

Feuilleter (/chimie/journals/CRCHIM/) des articles, des auteurs

Rechercher

Précédent

Feuilleter



Tome 23 (2020)



non. 4-5



p. 329-342

Suivant

Plan ▾



Communication

Molecular docking investigation of cytotoxic phenanthrene derivatives

[Etude de l'amarrage moléculaire de dérivés phénanthréniques cytotoxiques]

Habiba Guédouar (/chimie/search/%22Habiba%20Gu%C3%A9douar%22-c/) ; Hanane Zaki

(/chimie/search/%22Hanane%20Zaki%22-c/) ; Mohammed Bouachrine

(/chimie/search/%22Mohammed%20Bouachrine%22-c/)  ; Faouzi Aloui (/chimie/search/%22Faouzi%20Aloui%22-c/) 

Comptes Rendus. Chimie, **2020**, 23, non. 4-5, p. 329-342



(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0.pdf)

Résumés

Français

Anglais

Nos travaux expérimentaux antérieurs ont indiqué que la présence de la fonction ester sur les dérivés phénanthréniques **D-1** et **D-2** a montré une cytotoxicité puissante contre la lignée cellulaire *Caco-2*. Dans ce présent travail, nous nous basons sur ces résultats obtenus expérimentalement. Tout d'abord, nous avons optimisé à l'aide de la méthode DFT les structures des molécules étudiées, puis nous avons mené l'étude de leur importance biologique en évaluant le mode de liaison et en explorant leurs interactions intermoléculaires avec des protéines appropriées à l'aide des calculs d'amarrage moléculaire. Par conséquent, nous avons confirmé les résultats obtenus suite aux études expérimentales. En particulier, notre étude a indiqué que de nombreuses protéines prometteuses sont capables de se lier et d'interagir avec le squelette phénanthréniq ue à partir du site de liaison. Le 8-méthyl-9,10-phénanthrénequinone-3-carboxylate de méthyle **D-1** et le 8-méthylidibenzo[*a,c*]phénazine-3-carboxylate de méthyle **D-2** ont montré une forte cytotoxicité. La meilleure affinité est observée avec la protéine B-Raf proto-oncogène sérine/thréonine kinase (-9.8 Kcal/mol pour la molécule **D-1** et -11.1 Kcal/mol pour la molécule **D-2**) qui est plus importante que celle de toute autre protéine utilisée. Ajoutons que, cette protéine est impliquée dans l'envoi de signaux à l'intérieur des cellules qui participent à la direction de la croissance cellulaire et se révèle être une cible significative dans les deux types de cancers étudiés.

Métadonnées

Détail

BibTeX

Comment citer

Reçu le : 2020-02-27

Révisé le : 2020-04-07

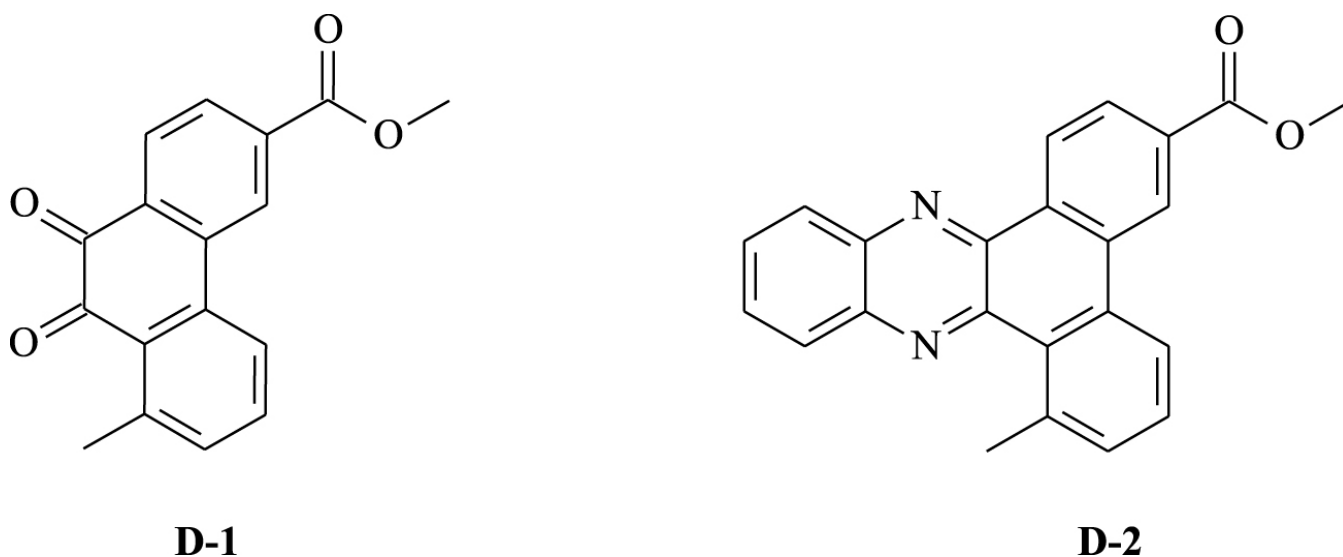
Accepté le : 2020-04-14

Publié le : 2020-11-10

Texte intégral

1. Introduction

Les composés polycycliques à base d'hydrocarbures aromatiques sont considérés comme des cibles attractives pour la synthèse d'unités médicinales car ils présentent des propriétés favorables telles que la stabilité et la facilité de synthèse et possèdent des réponses biologiques élevées, en particulier une activité anticancéreuse [1]. En conséquence, de nombreux chercheurs du monde entier se sont intéressés à la préparation et au développement de nouvelles molécules cytotoxiques [2 , 3 , 4]. Dans ce contexte, H. Guédouar et ses collaborateurs [2] ont travaillé à la synthèse d'un assez grand nombre de nouveaux squelettes phénanthrène, selon un procédé simple, dans le but de préparer des principes actifs prometteurs pour le développement d'agents anticancéreux. En fait, ils ont préparé une variété de composés tricycliques en modifiant la structure centrale du phénanthrène. Les composés ont été évalués pour leur activité cytotoxique *in vitro* contre deux lignées de cellules tumorales. Fait intéressant, l'analyse des valeurs IC₅₀ suggère que la plupart des composés exercent des effets cytotoxiques avec sélectivité. Parmi eux, le 8-méthyl-9,10-phénanthrenequinone-3-carboxylate **D-1** de méthyle (IC₅₀ = 0,97 μg/mL) et le 8-méthyl-dibenzo de méthyle [*a* , *c*] phénazine-3-carboxylate **D-2** (IC₅₀ = 1,09 μg/mL) sont des substrats intéressants en raison de leur plus grande puissance contre la cellule cancéreuse *Caco-2* (figure 1).



(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fig01.jpg)

Figure 1.

Structures chimiques des phénanthrènes étudiés **D-1** et **D-2** .

Dans cette étude, l'amarrage moléculaire a été effectué sur les deux molécules *O*- liées les plus actives **D-1** et **D-2** , préalablement préparées par H.Guédouar et ses collègues pour identifier les principales caractéristiques structurelles requises pour concevoir de nouveaux candidats puissants de cette classe . Ainsi, les résultats extraits de cette étude pourraient être utiles pour concevoir des médicaments antitumoraux puissants. Avant d'effectuer l'amarrage moléculaire, les molécules étudiées ont été optimisées en utilisant la méthode de la théorie fonctionnelle de la densité (DFT). Ces dernières années, la DFT est devenue la méthode de chimie quantique la plus populaire pour calculer plusieurs propriétés moléculaires telles que celles présentées par les systèmes chimiques, physiques et biologiques [5 , 6 , 7]. Les calculs de chimie quantique rapportés ont été effectués au niveau théorique B3LYP / 6-31G (d, p) [8 , 9 , 10]. L'optimisation de la géométrie dans les phases gazeuses a été réalisée à l'aide de la suite de programmes Gaussian 09 [11].

2. Étude d'amarrage moléculaire

L'analyse d'amarrage moléculaire est une méthode fiable pour l'évaluation de l'affinité de liaison et la prédiction des interactions intermoléculaires de nouveaux composés contenant des récepteurs potentiels [12 , 13]. Nous avons réalisé des études d'amarrage moléculaire pour huit cibles cancéreuses vitales (tableau 1). Notre recherche était basée

sur les structures cristallines des récepteurs avec des molécules de ligand liées. Cette structure a été obtenue à partir des données cristallines aux rayons X de la RCSB Protein Data Bank (PDB) [14 , 15 , 16].

Table 1.

Base de données de protéines utilisée pour l'étude d'amarrage et leurs ligands natifs

PDB code	Nom	Ligand natif	Chaîne
2HYY	Proto-oncogène humain tyrosine-protéine kinase ABL1	Imatinib	UNE
3C4C	B-Raf proto-oncogène sérine / thréonine-protéine kinase	PLX4720	UNE
3EWH	Récepteur 2 du facteur de croissance endothélial vasculaire	Pyridyl-pyrimidine benzimidazole	UNE
3RCD	Récepteur tyrosine-protéine kinase erbB-2	TAK-285	UNE
3W2S	Récepteur du facteur de croissance épidermique	W2R	UNE
4JT5	Sérine / thréonine-protéine kinase mTOR	Torkinib (PP242)	UNE
4U5J	Proto-oncogène tyrosine-protéine kinase Src	Ruxolitinib	UNE
6N2J	GTPase KRas	Tétrahydropyridopyrimidines	UNE

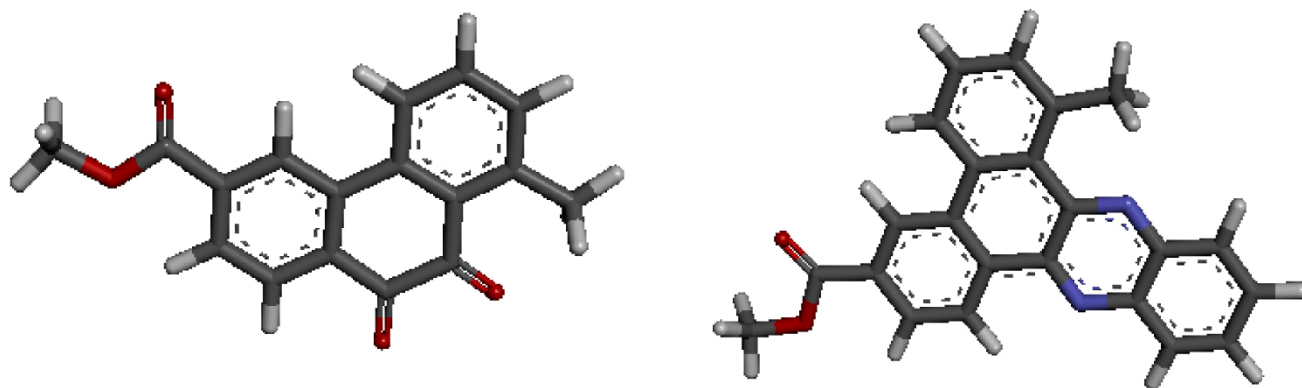
Dans la majorité des structures sélectionnées, les molécules de ligand co-cristallisées sont des médicaments connus avec une action prouvée. Ainsi, ils ont été utilisés pour prédire l'emplacement du site de liaison [17] ainsi que pour servir de références dans notre analyse. Comme démontré précédemment [2], les molécules **D-1** et **D-2** , dont les structures 3D-QSAR sont représentées sur la figure 2 , sont les plus actives. Des études d'amarrage des deux composés ont été menées pour analyser leur capacité à interagir avec chaque cible pour laquelle les emplacements des sites de liaison sont indiqués dans le tableau 2 .

Chaque enzyme ne contient pas nécessairement un seul site actif. Nous avons choisi le site actif d'intérêt pour l'étude, qui contient l'inhibiteur de référence (qui est le site du médicament); (X, Y et Z) sont les coordonnées tridimensionnelles du site actif d'intérêt (dans ce cas, inhibition de l'enzyme).

Table 2.

Emplacement du site de liaison pour chaque cible

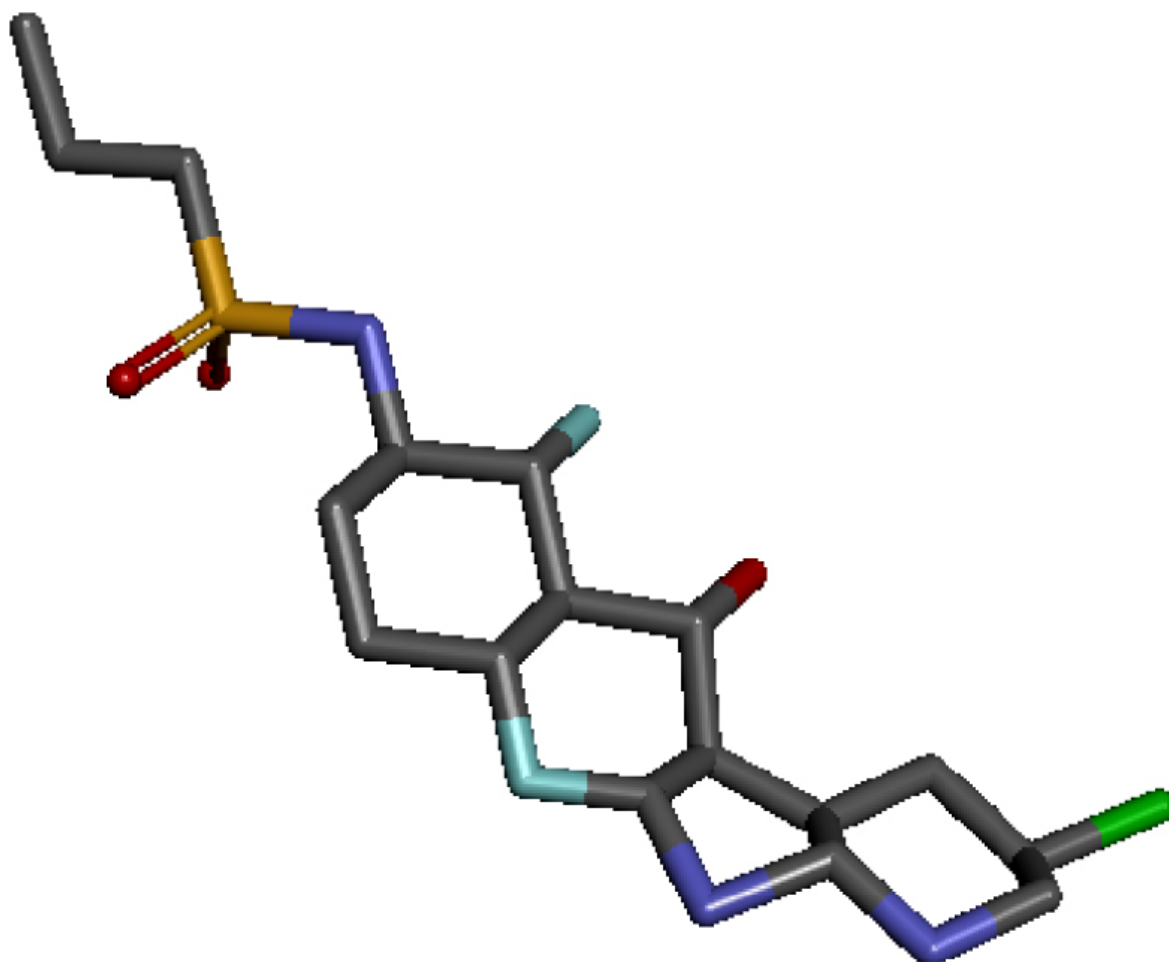
PDB code	X	Oui	AVEC
2HYY	14.251	15.282	17.632
3C4C	0.478	-2.111	-19.745
3EWH	15.131	-5.231	10.046
3RCD	13.047	1.810	28.168
3W2S	5.726	0.748	12.742
4JT5	51.856	-0.015	-49.145
4U5J	-8.382	26.909	5.045
6N2J	22.52	2.591	-22.481



(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fig02.jpg)

Figure 2.

Structures 3D-QSAR des composés **D-1** (a) et **D-2** (b) utilisés pour l'étude d'amarrage.



(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fig03.jpg)

Figure 3.

Structure 3D du ligand natif **PLX4720**.

2.1. Résultats d'amarrage

Dans le but de confirmer la cytotoxicité potentielle de nos dérivés de phénanthrène **D-1** et **D-2**, nous avons évalué le mode de liaison et exploré leurs interactions intermoléculaires avec les protéines appropriées. Les résultats de l'amarrage sont résumés dans le tableau 3. L'affinité de liaison a été évaluée par l'énergie libre de liaison (Kcal/mol). En fait, toutes les cibles étudiées peuvent établir une liaison avec les deux ligands étudiés. Le composé tricyclique **D-1** a présenté des énergies de liaison allant de -9,8 à -8,3 kcal/mol. L'étude d'amarrage moléculaire avec la molécule **D-2**

a révélé une énergie de liaison allant de -11,1 à -9,2 kcal/mol. Cette légère différence d'énergie est probablement due à la taille des molécules étudiées. En effet, la molécule **D-1** est tricyclique tandis que **D-2** est composé de cinq cycles, dont l'un est hétérocyclique.

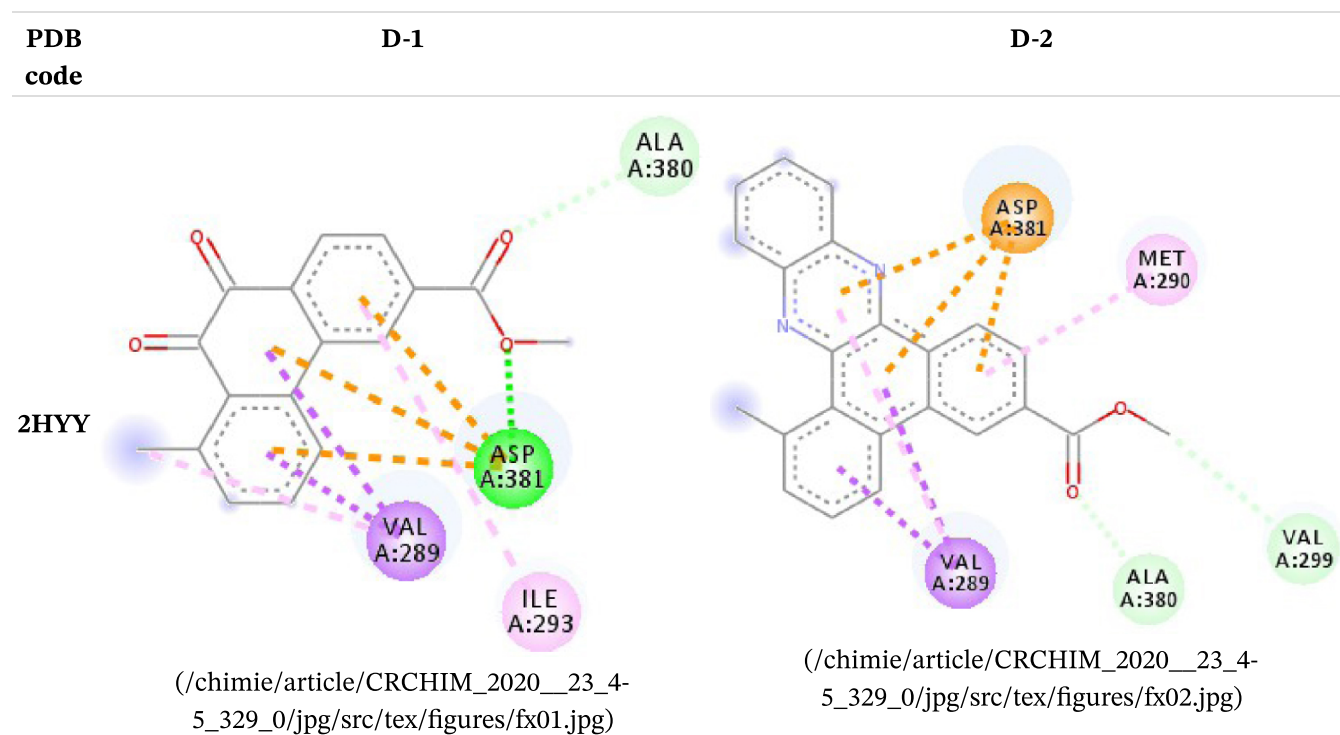
Table 3.

Score d'amarrage exprimé en kcal/mol

PDB code	Molécule D-1	Molécule D-2
2HYY	-8.3	-9.2
3C4C	-9.8	-11.1
3EWH	-9.4	-10.1
3RCD	-9.2	-10.3
3W2S	-9.0	-10.1
4JT5	-8.9	-10.2
4U5J	-9.4	-10.4
6N2J	-9.0	-9.4

Table 4.

Modes et types de liaisons entre les molécules étudiées et leur cible potentielle

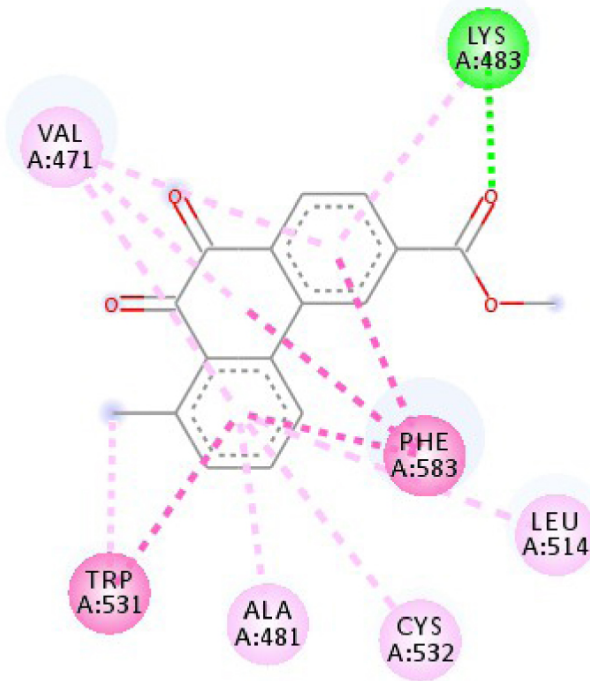


PDB
code

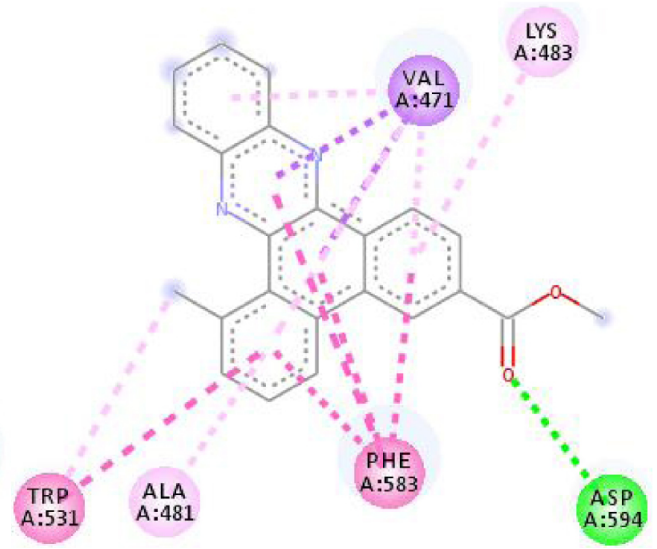
D-1

D-2

3C4C

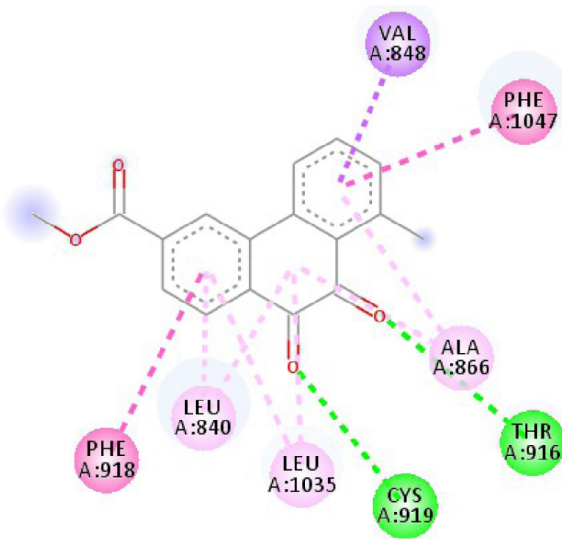


(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fx03.jpg)

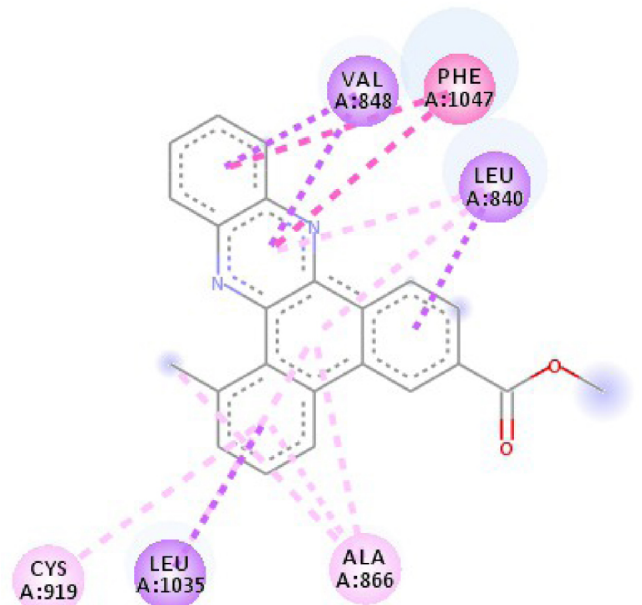


(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fx04.jpg)

3EWH



(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fx05.jpg)



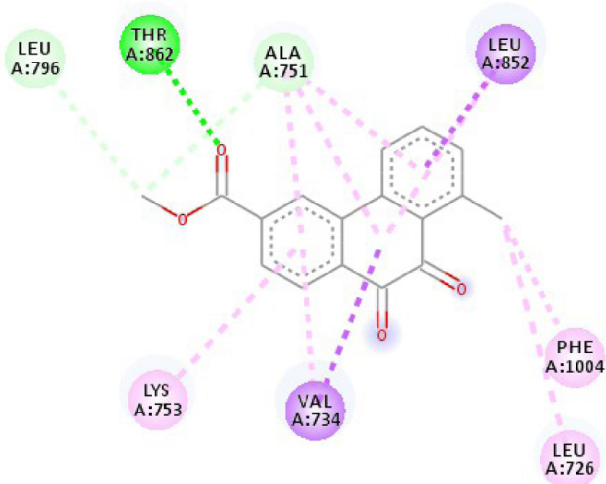
(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fx06.jpg)

PDB
code

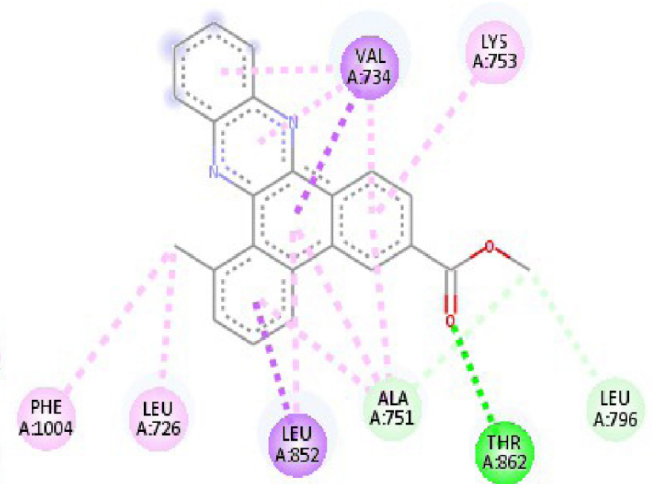
D-1

D-2

3RCD

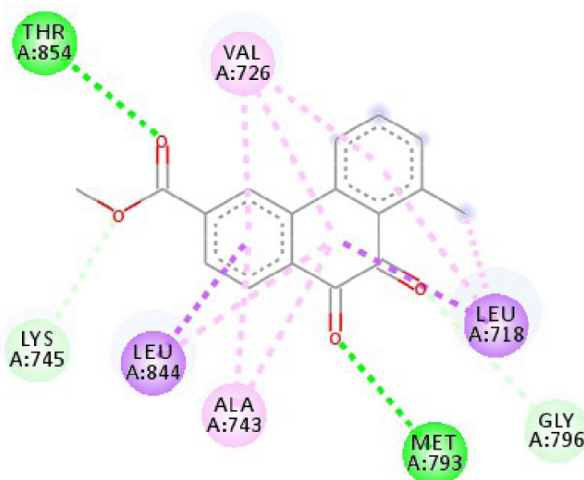


(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fx07.jpg)

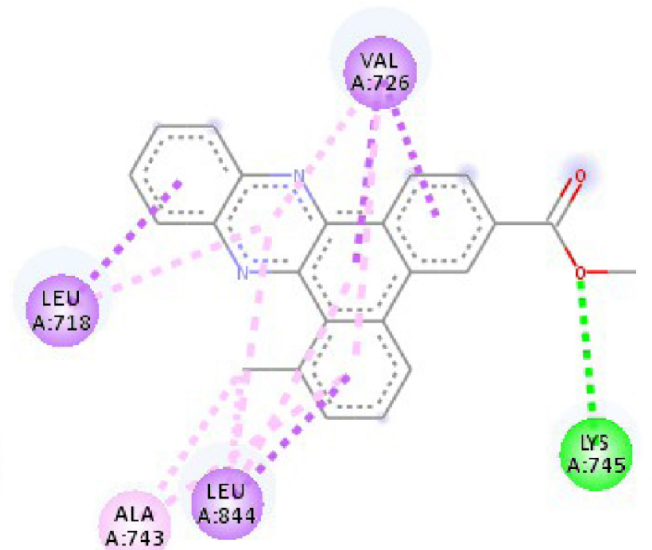


(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fx08.jpg)

3W2S

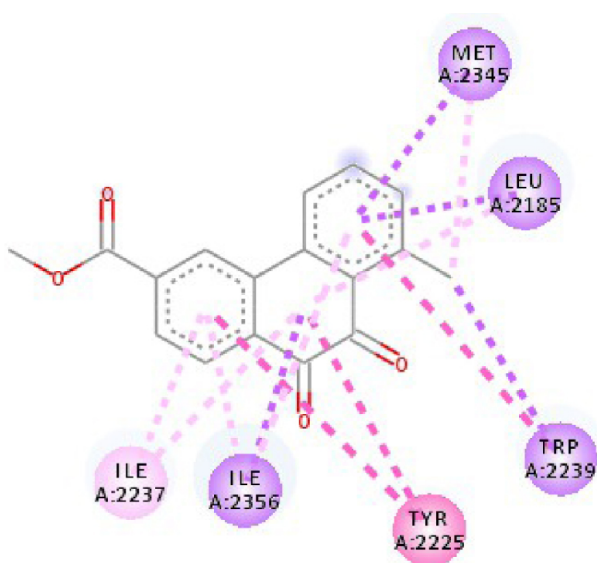


(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fx09.jpg)

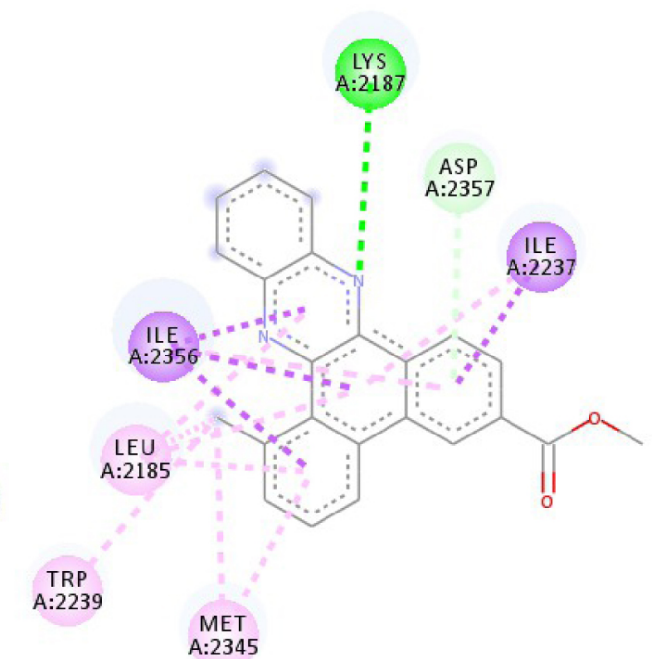


(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fx10.jpg)

4JT5



(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fx11.jpg)



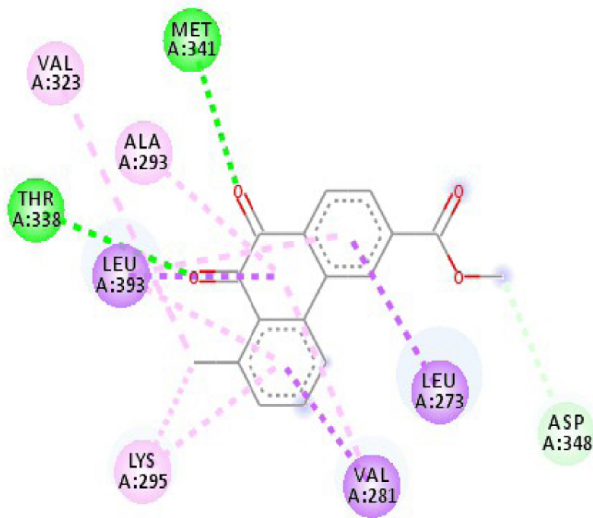
(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fx12.jpg)

PDB
code

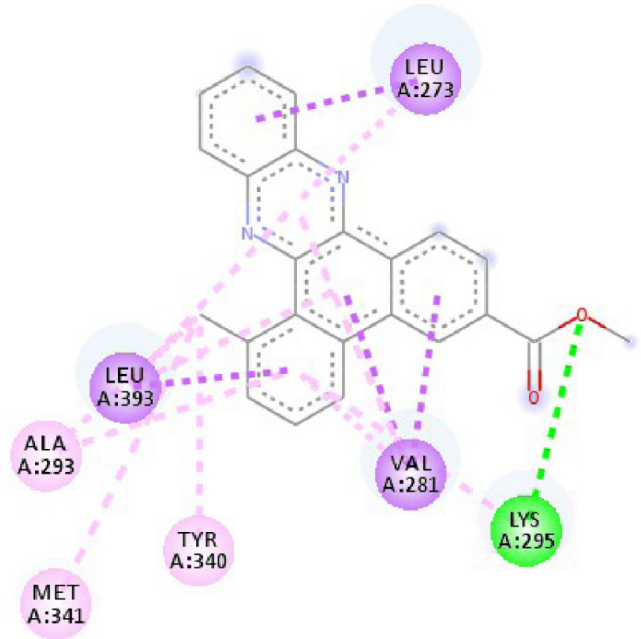
D-1

D-2

4U5J

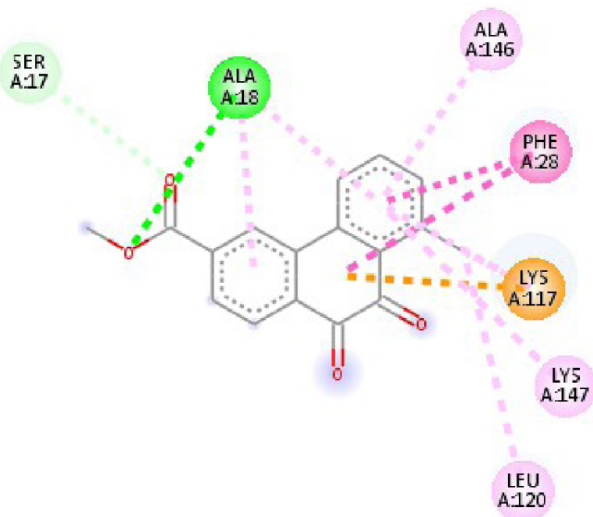


(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fx13.jpg)

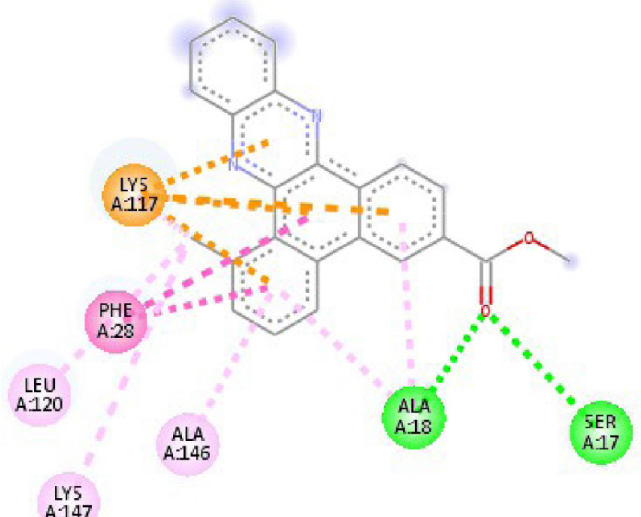


(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fx14.jpg)

6N2J



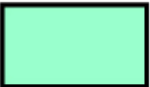



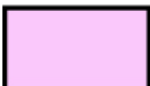



(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fx15.jpg)

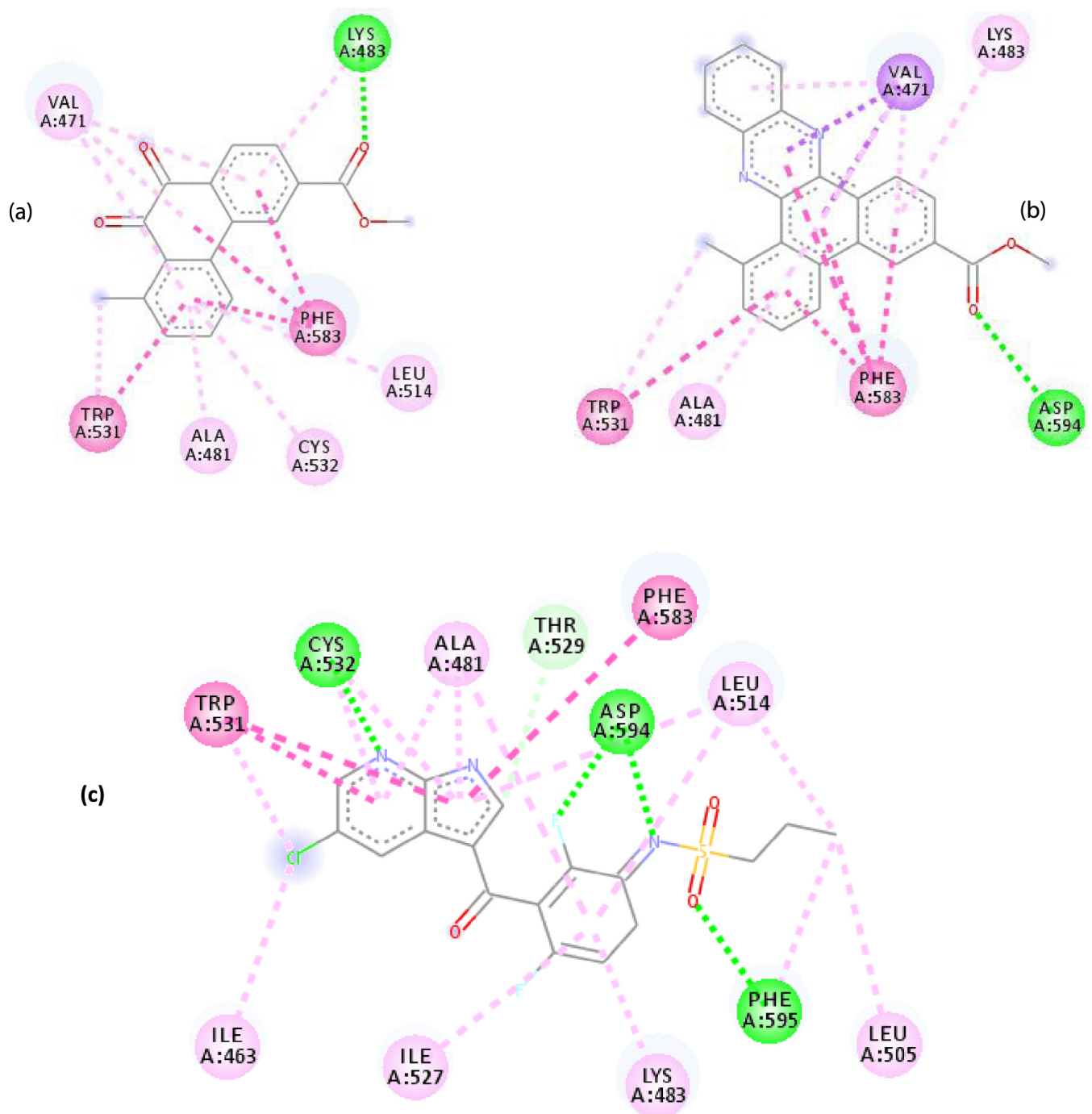


(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fx16.jpg)







Interactions

	Conventional Hydrogen Bond
	π -Anion, π -Cation
	Carbon Hydrogen Bond
	π -Donor Hydrogen Bond
	π - σ
	π - π T-shaped
	Alkyl
	π -Alkyl

(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fx17.jpg)



Interactions

 Conventional Hydrogen Bond	 π - σ
 Carbon Hydrogen Bond	 Alkyl
 π - π Stacked	 π -Alkyl

(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fig04.jpg)

Figure 4.

Interactions entre la protéine B-Raf proto-oncogène sérine / thréonine-protéine kinase et la molécule **D-1** (a), la molécule **D-2** (b) et le ligand natif **PLX4720** (c).

Table 5.

Détails des différentes interactions

Cible	D-1	D-2	Cible	D-1	D-2
2HYY	Ligand ASP 381 NH - O	Ligand ALA 380 C - O	3W2S	RENCONTRÉ 793 NH - O ligand	LYS 745 Ligand NH - O

Cible	D-1	D-2	Cible	D-1	D-2
	Ligand ALA 330 C - O	VAL 299 ligand O - C		Ligand THR 854 OH - O	LEU 718 C- π ligand
	ASP 381 ligand O- π	ASP 381 ligand O- π		LYS 745 C-O ligand	VAL 726 C- ligand π
	ASP 381 ligand O- π	ASP 381 ligand O- π		Ligand GLY 796 C - O	VAL 726 C- ligand π
	ASP 381 ligand O- π	ASP 381 ligand O- π		LEU 718 C- π ligand	LEU 844 C- π ligand
	VAL 289 C- ligand π	VAL 289 C- ligand π		LEU 844 C- π ligand	Ligand ALA 743 π - C
	VAL 289 ligand π - C	VAL 289 C- ligand π		Ligand LEU 718 π - C	Ligand LEU 844 π - C
	ILE 293 ligand π - π	RENCONTRÉ 290 π - π ligand		VAL 726 π - π ligand	LEU 844 ligand π - π
		VAL 289 ligand π - π		ALA 743 π - π ligand	LEU 718 ligand π - π
				VAL 726 π - π ligand	VAL 726 π - π ligand
				ALA 743 π - π ligand	LEU 844 ligand π - π
				LEU 844 ligand π - π	VAL 726 π - π ligand
				VAL 726 π - π ligand	ALA 743 π - π ligand
	Ligand LYS 483 NH - O	Ligand ASP 594 NH - O		LEU 2185 C- ligand π	LISTE 2187 NH - ligand N
	TRP 531 ligand π - π	VAL 471 C- ligand π		RENCONTRÉ 2345 C- ligand π	ASP 2357 N- π ligand
	PHE 583 ligand π - π	VAL 471 C- ligand π		ILE 2356 C- ligand π	ILE 2237 C- π ligand
	PHE 583 ligand π - π	TRP 531 ligand π - π		TRP 2239 ligand π - π	ILE 2356 C- ligand π
	PHE 583 ligand π - π	PHE 583 ligand π - π		TYR 2225 ligand π - π	ILE 2356 C- ligand π
	Ligand TRP 531 π - C	PHE 583 ligand π - π		TYR 2225 ligand π - π	ILE 2356 C- ligand π
	VAL 471 ligand π - π	PHE 583 ligand π - π		AVEC 2345 ligand π - C	ILE 2356 C- ligand π
3C4C	LYS 483 ligand π - π	PHE 583 ligand π - π	4JT5	ILE 2237 ligand π - π	Ligand LEU 2195 π - C
	VAL 471 ligand π - π	Ligand TRP 531 π - C		ILE 2356 ligand π - π	AVEC 2345 ligand π - C
	VAL 471 ligand π - π	VAL 471 ligand π - π		LEU 2285 π - π ligand	Ligand TRP 2239 π - C
	ALA 481 π - π ligand	VAL 471 ligand π - π		ILE 2237 ligand π - π	ILE 2356 ligand π - π
	LEU 514 π - π ligand	VAL 471 ligand π - π		ILE 2356 ligand π - π	LEU 2185 π - π ligand
	CYS 532 ligand π - π	LYS 483 ligand π - π			ILE 2237 ligand π - π
		ALA 481 π - π ligand			LEU 2185 π - π ligand
		CYS 532 ligand π - π			LEU 2185 π - π ligand
					RENCONTRÉ 2345 π - π ligand
3EWH	Ligand THR 916 OH - O	LEU 840 C- π ligand	4U5J	Ligand THR 338 OH - O	LYS 295 Ligand NH - O
	Ligand NH - O CYS 919	VAL 848 C- π ligand		RENCONTRÉ 341 NH - O ligand	LEU 273 C- π ligand
	VAL 848 C- π ligand	VAL 848 C- π ligand		Ligand ASP 348 OH - C	VAL 281 C- ligand π
	PHE 918 ligand π - π	LEU 1035 C- π ligand		LEU 273 C- π ligand	VAL 281 C- ligand π
	PHE 1074 ligand π - π	PHE 1047 ligand π - π		VAL 281 C- ligand π	LEU 393 C- π ligand
	LEU 840 π - π ligand	PHE 1047 ligand π - π		LEU 393 C- π ligand	Ligand ALA 293 π - C

Cible	D-1	D-2	Cible	D-1	D-2
	LEU 1035 $\pi - \pi$ ligand	Ligand ALA 866 $\pi - C$		Ligand LIGHT 295 $\pi - C$	MET 341 ligand $\pi - C$
	LEU 1035 $\pi - \pi$ ligand	LEU 840 $\pi - \pi$ ligand		VAL 323 ligand $\pi - C$	Ligand LEU 393 $\pi - C$
	LEU 840 $\pi - \pi$ ligand	ALA 866 $\pi - \pi$ ligand		LEU 393 ligand $\pi - \pi$	TYR 340 C- ligand π
	ALA 866 $\pi - \pi$ ligand	LEU 1035 $\pi - \pi$ ligand		VAL 281 ligand $\pi - \pi$	LEU 393 ligand $\pi - \pi$
	ALA 866 $\pi - \pi$ ligand	LEU 840 $\pi - \pi$ ligand		ALA 293 $\pi - \pi$ ligand	LEU 273 $\pi - \pi$ ligand
		ALA 866 $\pi - \pi$ ligand		LYS 295 $\pi - \pi$ ligand	VAL 281 ligand $\pi - \pi$
		CYS 919 ligand $\pi - \pi$		LEU 393 ligand $\pi - \pi$	LEU 393 ligand $\pi - \pi$
					VAL 281 ligand $\pi - \pi$
					VAL 293 ligand $\pi - \pi$
					LYS 295 $\pi - \pi$ ligand
	Ligand THR 862 OH - O	Ligand THR 862 OH - O		Ligand ALA 18 NH - O	SER17 N-O ligand
	Ligand ALA 751 OH- C	Ligand ALA 571 O - C		SER 17 C - ligand O	Ligand ALA 18 N - O
	Ligand O - C LEU 796	Ligand O - C LEU 796		LIST 117 N- π ligand	LIST 117 N- π ligand
	VAL 734 C- ligand π	VAL 734 C- ligand π		PHE 28 ligand $\pi - \pi$	LIST 117 N- π ligand
	LEU 852 C- π ligand	LEU 852 C- π ligand		PHE 28 ligand $\pi - \pi$	LIST 117 N- π ligand
	Ligand LEU 726 $\pi - C$	Ligand LEU 726 $\pi - C$		LIGHT 117 $\pi - C$ ligand	LIST 117 N- π ligand
3RCD	Ligand PHE 1004 $\pi - C$	Ligand PHE 1004 $\pi - C$	6N2J	Ligand LEU 120 $\pi - C$	PHE 28 ligand $\pi - \pi$
	VAL 734 ligand $\pi - \pi$	VAL 734 ligand $\pi - \pi$		ALA 18 $\pi - \pi$ ligand	PHE 28 ligand $\pi - \pi$
	ALA 751 $\pi - \pi$ ligand	ALA 751 $\pi - \pi$ ligand		LYS 117 $\pi - \pi$ ligand	LIGHT 117 $\pi - C$ ligand
	LYS 753 ligand $\pi - \pi$	LYS 753 ligand $\pi - \pi$		ALA 18 $\pi - \pi$ ligand	Ligand LEU 120 $\pi - C$
	ALA 751 $\pi - \pi$ ligand	ALA 751 $\pi - \pi$ ligand		LYS 117 $\pi - \pi$ ligand	LIST 147 ligand $\pi - C$
	LEU 852 $\pi - \pi$ ligand	LEU 852 $\pi - \pi$ ligand		ALA 146 $\pi - \pi$ ligand	ALA 18 $\pi - \pi$ ligand
	ALA 751 $\pi - \pi$ ligand	VAL 734 ligand $\pi - \pi$		LYS 147 ligand $\pi - \pi$	LYS 117 $\pi - \pi$ ligand
		ALA 751 $\pi - \pi$ ligand			ALA 18 $\pi - \pi$ ligand
		VAL 734 ligand $\pi - \pi$			LYS 117 $\pi - \pi$ ligand
					ALA 146 $\pi - \pi$ ligand

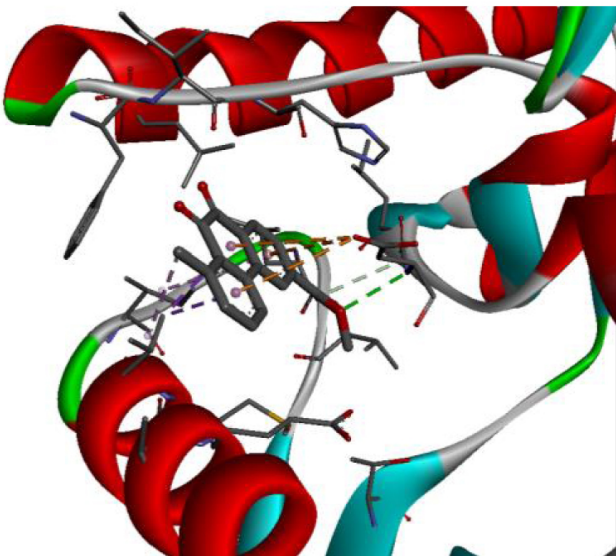
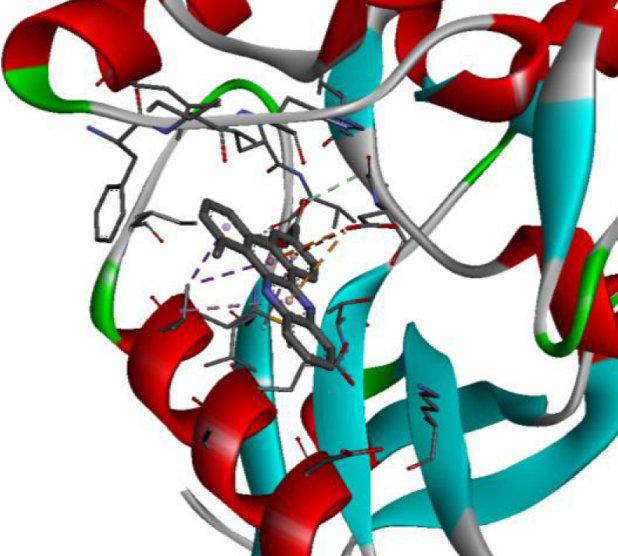
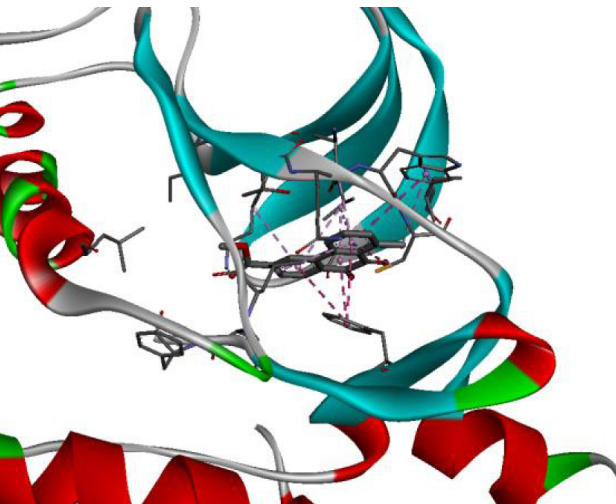
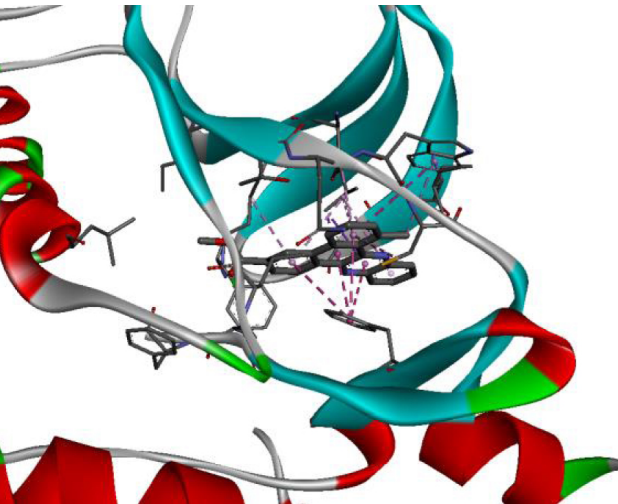
De plus, les données présentées dans le tableau 3 indiquent que les deux molécules présentent une très grande affinité et stabilité avec toutes les cibles étudiées. En particulier, l'affinité la plus élevée est notée pour la protéine B-Raf proto-oncogène sérine / thréonine-protéine kinase (code PDB 3C4C) [18 , 19]. En fait, l'affinité entre la molécule **D-1** et 3C4C se révèle être d'environ -9,8 Kcal/mol. L'affinité entre 3C4C et la molécule **D-2** est d'environ -11,1 Kcal/mol. Nous pouvons conclure de ces résultats que la protéine B-Raf est la cible la plus probable pour cette molécule. Ainsi, il convient de noter que cette protéine est impliquée dans l'envoi de signaux à l'intérieur des cellules qui sont impliquées dans la direction de la croissance cellulaire. Il régule la prolifération et la croissance cellulaires, la survie cellulaire, la mobilité cellulaire, la biosynthèse des protéines et la transcription, ce qui suggère qu'il s'agit de la protéine la plus ciblée par notre molécule tricyclique.

De plus, on pense que l'activité remarquable des molécules **D-1** et **D-2** est liée à leur stabilité, qui s'explique par le nombre et les types de liaisons établies avec les cibles potentielles étudiées. Ces descripteurs sont mentionnés dans le tableau 4 et les détails des interactions sont présentés dans le tableau 5. A cet égard, les acides aminés VAL 471, PHE 583, LYS 483, ALA 481 et TRP 531 se révèlent importants pour l'activité antiproliférative de nos molécules car ils forment des liaisons dans les deux cas. Comme prévu pour 3C4C, il semble que la liaison hydrogène formée avec l'acide aminé ASP 594 augmente l'affinité pour la cible, ce qui à son tour augmente l'activité des deux molécules.

Le positionnement de chaque molécule dans le site actif et la poche de liaison sont indiqués dans le tableau 6.

Table 6.

Positionnement et poche de liaison de chaque molécule dans le site actif

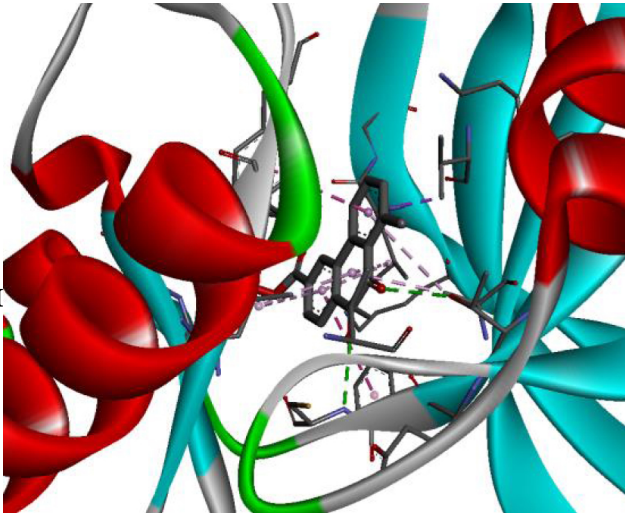
PDB code	D-1	D-2
2HYY		
	(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fx18.jpg)	(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fx19.jpg)
3C4C		
	(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fx20.jpg)	(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fx21.jpg)

PDB
code

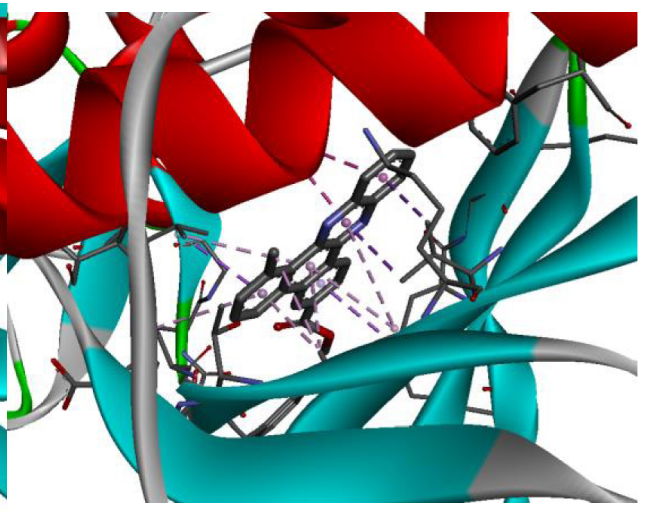
D-1

D-2

3EWH

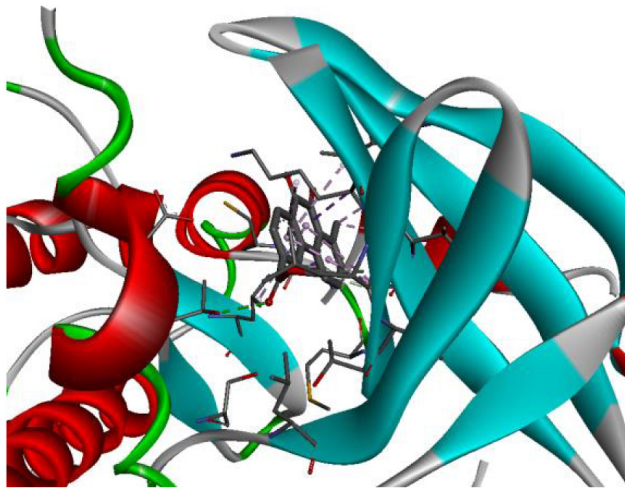


(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fx22.jpg)

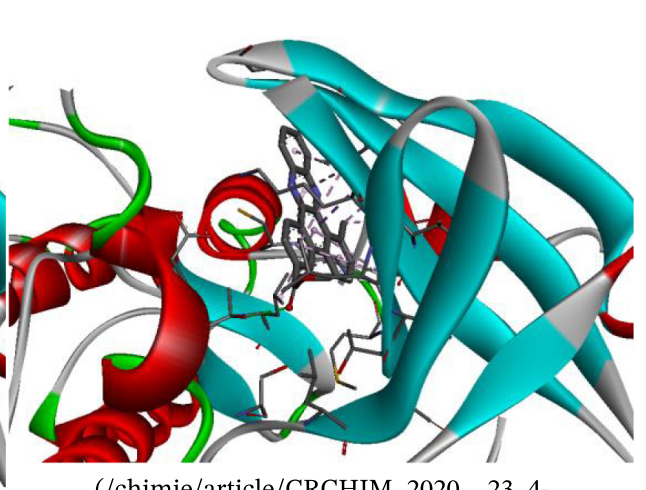


(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fx23.jpg)

3RCD

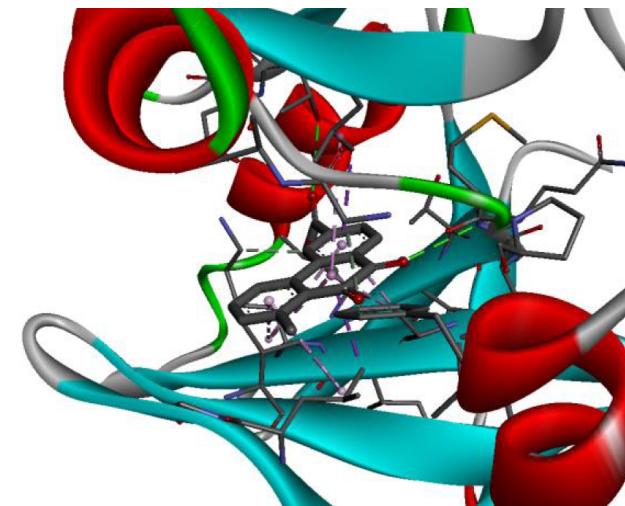


(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fx24.jpg)

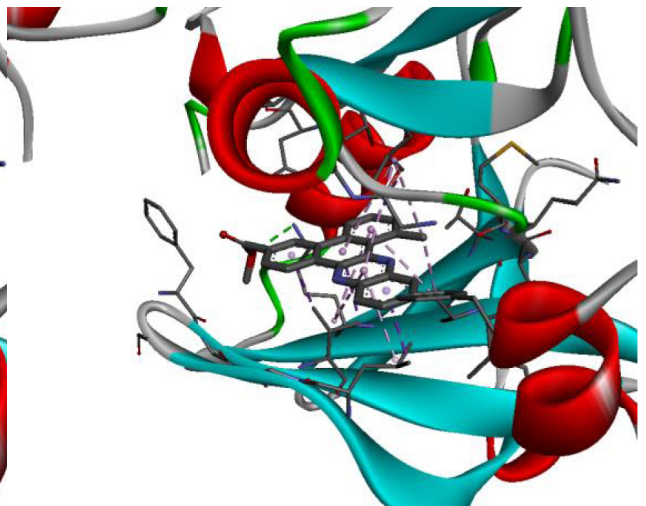


(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fx25.jpg)

3W2S



(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fx26.jpg)



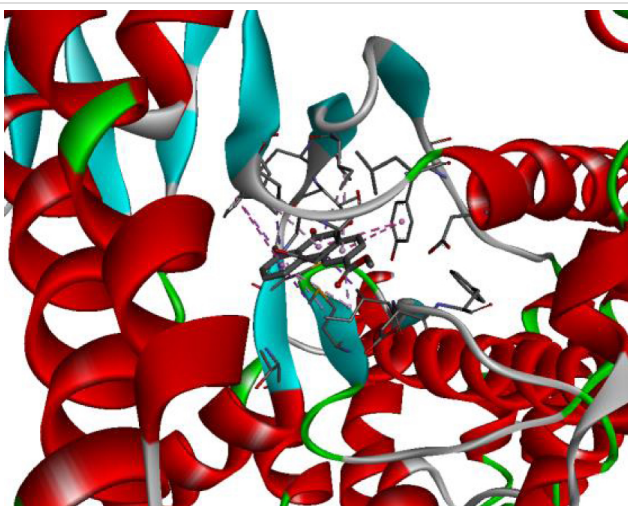
(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fx27.jpg)

PDB
code

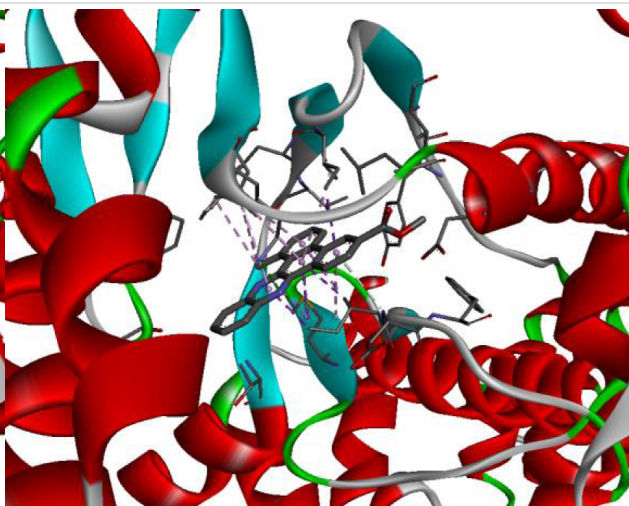
D-1

D-2

4JT5

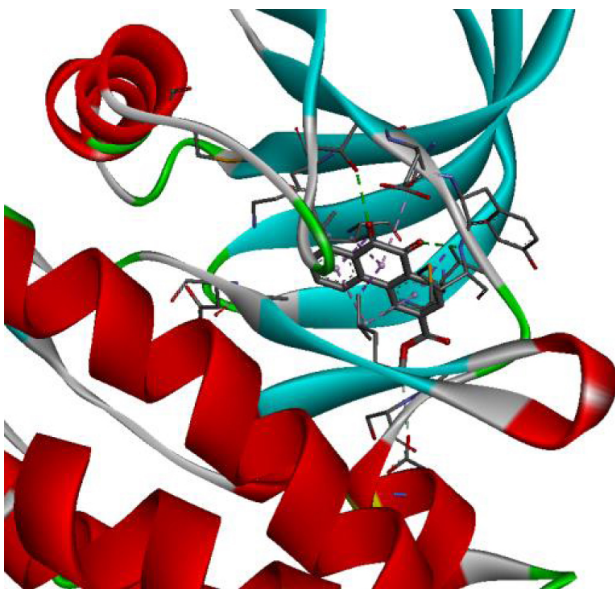


(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fx28.jpg)

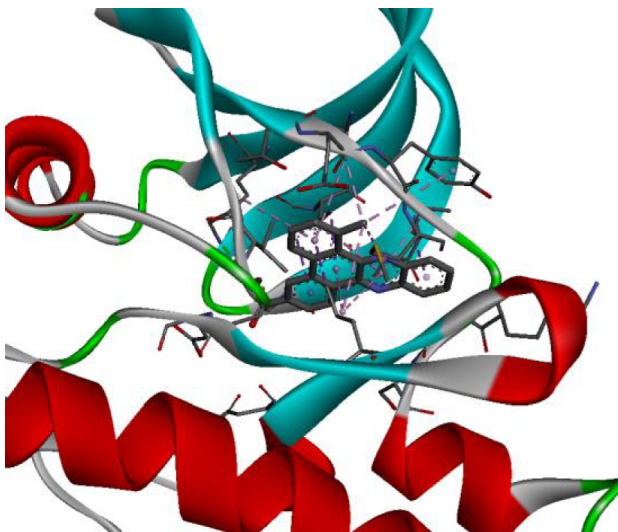


(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fx29.jpg)

4U5J



(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fx30.jpg)



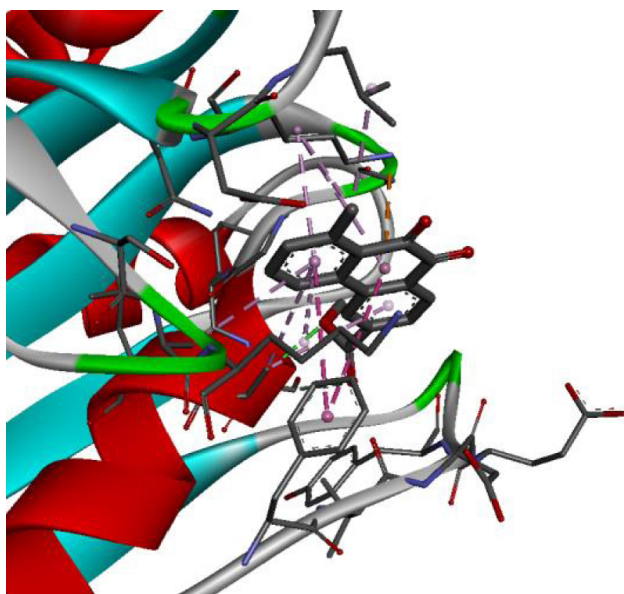
(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fx31.jpg)

PDB
code

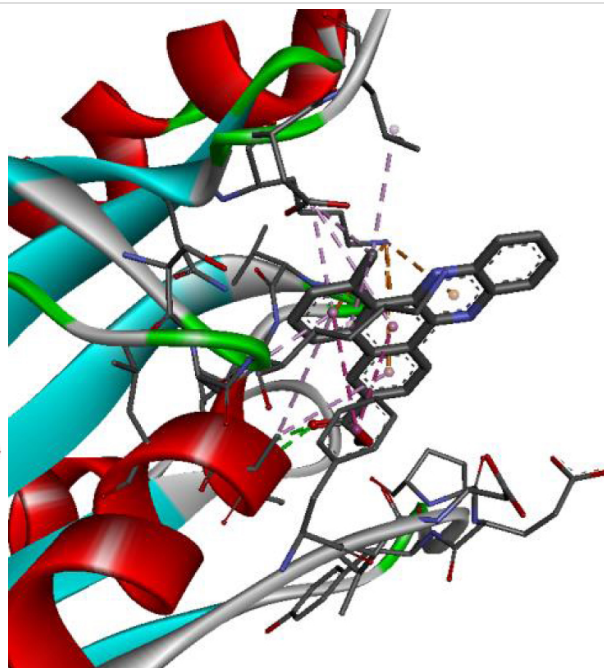
D-1

D-2

6N2J



(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fx32.jpg)



(/chimie/article/CRCHIM_2020__23_4-5_329_0/jpg/src/tex/figures/fx33.jpg)

Sur la base de l'affinité, de la stabilité et de l'étude des différentes interactions, nous pouvons garantir que le proto-oncogène sérine / thréonine-protéine kinase de B-Raf est la cible potentielle de ces molécules. Pour mieux confirmer ces résultats, nous avons comparé les types et les nombres de liaisons de nos molécules **D-1** et **D-2** avec ceux du ligand natif **PLX4720** (Figure 3).

Il ressort de la comparaison des interactions entre la cible potentielle et les molécules étudiées ainsi que la molécule de référence que la plupart des acides aminés qui interagissent avec la molécule de référence interagissent également avec nos molécules étudiées. Ces interactions sont essentiellement des liaisons hydrophobes, des liaisons hydrogène et des interactions π (figure 4).

3. Conclusion

Suite à l'étude de H. Guédouar et de ses collègues qui a évalué l'activité antiproliférative des dérivés du phénanthrène contre la lignée cellulaire cancéreuse *Caco-2*, cette étude a proposé deux molécules présentant la meilleure activité contre cette cellule cancéreuse. Pour comprendre le mode d'action de ces molécules afin de proposer une cible thérapeutique potentielle dans les deux types de cancers étudiés, nous avons établi un docking moléculaire contre huit cibles cancéreuses vitales. En conséquence, les résultats de l'ancrage moléculaire ont confirmé que les molécules tricycliques **D-1** et **D-2** montrent une activité significative. Les deux composés étudiés se sont avérés présenter de faibles énergies de liaison et la meilleure affinité est notée dans la protéine B-Raf proto-oncogène sérine / thréonine-protéine kinase, qui est une cible importante dans les deux types de cancers étudiés. De plus, la comparaison des types et des modes d'interactions entre ces molécules et le ligand de référence, qui est un inhibiteur de cette protéine, montre une similitude remarquable dans la liaison des acides aminés dans les types d'interactions, ce qui suggère que les molécules **D-1** et **D-2** sont des ligands qui peuvent inhiber cette protéine.

Bibliographie

- [1] A. Kovacs; A. Vasas; J. Hohmann **Phytochemistry** Volume 69 (2008), pp. 1084-1110
- [2] H. Guédouar; F. Aloui; A. Beltifa; H. Ben Mansour; B. Ben Hassine **C. R. Chim.** Volume 8 (2017), pp. 841-849
- [3] H. Guédouar; F. Aloui; B. Ben Hassine **J. Adv. Chem.** Volume 12 (2016), pp. 4404-4412
- [4] H. Guédouar; B. Ben Hassine; F. Aloui **C. R. Chim.** Volume 22 (2019), pp. 310-315

- [5] SW Smith **The Scientist and Engineer's Guide to Digital Signal Processing** , California Technical Publishing, 1997, 169 pages
- [6] TV Mourik; M. Bühl; Député Gaigeot **Phil. Trans. R. Soc. Un** volume 2014 (2011), pp. 372-393
- [7] S. Rauegi; FL Gervasio; P. Carloni **Phys. Stat. Sol. (b)** Volume 243 (2006), p. 2500-2515
- [8] A. Silver; S. Silver **Maced. J. Chem. Chem. Eng.** Volume 36 (2017), p. 239-249
- [9] GW Ejuh; FT Nya; N. Djongyang; JMB Ndjaka **Opt. Electron quantique.** Volume 336 (2018), pp. 336-345
- [10] KP Vijayalakshmi; CH Suresh **Org. Biomol. Chem.** Volume 6 (2008), pp. 4384-4390
- [11] A. Karton **Chem. Phys. Facile.** Volume 614 (2014), p. 156-161
- [12] A. M. Dar; S. Mir **Anal. Bioanal. Tech.** Volume 8 (2017), pp. 1-3
- [13] RB Jacob; T. Andersen; OM McDougal **PLoS Comput. Biol.** Volume 8 (2012), p. 1-5
- [14] C. Zardecki; S. Dutta; DS Goodsell; M. Voigt; SK Burley **J. Chem. Educ.** Volume 93 (2016), p. 569-575
- [15] PW Rose; A. Prlić; A. Altunkaya; C. Bi; AR Bradley; CH Christie; LD Costanzo; JM Duarte; S. Dutta; Z. Feng; RK Green; DS Goodsell; B. Hudson; T. Kalro; R. Lowe; E. Peisach; C. Randle; AS Rose; C. Shao; YP Tao; Y. Valasatava; M. Voigt; JD Westbrook; J. Woo; H. Yang; JY Young; C. Zardecki; HM Berman; SK Burley **Nucleic Acids Res.** Volume 45 (2017), p. D271-D281
- [16] SK Burley; HM Berman; C. Bhikadiya; C. Bi; L. Chen; LD Costanzo; C. Christie; K. Dalenberg; JM Duarte; S. Dutta; Z. Feng; S. Ghosh; DS Goodsell; RK Green; V. Guranović; D. Guzenko; BP Hudson; T. Kalro; Y. Liang; R. Lowe; H. Namkoong; E. Peisach; I. Periskova; A. Prlić; C. Randle; A. Rose; P. Rose; R. Sala; M. Sekharan; C. Shao; L. Tan; YP Tao; Y. Valasatava; M. Voigt; J. Westbrook; J. Woo; H. Yang; J. Young; M. Zhuravleva; C. Zardecki **Nucleic Acids Res.** Volume 47 (2019), p. D464-D474
- [17] DJ Matthews; ME Gerritsen **ciblent les protéines kinases pour le traitement du cancer** , Wiley, Hoboken, NJ, 2010
- [18] G. Sithanandam; W. Kolch; FM Duh; UR Rapp **Oncogene** Volume 5 (1990), pp. 1775-1780
- [19] G. Sithanandam; T. Druck; LA Cannizzaro; G. Leuzzi; K. Huebner; UR Rapp **Oncogene** Volume 7 (1992), pp. 795-799



(<http://www.centre-mersenne.org>)



(<https://www.academie-sciences.fr>)



Mathdoc

(<http://www.mathdoc.fr>)

ISSN: 1631-0748 - e-ISSN: 1878-1543

© 2019-2020 Centre Mersenne (<http://www.centre-mersenne.org>) , l'Académie des Sciences (*chimie!*) , et les auteurs