparation des ligands.....	18
3. L'analyse d'Absorption, Distribution, Métabolisme, excrétion et toxicité (ADMET)	18

RESULTATS ET DISCUSSION

1. Relation structure-activité (SAR).....	22
2. Analyse d'Absorption , Distribution, Métabolisme, Excrétion, et Toxicité	24
Conclusion et perspectives	34
Références bibliographique.....	37

Introduction générale

Au **XVII^e siècle**, Gendron, médecin du frère de Louis XIV, conçoit le cancer comme une modification tissulaire localisée et qui s'étend par prolifération, curable si elle est extirpée dans sa totalité, il jette un pont de deux siècles et demi entre lui et nous (**Hoadley et al, 2014**).

Depuis l'éternité jusqu'au temps actuel, l'un des problèmes majeurs de santé publique est le cancer, les types de cancers sont généralement classés à l'aide de critères pathologiques qui reposent en grande partie sur le site tissulaire d'origine, tel que, le cancer des poumons, reins, sein, prostate et du cerveau, ...etc. Cette différence a pour chaque type, des symptômes spécifiques et un diagnostic spécial (**Hoadley et al, 2014**).

En général, le traitement du cancer est basé sur un seul principe : destruction des cellules cancéreuses, pour cela il sont traité le cancer par des ciblés tel que l'inhibition des enzymes telle que la Méthionine aminopeptidase humain type 2 qu'il empêche le clivage de Méthionine des protéines nouvellement synthétisées, donc, nous avons trouvé que la concentration de la MetAP2 est plus élevée dans les tumeurs. (**Shusterma et al,2005**)

L'intérêt pour la médecine traditionnelle ne cesse de s'accroître. En Afrique, elle occupe une place particulière dans les médications des populations du fait de l'augmentation des coûts de soin de santé moderne (**Gueham et al, 2017**).

La chimiothérapie est un élément essentiel de la thérapie contre le cancer, cependant, son efficacité est limitée et des effets secondaires graves lui sont également associés, dont certains sont même menaçant pour la vie. La préoccupation de sécurité pour la chimiothérapie du cancer encourage les chercheurs biomédicaux et les chimistes à enquêter sur les agents chimio thérapeutiques naturels à base de plantes. Bien que certains médicaments à base d'herbes possèdent un potentiel thérapeutique prometteur, beaucoup d'entre eux restent non testés et leur innocuité et efficacité n'ont pas été évaluées scientifiquement (**Gueham et al, 2017**).

En l'Algérie en 2019, 50 000 nouveaux cas de cancer et 20 000 décès ont été enregistrés, ces chiffres sont annoncés par le Pr. Kamel BOUZID du service d'oncologie à l'hôpital Mustapha Pacha (**Youmbai et Chems, 2019**).

L'objectif principal de notre étude est de tester le pouvoir d'inhiber la méthionine aminopeptidase type 2 par quelques alcaloïdes afin de chercher et de trouver un traitement efficace contre le cancer.

Nous avons étudié l'inhibition de cette enzyme (MetAP2) *in silico* en utilisant le docking moléculaire (avec le logiciel *Autodock Vina*) et l'étude des propriétés pharmacocinétique des

inhibiteurs par le serveur Pré-ADMET.

Le manuscrit est constitué de trois parties qui sont : rappels bibliographiques, matériels et méthodes, résultats et discussions et il se termine par une conclusion et perspectives.

Rappel bibliographique

1. Le cancer

Le cancer est l'une des maladies multifactorielles les plus complexes et les plus difficiles qu'a connue de l'humanité, elle caractérise par la perte de contrôle physiologique et la transformation maligne de cellules qui acquièrent des anomalies fonctionnelles et génétiques, conduisant au développement des tumeurs (**Gueham et al., 2017**).

Selon l'organisation mondiale de la santé l'OMS : « le cancer est un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme ». Dans certains cas, les cellules cancéreuses ont la capacité d'envahir d'autres tissus formant ce que l'on appelle des métastases. L'indicateur clinique le plus important du cancer et 90% des décès associés au cancer sont directement attribuables aux métastases (**Mazué, 2011**).

En Algérie, en 2018, le cancer est considéré comme la seconde cause de mortalité après les maladies cardiovasculaires et perçu désormais comme un problème majeur de santé publique (**Boudina et Chouya, 2019**).

Dans le monde, la cause majeure des décès est le cancer (**Shang et al., 2018**), une augmentation de 19,3 millions de nouveaux cas par an prévu pour 2025. Plus de la moitié des cas de cancer et de mortalités se produisent dans les pays à revenu faible et intermédiaire et ces proportions devraient augmenter en 2025 (**Block et Lowe, 2016**).

Chez les hommes, le cancer le plus fréquents est, le cancer des poumons, de la prostate et colorectal, par contre chez les femmes et celui du sein, colorectal et du col de l'utérus

1.1 Caractéristiques d'une cellule cancéreuse

Depuis les années 2000 les principales caractéristiques d'une cellule cancéreuse ont été énumérées par **Weinberg et Hanahan (figure 1)**

- Autosuffisance en facteurs de croissance
- Perte de contrôle du cycle cellulaire
- Echappement à l'apoptose
- Acquisition du caractère immortel
- Angiogenèse
- Capacité d'invasion et de métastases

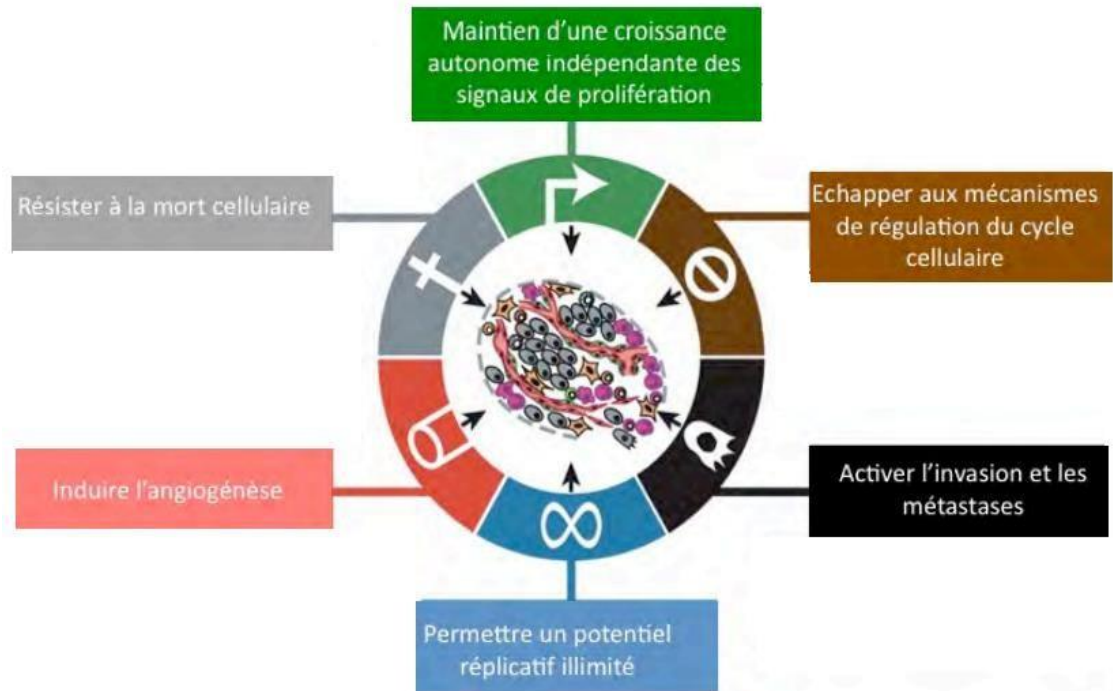


Figure 1: Représentation schématique des six mécanismes fondamentaux qui permettent à la cellule de devenir cancéreuse.

1.2 Les types de cancer

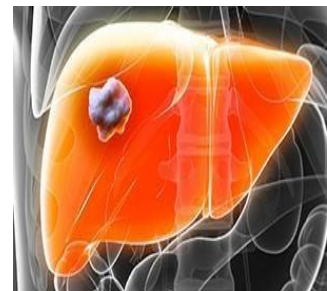
Il existe un grand nombre de cancers très différents (Chemsa, 2020), selon l'organe touché (figure 2)



Cancer de poumon



Cancer de l'estomac



Cancer de foie

Figure 2: Exemple des types de cancer selon l'organe touché

Soit par type de cancer solide ou cancer liquide (Hontaas, 2014)

Cancer solide : Se développe dans n'importe quel organe

1. Carcinomes : issue des cellules épithéliales (peau, muqueuse ...). Exemple cancer du sein, cancer d'intestin
2. Sarcomes : issue des tissus connectifs exemple cancer d'os, du cartilage, etc.

Cancer liquide : on a deux types

1. Les leucémies : cancer du sang
2. Les lymphomes : cancer du système lymphatique

1.3 Les facteurs influant sur le cancer

Plusieurs facteurs internes et externes sont responsables de cette maladie mortelle, les facteurs externes incluent les organismes infectieux, la mauvaise alimentation, les pesticides, les toxines environnementales et le tabac, tandis que les facteurs internes incluent les mutations génétiques héréditaires, les conditions immunitaires et les hormones. Ces facteurs peuvent agir ensemble ou en série pour développer le cancer (**Mazué, 2011**).

1.4 Physiopathologie du cancer

Elle regroupe l'ensemble des mécanismes qui mènent à la transformation d'une cellule saine en une cellule cancéreuse (**Hontaas, 2014**), met habituellement plusieurs années à se former (souvent 20 ans ou plus), On distingue 3 étapes (**figure 3**) :

La première étape d'initiation : des mutations sur l'ADN cellulaire provoquées par un agent carcinogène, seule sa capacité à proliférer sous l'effet d'un signal de prolifération est perdue dans cette étape. (**Hontaas, 2014 ; Connolly et al, 2000**).

La deuxième étape de prolifération ou promotion : les cellules prolifèrent pour donner de nouvelles cellules filles identiques et la formation d'une cellule précancéreuse (**Bruggeman et al, 2006**).

La troisième étape de progression : l'apparition de tumeur, L'accumulation des anomalies génétiques confère aux cellules des propriétés d'agressivité ce qui leur permet de continuer à proliférer, et d'envahir les tissus environnants (**Hontaas, 2014**).

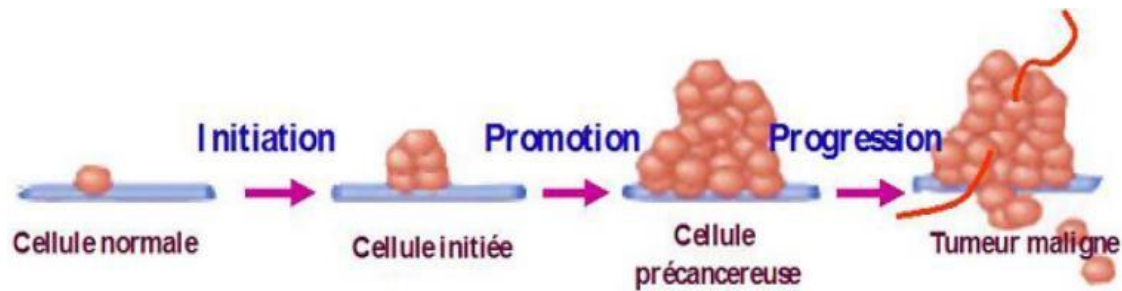


Figure 3 : les étapes de la physiopathologie (Hontaas, 2014)

1.5 Diagnostic du cancer

Avec les progrès des technologies qui permettent de mieux comprendre les cancers, on assiste à une augmentation du nombre d'outils de diagnostic qui peuvent aider à détecter les cancers, Il existe plusieurs méthodes de diagnostic, les plus courantes : test sanguin, test d'imagerie, test cytologique, analyse d'urine, autocontrôle, biopsie, mammographie (**Barlesi et al, 2014 ; Lawson et al, 2010 ; Bacqué, 2011**).

1.6 Symptômes

Le cancer est connu sous différents types, chaque type à des symptômes différents mais la plupart des patients atteints de cancer souffrent largement par des symptômes communs tel que la douleur, la dépression, la fatigue, prise de poids, et perte de l'appétit. (**Carr et al., 2002 ; Yalçin, 2005**)

2. Traitements du cancer

2.1 Traitements par des médicaments

Plusieurs procédures thérapeutiques sont disponibles pour le traitement du cancer, (**Gueham et al., 2017**). Les traitements actuels pour les cancers comprennent ; la chirurgie qui est le premier traitement pour le cancer, la radiothérapie et la chimiothérapie, l'hormonothérapie et l'immunothérapie, l'enzymothérapie.

2.1.1 La chirurgie

C'est la première technique utilisée, elle peut servir soit à poser un diagnostic soit à enlever les cellules cancéreuses présentes dans l'organe, il s'agit donc de retirer localement la tumeur. Cette technique concerne toutes les tumeurs au stade local (**Gueham et al., 2017 ; Youmbai et Chems, 2019**). Plusieurs types de chirurgie se distinguent en cancérologie et chacune peut intervenir à un moment donné au cours de l'évolution de la maladie (figure 4) (**Hontaas, 2014**)

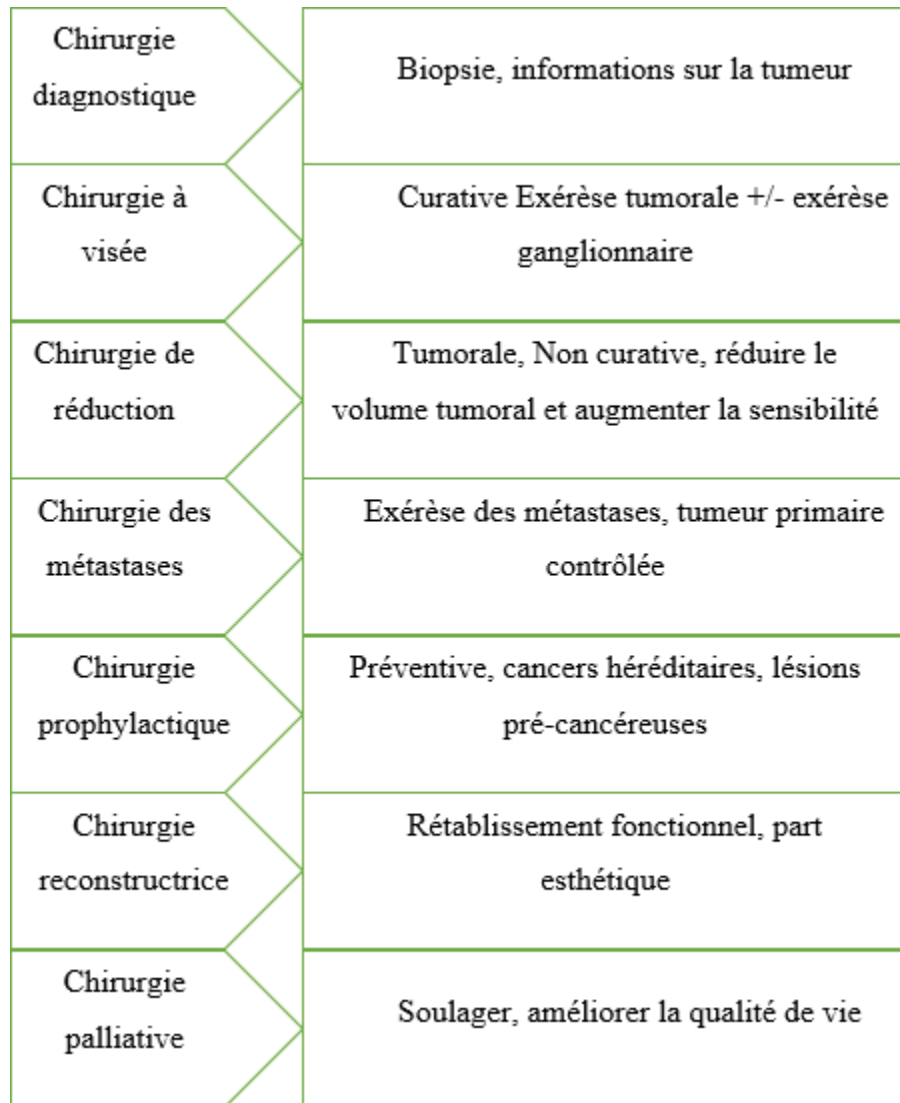


Figure 4. Les différents types de chirurgie mis à profit au cours de l'évolution de la maladie (Hontaas, 2014)

2.1.2 La radiothérapie

La radiothérapie se fonde sur l'utilisation de rayons ionisants dont la forte énergie permet de détruire les cellules cancéreuses (**Boudina et Chouya, 2019**).

2.1.3 La chimiothérapie

La chimiothérapie, dite aussi chimio, est un traitement anti-cancer médicamenteux systémique qui consiste à administrer des médicaments tel qu'anthracycline et doxorubicine, l'imatinib...etc pour éliminer les cellules cancéreuses, diminuer la taille de la cellule cancéreuse, limité les phénomènes de résistances qu'elles peuvent développer.

On distingue deux types de chimiothérapie néo-adjuvante et chimiothérapie adjuvante, la première s'administre avant une chirurgie ou une radiothérapie pour diminuer la taille de la tumeur, la deuxième s'administre après une chirurgie ou une radiothérapie pour éliminer les éventuelles cellules cancéreuses résiduelles (figure 5) (Boudina & Chouya, 2019 ; Dounia, 2016).

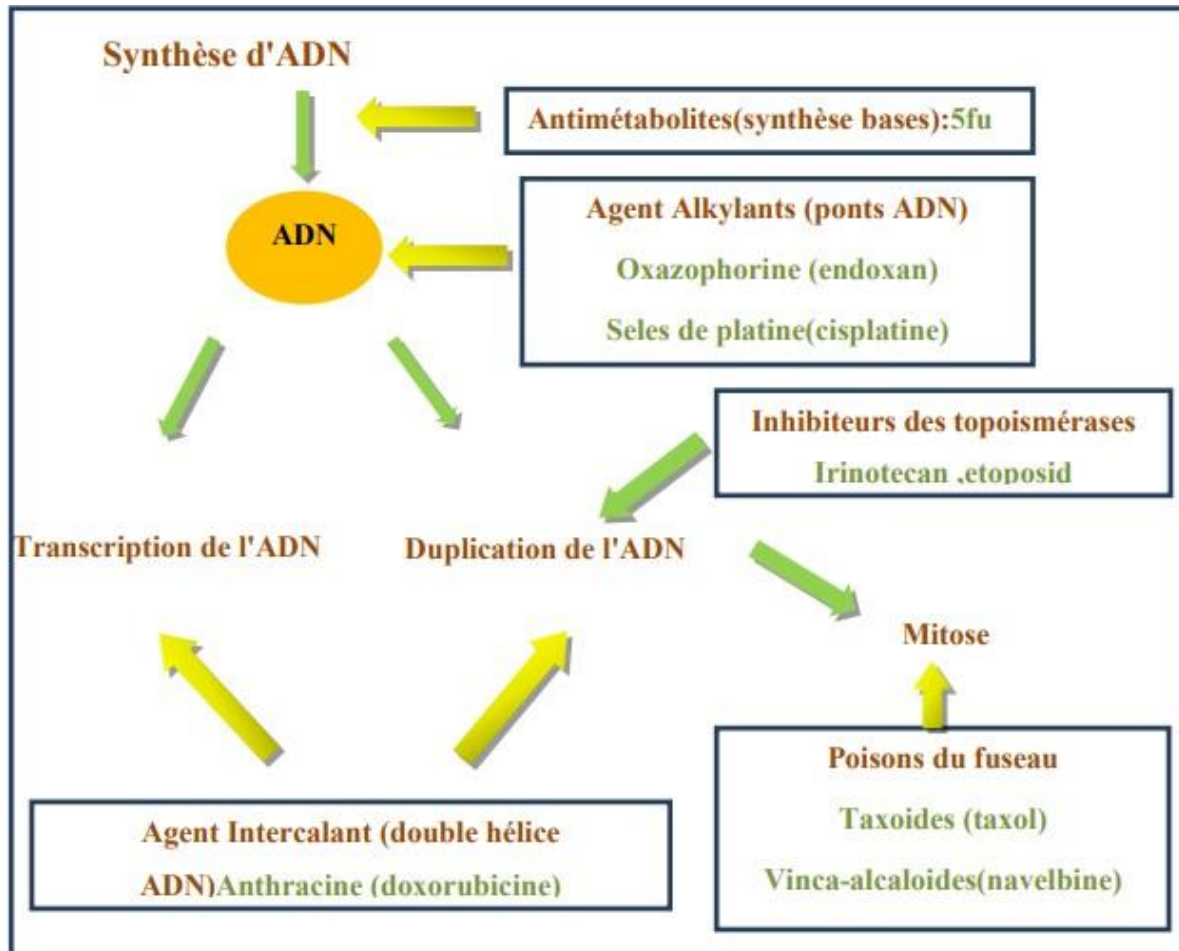


Figure 5. Sites d’actions cellulaires de chimiothérapie (Boudina & Chouya, 2019 ; Dounia, 2016).

2.1.4 L’hormonothérapie

Certaines tumeurs présentent des récepteurs hormonaux, cette méthode de traitement s’intéresse aux cancers liés au fonctionnement hormonal normal du corps humain dont les cancers du sein et de la prostate qui sont de bons candidats pour de tels traitements, l’œstradiol et la progestérone sont les hormones féminines, tandis que la testostérone est masculine (Boudina et Chouya, 2019 ; Youmbai et Chemsas, 2019).

2.1.5 L'immunothérapie

Tout le monde produit des cellules cancéreuses mais celles-ci sont naturellement éliminées par notre système immunitaire. L'immunothérapie repose sur l'utilisation du système immunitaire afin d'éliminer les cellules cancéreuses de l'organisme, Cette thérapie apprend au système immunitaire à reconnaître et détruire les cellules tumorales (**Deslandes, 2010**).

2.1.6 Enzymothérapies

Certaines thérapies ciblées vont inhiber spécifiquement des enzymes qui stimulent la prolifération des cellules cancéreuses. Ces inhibiteurs enzymatiques freinent ainsi la progression et la dissémination du cancer (**Boudina & Chouya, 2019**).

2.2 Traitement par les plantes (phytothérapie)

Les plantes médicinales traditionnelles constituent une source remarquable de développement de nouveaux médicaments. La phytothérapie correspond à l'utilisation des plantes dites « médicinales » pour traiter les pathologies bénignes (**Deslandes, 2010**).

Exemple des études des plantes utilisées pour le traitement du cancer :

huile essentielle de ces deux plantes *Nigella sativa* et *Annona Muricata* utilisée pour traité le cancer de foie , colon, sein, prostate, rein, poumon, système sanguin (leucémie), et cancer de la peau. (**Ansary et al, 2021 ; Khan et al, 2011; Syed Najmuddin et al, 2016 ; Pieme et al, 2014**)

Le Cancer du sein et le cancer colorectal et le cancer de foie ces types ils ont traité par les métabolismes secondaires « Composés phénoliques, flavonoïdes, alcaloïdes...etc. » de *Berberis Vulgaris* et *Thymus vulgaris*. (**Motaleb et al, 2008; Hoshyar et al, 2016 ; Abaza et al, 2015**)

D'après **Benarba et al (2012)** la leucémie de Burkitt ou le lymphome de Burkitt a été traitée par la plante *Aristolochia rotunda* (**Benarba et al, 2012**)

La plante *Solanum nigrum* utilisée pour le cancer de colon, cancer du foie, cancer de sein (**Huang et al, 2010 ; Shokrzadeh et al, 2010**)

Dans la médecine traditionnelle algérienne *Chicoree sauvage* cette plante traite le cancer du sein. (**Chabosseau, & Derbré, 2016**)

3. Les plantes utilisées

Les plantes médicinales sont généralement récoltées dans leur habitat naturel, on peut alors récolter les plantes entières ; les feuilles ; les fleurs et les rameaux fleuris ; les racines, les fruits, les graines et les écorces des arbres, La phytothérapie désigne la médecine basée sur les extraits de plantes et les principes actifs naturels. **(Boudina & Chouya, 2019).**

3.1. *Ephedra alata alenda*

3.1.1. Généralités sur la plante

Ephedra est un genre de la famille Ephedraceae qui représente environ 40 espèces dans le monde **(Dighech et khalafallah, 2018)**. Connus sous le nom « ma huang » ou « alenda ». **(Yahiaoui et al, 2017)**.

Les espèces de ce genre peuvent pousser dans des conditions semi-arides et désertique, ce qui rendre les six continents appropriés pour la croissance de ce genre. Ce dernier se développe habituellement dans des sols sableux, des pentes sèches et des cotés secs de montagnes **(Youbai et Chems, 2019)**.

3.1.2. Position systématique

La position systématique d'*Ephedra alata alenda* selon **(Ozenda, 1991)**.

Règne : plante

Embranchement : Spermaphytes

Classe : Gnetopsida

Ordre : Ephedrales

Famille : Ephedraceae

Genre : Ephedra

Espèce : *Ephedra alata*

Sous espèce : *Ephedra alata alenda*

3.1.3. Description botanique

Cette espèce, qui est réputée pour sa tolérance élevée à la carence en eau dans les régions sahariennes, est un arbuste de 1 à 3 mètres de haut, à rameaux articulés et très ramifiés d'une couleur vert-jaunâtre, portant au niveau des nœuds de petites feuilles opposées alternant d'un nœud à l'autre. Les fleurs sont des petits cônes dioïques blanchâtres (fleurs mâles, et femelle sur différents pied) et les fruits entourés de bractées largement membraneuses. Elle présente un système racinaire latérale puissant (**Ozenda, 1991 ; Daoudi et Guerine, 2020**) (figure 6).



Figure 6. Photos représentent la plante *Ephedra alata-alenda* (A), rameau fleurit (B) et fleur en épanouissement (C) (**Daoudi & Guerine, 2020**).

3.1.4. Répartition géographique

L'espèce *E. alata* est une plante médicinale appartenant au genre *Ephedra* originaire de l'Afrique : Algérie, Egypte, Libye, Maroc, Tunisie, Mauritanie, Tchad, Mali.

L'Asie : Arabie Saoudite, Irak, Palestine, Liban, Jordanie, Syrie et pousse surtout dans le nord et l'ouest de la Chine, le nord de l'Inde et on Amérique a États-Unis (**Dighech et Khalafallah, 2018**). L'éphédra pousse au long des montagnes Rocheuses (**Youmbai et Chemsas, 2019**).

En Algérie, *E. atala* a été trouvée dans le nord et à l'ouest du Sahara, au niveau des terrains sableux, des regs et des lits sablonneux et des oueds (**Yahiaoui et al, 2017**) genre Ephedra est parmi les plus anciennes herbes médicinales connues de l'humanité (**Dighech et Khalafallah, 2018**).

3.1.5. Utilisation d'*Ephedra atala*

Les espèces du genre Ephedra utilisée pour traiter plusieurs types des maladies telle que, diabète, allergie, grippe, asthme, rhume...etc.) dans des pays différant dans le monde par les tiges vertes séchées se forme tisane comme un thé chaud (**Yahiaoui et al,2017**) ou par des feuilles et les rameaux car ils sont riche en alcaloïdes éphédrine pseudoéphédrine, Noréphédrine, et norpseudoéphédrine (**Youmbai et Chemsas, 2019**).

Dans cette étude nous avons étudié l'effet anti-cancéreux de ses molécules.

3.2. *Atriplex hortensis L*

3.2.1 Généralité sur la plante

Les atriplex sont des plantes halophytes dotées d'une série de caractère écologique et physiologique permettant la croissance et la reproduction dans un environnement salin, qui poussant sur des terrains riches en chlorure et nitrite. (**Bouabdallah, 2019**).

3.2.2. Répartition géographique

Les plantes du genre Atriplex sont des arbustes vivaces présentes dans la plupart des régions du monde (Etats-Unis, Australie, Afrique du nord et du sud, Europe, bassin méditerranées).

En Algérie, l'Atriplex est spontané dans les étages bioclimatiques semi-arides et arides. Il se trouve dans des zones dites septiques : Batna, Biskra, Boussaâda, Djelfa, M'sila, Saida, Tébessa, Tiaret et le Sahara (**Gueddoud et al, 2019**).

3.2.3 Description

L'espèce *Atriplex hortensis* L. Plante annuelle herbacée d'1m50 à racine principale, tige dressé, anguleuse, rameuse. Deux feuilles alternes un peu glauques ou parfois rougeâtres et inférieures la figure 7 et 8 représentent la tige et la feuille et la plante. Sa Floraison est entre Juillet-Septembre (Gérard, 2011).



Figure 7. Photos représentent la feuille de la plante (à gauche) et la plante *Atriplex hortensis* L (à droite)

3.2.4. Position systématique

A partir de la flore électronique de Tela Botanica (consulté le 23/06/2021)

Règne :	Plante
Embranchement :	Spermaphytes
Classe :	Dicotylédones
Ordre :	Centrospermales
Famille :	Chénopodiacées ou Amaranthacées
Gener :	<i>Atriplex</i>

3.2.5. Principaux constituants

Alcaloïdes : bétanine, amaranthin, celtomanie II , saponine, vitamine A (**Abdelkader ,2001**).

3.2.6. Utilisation

L'Atriplex hortensis L est utilisé en médecine traditionnelle pour traiter des maladies comme l'hyperglycémie (**Bouabdallah, 2019**). Dans cette étude nous avons étudié l'effet anti-cancéreux des alcaloïdes de cette espèce.

Matériel et méthodes

1. Relation structure-activité (SAR)

Pour comprendre en premier temps la fonction principale de la méthionine aminopeptidase type 2 (MetAP2) par rapport à son substrat spiroepoxytriazolol (-) -31b et à ses potentiels inhibiteurs : Amaranthin, Betanin, Celosianin II, éphédrine, Noréphédrine, pseudoéphédrine, norpseudoéphédrine (**Tableau 01**). Et afin d'identifier le mécanisme d'inhibition et les interactions impliquées tel qu'Hydrogène, Hydrophobe, électrostatique. Nous avons utilisé l'amarrage moléculaire en utilisant le logiciel *Autodock Vina*, qui est un programme open source (**Trott et al., 2010**).

Premièrement, la structure cristalline de la méthionine aminopeptidase type 2 a été obtenue à partir de la « Protein Data Bank » (PDB) (**Węglarz et al, 2018**). C'est un répertoire mondial de dépôt d'information sur la structure 3D des protéines et qui est accessible gratuitement sur internet (**Bouzerar ,2017**).

Nous avons travaillé avec la structure cristalline de la méthionine aminopeptidase type 2 (MetAP2) de code PDB : 5D6E (**figure 9**).

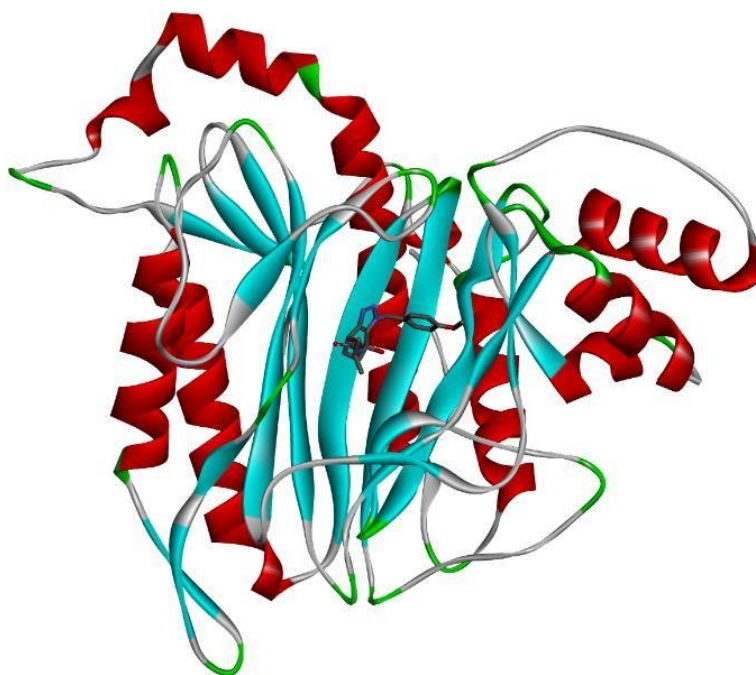


Figure 9 : Structure 3D de la MetAP2 (code pdb : 5d6e) avec le spiroepoxytriazole (-) -31b (ligand)

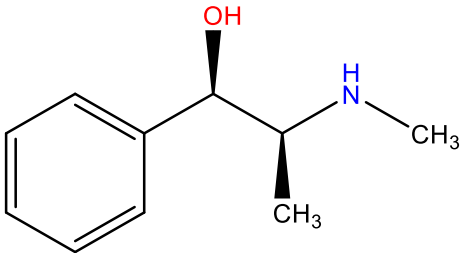
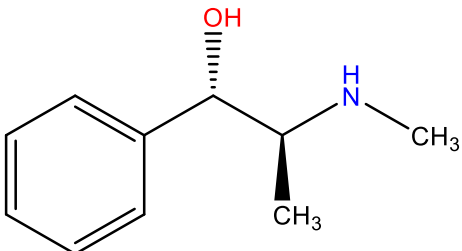
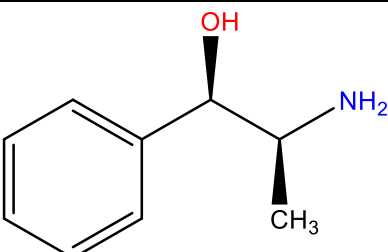
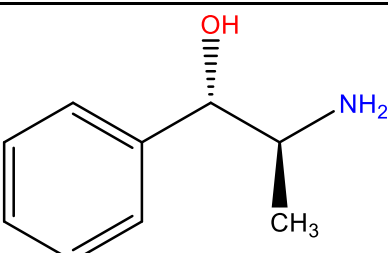
Initialement, la structure est composée de 371 acides aminés avec une seule chaîne A, liée à un ligand nommé le spiroepoxytriazole qui appartient à la famille des méthallopeptidases codé par le gène METAP2 (**Berman et al,2000**). La MetAP2 est responsable de l'élimination

de la méthionine de l' amino-terminal des amino-terminal des protéines nouvellement synthétisées dans l'organisme est joué un rôle critique dans la croissance de différents types de tumeurs en favorisant l'angiogenèse (Selvakumar *et al*, 2009 ; Joharapurkar *et al*, 2014).

Al Bayati Safanah, (2019), Han *et al*, (2019) ,Wang *et al*, (2017), à partir d'une étude *in silico* et Węglarz *et al*, (2018), Çoruh *et al* (2018),et Hou, (2011) à partir d'une étude *in silico* et *in vitro* ont motionné que l'inhibition de la MetAP2 traite ces types des cancers : sein, prostate, cerveau, col de l'utérus, rein, foie, ovarien, poumon.

Deuxièmement, pour traiter les résultats de l'amarrage moléculaire, nous avons utilisé le logiciel Discovery Studio Visualiser v.21.1. Qui est un logiciel complet pour l'analyse et la modélisation des structures moléculaires, des séquences... etc.

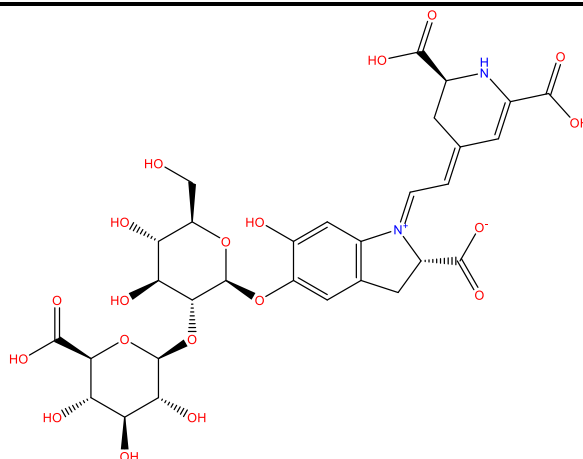
Tableau 01 : Les structures 2D des inhibiteurs (ChemDraw).

Inhibiteur	Structure chimique	Référence
<p>Éphédrine</p> <p>FB :</p> <p>$C_{10}H_{15}NO$</p>		NCI : 9294
<p>Pseudoéphédrine</p> <p>FB :</p> <p>$C_{10}H_{15}NO$</p>		NCI : 7028
<p>Noréphédrine</p> <p>FB :</p> <p>$C_9H_{13}NO$</p>		NCI : 10297
<p>Norpseudoéphédrine</p> <p>FB :</p> <p>$C_9H_{13}NO$</p>		NCI : 441457

Amaranthin

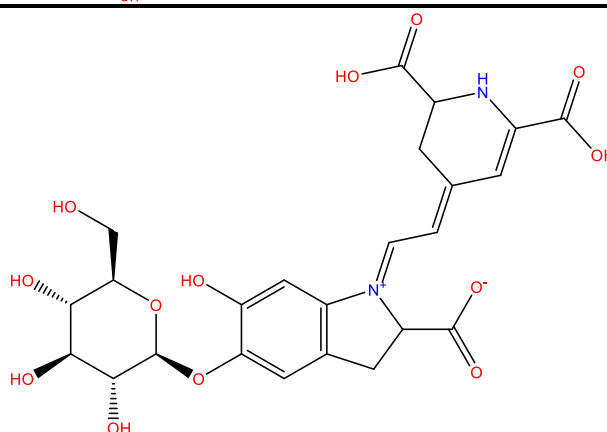
NCI : 6325284

FB :

 $C_{30}H_{34}N_2O_{19}$ **Bétanine**

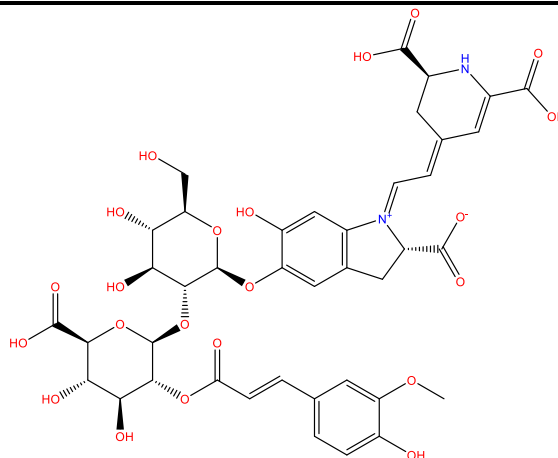
NCI : 12300103

FB :

 $C_{24}H_{26}N_2O_{13}$ **Celosianin II**

NCI : 11953905

FB :

 $C_{40}H_{42}N_2O_{22}$ 

NIC : Numéro d'identification du composé

FB : Formule Brut

2. Paramètres de l'amarrage moléculaire (Docking moléculaire)

2.1. Préparation de protéine

L'amarrage moléculaire (AM) s'effectue par le programme *Autodock Vina*, en utilisant une station puissante à huit CPU. La structure cristalline de la (MetAP2) (Code PDB : 5D6E) a été téléchargée de la Banque des données des protéines (PDB) (**Morgen et al, 2016**).

La préparation de la protéine pour l'AM se fait en trois étapes : la première étape consiste à éliminer tous les hétéroatomes, les molécules d'eau, les solvants co-cristallisés et le ligand. La deuxième étape se fait par l'Autodock Tools (ADT) (version 1.5.4) qui permet l'ajout des hydrogènes polaires et des charges partielles. La dernière étape consiste à déterminer le centre de la boîte de grille ou « Grid Box » (GB) $x = -26,28$, $y = 12,60$, $z = 58,96$ et la taille de la GB ($x = 52$, $y = 68$, $z = 68$) avec des points des grilles séparés de 1 Å positionnés au milieu de site actif. Les paramètres par défaut ont été utilisés et le nombre de conformations de sortie a été fixé à un. Le nombre des cycles fixé à 10 cycles, donc le nombre des solutions égales à 10 conformations.

Le choix de la meilleure pose est déterminé en fonction de l'énergie d'interaction la plus faible et du meilleur taux de répétition (TR), enfin tous les résultats de l'AM ont été traité par Discovery studio visualiser version 21.1.0.20298 (**Linani et al, 2020 ; Benarous et al, 2019**)

2.2. Préparation des ligands

- Toutes les structures tridimensionnelles des ligands ont été obtenus à partir de labase des données PubChem sous forme SDF (**Kim et al, 2016**).
- Les formats SDF ont été enregistrées en format *pdb* par le logiciel Discovery Studio Visualiser version 21.1.0.20298.
- A l'aide de l'Autodock Tools (version 1.5.6) on a préparé des fichier *pdbqt* pour lancer l'AM.

3. L'analyse d'Absorption, Distribution, Métabolisme, excrétion et toxicité (ADMET)

ADMET constitue le profil pharmacocinétique d'une molécule médicamenteuse, il est très important pour évaluer les activités pharmacodynamiques de cette dernière. Aujourd'hui, de

Nombreux outils en ligne et logiciels hors ligne sont disponibles pour nous aider à prédire le comportement d'un médicament candidat (Nisha *et al*, 2016). Dans cette étude, nous utilisons le serveur en ligne pré-ADMET v2.0 (Pré-ADMET, consulté le 08/06/2021), qui est un serveur puissant et très cité dans la littérature. Il fournit tous les essais cliniques (*in vitro et in vivo*) pour les petites molécules et les bio-essais, ainsi que l'enregistrement chimique et l'analyse comme HPLC, SM...etc.

Nous avons utilisé comme paramètres ;

- 1. L'absorption** : utilisée pour déterminer la pénétration d'une molécule au sein de l'organisme après l'administration.
 - ✓ **L'Absorption intestinale humaine (AIH %)** : utilisée pour déterminer l'absorption intestinale des médicaments pour suivre les cibles de transport des médicaments. Une valeur supérieure à >70% représente une bonne absorption (Lee *et al* .2003).
 - ✓ **La solubilité dans le tampon (mg/l)** : plus le chiffre est grand plus la solubilité est forte.
- 2. La distribution** : c'est la diffusion du médicament depuis la circulation sanguine vers les autres compartiments ou vers leur cible (Elbatoul *et al*, 2019):
 - ✓ **Pénétration de la barrière hémato-encéphalique (C.Cerveau/C.sang)** : La barrière hémato-encéphalique est formée par les cellules endothéliales et empêche la molécule non sélective de pénétrer dans le système nerveux central. Ce paramètre est représenté par le rapport de la concentration du médicament dans le cerveau sur la concentration du médicament dans le sang (Lefauconnier *et al*, 1984).
 - ✓ **Perméabilité pour la peau (logKp, cm/heure)** : utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour évaluer les produits chimiques de risque dans le cas où il y a un contact accidentel avec la peau (Teotia *et al*, 2018).
- 3. Métabolisme** : les composés résultant de sa dégradation ou de modifications enzymatiques ayant lieu au sein de l'organisme
 - ✓ **Inhibition / substrat du cytochrome P450 3A4** : les CYPs sont présents dans le foie, l'intestin, le rein et les poumons, et sont essentiels pour métaboliser 90 % des médicaments. Ils présentent alors un énorme intérêt en pharmacologie car ils sont les sites de plusieurs interactions médicamenteuses (Lynch Price, 2007).

4. Excrétion : Afin d'éviter l'accumulation du principe actif, il faut veiller à ce que les composés administrés, soient bien excrétés de l'organisme (**Elbatoul *et al*, 2019**) essentiellement par le biais des ;

✓ Urines

✓ Fèces

5. Toxicité : Dans le but de déterminer la toxicité d'un médicament, nous avons étudié les paramètres suivants ;

✓ **Inhibition de la HERG :** La (HERG) est une protéine jouant le rôle de canal ionique responsable de la modulation de la fonction cardiaque en réduisant le K^+ des cellules cardiaques (**Hedley *et al*, 2009**).

✓ **Test d'Ames :** Évalue le potentiel mutagène des médicaments (**Ames *et al*, 1973; Zeiger, 2019**).

RESULTATS ET DISCUSSION

1. Relation structure-activité (SAR)

Selon les valeurs d'énergie la plus faible et du pourcentage du taux de répétition (TR%), les résultats de l'amarrage moléculaire ont montré que le Celosianin II est le meilleur inhibiteur avec une valeur énergie de -8,7 Kcal/mol et un TR égale 70%, par rapport aux autres inhibiteurs testés. Le Noréphédrine quant a lui a été classé comme étant le dernier inhibiteur pour la MetAP2 avec une valeur d'énergie égale -5,9 Kcal/mol, avec un TR égale 100%, les résultats sont résumés dans le **tableau 02**.

Tableau 02 : les résultats de l'amarrage moléculaire

ID	Inhibiteurs	Energie (Kcal/mol)	TR (%)	Résidus Nucléophiles	Type D'interactions	Distance (Å)	Numéro	
1	Celosianin II	-8,7	70	His339	Liaison hydrogène	2,29	04	
				His231		2,48		
				Glu364		2,94		
				Asn329		2,63		
				Asp442		L. hydrogène-carbone		01
				Asp262		L. hydrogène		01
Tyr444	π -Donor	01						
					π - π empilés	>3,07	01	
					π - π forme T			
2	Betanin	-8,4	90	Glu364	L. Hydrogène	1,97	04	
				His331	π - π empilés	3,00		
				Asp262	Charge Attractive	2,96		
				Asp376	L. hydrogène-carbone	2,67		
				His231		>3,58		
3	Amaranthin	-6,5	100	His231	L. Hydrogène	2,37	04	
				Asn329	Pont salé, Charge	2,78		
				Asn327	Attractive	2,63		
				Glu364	L. hydrogène-carbone	3,02		
						>1,77	02	
4	Pseudoéphédrine	-6,0	100	His231	L. Hydrogène	2,63	02	
				His331		2,77		
				Glu364	π -Anion	>3,75		
					π - π empilés		01	
5	Éphédrine	-6,0	90	His231	L. Hydrogène	2,14	02	
				His331	π -Anion	2,66		
				Glu364	π - π empilés	>3,75		
6	Norpseudoéphédrine	-5,9	100	Ile338	L. Hydrogène		01	
				Tyr444	π -Sigma	2,46	01	
				Phe 219	π - π forme T		01	
				His231	π -Alkyle	>3,46	02	
				His382	L. hydrogène-carbone		02	
7	Noréphédrine	-5,9	100	Ile338	L. Hydrogène		00	
				Tyr444	L. hydrogène π -Donneur	0	01	
				Phe 219	π -Sigma		01	
				His231	π - π forme T	>2,57	01	
				Met384	Alkyle		02	
				Ala414	π -Alkyle		02	

L. Hydrogène : liaison hydrogène

2. Analyse d'Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion, et Toxicité

Les paramètres ADMET ont été déterminés et vérifiés pour la qualification avec leurs plages standards (**Tableau 03**)

Tableau 03 : Les résultats d'ADMET

Pharmacocinétique	Ephédrine	Pseudoephedrine	Noréphédrine	Norpseudoéphédrine	Amaranthin	Bétanine	Celosianin II
Absorption							
Absorption intestinale humaine (AIH %)	90,56	90,56	91,03	91,03	0,10	/	0,17
Solubilité dans le tampon (mg/l)	13782,6	13782,6	8583,3	85,83	60995,2	/	2906,85
Distribution							
Pénétration de la barrière hémato-encéphalique (C.cerveau/C.sang)	1,53	1,53	0,51	0,51	2,10*	/	0,07
Perméabilité pour la peau (logKp, cm/heure)	-2,65	-2,65	-3,09	-3,09	-4,85	/	-3,22*
Métabolisme							
Inhibition du cytochrome P450 3A4	Non	Non	Non	Non	Inhibiteur	/	Inhibiteur
Substrat du cytochrome P450 3A4	Faible	Faible	Faible	Faible	Substrat	/	Faible
Toxicité							
Test d'Ames	Mutagène	Mutagène	Mutagène	Mutagène	Mutagène	/	Mutagène
Inhibition de la HERG	Risque moyen	Risque moyen	Risque moyen	Risque moyen	Ambigu	/	Ambigu

HERG : Human ether related gene Channel (protéine jouant le rôle de canal ionique)

Nous avons étudié le mécanisme d'action des alcaloïdes sur la Méthionine aminopeptidase type 2, notamment le type d'interactions et les acides aminés impliqués ; les résultats prédits montrent une inhibition significative, l'intérieur de la cavité du site actif de la MetAP2 montre une **polarité moyenne** et des interactions hydrogènes (hydrophile).

Celosianin II est un composé organique hétérocyclique de formule brute $C_{40}H_{42}N_2O_{22}$ (**tableau 01**), issu de l'espèce *Atriplex hortensis*, il est composé de trois groupes chimiques : indole glycosyl, pyridine, dihydroxycinamique. D'un point de vue structurale, le Celosianin II a été ancré partiellement à l'intérieur de la cavité de site actif sous forme hélicoïdal due à son poids moléculaire élevé 899 g/mol. Les résultats du docking confirment sa bonne stabilité avec une énergie d'interaction égale à -8,7Kcal/mol (tableau 2), le classant comme étant le meilleur inhibiteur. Cependant, son affinité à la MetAP2 est satisfaisante avec un TR de 70%. Afin de bien comprendre son mode d'action, nous avons localisé la fonction la plus réactive dans la structure de Celosianin II, le cycle indole, qui a été pointé vers le site catalytique qui forme des liaisons hydrogènes entre l'atome d'hydrogène de Asn329 et l'atome d'oxygène de groupement carboxyle de l'inhibiteur, et entre l'atome de l'azote de His339 et l'atome d'hydrogène de groupement hydroxyle de l'inhibiteur, dont les distances sont de 2,63Å° et 2,48Å°, respectivement, il y a aussi d'autres liaisons hydrogènes entre l'atome d'oxygène de Asp262 et l'atome d'hydrogène du groupement carboxyle du cycle pyridine de ligand, et entre l'atome d'oxygène de Asp442 et l'atome d'hydrogène du groupement hydroxyle de dihydroxycinamique du ligand, dont leurs distances sont 2,29Å° et 2,94Å°, respectivement. Nous observons également des interactions hydrophobes de type π - π stacked, π - π T-shaped avec le Tyr444, His231. Les deux fonctions indole et pyridine sont responsable de la meilleure orientation à l'intérieur du site actif, de sorte que le Celosianin II a été centralisé à côté des acides aminés hydrophiles en raison de sa polarité (**tableau 02**). De plus, nous avons obtenu des interactions de type carbone hydrogène et liaison hydrogène π -donor avec le Tyr44 et Glu364.

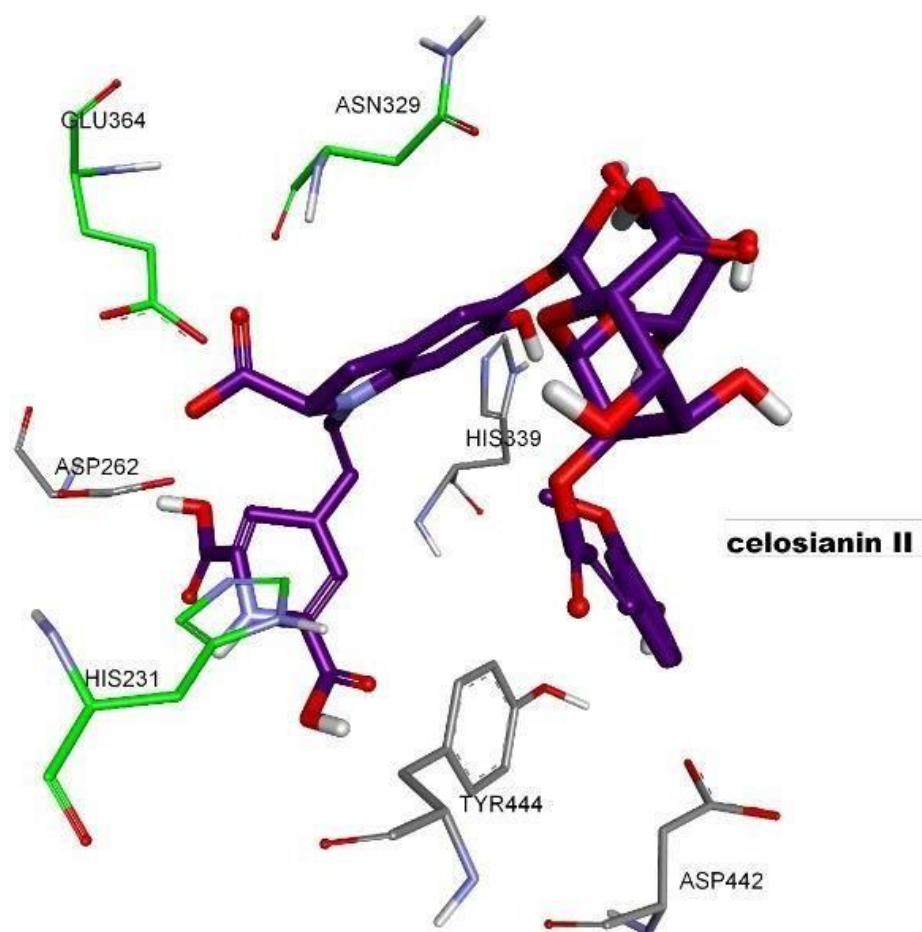


Figure 10 : La meilleure pose de Docking pour l'inhibiteur Celosianin II dans la MetAP2. Les acides aminés de site catalytique sont représentés en vert.

Selon les paramètres ADMET prédits pour le Celosianin II (**tableau 03**), sa pénétration dans la barrière hémato-encéphalique et son absorption intestinale sont non convenable (très faible), il montre une solubilité élevée dans le tampon. Cependant, il ne peut pas être un inhibiteur du Cytochrome P450 3A4, le profil de toxicité montre une mutagénicité aux tests d'Ames, avec risque pour l'inhibition des canaux ioniques. Dans ce cas, il peut être dangereux pour les patients atteints de maladies chroniques ;il doit être écarté.

La Bétanine est l'un des alcaloïdes de l'*Atriplex hortensis*. Composée hétérocyclique d'une formule brute $C_{24}H_{26}N_2O_{13}$ (**tableau 01**), constitue de cycle pyridine est un indole lié à un sucre (β -D-glucose) par une liaison osidique (indole glycosylé). D'un point de vue structurale, la bétanine a été amarré à l'intérieur de site active sous forme U. Les résultats du docking moléculaire montrent que cet inhibiteur

représente une très bonne stabilité et une affinité intéressante avec un score d'énergie égal à -8,4 Kcal/mol et un TR égal 90% (**tableau 02**).

Pour son mode d'action, nous avons enregistré quatre (04) liaisons hydrogènes : entre l'atome d'oxygène de Glu364 et l'atome d'hydrogène du groupement hydroxyle de l'indole, est entre l'atome de d'oxygène de l'Asp262 et deux atomes d'hydrogènes de deux groupes hydroxyles de sucre (deux liaisons hydrogènes), une autre liaison a été enregistré entre l'atome de l'hydrogène du groupement carboxyle du cycle pyridine et l'atome d'oxygène de Asp376, dont les distances 1,97Å°, 3,00Å°, 2,96Å°, 2,67Å°, respectivement. De plus, des interactions hydrophobes de type π - π stacked avec His231 ont été enregistrées. La bétanine est orientée vers l'intérieur du site actif, elle est entourée par des acides aminés hydrophiles (Asp262, A376, His231, His331, Glu364). De plus, il y a une interaction électrostatique avec l'Asp376 et carbone hydrogène avec His231. Le cycle indole et β -D- glucose qui permet à la bétanine une bonne orientation dans le site actif, ce dernier étaient essentiel dans le mécanisme d'inhibition et de stabilisation l'enzyme.

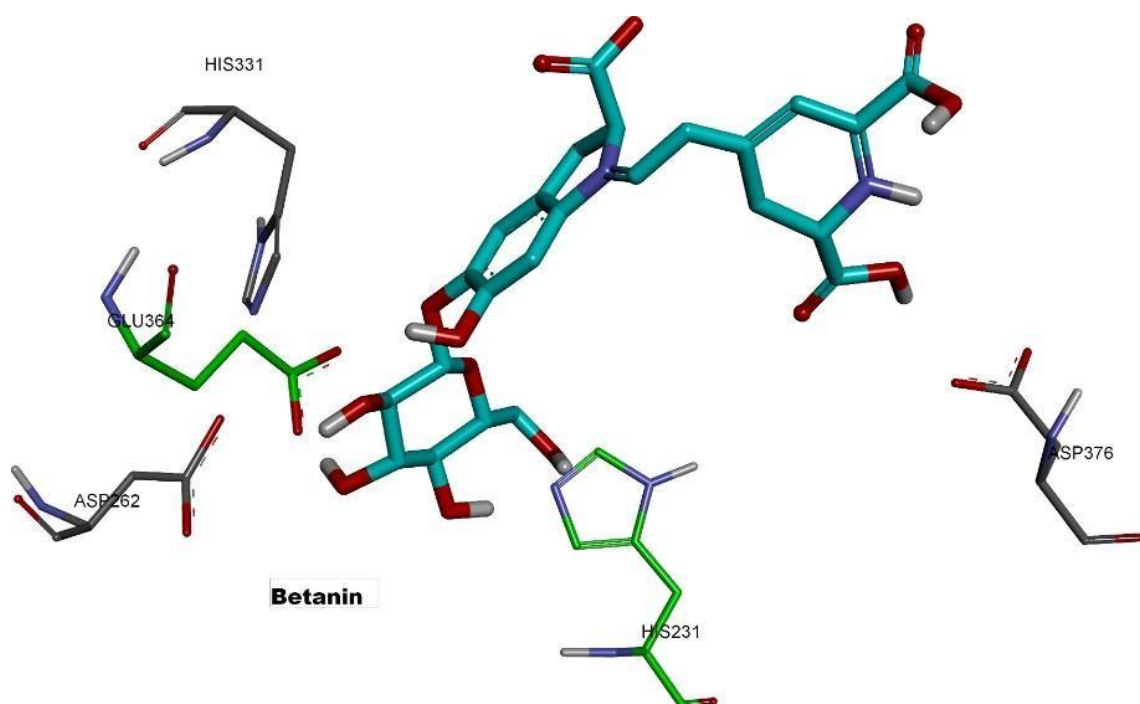


Figure 11 : La meilleure pose de Docking pour l'inhibiteur Betanine dans la MetAP2. Les acides aminés de site catalytique sont représentés en vert.

L'**Amaranthin**, est le troisième meilleur inhibiteur, c'est un composé majoritaire de la plante *Atriplex hortensis var. rubra*, de formule brute $C_{30}H_{34}N_2O_{19}$ (**tableau 01**). Sa structure est constituée d'indole glycosylé et d'acide glucopyranose liés entre eux par des liaisons osidiques et un noyau pyridine. Parmi les sept composés utilisés dans cette étude, l'Amaranthin est trouvé ancré à l'entrée du site actif formant le complexe protéine-ligand avec un TR optimale égale à 100% et une stabilité modérée avec une énergie d'interaction moyenne entre l'amaranthin et le site actif de la MetAP2 de l'ordre de -6,5 (Kcal/mol) (**tableau 02**).

Quatre (04) liaisons hydrogènes ont été observées entre l'atome d'azote de l'His231 et l'atome de hydrogène de groupement carboxyle de noyau pyridine avec une longueur de 2,63Å° entre l'atome d'oxygène de l'Asn329 et l'atome d'hydrogène du noyau pyridine, deux atomes d'hydrogènes de l'Asn327 ont établi également des liaisons, l'une avec l'atome d'oxygène de groupement hydroxyle de glucose est l'autre avec l'atome d'oxygène de groupement hydroxyle d'indole, d'une distance égale à 3,02Å° et 2,8Å°, respectivement. L'Amaranthin est ancré dans la cavité du site active en forme L en raison de la fonction principale qui est le noyau pyridine. Quant à la partie glycosylée, elle reste à la surface en vue de son poids moléculaire élevé 726g/mol, le ligand est entouré par des acides aminés hydrophiles, ces derniers, rendent la molécule plus polaire par rapport aux autres inhibiteurs. De plus il y a une liaison électrostatique avec le Glu364 et liaison carbone hydrogène avec l'Asn327.

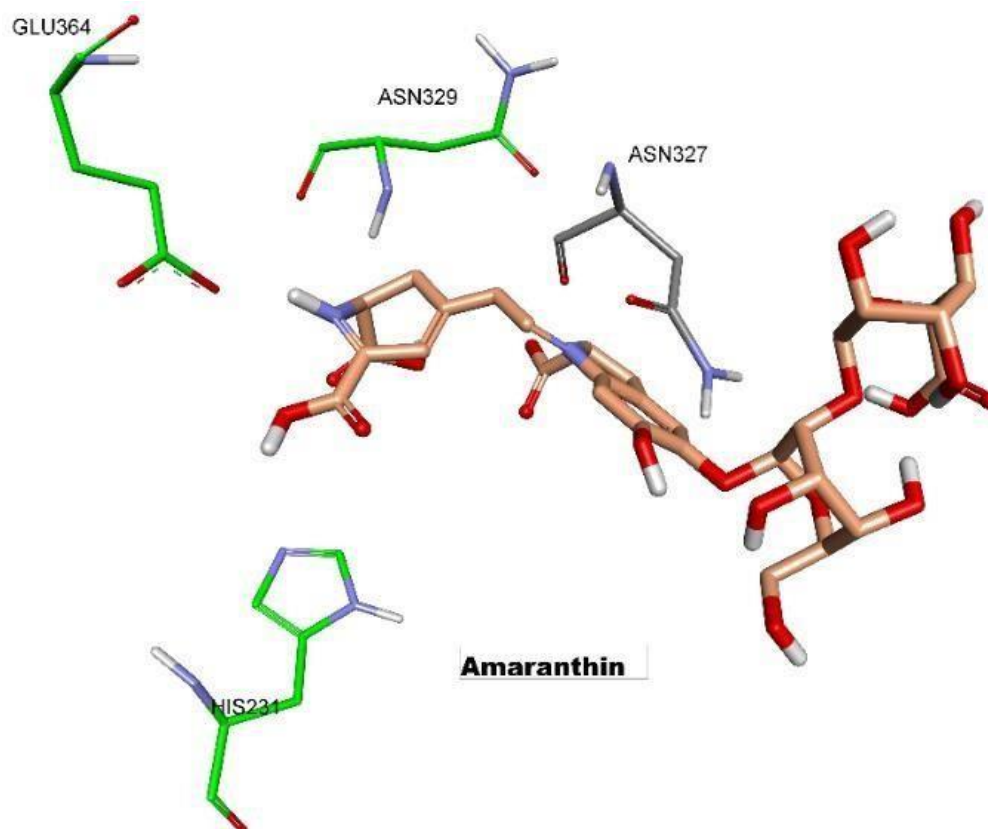


Figure 8: La meilleure pose de Docking pour l'inhibiteur Amaranthin dans la MetAP2. Les acides aminés de site catalytique sont représentés en vert.

Selon les paramètres ADMET prédits pour l'Amaranthin (**tableau 03**), sa pénétration dans la barrière hémato-encéphalique est convenable et son absorption intestinale non convenable (très faible), il montre une solubilité la plus élevée par rapport aux autres ligands dans le tampon. Cependant, il peut être un inhibiteur et un substrat du Cytochrome P450 3A4 en même temps, le profil de toxicité montre une Mutagénicité aux tests d'Ames, avec risque ambigu pour l'inhibition des canaux ioniques. Dans ce cas, il peut être dangereux pour les patients atteints des maladies chroniques ; il ne doit pas être pris.

L'**Ephédrine** et la **pseudoéphédrine** sont deux diastéréoisomère de l'espèce *Ephedra alata* subsp. *Alenda*. Composés d'un cycle benzène et d'une chaîne latérale de deux carbones avec une fonction amine, de formule brute $C_{10}H_{15}NO$ (**tableau 01**). Les deux inhibiteurs ont montré un mode d'action similaire avec une insertion profonde au sein de la cavité du site actif en raison de leur faible poids moléculaire respectivement (165g/mol /165g/mol). Le programme *Auto dock vina* nous a permis de prédire leur énergie d'interaction avec le MetAP2 qui s'évalue à -6,0 Kcal/mol pour les deux ligands, les deux représentent une bonne affinité envers.

l'enzyme, avec une meilleure affinité pour la pseudoéphédrine avec un TR égale à 100%, et un TR égal à 90% pour l'éphédrine (**tableau 02**).

La chaîne latérale permet à l'éphédrine de former des liaisons hydrogènes : interaction entre l'atome de l'azote de l'His231 et l'atome d'hydrogène de groupement hydroxyle de la chaîne latérale et entre l'atome d'azote de His231 et l'atome d'hydrogène de l'amide de la chaîne latérale avec une distance égale respectivement 2,14Å et 2,66Å. Quant à la pseudoéphédrine les interactions établies sont : interaction entre l'atome d'oxygène de groupement hydroxyle de la chaîne latérale et l'atome de l'azote de His231 et entre l'atome hydrogène de l'amide de la chaîne latérale et l'atome d'azote de His213 avec une distance de 2,77Å et 2,63Å, respectivement. Les deux ligands sont entourés par des acides aminés hydrophiles. Également, nous enregistrons une liaison hydrophobe de type π -anion et une liaison électrostatique avec le Glu364.

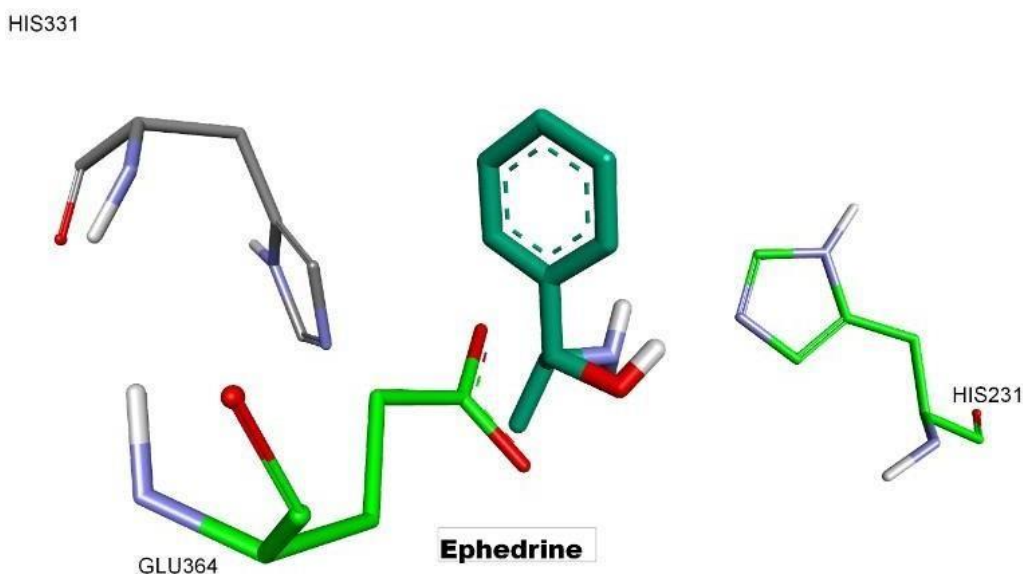


Figure 9: La meilleure pose de Docking pour l'inhibiteur Ephédrine dans la MetAP2. Les acides aminés de site catalytique sont représentés en vert.

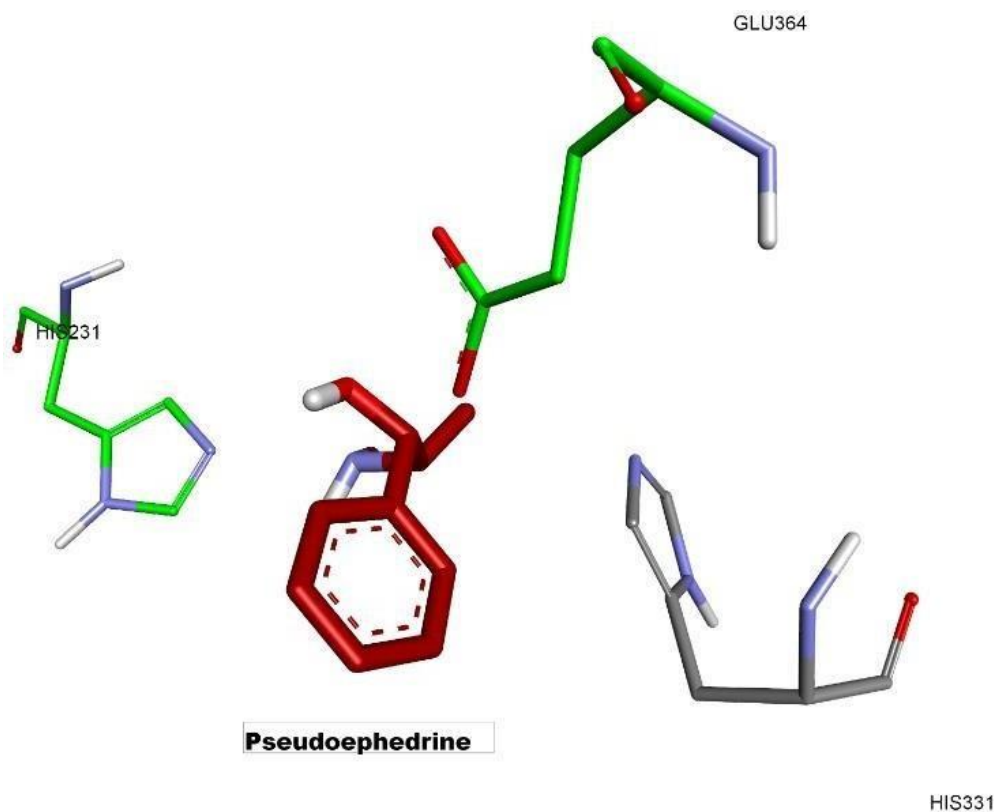


Figure 10: La meilleure pose de Docking pour l'inhibiteur Pseudoéphédrine dans la MetAP2.

Les acides aminés de site catalytique sont représentés en vert.

Selon les paramètres ADMET prédits pour les deux ligands, Ephédrine et pseudoéphédrine (**tableau 03**), sa pénétration dans la barrière hémato-encéphalique et son absorption intestinale convenaient très forte, il montre une bonne solubilité dans le tampon. Cependant, il ne peut pas d'être un inhibiteur du Cytochrome P450 3A4, le profil de toxicité montre une Mutagénicité aux tests d'Ames, avec risque moyenne pour l'inhibition des canaux ioniques. Dans ce cas, il peut être dangereux pour les patients atteints de maladies chroniques ; il doit être pris avec précaution.

La **Norpseudoéphédrine** se trouve dans la plante *Ephedra alata*, sa structure est composée de cycle benzène et d'une chaîne de deux groupements : hydroxyle et amide avec une formule brute $C_9H_{13}NO$ (**tableau 01**), le docking de ce composé dans le site actif de la MetAP2 donne une énergie d'interaction de $-5,9$ Kcal/mol, c'est un ligand plus stable car il a un TR optimale (100%) (**tableau 03**). Nous observons une seule (01) liaison hydrogène entre l'atome d'azote d'His231 et l'atome d'Hydrogène de groupement amide de la chaîne, avec une distance de $2,46\text{\AA}$. d'une part, son insertion dans la cavité du site actif est de la même manière que les ligands d'avant (l'**éphédrine** et la

pseudoéphédrine) (au sein du site actif). D'autre part, le cycle benzène fait deux interactions hydrophobes (π -alkyl, π - π -T-shaped) avec l'Ile338 et le Phe219, de sorte que la norpseudoéphédrine est moyennement hydrophile, car elle est entourée par des acides aminés hydrophobes tel que Tyr444, Phe219, Ile338, nous pouvons dire qu'elle est moins polaire par rapport aux autres. Nous enregistrons aussi un autre type d'interaction carbone-hydrogène avec l'His331.

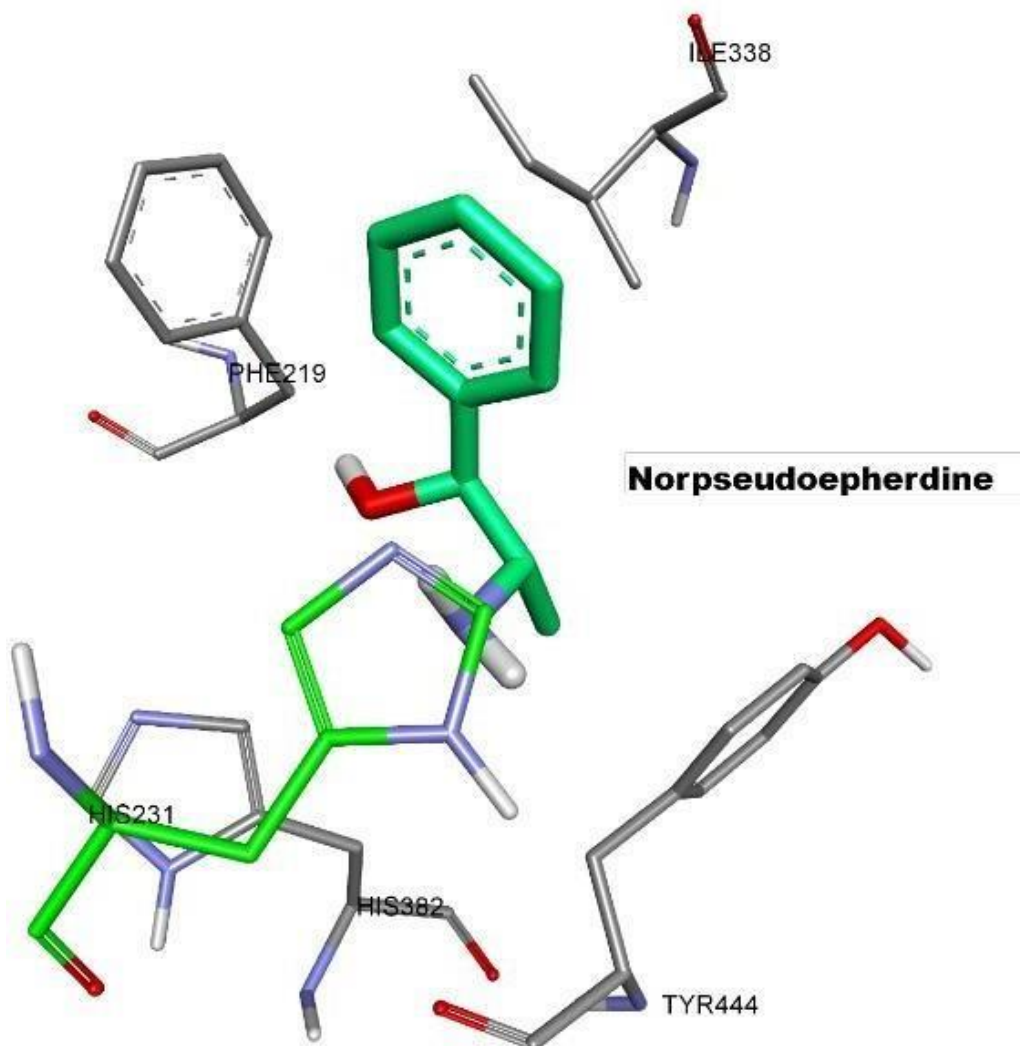


Figure 11: La meilleure pose de Docking pour l'inhibiteur Norpseudoéphédrine dans la MetAP2. Les acides aminés du site catalytique sont représentés en vert.

Le dernier inhibiteur est la **Noréphédrine**, c'est un diastéréoisomère de la norpseudoéphédrine, elle appartient à la plante *Ephedra alata* subsp. *Alenda* de formule brute $C_9H_{13}NO$ (**tableau 01**), constituée d'un cycle benzène et d'une chaîne de deux groupements : hydroxyle et amide. De point de vue structurale, *L'AutoDock Vina* a permis de prédire son énergie d'interaction qui s'évalue à -5,9 Kcal/mol avec (**tableau 01**)

un TR égale 100%, ce ligand est le seul qui n'a pas établi des interactions hydrogènes. Nous avons enregistré que des interactions hydrophobes de types π -alkyl avec le Ile338, π - π -T-shaped avec le Phe219, alkyl avec le Met384 et le Ala414, π -sigma avec le Tyr444, la molécule a donc une faible polarité (peu polaire). La fonction principale est le cycle benzène car il a établi trois interactions à partir d'un total de cinq interactions. De plus, ayant une interaction avec un His231 de type carbone hydrogène .

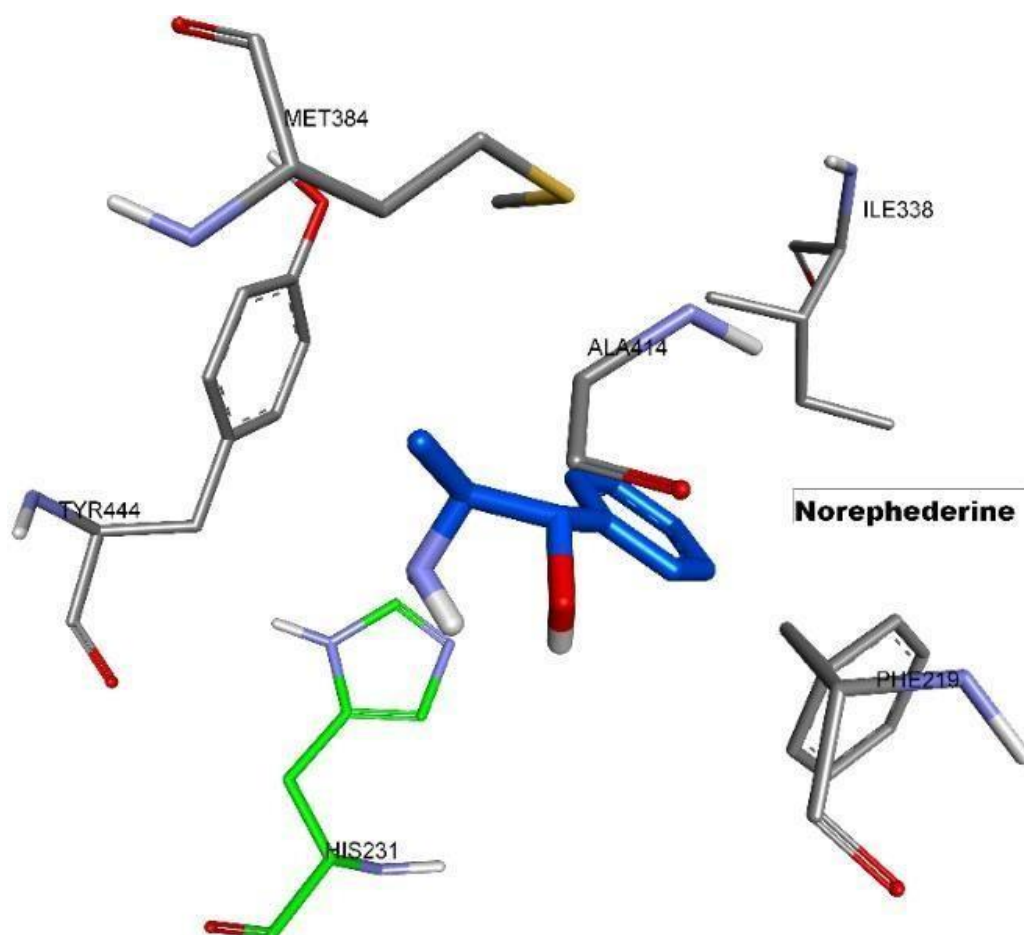


Figure 16: La meilleure pose de Docking pour l'inhibiteur Noréphédrine dans la MetAP2. Les acides aminés de site catalytique sont représentés en vert.

Selon les paramètres ADMET prédits pour les deux ligands Noréphédrine et Norpseudoéphédrine (tableau 3), sa pénétration dans la barrière hémato-encéphalique et son absorption intestinale convenaient, il montre une solubilité élevée dans le tampon. Cependant, il ne peut pas d'être un inhibiteur du Cytochrome P450 3A4, le profil de toxicité montre une mutagénicité aux tests d'Ames, avec risque moyen pour l'inhibition des canaux ioniques. Dans ce cas, il peut être dangereux pour les patients atteints de maladies chroniques ; il doit être pris avec précaution.

Conclusion et perspectives

Le cancer est la plus importante cause de mortalité dans le monde. La médecine actuelle a découvert plusieurs traitements contre le cancer comme les traitements médicamenteux (Chimiothérapie, Immunothérapie...), la Radiothérapie et la Chirurgie.

Notre but est de traiter cette maladie, via l'inhibition de la MetAP2 par les alcaloïdes des deux plantes *Ephedra Alata* et *Atriplex hortensis*. Nos plantes contiennent plusieurs principes actifs qui sont utilisés pour le traitement de plusieurs maladies.

Nos résultats d'amarrage moléculaire montrent que le Celosianin de *Atriplex hortensis* a d'une part, une meilleure affinité à la MetAP2.

D'autre part les résultats d'absorptions, distribution, métabolisme, excrétion, et toxicité ont montré que l'éphédrine et pseudoéphédrine d'*Ephedra alata* ont les meilleurs résultats. Les alcaloïdes d'*Ephedra alata* sont tous des mutagènes et constituent des inhibiteurs de la HERG, mais les alcaloïdes de l'*Atriplex hortensis* permettent aussi l'inhibition de la HERG mais leur toxicité est inconnue.

Enfin à partir de nos résultats, nous pouvons utiliser les composés de la plante *Atriplex hortensis*, mais il faut les tester en plus *in vitro et in vivo*, par ailleurs, la plante *Ephedra Alata* peut être utilisée mais avec la prise en considération de ses effets.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- Abaza, M. S. I., Orabi, K. Y., Al-Quattan, E., & Raja'a, J. (2015). Growth inhibitory and chemo-sensitization effects of naringenin, a natural flavanone purified from *Thymus vulgaris*, on human breast and colorectal cancer. *Cancer cell international*, 15(1), 1-19.
- Abdelkader Beloued.2001. Plantes médicinales d'Algérie . 7^{ème} réimpression,édition n° :4267,pg86
- Aicha houra YOUNBAI et Imane CHEMSA ,2019,Contribution à l'étude de l'évaluation biologique de co-traitement par la chimiothérapie et par l'Ephedra Alata chez des femmes cancéreuses de la région d'El Oued, mémoire de master en toxicologie, Université d'El Oued,61pg
- Al Bayati, Safanah A.. (2019). Potent inhibitors designed for methionine aminopeptidase II using pharmacophore modeling.
- Ames, B. N.; Durston, W. E.; Yamasaki, E.; Lee, F. D., Carcinogens are mutagens: a simple test system combining liver homogenates for activation and bacteria for detection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1973, 70 (8), 2281-5
- Ansary, J., Giampieri, F., Forbes-Hernandez, T. Y., Regolo, L., Quinzi, D., Gracia Villar, S., ... & Cianciosi, D. (2021). Nutritional Value and Preventive Role of *Nigella sativa* L. and Its Main Component Thymoquinone in Cancer: An Evidenced-Based Review of Preclinical and Clinical Studies. *Molecules*, 26(8), 2108.
- Bacqué, M. F. (2011). *Annoncer un cancer: Diagnostic, traitements, rémission, rechute, guérison, abstention...* Paris: Springer.
- Barlesi, F., Tomasini, P., Fournier, C., & Greillier, L. (2014). Présentation clinique et diagnostic du cancer bronchique. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 6(4), 341-345.
- Benarba, B., Ambroise, G., Aoues, A., Meddah, B., & Vazquez, A. (2012). *Aristolochia longa* aqueous extract triggers the mitochondrial pathway of apoptosis in BL41 Burkitt's lymphoma cells. *International Journal of Green Pharmacy (IJGP)*, 6(1).
- Berman, H. M.; Westbrook, J.; Feng, Z.; Gilliland, G.; Bhat, T. N.; Weissig, H.; Shindyalov, I. N.; Bourne, P. E., The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research* 2000, 28 (1), 235-242.
- Block K et Lowe L (2016). A Broad-Spectrum Integrative Design for Cancer Prevention and Therapy. *Semin Cancer Biol*,67p
- Bouabdallah Houssein Eddine, 2019 caratérisation morphologique de la réponse de deuxécotypes d'atriplex halimus L.aux stress hydrique et salin, mémoires de master en système de production agro-écologique,Blida : université de Blida 1,132pg .
- BOUDINA, N., & CHOUYA, B. (2019). *Plantes médicinales et traitement anti cancer dans la région steppique du Hodna (M'sila)* (Doctoral dissertation, Université Mohamed BOUDIAF de M'Sila).
- BOUZERAR Ghania, 2017,Imputabilité des effets indésirables d'Azathioprine et étude in Silico de son interaction avec son récepteur dans le cadre du suivi de pharmacovigilance, mémoire de master en bio-informatique , Blida : université Saad Dahleb,67pg.
- Carr D, Goudas L, Lawrence D, et al. Management of Cancer Symptoms: Pain, Depression, and Fatigue. Evidence Report/Technology Assessment No. 61 (Prepared by the New England Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No 290-97-0019). AHRQ Publication No. 02-E032. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. July 2002.
- CHEMSA, I. (2020). Contribution à l'étude de l'évaluation biologique de co-traitement par la chimiothérapie et par l'Ephedra Alata chez des femmes cancéreuses de la région d'El Oued

- Connolly JL, Schnitt SJ, Wang HH, et al.** Principles of Cancer Pathology. In: Bast RC Jr, Kufe DW, Pollock RE, et al., editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 5th edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2000. Chapter 29.
- Çoruh, I., Çevik, Ö., Yelekçi, K., Djikic, T., & Küçükgül, Ş. G.** (2018). Synthesis, anticancer activity, and molecular modeling of etodolac-thioether derivatives as potent methionine aminopeptidase (type II) inhibitors. *Archiv der Pharmazie*, 351(3-4), 1700195.
- Chabosseau, & Derbré, S.** (2016). Cancer du sein: recommandations sur l'usage de la phytothérapie. *Actualités Pharmaceutiques*, 55(552), 45-49.
- Dounia MEZOUAR**, 2016, Etude phytochimique et évaluation des activités biologiques : antioxydantes, antitumorales, antimicrobiennes et antiparasitaires de *Berberis vulgaris*, thèse en biochimie, Université Abou Bekr Belkaïd -Tlemcen,252pg
- DAOUDI, B. B., & GUERINE, L.** (2020). Importance thérapeutique de la plante *ephedra alata* subsp. *Alenda* dans la médecine traditionnelle pour la population de la région de Guettara (Djelfa, Algérie). *Lejeunia, Revue de Botanique*
- Deslandes, S.** (2010). *Synthèses et évaluations biologiques anti-cancéreuses d'analogues des alcaloïdes marins granulatimide et isogranulatimide, inhibiteurs potentiels du checkpoint G2* (Doctoral dissertation, Université Paul Sabatier-Toulouse III).
- Elbatoul, A., Khadidja, A.**, 2019, Conception in silico de nouveaux composés anticancéreux, mémoire de master en chimie pharmaceutique, Biskra: Université Mohamed Khider , 84pg.
- Farid Baba Aissa.** (2011). encyclopédie des plantes utiles, flore Méditerranéenne (Maghreb, Europe méridionale, substances végétales d'Afrique , d'Orient et d'Occident pg :56-57
- Gérard Ducerf .** 2011. encyclopédie des plantes bio-indicatrices alimentaire et médicinale, guide de diagnostic des sols, 2^{ème} édition,pg99.
- Gueddoud, Asma, Riah, Meriem,et Boudjemai, Kenza**, 2019 , Valorisation et étude phytochimique de l'Atriplex halimus, mémoires de master en système de production agro-écologique,Blida : université de Blida 1,73pg.
- Gueham, I., Gueham, N., & Bensam, M. E.** (2017). *Enquête ethnopharmacologique des plantes médicinales utilisées par les patients atteints du cancer dans l'Est algérien couplée à une étude phytochimique de la plante Ephedra alata* (Doctoral dissertation, Université de jijel).
- Han, M. İ., Bekçi, H., Uba, A. I., Yıldırım, Y., Karasulu, E., Cumaoglu, A., ... & Küçükgül, Ş. G.** (2019). Synthesis, molecular modeling, in vivo study, and anticancer activity of 1, 2, 4-triazole containing hydrazide-hydrazones derived from (S)-naproxen. *Archiv der Pharmazie*, 352(6), 1800365
- Hanahan, D., & Weinberg, R.** (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, Vol. 100 , 57-70
- Hedley, P. L.; Jørgensen, P.; Schlamowitz, S.; Wangari, R.; Moolman-Smook, J.; Brink, P. A.; Kanters, J. K.; Corfield, V. A.; Christiansen, M.**, The genetic basis of long QT and short QT syndromes: a mutation update. *Human mutation* **2009**, 30 (11), 1486-511.
- Hontaas, A.** (2014). *Prise en charge des patients cancéreux à l'officine* (Doctoral dissertation, Université Toulouse III-Paul Sabatier).
- Hou, Y. P., Sun, J., Pang, Z. H., Lv, P. C., Li, D. D., Yan, L., ... & Zhu, H. L.** (2011). Synthesis and antitumor activity of 1, 2, 4-triazoles having 1, 4-benzodioxan fragment as a novel class of potent methionine aminopeptidase type II inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 19(20), 5948-5954.
- Hoshyar, R., Mahboob, Z., & Zarban, A.** (2016). The antioxidant and chemical properties of *Berberis vulgaris* and its cytotoxic effect on human breast carcinoma cells. *Cytotechnology*, 68(4), 1207-1213.

- Huang, H. C., Syu, K. Y., & Lin, J. K.** (2010). Chemical composition of *Solanum nigrum* linn extract and induction of autophagy by leaf water extract and its major flavonoids in AU565 breast cancer cells. *Journal of agricultural and food chemistry*, 58(15), 8699-8708.
- J. J., Bruggeman, F. J., Westerhoff, H. V., & Lankelma, J.** (2006). Cancer: a systems biology disease. *Biosystems*, 83(2-3), 81-90
- Joharapurkar, A. A., Dhanesha, N. A., & Jain, M. R.** (2014). Inhibition of the methionine aminopeptidase 2 enzyme for the treatment of obesity. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 7, 73.
- Khan, A., Chen, H.-C., Tania, M., & Zhang, D.-Z.** (2011). *Anticancer Activities of Nigella sativa (Black Cumin)*. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 8(5S)
- Khedidja BENAROUS ,Talia SERSEG,Mohamed YOUSFI.**, Hispidine et lépidine E : deux composés naturels et l'acide folique comme inhibiteurs potentiels de la protéase principale du coronavirus 2019-novel (2019- nCoVpro), docking moléculaire et étude SAR.,2019.,13p
- Kim S, Thiessen PA, Bolton EE, Chen J, Fu G, Gindulyte A, Han L, He J, He S, Shoemaker BA et al** : bases de données PubChem Substance et Composé. *Nucleic Acids Res* 2016, 44(D1):D1202-1213.
- Lawson, M. H., Rassl, D. M., Cummings, N. M., Russell, R., Morjaria, J. B., Brenton, J. D., Lee, S.; Lee, I.; Kim, H.; Chang, G.; Chung, J.; No, K.,** The PreADME Approach: Web-based program for rapid prediction of physico-chemical, drug absorption and drug-like properties. *EuroQSAR designing drugs and crop protectants: processes, problems and solutions* 2003, 418-20.
- Lawson, M. H., Rassl, D. M., Cummings, N. M., Russell, R., Morjaria, J. B., Brenton, J. D.,... & Rintoul, R. C.** (2010). Tissue banking of diagnostic lung cancer biopsies for extraction of high quality RNA. *Journal of Thoracic Oncology*, 5(7), 956-963.
- Lefauconnier, J. M.; Hauw, J. J.**, [The blood-brain barrier. II. Physiological data (conclusion)].
- Linani Abderahmane, Benarous, Khedidja & Yousfi, Mohamed.**,Novel Structural Mechanism of Glutathione as a Potential Peptide Inhibitor to the Main Protease (Mpro): CoviD-19 Treatment, Molecular Docking and SAR Study.,2020,17p
- Lynch, T., & Price, A. L.** (2007). The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *American family physician*, 76(3), 391-396.
- Mazué, F.** (2011). *Effets des polyphénols de vin rouge sur la prolifération cellulaire et sur le métabolisme du resvératrol* (Doctoral dissertation, Dijon).
- Morgen, M., Jöst, C., Malz, M., Janowski, R., Niessing, D., Klein, C. D., ... Miller, A. K.** (2016). *Spiroepoxytriazoles Are Fumagillin-like Irreversible Inhibitors of MetAP2 with Potent Cellular Activity*. *ACS Chemical Biology*, 11(4), 1001–1011
- Motaleb, G., Hanachi, P., Fauziah, O., & Asmah, R.** (2008). Effect of *Berberis Vulgaris* Fruit Extract on Alpha-Fetoprotein Gene Expression and Chemical Carcinogen Metabolizing Enzymes Activities in Hepatocarcinogenesis Rats
- Nisha, C. M., Kumar, A., Nair, P., Gupta, N., Silakari, C., Tripathi, T., & Kumar, A.** (2016). Molecular docking and in silico ADMET study reveals acylguanidine 7a as a potential inhibitor of β -secretase. *Advances in bioinformatics*, 2016.
- Ozenda P.** 1991. Flore et végétation du Sahara: Centre National De La Recherche Scientifique. 3éme
- Pieme, C.A., Kumar, S.G., Dongmo, M.S. et al.** (2014), Antiproliferative activity and induction of apoptosis by *Annona muricata* (Annonaceae) extract on human cancer cells. *BMC Complement Altern Med* 14, 516 édition, Paris, p. 662
- R. K.** (2009). NC2213: a novel methionine aminopeptidase 2 inhibitor in human colon cancer

- HT29 cells. *Molecular cancer*, 8(1), 1-6.
- Revue neurologique* **1984**, 140 (2), 89-109.
- Safa Digheche, Meriem Khalafallah**, 2018, Evaluation de l'activité antioxydant et antibactérienne des extraits et des alcaloïdes totaux de l'Ephedra alata alenda de la région de Oued Souf, mémoire master en biochimie appliquée, université de Biskra, 68pg
- Schauenberg P et Paris F.**(2013). Guide des plantes médicinales. France
- Selvakumar, P., Lakshmikuttyamma, A., Das, U., Pati, H. N., Dimmock, J. R., & Sharma, Shang, Y., Du, Q., Liu, S., Staadler, M., Wang, S., & Wang, D.** (2018). Antitumor activity of isosteroidal alkaloids from the plants in the genus Veratrum and Fritillaria. *Current Protein and Peptide Science*, 19(3), 302-310.
- Shokrzadeh, M., Azadbakht, M., Ahangar, N., Hashemi, A., & Saravi, S. S.** (2010). Cytotoxicity of hydro-alcoholic extracts of Cucurbita pepo and Solanum nigrum on HepG2 and CT26 cancer cell lines. *Pharmacognosy magazine*, 6(23), 176.
- Shusterman, S., & Maris, J. M.** (2005). Prospects for therapeutic inhibition of neuroblastoma angiogenesis. *Cancer letters*, 228(1-2), 171-179. *Mutation research* **2019**, 841, 43-48.
- Syed Najmuddin, S.U.F., Romli, M.F., Hamid, M. et al.** (2016). Anti-cancer effect of Annona Muricata Linn Leaves Crude Extract (AMCE) on breast cancer cell line. *BMC Complement Altern Med* **16**, 311.
- Teotia, P., Dwivedi, S. P., & Dwivedi, N.** (2018). Research Article In silico Molecular Docking and ADME/Tox Study on Benzoxazole Derivatives Against Inosine 5'-Monophosphate Dehydrogenase.
- Trott, O., & Olson, A. J.** (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of computational chemistry*, 31(2), 455-461.
- Wang, S., Liu, H. Y., Xu, R. F., & Sun, J.** (2017). Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of diacylhydrazine derivatives possessing 1, 4-benzodioxan moiety as potential anticancer agents. *Russian Journal of General Chemistry*, 87(11), 2671-2677.
- Węglarz-Tomczak, E., Talma, M., Giurg, M., Westerhoff, H. V., Janowski, R., & Mucha, A.** (2018). Neutral metalloaminopeptidases APN and MetAP2 as newly discovered anticancer molecular targets of actinomycin D and its simple analogs. *Oncotarget*, 9(50), 29365.
- Yahiaoui, Amel, Silet, Lamia, Mazoz, Wissem**, 2017, Contribution à l'étude des extraits de l'espèce Ephédra alata Alanda de la région de Sigus, mémoire de master en biologie, Université Oum El Bouagh, 67pg.
- Yalçın, B., Buyukcelik, A., & Senler, F. C.** (2005). Frequency of symptoms in patients with advanced cancer. *Turkish Journal of Cancer*, 35(4), 177-180.
- Zeiger, E.**, The test that changed the world: The Ames test and the regulation of chemicals.

Webographie

<https://preadmet.bmdrc.kr/> :consulté le 08/06/2021

<https://www.tela-botanica.org/> :consulté le 26/06/20

Résumé

La méthionine aminopeptidase 2 (MetAP2) est une métalloenzyme et une cible importante, car elle clive la méthionine du N-terminale des protéines nouvellement synthétisées, faisant de ces dernières, des protéines non fonctionnelles. Le but principal de cette étude est d'inhiber l'activité enzymatique de la MetAP 2 par des alcaloïdes et aussi de mieux comprendre ce mécanisme et de connaître la nature et les types d'interactions établies entre inhibiteur-enzyme en utilisant l'amarrage moléculaire avec le programme *Autodock Vina*, également pour comprendre leurs paramètres pharmacocinétiques en utilisant le serveur Pré-ADMET. Les résultats obtenus montrent que le Celosianin II (*Atriplex hortensis*) a un pouvoir inhibiteur sur la MetAP2 et l'éphédrine (*Ephedra alata*) a des meilleurs valeurs pharmacocinétiques. Nous confirmons que ces molécules peuvent être employées dans le traitement du cancer après des tests *in vitro* et *in vivo*.

Mots clés : méthionine aminopeptidase type 2, alcaloïdes, cancer, amarrage moléculaire, ADMET.

Abstract

Methionine aminopeptidase type 2 (MetAP2) is a metalloenzyme and an important target, because it cleaves the N-terminal methionine of newly synthesized protein, thus making the protein non-functional. The main purpose of this study is inhibit of MetAP 2 activity by alkaloids and to better understand this mechanism and to know the nature and types of interactions between inhibitor-enzyme using molecular docking with AutoDock Vina program, in addition, to understand their pharmacokinetics parameters using the pre-ADMET server. The results obtained show that Celosianin II (*Atriplex hortensis*) have a power to inhibit MetAP2 and ephedrine (*ephedra alata*) having better pharmacokinetic values. We confirm that these molecules can be used in cancer treatment after *in vitro* and *in vivo* tests.

Key words: methionine aminopeptidase type 2, alkaloids, cancer, molecular docking, ADMET.

الملخص

الميثيونين أمينوببتيداز النوع 2 هو انزيم معدني وهدفه مهم لأنه يفصل ن- الطرفية الميثيونين من البروتين حديث التكوين، وبالتالي أصبح البروتين غير وظيفي. والغرض من هذه الدراسة هو معالجة هذا المرض عن طريق اختبار القدرة على منع النشاط الانزيمي لميثيونين أمينوببتيداز من النوع 2 بواسطة القلويدات، وذلك لفهم آلية الكبح ومعرفة طبيعة وأنواع التفاعلات بين أنزيمات الكبح باستخدام الإرساء الجزيئي مع برنامج اوتودوك فينا، وكذلك لفهم المعامل الصيدلاني الخاص بهم باستخدام الخادم ادمت. وتظهر النتائج التي تم الحصول عليها أن سيلوسيانين الثاني يتمتع بقوة مثبطة من الميثيونين أمينوببتيداز النوع 2 والإيفيدرين مع قيمة الأفضل من العوامل الصيدلانية ونؤكد أن هذه الجزيئات يمكن استخدامها في علاج السرطان بعد اجراء التجارب المخبرية والسريية.

الكلمات الرئيسية: ميثيونين أمينوببتيداز النوع 2, قلويدات, سرطان, رسو جزيئي, ادمت.