



Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie
Département des sciences de la matière
D

MÉMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la matière
Filière : Chimie
Spécialité : Chimie pharmaceutique

Réf. :

Présenté et soutenu par :
Abboud Faten ET Selmi Imane
Le :

Etude par modélisation moléculaire des propriétés cytotoxiques de certains dérivés de 1,2-dithiole-3-thione

Jury :

Daoud Ismail	MC/A	Université Mohamed Khider de Biskra	Président
Melkemi Nadjib	Professeur	Université Mohamed Khider de Biskra	Encadreur
Almi Imene	MA/B	Université Mohamed Khider de Biskra	Examinatrice

Année universitaire : 2021/2022



Remerciements

*C'est grâce à Dieu « الله », le tout puissant qui m'a donné et
Le courage et La volonté pour achever ce modeste mémoire*

*Mes plus sincères remerciements vont à mon encadreur
professeur MELKEMI Nadjib.*

*Pour avoir accepté de diriger ma mémoire de Mastère
Je lui remercie vivement pour le temps qu'il a consacré pour
Ma mémoire.*

*Merci pour vos explications, pour vos conseils et pour votre
patience.*

*Je remercie beaucoup Dr. Daoud Ismail d'avoir accepté
De présider Le Jury de ma mémoire*

*Je remercie également Dr. Almi Imene d'avoir accepté
De juger mon travail.*

S.Imane

A.Fatem

Dédicace



Je dédie ce travail

A ma mère Saida, pour son amour, ses encouragements et ses sacrifices

A mon père Djimoui, pour son soutien, son affection et la confiance qu'il m'a accordé

A ma chère grand-mère Yamina puisse-t-elle reposer en paix

A mon mari Ilyes, qui toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études.

A mon fils Luqman, mon amour et la prunelle de mes yeux

A mes très chers frères Yasser et Aymen

A mes belles sœurs Hanane et ses enfants, Manel, Anfel, Loujin, Sadjoud, Razane, Rajaa

A mon cher oncle Nour eddine et sa femme

A mon cher oncle, sa femme et ses enfants

A mes tantes Fatna, Messouda , Louisa et leurs enfants

A ma tante Salima et leurs enfants

A ma deuxième mère Saadia et mon deuxième père Saïd, que dieu les protège et prenne soin d'eux.

A tous les membres de ma famille

A tous familles de mon mari

A tous ceux qui m'aiment.....

Enfin je dédie à tous mes enseignants et tous les étudiants de la promo 2022 de la filière science de la matière.

S.Imane



Dédicace

Avant tout je dédie ce travail avec tous mes sincères sentiments et respectueux hommages à mes Chers parents Sahnoune et Chikha Boudjemaa qui m'ont aidé et souffert beaucoup pour moi durant toute ma vie.

A tous ceux qui ont sacrifié leur temps pour la science et à tous ceux qui utilisent la science pour le bien et la prospérité de l'humanité.

Comme je le dédie à ma chère mari Kamel et mes frères Ishak, Aledine, Okba et mon oncle Madjid et ma chère tante Badra et ses filles Rayan, Rizk, Razan, Rahma, ma grand-mère Farika et mes familles.

Enfin je dédie à tous mes enseignants et tous les étudiants de la promo 2022 de la filière science de la matière.

A.Faten

Résumé

Dans ce manuscrit nous avons réalisé une étude des relations structure/activité cytotoxique d'une série de 19 dérivés de 1, 2-dithiole-3-thione. Les composés étudiés sont visés pour être des inhibiteurs de l'enzyme chlordécone réductase (2fvl). Cette étude est basée sur l'utilisation de différentes méthodes de chimie computationnelle à savoir : simulations de docking/dynamique moléculaire, prédiction des propriétés ADME et étude de pharmacophore.

Les résultats des simulations de docking /dynamique moléculaire montrent que les ligands L13, L15 et L16 présentent une bonne affinité de liaison avec les résidus de site actif de l'enzyme chlordécone réductase. Plusieurs interactions sont établies entre ces ligands et les résidus de site actif à savoir : liaison hydrogène accepteur et les interactions de type Pi-H.

Les résultats obtenus de la prédiction des propriétés ADME et Drug-likeness montrent que ces molécules présentent une bonne absorption et une biodisponibilité orale. Finalement, un modèle pharmacophore a été développé, peut être utilisé dans la découverte de nouveaux inhibiteurs de l'enzyme chlordécone réductase.

Mots clés : Chlordécone réductase, simulations docking/dynamique moléculaire, 1,2-dithiole-3-thiones, ADME, pharmacophore.

Abstract

In this manuscript, we have carried out a study of the structure/cytotoxic activity relationships of a series of nineteen of the 1, 2-dithiole-3-thione derivatives. The named compounds are targeted to be inhibitors of the enzyme chlordecone reductase (2fvl). This study is based on the use of different computational chemistry methods namely: docking/ dynamics simulations, ADME prediction and pharmacophore study.

The results of the molecular docking/dynamics simulations demonstrated that the ligands L13, L15 and L16 show the good binding affinity with residues of the active site of the enzyme chlordecone reductase. Several interactions were established between these ligands and residues of the active site, namely: acceptor hydrogen bond and Pi-H type interactions.

The results obtained from the prediction of ADME and Drug-likeness properties demonstrated that these molecules exhibit a good absorption and oral bioavailability. Finally, a pharmacophore model has been developed that can be used in the discovery of new inhibitors of the enzyme chlordecone reductase.

Keywords: Chlordecone reductase, molecular docking/dynamics simulations, 2-dithiole-3-thiones, ADME, pharmacophore.

Table des matières

Remerciements

Dédicaces

Table des matières

Liste des figures

Liste des schémas

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction générale.....1

Chapitre 1 : Les 1,2-dithiole-3-thiones et les mécanismes de détoxification

Partie I : Le 1,2-dithiole-3-thione et ces dérivés

I. Introduction.....	4
II. Synthèse	4
II.1. A partir de 3-oxoester.....	4
II.2. A partir des cyclanones.....	4
II.3. A partir de l'acétophénone.....	5
II.4. A partir des hydrocarbures saturés avec le soufre.....	5
II.5. A partir des diènes.....	5
II.6. A partir des composés aromatiques	6
II.7. A partir des cétones et des aldéhydes.....	7
II.8. A partir des β -.....	7
III. Propriétés des dithiolethiones.....	7
III.1. Propriétés physicochimiques	7
III.2. Les propriétés thérapeutiques des 1,2-dithiole-3-thiones	8
III.3. Propriétés biologiques des dithiolethiones.....	9
III.3 .1 . Propriétés anti oxydantes.....	9
III.3 .2 . Propriétés antimicrobiennes.....	9
III.3.3 : Propriétés anti-hémolytiques.....	10
IV. Réactivité des dithiolethiones.....	10
V. Réactions	10
V.1. Formation des complexes avec les métaux.....	10

V.2. Formation des sels.....	11
V.3. Réduction.....	11
V.4. Oxydation.....	11
VI. Utilisations des dithiolethiones.....	11
VI.1. Pharmaceutiques.....	11
VI.2. Industrielles.....	12

Partie II : Le cancer et les mécanismes de détoxification enzymatiques de Quinone Réductase et Glutathione-S-Transférase

I. Introduction	13
II. Mécanisme enzymatique.....	13
II.1. Le système du glutathion (GSH)	13
II.1.1. La glutathion S-transférase.....	14
II.2. Quinone réductase (QR).....	14
II.3. Bio activation par NQO1.....	14
II.3.1. Réactions de Bio-activation.....	16
II.3.2. Agents anti tumoraux dirigés par enzyme	16
II.4. Mode d'action	17

Références bibliographiques

Chapitre 2 : Méthodes de chimie computationnelle utilisées

I. Introduction.....	25
II. Méthodes de chimie théorique.....	25
II.1. Chimie théorique	25
III. Méthodes de la modélisation moléculaire.....	25
III.1. Méthodes non Quantiques (empirique)	27
III.2. Mécanique moléculaire	27
III.3. Dynamique moléculaire	28
IV. Docking Moléculaire	28
IV.1. Définition	29
IV.2. Principe de docking.....	29
IV.3. Protocole Générale de Docking.....	30
IV.4. Les outils du docking moléculaire.....	31
IV.5. Docking avec ligand rigide, semi-flexible et flexible	32
IV.5.1. Avec ligand rigide.....	32
IV.5.2. Avec ligand semi-flexible.....	32

IV.5.3. Avec ligand flexible.....	32
V. Définition d'ADME.....	33
V.1. La pharmacocinétique.....	33
V.2. Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination (ADME)	34
VI. interactions ligand-récepteur et la modélisation moléculaire.....	36
Références bibliographiques	

Chapitre 3 : Résultats et discussion

I. Introduction.....	41
II. Matériels et méthodes.....	41
II.1. Base de données biologiques.....	41
II.2. Docking moléculaire.....	42
II.2.1. Préparation et optimisation de l'enzyme et des ligands.....	42
II.2.1.1. Préparation de la structure d'enzyme.....	43
II.2.1.2. Préparation des ligands.....	46
II.3. Dynamique moléculaire.....	46
II.4. L'étude <i>in silico</i> des propriétés ADME.....	47
Résultats et discussions.....	49
I. Docking moléculaire.....	49
II. Dynamique moléculaire.....	55
III. Evaluation des propriétés ADME.....	58
VI. Génération du modèle pharmacophore.....	59
VI.1. Groupes fonctionnel considéré comme un pharmacophore.....	59
VI.2. Sélection et préparation des composés	60
VI.3. Caractéristiques	61
Références bibliographiques.....	62
Conclusion Générale.....	64
Annexe.....	66

Table des figures

Chapitre 1 : les 1,2-dithiole-3-thiones et les mécanismes de détoxification

Partie I : Le 1,2-dithiole-3-thione et ces dérivés

Figure 1 : La formule générale des 1,2-dithiole-3-thiones.....	4
Figure 2 : Structure chimique de (1) Sulfarlem, (2) Oltipraz.....	4
Figure 3 : Les différentes formes mésomères des dithiolethiones.....	10
Figure 4 : La structure cristalline de GST [42].....	15
Figure 5 : La structure cristalline de quinone réductase (QR) [44].....	16
Figure 6 : Mécanisme enzymatique de l'induction des enzymes de phase II par les dithiolethiones [49].....	18

Chapitre 2 : Méthodes de chimie computationnelle utilisées

Figure 1 : Représentation schématique du docking de deux molécules [9].....	30
Figure 2 : Schéma illustrant le principe de « clé-serrure ».....	31

Chapitre 3 : Résultats et discussion

Figure 1 : Structure de la forme trimère de l'enzyme 2fvl.....	43
Figure 2 : Structure 3D de l'enzyme 2fvl (A).	44
Figure 3 : la cavité choisie dans l'enzyme 2fvl(A).	45
Figure 4 : Structure chimique des ligands L13, L15, L16 et L19.	47
Figure 5 : Représentation des interactions établies entre le ligand de référence et dans le site actif de l'enzyme 2fvl(A).	52
Figure 6 : Représentation des interactions établies entre le ligand L16 dans le site actif de l'enzyme 2fvl(A).	52
Figure 7 : Représentation des interactions établies entre le ligand L15 dans le site actif de l'enzyme 2fvl(A).	53
Figure 8 : Représentation des interactions établies entre le ligand L13 dans le site actif de l'enzyme 2fvl(A).	54
Figure 9 : Représentation des interactions établies entre le ligand L19 dans le site actif de l'enzyme 2fvl(A).	54
Figure 10 : Evaluation de l'énergie potentielle des 4 complexes les plus stables en fonction du temps	55
Figure 11 : Structure 2D et 3D de complexe 2fvl(A)-L13 après la simulation par la dynamique moléculaire.	57
Figure 12 : Structure 2D et 3D de complexes 2fvl(A)-L15 après la simulation par la dynamique moléculaire.	57
Figure 13 : Représentation des résultats de la méthode de superposition des ligands L13, L15, L16 et L19.	62

Liste des schémas

Chapitre 1 : les 1,2-dithiole-3-thiones et les mécanismes de détoxification

Partie I : Le 1,2-dithiole-3-thione et ces dérivés

Schéma 1 : Synthèse de 1,2-dithiolethione à partir de 3-oxoester.....	5
Schéma 2 : Synthèse des dithiolethiones à partir des cyclanones.....	5
Schéma 3 : des 1,2-dithiole-3-thiones à partir des cétophénones.....	5
Schéma 4 : Synthèse des dithiolethiones à partir des hydrocarbures saturés.	6
Schéma 5 : Synthèse des dithiolethiones à partir des diènes.	5
Schéma 6 : Synthèse des dithiole thione à partir des composés aromatique.....	6
Schéma 7 : composés aromatiques 1,2-disubstitués.....	7
Schéma 8 : Synthèse des thiolethiones à partir de N, N-diméthyl-2-(2, 4,6-trichloro-3,5-bis (2-(diméthylamino) éthyl) phényl) éthanamine.....	7
Schéma 9 : Synthèse des thiolethiones à partir des composés carbonylés.....	7
Schéma 10 : Synthèse des thiolethiones à partir des β -cétoesters.....	7
Schéma 11 : Structure des complexes bimétalliques des 1,2-dithiole-3-thiones.....	11
Schéma 12 : Structure des sels de 3-méthylthio-1,2-dithiolylium.	11
Schéma 13 : Réaction de réduction des 1,2-dithiole-3-thione par triéthylsilane.	11
Schéma 14 : Structure générale des 1,2-dithiole-3-ones.	12

Liste des tableaux

Chapitre 1 : les 1,2-dithiole-3-thiones et les mécanismes de détoxification

Partie I : Le 1,2-dithiole-3-thione et ces dérivés

Tableau 1 : Les propriétés thérapeutiques de quelques 1,2-dithiole-3-thiones.....9

Chapitre 3 : Résultats et discussion

Tableau 1 : Structures chimiques et activité expérimentale des molécules étudiées.42

Tableau 2 : Les caractéristiques de l'enzyme 2fvl (A) et ligand de référence.....44

Tableau 3 : Différentes propriétés de cavité détectée par MOE de l'enzyme 2fvl(A).....44

Tableau 4 : Quelques les propriétés des ligands utilisés dans notre étude.....46

Tableau 5 : Résultats de docking moléculaire pour l'ensemble des dérivés de 1,2-dithiole-3-thione.49

Tableau 6 : Les interactions établaient entre les résidus du site actif de l'enzyme 2fvl(A) et les atomes des 4 complexes les plus stables après la dynamique moléculaire.....56

Tableau 7 : Propriétés ADME de quatre meilleurs inhibiteurs de l enzyme 2fvl(A).
.....58

Tableau 8 : Meilleurs dix modèles pharmacophore obtenus.....61

Tableau 9 : Fonctionnalités suggérées de meilleur modèle pharmacophore.....61

Tableau 10 : Distance entre les sites de pharmacophore.....62

Liste des abréviations

Chapitre 1 : les 1,2-dithiole-3-thiones et les mécanismes de détoxification

D3T	3H-1,2-dithiole-3-thione
OPZ	Oltipraz
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
THF	Tétrahydrofurane
DMPU	N, Nj-diméthylpropyleneurea
HMDT	Hexaméthylidisilathiane
KH	hydrure de potassium
CS₂	disulfure de carbone
ADT	Anethole dithiole thione
NAD(p) H	Nicotinamide dinucléotide phosphate
GSH	Glutathione
CYS	cystéine
GST	Glutathione-S-transférase
MAP	Mitogen-activated protein
Kinase 1(JNK1)	C-Jun N-terminal Kinase
ASK1	régulation du signal d'apoptose kinase
GSTA	Glutathione-s-transférase alpha
GSTT	Glutathione –s –transférase tetha
OSTTL-L	Leucocytaire
GSTML-L	Glutathione-s-transférase de classe Mu
GSTPL-L	Glutathione-s-transférase de classe Pi
GSTP	Glutathione-s-transférase de classe Pi
OST	technologie de séparation d'oligonucléotide
QR	uinone réductase
FAD	flavine adénine dinucléotide
FMN	flavine mononucméotide
NAD H	nicotinamide adénine dinucléotide
NQO1	NAD(P) H : quinone oxydoréductase
P-53	protéine 53

ADN	acide disoxyribo-Nucléique
GCS	groupement de coopération sanitaire
UDP	glucuronosyl transférase
Nrf	nuclear factor erythroid related
Keap	kealch-like-ECH associated protein
Maf	mixed amine fuel
ROS	reactive oxygen species
SH	groupe sulfhyle
PDB	protéine data bank
Å	Angstrom

Chapitre 2 : Méthodes de chimie computationnelle utilisées

ADME	Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion.
Ab-initio	en anglais first principales.
AM 1	Austrin Model 1.
B3LYP	Becke 3 Lee-Yang-Parr.
CNDO	Complete Neglect of Differential Overlep.
DFT	La théorie d la fonctionnelle densité.
E total	L'énergie totale.
HF	Hartree-Fock. HBD: Hydrogène Bond Donner.
HOMO	Orbitale Moléculaire plus Haut Occupée.
INDO	Intermediate Neglect of Differential Overlapping
IC50	Inhibitory Concentration of 50%.
Log P	Coefficient de Partage.
LUMO	Orbitale Moléculaire plus bas Occupée
MM	La Mécanique Moléculaire.
MINDO/3	modified intermediate neglect of differentail, overlap 3.
MNDO	Modified Neglect.
PSA	La surface polaire.
Pc	parachor.
P	Polarisabilité.
PM 3	parametric method3.
QSAR	La Relation Quantitative Structure et Activité.
SAM 1	Semi-ab-intio Model 1.

Chapitre 3 : Résultats et discussion

QR	quinone réductase
GH	hormone glutathione
CDQR	concentration de dithiolethiones quinone réductase
CDGH	concentration de dithiolethiones hormone glutathione
EXP	Expérimental
MOE	maitrise d'ouvrage
RMSD	root-mean-square deviation
MM+	mécanique moléculaire

g/mol	grammes par mole
TPSA	surface polaire topologique
Log p	logarithme du rapport de la concentration
PS	pico second
BBB	blood-brain perméability
p-gp	Glycoprotéine
CYP	cytochrome p450
Réf	Référence
IC 50	concentration inhibitrice demi maximal
Kcal/mol	kilo calorie par mole
AA	acide Aminé
PLB	

Introduction générale

Le mot « cancer » est un terme générique désignant un large groupe de maladies pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme. La caractéristique principale du cancer est la multiplication rapide et incontrôlée des cellules tumorales, qui peuvent ensuite toucher des parties voisines de l'organisme, puis migrer vers d'autres organes. On parle alors de la métastase, ce stade est la principale cause de décès par le cancer [1].

La chimio-préventive est une nouvelle stratégie utilisée pour la prévention du cancer. Il signifie l'utilisation des agents pharmacologiques qui empêchent le développement du cancer envahissant en bloquant les dommages d'ADN ou en arrêtant ou en renversant la progression des cellules cancéreuses.

La chimie médicinale est une discipline scientifique qui combine la chimie et de la pharmacie dans le but de concevoir et de développer de nouveaux composés à intérêt thérapeutique. Pour cela, de nombreuses méthodes de la chimie sont utilisées, y compris les applications de la chimie computationnelle, de sorte que la chimie médicinale se concentre sur de nombreux aspects, y compris les enzymes et vise à découvrir et à développer des médicaments.

La modélisation moléculaire est une nouvelle technique utilisée pour comprendre des phénomènes chimiques et devient un outil indispensable dans le domaine de chimie structurale, les calculs des surfaces d'énergies potentielles des molécules organiques [2].

Parmi les méthodes de la modélisation moléculaire on trouve le docking, la dynamique moléculaire, pharmacophore, et l'étude des propriétés ADME ; Leurs calculs de ces dernières sont donc des outils en biologie, pharmacie et médecine, utilisés pour l'étude des interactions (ligand – cible) d'intérêt thérapeutique, afin d'influencer le mécanisme dans lequel cette protéine est impliquée [3].

Notre objectif de travail est d'étudier les propriétés cytotoxiques d'une série de 19 dérivés de 1,2-dithiole-3-thione, sont des inhibiteurs de l'enzyme chlordécone réductase (2fvl) en combinant entre différentes méthodes de chimie computationnelle à savoir ; docking moléculaire, dynamique moléculaire, propriétés ADME et l'étude de pharmacophore.

Le travail de ce mémoire est composé de trois chapitres organisés comme suit :

Le premier chapitre : il est consacré à la recherche bibliographique est formé deux parties :

Partie I : les 1,2-dithiole-3-thiones et ces dérivés.

Partie II : le cancer et le mécanisme de détoxification.

Le deuxième chapitre : comporte des méthodes de chimie computationnelle et les techniques de modélisation moléculaire.

Le troisième chapitre : dans ce chapitre nous avons analysé et discuté les résultats obtenus.

Références bibliographiques

- [1] Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Observatoire mondial du cancer : « Cancer Today ». Lyon : Centre international de recherche sur le cancer, 2020 (<https://gco.iarc.fr/today>, consulté en février 2021).
- [2] S.D.Ittel, L.K.Johnson,M.Brookhart, Chem.Rev, 100, 1169,2000
- [3] Kitchen D-B et al. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and application, Nat.Rev.Drug.Discov, 3:935-49.2004.

Chapitre I

Les 1,2-dithiole-3-thiones et les mécanismes de détoxification



Partie I : le 1,2-dithiole-3-thione et ces dérivés

I. Introduction

Les dithiolethiones (1,2-dithiole-3-thiones ou D3T) sont des composés hétérocycliques, ils contiennent trois atomes de soufre dont l'une est une fonction thione (Figure 1), on peut distinguer plusieurs dérivés de cette classe de ces composés selon le radical R1 et R2 dont la formule générale est représentée ci-dessous :

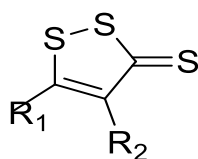


Figure 1 : La formule générale des 1,2-dithiole-3-thiones

Ils se trouvent dans certains végétaux comestibles comme le Chou-fleur et d'autres légumes de la famille de Brassicacées (crucifères) [1] est identifiés comme un antioxydant puissant et comme un bon protecteur de cellules nerveuses. Elle a également caractérisés par leurs effets protecteurs contre l'inflammation auto-immune. Les 1,2-dithiole-3-thiones sont des composés très stables dans les conditions standards, l'importance biologique de ces composés est apparue dès le 18^{ème} siècle en raison de leur pouvoir à inhiber la toxicité chimique et la cancérogénicité chez de nombreux organes cible [2]. Plusieurs dérivés de 1,2-dithiole-3-thione ont été synthétisés [3], Ils sont utilisés dans les domaines industriels et pharmaceutiques [4] comme la para-méthoxy-phényl-5 dithiole-1,2 thione-3 (ou Sulfarlem) [5] et la méthyl-4 (pyrazinyl-2)-5 dithiole-1,2 thione-3 (ou Oltipraz) qui sont connus depuis longtemps par ces propriétés cholérétique et anticancéreuse, (Figure 2). Depuis la découverte d'Oltipraz [6] de nombreuses études ont été consacrées en raison de ses propriétés antibilharziennes [7]. Certains es études de l'intérêt thérapeutique de l'Oltipaz(OPZ) montrent que cette molécules peut inhiber le virus VIH-1 (SIDA). D'autres dérivés de dithiolethiones présentent des propriétés encore plus intéressantes, comme le diclofénac (ACS) qui est considéré comme un nouveau médicament anti-inflammatoire.

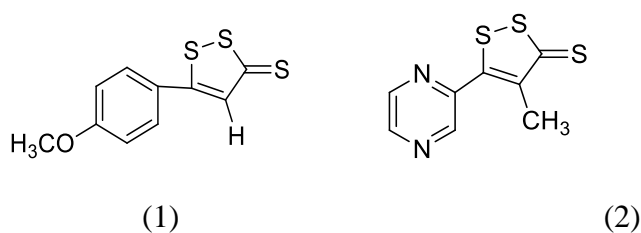


Figure 2 : Structure chimique de (1) Sulfarlem, (2) Oltipraz.

II. Synthèse

II.1. A partir de 3-oxoester

Les dithiolethiones et ses dérivés ont attiré l'attention depuis plusieurs années pour leurs activités biologiques considérables, cette importance nécessite des méthodes de synthèse efficace, parmi eux la synthèse par sulfuration avec le soufre ou par P₄S₁₀ ou P₂S₅ [8].

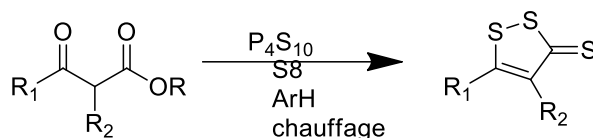


Schéma 1 : Synthèse de 1,2-dithiolethione à partir de 3-oxoester

II.2. A partir des cyclanones

La condensation des molécules du Sulfure et de carbone, avec une cyclanone (1) après méthylation permet d'obtenir le composé α [bis (methylthio)-méthylène]-cyclanone (2). Par action du pentasulfure de phosphore sur la cétone précédente (2), ils donnent les 1,2- dithiole-3-thiones (3) [9].

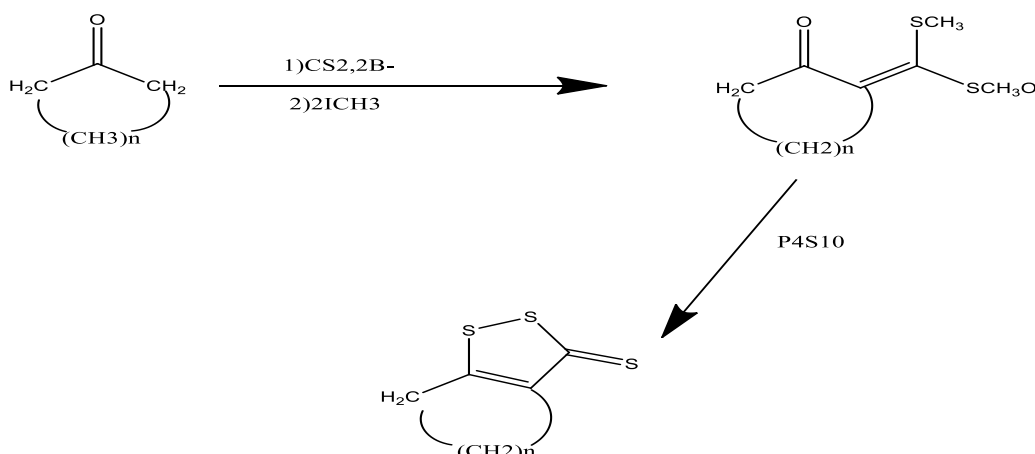


Schéma 2 : Synthèse des dithiolethiones à partir des cyclanones

II.3. A partir de l'acétophénone

La réaction d'acétophénone avec CS₂ en présence de 2 équivalents de KH dans une solution de THF/DMPU (N, Nj-diméthylpropylèneurea) puis par le HMDT (hexaméthyldisilathiane) et C₂Cl₆, donne des dithiolethiones avec un bon rendement [10].

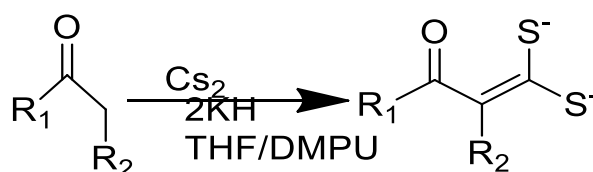


Schéma 3 : des 1,2-dithiole-3-thiones à partir des acétophénones

II.4. A partir des hydrocarbures saturés avec le soufre

Le 2,2, 4-triméthylpentane donne le 4 néopentyl-1,2-dithiole-3-thione, ce dernier est également préparé à partir de diisobutylène [11].

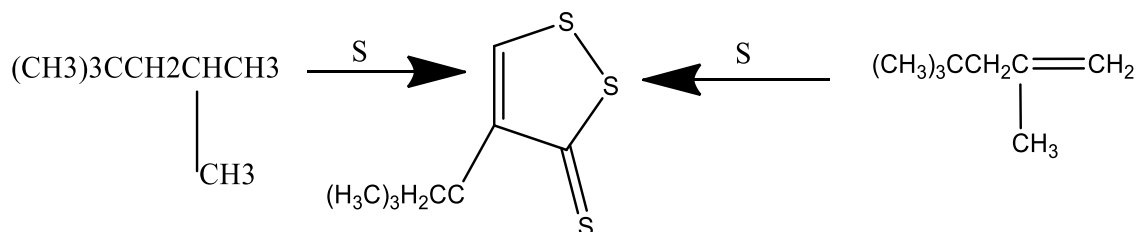


Schéma 4 : Synthèse des dithiolethiones à partir de hydrocarbures saturés.

II.5. A partir des diènes

Les diènes réagissent avec le soufre pour former les 1,2-dithiole-3-thiones. La réaction d'isoprène avec le soufre conduit à la formation de 4,5-diméthyl-1,2-dithiole-3-thione [12]. La réaction d'allo-ocimène avec le soufre donne le 4-méthyl-5-(4,5-diméthyl-2-thiényl)-1,2-dithiole-3-thione.

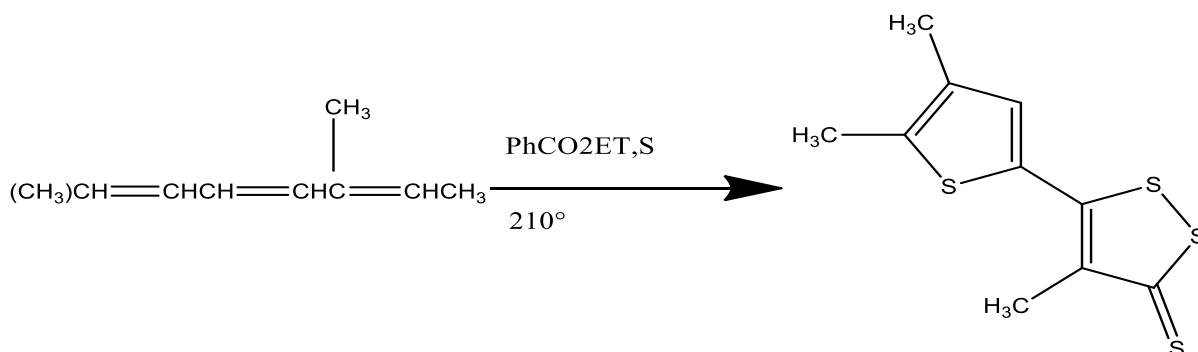


Schéma 5 : Synthèse des dithiolethiones à partir des diènes.

II.6. A partir des composés aromatiques

Les réactions de sulfuration des composés aromatiques 1,2-disubstitués conduisent (Schéma 6-b) à la formation des 1,2-dithiole-3-thiones où le noyau de dithiole est fusionné avec le noyau aromatique [13].

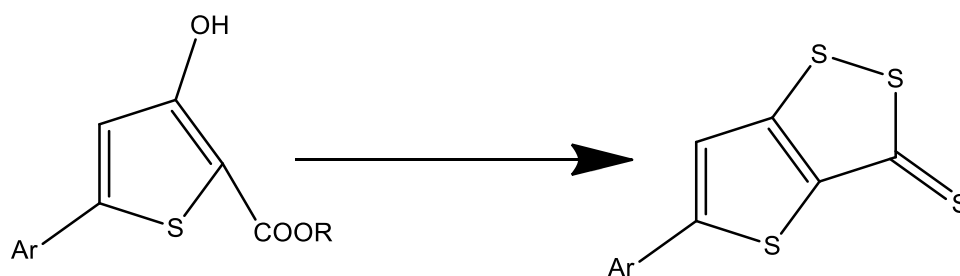
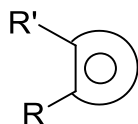


Schéma 6 : Synthèse des dithiole thione à partir des composés aromatique



R=OH, SH, Cl, Br, I

R'= Me, CH₂Cl, COOH, COCl, CHO, COOR, CH₂NH₂

Schéma 7 : composés aromatiques 1,2-disubstitués

Le composé présenté ci-dessous est réagi avec le soufre dans le diméthylformamide pour donner un composé polycyclique présenté dans le (schéma-6.c).

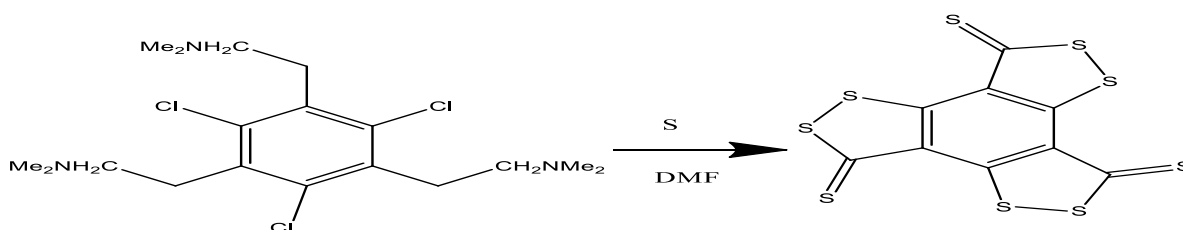


Schéma 8 : Synthèse des thiolethiones à partir de N, N-diméthyl-2-(2, 4,6-trichloro-3,5-bis (2-(diméthylamino) éthyl) phényl) éthanamine

II.7. A partir des cétones et des aldéhydes

La réaction des composés carbonylés avec le disulfure de carbone en milieu basique, a été utilisée dans la synthèse des 1,2-dithiole-3-thiones substitués en position 5. Cette réaction basée sur la réactivité du carbone en α des composés carbonylés [14].

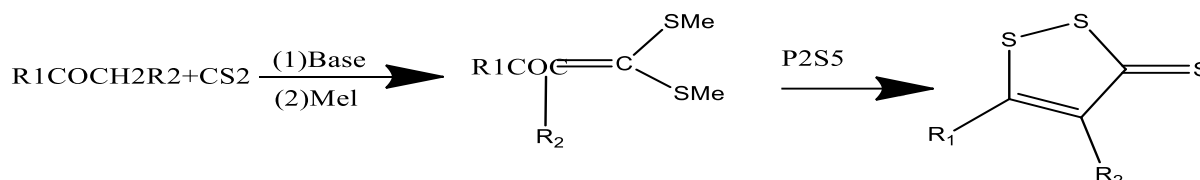
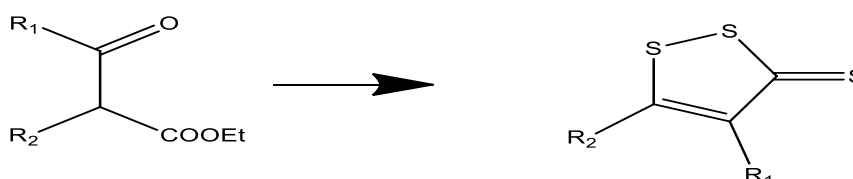


Schéma 9 : Synthèse des thiolethiones à partir des composés carbonylés

II.8. A partir des β -cétoesters

La réaction des β -cétoesters avec le pentasulfure de phosphore ou avec le soufre a été utilisée dans la synthèse des 1,2-dithiole-3-thiones [15].



R₁= aryle ou alkyle ; R₂= COOEt, CN, Cl

R₁= COOEt ; R₂= Ph

Schéma 10 : Synthèse des thiolethiones à partir des β -cétoesters

III. Propriétés des dithiolethiones

III.1. Propriétés physicochimiques

Les 1,2-dithiole-3-thiones sont généralement odorés à cause de leurs petits dérivés alkyles généralement colorées du jaune au rouge ; et ils possèdent un goût amer d'aspect cristallin.

Les 1,2-dithiole-3-thiones absorbent dans les domaines UV et visible. Challenger et son équipe rapporte les valeurs de λ_{\max} de 1,2-dithiole-3-thione vers 230, 254, 336 et 415 nm [16].

Mecke et Luttringhaus déterminent les spectres infrarouges de certain nombre de dithiolethiones. Les spectres IR présentent le caractère aromatique dans le cycle de ces molécules [17].

Les 1,2-dithiole-3-thiones possèdent des points de fusion souvent élevés par exemple : Le point de la fusion de sulferlem est 109 °C. Ces composés sont insolubles dans l'eau et Solubles dans certains solvants organiques usuels comme le chloroforme. En revanche, les 1,2-dithiole-3-thiones sont solubles dans les acides minéraux, dans ces conditions, ces composés présentent une grande stabilité résulte de la formation des sels stables [18].

III.2 .Les propriétés thérapeutiques des 1,2-dithiole-3-thiones

Les dithiolethiones jouent un rôle très important dans plusieurs domaines. Ils sont Utilisés comme des candidats médicaments dans le champ de la pharmacologie où la sulfarlem (ADT) a été utilisée pendant longtemps comme médicament thérapeutique, ainsi que l'oltipraz (OPZ) possède la propriété comme inhibiteur efficace au HIV-1. Le diclofenac a été utilisé pendant longtemps comme anti-inflammatoire et dans le traitement des maladies du rhumatisme surtout chez les personnes âgées. Un grand nombre des dithiolethiones sont connus comme des agents chimio protecteurs, et peuvent être accomplis par l'usage des produits chimiques naturels et synthétiques pour retarder, bloquez ou renversez le processus cancérigène. Nous citons quelques dithiolethiones qui sont utilisées actuellement comme des médicaments efficaces pour un grand nombre des maladies (tableau 1) [19].

Tableau 1 : Les propriétés thérapeutiques de quelques 1,2-dithiole-3-thiones.

Composé	Utilisation Thérapeutique
Oltipraz	<ul style="list-style-type: none"> -Traitement de sida : Inhibiteur efficace de la reproduction du HIV-1 par inactivation de la transcriptase inverse. -Contre la fibrose du foie. -Agents chimio-protecteurs, utilisés pour traiter une grande gamme de cancer, peau touchante, foie, poitrine, poumon.... -Susceptible de contrer la résistance à l'insuline dans les cas de maladies du foie. -Traitement de Schistosome ou bilharzia : (parasite chronique qui provoque les cancers Vésicaux). -Antioxydant (substance capable de neutraliser ou de réduire les dommages causés par les radicaux libres dans l'organisme).
Sulfarlem Anetholedithione ADT	<ul style="list-style-type: none"> -Comme cholérétique : toute substance qui augmente le débit de la sécrétion biliaire (active la sécrétion de la bile) utilisé depuis longtemps. -Agents chimio-protecteurs.
S-diclofénac	<ul style="list-style-type: none"> -Anti-inflammatoire.
D3T	<ul style="list-style-type: none"> -Agents chimio-protecteurs. -Antioxydant.

III.3. Propriétés biologiques des dithiolethiones

III.3.1. Propriétés anti oxydantes

L'anéthol dithiolethione (Sulfarlem®) est une molécule lipophile utilisée en thérapeutique depuis longtemps qui associe des propriétés anti-radicalaires et anti-oxydantes ; la réactivité des fonctions dithiole et thiones est notamment traduit par du rendement d'activité antioxydants plus importante. Cela est dû à leur pouvoir de libérer un ou deux électrons dans le mécanisme d'oxydation des dithiolethiones [20].

III.3.2. Propriétés antimicrobiennes

Les 1,2-dithiole-3-thiones étaient considérés comme des inhibiteurs puissants de l'enzyme bactérienne d'*Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus* [21]. Quelques dérivés

comme 4-aryl-5-chloro-3H-1,2-dithiole-3-thiones sont caractérisés par son activité fongitoxique [22], et ils également utilisés comme des insecticides [23].

III.3.3. : Propriétés anti-hémolytiques

L'anéthol dithiolethione (Sulfarlem®) est une molécule lipophile utilisée en thérapeutique qui associe des propriétés anti radicalaires et anti oxydantes à une bonne diffusion tissulaire et une bonne tolérance pour inhiber l'hémolyse des érythrocytes [24].

IV. Réactivité des dithiolethiones

Les 1,2-dithiole-3-thiones sont des cycles à cinq atomes (trois atomes de carbone et deux atomes de soufre) quasi plans, les atomes de carbone et l'atome de soufre S-(3) sont hybridés sp^2 , alors que les atomes de soufre S-(1) et S-(2) sont hybridés sp^3 avec une distance entre ces deux atomes de soufre est de $2,047 \text{ \AA}$, valeur très proche de la distance moyenne (2.08 \AA).

Les longueurs de C(3)-S(2) ($1,74 \text{ \AA}$) et C(5)-S(1) ($1,713 \text{ \AA}$) sont plus courtes qu'une simple liaison carbone-soufre ($1,83 \text{ \AA}$). , Le caractère aromatique du cycle est donc appréciable.

La liaison carbone-soufre du thiocarbonyle, elle est beaucoup plus proche d'une double que d'une simple liaison.

Toutes ces données sont en faveur d'une résonance entre différentes formes mésomères [25] (Figure 3).

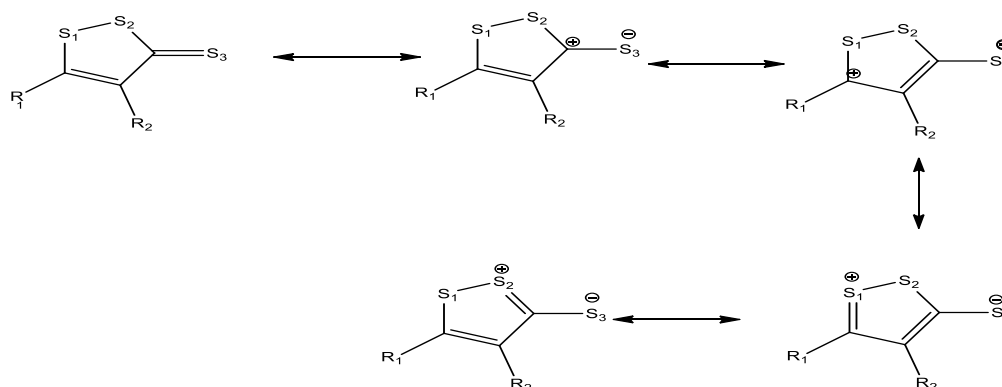


Figure 3 : Les différentes formes mésomères des dithiolethiones

V. Réactions

V.1. Formation des complexes avec les métaux

La synthèse des complexes métalliques de 1, 2-dithiole-3-thione est connue depuis longtemps. Les complexes de mercure (II) sont souvent utilisés dans la purification des 1,2-dithiole-3-thiones.

La structure habituelle de ces complexes est MX_2L_2 dont M étant un métal, X est un halogène et L est un 1,2-dithiole-3-thione. Les complexes $[CuXL_2]_2$ se trouvent sous forme des dimères métalliques (Schéma V.1) [26].

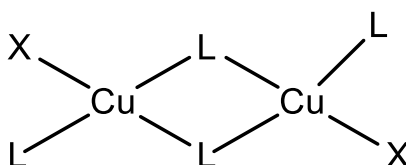


Schéma 11 : Structure des complexes bimétalliques des 1,2-dithiole-3-thiones

V.2. Formation des sels

Deux classes essentielles de dérivés des sels de 1,2-dithiolylium peuvent être Préparées à partir des 1,2-dithiole-3-thiones. Dans la première classe le soufre de thione est conservé dans le sel ; dans la deuxième classe le soufre est substitué par un halogène ou un hydrogène. Les sels 3-méthylthio-1,2-dithiolylium sont préparés à partir d'une réaction de méthylation du groupe thione des sels de 1,2-dithiolylium (Schéma V.2) [26].

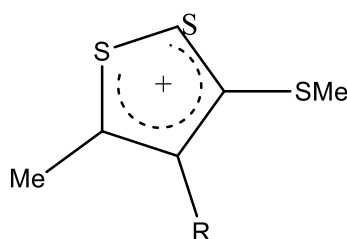


Schéma 12 : Structure des sels de 3-méthylthio-1,2-dithiolylium.

V.3. Réduction

La réduction des dérivés de 1,2-dithiole-3-thione par le triéthylsilane consiste à effectuer une addition du silane sur le groupe thiocarbonyle.

L'addition d'une autre molécule de triéthylsilane provoque l'ouverture de cycle (Schéma V.3). Les 1,2-dithiole-3-thiones peuvent être réduit par le sulfure de sodium avec l'ouverture du cycle. [26].

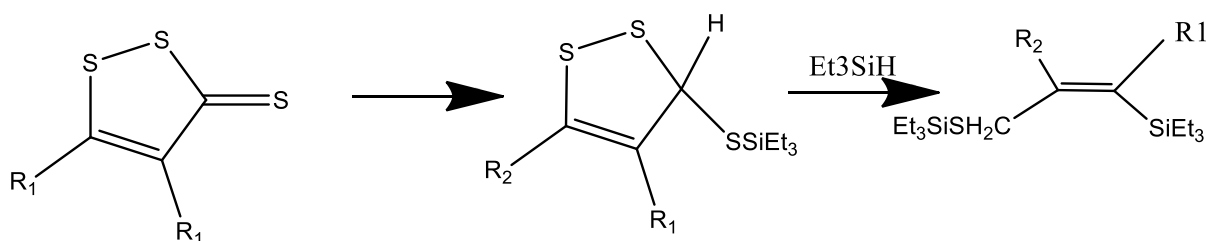


Schéma 13 : Réaction de réduction des 1,2-dithiole-3-thione par triéthylsilane.

V.4. Oxydation

L'oxydation des 1,2-dithiole-3-thiones par des sels de 1,2-dithiolium conduit à la réduction du système hétérocyclique et l'atome de soufre exocyclique est oxydé en ion sulfate.

Les peracides sont également utilisés dans l'oxydation des 1,2-dithiole-3-thiones.

Les études effectuées sur l'oxydation des 1,2-dithiole-3-thiones montrent que la formation des sels est possible lorsque le système cyclique ne porte pas des substituants électro-attracteurs forts et ne fusionne pas avec un cycle aromatique. Dans d'autre cas, l'oxydation donne la formation du 1,2-dithiol-3-one (Schéma 14) [26].

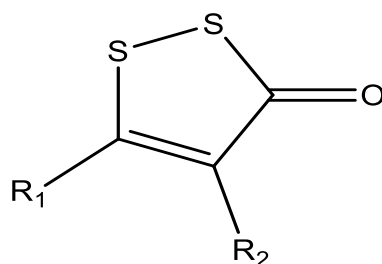


Schéma 14 : Structure générale des 1,2-dithiole-3-ones.

VI. Utilisations des dithiolethiones

VI.1. Pharmaceutiques

Les dérivés de 1,2-dithiole-3-thione sont utilisés dans le domaine pharmaceutique, et connu pour renforcer la détoxification des carcinogènes environnementaux et susciter d'autres effets protecteurs comme représenté dans (le tableau 1).

VI.2. Industrielles

En raison de leur résistance contre l'oxydation par l'air, ils sont utilisés comme :

- Antioxydants ; sont ajoutés au carburant, lubrifiants dans les moteurs et aux caoutchoucs et aux matières plastiques pour empêcher l'influence du rayonnement UV [27], [28].
- Inhibiteurs de corrosion pour le dioxyde de carbone dans les installations pétrolières [29].
- Electrode dans les batteries grâce à leur conductivité [30].
- Pesticides et fongicides [31].

Partie II :

Le cancer et les mécanismes de detoxification enzymatiques de Quinone Réductase et Glutathione-S-Transférase

I. Introduction

La detoxification du cancer consiste à utiliser des agents chimiques pour prévenir ou inhiber le développement du processus de carcinogenèse. Cette intervention peut être envisagée à tous les stades de la carcinogenèse depuis l'apparition des premières anomalies moléculaires dans des cellules encore morphologiquement normales jusqu'au stade de tumeur invasive. La chimio-prévention peut aussi être utilisée pour tenter de diminuer l'apparition de récurrences tumorales ou de nouvelles tumeurs chez des patients déjà traités pour un cancer.

Les composés administrés à des populations à risque, la prévention nutritionnelle peut être appliquée via des éléments isolés (vitamines, calcium, composés spécifiques...) [32].

Le développement de ces agents repose sur des bases classiques :

- ❖ Phase I : appréciant la toxicité et la pharmacodynamie avec des études en dose unique puis en doses répétées sur des périodes pouvant aller de quelques jours à un an.
- ❖ Phase II avec études randomisées en double aveugle évaluant l'efficacité du produit sur des marqueurs intermédiaires corrélés à l'apparition des tumeurs.
- ❖ Puis phase III avec des études randomisées en double aveugle évaluant l'efficacité réelle du produit sur l'apparition ou la récurrence des tumeurs [33].

II. Mécanisme enzymatique

Une fois entrés dans l'organisme, les xéno-biotiques sont susceptibles d'interagir avec toutes les molécules qu'ils rencontrent. En effet, l'organisme peut former par bio-activation des métabolites réactifs, composés plus toxiques que les composés initiaux ; les propriétés des xéno-biotiques bioactifs et donc les réactions spécifiques qu'ils peuvent avoir avec différents composés cellulaires font que les dommages exercés par un contaminant auront lieu préférentiellement sur certains types de biomolécules, appelées molécules-cibles. Cela dépend de l'accessibilité de la biomolécule, de sa réactivité mais également de son rôle dans la cellule, dont l'altération sera fortement dommageable s'il est critique pour le fonctionnement. Le mécanisme de bio-activation aux effets les plus délétères est la production de radicaux libres, c'est-à-dire de molécules possédant des électrons non appariés et présentant un fort potentiel oxydant. En effet, ces espèces réactives peuvent oxyder et modifier de façon covalente les composants cellulaires, avec des conséquences potentiellement dramatiques

dans le cas des macromolécules comme les protéines et l'ADN, mais aussi des lipides membranaires. Comme déjà évoqué, les processus de métabolisation des xéno-biotiques sont une source importante de radicaux libres ; certains composés peuvent générer des espèces réactives en découplant le transfert d'électron du NAD(P) H vers l'oxygène au niveau des microsomes [34].

II.1. Le système du glutathion (GSH)

Le glutathione (GSH) est un tripeptide comportant un résidu Cys et donc une fonction thiol, capable de glutathionyler une protéine sur cystéine cible. Les protéines glutathionylées sont des intermédiaires catalytiques ou sont générées suite à un stress xéno-biotique et oxydatif [35] par réaction entre l'acide sulfurique et le GSH. Le GSH est peu réactif mais très abondant, ils peuvent être impliqués dans la résistance à la toxicité de divers oxydants, dont les effets peuvent entraîner une mortalité cellulaire rapide ou une modification des cascades de transduction du signal.

Les défenses cellulaires contre les espèces réactives de l'oxygène mettent en jeu des Enzymes anti-oxydantes : le super-oxyde dismutase et la catalase convertissent respectivement O₂ en H₂O₂ et H₂O₂ en H₂O. Mais le cycle redox du GSH est également très important puisqu'il permet de diminuer les taux des espèces réactives de l'oxygène, ou des produits de la peroxydation lipidique en les transformant en alcools lipidiques non toxiques [36].

II.1.1. La glutathion S-transférase

Les glutathion *-S*-transférases (GST) sont une famille d'enzymes de détoxification de phase II qui catalysent la conjugaison du glutathion (GSH) à une grande variété de composés électrophiles endogènes et exogènes. Les GST sont divisées en deux membres distincts de la superfamille : les membres de la famille des microsomes et des cytosoliques liés à la membrane. Les GST microsomales sont structurellement distinctes des cytosoliques en ce qu'elles homo- et hétérotrimérisent plutôt que dimérisent pour former un seul site actif. Les GST microsomiques jouent un rôle clé dans le métabolisme endogène des leucotriènes et des prostaglandines. Les GST cytosoliques humaines sont hautement polymorphes et peuvent être divisées en six classes : α , μ , ω , π , θ et ζ . Les π et μ Les classes de GST jouent un rôle régulateur dans la voie de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAP) qui participe aux signaux de survie et de mort cellulaires via les interactions protéines : protéines avec c-Jun N-terminal kinase 1 (JNK1) et ASK1 (régulation du signal d'apoptose kinase). JNK et ASK1 sont activés en réponse au stress cellulaire. Les GST ont été impliquées dans le

développement de la résistance aux agents chimio thérapeutiques. Il est plausible que les GST jouent deux rôles distincts dans le développement de la résistance aux médicaments via une detoxification directe ainsi qu'en agissant comme un inhibiteur de la voie MAP kinase. Le lien entre les GST et la voie de la MAP kinase explique pourquoi, dans de nombreux cas, les médicaments utilisés pour sélectionner la résistance ne sont ni sujets à la conjugaison avec le GSH, ni substrats pour les GST. Les GST sont apparues comme une cible thérapeutique prometteuse car des isoenzymes spécifiques sont surexprimées dans une grande variété de tumeurs et peuvent jouer un rôle dans l'étiologie d'autres maladies, notamment les maladies neurodégénératives, la sclérose en plaques et l'asthme. Certaines des stratégies thérapeutiques utilisées jusqu'à présent sont décrites dans cette revue [37]. Cette superfamille comprend quatre classes d'enzymes cytosoliques (A, M, P et T) et une classe d'enzymes microsomales. La distribution des iso-enzymes de la GST est tissu-spécifique.

- ❖ Les GSTA : sont le produit de deux gènes, *GSTA 1* et *GSTA2*, qui sont surtout exprimés dans le foie, le rein ou l'intestin grêle,
- ❖ La GSTTI : est abondante dans les érythrocytes. Récemment un polymorphisme de délétion a été retrouvé pour la OST TI-1 leucocytaire qui explique que l'enzyme soit absente chez 25 à 40 % de la population [38]. L'absence de la OST TI-1 pourrait être associée à l'augmentation de la génotoxicité de certains composés (oxyde d'éthylène, dichlorométhane ...) dans les lymphocytes [39].
- ❖ La GSTMI-1 : est exprimée de façon variable dans les différents tissus humains mais on estime que 40 à 50% de la population à un phénotype nul pour cette isoenzyme à cause d'un polymorphisme de délétion, et n'exprime donc pas la OSTMI-1 [40].
- ❖ La GSTPI-1 : produit du gène *GSTP 1*, est exprimée comme la OST majoritaire dans le poumon, le sein, le gros intestin ou la vessie [41]. Elle présente des polymorphismes de la région codante au niveau des codons 105 et 114, qui lui confèrent des activités catalytiques différentes [42].

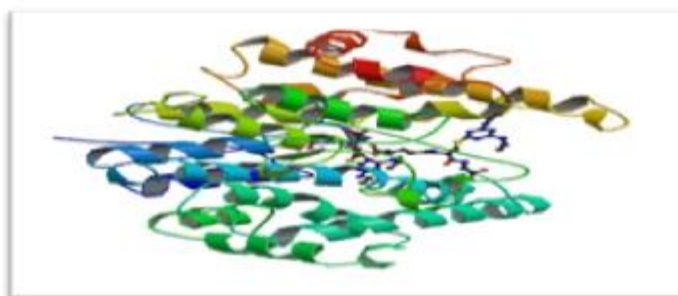


Figure 4 : La structure cristalline de GST [43]

II.2. Quinone réductase (QR)

Les quinones réductases sont des catalyseurs des quinones, elles sont ubiquitaires, cytotologiques et oxydoréductases qui utilisent la flavine sois adénine di nucléotide (FAD, 1) (mammifères, bactéries) ou la flavine mononucléotide (FMN, 2) (plantes, champignons, bactéries) comme cofacteurs. Ces enzymes du métabolisme de phase II2 réduisent les quinones par deux électrons pour produire des hydroquinones stables éliminées après conjugaison avec le glutathion, l'acide glucuronique (glucuroconjugaison), le sulfate (sulfoconjugaison), le groupement méthyle (alcylation) ou acétyle (acétylation), par d'autres enzymes du métabolisme de phase II Parmi les quinones réductases, deux enzymes se détachent par leurs similitudes, leurs mécanismes de réduction des quinones et leurs intérêts en tant que cibles thérapeutiques potentielles. Les flavoprotéine capable d'oxyder la forme réduite du nicotinamide adénine dinucleotide (NADH, 7) et fortement réactive dans la fraction soluble de microsomes de foie de rat. Ils la nomment DT-diaphorase et élucident au cours des années son fonctionnement cinétique, ses activateurs, ses inhibiteurs et la comparent à d'autres protéines utilisant le NADH comme Co-substrat [44].



Figure 5 : La structure cristalline de quinone réductase (QR) [45].

II.3. Bio activation par NQO1

II.3.1. Réactions de Bio-activation

Les propriétés chimiques de l'hydroquinone formée après que la réduction négociée par quinone oxydoréductase (NQO1), une réductase obligatoire à deux électrons, est une enzyme cytosolique omniprésente qui catalyse la réduction des substrats de quinone. La réduction à deux électrons médiée par NQO1 des quinones peut être soit une chimio protection/détoxification, soit une réponse chimio thérapeutique, selon les quinones cibles. Lorsque les quinones toxiques sont réduites par NQO1, elles sont conjuguées avec du glutathion ou de l'acide glucuronique et excrétées des cellules. Sur la base de cet effet

protecteur de NQO1, l'utilisation de composés alimentaires pour induire l'expression de NQO1 est apparue comme une stratégie prometteuse pour la prévention du cancer. D'autre part, la réduction à deux électrons médiée par NQO1 convertit certains composés de quinone (tels que la mitomycine C, E09, RH1 et β -lapachone) en agents cytotoxiques, entraînant la mort cellulaire. On sait que NQO1 est exprimé à des niveaux élevés dans de nombreux cancers humains, notamment ceux du sein, du côlon, du col de l'utérus, du poumon et du pancréas, par rapport aux tissus normaux. Cela implique que les tumeurs peuvent être préférentiellement endommagées par rapport aux tissus normaux par des médicaments cytotoxiques à base de quinone. Fait important, il a été démontré que NQO1 stabilise de nombreuses protéines, notamment p53 et p33ING1b, en inhibant leur dégradation protéasomique. Cette revue résumera les rôles biologiques de NQO1 dans le cancer, en mettant l'accent sur les découvertes récentes et le potentiel de NQO1 en tant que cible thérapeutique pour le traitement du cancer [46].

II.3.2. Agents anti tumoraux dirigés par enzyme

Les agents alkylants bioréducteurs sont des promédicaments pour la chimiothérapie qui sont réduits par voie enzymatique dans les cellules en espèces capables d'alkyler des acides nucléiques (ADN). L'activation des espèces alkylantes se produit plus facilement dans des conditions hypoxiques et le médicament est sélectivement cytotoxique pour les cellules hypoxiques près des noyaux nécrotiques des tumeurs [47].

NQO1 est exprimé à un niveau élevés dans beaucoup de tumeurs pleines, et est un candidat possible pour une approche enzyme-dirigée. Un examen détaillé de découverte de l'enzyme-dirigée de drogue s'est concentré sur des quinones a été récemment publié [48].

Puisque NQO1 est présent dans les tissus impliqués aussi bien que la tumeur du tissu humain, il est possible que le tissu normal de toxicité puisse être une issue dans la thérapie avec des quinones anti-tumorales de NQO1-dirigées. L'ADN est un cible des agents d'alkylation enzyme-dirigés, ainsi la fraction de croissance plus élevée des tumeurs peut encore procurer l'occasion à la toxicité sélective [49].

II.4. Mode d'action

L'étude de l'activité chimio-préventive de l'oltipraz du cancer a été initialement lancée sur la base de sa capacité à induire des enzymes cytoprotectrices GSH. Des études ultérieures se sont concentrées presque exclusivement sur l'étendue de la modulation de la cytoprotection par l'oltipraz, le mécanisme sous-jacent et la mesure dans laquelle la modulation de la cytoprotection explique l'activité chimio-préventive de l'oltipraz.

Il a été démontré que l'Oltipraz induisait des enzymes de phase 2 importantes pour la détoxification des agents cancérigènes et des oxydants, tels que NQO1, plusieurs sous-unités de GST, GCS, époxyde hydrolase et UDP-glucuronosyl transférase (UGT). Le mécanisme de l'action du l'oltipraz est basé sur l'activation du facteur de transcription Nrf2 qui normalement lié par son répresseur Keap1 et ciblé pour la dégradation par le système ubiquitine-protéosome. Inducteurs d'enzymes de phase 2, y compris l'oltipraz, perturbent le complexe Nrf2-Keap1 et provoquent la translocation de Nrf2 vers le noyau où il se dimérise avec ses partenaires tels que Maf, se lie à l'élément de réponse antioxydant (Figure 6). L'activation Nrf2 est donc essentielle pour l'inhibition du développement du cancer. Cependant, il n'est pas clair dans quelle mesure le rôle préventif de Nrf2 dépend de l'induction des enzymes de la phase 2, puisque le Nrf2 régule également de nombreux gènes non-phase 2, et la réponse de ces gènes à l'oltipraz sous Nrf2 est probablement également bloquée. La modification des résidus cystéine de Keap1 par des inducteurs et des facteurs de stress, qui libère Nrf2 de Keap1, a été reconnue comme un mécanisme clé de l'activation de Nrf2. Bien que la réaction directe de l'oltipraz avec les thiols de cystéine de Keap1 n'ait pas encore démontrée, les dithioléthiones sont réactifs avec les thiols. De plus, il a été démontré que l'oltipraz et le D3T génèrent des espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans les cellules, ce qui peut contribuer davantage à l'activation de Nrf2, car les ROS peuvent oxyder les thiols de cystéine de Keap1 et/ou activer d'autres protéines impliquées dans l'activation de Nrf2 telle que la protéine kinase C (Figure 6) [50].

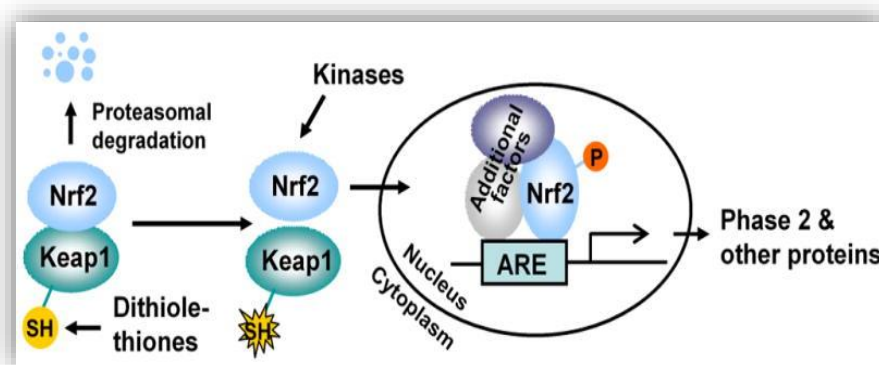


Figure 6 : Mécanisme enzymatique de l'induction des enzymes de phase II par les dithiolethiones [50].

Références bibliographiques

- [1] O'DWYER P. J., SZARKA C., BRENNAN J. M., LAUB P. B. et GALLO J. M., 2000.- Pharmacokinetics of the Chemopreventive Agent Oltipraz and of Its Metabolite M3 in Human Subjects after a Single Oral Dose . *Clinical Cancer Research*, 6, pp 4692–4696.
- [2] Tran, Quynh T., et al. "Chemical genomics of cancer chemopreventive dithiolethiones." *Carcinogenesis* 30.3 (2009): 480-486.
- [3] Cramer, Christopher J., and F. M. Bickelhaupt. "Essentials of computational chemistry." *ANGEWANDTE CHEMIE-INTERNATIONAL EDITION IN ENGLISH*- 42.4 (2003): 381-381.
- [4] Stewart, James JP. "Optimization of parameters for semiempirical methods II. Applications." *Journal of computational chemistry* 10.2 (1989): 221-264.
- [5] Boudraa, Naouel. "Contribution à l'étude des complexes métalliques des dithiole-1, 2-Thione-3 et d'autres molécules soufrées."
- [6] M. Barreau, C. Cortel et C. Jeanmark, Brevet FR 75/19408, 20 Juin 1975.
- [7] mémoire boudraa nawel, contribution a l'étude des complexes métalliques des dithiole-1,2-thione-3 et d'autres molécules soufrées, [2007]
- [8] Xinhe, Anne. Mcelwee Reeve, umesh R. Desai, Glen E. Kellogg, and Kevin A. Reynolds, Antimicrobial agents And Chemotherapy, Aug. 2004, P. {3093-3102}.
- [9] Curphey, Thomas J., and Adam H. Libby. "Dianions of 3-oxodithioic acids: preparation and conversion to 3H-1, 2-dithiole-3-thiones." *Tetrahedron letters* 41.36 (2000): 6977-6980.
- [10] J.P. Brown et M. Thompson, *J. Chem. Soc., Perkin., I* (1974) 863
- [11,12,13 ,14,15] Melkemi, Nadjib. *Etude des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés bioactives de quelques composés organiques*. Diss. Université de Mohamed Kheider Biskra, 2019.
- [16] REX MUNDAY, YUESHENG ZHANG, CHRISTINE M. MUNDAY, JUN LI., 2006.- *Chemico Biological Interactions*, pp. 160, 115–122.

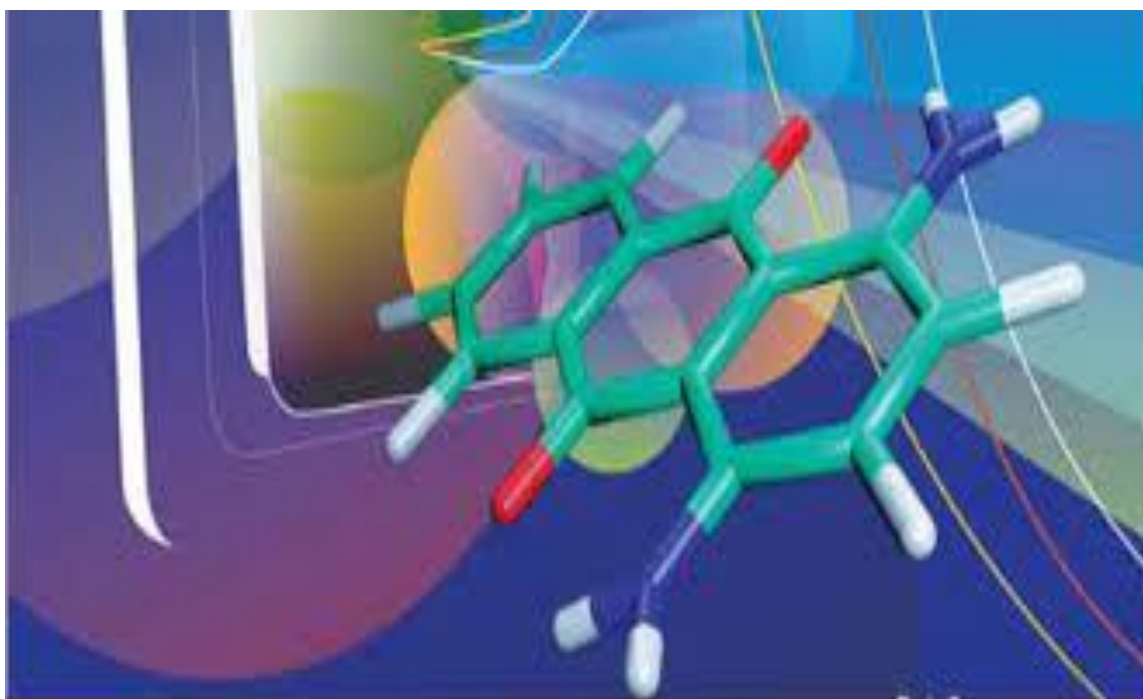
- [17] Sykiotis, Gerasimos P., and Dirk Bohmann. "Stress-activated cap'n'collar transcription factors in aging and human disease." *Science signaling* 3.112 (2010): re3-re3.
- [18] Boukebbous, Khaled. "Etude de complexes métalliques des ligands soufrés, azotés et d'autres molécules halogénés." (2009).
- [19] RAHMANI Z., SAÏDI M. et DEKMOUCHE M., 2014.-Évaluation de l'activité antioxydant de quelques dérivés de 1,2-dithiole-3-thiones .Annales des Sciences et Technologie Vol. 6, N° 2, p(131).
- [20] XIN HE, UMESH R. DESAI, GLEN E.KELLOGG, et KEVIN A. REYNOLDS ,2004.- Antimicrobial agents and chemotherapy, Aug., pp. 3093–3102.
- [21] Fracaroli, Alejandro M., et al. "Synthesis of 5-(alkylthio or arylthio)-3H-1, 2-dithiol-3-one derivatives." *Arkivoc* 4 (2007): 279-284.
- [22] MISRA, P.;MISRA, S.; MOHAPATRA, R.; MITTRA, A ., 1979.-*J. IndianChem. Soc.*, 61, 404.
- [23] RAHMANI .Z ., 2015.- Etude de la relation structure-activité antioxydante et antihémolyse des érythrocytes humaines par quelques dithiolethiones et composés phénoliques ,Thèse Doctorat en Sciences, Université de Kasdi Merbah Ouargla .
- [24] mémoire boudraa nawel, contribution a l etude des complexes métalliques des dithiole-1,2-thione-3 et d'autres molécules soufrées, [2007].
- [25] Melkemi Nadjib, doctorat en sciences, étude des corrélations les paramètres structuraux et les propriétés bioactives de quelques composés organiques.
- [26] J.-L. Burgot, J. Vialle, C. R. Hebd. *Seances Acad. Sci.*, Ser., C 278, 793 (1974).
- [27] RAUBENHEIMER H. G., KRUGER G. J., MARAIS C. F., OTTE R. ET HATTING J. T. Z .,1988.- *Organometallics* 7 pp 1853.
- [28] Munday, Rex, et al. "Structure–activity relationships in the induction of Phase II enzymes by derivatives of 3H-1, 2-dithiole-3-thione in rats." *Chemico-biological interactions* 160.2(2006):115-122.
- [29] STIEHL K. P., VIOLA H., SCHNEIDER W. ET LOENNECKE K., 1989.-*Ger. (East)* 258 pp 107 .

- [30] Lozac'h, Noël, and Madeleine Stavaux. "The 1, 2-and 1, 3-Dithiolium Ions." *Advances in Heterocyclic Chemistry*. Vol. 27. Academic Press, 1981. 151-239.
- [31] Rabeneck, Linda, Jessica A. Davila, and Hashem B. El-Serag. "Is there a true "shift" to the right colon in the incidence of colorectal cancer?" *The American journal of gastroenterology* 98.6 (2003): 1400-1409.
- [32] Kelloff GJ, Johnson JR, Crowell JA, Boone CW, Degeorge JJ, Steele VE, Mehta MU, Temeck JW, Schmidt WJ, Burke G, et al. Approaches to the development and marketing approval of drugs that prevent cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, pp. 4, 1-10, (1995).
- [33] Livingstone, D. R. "Responses of microsomal NADPH-cytochrome c reductase activity and cytochrome P-450 in digestive glands of *Mytilus edulis* and *Littorina littorea* to environmental and experimental exposure to pollutants." *Marine Ecology Progress Series* (1988): 37-43.
- [34] Choi, Jinah, Rui-Ming Liu, and Henry Jay Forman. "Adaptation to oxidative stress: quinone-mediated protection of signaling in rat lung epithelial L2 cells." *Biochemical pharmacology* 53.7 (1997): 987-993.
- [35] Michael J. PABST,* WILLIAM H .HABIG , AND WILLIAM B.JAKOBY .*from the section on enzymes and cellular biochemistry, nationl institute of arthritis,metabolism and Digestive Deseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20014.*(Received for publication, May 1, 1974).
- [36] Brown L.A. Glutathione protects signal transduction in type II cells under oxidant stress. *Am. J. Physiol.*, pp. 266, L172-L177, (1994).
- [37] Townsend, Danyelle M., and Kenneth D. Tew. "The role of glutathione-S-transferase in anti-cancer drug resistance." *Oncogene* 22.47 (2003): 7369-7375.
- [38] Schroder K.R., Hallier E., Peter E., Boit H.M. Dissociation of a new glutathione S-transferase activity in human erythrocytes. *Biochem. Pharmacol.*, pp. 43, 1671-1674, (1992).
- [39] Hallier E., Langhof T., Dannappel D., Lentbecher M., Schroder K, Georgens H.W., Muller A., BoIt H. M. Polymorphism of glutathione conjugation of methyl bromide, ethylene oxide and dichloromethane in human blood : influence of the induction of sister chromatid exchanges in lymphocytes. *Arch. Toxicol.*, pp.67, 173-178, (1993).

- [40] Tew, Kenneth D. "Glutathione-associated enzymes in anticancer drug resistance." *Cancer research* 54.16 (1994): 4313-4320.
- [41] Commandeur, J. N., Gerard J. Stijntjes, and N. P. Vermeulen. "Enzymes and transport systems involved in the formation and disposition of glutathione S-conjugates. Role in bioactivation and detoxication mechanisms of xenobiotics." *Pharmacological reviews* 47.2 (1995): 271-330.
- [42] Stanulla M., Schrappe M., Müller Brechlin A., Zimmermann M., Weite K. Polymorphisms within glutathione S-transferase genes (*GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*) and risk of relapse in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: a case-control study. *Blood*, pp. 95, 1222-1228, (2000).
- [43] Structures of herbicides in complex with their detoxifying enzyme glutathione S-transferase - explanations for the sélectivité of the enzyme in plants. Prade, L., Huber, R., Bieseler, B., *Structure* **6**, pp. 1445-1452, (1998).
- [44] Laure-Estelle Cassagnes. Cycle redox quinone-quinone réductase 2 et conséquences sur laproduction d'espèces oxygénées réactives dans le contexte cellulaire. *Biologie cellulaire*. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2015. Français. ffNNT : 2015TOU30148ff. fftel-01284055ff Université Paul Sabatier-Toulouse III, 2015.
- [45] Cassagnes, Laure-Estelle. *Cycle redox quinone-quinone réductase 2 et conséquences sur la production d'espèces oxygénées réactives dans le contexte cellulaire*. Diss. Université Paul Sabatier-Toulouse III, 2015.
- [46] article : 2015 novembre;48(11):609-17. doi : 10.5483/bmbrep.2015.48.11.190. Implications de NQO1 dans le traitement du cancer.
- [47] Sartorelli, Alan C. "Therapeutic attack of hypoxic cells of solid tumors: presidential address." *Cancer Research* 48.4 (1988): 775-778.
- [48] Beall, Howard D., and S. I. Winski. "Mechanisms of action of quinone-containing alkylating agents. I: NQO1-directed drug development." *Frontiers in Bioscience-Landmark* 5.3 (2000): 639-648.
- [49] D.C.Liebler, Kaysen, T.A.Kennedy, Redox cycles of vitamin E : hydrolysis and ascorbic acid dependent reduction of 8a-alkyldioxytocopherones, *Biochemistry* vol., 28, pp. 9772-9779, (1989).
- [50] *Mol Cancer Ther*. Author manuscript; available in PMC 2009 Nov 1. *Published in final edited form as:* *Mol* doi: [10.1158/1535-7163.MCT-08-0625](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-08-0625) PMID: PMC2597301 NIHMSID: NIHMS79250 PMID: [19001432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19001432/).

Chapitre II

Méthodes de chimie computationnelle utilisées



I. Introduction

La chimie pharmaceutique est une discipline qui s'intéresse à la conception, à la préparation et à l'interprétation du mode d'action des médicaments. C'est une science qui tente, entre autres, d'établir des relations entre la structure chimique des drogues et leur activité biologique [1].

Le docking moléculaire in silico vise à prévoir la structure d'un complexe moléculaire à partir des composées isolées, ce qui est notablement plus facile à mettre en œuvre, moins cher et plus rapide que l'utilisation des méthodes expérimentales in vitro. Les logiciels de docking sont donc des instruments très utiles en biologie, pharmacie et médecine, car la majorité des principes actifs sont de petites molécules (ligand) qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique, habituellement protéique (récepteur), afin d'influencer le mécanisme dans lequel cette protéine est impliquée [2].

II. Chimie théorique

On peut définir la chimie théorique comme la description de la chimie à l'aide d'outils mathématiques. Certains domaines de la chimie théorique ne s'intéressent pas du tout à l'équation de Schrödinger. Cette dernière est par contre au cœur de la chimie théorique quantique. Le but principal de la chimie théorique quantique est de décrire la structure électronique d'un système (i.e. de décrire les électrons), donc de trouver la fonction d'onde (il existe une autre façon de procéder, dont nous ne parlerons pas, qui consiste à regarder non plus la fonction d'onde ψ mais la densité électronique). Quand on a la fonction d'onde, on peut ensuite travailler sur l'énergie du système, ses orbitales, son état de spin ... Sauf qu'on ne peut pas le faire de manière exacte, puisque (on le verra par la suite) d'es qu'il y a plus d'un électron dans le système, le terme de expulsion inter-électronique bloque la résolution analytique. Des approximations sont donc nécessaires pour résoudre $\hat{H}\psi = E\psi$.

III. Méthodes de la modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire a pour but de prédire la structure et certaines propriétés chimiques de molécules ou de systèmes de molécules. Cependant, la nature même de ces systèmes moléculaires pose un certain nombre de problèmes : de par leur taille qui peut atteindre plusieurs milliers ou millions d'atomes, mais aussi à cause de la complexité des mécanismes et processus chimiques se déroulant en leur sein. La contrainte de taille de ces édifices peut être atténuée en utilisant des méthodes peu coûteuses en mémoire et en temps de

calcul comme les méthodes de mécanique moléculaire (MM). Cette classe de méthodes a l'énorme avantage de permettre d'atteindre les phénomènes dynamiques à l'aide de la méthode de dynamique moléculaire (MD). Néanmoins, les nombreux processus et réactions chimiques intervenant dans ce genre de systèmes requièrent souvent la rigueur et la précision des méthodes quantiques (QM), le coût et le temps de ces calculs par rapport au nombre d'atomes des systèmes étudiés étant très élevés, ainsi que les trois méthodes citées dans ce paragraphe sont celles utilisées dans la modélisation moléculaire [3].

- **CNDO/2** : (Complète Neglect of Differential Overlap/version 2) la première méthode semi empirique, elle a été proposée par Pople, Segal et Santry en 1965, méthode présentant certains défauts entre autres : elle ne tient pas compte de la règle de Hund.
- **INDO** : (Intermediate Neglect of Differential Overlap) proposée par Pople, Beveridge et Dobosh en 1967. Elle permet de distinguer entre les états Singulets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange.
- **MINDO/3** : Proposée par Bingham, Dewar et Lo en 1975. La paramétrisation est effectuée en se référant aux résultats expérimentaux et non pas aux résultats ab-initio, de plus l'algorithme d'optimisation utilisé est très efficace (Davidon- Fletcher-Powell). Cependant, elle surestime la chaleur de la formation des systèmes insaturés et sousstime celle des molécules contenant des atomes voisins ayant des paires libres.
- **MNDO**: (Modified Neglect of Diatomic Overlap) Proposée par Dewar et Thiel en 1977, méthode basée sur l'approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbitales atomiques sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués.
- **AM 1** : (Austin Model 1) La méthode est proposée par Dewar en 1985. Il a tenté de corriger les défauts de MNDO.
- **PM 3** : (Parametric Method 3) La méthode est proposée par Stewart en 1989, elle présente beaucoup de points en commun avec la méthode AM1 ; d'ailleurs il existe toujours un débat concernant les mérites relatifs de paramétrisation de chacune d'elles.
- **SAM 1** : (Semi-ab-initio Model 1) La méthode la plus récente proposée par Dewar en 1993. Elle inclut la corrélation électronique [4].

L'avantage des calculs semi-empiriques est qu'ils sont donc plus rapides que les autres méthodes quantiques. Leur inconvénient réside dans le fait qu'elles sont soumises à de

nombreuses approximations. En fait, peu de propriétés peuvent être prédites de manière fiable, en particulier, pour des molécules de structures trop éloignées de celles utilisées pour la paramétrisation des méthodes. En général celle-ci est réalisée afin de reproduire différentes propriétés : géométries, énergies de formation ou encore énergies de réaction, moments dipolaires, potentiels d'ionisation voire des propriétés spécifiques telles que des spectres électroniques ou des déplacements chimiques RMN [5]. Le calcul semi-empirique est la technique la plus utilisée, notamment pour l'étude de molécules de taille intermédiaire [6].

III.1. Méthodes non Quantiques (empirique)

Les méthodes empiriques sont des méthodes de mécanique moléculaire basées sur des concepts de la mécanique classique où les atomes et leurs électrons sont confondus en une collection de points matériels. Ces derniers agissent les uns sur les autres par l'intermédiaire d'un potentiel empirique encore dit champ de forces ne dépendant que de la position relative des atomes dans l'espace. Au sein de l'ordinateur, la représentation d'une molécule consiste donc en un ensemble de coordonnées atomiques, une liste de liaisons chimiques et un jeu de fonctions et de paramètres constituant le potentiel d'interaction. Le potentiel empirique qui détermine l'énergie conformationnelle de la molécule est constitué de deux types de termes représentant, respectivement, les interactions entre les atomes liés (longueur de liaison, angle de valence, angle dièdre) et les atomes non liés (Van der Waals, électrostatique) [7].

III.2. Mécanique moléculaire

La mécanique Moléculaire (MM) ne prend en compte la structure électronique qu'implicitement et les atomes sont alors représentés par des sphères ayant des masses et des rayons différents et possédant une charge. Les liaisons sont décrites comme des ressorts de différentes constantes de force. Ces charges et constantes de force peuvent être obtenues par divers moyens (données cristallographiques ou spectroscopie vibrationnelle, calcul *ab initio*) et sont contenues dans le champ de force. Ce dernier représente l'ensemble des paramètres permettant de calculer l'énergie potentielle du système. La Mécanique Moléculaire permet le calcul de l'énergie d'interaction d'un système en fonction des seules positions des noyaux, en ignorant ainsi le mouvement des électrons. L'approximation de Born-Oppenheimer est aussi utilisée, cependant, le mouvement des noyaux n'est plus décrit par un Hamiltonien quantique comme en Mécanique Quantique, mais par les descriptions de la mécanique classique ou les

atomes sont assimilés à des points massiques (éventuellement chargés) et les liaisons chimiques à des ressorts mécaniques [8].

III.3. Dynamique moléculaire

La dynamique moléculaire est une technique de modélisation sur ordinateur par laquelle l'évolution en fonction du temps ou trajectoire, d'une molécule est décrite par les .Elle permet de simuler l'évolution [9].

Principes de la mécanique classique Newtonienne des systèmes dans le temps. La dynamique moléculaire a pour but de simuler le mouvement des atomes au cours du temps, à partir de l'énergie potentielle calculée par la mécanique moléculaire, et de regarder comment se comporte la molécule pour une température donnée [10].

IV. Docking Moléculaire

Docking (ancrage ou amarrage en français) est le nom donné aux simulations moléculaires dans lesquelles différentes approches sont combinées pour étudier les modes d'interaction entre deux récepteur macromoléculaire étant le plus souvent une protéine, le terme docking seul est couramment employé pour désigner un « docking protéine-ligand » [11].

L'opération d'arrimage du ligand dans le site actif de la protéine est appelée docking moléculaire.

Une simulation de docking comprend essentiellement deux étapes Le docking proprement dit et le scoring:

- La première étape (le docking) est l'étape de sélection, consistant à placer le ligand dans le site actif de la protéine et à échantillonner les conformations, positions et orientations (poses) possibles, en ne retenant que celles qui représentent les modes d'interactions les plus favorables.
- La deuxième étape (le scoring) est l'étape de classement, qui consiste à évaluer l'affinité entre le ligand et la protéine et de donner un score aux poses obtenues lors de la phase de docking. Ce score permettra de retenir la meilleure pose parmi toutes celles proposées molécules.

IV.1. Définition

Le Docking est une technique informatique qui permet de prédire les interactions probables entre des ligands (substrat, activateur ou inhibiteur) et la structure d'une protéine. Il se déroule en deux étapes :

- Une étape de positionnement du ligand dans le site choisi de la protéine.
- Une étape d'évaluation des interactions énergétique potentielles entre le ligand et la protéine.

Les méthodes utilisées pour ces deux étapes différentes en fonction du programme de docking utilisé [12]. On peut dire que le docking est une méthode qui prédit l'orientation d'une molécule par rapport à une autre pour avoir le complexe le plus stable. Il est fréquemment utilisé sur l'étude de la cible moléculaire des médicaments et réduire les essais expérimentaux. En générale il Ya deux approches, l'un basée sur la complémentarité des surfaces et l'autre basée sur le calcul de l'énergie du complexe. Il est l'ensemble des mécanisme et interactions intervenant lors de la formation de complexes moléculaire.il à des applications pratiques dans l'ingénierie des protéines et la conception de nouveaux médicaments. Les différents types de docking sont : ligand-protéine, protéine-protéine, glucide-protéine et ADN-protéine [13].

IV.2. Principe de docking

Le plus important problème pour l'étape de docking est de parcourir le mieux possible l'espace conformationel. En fonction du nombre de degrés de liberté de translation, de rotation en plus des conformations de départ possibles du ligand. Pour éviter les calculs que les machines ne peuvent résoudre ou seulement dans des temps bien trop importants [14].

En principe, un docking peut être fait de façon « manuelle » directement par le modélisateur, en plaçant le ligand dans le site actif de la protéine à l'aide d'une interface graphique. Ensuite, la géométrie de l'ensemble est optimisée de manière à corriger les problèmes stériques et obtenir un complexe énergétiquement stable. Cette approche est appliquée quand on a une idée précise du mode d'interaction réel du ligand [15]. Figure 1 : Représentation schématique du docking de deux molécules

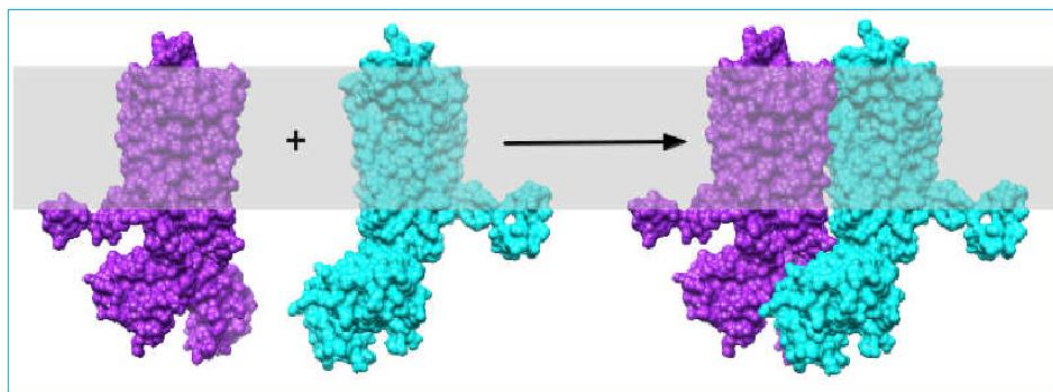


Figure 1 : Représentation schématique du docking de deux molécules [15].

IV.3. Protocole Générale de Docking

Les approches utilisées actuellement sont exclusivement calculatoires et évaluées par des outils de visualisation. Ces approches peuvent être décomposées en quatre à cinq phases successives. Choix du mode de représentation des protéines (tout atome, pseudo-atome, grille, etc.), Exploration conformationnelle (corps-rigide position/orientation du ligand et/ou flexible position/orientation/forme du ligand). Minimisation de la fonction d'évaluation de l'énergie d'interaction (ou fonction de score) des conformations issues de l'exploration.

Regroupement par ressemblances et classification par évaluation plus fine du score, accompagnée d'une étape non automatique d'évaluation visuelle des résultats lorsque le score ne permet pas de discriminer la conformation native des différentes conformations générées.

- Une étape optionnelle d'affinement des complexes sélectionnés par minimisation ou dynamique moléculaire.
 - Un algorithme de recherche pour explorer les possibilités de modes de liaison, un mécanisme pour placer le ligand dans le site de liaison et une fonction de score pour classer les différents modes de liaison.
- a. Le docking du docking rigide vers l'introduction de la flexibilité

Les premiers logiciels de docking développés au début des années 80 considéraient le récepteur et le ligand rigides en se basant sur le modèle « clé-serrure ». C'est sans aucun doute la catégorie la plus simple et rapide de docking.

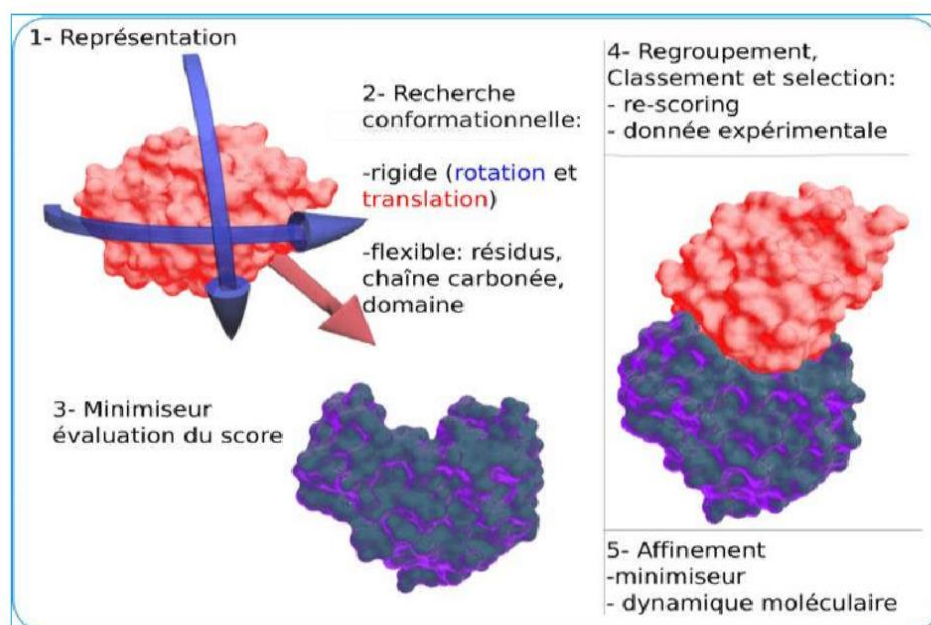


Figure 2 : Schéma illustrant le principe de « clé-serrure » [16]

Ils ont distingué deux niveaux de docking : Le docking semi-flexible est "asymétrique" et généralement utilisé pour l'amarrage protéine-ligand, le ligand étant considéré comme flexible, la protéine gardée rigide. Le docking flexible enfin, traite la flexibilité des deux molécules, mais la flexibilité permise est limitée pour simplifier les modèles. La quasi-totalité des programmes de docking utilisés actuellement proposent une approche qui prend en compte la flexibilité du ligand, tout en considérant le récepteur rigide (docking semi-flexible). L'utilisation de tels programmes mènent à de bons résultats, principalement quand la protéine a une flexibilité limitée. En effet, dans de tels cas, la structure cristallographique peut être considérée comme plus représentative de l'état de la protéine dans son environnement naturel, ce qui augmente les chances de simuler correctement le mode d'interaction protéine ligand [16].

IV.4. Les outils du docking moléculaire

Les logiciels de docking sont des outils utiles en pharmacie et en médecine, car la plupart des principes actifs sont des petites molécules (ligand) conçues pour interagir sur le plan moléculaire avec leurs protéines cibles (récepteur), pour agir sur les voies biologiques dans lesquelles ces dernières sont impliquées [17].

IV.5. Docking avec ligand rigide, semi-flexible et flexible

IV.5.1. Avec ligand rigide

Le ligand et la protéine sont tous les deux considérés comme étant rigides. Seuls les 6 degrés de liberté de translation et rotation sont explorés pour le ligand, le subir des translations et rotations dans chacune des trois dimensions, la recherche conformationnelle commence en énumérant toutes les translations et rotations possible avec au minimum 1 Å et 1.5 Å de RMSD, respectivement, entre chaque changement. Chaque pose sans clash est notée à l'aide d'une fonction de score. Les poses ayant les meilleurs scores sont affinées par le programme, qui teste les rotations et translations proches (RMSD supérieure à 0.5 Å et 0.75 Å, respectivement) [18]. D'autres programmes, tels que DOCK [19] font aussi docking rigide. La précision de ces méthodes peut être améliorée en générant plusieurs conformés pour chaque ligand. Bien que moins précises que les méthodes de docking flexibles, leur rapidité et leur relative efficacité les rendent intéressants pour les protocoles de criblage hiérarchique. Elles peuvent constituer un premier filtre, éliminant de la chimiotèque les molécules trop grandes ou présentant une mauvaise complémentarité avec le site de liaison [20,21].

IV.5.2. Avec ligand semi-flexible

Lorsque l'espace conformationnel des ligands est exploré, le nombre de degrés de liberté de l'espace de recherche peut être conséquent dans le cas de molécule très flexible, d'autres algorithmes dit de fragmentation, sont employés pour construire de façon incrémentielle le ligand au sien du site actif de la protéine, l'espace des conformations du ligand est alors restreint au voisinage d'un ensemble initial d'états simplifiés. Cette stratégie de recherche par construction, qui se présente sous diverses variantes [22], est notamment adoptée par les programmes DOCK [23,24], FLEXX et Hammerhead [25]. Les programmes de docking semi-flexible considérés comme les plus efficaces emploient des méthodes de recherche aléatoires ou stochastiques.

IV.5.3. Avec ligand flexible

Lorsque les méthodes de docking prennent en compte la flexibilité du ligand, deux étapes sont effectuées successivement pendant toute la durée du docking :

- La première étape correspond à une exploration de l'espace conformationnel de manière à retrouver, parmi les conformations proposées, les conformations bioactives.

- la deuxième étape, une fonction de score évalue ces conformations [26]. Il existe plusieurs types d'algorithmes de recherche conformationnelle.

V. Définition d'ADME

Pour être efficace en tant que médicament, une molécule puissante doit atteindre sa cible dans le corps en concentration suffisante, et y rester sous une forme bioactive suffisamment longtemps pour que les événements biologiques attendus se produisent. Le développement de médicaments implique l'évaluation de l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME) de plus en plus tôt dans le processus de découverte. Une grande variété de méthodes *in silico* partagent l'objectif de prédire les paramètres ADME à partir de la structure moléculaire [27].

À noter, le travail pionnier de Lipinski et al examiné des composés actifs par voie orale pour définir des intervalles physicochimiques pour une probabilité élevée d'être un médicament oral. (C'est-à-dire la ressemblance médicamenteuse) [28].

En outre, la pharmacocinétique (comme l'absorption, gastro-intestinale) et la pharmacorésistance prédiction telles que les règles de Lipinski, et le score de biodisponibilité [29].

Le Lipinski est une règle appliquée pour évaluer la drug likeness pour prédire si un composé est susceptible d'être bioactif selon certains paramètres importants tels que le poids moléculaire, LogP, le nombre de HPA et HBD. L'outil suisse ADME a utilisé le vecteur algorithme de machine (SVM) [30] ; avec de grands ensembles de données soigneusement nettoyés d'inhibiteurs / non-inhibiteurs connus ainsi que substrats / non-substrats. ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité) dépistage aide à détecter la probabilité de drogue de composés. Le format SMILES des ligands a été chargé dans le serveur SwissADME [31]. Et ADME le criblage a été effectué aux paramètres par défaut.

V.1. La pharmacocinétique

Pharmacocinétique est traditionnellement définie comme l'étude du sort des médicaments dans l'organisme [32], depuis leur absorption jusqu'à leur élimination. Cette discipline permet ainsi de relier les doses de médicaments administrées aux concentrations sanguines observées, et de décrire leur évolution en fonction du temps. Parmi les notions fréquemment utilisées en pharmacocinétique, citons : La biodisponibilité désigne la fraction

de la dose de médicament administrée qui atteint la circulation systémique, et la vitesse à laquelle elle l'atteint. Elle reflète principalement la phase d'absorption.

V.2. Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination (ADME)

Il est possible de décomposer le circuit du médicament dans l'organisme en quatre phases : une phase de résorption, ou d'absorption, qui correspond au passage du médicament de son site d'administration vers la circulation systémique. Une phase de distribution, correspondant à la diffusion du médicament dans les différents tissus de l'organisme. Une phase de métabolisme, décrivant la transformation du médicament par l'organisme. Une phase d'élimination, s'intéressant aux processus d'élimination du médicament par l'organisme. L'ensemble de ces quatre phases est fréquemment décrit par le sigle ADME. Certains auteurs élargissent ce concept en incluant une phase de libération du principe actif depuis la forme galénique administrée, et une phase de réponse au principe actif, décrivant l'enchaînement suivant :

Libération- Absorption – Distribution – Métabolisme – Elimination – Réponse On utilise alors le sigle L'ADME pour désigner l'ensemble de ces phases [33].

- **Absorption**

Dans la majorité des situations rencontrées en clinique, le site d'administration du médicament est distinct de son site d'action : administration par voie orale d'un médicament dont le site d'action pourra être le cœur, les vaisseaux, les reins par exemple. Le site de l'administration, le tube digestif dans la situation présentée ici, n'est qu'un lieu de transit, le médicament étant ensuite véhiculé dans l'organisme par la circulation sanguine. L'absorption correspond donc au passage du médicament de son site d'administration à la circulation sanguine générale, au travers de membranes biologiques. Avant toute absorption, il est souvent nécessaire que le principe actif soit libéré de la forme galénique : dissolution du comprimé, ou de la paroi de la gélule. Plusieurs phénomènes interviennent ensuite dans l'absorption des médicaments : d'une manière schématique, on peut distinguer des phénomènes d'absorption actifs et des phénomènes d'absorption passifs.

- **Distribution**

La distribution, qui correspond à la diffusion du médicament dans les différents tissus de l'organisme, est également influencée par le caractère plus ou moins lipophile du principe actif, ainsi que par son affinité pour différents tissus : os, tissu adipeux, ... Le médicament peut se fixer de manière réversible aux protéines plasmatiques : cette fixation se fait principalement sur l'albumine et l'alpha 1 glycoprotéine acide, l'albumine fixant préférentiellement les médicaments acides, alors que l'alpha 1 glycoprotéine acide fixe davantage les médicaments basiques. On distingue alors la fraction de médicament liée aux protéines et la fraction libre. Le plus souvent, seule la fraction libre peut agir sur son site d'action, diffuser dans les tissus, ou subir les processus de métabolisme ou d'élimination, si bien que l'on peut considérer que la fraction du médicament qui est liée aux protéines plasmatiques constitue une forme de stockage du médicament.

- **Métabolisme**

Le métabolisme correspond à la transformation du médicament par l'organisme. Cette transformation est essentiellement réalisée par des réactions impliquant des enzymes. Pour les médicaments, il est usuel de séparer en deux groupes les réactions impliquées dans le métabolisme : les réactions de phase 1 et les réactions de phase 2. Les réactions de phases 1 précèdent habituellement celles de phase 2 dans la chronologie du métabolisme d'un médicament.

- **Élimination**

L'élimination d'un médicament de l'organisme peut se faire par différentes voies : urinaire, respiratoire (dans l'air expiré), cutanée (par la sueur), salivaire, ou dans le lait maternel. Les voies principales sont l'élimination par les reins dans les urines, et l'élimination par le foie. Pour un certain nombre de voie d'élimination, un phénomène de réabsorption du médicament peut être rencontré, qui contribue à diminuer ou ralentir l'élimination du médicament. Les mécanismes décrits pour l'absorption sont également retrouvés pour l'élimination (diffusion passive, transport actif, ...).

VI. interactions ligand-récepteur et la modélisation moléculaire

Plusieurs méthodes permettent d'étudier l'interaction ligand-récepteur ou encore l'interaction d'une molécule avec un site actif parmi ces méthodes de pharmacophore.

- **Pharmacophore 3D**

La méthode de conformation 3D est également une méthode basée sur la comparaison et la superposition et représente les positions relatives, dans l'espace, des groupes liants, au niveau d'un site actif.

Il existe en effet des distances, des angles, des orientations... caractéristiques d'une action biologique, parce que caractéristiques de l'interaction ligand/récepteur correspondante.

Sur un composé connu, on peut identifier tous les centres liants :

- Fournisseurs ou accepteurs de liaisons hydrogène
- Centres hydrophobes (fragments hydrocarbonés, notamment)
- Cycles aromatiques [34].

Références bibliographiques

- [1] Veber, Daniel F., et al. "Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates." *Journal of medicinal chemistry* 45.12 (2002): 2615-2623.
- [2] Wermuth, Camille G. "Designing prodrugs and bioprecursors." *The practice of medicinal chemistry*. Academic Press, 2008. 721-746.
- [3] BENABDALLAH Ahlem, SEHIL Medjda. "Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de la tyrosine kinase EGFR."
- [4] Leach, A. R. "Empirical force field models: molecular mechanics." *A. Leach, Molecular Modelling: principles and applications* (2001): 165-252.
- [5] Stewart, James JP. "Optimization of parameters for semiempirical methods IV: extension of MNDO, AM1, and PM3 to more main group elements." *Journal of Molecular Modeling* 10.2 (2004): 155-164.
- [6] Allinger, N. L. "Calculation of molecular structure and energy by force-field methods." *Advances in physical organic chemistry*. Vol. 13. Academic Press, 1976. 1-82.
- [7] Karzazi, Yasser. *Structure électronique et champ de forces moléculaire des cycloimmonium ylures*. Diss. Lille 1, 1996.
- [8] LEBBAD, Fatima. *Etude par modélisation moléculaire des mécanismes de complexation*. Diss. Université de Tlemcen-Abou Bekr Belkaid.
- [9] Amira, Afren. "MÉMOIRE DE MASTER."
- [10] Tirado-Rives, Julian, and William L. Jorgensen. "Molecular dynamics of proteins with the OPLS potential functions. Simulation of the third domain of silver pheasant ovomucoid in water." *Journal of the American Chemical Society* 112.7 (1990): 2773-2781.
- [11] Warren, Gregory L., et al. "A critical assessment of docking programs and scoring functions." *Journal of medicinal chemistry* 49.20 (2006): 5912-5931.
- [12] Martz, François. *Développement d'une nouvelle méthode de docking basée sur les mécanismes enzymatiques et guidée par des groupes prosthétiques*. Diss. Université Paris Sud-Paris XI, 2014.
- [13] Fredj, Ben. *Etude 3DQSAR, Docking moléculaire et criblage ADMET pour des inhibiteurs potentiels de la Cathepsine B*. Diss. UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF-M'SILA, 2021.

- [14] Laouar, Iman. "Etude des interactions Enzyme-Ligand. Cas des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase." (2015).
- [15] Jain, Ajay N. "Scoring functions for protein-ligand docking." *Current Protein and Peptide Science* 7.5 (2006): 407-420.
- [16] KHADRAOUI, KHADIDJA. "Etude des propriétés structurales et électronique des molécules médicamenteuses." (2021).
- [17] McGann, Mark. "FRED pose prediction and virtual screening accuracy." *Journal of chemical information and modeling* 51.3 (2011): 578-596.
- [18] Kuntz, Irwin D., et al. "A geometric approach to macromolecule-ligand interactions." *Journal of molecular biology* 161.2 (1982): 269-288.
- [19] Hirayama, Kazunori, et al. "Identification of novel chemical inhibitors for ubiquitin C-terminal hydrolase-L3 by virtual screening." *Bioorganic & medicinal chemistry* 15.21 (2007): 6810-6818.
- [20] Hamza, Adel, et al. "Novel human mPGES-1 inhibitors identified through structure-based virtual screening." *Bioorganic & medicinal chemistry* 19.20 (2011): 6077-6086.
- [21] Brooijmans, Natasja, and Irwin D. Kuntz. "Molecular recognition and docking algorithms." *Annual review of biophysics and biomolecular structure* 32.1 (2003): 335-373.
- [22] Kuntz, Irwin D., et al. "A geometric approach to macromolecule-ligand interactions." *Journal of molecular biology* 161.2 (1982): 269-288.
- [23] Ewing, T. J.; Makino, S.; Skillman, A.G.; Kuntz, I.D. DOCK 4.0: search strategies for automated molecular docking of flexible molecule databases. *J. Comput. -Aided Mol. Des.* 2001, 15 (5), 441-428.
- [24] Ruppert, J.; Jain, A.N. Hammerhead: fast, fully automated docking of flexible ligands to protein binding sites. *Chem. Biol.* 1996, 3 (6).
- [25] Metropolis, N.; Rosenbluth, A.E.; Rosenbluth, M. N.; Teller, A. H.; Teller, E. Equation of state calculations by fast computing machines. *Journal of chemical physics* 1953, 21, 1087-1092.
- [26] Kollman, P.A.; Massova, I.; Reyes, C.; Kuhn, B.; Hou, S.; Chong, L.; Lee, T.; Duan, Y.; Wang, W.; Domini, O.; Cieplak, P.; Srinivasan, J.; Case, D.A.; Cheatham, T.E.; Calculating

structures and free energies of complex molecules: combining molecular mechanics and continuum, models *Acc. Chem. Res.* 2000, 33, 889-897.

[27] S. Tian., et al. Ke application of in silico drug-likeness predictions in pharmaceutical research., *Adv Drug Deliv Rev* 86, 2–10, 2015. Méthodes de la modélisation moléculaire Chapitre I 37

[28] C. A. Lipinski., F. Lombardo., B. W. Dominy. & P. J. Feeney., Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 46, 3–26, 2001.

[29] A.K. Ghose, V.N. Viswanadhan, J.J. A. Wendoloski., knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *J Comb Chem* 1: 55-68. 1999.

[30] D.F. Veber, S.R. Johnson, H.Y. Cheng, B.R. Smith, K.W. Ward, et al. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J. Med Chem* 45: 2615-2623. 2002.

[31] C. Cortes., Vapnik V Support vector machine. , *Mach Learn* 20: 273-297, 1995.

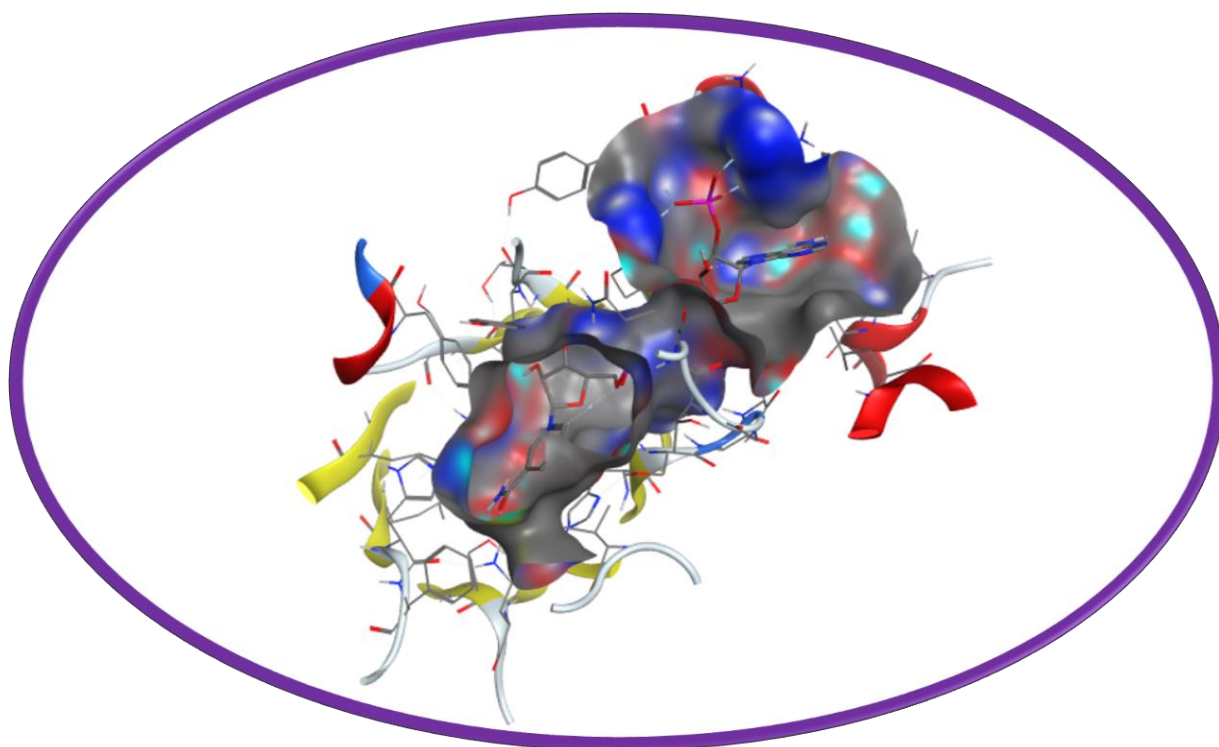
[32] H. Fatoki., D. Sanni., O. Adeoyo., B. Faleye. *J Nat Prod Plant Resour.* 6(6), 21-25. 2016.

[33] W.A. Ritschel. *Handbook of Basic Pharmacokinetics.* 3 ed: Drug Intelligence Publications, Inc.; 1986.

[34] http://untori2.crihan.fr/unspf/2009_Limoges_Trouillas_Chap4Modeliastion/co/04-1-5-interaction-ligand-recepteur.html

Chapitre III

Résultats et discussion



I. Introduction

La chimie pharmaceutique est une discipline scientifique qui combine la chimie et de la pharmacie dans le but de concevoir et de développer de nouveaux composés pharmaceutiques. Pour cela, de nombreuses techniques chimiques sont utilisées, y compris les applications de la chimie informatique, de sorte que la chimie pharmaceutique se concentre sur de nombreux aspects, y compris les enzymes et vise à découvrir et à développer des médicaments.

L'enzyme chlordecone réductase (2fvl) apparaît excessivement dans de nombreuses tumeurs, notamment du sein, du colon, du foie et cancer de l'estomac. De plus, de nombreux cancers dépendent de bloquer le cycle cellulaire par l'enzyme 2fvl. De nombreuses études ont montré que dans le corps vivant l'inhibition de l'enzyme 2fvl est une stratégie efficace pour empêcher la multiplication des cellules cancéreuses ; et la résistance des cellules cancéreuses à la chimiothérapie.

II. Matériels et méthodes

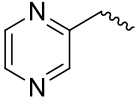
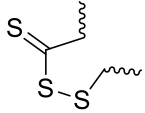
II.1. Base de données biologiques

Dans cette étude, nous avons utilisé deux paramètres biologiques : l'activité spécifique de la quinone réductase (QR) et la production d'hormone de croissance (GH) issus à partir des travaux publiés par Burgot [1] (tableau 1).

CDQR (μM) : concentration de dithiolethiones nécessaires pour doubler l'activité spécifique de la NAD(P)H : quinone réductase déterminées dans les lignées cellulaires cancéreuses Hepa 1c1c7.

CDGH (μM) : concentrations de dithiolethiones nécessaires de doubler la production de l'hormone de croissance dans les lignées cellulaires cancéreuses Hepa 1c1c7.

Tableau 1 : Structures chimiques et activité expérimentale des molécules étudiées.

Ligand	R1	R2	pCDQRexp	pCDGHexp
L1	H	H	0.176	0.415
L2	H	CH ₃	1.079	1.114
L3	H	C ₂ H ₅	0.903	1.491
L4	H	C ₆ H ₅	0.301	1.255
L5	H	CO ₂ H	1.380	1.477
L6	H	CONH ₂	1.662	1.579
L7	CH ₃	H	1.230	1.114
L8	C ₂ H ₅	H	0.903	1.415
L9	C ₆ H ₅	H	1.301	1.322
L10	C(CH ₃) ₃	H	0.699	1.477
L11	CO ₂ H	H	1.903	1.903
L12	CONH ₂	H	1.301	0.653
L13	C ₆ H ₄ (P) OCH ₃	H	1.255	1.000
L14	CH ₃	CH ₃	1.903	1.875
L15		CH ₃	1.342	0.903
L16	C ₆ H ₄ (P)OCH ₃	CH ₃	1.580	1.301
L17			0.342	0.778
L18	-(CH ₂) ₃ -		0.602	1.000
L19	-(CH ₂) ₈ -		0.698	0.929

II.2. Docking moléculaire

II.2.1. Préparation et optimisation de l'enzyme et des ligands

Dans cette étude nous avons utilisé l'enzyme chlordécone réductase son code est 2FVL de la banque de données des protéines (<http://www.rcsb.org/pdb/>).

- Chlordecone réductase (2FVL) (PDB ID : [NAP](#)), elle est Co- cristallisée avec l'inhibiteur : **NADP NICOTINAMIDE-ADENINE-DINUCLEOTIDE PHOSPHATE C₂₁ H₂₈ N₇ O₁₇ P₃** [2].

La structure 3D de la chlordécone réductase a été obtenue par logiciel MOE [3]. L'enzyme étudiée se forme de trois unités sous la forme de trimère (A, B, C) qui constitue de 969 résidus d'acides aminés (figure 1).

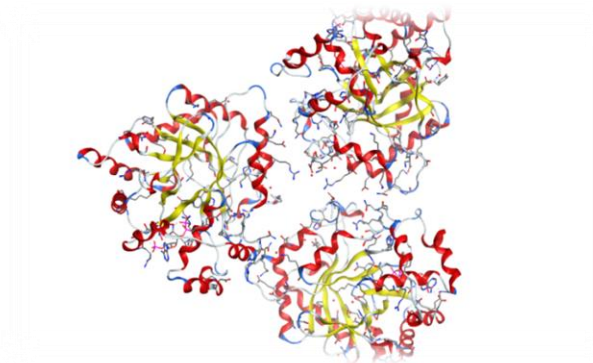


Figure 1 : Structure de la forme trimère de l'enzyme 2fvl.

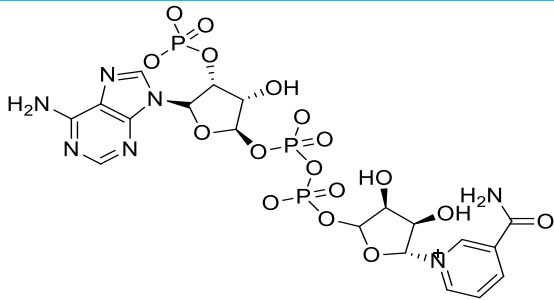
Les propriétés enzymatiques et les valeurs de qualité énergétique sont représentées dans le tableau 2 ; il est suggéré qu'une précision de la structure enzymatique 2fvl(A) appartient à la valeur de la structure cible, cela confirme la fiabilité du modèle $R=0.166 \leq 0.2$, indique que la protéine a une structure correcte.

II.2.1.1. Préparation de la structure d'enzyme

Nous avons choisi l'unité (A) de la forme trimère de l'enzyme 2fvl. Premièrement on commence par l'élimination des molécules d'eau, des ions et des catalyseurs, en suite on ajoute des hydrogènes explicites et attribué des charges. Le site actif a été déterminé par le processeur de recherche de site dans logiciel MOE [3]. Plusieurs cavités ont été détectés, parmi eux, on trouve une cavité comporte le ligand de référence. Cette cavité a été sélectionnée pour notre étude.

Pour vérifier la précision des résultats d'amarrage moléculaire, les interactions d'origines ont été remontées dans leur cavité. Ainsi, la déviation de la racine de la moyenne des carrés (RMSD) entre la conformation re-docking et Co-cristalline a été calculée, ainsi que l'énergie score (S) comme indiqué dans la figure 2 et le tableau 2.

Tableau 2 : Les caractéristiques de l'enzyme 2fvl (A) et ligand de référence.

Enzyme	Inhibiteur de Co-cristallisation	Classification	S score (Kcal/mol)	RMSD (Å)	Résolution (Å°)
2fvl (A)		Oxydoréductase	-12.6780	1.5157	2.40

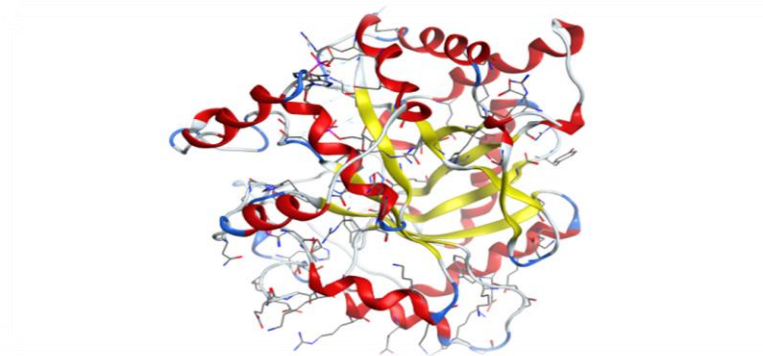


Figure 2 : Structure 3D de l'enzyme 2fvl (A).

➤ La cavité de 2fvl(A)

Les propriétés de la cavité détectée par MOE sont représentées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Différentes propriétés de cavité détectée par MOE de l'enzyme 2fvl(A).

Site	taille	Hyd	Coté	Résidus
1	208	56	109	GLY22 THR 23 TYR 24 ASP 50 LEU 54 TYR 55 LYS 84 HIS 117 PHE 118 SER 116 ASN 167 GLN 190 ALA 215 HIS 216 SER 217 ALA 218 LEU 219 GLY 220 THR 221 GLN 222 ARG 223 HIS 224 TRP 227 VAL 228 PRO 233 VAL 234 LEU 235 LEU 236 ALA 253 LEU 268 ALA 269 LYS 270 SER 271 TYR 272 ASN 273 ARG 276 GLU 279 ASN 280 TYR 305 VAL 306

* l'option « site Finder » a été utilisé pour la détection des différentes cavités enzymatiques, et leurs propriétés.

* le site le plus favorable pour procéder à notre étude possède le volume le plus important, dans lequel se trouve le ligand Co-cristallisé.

* la figure suivante représente la cavité sélectionnée pour notre étude.

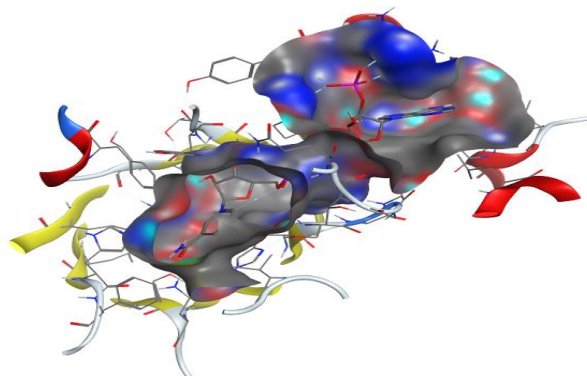


Figure 3 : la cavité choisie dans l'enzyme 2fvl(A).

➤ **Ligand de référence : nicotinamide adénine dinucléotide**

***Définition**

Le NAD est l'acronyme de la **coenzyme** « nicotinamide adénine dinucléotide ». Elle existe sous deux formes : le NAD⁺, sa forme oxydée et le NADH, sa forme réduite. La forme d'hydrogène biologique stabilisée, au contact avec l'oxygène présent dans les cellules, ce NADH génère de l'énergie. Il s'agit donc d'une molécule qui est une source même de notre énergie vitale [4].

Le nicotinamide est une vitamine présente dans les aliments d'origine animale et végétale intervenant dans un grand nombre de processus métaboliques de la cellule.

Il est rapidement dégradé dans le foie en produits sans toxicité systémique particulière.

Le nicotinamide est une molécule très peu toxique pour l'homme [5].

***Utilisation**

Le nicotinamide est utilisé dans la prise en charge de carences et suppléments en vitamine PP. En association au sulforutoside, le nicotinamide est utilisé dans la prise en charge de fragilités capillaires conjonctivales [6].

*Les effets secondaires

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'administration de nicotinamide, par voie orale à fortes doses et parentérale :

Affections de la peau et du tissu sous cutané : Flush, érythème facial.

Affections gastro-intestinales : Douleurs gastriques, nausées, vomissements, diarrhée.

Affections du système nerveux : Céphalées, sensations vertigineuses.

Affections hépatobiliaires : Hépatite.

Investigations : Elévation des transaminases [7].

II.2.1.2. Préparation des ligands

Les structures des ligands étudiées ont été dessinées à l'aide du programme Hyperchem et enregistrées au format (MDL .mol), ensuite, les 19 ligands ont été optimisés par la mécanique moléculaire en utilisant le champ de force MM+ dans le programme Hyperchem [8], nous avons choisis une limite de norme de gradient de 0.01 Kcal/A° pour l'optimisation de la géométrie. Le docking moléculaire a été utilisé pour prédire le mode de liaison des ligands dans les sites actifs cibles et pour évaluer l'énergie libre des liaisons des complexes enzyme-ligand. Les résultats présentés dans le tableau 4 montrent que tous les ligands ne sont toxiques.

Tableau 4 : Quelques propriétés des ligands sélectionnes dans notre étude.

Ligand	Propriétés					
	Toxicité	R synthétique	Masse moléculaire (g/mol)	TPSA (A ²)	Log P	Log s
L 13	No	100	240.37	41.32	3.76	-5.87
L 15	No	100	226.35	57.87	2.93	-3.47
L 16	No	100	254.40	41.32	4.15	-5.88
L 19	No	100	244.45	32.09	5.10	-6.75

II.3. Dynamique moléculaire

La méthode de simulation de dynamique moléculaire est basée sur la deuxième loi de Newton ou l'équation du mouvement ; c'est une simulation qui suit les mouvements

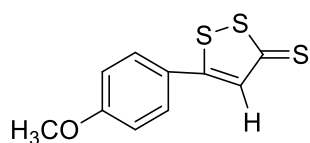
atomiques, moléculaires dans les systèmes pour une période donnée. Les meilleurs complexes formés de l'enzyme 2fvl(A) et les ligands ont été étudiés par des calculs de dynamique moléculaire.

Les étapes de protocole de dynamique moléculaire ont été sélectionnées pour optimiser l'équilibre de système de 0 picoseconde à 600 picoseconde.

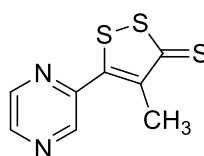
Tous les calculs ont été exécutés en utilisant le logiciel MOE.

Dans cette partie nous avons étudiés les ligands L13, L15, L16 et L19.

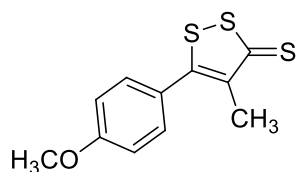
L 13 :



L 15 :



L 16 :



L 19 :

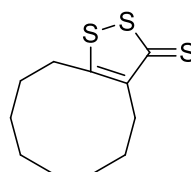


Figure 4 : Structure chimique des ligands L13, L15, L16 et L19.

II.4. L'étude *in silico* des propriétés ADME

L'étude *in silico* des propriétés ADME (Adsorption, Distribution, Métabolisme et élimination) est une étape importante pour l'évaluation des propriétés pharmacologiques des molécules étudiées. Toutes ces propriétés étaient calculées par un programme en ligne SwissADME [9,10].

Notre étude basée sur l'analyse des propriétés pharmaceutiques qui favorisent la biodisponibilité de molécules étudiées. Les propriétés ciblées dans cette étude sont : la masse molaire, le nombre des liaisons hydrogène donneurs et accepteurs, la lipophile Log P (MLOGP) [11], l'hydrosolubilité, les propriétés pharmacocinétiques (I absorption, perméabilité de BBB, substrat de P-gp, inhibiteurs de CYP1A2, inhibiteurs de CYP2C19, inhibiteurs de CYP2C9, inhibiteurs de CYP2D6, inhibiteurs de CYP3A4) [12].

Absorption gastro intestinal : ce phénomène correspond au passage de médicament à travers la membrane gastro-intestinale.

Substrat de la glycoprotéine P : la P-gp montre une grande variabilité inter individuelle d'expressions et de fonction, ceci ayant une influence directe sur la disponibilité systémique de ses substrats [13].

Perméabilité barrière hémato-encéphalique (BBB : blood- brain barrier permeability) : est une barrière physiologique présente dans le cerveau chez tous les vertébrés entre la circulation sanguine et système nerveux central (SNC).

Inhibiteur CYP 1A2 : Le cytochrome P450 1A2, membre du système d'oxydase à fonction mixte du cytochrome P450, est impliqué dans le métabolisme des xénobiotiques dans le corps humain. Chez l'homme, l'enzyme CYP1A2 est codée par l'inhibiteur gène CYP1A2.

Inhibiteur Cyp2c19 : Le cytochrome P450 2C19 (en abrégé CYP2C19) est une protéine enzymatique. C'est un membre de la sous-famille CYP2C du système d'oxydase à fonction mixte du cytochrome P450.

Inhibiteur CYP2C9 : est l'enzyme qui métabolise les anticoagulants coumariniques comme l'acenocoumarol ou la warfarine

Inhibiteur Cyp2D6 : Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) est une enzyme qui chez l'homme est codée par le gène CYP2D6 se trouve principalement dans le foie. Il est également existe dans les domaines du système nerveux central.

Inhibiteur Cyp3A4 : Le cytochrome P450 3A4 (en abrégé CYP3A4) est une enzyme importante de l'organisme, principalement présente dans le foie et l'intestin. Il oxyde les petites molécules organiques exogènes (xénobiotiques), telles que les toxines ou les médicaments, afin qu'elles puissent être éliminées du corps. Il est hautement homologue au CYP3A5.

La règle de Lipinski : les quatre caractéristiques de base que Lipinski a été identifié comme étant satisfaites par la majorité des composés absorbés par voie orale.

La règle de Veber : remet en cause un seuil de 500 poids moléculaire. la surface polaire et le nombre de liaisons rotatives se sont avérés mieux faire la distinction entre les composés qui sont actifs par voie orale et ceux qui ne le sont pas pour un grand ensemble de données de composés chez le rat [14].

La masse molaire : est égale à la somme des masses molaires atomiques des éléments chimiques constituant la molécule unité est toujours le gramme par mol (g/mol).

TPSA : surface polaire topologique, une propriété physico-chimique décrivant la polarité des molécules.

Log P une mesure de lipophilie de la molécule est le logarithme du rapport de la concentration de substance médicamenteuse entre deux solvants organique et aqueuse.

La solubilité aqueuse d'un composé affecte de manière significative son absorption et les caractéristiques de distribution. De l'autre côté, une faible solubilité dans l'eau donne une mauvaise absorption, par conséquent, l'objectif général est d'éviter la faible hydrosolubilité des composés [15].

Résultats et discussions

I. Docking moléculaire

Le docking est une méthode qui calcule de l'orientation préférée d'une molécule vers une seconde lorsqu'elles sont liées pour former un complexe stable [16].

Une étude de docking moléculaire a été effectuée sur 19 dérivés de 1,2-dithiole-3-thione dans le site actif de l'enzyme chlordecone réductase (2fvl-A). Les résultats de l'énergie score des complexes formés et les différentes interactions établies entre ces molécules et les résidus des acides aminés de site actif sont représentés dans le tableau 5.

Le tableau 5 a révélé la formation de différentes interactions entre les 19 dérivés de dithiolethione avec le site actif de la protéine chlordecone réductase 2fvl-(A) de l'énergie score dans la gamme de -4.2031 à -6.4686, dans lequel plusieurs types d'interactions sont observées : les liaisons H-accepteur et H-donneur et les interactions pi-pi et pi-H.

Tableau 5 : Résultats de docking moléculaire pour l'ensemble des dérivés de 1,2-dithiole-3-thione.

Ligands	S score K cal/mol	RMSD (Å)	Liaison entre atome et résidus de site actif					
			Atome de ligand	Atomes récepteurs impliqués	Résidus de récepteurs impliqués	Type d'interaction	Distance (Å)	Energies (Kcal/mol)
L réf	-12.6780	1.5157	C8A 21	O	LYS 270(A)	H-donneur	3.01	-1.6
			N6A 26	OE1	GLU 279(A)	H-donneur	2.85	-3.0
			N6A 26	OD1	ASN 280(A)	H-donneur	2.83	-3.0
			O2D 51	OD2	ASP 50(A)	H-donneur	2.72	-4.3
			C2N 56	OE1	GLN 190(A)	H-donneur	3.22	-1.8
			N7N 61	OG	SER 166(A)	H-donneur	2.82	-1.9
			N7N 61	OE1	GLN 190(A)	H-donneur	3.14	-1.9
			O2A 2	N	LEU 219(A)	H-accepteur	3.03	-4.0
			O2A 2	N	YHF 221(A)	H-accepteur	3.11	-2.3
			O1A 3	N	LYS 270(A)	H-accepteur	3.163	-4.1
			N7A 23	ND2	ASN 280(A)	H-accepteur	.16	-4.1
			O1N 36	NE2	GLN 222(A)	H-accepteur	3.09	-1.7
			O3D 47	N	TYR 24(A)	H-accepteur	3.18	-1.4
			O7N 60	ND2	ASN 167(A)	H-accepteur	2.73	-3.0
			O1X 71	NZ	LYS 270(A)	H-accepteur	2.78	-19.3
			O1X 71	CA	SER 271(A)	H-accepteur	3.41	-1.0
			O1X 71	N	TYR 272(A)	H-accepteur	3.00	-7.2
			O2X 72	NH2	ARG 272(A)	H-accepteur	2.86	-10.7
			O3X 73	OG	SER 271(A)	H-accepteur	2.40	4.3
			O3X 73	NE	ARG 276(A)	H-accepteur	2.78	-11.0
			O1X 71	NZ	LYS 270(A)	Ionique	2.78	6.1
O2X 72	NE	ARG 276(A)	Ionique	3.59	-1.6			
O2X 72	NH2	ARG 276 (A)	Ionique	2.86	-5.5			
O3X 73	NE	ARG 276(A)	Ionique	2.78	-6.1			
O3X 73	NH2	ARG276(A)	Ionique	3.76	-1.0			
		6-ring	5-ring	HIS 216(A)	Pi-Pi	3.66	-0.0	
L 1	-4.2699	3.1048	5-ring	CA	SER 217 (A)	Pi-H	3.93	-1.1
			5-ring	N	LYS 270 (A)	Pi-H	3.91	-1.5
L 2	-4.3013	0.6422	/	/	/	/	/	/
L 3	-4.5439	2.5661	/	/	/	/	/	/
L 4	-5.5277	2.6310	S 6	N	SER 217 (A)	H-accepteur	3.61	-1.5
			5-ring	CB	Lys 270 (A)	Pi-H	3.84	-0.8
L 5	-5.1277	1.4837	5-ring	N	SER 217 (A)	Pi-H	4.38	-0.6
L 6	-4.9808	1.6455	N 9	O	LEU 268 (A)	H-donneur	2.86	-1.1
			5-ring	N	SER 217 (A)	Pi-H	4.37	-0.8

L 7	-4.2031	1.6868	S 6	ND2	ASN 167(A)	H-accepteur	3.63	-5.7
L 8	-4.8860	2.7662	/	/	/	/	/	/
L 9	-5.3530	3.4226	S 6 6-ring	N 5-ring	GLN 222 (A) HIS 216 (A)	H-accepteur Pi-Pi	4.42 3.73	-2.4 -0.0
L 10	-5.2358	1.1481	/	/	/	/	/	/
L 11	-4.8408	1.7700	O 8	N	ALA 218 (A)	H-accepteur	3.39	-1.1
L 12	-5.0246	2.7248	S 1 S 6 o 8 5-ring	O NE2 N N	LEU 268 (A) GLN 222 (A) LEU 219 (A) SER 217 (A)	H-donneur H-accepteur H-accepteur Pi-H	3.64 4.46 3.04 3.85	-0.3 -1.8 -2.3 -0.7
L 13	-5.8911	2.1247	S 7 S 7 S 7 C 19 6-ring	N Ca N 5-ring CB	LEU 219 (A) ALA 269 (A) LYS 270 (A) HIS 216 (A) HIS 216 (A)	H-accepteur H-accepteur H-accepteur H-pi Pi-H	4.20 4.29 3.66 4.13 3.67	-2.1 -0.8 -2.1 -1.3 -0.7
L 14	-4.6437	1.0687	S 6	ND2	ASN 167 (A)	H-accepteur	3.61	-5.9
L 15	-6.1731	0.9477	S 6 S 6 N 10 5-ring	N N N N	LEU 219 (A) LYS 270 (A) TYR 24 (A) LYS 270 (A)	H-accepteur H-accepteur H-accepteur Pi-H	3.62 4.09 3.20 4.59	-3.5 -1.1 -3.5 -0.6
L 16	-6.4686	1.4347	S 6 S 6	CE ND2	LYS 84 (A) ASN 167 (A)	H-accepteur H-accepteur	3.89 4.03	-1.4 -2.0
L 17	-5.4811	2.3807	S 8 S 10 5-ring 5-ring	O N N NE2	LEU 268 (A) LEU 219 (A) SER 217 (A) GLN 222 (A)	H-donneur H-accepteur Pi-H Pi-H	3.55 4.50 3.76 4.52	-0.2 -1.4 -1.2 -1.4
L 18	-4.6109	2.1738	C 9	5-ring	HIS 216 (A)	H-pi	3.83	-0.6
L 19	-6.0053	2.0511	/	/	/	/	/	/

Les interactions ligands-récepteur établissent entre les ligands et les résidus d'acides aminés de site actif sont représentés dans les figures 6-9. Les quatre premiers dérivés qui présentent la meilleure affinité de liaison avec le récepteur sont classés selon l'ordre de stabilité suivant :

L_{réf} > L16 > L15 > L19 > L13

Ces ligands forment des complexes stables avec l'enzyme 2fvl(A) avec des énergies score données par -12.68, -6.47, -6.17, -6.01 et -5.89 Kcal/mol respectivement.

Le ligand L16 donne le meilleur score énergétique de (-6.47 Kcal/mol) par rapport aux autres ligands, indiquant que le complexe est plus stable de plus. Ce composé présente une cytotoxicité importante pour les deux lignées cellulaires cancéreuses Hepa 1c1c7 (Tableau 1).

L16 forme deux liaisons hydrogènes accepteurs faibles avec les résidus de site actif LYS(84) (3.89A°) et ASN 167 (4.03A°) (figure 6, tableau 5).

L15 forme trois liaisons hydrogènes accepteurs faibles avec LEU 219 (3.62A°), LYS 270 (4.09A°) et TYR 24 (3.20A°). Ce ligand forme également une interaction faible de type Pi-H avec LYS 270 (4.59A°) (figure 7).

Le ligand L13 il a acquis trois liaisons accepteurs d'hydrogène avec LEU 219 (4.20A°) , ALA 269 (4.29A°) et LYS 270 (3.66A°) , ainsi que deux interactions Pi-H avec HIS 216 (4.13A°) et HIS 216(3.67A°)(figure 8).

Le ligand L19 ne donne aucune interaction avec les résidus d'acide aminés le l'enzyme 2fvl(A) (figure 9).

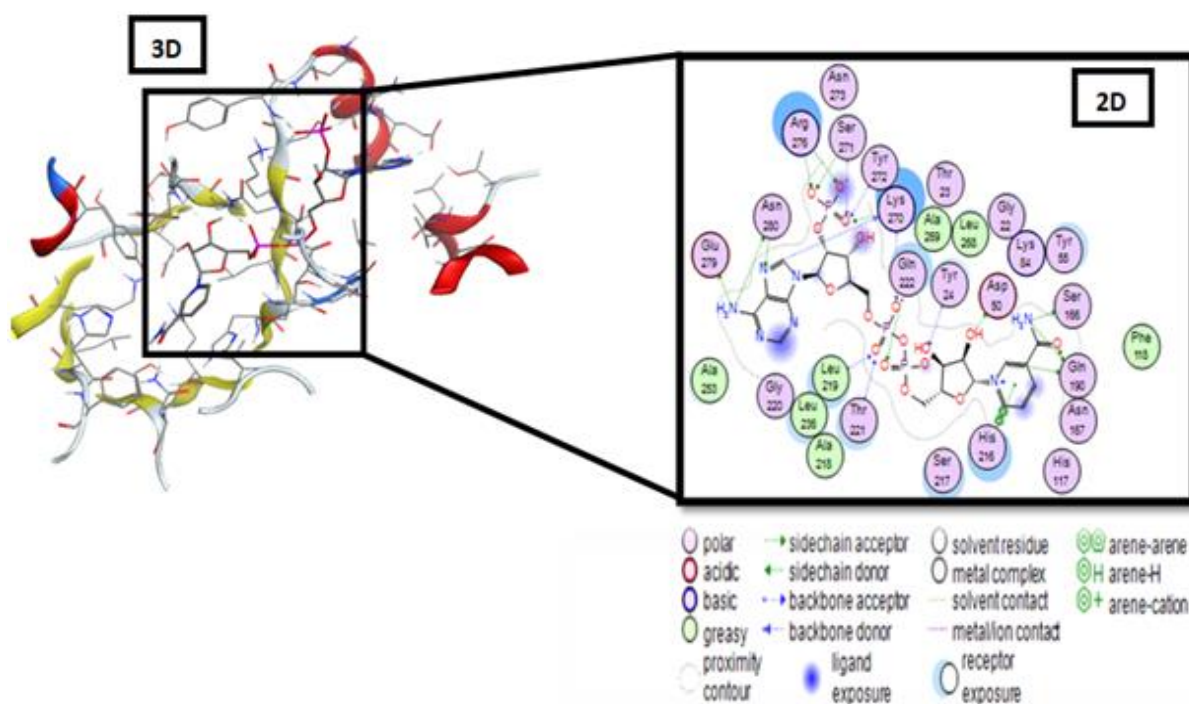


Figure 5 : Représentation des interactions établies entre le ligand de référence et le site actif de l'enzyme 2fvl(A).

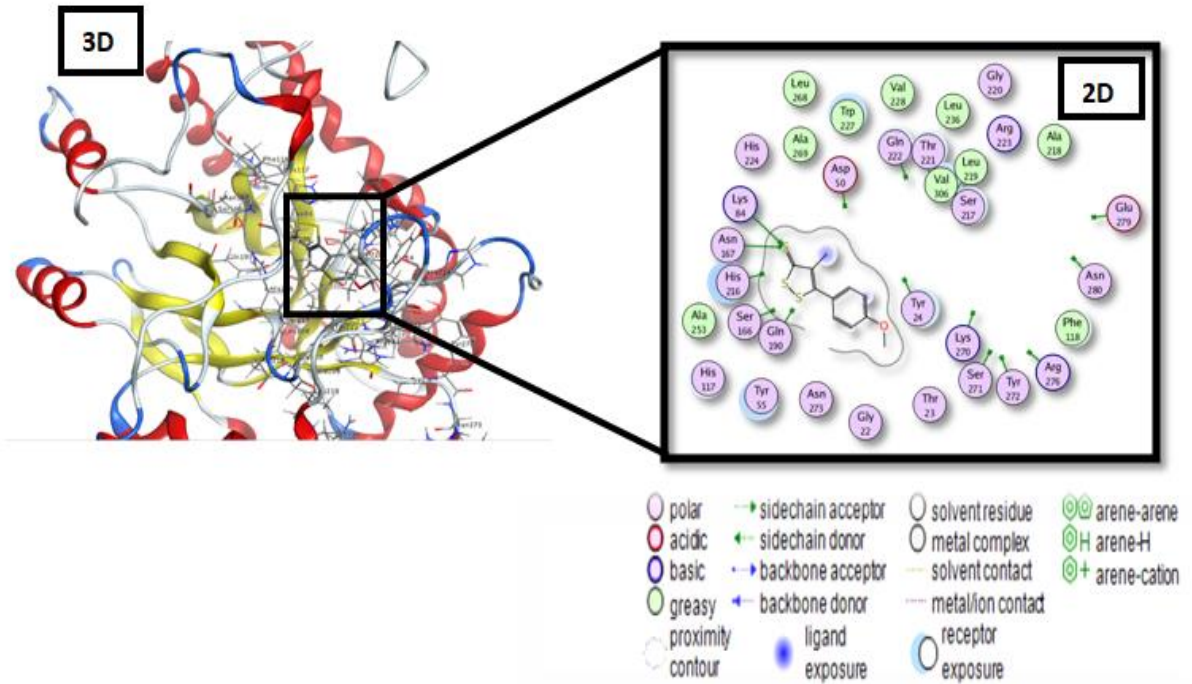


Figure 6 : Représentation des interactions établies entre le ligand L16 ET le site actif de l'enzyme 2fvl(A).

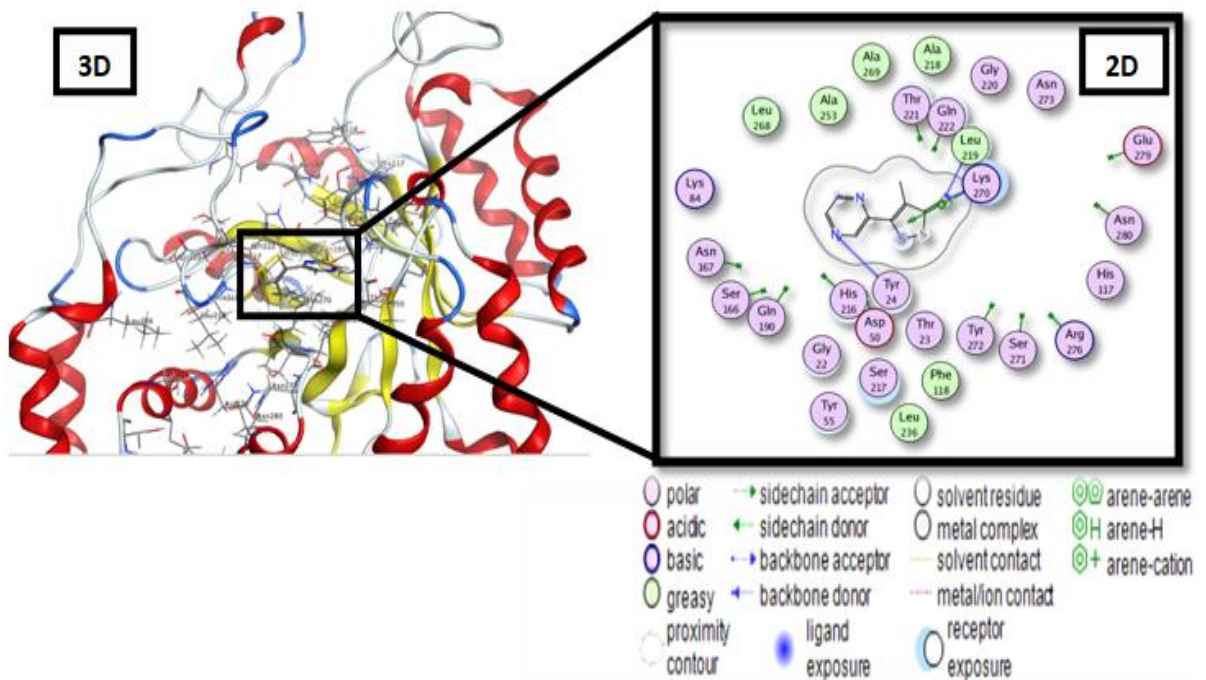


Figure 7 : Représentation des interactions établies entre le ligand L15 et le site actif de l'enzyme 2fvl(A).

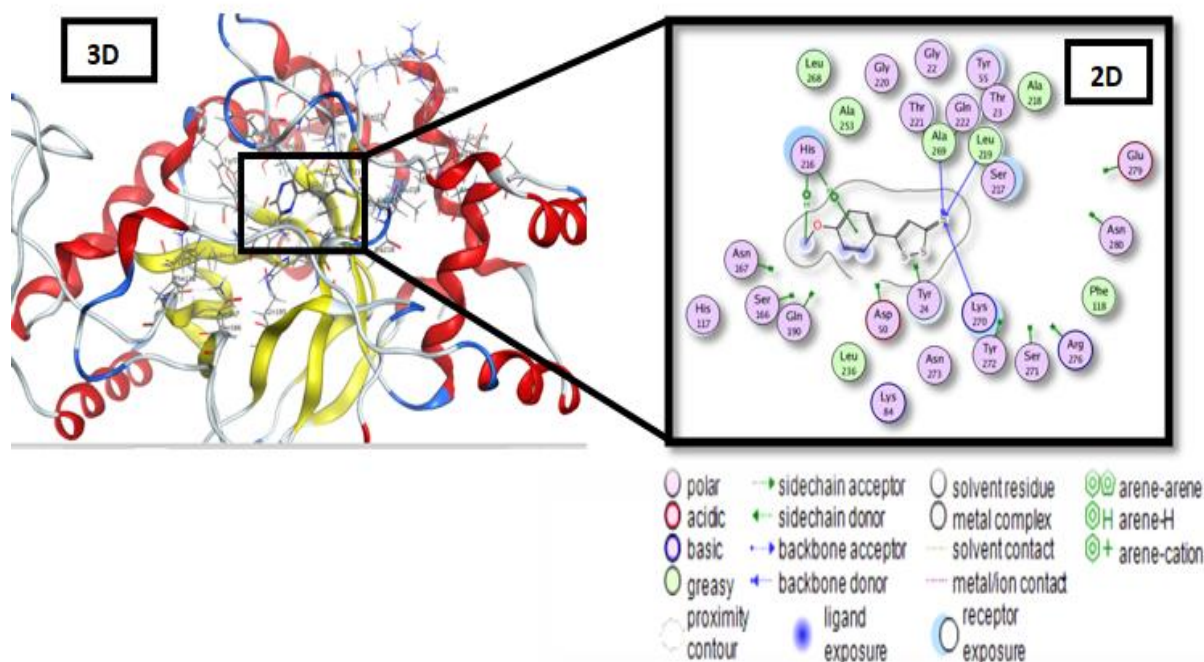


Figure 8 : Représentation des interactions établies entre le ligand L13 et le site actif de l'enzyme 2fvl(A).

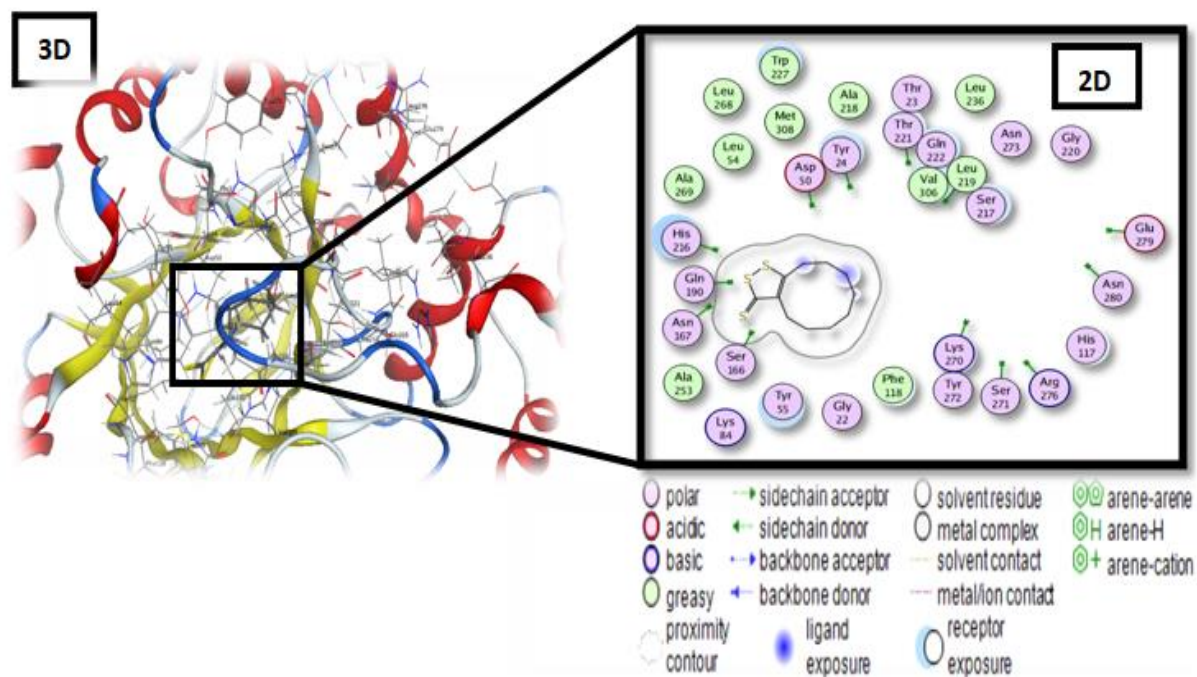


Figure 9 : Représentation des interactions établies entre le ligand L19 et le site actif de l'enzyme 2fvl(A).

II. Dynamique moléculaire

Les interactions entre chaque composé et l'enzyme mentionnées ci-dessus peuvent ne pas être stables dans des conditions de la dynamique moléculaire. Pour cela les résultats obtenus de docking moléculaire ont été confirmés par un calcul de dynamique moléculaire et le processus de simulation a été exécuté pendant 600Ps afin de vérifier la stabilité des complexes Enzyme-ligand.

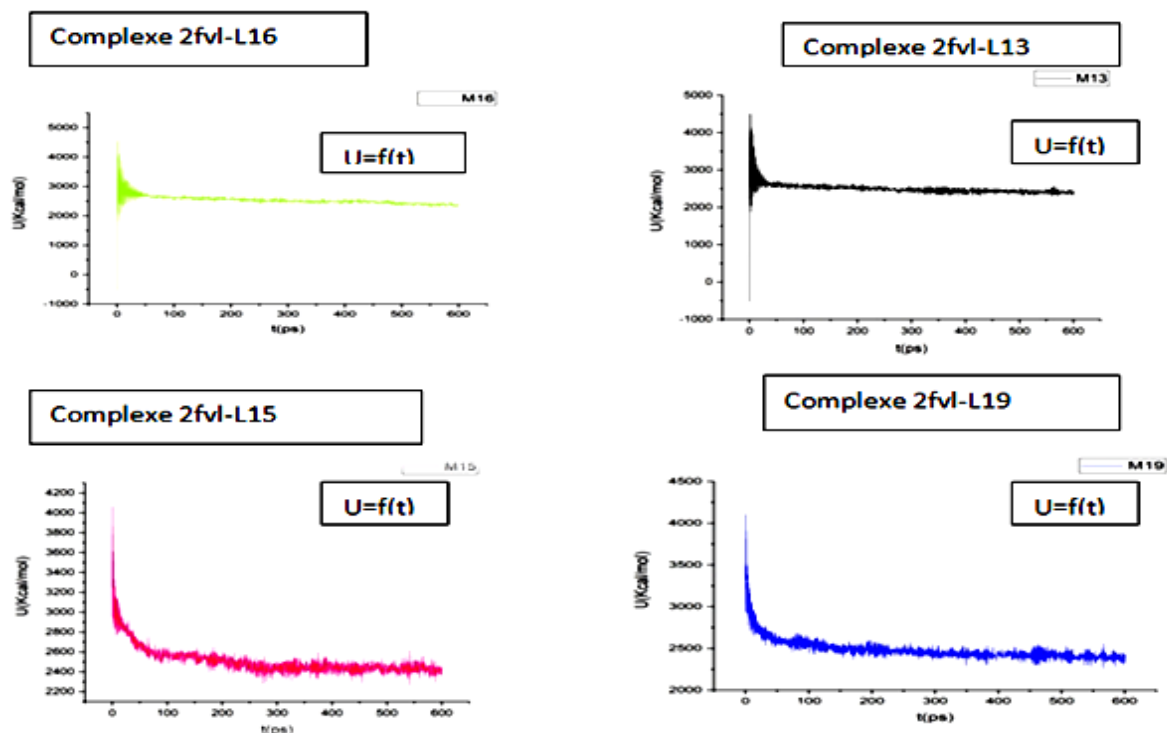


Figure 10 : Evaluation de l'énergie potentielle des 4 complexes les plus stables en fonction du temps

La figure 10 représente la variation de l'énergie potentielle des complexes 2fvl(A)-L13, 2fvl(A)-L15, 2fvl(A)-L16 et 2fvl(A)-L19 en fonction du temps lors de la simulation de la dynamique moléculaire.

Les courbes des différents complexes montrent que la majorité des complexes ayant une énergie potentielle variant de -530.57 à 2375.26 Kcal/mol.

les complexes L13-2fvl(A) et L16-2fvl(A) montrent que une fluctuation marquée à partir du premier (0.5 Ps) ou l'énergie potentielle est passée de -530.57 à 4509.99), il a des fluctuations de Ps1 à Ps31 ou l'on remarque des changements dans l'énergie parfois, il monte et parfois il descend, alors la stabilité énergétique U(Kcal/mol) est maintenue pendant (Ps

31.5 à Ps 600) le temps de simulation est comme indiqué sur la figure 10, de plus la valeur d'énergie potentielle typique des complexes est observée autour de (2700Kcal/mol).

Les complexes (L15-2fvl(A)) et (L19-2fvl(A)) au cours des premières 0.5 Ps nous notons une variation de l'énergie potentielle de 2930.44 à 4103.95 Kcal/mol, dans la deuxième partie de 0.5 à 200 Ps l'énergie potentielle varie entre 4103.95 à 2400 Kcal/mol, et finalement, dans le dernier intervalle entre 200-600 Ps, nous avons une variation d'énergies potentielle de 2447.76 à 2434.76 K cal/mol. Ces courbes montrent que la stabilité de ces complexes commence après 200 Ps.

Tableau 6 : Les interactions établaient entre les résidus du site actif de l'enzyme 2fvl(A) et les atomes des 4 complexes les plus stables après la dynamique moléculaire

Molécules	S score (Kcal/mol)	RMSD (A°)	Liaison entre atome et résidus de site actif					
			Atome de ligand	Atome applique d'AA	résidus	Type de liaison	Distance (A)	Energies (Kcal/mol)
L 13	-5.89.9	2.7965	S 7	N	ALA 218(A)	H-accepteur	4.21	-0.9
			S 7	CA	ALA 269 (A)	H-accepteur	4.33	-0.6
			S 7	N	LYS 270 (A)	H-accepteur	3.58	-2.8
			5-ring	CA	THR221 (A)	Pi-H	4.49	-0.7
			6-ring	5-ring	HIS 216 –A)	Pi-Pi	3.96	-0.0
L 15	-6.1730	-0.9476	C 12	OD2	ASP 50(A)	H-donneur	3.15	-0.7
			S 6	N	LEU 219 (A)	H-accepteur	3.62	-3.5
			S 6	N	LYS 270(A)	H-accepteur	4.09	-1.1
			N 10	N	TYR 24 (A)	H-accepteur	3.20	-3.5
			5-ring	N	LYS 270 (A)	Pi-H	4.59	-0.6
L 16	-6.4656	1.9644	S 6	CE	LYS 84 (A)	H-accepteur	3.89	-1.4
			S 6	ND2	ASN 167 (A)	H-accepteur	4.02	-2.0
L 19	-6.0096	1.7242	/	/	/	/	/	/

D'après les résultats illustrés dans le tableau 5, nous avons remarqué facilement que selon la dynamique moléculaire, le ligand L16 conserve le mêmes types d'interactions avec les résidus de site actifs de la cible (2fvl(A)) (voire l'annexe) et le ligand L13 conserve les mêmes liaisons H-accepteur faibles avec ALA 269 (4.33A°) et avec LYS 270 (3.58A°), de plus, on trouve une formation des nouvelles interactions faibles, H-accepteur avec ALA218 (4.21A°), (Pi-H) avec THR et (Pi-Pi) avec HIS 216 (3.96). On note également la disparition des interactions avec les résidus ALA 219 et HIS 216 (figure 11).

Pour le ligand L15 il y a une nouvelle interaction faible H-donneur avec ASP50(A) (3.15A°) (figure 12).

Le ligand L19 ne donne aucune interaction avec les résidus en comparant avec les résultats de docking moléculaire (voire l'annexe).

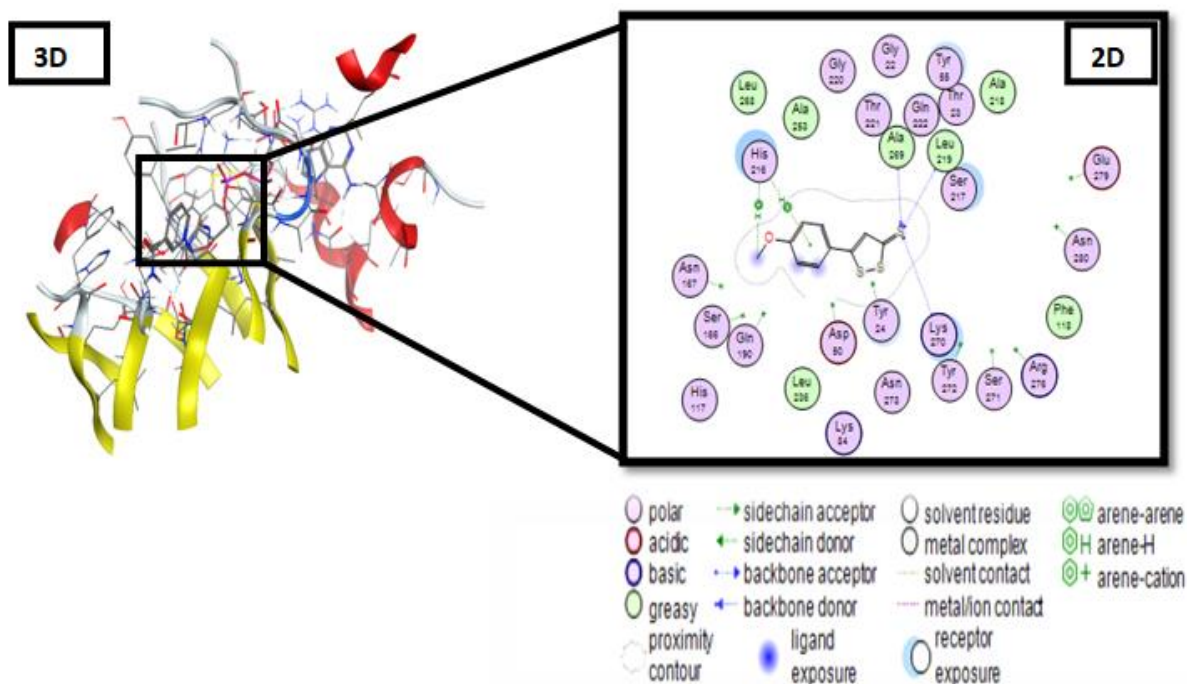


Figure 11 : Structure2D et 3D de complexe 2fvl(A)-L13 après la simulation par la dynamique moléculaire.

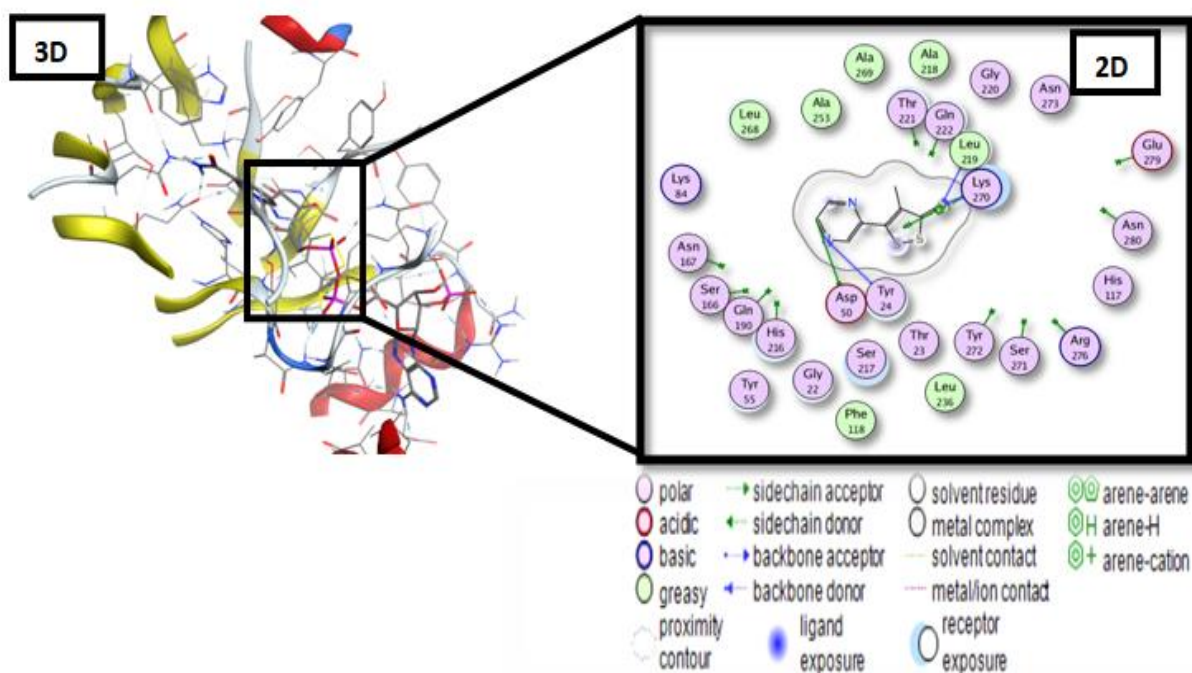


Figure 12 : Structure2D et 3D de complexes 2fvl(A)-L15 après la simulation par la dynamique moléculaire.

III. Evaluation des propriétés ADME

ADME est une méthode utilisée pour sélectionner les ligands respectant les différentes règles de biodisponibilité à savoir : règle de Lipinski [17], règle de Veber [18].

Une évaluation des propriétés ADME a été effectuée sur quatre composés sélectionnés qui ont une affinité la plus élevée avec la cible. Les résultats obtenus sont illustrés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Propriétés ADME de quatre meilleurs inhibiteurs de l enzyme 2fl(A).

Catégorie		Modèle	L 13	L 15	L 16	L 19	L réf	
pharmacocinétique	absorption	Absorption gastro intestinal	Haut	haut	haut	Haut	Haut	
		distribution	Substrat p-gp	Non	non	non	Oui	oui
	BBB perméant		Non	non	non	Non	non	
	métabolisme	Inhibiteur CYP 1A2	OUI	oui	oui	Non	non	
		Inhibiteur CYP 2C19	Oui	oui	non	Non	non	
		Inhibiteur CYP 2C9	Oui	oui	non	Oui	non	
		Inhibiteur CYP 2D6	Non	Non	non	Non	non	
		Inhibiteur CYP 3A4	Non	Non	non	Non	non	
	Ressemblance à la drogue		Lipinski	Oui ,0 infraction	Oui ,0 infraction	Oui ,0 infraction	Oui ,0 infraction	non
			Véber	Oui	Oui	oui	Oui	non
Propriété physique chimique		Formule	C11H10O S3	C10H8OS 3	C8H6N2S 3	C11H16S3	C20H27 N7O17P 3+	
		Masse molaire	254.39 g/mol	240.36 g/mol	226.34 g/mol	244.44 g/mol	730.39g/ mol	
		TPSA	97.80A°	97.80A°	114.35A°	88.57A°	394.22A°	
		H-accepteur	1	1	2	0	20	
		H-donneur	0	0	0	0	9	

L'analyse des résultats obtenus de calcul des propriétés ADME nous permet de noter que tous les ligands : L1, L15, L16 et L19 ont des valeurs du poids moléculaire inférieur à 500 g/mol (254.39, 240.36, 226.34 et 244.44g/mol) respectivement, donc ils traversent les membranes cellulaires facilement et ils ont un niveau élevé d'absorptions gastro-intestinale (absorption importante), ce qui contribue à une bonne biodisponibilité orale; par contre le ligand de référence a une valeur du poids moléculaire supérieur à 500 g/mol (730.39 g/mol), donc il présente une difficulté de traverser la membrane cellulaire et il a un niveau élevé d'absorptions gastro-intestinale qui contribue à une bonne biodisponibilité orale .

Notons aussi qu'à partir des résultats du tableau 7, on constate que tous les ligands ont des nombres H-accepteur est inférieurs à 10 (O, N) et un nombre H-donneurs est inférieurs à 5 (OH, NH) mais le ligand de référence à un nombre de H-accepteur est supérieur à 10 (O.N) et un nombre de H-donneur supérieur à 5 (OH.NH).

Nous avons observé que les quatre composés ont un nombre de violation nul ceci justifiée que toutes ces molécules respectent les règles de : Lipinski, Veber (tableau 7) par contre le ligand de référence ne respecte pas les règles de : Lipinski, Veber. Selon ces résultats, nous pouvons confirmer que ces composés ne causent aucuns problèmes de biodisponibilité orale et ayant de bonnes propriétés par rapport à celle de médicament de cible (ligand de référence) et ils les peuvent être sélectionnés comme des médicaments actifs administrés par voie oral.

VI. Génération du modèle pharmacophore

Le terme pharmacophore est un ensemble des propriétés stériques et électroniques d'une molécule, nécessaire pour assurer l'établissement des interactions supramoléculaires optimales avec les ligands pour donner une réponse biologique [19].

Les molécules utilisées dans la génération de modèle pharmacophore ont des activités biologiques similaires. Le modèle pharmacophore peut être utilisé dans le criblage des chimio thèques dont le but est de rechercher de nouvelles molécules possédants la même structure pharmacophore [20].

VI.1. Groupes fonctionnel considéré comme un pharmacophore

Le modèle pharmacophore est utilisé pour détecter la conception de la structure et aussi pour expliquer les interactions possibles entre les molécules bioactives et le site d'un récepteur biologique [21].

L'une des caractéristiques de ce type est qu'un pharmacophore est définie comme l'ensemble des points fonctionnels d'une molécule selon la conformation spatiale existante, les différents points pharmacophoriques sont :

- Les liaisons hydrogènes donneurs
- Les liaisons hydrogènes accepteurs
- Les groupes aromatiques
- Les groupes hydrophobes

La conception de médicaments basée sur la connaissance d'autres molécules qui se lient à la cible biologique, la recherche de la flexibilité conformationnelle des ligands et des caractéristiques chimiques communes sont obtenues à partir de l'ensemble des structures tridimensionnelles pour la découverte des médicaments.

VI.2.Sélection et préparation des composés

Les quatre meilleurs inhibiteurs (L13, L15, L16, L19) sont construits à l'aide de logiciel MOE et enregistrés sous forme de fichier de base de données moléculaire.

* la visualisation de base de données affiche les fichiers de la base de données. Les noms de fichiers de base de données MOE se terminent par l'extension.mdb.

MOE/ File/ New /Database

*Alignement flexible pour les ligands de l'ensemble d'apprentissage en fonction du nombre de bornes rotatives et du nombre de molécules, les alignements peuvent prendre le même temps, chaque alignement se voit attribuer un **score « S »** qui quantifie la qualité de l'alignement en termes à la fois de contrainte interne et de chevauchement des caractéristiques moléculaires.

« U » est l'énergie potentielle moyenne des molécules .

« F » est une fonction de similarité un alignement est bon si l'énergie de déformation de chaque molécule est petite ou ils ont une forme similaire, ses atomes aromatiques sont entrelacés, les donneurs se chevauchent et les accepteurs se chevauchent.

Tableau 8 : Meilleurs dix modèles pharmacophore obtenus.

Molécule	U	F	S
1	36.6774	-66.2738	-29.5964
2	37.4368	-66.8993	-29.4625
3	37.1869	-66.5424	-29.3555
4	38.5330	-67.8764	-29.3434
5	39.7955	-68.9896	-29.1941
6	36.3200	-65.4883	-29.1684
7	37.3932	-66.6594	-29.0662
8	35.9136	-64.9647	-29.0512
9	37.1548	-66.1596	-29.0048
10	37.5086	-66.4892	-28.9806

VI.3.Caractéristiques

Les caractéristiques typiques des pharmacophore incluent les cycles hydrophobes, les cycles aromatiques, H-accepteurs ou H-donneurs, les liaisons cationiques et anioniques.

*ces centres pharmacophores peuvent être localisés sur le ligand lui-même ou être des points projetés supposés,

*les caractéristiques doivent correspondre à différents groupes chimiques ayant des propriétés similaires, afin d'identifier de nouveaux ligands. Le tableau 9 présente les différentes caractéristiques fonctionnalités suggérées de meilleur modèle pharmacophore généré.

Tableau 9 : Fonctionnalités suggérées de meilleur modèle pharmacophore

ID	Score	Conf/mol	Résidus	Expression
G1	100%	3/3	0.74	PiN
G2	100%	3/3	0.88	PiN
G3	100%	4/4	1.11	Aro/Hyd
G4	50%	2/2	0.62	Hyd
G5	50%	2/2	0.71	Hyd
G6	100%	4/4	0.81	Acc2
G7	50%	2/2	0.60	Acc2
G8	50%	2/2	0.68	Acc2
G9	50%	2/2	0.83	Acc2
G10	50%	2/2	0.64	Acc
G11	50%	2/2	0.65	Acc
G12	50%	2/2	0.74	Acc

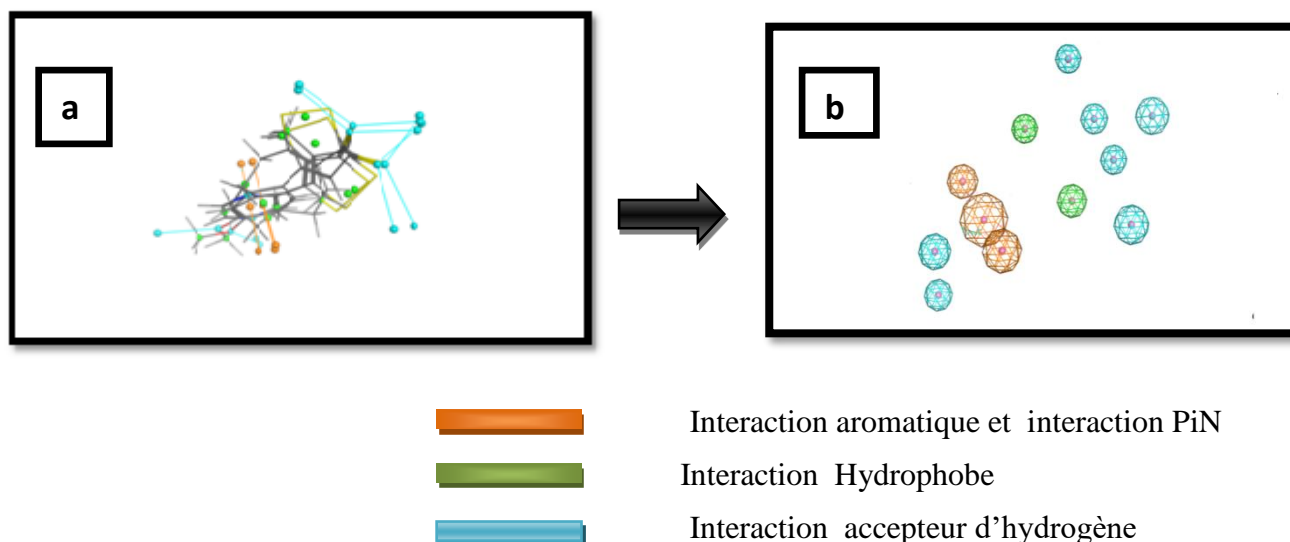


Figure 13 : Représentation des résultats de la méthode de superposition des ligands L13, L15, L16 et L19.

Un pharmacophore à cinq caractéristiques fonctionnelles a été généré (figure 13). Le meilleur modèle développé donne un score de sélectivité le plus faible de -28.9806 Kcal/mol (tableau 8).

Le meilleur modèle pharmacophore est constitué des caractéristiques suivantes : sept liaisons H-accepteur F6, F7, F8, F9, F10, F11 et F12 ; deux interactions hydrophobes F4 et F5 ; une caractéristique aromatique F3 et deux interaction PIN F1 et F2.

Les distances entre les différentes caractéristiques de modèle pharmacophore sont représentées dans le tableau 10

Tableau 10. Distance entre les sites de pharmacophore.

	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12
F1			2.17	3.76	5.28			4.95				3.37
F2			2.06	5.21	4.34			4.90	6.16			3.30
F3	2.17	2.06		4.15	4.25			4.28	6.83			2.59
F4	3.76	5.21	4.15		3.72		3.48			4.36	3.27	
F5	5.28	4.34	4.25	3.72					2.98	2.59	3.52	
F6							4.83		4.68	2.65	2.86	
F7				3.48		4.83					2.80	
F8	4.95	4.90	4.28									2.83
F9		6.16	6.83		2.98	4.68				2.79		
F10				4.36	2.59	2.65			2.79		1.90	
F11				3.27	3.52	2.86	2.80			1.90		
F12	3.37	3.30	2.59					2.83				

Les distances en *angstrom*.

Références bibliographiques

- [1] Burgot, G., et al. "First relationships between détoxification properties of some 1, 2-dithiole-3-thiones and their log P." *International journal of pharmaceutics* 129.1-2 (1996): 295-299.
- [2] Ugochukwu, E., Smee, C., Guo, K., Lukacik, P., Kavanagh, K., Debreczeni, J.E., von Delft, F., Weigelt, J., Sundstrom, M., Arrowsmith, C., Edwards, A., Oppermann, U., Structural Genomics Consortium (SGC). Deposited: 2006-01-31 Released: 2006-02-21
- [3] Molecular operating environment(MOE)(2014) chemical computing Groupe Inc,2010
- [4] Forsyth, Linda M., et al. "Therapeutic effects of oral NADH on the symptoms of patients with chronic fatigue syndrome." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 82.2 (1999): 185-191. Sherbrooke St. West, Suite «West, Suite #910, Mon-treal QC, Canada H3A 2R7
- [5] out l'univers en aquariophilie d'AquaPortail (© 2006–2022
- [6] Maiga, Halidou Salihou. "Problématique de la vente illicite des médicaments en commune II de Bamako précisément au Rail Da." (2013).
- [7] Daina, Antoine, and Vincent Zoete. "A boiled-egg to predict gastrointestinal absorption and brain pénétration of small molécules." *ChemMedChem* 11.11 (2016): 1117-1121.
- [8] Atabati, Morteza, and Farzaneh Khandani. "Ant colony optimization as a descriptor selection in QSPR modeling for prediction of λ_{max} of azo dyes." *Chinese Chemical Letters* 23.10 (2012): 1209-1212.
- [9] Daina, Antoine, Olivier Michielin, and Vincent Zoete. "SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molécules." *Scientific reports* 7.1 (2017): 1-13.
- [10] Daina, Antoine, and Vincent Zoete. "A boiled-egg to predict gastrointestinal absorption and brain pénétration of small molécules." *ChemMedChem* 11.11 (2016): 1117-1121.
- [11] Johnson, Titilayo Omolara, et al. "Computer-Aided Identification of Bioactive compounds of Azadirachta indica (Neem) with Potential activity against SARS-CoV-2 main protease." (2021).
- [12] Akbar Ali¹, Mohamed EI Badawy², Raza Shah¹, Wajid Rehman¹, Yeldez El kilany³El Sayed H El Ashry^{1, 3*} and Nawaz Tahir⁴International Centre for Chemical and Biological Sciences, H.E.J Research Institute of Chemistry, University of Karachi,

Pakistan²Department of Pesticide Chemistry and Technology, Faculty of Agriculture, 21545-El-Shatby, Alexandria University, Egypt³Chemistry Department, Faculty of Science, Alexandria University, Alexandria, Egypt⁴Department of Physics, University of Sargodha, Sargodha, Pakistan.

[13] Jerdi, M. Clement, J. Desmeules, and P. Dayer. "La glycoprotéine P: un transporteur de médicaments à ne pas négliger." *Médecine et hygiène* (2004): 704-704.

[14] Daunay, Bruno. *Couplage haptique pour des applications de docking moléculaire*. Diss. Paris 6, 2007.

[15] Jones, Gareth, Peter Willett, and Robert C. Glen. "Molecular recognition of receptor sites using a genetic algorithm with a description of desolvation." *Journal of molecular biology* 245.1 (1995): 43-53.

[16] Veber, D. F. "JOHNSON SR; CHENG H; SMITH BR; WARD KW; KOPPLE KD." *J. Med. Chem* 45 (2002): 2615-2623.

[17] Lipinski, Christopher A., et al. "Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings." *Advanced drug delivery reviews* 23.1-3 (1997): 3-25.

[18] Veber, Daniel F., et al. "Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates." *Journal of medicinal chemistry* 45.12 (2002): 2615-2623.

[19-21] Almi, I., Melkemi, N., Salah, T., & Daoud, I, Pharmacophore Searching, Virtual Screening and Molecular Docking for the Discovery of Novel Cytotoxic Agents Targeting Human Glutathione-S-Transferases. DOI:10.163.pcbj/2020.14.-3-225

Conclusion générale

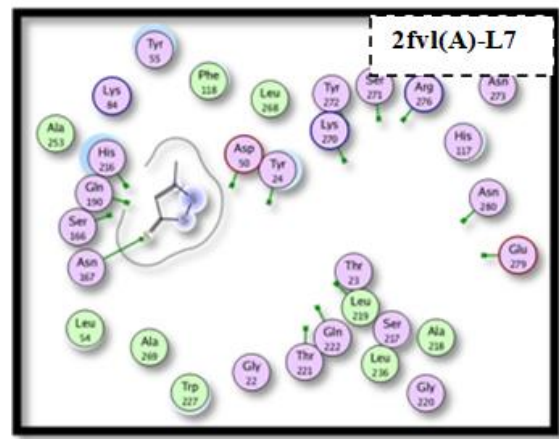
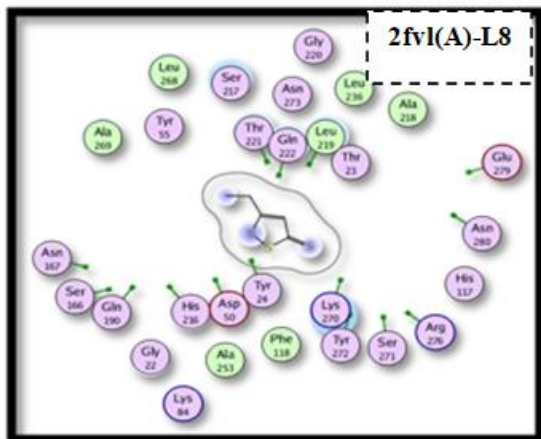
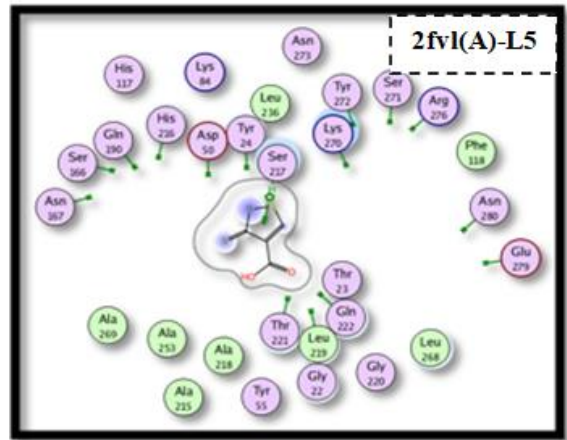
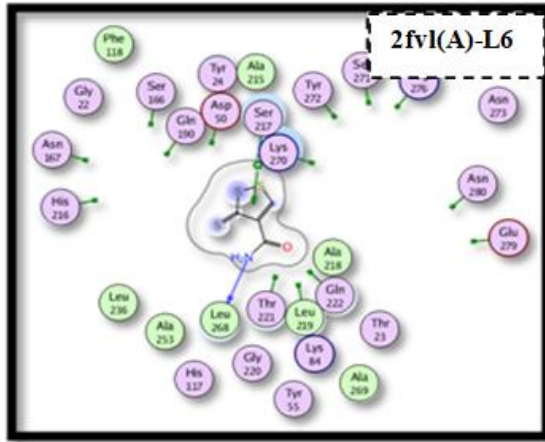
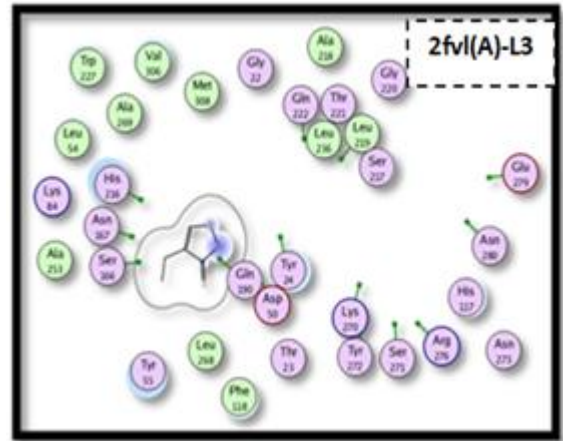
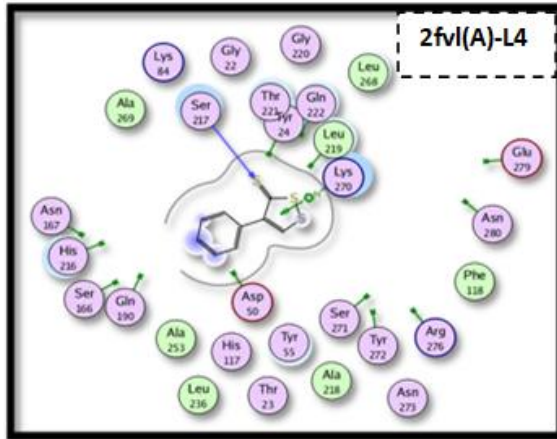
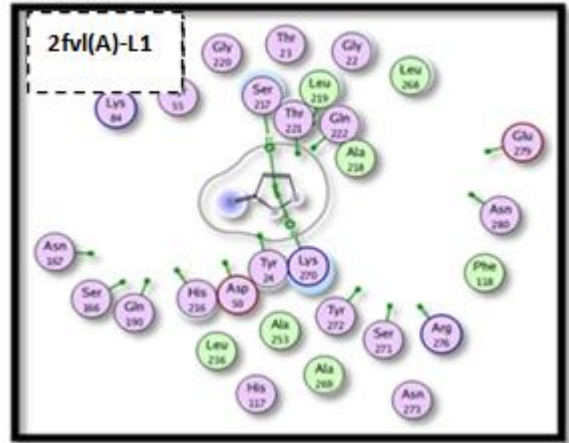
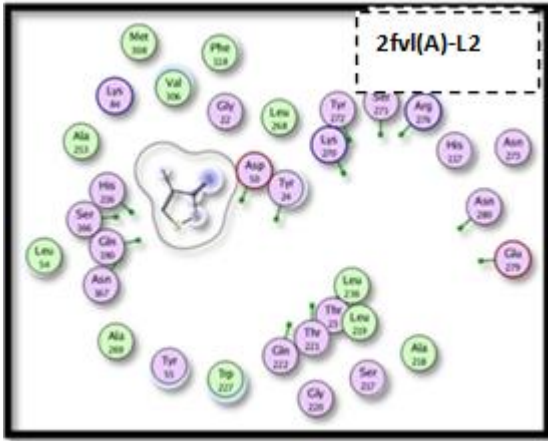
Dans notre travail, nous avons appliqué plusieurs méthodes de chimie computationnelle à l'étude des relations structure/activité cytotoxiques d'une série de dérivées de 1,2-dithiole-3-thione.

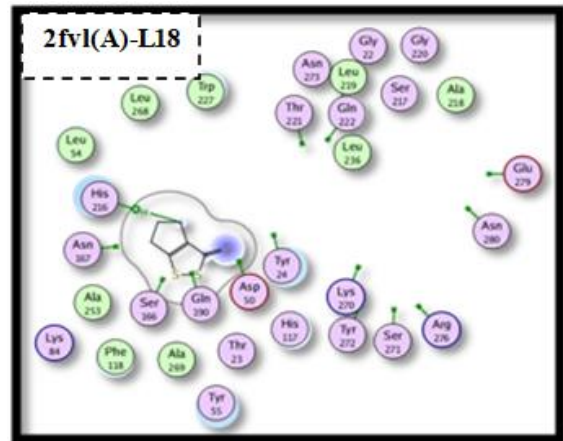
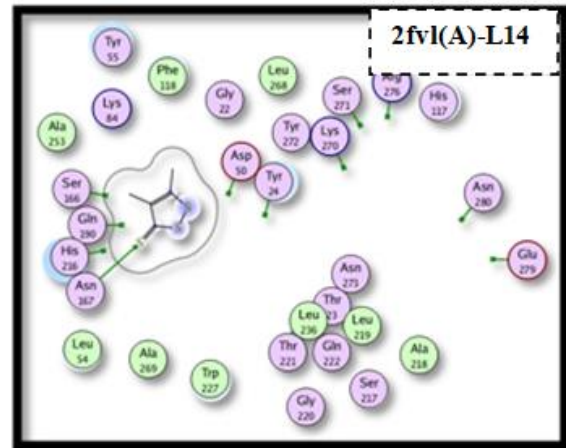
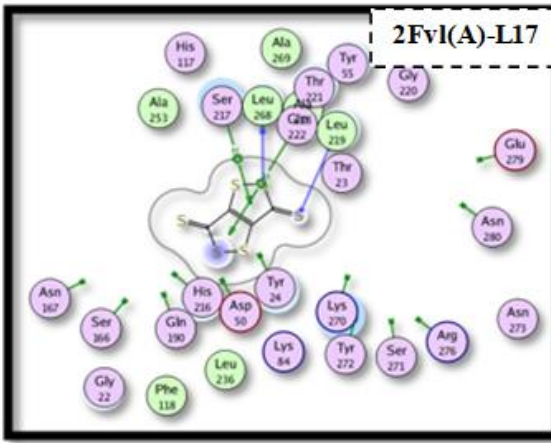
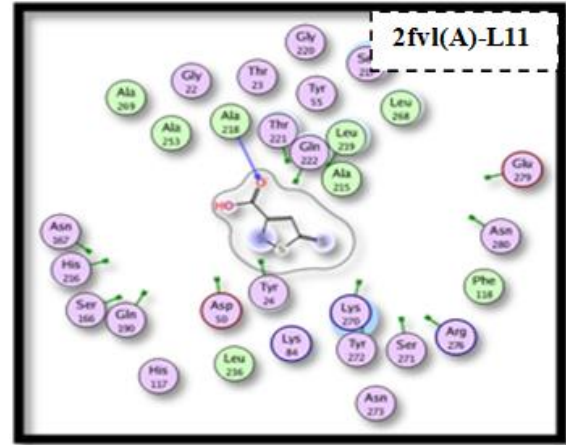
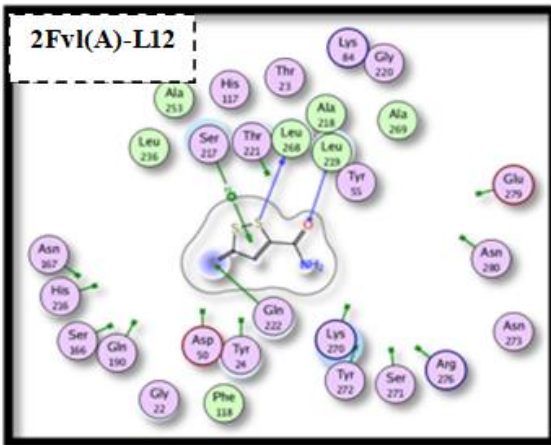
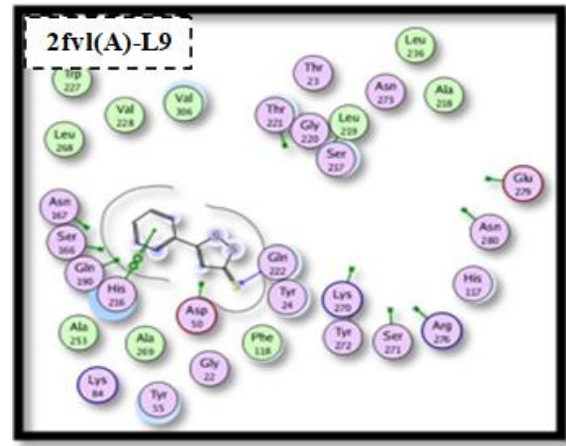
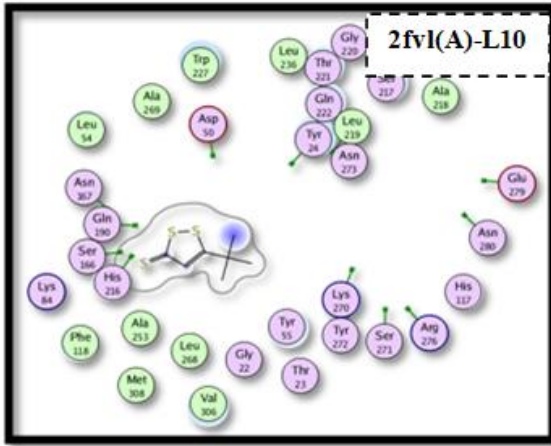
- Le docking moléculaire vise à prédire et de détermine le mode d'interaction formé entre le composé de dérivés de 1,2-dithiole-3-thione et l'enzyme chlordécone réductase (2fvl), les cartes meilleurs composés ont des plus faibles énergies score, en plus ils formés des interactions (accepteur, donneur, Pi-H et Pi-Pi).
- La dynamique moléculaire (DM) a été utilisé pour déterminer les meilleurs conformations de 1,2-dithiole-3-thiones qui donnent des complexe stables avec l'enzyme chlordécone réductase, ainsi que de rechercher de nouvelles interactions possibles formés après la simulation par la DM.
- La prédiction des paramètres ADME et drug-likeness est utilisée pour vérifier la biodisponibilité orale des molécules étudiées.
- La génération de modèle pharmacophore permet de déterminer les groupements et les atomes assurant la fixation des molécules bioactives dans le site actif de récepteur et donc capable d'induire la réponse physiologique. Le modèle pharmacophore développer dans notre étude est caractérisé par les propriétés liantes suivantes : interaction hydrogène accepteur, interaction PiN et une interaction aromatique et hydrophobe.

Finalement, d'après les résultats obtenus, nous pouvons dire que les ligands L13, L15 et L16 sont des meilleurs inhibiteurs de l'enzyme chlordécone réductase (2FVL), et par conséquence sont des agents cytotoxiques peut ralentir l'évolution de cancer. Dons les molécules étudiées peuvent être utilisées dans la conception de nouveaux médicaments anticancéreux.

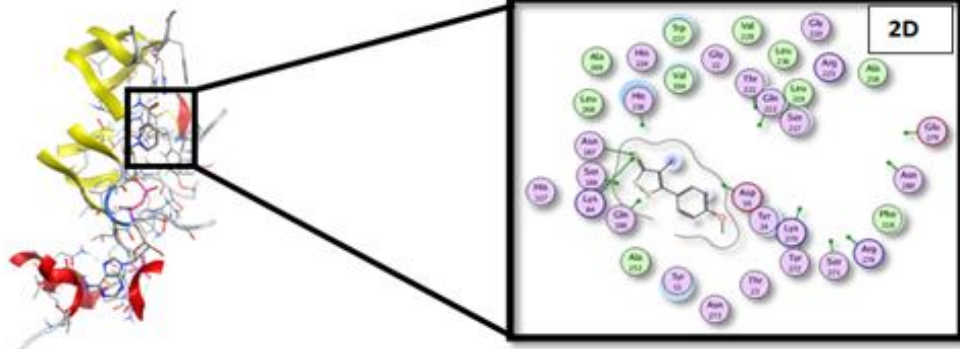
Annexe

Les interactions entre les ligands et les résidus
de site actif pour l'enzyme chlordécone réductase
(2fv1(A))





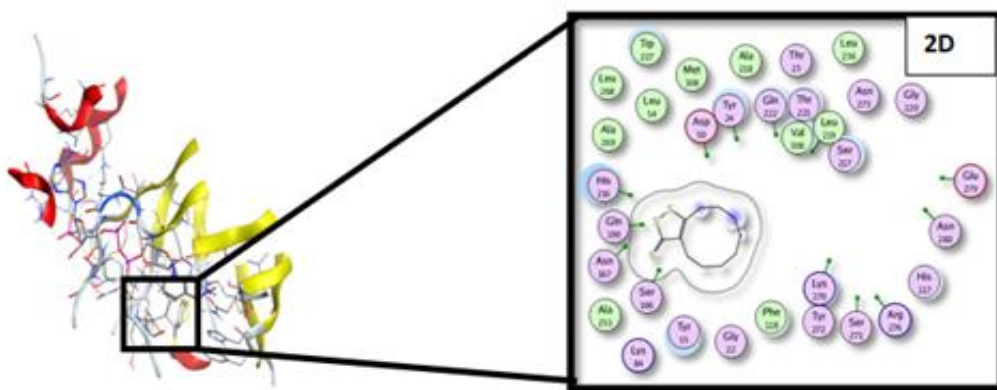
3D



- | | | | |
|-------------|----------------------|---------------------|-----------------|
| ○ polar | → sidechain acceptor | ○ solvent residue | ⊗ arene-arene |
| ○ acidic | ← sidechain donor | ○ metal complex | ⊗H arene-H |
| ○ basic | → backbone acceptor | — solvent contact | ⊗+ arene-cation |
| ○ greasy | ← backbone donor | — metal/ion contact | |
| ○ proximity | ⊕ ligand exposure | ○ receptor exposure | |
| ○ contour | | | |

2fvl(A)-L16 après la simulation de la dynamique moléculaire

3D



- | | | | |
|-------------|----------------------|---------------------|-----------------|
| ○ polar | → sidechain acceptor | ○ solvent residue | ⊗ arene-arene |
| ○ acidic | ← sidechain donor | ○ metal complex | ⊗H arene-H |
| ○ basic | → backbone acceptor | — solvent contact | ⊗+ arene-cation |
| ○ greasy | ← backbone donor | — metal/ion contact | |
| ○ proximity | ⊕ ligand exposure | ○ receptor exposure | |
| ○ contour | | | |

2fvl(A)-L19 après la simulation de la dynamique moléculaire

Résumé

Dans ce manuscrit nous avons réalisé une étude des relations structure/activité cytotoxique d'une série de 19 dérivés de 1, 2-dithiole-3-thione. Les composés étudiés sont visés pour être des inhibiteurs de l'enzyme chlordécone réductase (2fvl). Cette étude est basée sur l'utilisation de différentes méthodes de chimie computationnelle à savoir : simulations de docking/dynamique moléculaire, prédiction des propriétés ADME et étude de pharmacophore.

Les résultats des simulations de docking /dynamique moléculaire montrent que les ligands L13, L15 et L16 présentent une bonne affinité de liaison avec les résidus de site actif de l'enzyme chlordécone réductase. Plusieurs interactions sont établies entre ces ligands et les résidus de site actif à savoir : liaison hydrogène accepteur et les interactions de type Pi-H.

Les résultats obtenus de la prédiction des propriétés ADME et Drug-likeness montrent que ces molécules présentent une bonne absorption et une biodisponibilité orale. Finalement, un modèle pharmacophore a été développé, peut être utilisé dans la découverte de nouveaux inhibiteurs de l'enzyme chlordécone réductase.

Mots clés : Chlordécone réductase, simulations docking/dynamique moléculaire, 1,2-dithiole-3-thiones, ADME, pharmacophore.

Abstract

In this manuscript, we have carried out a study of the structure/cytotoxic activity relationships of a series of nineteen of the 1, 2-dithiole-3-thione derivatives. The named compounds are targeted to be inhibitors of the enzyme chlordecone reductase (2fvl). This study is based on the use of the different of computational chemistry methods namely: docking/ dynamics simulations, ADME prediction and pharmacophore study.

The results of the molecular docking/dynamics simulations demonstrated that the ligands L13, L15 and L16 show the good binding affinity with residues of the active site of the enzyme chlordecone reductase. Several interactions were established between these ligands and residues of the active site, namely: acceptor hydrogen bond and Pi-H type interactions.

The results obtained from the prediction of ADME and Drug-likeness properties demonstrated that these molecules exhibit a good absorption and oral bioavailability. Finally, a pharmacophore model has been developed that can be used in the discovery of new inhibitors of the enzyme chlordecone reductase.

Keywords: Chlordecone reductase, molecular docking/dynamics simulations, 2-dithiole-3-thiones, ADME, pharmacophore.