

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique
Université Mouloud Mammeri
FACULTE DE MEDECINE
TIZI OUZOU



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو

Département de Pharmacie
N° D'ordre :

٢٠٢٣/٢٠٢٢

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Présenté sous forme d'article et soutenu publiquement
En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Le : 02/07/2023

Sous le Thème

Conception in silico de nouveaux dérivés du benzimidazole et étude de leur affinité pour l'histone désacétylase 1 (HDAC1)

Réalisé par :

BELHARET Manel
OUHOCINE Wassila

Encadré par :

Pr HADHOUM Nadia

Membres du jury :

Dr IBOUKHOULEF Sabrina	MAHU	Faculté de médecine UMMTO	Présidente de jury
Dr ALLEL Lynda	MAHU	Faculté de médecine UMMTO	Examinatrice 1
Dr AGGUINI Fadhila	Assistante	Faculté de médecine UMMTO	Examinatrice 2
Dr HADHOUM Nadia	MCA	Faculté de médecine UMMTO	Promotrice

ANNEE UNIVERSITAIRE :2022/2023



Conception in silico de nouveaux dérivés du benzimidazole et étude de leur affinité pour l'histone désacétylase 1 (HDAC1)

Belharet Manel, Ouhocine Wassila, Hadhoum Nadia*

article info

Article

Correspondance :

belharetmanel@gmail.com

ouhocinewassila@gmail.com

Laboratoire de chimie thérapeutique, Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, Algérie.

Mots-clés :

Benzimidazole

Anti-tumorale

HDAC1

Docking moléculaire

DFT

Keywords:

Benzimidazole

Anti-tumoral

HDAC1

Molecular docking

DFT

résumé

Le benzimidazole est un composé organique hétérocyclique. Il s'agit d'une structure qui occupe une place importante en chimie thérapeutique et révèle un grand intérêt dans la recherche de nouvelles molécules bioactives. En particulier, ce noyau constitue un pharmacophore de base pour la conception de nouvelles molécules anti-tumorales. Dans notre travail, nous nous sommes intéressées à la conception de deux séries de nouvelles molécules inhibitrices probable de HDAC1 (5ICN). La première série renfermant sept composés P1, P2, P3, P4, P5, P6 et P7 en s'inspirant du pracinostat (inhibiteur de HDAC1) et la deuxième série composée de huit molécules M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7 et M8 en s'inspirant du mebendazole (ayant dans sa structure le noyau benzimidazole). Un docking moléculaire a été réalisé pour les molécules des deux séries grâce au logiciel Autodock Vina (ADV). Une étude, in silico, des propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et toxicité par l'intermédiaire du serveur SwissADME et admetSar respectivement a été effectuée. Notre étude a été complétée par l'évaluation de la réactivité chimique des molécules proposées à l'aide de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Les deux composés m7 et p7 ont donné les meilleurs scores d'affinité (-9.3, -8.6) comparé aux autres molécules et la référence ainsi qu'un bon profil pharmacocinétique et physicochimique et une réactivité chimique acceptable.

abstract

Benzimidazole is a heterocyclic organic compound. It is a structure that shows significant importance in medicinal chemistry and shows great interest in the search for new bioactive molecules. In particular, this nucleus serves as a basic pharmacophore for the design of new anti-tumoral molecules. In our work, we focused on the design of two series of potential HDAC1 (5ICN) inhibitor molecules. The first series contains seven compounds, P1, P2, P3, P4, P5, P6, and P7, inspired from pracinostat (an HDAC1 inhibitor), while the second series is composed of eight compounds, M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7, and M8, inspired from mebendazole (which contains the benzimidazole nucleus in its structure). Molecular docking was performed for the molecules of both series using Autodock Vina (ADV) software. An in silico study of physicochemical, pharmacokinetic, and toxicity properties was carried out using the SwissADME and admetSar servers, respectively. Our study was completed by the evaluation of the chemical reactivity of the proposed molecules using density functional theory (DFT). The two compounds, M7 and P7, exhibited the best affinity scores (-9.3, -8.6) compared to other molecules and reference compounds, as well as a favorable pharmacokinetic, physicochemical profile and acceptable chemical reactivity.

1. Introduction

Le cancer constitue dans le monde un fléau global et un problème majeur de santé publique, toutes les catégories de la population mondiale sont touchées sans distinction entre âges et sexes, ce qui a engendré un grand impact négatif non seulement sur le côté social en particulier la souffrance humaine mais aussi sur le côté économique du pays. Il est dû à une multiplication anarchique incontrôlée des cellules souvent accompagnée d'une résistance à l'apoptose cellulaire, Son étiologie est plutôt complexe et comporte des influences à la fois environnementales et héréditaires (1).

Selon l'OMS, le cancer est l'une des principales causes de décès dans le monde, globalement, 19,3 millions de nouveaux cas et 10 millions de décès ont été déclarés en 2020, soit près d'un décès sur six dans le monde. Le cancer du sein (2,26 millions de cas), le cancer du poumon (2,21 millions), le cancer colorectal (1,93 million) font partie des cancers les plus fréquents en matière du nombre de cas enregistrés (2).

En Algérie, environ 47050 nouveaux cas du cancer ont été signalés en 2022. Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes suivi du cancer colorectal, en revanche chez les hommes, nous avons le cancer du poumon en première position suivi du cancer colorectal (3).

Au fil du temps, les progrès scientifiques ont démontré que les tumeurs malignes peuvent désormais avoir une origine aussi bien génétique qu'épigénétique (4). Le terme épigénétique recouvre tous les mécanismes entraînant une modification réversible de l'expression de gènes par la cellule sans modification de la structure primaire de la double hélice d'ADN (5). Divers événements épigénétiques, y compris la méthylation de l'ADN, la méthylation des histones et l'acétylation des histones, ont été identifiés (5). Cette dernière est l'une des modifications épigénétiques les plus étudiées (6), elle consiste à ajouter un groupe acétyl au niveau des résidus de lysine des queues N-terminales des histones (7), elle est contrôlée par deux types d'activités enzymatiques opposées (6) : les histones acétyl-transférases (HAT) qui transfèrent les groupes acétyles des cofacteurs acétyl-CoA aux résidus de lysine au niveau des histones (5), et les histones désacétylase (HDAC) qui éliminent ces groupes acétyles (8), ce qui rend l'acétylation d'histones un processus extrêmement réversible (5). Chez l'homme, les enzymes histone désacétylase (HDAC) sont classées en quatre groupes distincts, les HDAC de classe I, II, IV dépendent du Zn^{2+} tandis que les HDAC de classe III, également appelées sirtuines, dépendent du nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) (8).

Étant donné qu'un déséquilibre entre les niveaux d'acétylation et de désacétylation (4) ou bien des altérations dans l'activité des HDAC peuvent entraîner une désacétylation des histones (5),

qui leur confèrent une charge positive conduisant à des interactions ioniques intenses avec l'ADN chargé négativement, formant une chromatine plus compacte empêchant la transcription des gènes et la réparation de l'ADN (9, 10) ce qui engendre une surexpression des gènes oncogènes et une inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs (11). De plus, la surexpression et le recrutement inapproprié des histones désacétylases HDAC, en particulier des HDAC de classe I et II, peuvent induire une croissance tumorale (12).

Actuellement, le traitement du cancer a pour objectif d'éradiquer complètement les cellules tumorales, en empêchant leur multiplication et en provoquant leur mort afin de les éliminer totalement. Bien qu'il y a eu des progrès notables dans la thérapie antitumorale, différentes stratégies thérapeutiques sont utilisées, seules ou en combinaison comme la radiothérapie, la chirurgie et la chimiothérapie (13, 14), nous avons toujours une limite dans l'utilisation de certaines molécules à cause de leur toxicité et la récurrence de certains cancers (15, 16), par conséquent, le développement de nouvelles molécules anticancéreuse est une priorité absolue pour augmenter l'efficacité du traitement et les taux de survie des patients. De ce fait, la thérapie ciblée constitue la base de la médecine de précision en ciblant des marqueurs oncogènes spécifiques dans les cancers (15). De nombreuses études cliniques visant à tester de nouvelles stratégies thérapeutiques utilisant des modificateurs épigénétiques ont été lancées (16, 11), plus spécifiquement les HDAC qui jouent un rôle essentiel comme cibles thérapeutiques pour le traitement du cancer (12, 8), parmi les médicaments épigénétiques prometteurs figurent les inhibiteurs des histones désacétylases (HDACis), qui représentent une nouvelle classe thérapeutique prometteuse ciblant la régulation épigénétique du cancer (11, 8), ils ont la capacité d'arrêter la prolifération des cellules cancéreuses, de déclencher l'apoptose et d'empêcher la différenciation des cellules cancéreuses (4).

Dans ce contexte s'articule l'objectif principal de notre travail qui consiste à développer in silico une nouvelle série des dérivés benzimidazoles inhibiteurs probables de l'isoenzyme HDAC 1 pour lutter contre des types spécifiques de cancer, vue l'intérêt des dérivés benzimidazoles dans le domaine pharmaceutique ils ont des propriétés cytotoxiques puissantes contre une variété de lignées cellulaires cancéreuses et peuvent fonctionner comme des régulateurs épigénétiques.

2. Matériel et méthodes

Dans notre étude nous nous sommes inspirées de la structure de deux molécules pour la conception de deux séries de nouvelles molécules inhibitrices probables de HDAC1. La première référence est pracinostat connue comme un inhibiteur de HDAC1, sur laquelle nous

avons apporté des modifications structurales et nous avons proposé une série de molécules allant de P1 jusqu'à P7. Dans la seconde série, nous nous sommes inspirées de la structure de mebendazole renfermant dans sa structure un noyau imidazolé, en apportant les différentes modifications structurales, nous avons proposé une série allant de M1 jusqu'à M8, les structures chimiques des différents composés sont représentées dans les tableaux I et II.

2.1 Molinspiration

Dans la présente étude, le serveur en ligne Molinspiration (<https://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>) a été utilisé pour prédire les propriétés biologiques des molécules proposées dans notre série (17).

2.2 Amarrage moléculaire (docking moléculaire)

Le docking moléculaire est considéré comme l'une des techniques les plus remarquables pour découvrir de nouveaux médicaments sélectifs (18), il nécessite une préparation préalable des ligands (molécules proposées) et des récepteurs biologiques (cibles protéiques). Ceci impose une étape permettant de récolter les données 3D des récepteurs et ligands et l'enregistrement des données sous format (PDB), nous avons eu recours à l'amarrage moléculaire dans notre travail afin de prédire l'affinité des molécules proposées pour la cible HDAC1 disponible sous le code 5ICN dans la banque de données des protéines RCSB (19).

- **Préparation des ligands**

Les structures 2D des composés étudiés ont été dessinées et analysées à l'aide de ChemDraw 8.0 (20), ensuite elles ont été converties en structures 3D à l'aide de Chem3D 8.0. Les coordonnées 3D (.pdb) de chaque molécule ont été chargées dans Chem3D pour la minimisation de l'énergie et l'optimisation des géométries qui ont été effectuées à l'aide du champ de force MM2 (21). La géométrie obtenue sous format pdb pour chaque composé a été utilisée comme entrée dans les simulations d'amarrage, ensuite ces ligands proposés ont été sauvegardés sous format pdbqt à l'aide d'AutoDockTools (ADT) (22, 23).

- **Préparation de la macromolécule**

La structure cristalline de l'HDAC1 (La protéine cible co-cristallisée avec l'inhibiteur GLY-ALA-6A0-ARG-HIS), téléchargée à partir de la banque de données des protéines RCSB (code PDB 5ICN, résolution 3.30 Å) <https://www.rcsb.org/structure/5ICN>, a été retenue dans notre étude comme récepteur pour l'ancrage. Le ligand de référence (co-cristallisé) de la protéine cible a été séparé de la pdb 5ICN, les charges partielles de Kollmans et les atomes d'hydrogènes

polaires ont été ajoutés à la cible, ainsi que les molécules d'eau ont été retirées de la cible, cette structure a été sauvegardée sous format PDBQT à l'aide d'Autodock tools (22, 23).

- **Protocole du Docking moléculaire (AutoDock VINA)**

La détermination des dimensions du gridbox a été réalisée grâce à AutoDockTools, la taille de la grille a été créée avec une résolution de 40Å dans toutes les directions cartésiennes, avec un espacement par défaut de 0,375Å entre les points de la grille, le centre de la boîte de grille était environ ($x = -44 \text{ \AA}$, $y = 22 \text{ \AA}$ et $z = -1.4 \text{ \AA}$) pour la localisation du ligand co-cristallisé dans la protéine (21).

Le calcul et l'évaluation de l'affinité de nouvelles molécules proposées dans notre série ont été réalisés grâce à AutoDock VINA (24), et pour une meilleure visualisation 3D du complexe ligand-récepteur, nous avons utilisé le programme DISCOVERY STUDIO 2021 (25, 21).

- **Validation du protocole de docking moléculaire**

Une validation du protocole de docking a été réalisée avant de procéder au calcul avec nos molécules, pour cela un redocking moléculaire avec le ligand co-cristallisé a été lancé et comparé aux résultats de l'expérimentation (ligand ancré au niveau du site actif) (26).

2.3 Prédiction des paramètres Pharmacocinétique et toxicité

L'analyse ADMET in silico a été réalisée afin de prédire la toxicité, l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des molécules proposées dans notre étude, et les comparer avec les données du pracinostat utilisé comme référence dans notre étude, pour ce faire, admetSAR a été utilisé pour prédire les propriétés pharmacocinétiques et la toxicité (27) et SwissADME pour prédire les propriétés physico-chimique, les règles qui prédisent la possibilité d'administration des molécules par voie orale à savoir la règle de Lipinski et la règle de Veber ont été vérifiées (28).

2.4 DFT

Le logiciel Gaussian 09 W a été utilisé pour l'optimisation de la géométrie des molécules, ainsi que pour la détermination de HOMO (L'orbitale moléculaire la plus occupée) et de LUMO (l'orbitale moléculaire la moins occupée) qui jouent un rôle essentiel dans la stabilité chimique de la molécule (29). Tout d'abord, la géométrie optimisée de la molécule a été obtenue en utilisant l'approche théorique DFT (la théorie de la fonctionnelle de la densité) avec le modèle hybride à trois paramètres de Becke, Lee-Yang-Parr B3LYP avec l'ensemble de base 6-31 G (d). Ensuite Les analyses HOMO et LUMO ont été visualisées à l'aide de GaussView 5.0 (30).

3. Résultats

3.1 Prédiction de l'activité biologique par Molinspiration

La prédiction in silico avec molinspiration des activités biologiques des molécules proposées sont présentées dans les tableaux I et II ci-dessous.

Tableau I: Activité biologique des molécules étudiées « analogues structuraux de pracinostat ».

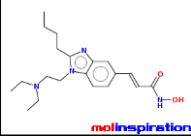
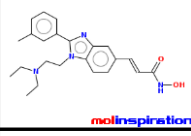
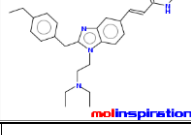
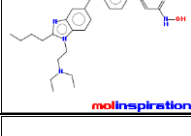
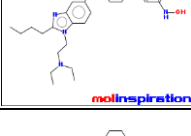
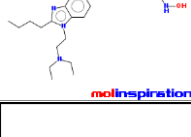
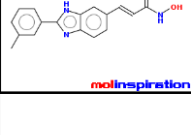
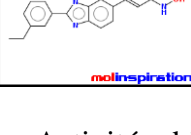
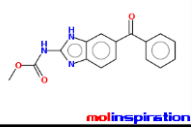
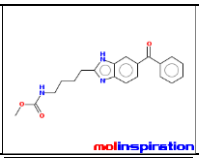
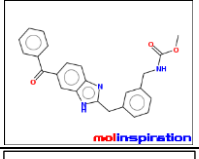
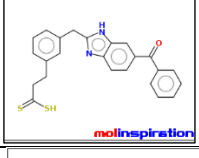
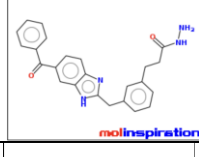
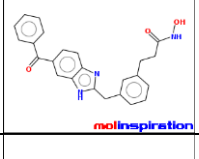
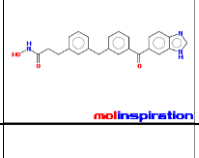
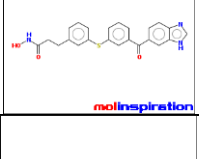
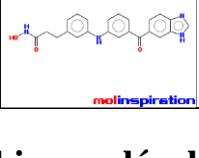
Molécule	Ligand du GRCP	Modulateur de canaux ioniques	Inhibiteur de kinase	Ligand des récepteurs nucléaires	Inhibiteur de protéase	Inhibiteur enzymatique
Pracinostat 	0.34	-0.19	0.11	-0.16	0.32	0.44
P1 	0.24	-0.20	0.38	-0.14	0.22	0.44
P2 	0.26	-0.12	0.19	-0.19	0.31	0.42
P3 	0.31	-0.12	0.12	-0.07	0.30	0.41
P4 	0.30	-0.25	0.07	-0.10	0.27	0.38
P5 	0.40	-0.06	0.12	-0.23	0.35	0.39
P6 	0.23	-0.13	0.55	0.16	0.34	0.63
P7 	0.29	-0.04	0.52	0.24	0.42	0.67

Tableau II: Activités biologiques des molécules étudiées « analogues structuraux de mebendazole ».

Molécule	Ligand du GRCP	Modulateur de canaux ioniques	Inhibiteur de kinase	Ligand des récepteurs nucléaires	Inhibiteur de protéase	Inhibiteur enzymatique
Mebendazole 	0.20	0.18	0.51	-0.15	0.02	0.18

M1	 molinspiration	0.39	0.24	0.17	0.02	0.31	0.31
M2	 molinspiration	0.32	0.26	0.31	0.11	0.28	0.36
M3	 molinspiration	0.21	0.10	0.18	0.02	0.07	0.29
M4	 molinspiration	0.08	-0.26	0.14	-0.33	0.03	0.22
M5	 molinspiration	0.33	0.05	0.39	0.01	0.52	0.55
M6	 molinspiration	0.37	0.10	0.46	-0.01	0.56	0.59
M7	 molinspiration	0.34	-0.02	0.41	-0.05	0.53	0.56
M8	 molinspiration	0.31	0.05	0.57	-0.10	0.46	0.52

3.2 Docking moléculaire

Les affinités pour la cible (HDAC1) prédites par AUTO DOCK VINA ainsi que les interactions au niveau du site actif de 5ICN pour les deux séries de notre étude sont résumés dans les tableaux III et IV ci-dessous.

Tableau III : Scores d'amarrage moléculaire et liaisons prédites au niveau du site actif de 5ICN pour les analogues du pracinostat proposés.

Molécules	Liaisons hydrogènes			Interactions avec les résidus d'acides aminés du HDAC1	Affinité
	Acide amine du récepteur	Groupement ou atome des molécules proposées	Distances		
Pracinostat	LYS A :331 NH (Hydrogène du groupement amine) ARG B :306 NH (Hydrogène du groupement amine)	OH (oxygène de l'hydroxyle) C=O (oxygène du carbonyle)	d=2.61A d=3.76A	Pi-Pi stacked (TYR B:336) Pi-Alkyl (PHE B:341, LYS A:331)	-6,6

P1	GLU B :98 (C=O oxygène du carbonyle)	OH (Hydrogène de l'hydroxyle)	d=2.33A	Carbon hydrogen bond (GLY B:25, THR A:308) Pi-Sigma (THR A:308) Pi-Pi T-Shaped (TYR B:23) Alkyl (LEU A:320) Pi-Alkyl (LEU A:320, PHE B:103)	-7.9
	GLU B :98 (C=O oxygène du carbonyle)	NH (Hydrogène du groupement amine)	d=2.28A		
P2	GLU B :98 (C=O oxygène du carbonyle)	NH (Hydrogène du groupement amine)	d=2.43A	Carbon hydrogen bond (GLY B:25, VAL B:102) Pi-Sigma (THR A:308) Pi-Pi T-Shaped (TYR B:23) Alkyl (LEU A:320)	-8.1
P3	GLN A :311 (C=O oxygène du carbonyle)	OH (Hydrogène de l'hydroxyle)	d=2.27A	Pi-Alkyl (PRO B:81, TYR B:23)	-6.9
P4	GLY B :272(C=O oxygène du carbonyle)	OH (Hydrogène de l'hydroxyle)	d=2.60A	Carbon hydrogen bond (ALA C:15) Pi-Cation (ARG C:17) Pi-Sigma (HIS B:178, ARG C:17) Pi-Sulfur (TYR B:204) Alkyl (LEU B:271) Pi-Alkyl (ARG C:17, PHE B:150, HIS B:141, PHE B:205, HIS B:178, CYS B:273)	-7.3
	GLY B :268(NH Hydrogène du groupement amine)	OH (oxygène de l'hydroxyle)	d=3.00A		
	ASP B :269 (NH Hydrogène du groupement amine)	OH (oxygène de l'hydroxyle)	d=2.68A		
P5	GLN A :312 NH (Hydrogène du groupement amine)	C=O (oxygène du carbonyle)	d=2.09A	Carbon hydrogen bond (TYR B:24) Pi-Sulfur (MET B:84) Alkyl (LEU A:320) Pi-Alkyl (TYR B:23, PRO B:81)	-6.3
	ASP A :313 (C=O oxygène du carbonyle)	NH (Hydrogène du groupement amine)	d=5.01A		
P6	GLU B :98 (C=O oxygène du carbonyle)	OH (Hydrogène de l'hydroxyle)	d=2.68A	Carbon hydrogen bond (GLY B:25) Pi-Sigma (THR A:308) Pi-Pi T-Shaped (TYR B:23) Alkyl (LEU A :320) Pi-Alkyl (LEU A :320, PHE B:103)	-8.5
	GLU B :98 (C=O oxygène du carbonyle)	NH (Hydrogène du groupement amine)	d=3.21A		
	THR A :308 (OH oxygène de l'hydroxyle)	NH (Hydrogène de l'imidazole)	d=2.79A		
P7	GLY B :97 (C=O oxygène du carbonyle)	OH (Hydrogène de l'hydroxyle)	d=1.91A	Carbon hydrogen bond (GLY B:25) Pi-Sigma (THR A:308) Pi-Pi T-Shaped (TYR B:23) Alkyl (LEU A:320) Pi-Alkyl (PRO B:101, TYR B:23)	-8.6

Tableau IV : Scores d'amarrage moléculaire et liaisons prédites au niveau du site actif de 5ICN pour les analogues du mebendazole étudiés.

Molécules	H-bond			Autres types de liaisons	Affinité
	Acide amine du récepteur	Groupe ment ou atome des molécules proposées	distances		
Mebendazole	Val B :102 (NH Hydrogène du groupement amine)	C=O (oxygène du carbonyle)	d=2.37	Carbon hydrogen bond (PRO B:101, HIS C:18) Pi-Sigma (THR A:308, PRO B:101) Pi-Alkyl (LEU A:320)	-7.5
M1	GLU B :98 (C=O oxygène du carbonyle)	NH (Hydrogène du groupement amine)	d=2.37	Carbon hydrogen bond (HIS C:18) Pi-Cation (HIS C:18) Pi-Sigma (THR A:308) Pi-Pi T-Shaped (TYR B:23) Pi-Alkyl (HIS C:18, LEU A:320)	-7.4
M2	GLY B :97 (C=O oxygène du carbonyle)	NH (Hydrogène du groupement amine)	d=3.01	Carbon hydrogen bond (GLU B:98) Pi-Cation (HIS C:18) Pi-Sigma (THR A:308) Pi-Pi Stacked (HIS C:18) Pi-Alkyl (LEU A:320)	-8.2
	GLU B :98 (C=O oxygène du carbonyle)	NH (Hydrogène du groupement amine)	d=2.51		
	HIS C :18 (Hydrogène de l'hétérocycle)	L'azote de l'imidazole	d=2.61		
M3	ASP A :306 (Hydrogène de l'imidazole)	C=O (oxygène du carbonyle)	d=2.34	Pi-anion (ASP A :306) Pi-Sigma (TYR A:303, THR A:308) Pi-Pi T-Shaped (TYR B:23)	-7.9
M4	TYR A :303 (OH oxygène de l'hydroxyle)	NH (Hydrogène du groupement amine)	d=2.67	Pi-anion (ASP A:309, ASP A:306) Pi-Sigma (THR A:308) Pi-Pi T-Shaped (TYR A:308, TYR B:23) Pi-Alkyl (LEU A:320)	-8.3
	ASP A :313 (C=O oxygène du carbonyle)	NH (Hydrogène du groupement amine)	d=1.91		
M5	VAL B :102 (C=O oxygène du carbonyle).	NH (Hydrogène de l'imidazole).	d=2.90	Pi-Cation (HIS C:18) Pi-Sigma (THR A:308) Pi-Pi Stacked (HIS C:18) Pi-Pi T-Shaped (TYR B:23) Pi-Alkyl (LEU A:320)	-8.5
	GLN B :26 (NH Hydrogène du groupement amine).	C=O (oxygène du carbonyle).	d=2.01		
	GLN B :26 (C=O oxygène du carbonyle).	NH (Hydrogène du groupement amine)	d=2.41		
	GLN B :26 (NH Hydrogène du groupement amine).	C=O (oxygène du carbonyle)	d=2.74		
	GLN B :26 (NH Hydrogène du groupement amine).	OH (oxygène de l'hydroxyle)	d=2.62		
M6	THR A :308 (OH oxygène de l'hydroxyle).	NH (Hydrogène du groupement amine)	d=2.16	Pi-anion (ASP B:104) Pi-Donor Hydrogen Bond (GLN B:26) Pi-Sulfur (MET B :84) Pi-Alkyl (PRO B:81)	-8.3
	ASP A :306 (C=O oxygène du carbonyle).	OH (Hydrogène de l'hydroxyle).	d=2.52		
	ASP A :309(C=O oxygène du carbonyle).	OH (Hydrogène de l'hydroxyle).	d=1.99		

	ASP B :104(C=O oxygène du carbonyle).	Hydrogène de l'imidazole.	d=2.83		
M7	THR A :308 (OH oxygène de l'hydroxyle) THR A :308 (OH Hydrogène de l'hydroxyle) ASP B :82 (C=O oxygène du carbonyle) ASP B :104(C=O oxygène du carbonyle)	NH (Hydrogène du groupement amine). OH (oxygène de l'hydroxyle) Hydrogène de l'imidazole. Hydrogène de l'imidazole.	d=2.93 d=2.71 d=2.75 d=2.82	Carbon hydrogen bond (ASP B:104) Pi-anion (ASP A:306, ASP B:104) Pi-Alkyl (PRO B:81)	-9.3
M8	GLU A :166 (NH Hydrogène du groupement amine). GLU A :166 (C=O oxygène du carbonyle). LYS B :143 (NH Hydrogène du groupement amine). GLY A :165 (NH Hydrogène du groupement amine).	C=O (oxygène du carbonyle) OH (oxygène de l'hydroxyle) OH (oxygène de l'hydroxyle) C=O (oxygène du carbonyle)	d=2.38 d=2.62 d=5.95 d=2.70	Pi-Cation (HIS B:178, Pi-Pi T-Shaped (PHE B:205, TYR B:204) Pi-Alkyl (ALA C:15, ARG C:17, LEU B:271)	-8.3

• RMSD

La superposition de la conformation du ligand co-cristallisé obtenue par AUTO DOCK VINA lors du redocking avec celle expérimentale (ancrée au niveau du site actif) est représentée dans la figure 1.

Le calcul du RMSD avec Discovery a donné une valeur égale à 2,95 Å.

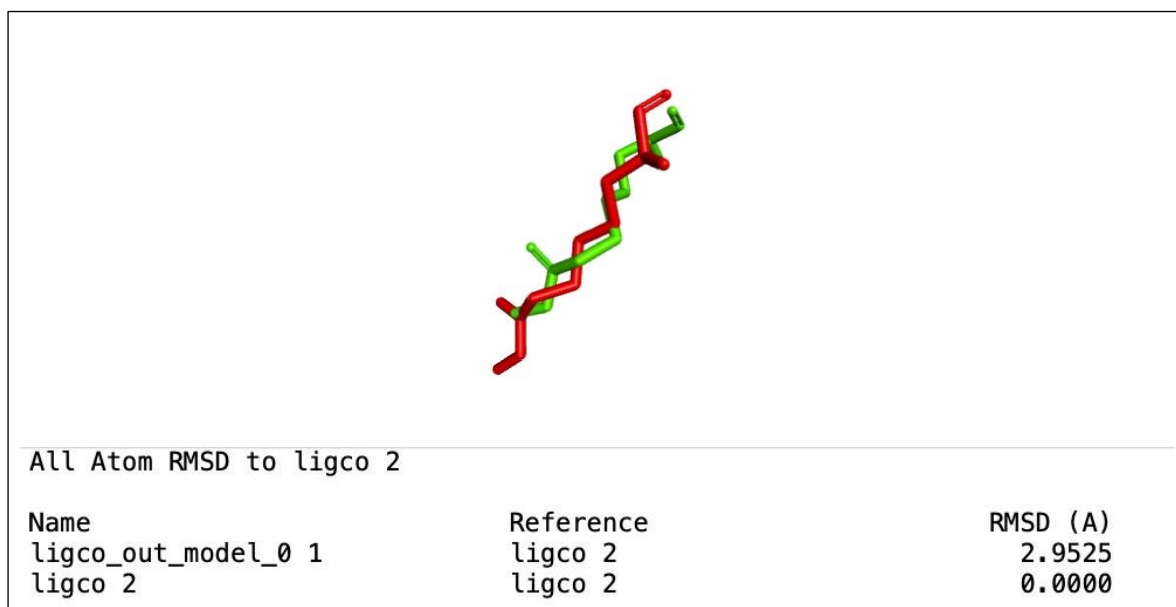


Figure 1 : Superposition de la conformation du ligand co-cristallisé obtenue par AUTO DOCK VINA avec celle expérimentale (ancrée au niveau du site actif).

- **Visualisation des interaction établies en 2D et 3D pracinostat et mebendazole**

Les interactions prédites par AUTO DOCK VINA et visualisées par DISCOVERY pour pracinostat, mebendazole et les cinq meilleures molécules pour les dérivés proposés (les cinq meilleures affinités pour la cible) sont représentés dans les figures 2 et 3 ci-dessous.

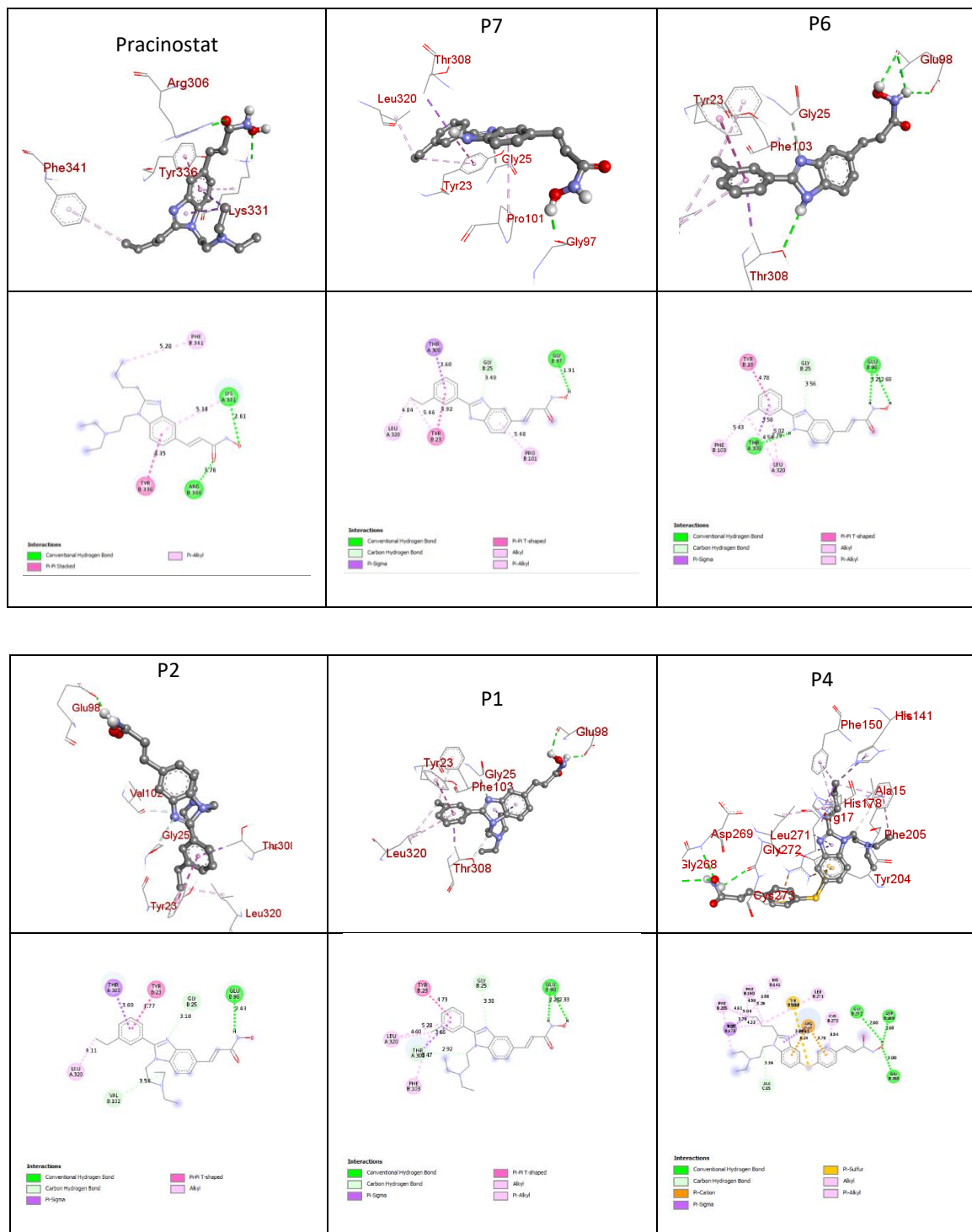


Figure 2 : Types de liaison (2D et 3D) des composés (pracinostat-P2-P6-P7-P1-P4) avec la cible HDAC1 (PDB ID : 5ICN) visualisés par discovery.

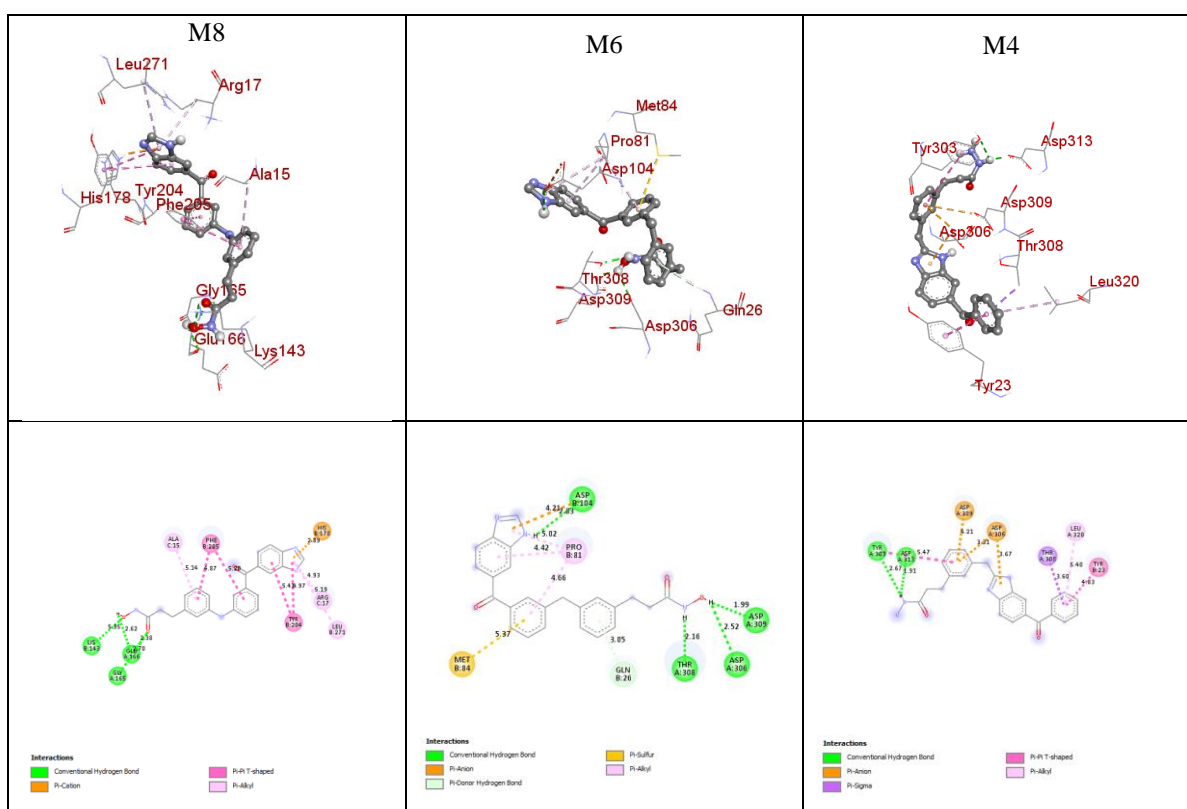
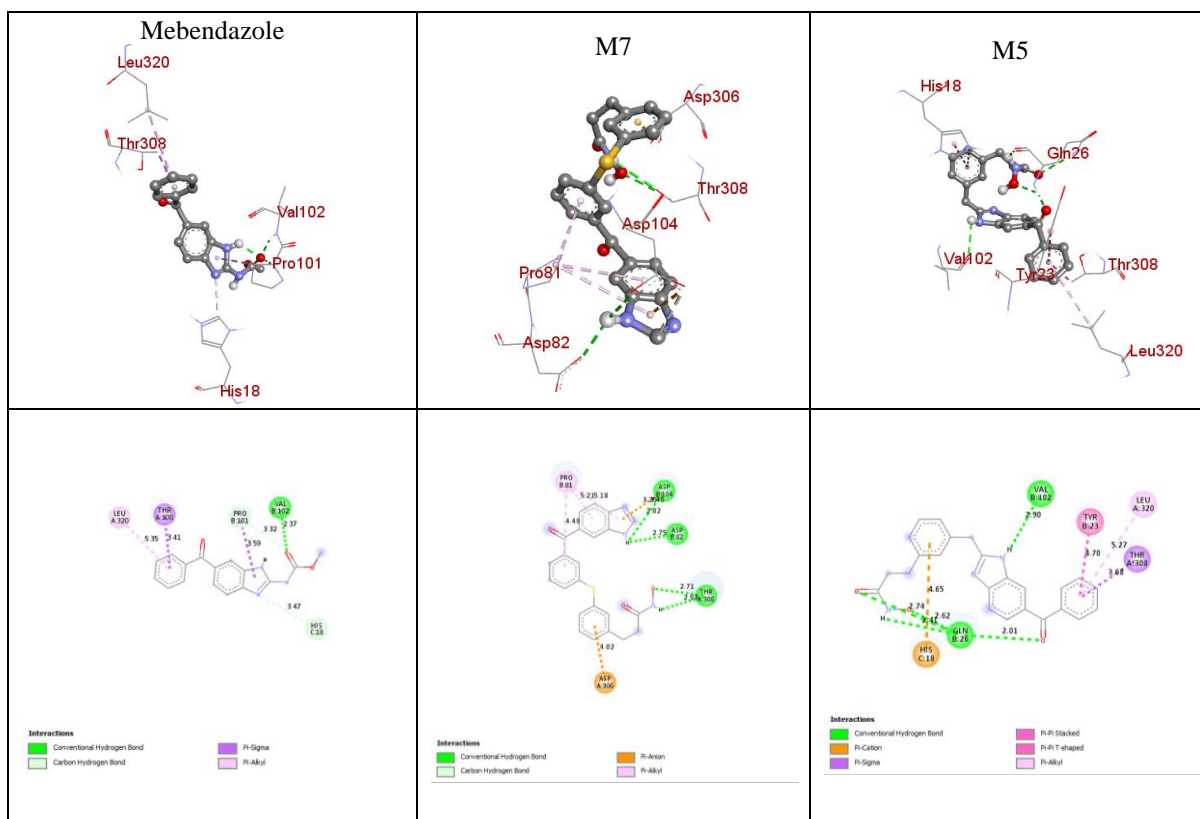


Figure 3 : Types de liaison (2D et 3D) des composés (mebendazole-M7-M5-M8-M6-M4) avec la cible HDAC1 (PDB ID : 5ICN) visualisés par discovery.

3.3 Prédiction des propriétés ADMET in silico

Tableau V : Résultats de la prédiction, in silico, des propriétés pharmacocinétiques, par le serveur web ADMET Sar pour les analogues du pracinostat.

Propriétés	Pracinostat	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7
Absorption GI	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Permeabilité CACO2	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui
Permeabilité BHE	Oui (0,73)	Oui (0,65)	Oui (0,65)	Oui (0,73)	Oui (0,75)	Oui (0,73)	Oui (0,85)	Oui (0,83)
Substrat de g-gp	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non
Inhibiteur de g-gp	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non
Localisation	Membrane Plasmique (MP)	Mitochondrie	Mitochondrie	MP	MP	Mitochondrie	MP	MP
CYP1A2 inhibition	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui
CYP2C19 inhibition	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
CYP2D6 inhibition	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
CYP2D6 substrat	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
CYP3A4 inhibition	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
CYP3A4 substrat	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Inhibition hERG	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
Hépatotoxicité	Non (0.51)	Oui (0.57)	Oui (0.56)	Non (0.52)	Non (0.51)	Non (0.51)	Oui (0.55)	Non (0.51)
Test AMES	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Carcinogénicité	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Danger	Non

Tableau VI : Résultats de la prédiction, in silico, des propriétés pharmacocinétiques par le serveur web ADMET Sar pour les analogues du Mebendazole.

Propriétés	Mebendazole	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8
Absorption GI	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

Permeabilité CACO2	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Permeabilité BHE	Oui (0,60)	Oui (0,65)	Oui (0,65)	Oui (0,83)	Oui (0,75)	Oui (0,80)	Oui (0,78)	Oui (0,75)	Oui (0,78)
Substrat de g-gp	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
Inhibiteur de g-gp	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Localisation	Mitochondrie	Mitochondrie	Mitochondrie	Noyau	Mitochondrie	Mitochondrie	Mitochondrie	Mitochondrie	Mitochondrie
CYP1A2 inhibition	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
CYP2C19 inhibition	Non	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
CYP2D6 inhibition	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
CYP2D6 substrat	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
CYP3A4 inhibition	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
CYP3A4 substrat	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
Inhibition hERG	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Hépatotoxicité	Oui (0.86)	Oui (0.61)	Oui (0.74)	Oui (0.62)	Oui (0.63)	Oui (0.61)	Oui (0.53)	Oui (0.56)	Oui (0.56)
Test AMES	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non
Carcinogénicité	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non

• Vérification de la règle de Lipinski et Veber

Tableau VII : Vérification de la règle de Lipinski et veber pour la série de pracinostat.

Molécules / Résultats	Pracinostat	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7
Lipinski	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Veber	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non	Oui	Oui

Tableau VIII : Vérification de la règle de Lipinski et veber pour la série de mebendazole.

Molécules / Résultats	Mebendazol	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8
Lipinski	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Veber	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

3.4 Résultats du DFT

Les paramètres de la géométrie optimisée (les Orbitales moléculaires et énergies pour HOMO, LUMO et ΔE) des molécules proposées (top 5) de la série de pracinostat et mebendazole obtenus en utilisant l'approche théorique DFT (B3LYP) sont représentés ci-dessous.

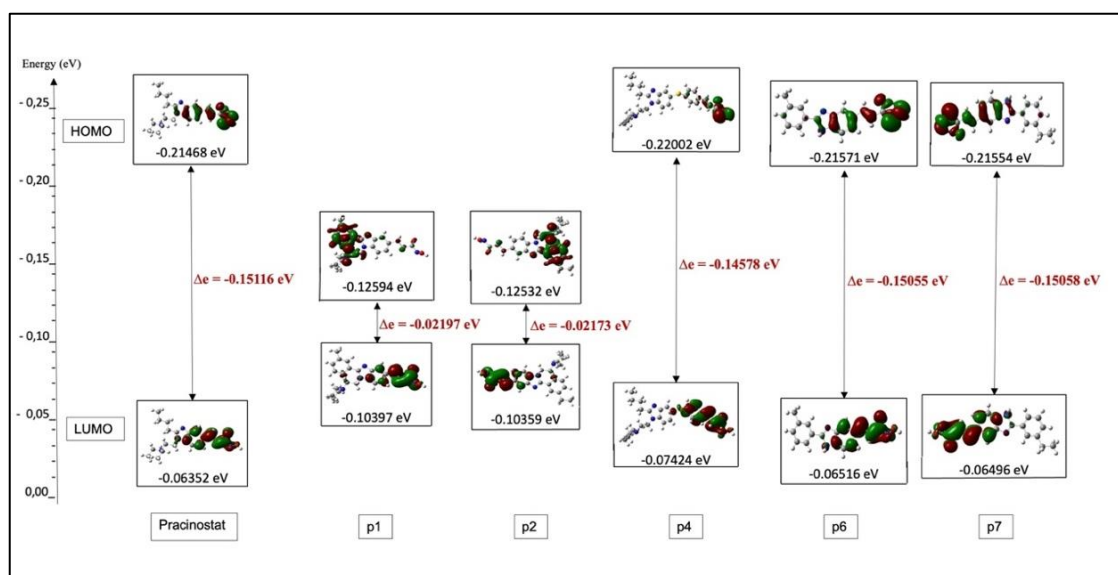


Figure 4 : HOMO, LUMO et ΔE calculés pour les molécules proposées (top 5) de la série de pracinostat

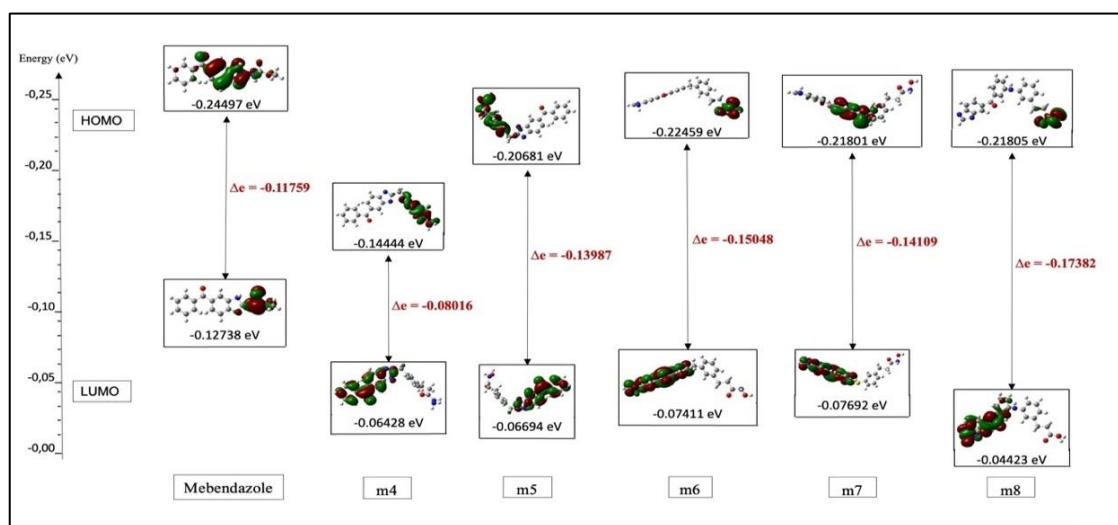


Figure 5 : HOMO, LUMO et ΔE calculés pour les molécules proposées (top 5) de la série de mebendazole

4. Discussion

Nous avons proposé deux séries de molécules inhibitrices de HDAC1, l'une à partir de pracinostat qui est la molécule de référence l'autre série à partir de mebendazole qui présente une structure à base de benzimidazole (tableau I et II). La prédiction de l'effet inhibiteur

enzymatique et l'orientation des modifications apportées dans notre étude a été faite à l'aide du logiciel en ligne molinspiration (www.molinspiration.com) (17).

4.1 Docking moléculaire

Pour confirmer la fiabilité du modèle d'ancrage (Docking), le ligand co-cristallisé a été ancré dans le site actif de HDAC1 et un redocking a été lancé avec Autodock vina. La conformation obtenue après visualisation des résultats par discovery était parfaitement superposable au ligand co-cristallisé (la conformation expérimentale) comme le montre la figure 1. La meilleure valeur prédite du RMSD est de 2.9 Å comme c'est illustré dans la figure 1, cette valeur est acceptable (<3.0 Å) ce qui est tout à fait satisfaisant (31), donc notre protocole est validé. Par conséquent, le modèle développé peut être utilisé pour prédire correctement l'affinité des composés pour la cible ainsi que le mode de liaison au niveau du site actif (26).

Selon les résultats présentés dans tableau III et IV, toutes les molécules proposées ont montré des valeurs d'affinité élevées par rapport à la molécule de référence pracinostat qui a donné dans les mêmes conditions une énergie d'affinité équivalente à -6.6 Kcal/mol. Les molécules M7, P7, M5, P6 ont donné des énergies d'interaction plus élevées -9.3, -8.6, -8.5 et -8.5 kcal/mol respectivement, sauf la molécule P5 qui a montré une valeur légèrement faible (-6.3 Kcal/mol), il convient de noter que les valeurs négatives des énergies d'ancrage révèlent que le processus de liaison est spontané (32), Sachant qu'une faible énergie de liaison reflète la stabilité du complexe formé (33), et que la molécule peut être acceptée comme ligand (32).

La visualisation 2D et 3D et l'analyse de l'interaction des composés synthétisés avec la cible ont révélé différentes liaisons comme l'illustre la figure 2 et 3. D'après Imberty, les interactions peuvent être classées selon la distance entre les résidus de la cible et le groupement fonctionnel du ligand formant cette liaison, celles comprises entre 2.5Å et 3.1Å sont des interactions fortes, entre 3.1Å et 3.55Å sont des interactions moyennes par contre si la distance dépasse 3.55Å l'interaction est faible (34). La molécule M7 a donné lieu à quatre liaisons hydrogène fortes avec THR A :308 (d=2.93 Å, d=2.71 Å), ASP B :82 (d=2.75 Å) et ASP B :104 (d=2.82 Å), en outre la molécule P7 a montré une forte liaison hydrogène avec GLY B :97 (d=1.91 Å), ainsi l'interaction du M5 avec les résidus d'acides aminés du site actif a donné lieu à cinq liaisons hydrogène fortes, une liaison avec VAL A :303 (d=2.90), et quatre liaisons avec GLN B :26 (d=2.01, d=2.41, d=2.62, d=2.74). Par contre pracinostat a démontré deux liaisons de type hydrogène avec le site actif, une forte liaison avec LYS A :331 (d=2.61 Å) et une faible liaison avec ARG B :306 (d=3.76 Å).

Les complexes ainsi formés entre les molécules proposées et le site actif de la cible (HDAC1) sont stabilisés par d'autres types d'interaction : Pi-Pi stacked, Pi-Pi T-Shaped, Carbon

hydrogen bond, Pi-anion, Pi-Cation, Pi-Donor Hydrogen Bond, Pi-Sulfur, Pi-Sigma, Alkyl et des interactions Pi-Alkyl, comme le montrent la figure 2, 3 et le tableau III, IV.

4.2 Prédiction des propriétés ADMET

Dans notre étude, nous avons évalué le profil pharmacocinétique et la toxicité des deux nouvelles séries proposées à l'aide du logiciel admet SAR (27) ainsi que les propriétés physico-chimiques ont été prédites avec SwissADME (28). Ceci permet de mieux présélectionner les molécules avant de les tester in vitro ou in vivo.

L'analyse des valeurs calculées des propriétés ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité) (Tableau V, VI) montre que les nouvelles molécules ont présenté une absorption intestinale humaine (HIA) élevée (supérieure à 90%) ce qui pourrait leur permettre d'atteindre le site d'action, ainsi qu'un profil pharmacocinétique acceptable au niveau de la barrière hémato-encéphalique (BHE), la fourchette acceptable de la BHE pour un candidat-médicament idéal, correspondant à son entrée dans le système nerveux central, est de 0,73 à 0,91 (35), ce qui indique que tous ces composés se situent dans cette fourchette à l'exception des molécules P1; P2; M1; M2 qui ont présenté des valeurs en dehors de la fourchette. Les molécules P6 et P7 sont les seules molécules qui possèdent une bonne perméabilité à travers les cellules Caco-2, ceci prédit une bonne absorption de ces deux molécules après une administration par voie orale. Tous les composés étudiés ont été prédits comme étant des inhibiteurs de la glycoprotéine P (sauf P6; P7), il convient de rappeler que l'inhibition de cette protéine entraîne une interaction et une accumulation du médicament dans les cellules et produit une toxicité cellulaire (36). Il est à noter aussi que les enzymes du cytochrome P450 (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19 et CYP2D6) situés dans le foie jouent un rôle majeur dans le métabolisme des médicaments car elles sont responsables de la biotransformation de plus de 90 % des médicaments, et l'inhibition de ces enzymes peut augmenter la concentration de médicaments dans le sang, aboutissant ainsi à une accumulation et une toxicité des médicaments (37). Dans notre étude toutes les molécules ont été prédites non inhibitrices de CYP1A2 et CYP2C19 à l'exception des composés P6, P7, M1, M2, M3 pour CYP1A2 et M3, M4 pour CYP2C19. Par ailleurs, Toutes les molécules proposées ont été prédites comme non inhibitrices du CYP2D6 (sauf M3) et non substrat du CYP2D6, il est à noter aussi qu'à l'exception de M1, M2, M3 et M4, toutes les molécules ont été prévues comme non inhibitrices du CYP3A4 et substrat du CYP3A4 à l'exception de m5, en revanche le pracinostat n'est pas un inhibiteur significatif des CYP 3A4, 1A2, 2D6 mais inhibiteur de CYP 2C19 selon des études antérieures (38). Concernant la toxicité, les composés proposés ont été prédits comme étant non cancérigènes (sauf P6), hépatotoxiques sauf P3, P4, P5 et P7. Le test d'AMES a donné un résultat négatif de mutagénicité avec toutes les molécules, c'est-à-dire

qu'elles ne sont pas mutagènes sauf M2, M4, M5. Les médicaments bloqueurs des canaux potassiques hERG (gène humain apparenté à l'éther- a-go-go) provoquent des arythmies cardiaques, tous les produits étudiés sont des inhibiteurs du gène hERG à l'exception de P6 donc ils tendent à développer une cardiotoxicité, Pour pracinostat utilisé comme référence, des effets cardiaques indésirables ont été notés chez des patients traités par cette dernière (39).

D'après les résultats de la prédiction *in silico* des propriétés physico-chimiques et de Druglikeness, tous les composés proposés ont été jugés conformes à la règle de Lipinski (40) et de Veber (41), ceci reflète une prédiction d'une bonne absorption par voie orale, à l'exception des molécules P3, P4, P5 qui ne se situent pas dans la fourchette acceptable de la règle de Veber, comme le résume le tableau VII et VIII. De même, selon des données téléchargées de DrugBank, pracinostat utilisé comme référence obéit à la règle de Lipinski mais ne répond pas à la règle de Veber. Il convient de noter que les composés proposés présentent des propriétés physico-chimiques acceptables telles que la capacité de liaison hydrogène, un déterminant important de la perméabilité (42), et le poids moléculaire (MW <500), qui permet de prédire si ces composés peuvent être facilement transportés. En outre, le coefficient de partage octanol-eau ($-0,4 \leq \text{Log P} \leq 5,6$), qui quantifie généralement la lipophilie moléculaire, et la surface polaire totale (TPSA ≤ 140), qui est un bon indicateur de la biodisponibilité de la molécule, se situent dans une fourchette acceptable (35).

4.3 DFT

La valeur énergétique des orbitales HOMO (L'orbitale moléculaire la plus occupée) et LUMO (l'orbitale moléculaire la moins occupée) ainsi que l'écart énergétique des molécules proposées des deux séries optimisées par la méthode DFT/B3LYP/6-31 G (d) sont des paramètres importants qui mesurent la stabilité moléculaire (43), les figures 4 et 5 présentent les résultats des descripteurs de l'écart énergétique calculés et l'emplacement des orbitales moléculaires frontières, HOMO et LUMO, pour les molécules proposées des deux séries.

Les résultats ont révélé que la molécule P2 de la série de pracinostat et M4 de la série de mébendazole ont donné l'écart énergétique le plus faible (ΔE) (-0.02173 et -0.08016 respectivement) par rapport aux autres composés, ce qui suggère une réactivité chimique élevée, un transfert de charge intramoléculaire considérable entre les groupes donneurs d'électrons (HOMO) et les groupes accepteurs d'électrons (LUMO) (21), une faible stabilité cinétique montre que le composé peut être facilement excité, ce qui favorise l'activité biologique du composé (44). Sur la base de ces résultats, la molécule P2 de la série de pracinostat et M4 de la série de mebendazole présentent une meilleure bioactivité par rapport aux autres molécules proposées dans le présent document.

5. Conclusion

Dans le cadre de notre étude, l'objectif principal était de proposer de nouvelles molécules inhibitrices probables de HDAC1 et prédiction, *in silico*, de leur efficacité pour le traitement des tumeurs. Pour cela, nous avons opté pour les deux séries 1 et 2 dont les ligands sont inspirés du pracinostat et de mébendazole respectivement.

Nous avons effectué une simulation de docking moléculaire pour les ligands des deux séries afin de visualiser la position et l'orientation la plus favorable pour les ligands venant en interaction avec la cible et ainsi prédire l'énergie et l'affinité des complexes formés. Les résultats obtenus montrent que la molécule m7 présente, *in silico*, une meilleure affinité pour la cible (HDAC1) comparée à celle du ligand de référence notamment avec les autres molécules proposées. Quant aux propriétés physicochimiques prédites grâce au serveur SwissADME et les propriétés pharmacocinétiques ainsi que la toxicité prédites par admet Sar, pour les cinq meilleurs ligands de chaque série, la majorité des molécules ont révélé une bonne absorption par voie orale, en accord avec la règle de Veber et de Lipinski. Ainsi que la plupart de nos molécules ont été prédites comme étant non inhibitrices de la majorité des isoformes du cytochrome P450 et sont donc moins sujettes aux interactions médicamenteuses. En revanche l'ensemble des molécules sont non cancérogènes, par contre nous avons noté, *in silico*, une cardiotoxicité et une hépatotoxicité pour la plupart des molécules. Enfin, notre étude a été complétée par la prédiction *in silico* de la valeur énergétique des orbitales HOMO et LUMO et l'écart énergétique des molécules proposées. Les résultats ont révélé que la molécule P2 de la série de pracinostat et M4 de la série de mébendazole présentaient l'écart énergétique le plus faible (ΔE) (-0.02173 et -0.08016 respectivement) ce qui suggère une réactivité chimique élevée. Par conséquent, les résultats de cette étude pourraient être utiles pour la conception de nouveaux dérivés benzimidazoles inhibiteurs probables de HDAC1, il serait donc intéressant de synthétiser les molécules M7 et P7 qui ont donné des meilleures affinités avec un bon profil pharmacocinétique et physicochimique ainsi qu'une réactivité chimique acceptable et de compléter ce travail par des études expérimentales *in vitro*.

Les références

1. Ali-Azouaou S. Evaluation des effets anticancéreux de composés pharmacologiques sur les cellules souches cancéreuses et leurs descendants: caractérisation des mécanismes moléculaires.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* mai 2021;71(3):209-49.
3. Prévention et sensibilisation contre le cancer [Internet]. OMS | Bureau régional pour l'Afrique. 2023 [cité 18 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.afro.who.int/fr/countries/algeria/news/prevention-et-sensibilisation-contre-le-cancer>

4. Mottet D, Castronovo V. Les histones désacétylases: Nouvelles cibles pour les thérapies anti-cancéreuses. *Med Sci (Paris)*. août 2008;24(8-9):742-6.
5. Cheng Y, He C, Wang M, Ma X, Mo F, Yang S, et al. Targeting epigenetic regulators for cancer therapy: mechanisms and advances in clinical trials. *Sig Transduct Target Ther*. 17 déc 2019;4(1):1-39.
6. Lager G, O'Carroll D, Rembold M, Khier H, Tischler J, Weitzer G, et al. Essential function of histone deacetylase 1 in proliferation control and CDK inhibitor repression. *The EMBO Journal*. 3 juin 2002;21(11):2672-81.
7. Leteve M. EPIADDICT - Synthèses de nouveaux inhibiteurs des histones désacétylases et leur intérêt dans un modèle préclinique d'addiction à l'alcool. [Internet] [Thèse de doctorat]. Reims; 2016 [cité 18 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2016REIMS026>
8. Hontecillas-Prieto L, Flores-Campos R, Silver A, de Álava E, Hajji N, García-Domínguez DJ. Synergistic Enhancement of Cancer Therapy Using HDAC Inhibitors: Opportunity for Clinical Trials. *Frontiers in Genetics* [Internet]. 2020 [cité 18 juin 2023];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgen.2020.578011>
9. Marks PA, Rifkind RA, Richon VM, Breslow R, Miller T, Kelly WK. Histone deacetylases and cancer: causes and therapies. *Nat Rev Cancer*. déc 2001;1(3):194-202.
10. Polo SE, Almouzni G. Histone metabolic pathways and chromatin assembly factors as proliferation markers. *Cancer Letters*. 18 mars 2005;220(1):1-9.
11. Lu Y, Chan YT, Tan HY, Li S, Wang N, Feng Y. Epigenetic regulation in human cancer: the potential role of epi-drug in cancer therapy. *Mol Cancer*. 27 avr 2020;19(1):79.
12. Bolden JE, Peart MJ, Johnstone RW. Anticancer activities of histone deacetylase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov*. sept 2006;5(9):769-84.
13. Goud NS, Kumar P, Bharath RD, Goud NS, Kumar P, Bharath RD. Recent Developments of Target-Based Benzimidazole Derivatives as Potential Anticancer Agents. In: *Heterocycles - Synthesis and Biological Activities* [Internet]. IntechOpen; 2020 [cité 21 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/chapters/70696>
14. Clere N. Les traitements du cancer du sein. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 sept 2016;55(558):20-5.
15. Lee YT, Tan YJ, Oon CE. Benzimidazole and its derivatives as cancer therapeutics: The potential role from traditional to precision medicine. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 1 févr 2023;13(2):478-97.
16. Keyvani-Ghamsari S, Khorsandi K, Rasul A, Zaman MK. Current understanding of epigenetics mechanism as a novel target in reducing cancer stem cells resistance. *Clinical Epigenetics*. 29 mai 2021;13(1):120.
17. Khan T, Dixit S, Ahmad R, Raza S, Azad I, Joshi S, et al. Molecular docking, PASS analysis, bioactivity score prediction, synthesis, characterization and biological activity evaluation of a functionalized 2-butanone thiosemicarbazone ligand and its complexes. *J Chem Biol*. 1 juill 2017;10(3):91-104.
18. Abdellatif KRA, Abdelall EKA, Elshemy HAH, Lamie PF, Elnahaas E, Amin DME. Design, synthesis of new anti-inflammatory agents with a pyrazole core: COX-1/COX-2 inhibition assays, anti-inflammatory, ulcerogenic, histopathological, molecular Modeling, and ADME studies. *Journal of Molecular Structure*. 15 sept 2021;1240:130554.
19. Rose PW, Bi C, Bluhm WF, Christie CH, Dimitropoulos D, Dutta S, et al. The RCSB Protein Data Bank: new resources for research and education. *Nucleic Acids Research*. 26 nov 2012;41(D1):D475-82.
20. Mehdi K, Oussama A. Etude des relations Quantitatives Structure-Activité (QSAR) de plusieurs familles de composés sur des données biologiques.
21. Eswaramoorthy R, Hailekiros H, Kedir F, Endale M. In silico Molecular Docking, DFT Analysis and ADMET Studies of Carbazole Alkaloid and Coumarins from Roots of *Clausena anisata*: A Potent Inhibitor for Quorum Sensing. *Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry*. 31 déc 2021;14:13-24.
22. Rahman A, Ali MT, Shawan MMAK, Sarwar MG, Khan MAK, Halim MA. Halogen-directed drug design for Alzheimer's disease: a combined density functional and molecular docking study. *SpringerPlus*. 12 août 2016;5(1):1346.
23. Morris GM, Huey R, Lindstrom W, Sanner MF, Belew RK, Goodsell DS, et al. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*. 2009;30(16):2785-91.
24. Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *J Comput Chem*. 30 janv 2010;31(2):455-61.
25. Dighe SN, Deora GS, De La Mora E, Nachon F, Chan S, Parat MO, et al. Discovery and Structure-Activity Relationships of a Highly Selective Butyrylcholinesterase Inhibitor by Structure-Based Virtual Screening. *J Med Chem*. 25 août 2016;59(16):7683-9.

26. Bouaziz-Terrachet S, Toumi-Maouche A, Maouche B, Taïri-Kellou S. Modeling the binding modes of stilbene analogs to cyclooxygenase-2: a molecular docking study. *J Mol Model*. 1 déc 2010;16(12):1919-29.
27. Cheng F, Li W, Zhou Y, Jie S, Wu Z, Liu G, et al. admetSAR: A Comprehensive Source and Free Tool for Assessment of Chemical ADMET Properties. *Journal of chemical information and modeling*. 23 oct 2012;52.
28. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep*. 3 mars 2017;7(1):42717.
29. Zeyrek CT, Arpacı ÖT, Arısoy M, Onurdağ FK. Synthesis, antimicrobial activity, density functional modelling and molecular docking with COVID-19 main protease studies of benzoxazole derivative: 2-(p-chloro-benzyl)-5-[3-(4-ethyl-1-piperazinyl) propionamido]-benzoxazole. *J Mol Struct*. 5 août 2021;1237:130413.
30. Celik S. DFT investigations and molecular docking as potent inhibitors of SARS-CoV-2 main protease of 4-phenylpyrimidine. *J Mol Struct*. 5 avr 2023;1277:134895.
31. Ramírez D, Caballero J. Is It Reliable to Take the Molecular Docking Top Scoring Position as the Best Solution without Considering Available Structural Data? *Molecules*. 28 avr 2018;23(5):1038.
32. Lamara KO, Makhloufi-Chebli M, Benazzouz-Touami A, Terrachet-Bouaziz S, Hamdi N, Silva AMS, et al. Selectivity control in the reaction between 2-hydroxyarylaldehydes and 4-hydroxycoumarin. Antioxidant activities and computational studies of the formed products. *Journal of Molecular Structure*. 5 mai 2021;1231:129936.
33. Akli A, Belakhdar H, Boursila F, Tali I. Etude par docking moléculaire de l'affinité de nouveaux analogues de la rivastigmine pour l'acétylcholinestérase. 18 juill 2022 [cité 22 juin 2023]; Disponible sur: <https://www.ummt0.dz/dspace/handle/ummt0/18284>
34. Imberty A, Hardman K, Carver J, Perez S. Molecular modelling of protein-carbohydrate interactions. Docking of monosaccharides in the binding site of concanavalin A. *Glycobiology*. 1 déc 1991;1:631-42.
35. Guechtouli N, Zaater S, Kichou N, Bouaziz-Terrachet S, Meghezzi H. Theoretical investigation of dicarboxamide mono copper (II) and novel transition metal complexes: Structural, chemical reactivity, vibrational and in-silico biological analysis. *Journal of Molecular Structure*. 15 juill 2019;1188:23-30.
36. Callaghan R, Luk F, Bebawy M. Inhibition of the Multidrug Resistance P-Glycoprotein: Time for a Change of Strategy? *Drug Metab Dispos*. avr 2014;42(4):623-31.
37. Gueguen Y, Mouzat K, Ferrari L, Tissandie E, Lobaccaro JM, Batt AM, et al. Les cytochromes P450 : métabolisme des xénobiotiques, régulation et rôle en clinique. *Annales de biologie clinique*. 1 nov 2006;64.
38. Jayaraman R, Pilla Reddy V, Khalid Pasha M, Wang H, Sangthongpitag K, Yeo P, et al. Preclinical Metabolism and Disposition of SB939 (Pracinostat), an Orally Active Histone Deacetylase Inhibitor, and Prediction of Human Pharmacokinetics. *Drug Metab Dispos*. déc 2011;39(12):2219-32.
39. Razak ARA, Hotte SJ, Siu LL, Chen EX, Hirte HW, Powers J, et al. Phase I clinical, pharmacokinetic and pharmacodynamic study of SB939, an oral histone deacetylase (HDAC) inhibitor, in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer*. mars 2011;104(5):756-62.
40. Chen X, Li H, Tian L, Li Q, Luo J, Zhang Y. Analysis of the Physicochemical Properties of Acaricides Based on Lipinski's Rule of Five. *Journal of Computational Biology*. sept 2020;27(9):1397-406.
41. Kowalska M, Fijałkowski Ł, Nowaczyk A. The biological activity assessment of potential drugs acting on cardiovascular system using Lipinski and Veber Rules. *Journal of Education, Health and Sport*. 14 déc 2018;8(12):184-91.
42. Shiri F, Pirhadi S, Rahmani A. Identification of new potential HIV-1 reverse transcriptase inhibitors by QSAR modeling and structure-based virtual screening. *Journal of Receptors and Signal Transduction*. 2 janv 2018;38(1):37-47.
43. Hadni H, Bakhouch M, Elhallaoui M. 3D-QSAR, molecular docking, DFT and ADMET studies on quinazoline derivatives to explore novel DHFR inhibitors. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 26 nov 2021;41:1-15.
44. Guerfi M, Berredjem M, Bahadi R, Djouad SE, Bouzina A, Aissaoui M. An efficient synthesis, characterization, DFT study and molecular docking of novel sulfonylcycloureas. *Journal of Molecular Structure*. 15 juill 2021;1236:130327.