



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



**UNIVERSITE de TLEMCE**

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers

**Département de Biologie**

*Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d'Immunologie W04144100*

**MEMOIRE**

Présenté par

**DJEFFAL Sarra**

En vue de l'obtention du

**Diplôme de MASTER**

En Immunologie

**Thème**

**Effet de la delta-tocophérol sur la topoisomérase II lors du cancer :  
Simulation par docking moléculaire**

Soutenu le 30 juin 2022, devant le jury composé de :

Présidente	NOUARI Wafa	MCB	Université de Tlemcen
Encadrant	MILIANI Maroua	MCB	Université de Tlemcen
Examinatrice	BRAHAMI Nabila	MCA	Université de Tlemcen

**Année universitaire 2021/2022**



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

## UNIVERSITE de TLEMCEEN

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers

### Département de Biologie

*Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d'Immunologie W04144100*

#### MEMOIRE

Présenté par

**DJEFFAL Sarra**

En vue de l'obtention du

**Diplôme de MASTER**

En Immunologie

#### Thème

**Effet de la delta-tocophérol sur la topoisomérase II lors du cancer :  
Simulation par docking moléculaire**

Soutenu le 30 juin 2022, devant le jury composé de :

Présidente	NOUARI Wafa	MCB	Université de Tlemcen
Encadrant	MILIANI Maroua	MCB	Université de Tlemcen
Examinatrice	BRAHAMI Nabila	MCA	Université de Tlemcen

**Année universitaire 2021/2022**

# Résumé

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire incontrôlée au sein d'un tissu normal de l'organisme. Cependant, Il a été prouvé que les cellules tumorales présentent un dysfonctionnement de la protéine topoisomérase de type II, responsable du contrôle de la topologie de l'ADN au cours des processus vitaux tels que la réparation et la réplication. Par ailleurs, plusieurs études ont suggéré l'effet anticancéreux de la vitamine E et des  $\gamma$ - et  $\delta$ -tocophérols.

Dans cette étude, nous avons réalisé un docking moléculaire sur l'effet inhibiteur du delta-tocophérol sur la protéine topoisomérase de type II. Les protéines et les ligands utilisés ont été téléchargés à partir des banques des données PDB et PubChem. La modélisation et la minimisation de l'énergie du  $\delta$ -tocophérol a été réalisé par Chem 3D. Le docking moléculaire a été effectué par le programme ArgusLab et les interactions entre le delta-tocophérol et La topoisomérase de type II ont été visualisés par Discovery studio.

Les résultats de la simulation ont montré que le delta tocophérol à une forte affinité pour la topoisomérase avec une énergie de liaison très faible, interprété par des interactions hydrogène classique et des interactions Alkyl hydrophobiques. Le delta tocophérol pourrait être utilisé comme un inhibiteur de la protéine topoisomérase de type II lors du cancer.

**Mots clés :** topoisomérase II,  $\delta$ -tocophérol, docking moléculaire, inhibiteur, cancer.

# Abstract

Cancer is a disease characterized by uncontrolled cell proliferation within normal body tissue. However, tumor cells have been shown to exhibit dysfunction of the type II topoisomerase protein, responsible for controlling DNA topology during vital processes such as repair and replication. Moreover, several studies have suggested the anticancer effect of vitamin E and  $\gamma$ - and  $\delta$ -tocopherols.

In this study, we performed a molecular docking on the inhibitory effect of delta-tocopherol on type II topoisomerase protein. The proteins and ligands used were downloaded from the PDB and PubChem databases. The modeling and minimization of the energy of  $\delta$ -tocopherol was carried out by Chem 3D. Molecular docking was performed by the ArgusLab program and the interactions between delta-tocopherol and type II topoisomerases were visualized by Discovery studio.

The simulation results showed that delta tocopherol has a strong affinity for topoisomerase with a very low binding energy, interpreted by classical hydrogen interactions and hydrophobic alkyl interactions. Delta tocopherol could be used as a type II topoisomerase protein inhibitor in cancer.

**Keywords:** topoisomerase II,  $\delta$ -tocopherol, molecular docking, inhibitor, cancer.

## ملخص

السرطان مرض يتميز بانتشار الخلايا غير المنضبط داخل أنسجة الجسم الطبيعية. ومع ذلك، فقد ثبت أن الخلايا السرطانية تظهر خللاً وظيفياً في بروتين توبوزوميراز من النوع الثاني، المسؤول عن التحكم في طوبولوجيا الحمض النووي أثناء العمليات الحيوية مثل الإصلاح والنسخ المتماثل. علاوة على ذلك، اقترحت العديد من الدراسات التأثير المضاد للسرطان  $\delta$ -tocopherols و  $\gamma$ - و E الفيتامين.

في هذه الدراسة، أجرينا الالتحام الجزيئي للتأثير المثبط لدلتا توكوفيرول على بروتين توبوزوميراز من النوع الثاني. تم تنزيل البروتينات والروابط المستخدمة من قاعدتي بيانات PubChem و PDB تم تنفيذ النمذجة والتقليل من طاقة الدلتا تم تنفيذ النمذجة والتقليل من طاقة الدلتا توكوفيرول بواسطة ثلاثي الأبعاد تم الالتحام بواسطة برنامج أرغو سلاب وتم تصور التفاعلات بين دلتا توكوفيرول والنوع الثاني من الإيزوميراز العلوي بواسطة استوديو ديسكفري.

أظهرت نتائج المحاكاة أن دلتا توكوفيرول لها تقارب قوي مع توبوزوميراز مع طاقة ارتباط منخفضة للغاية، يتم تفسيرها من خلال تفاعلات الهيدروجين الكلاسيكية وتفاعلات ألكيل كارهة للماء. يمكن استخدام دلتا توكوفيرول كمثبط لبروتين توبوزوميراز من النوع الثاني في السرطان.

الكلمات المفتاحية: توبوزوميراز، بيتا توكوفيرول، الالتحام الجزيئي، المانع، السرطان.

## **Remerciement**

*Tout d'abord, louange à ALLAH qui nous a guidés sur le droit chemin tout au long du travail et qui nous a donné la volonté et le courage pour accomplir ce modeste travail.*

*J'exprime d'abord mes profonds remerciements, ma vive reconnaissance et ma sincère gratitude à Mme Miliani Maroua, maitre de conférences B au Département d'immunologie, Université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen, pour avoir accepté de diriger ce travail, pour son aide, ses encouragements, ses précieux conseils, sa patience, tout au long de la réalisation de ce mémoire.*

*Que nous vifs remerciements aillent à Mme NOUARI Wafa. Qui nous nous a fait l'honneur de présider le jury. Nous lui adressons également nos hommages les plus respectueux.*

*À Mme BRAHAMI Nabila. Qui nous a fait l'immense honneur d'accepter d'être examinatrice de ce mémoire.*

## ***Dédicace***

*Grace à dieu tout puissant, nous dédions ce modeste travail à toutes les personnes qui nous ont aidés de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire plus particulièrement A mes très chers parents.*

*A mon très cher papa : je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, tes conseils, tes sacrifices illimités.*

*A ma chère maman : je te remercie pour ton encouragement, tes conseils, tes sacrifices je suis la aujourd'hui grâce à toi.*

*A mon cher frère unique Mohammed El-Hadi Anas : qui n'a mis aucun refus à me porter aide et assistance je te remercie pour ton appui et ton encouragement.*

*A ma chère sœurs Soumia : pour leur soutien et amour.*

*A mes chères amies Djazia, Samia, qui m'encouragée et me conseillée, et qui ont partagé avec moi des moments inoubliables de joie et de bonheur.*

# Table des matières

<b>Résumé</b>	
<b>Abstract</b>	
<b>ملخص</b>	
<b>Avant-propos</b>	
<b>Table des matières</b>	
<b>Liste des figures</b>	
<b>Liste de tableaux</b>	
<b>Liste des abréviations</b>	
<b>Introduction</b>	1
<b>Chapitre 1. Revue de la littérature</b>	3
I. Cancer et immunité	3
I.1. Historique	3
I.2. Le cancer	3
I.3. Transformation cellulaire	4
I.4. Cancer et immunité	5
I.5. Immunosurveillance et « immunoediting »	6
I.5.1. Phase d'élimination	7
I.5.2. Phase d'équilibre	8
I.5.3. Phase d'échappement	9
I.6. Protéine topo isomérase II	11
I.7. Structure de la topoisomérase de type II	12
I.7.1. Structure chimique de certains des inhibiteurs catalytiques du topo isomérase II	14
I.8. Rôles de la topoisomérase II	15
I.8.1 Les rôles de l'ADN topoisomérase II au cours du cycle cellulaire	16
I.8.2 Rôles non catalytiques du domaine C-terminal de la topoisomérase II $\alpha$	17
I.9. ADN topoisomérases dans les cellules cancéreuse	18
II.1. Vitamine E	20
II.2. Structure chimique, Métabolisme et Sources de vitamine E	20
II.2.1 Structure chimique de la vitamine E	20
II.2.2 Métabolisme	21

II.2.3 Sources alimentaires	22
II.3. Effets anticancéreux de la vitamine E	23
II.3.1 Effet anti-oxydant	23
II.3.2 Effet anti-inflammatoire	23
II.3.3 Effet anti-prolifératif	24
II.3.4 Effet anti-angiogénique	25
III. Docking moléculaire	26
III.1. Définition	26
III.2. Types de Docking	27
III.2.1. Docking rigide	27
III.2.2. Docking flexible	27
III.2.3. Docking semi-flexible	27
III.3. Outils	28
III.3.1. Récepteur	28
III.3.2. Ligand	28
III.4. Programmes	29
III.5. Processus de docking	30
III.5.1. Docking Ligand- Protéine	30
III.6. Principe du Docking	31
III.6.1. Théories de base	31
III.6.2. Principe et fonction de scoring	33
<b>Chapitre 2. Matériels et méthodes</b>	<b>34</b>
I. Matériels	34
I.1. Micro-ordinateur	34
I.2. Logiciels (programmes)	34
I.2.1. ChemSketch	34
I.2.2. ArgusLab	35
I.2.3. Discovery Studio	35
I.2.4. ChemDraw Office Ultra 2004	35
I.3. Banques de données	36
I.3.1. « PDB » (Protein Data Bank)	36
I.3.2. « PubChem »	36

II. Méthodes	36
II.1. Préparation de la protéine	36
II.2. Préparation de ligand	40
II.3. RMSD	40
II.4. Règle de 5 de Lipinski	41
<b>Chapitre 3. Résultats et discussion</b>	42
<b>I. Résultats</b>	42
I.1. La fiabilité du programme ArgusLab	42
I.2. Test RMSD	42
I.3. L'analyse visuelle	43
II. Etude des interactions « Inhibiteurs-protéine »	44
II.1. Application de la règle de Lipinski	49
<b>Chapitre 4. Conclusion et perspectives</b>	50
<b>Chapitre 5. Références bibliographiques</b>	51

# Liste des figures

<b>Figure 1.1.</b> Les caractéristiques du cancer avec le ciblage thérapeutique	4
<b>Figure 1.2.</b> Immunoediting du cancer (La théorie des 3E)	6
<b>Figure 1.3 :</b> phase d'élimination du processus d'immunoédition du cancer	7
<b>Figure 1.4.</b> Phase d'équilibre de l'immunoediting du cancer	9
<b>Figure 1.5.</b> Phase d'échappement de l'immunité tumorale	10
<b>Figure 1.6.</b> Équilibrage du clivage de l'ADN médié par la topoisomérase II	11
<b>Figure 1.7.</b> Types de topoisomérase de type II	13
<b>Figure 1.8.</b> Comparison of topoVI-B', GyrB and MutL dimer structures	13
<b>Figure 1.9.</b> Réaction de passage de brin	16
<b>Figure 1.10.</b> Rôles du topo II tout au long du cycle cellulaire	17
<b>Figure 1.11.</b> Composants du Topo II $\alpha$ domaine C-terminal (CTD) humain	18
<b>Figure 1.12.</b> Structures chimiques du tocophérol et du tocotriénol	20
<b>Figure 1.13.</b> Structure chimique du tocotriénol (T-3) et biologie moléculaire de ses principaux domaines structuraux	21
<b>Figure 1.14.</b> Transport de la vitamine E au sein des lipoprotéines plasmatiques chez l'homme	22
<b>Figure 1.15.</b> Activités et mécanismes anti-inflammatoires des formes de vitamine E et des carboxychromanols à longue chaîne	24
<b>Figure 1.16.</b> Représentation schématique du Docking	26
<b>Figure 1.17.</b> Deux modèles docking moléculaire	28
<b>Figure 1.18.</b> Des programmes de Docking	30
<b>Figure 1.19.</b> Le Docking ligand protéine	31
<b>Figure 1.20.</b> Modèle du Serrure et clé	20

<b>Figure 1.21.</b> Les types d'amarrage du modèle Lock-Key	33
<b>Figure 2.22.</b> Présentation de la protéine Topoisomérase II alpha (5GWK) par le programme Discovery Studio visualizer	38
<b>Figure 2.23.</b> Présentation de la protéine Topoisomérase II bêta (3QX3) par le programme Discovery Studio visualizer	38
<b>Figure 2.24.</b> Présentation de la protéine Topoisomérase II alpha (4FM9) par le programme Discovery Studio visualizer	39
<b>Figure 2.25.</b> Présentation de la protéine Topoisomérase II bêta (5ZEN) par le programme Discovery Studio visualizer	39
<b>Figure 3.26.</b> Structure 2D de (2 <i>R</i> )-2,8-diméthyl-2-[(4 <i>R</i> ,8 <i>R</i> )-4,8,12-triméthyltridécy]-3,4-dihydrochromén-6-ol (Delta-tocophérol) modélisé par logiciel ChemSketch	43
<b>Figure 3.27.</b> Interaction entre binding site et le ligand (Delta-tocophérol) par Discovery Studio	45
<b>Figure 3.28.</b> Mode d'interaction du delta-tocophérol avec le site actif de la Topoisomérase II alpha (Diagramme 2D)	46
<b>Figure 3.29.</b> Interaction entre le ligand (Delta-tocophérol) et la liaison hydrogène classique	47
<b>Figure 3.30.</b> Interaction entre le ligand (Delta-tocophérol) et la liaison Alkyl hydrophobiques	47
<b>Figure 3.31.</b> Interactions entre le ligand (Delta-tocophérol) et la liaison Mixed Pi/Alkyl hydrophobique	48

# Liste des tableaux

<b>Tableau 2.1.</b> Les codes PDB des complexes "Topoisomérase II humaine -inhibiteur" avec leur résolution	37
<b>Tableau 3.2.</b> Valeur de RMSD de complexe Topoisomérase II alpha-Delta-tocophérol étudié	43
<b>Tableau 3.3.</b> Caractéristiques du calcul (ligand-interaction)	44
<b>Tableau 3.4.</b> Les codes PDB de complexe « Topoisomérase humaine II alpha en complexe avec l'ADN et l'étoposide-inhibiteur » avec Leur score $\Delta G$	44
<b>Tableau 3.5.</b> Les 10 meilleures poses par docking moléculaire	44
<b>Tableau 3.6.</b> Résultats de la règle de Lipinski sur Delta-tocophérol	46
<b>Tableau 3.7.</b> Types d'interactions entre binding site et le ligand et leurs distances	48

## Liste des abréviations

<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique.
<b>ATP</b>	Adénosine-Triphosphate
<b>A-S-P</b>	Motif sérine imbriqué Acid-Patch
<b>Å</b>	Angström
<b>BCL2</b>	B-cell lymphoma 2
<b>BAX</b>	BCL2 Associated X
<b>CD8+T cell</b>	Cytotoxic T lymphocyte
<b>CD4+T cell</b>	T helper lymphocyte
<b>CTD</b>	Le domaine C-terminal
<b>CTLA4</b>	CytotoxicT-lymphocyte associated antigene-4
<b>CMH I</b>	Complexe majeur d'histocompatibilité de classe I
<b>ChT</b>	L'attache de chromatine
<b>CLys</b>	Cluster of Lysine
<b>COX-2</b>	Cyclo-oxygénase 2
<b>CD8</b>	Cluster de différenciation 8
<b>CD4</b>	Cluster de différenciation 4
<b>CEBP</b>	CCAAT-enhancer binding protein
<b>DC</b>	Dendriticcell
<b>IFN</b>	Interféron
<b>IL</b>	Interleukin
<b>IDO</b>	Indolamine2,3dioxygenase
<b>kDa</b>	Kilo dalton
<b>LDL</b>	Low Density Lipoprotein/Cholestérol LDL
<b>LTB<sub>4</sub></b>	Leucotriène B <sub>4</sub>
<b>LogP</b>	Coefficient de partage Eau/Octanol
<b>MDCS</b>	Myeloiddendritic cells
<b>MØ</b>	Macrophage

<b>MDC1</b>	Médiateur de la protéine 1 du point de contrôle des dommages à l'ADN
<b>NK</b>	Natural killer
<b>NKT cell</b>	Natural killer T
<b>NKG2D</b>	Natural killer Group2D
<b>Nrf2</b>	Nuclear factor like 2
<b>NF-κB</b>	Nuclear factor-kappa B
<b>PD1</b>	Programmed cell death1
<b>PPAR-gamma</b>	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma
<b>PGE<sub>2</sub></b>	P rostaglandine E <sub>2</sub>
<b>PARP</b>	Poly-ADP-ribose-polymérase
<b>PI3k</b>	Phosphatidylinositol-3-kinase
<b>PKD-1</b>	PI3Kdependent kinase-1
<b>PDB</b>	Protein Data Bank
<b>RMSD</b>	Root Mean Square Deviation
<b>ROS</b>	Espèces réactives de l'oxygène
<b>STAT3</b>	Signal transducer and activator of transcription 3
<b>TRAIL</b>	Tumornecrosis factor related apoptosis inducing ligand
<b>Treg</b>	Lymphocytes T régulateurs
<b>TGF-β</b>	Transforminggrowth factor beta
<b>TNF</b>	Tumornecrosis factor
<b>TP</b>	Tocopherol
<b>T-3</b>	Tocotriénols
<b>3D</b>	Trois dimensions
<b>γδ t cells</b>	Gamma delta T cells
<b>13'-COOH</b>	13'-carboxychromanol
<b>5-LOX</b>	5-lipoxygénase

## Introduction générale

---

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire incontrôlée au sein d'un tissu normal de l'organisme, cette prolifération conduit à la formation d'une masse nommée tumeur qui va peu à peu envahir l'organisme, altérant son fonctionnement (Sarkar et *al.*, 2013). Au cours de l'évolution de la maladie, certaines cellules peuvent migrer de leur lieu de production et conduire à la formation de tumeurs secondaires (Wilkinson, 2021). Malgré les progrès récents réalisés dans le domaine de la biologie du cancer et les thérapies qui ont été développées, il est clair que d'autres progrès sont nécessaires pour classer le cancer comme guérissable (Nabi and Le, 2021).

Par ailleurs, Les topoisomérases humaines de type II (TopoII) sont essentielles pour contrôler la topologie de l'ADN dans la cellule au cours des processus vitaux tels que la réparation et la réplication (Champoux, 2001a; Pommier et *al.*, 2016). La TopoII génère des cassures double brin dans le matériel génétique dans une réaction dépendante des ions métalliques (Bailly, 2012; Deweese et *al.*, 2008), formant un complexe transitoire de clivage TopoII/ADN (Champoux, 2001b; Nitiss, 2009; Palermo et *al.*, 2013, 2015). Cependant, des études récentes suggèrent que l'empoisonnement spécifique de la TopoII $\alpha$  peut être une stratégie plus sûre pour le traitement du cancer (Delgado et *al.*, 2018).

La vitamine E et ses effets anticancéreux ont fait l'objet de recherches approfondies au cours des trois dernières décennies. Plusieurs essais ont été menés pour évaluer les propriétés anticancéreuses du *Delta-tocophérol* ( $\delta$ -tocophérol), une isoforme majeure de la vitamine E, sur la base de l'hypothèse que de nombreux cancers présentent des niveaux élevés de stress oxydatif (Jiang, 2014). Des essais cliniques de grande envergure avec l' $\alpha$ -tocophérol, un antioxydant briseur de chaîne, n'ont pas produit de résultats significatifs. Cela a incité à envisager sérieusement d'autres isoformes de la vitamine E, en particulier le  $\gamma$  tocophérol et le  $\delta$ -tocophérol (Ungurianu et *al.*, 2021).

## **Introduction générale**

---

La modélisation moléculaire est devenue une nouvelle technique de compréhension des phénomènes chimiques et biologique (Gao et *al.*, 2022). Parmi les méthodes de la modélisation moléculaire on trouve le docking moléculaire qui analyse la conformation et l'orientation des molécules dans le site de liaison d'une cible macromoléculaire (Brooijmans and Kuntz, 2003). Il est utile en biologie, pharmacie et médecine, car la plupart des principes actifs sont de petites molécules (ligand) qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique, généralement de nature protéique (récepteur), afin d'influencer le mécanisme dans lequel cette protéine est impliquée (Fu et *al.*, 2018).

Dans cette optique, notre travail a pour objectif de réaliser une simulation bioinformatique par docking moléculaire, afin d'étudier l'effet inhibiteur du delta-tocophérol sur la topoisomérase II lors du cancer.

### Chapitre 1

#### Revue de la littérature

#### I. Cancer et immunité

##### I.1. Historique

Hippocrate (460-370 av. J.-C.) a inventé le terme cancer à partir du mot grec karkinos, qu'il utilisait pour désigner les tumeurs carcinomateuses, mais il n'était pas le premier à découvrir la maladie. Certaines des premières preuves de cancer des os chez l'homme ont été trouvées en 1600 av dans des momies de l'Antiquité en Egypte (Platel, 2009). Le plus ancien cas documenté de cancer du sein au monde remonte à 1500 avant JC dans l'Egypte ancienne, et il a été noté qu'il n'y avait pas de traitement pour la maladie, seulement des soins palliatifs. Les tumeurs malignes de surface ont été enlevées chirurgicalement de la même manière qu'elles le sont aujourd'hui (Sudhakar, 2009).

##### I.2. Le cancer

Le cancer est une maladie complexe dans laquelle certaines cellules du corps se développent de manière incontrôlable et se propagent à d'autres parties du corps par les systèmes sanguin et lymphatique (Sarkar et *al.*, 2013, 2007). Cette maladie caractérisée par de multiples altérations de la physiologie cellulaire qui aboutissent éventuellement à des tumeurs malignes (Seyfried and Shelton, 2010). Le processus biologique par lequel les cellules normales sont transformées en cellules cancéreuses malignes fait l'objet d'un important effort de recherche depuis des décennies (Bailar and Gornik, 1997).

En l'an 2000, Hanahan et Weinberg ont suggéré que six altérations essentielles de la physiologie cellulaire pourraient être à la base de la croissance cellulaire anormale (Hanahan and Weinberg, 2000a) (**figure 01**). Ces six altérations ont été décrites comme les caractéristiques de presque tous les cancers et comprenaient : l'autosuffisance en signaux de croissance, l'insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance (anti-croissance), l'évasion de la mort cellulaire programmée (apoptose), la réplication illimitée potentiel, vascularisation soutenue (angiogenèse) et invasion tissulaire et métastases. L'instabilité du génome, entraînant une mutabilité accrue, était considérée comme la caractéristique essentielle permettant de manifester les six caractéristiques (Fouad and Aanei, 2017).

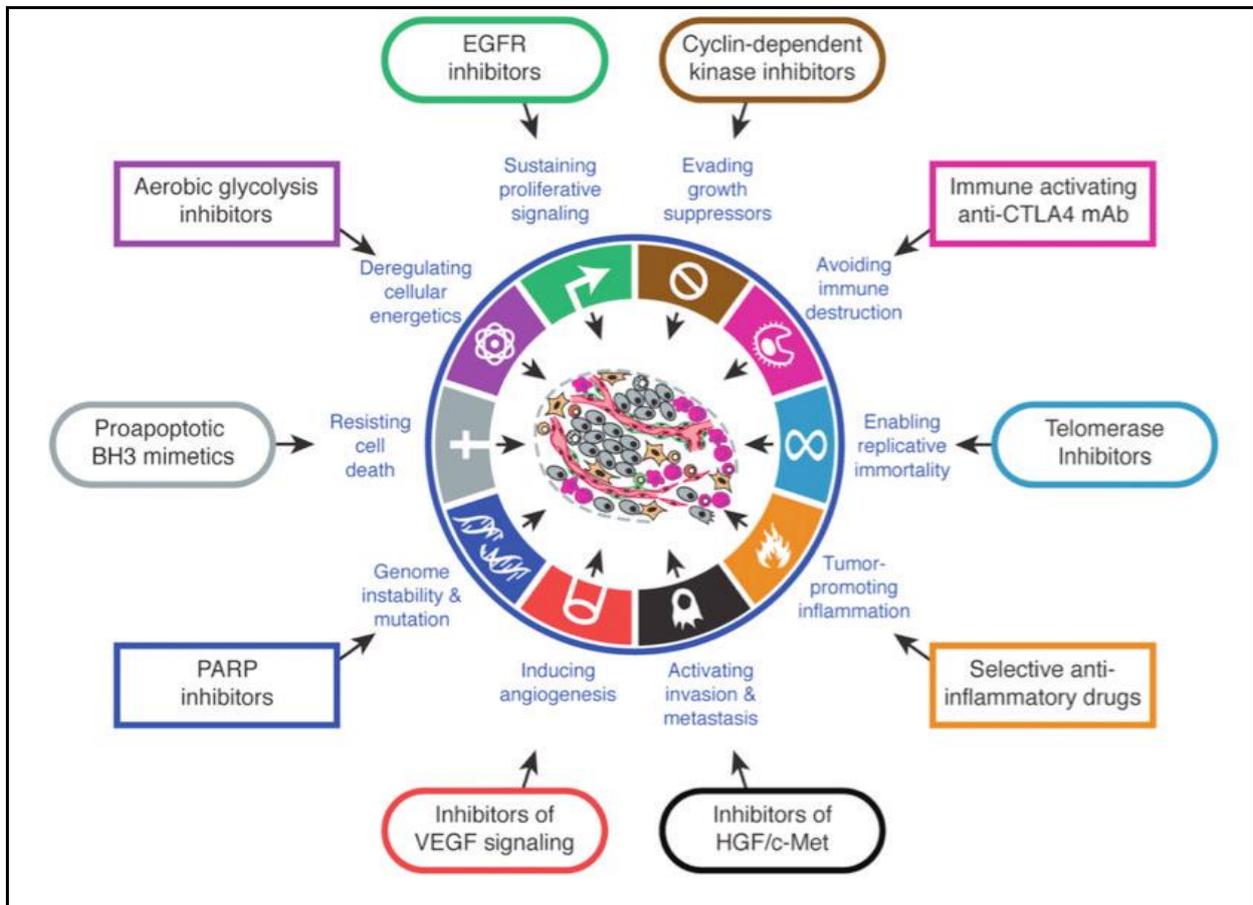


Figure 1.1. : Les caractéristiques du cancer avec le ciblage thérapeutique (Hanahan and Weinberg, 2011).

### I.3. Transformation cellulaire

Les hallmarks du cancer proposé par Hanahan et Weinberg, ont proposé que la transformation cellulaire implique l'acquisition d'au moins six propriétés (Hanahan and Weinberg, 2000b). Bien que six caractéristiques du cancer soient authentiques, elles ne sont pas hiérarchisées, c'est-à-dire moléculaires, intra-cellulaires, cellulaires, tissulaires, organiques et extra-organiques (**figure 01**) (Blagosklonny, 2022) : D'abord, indépendance vis-à-vis des signaux stimulant la prolifération : les cellules normales ne se divisent que lorsqu'elles reçoivent un stimulus particulier donc les cellules tumorales n'ont plus besoin de ce signal. Ensuite, Insensibilité aux signaux inhibiteurs, antiprolifératifs.

## Chapitre 1. Revue de la littérature

---

Ainsi, l'apoptose ou résistance à la mort cellulaire programmée : Lorsque le stress ou les anomalies ne peuvent pas être éliminés, une cellule normale utilise l'apoptose pour se suicider et les cellules tumorales ont désactivé tous ces systèmes pour vivre. Également, la capacité proliférative illimitée : le nombre usuel de divisions cellulaires pour une cellule humaine est de 50 à 60 (sénescence cellulaire, limite de Hayflick, 2007), après quoi elle cesse de pouvoir se diviser. Les cellules tumorales continuent de se diviser sans limite visible grâce à l'activité de la télomérase qui est fortement augmentée dans la plupart de ces cellules. Aussi, la capacité à stimuler l'angiogenèse : les cellules tumorales (et la tumeur) ont un besoin important en oxygène pour survivre. Elles vont donc stimuler/provoquer la formation de nouveaux vaisseaux sanguins afin d'oxygéner la tumeur. Enfin, l'acquisition d'un pouvoir invasif : les cellules tumorales sont capables de passer à l'intérieur d'un vaisseau sanguin afin d'être transportées dans un autre organe où elles vont générer une seconde tumeur (métastase) Plus récemment, deux nouvelles propriétés y ont été ajoutées (la reprogrammation du métabolisme énergétique et l'échappement à la destruction par le système immunitaire) (Hanahan and Weinberg, 2000c).

### I.4. Cancer et immunité

La fonction la plus connue du système immunitaire est de protéger l'organisme contre les maladies. Il aide également à maintenir l'homéostasie des tissus en éliminant les corps apoptotiques. Son importance dans la prévention du cancer a longtemps été contestée (Pio et al., 2019), mais elle est maintenant largement reconnue (Garaude, 2013). L'immunité innée et adaptative se distinguent par leurs réponses immunitaires. L'immunité innée est la première ligne de défense de l'organisme et repose sur la reconnaissance d'un petit nombre de signaux de danger émis par des agents pathogènes ou des cellules hôtes lorsque l'homéostasie est perturbée. D'autres systèmes de défense seront installés en plus de celui-ci, avec une immunité adaptative et la capacité de distinguer les antigènes du soi et du non-soi, ainsi que la mémoire (Bertholom, 2021). La transformation maligne des cellules normales, en revanche, nécessite des mutations (Vogelstein et al., 2013). Les gènes mutés codent pour des protéines qui sont différentes de celles exprimées par les cellules hôtes normales, indiquant que la cellule tumorale est une cible non-soi pour le système immunitaire adaptatif (Tomasetti et al., 2013). Les néo-antigènes, ou antigènes tumoraux, sont des peptides capables de déclencher cette réponse immunitaire adaptative (Becht et al., 2015).

I.5. Immunosurveillance et « immunoediting »

La théorie de l'immunosurveillance du cancer de Burnet et Thomas a d'abord encapsulé l'idée que le système immunitaire peut découvrir et éliminer les cellules altérées naissantes. Cette théorie a été rapidement abandonnée en raison d'un manque de données expérimentales solides soutenant le concept (Kim et al., 2007).

De nouveaux résultats, démontrent sans ambiguïté la présence de l'immunosurveillance du cancer et suggèrent qu'elle pourrait servir de composante d'un processus plus large nommé immunoediting du cancer (La théorie des 3E). Ce mécanisme est chargé à la fois d'éradiquer les tumeurs et de façonner les phénotypes immunogènes des cancers qui surviennent chez les hôtes immunocompétents (Dunn et al., 2002a). Cela se produit à la suite d'un processus dynamique qui comprend trois étapes : élimination, équilibre et évasion (figure 02) (Huang et al., 2019).

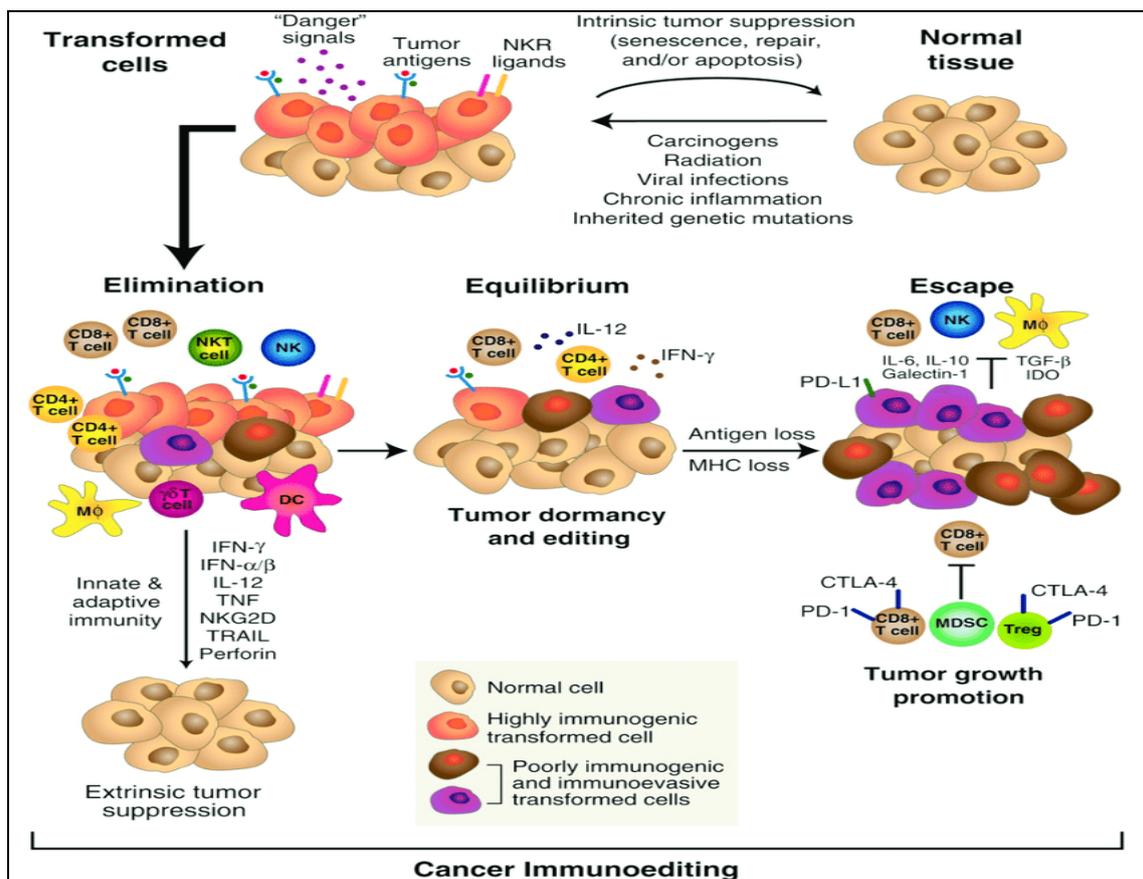
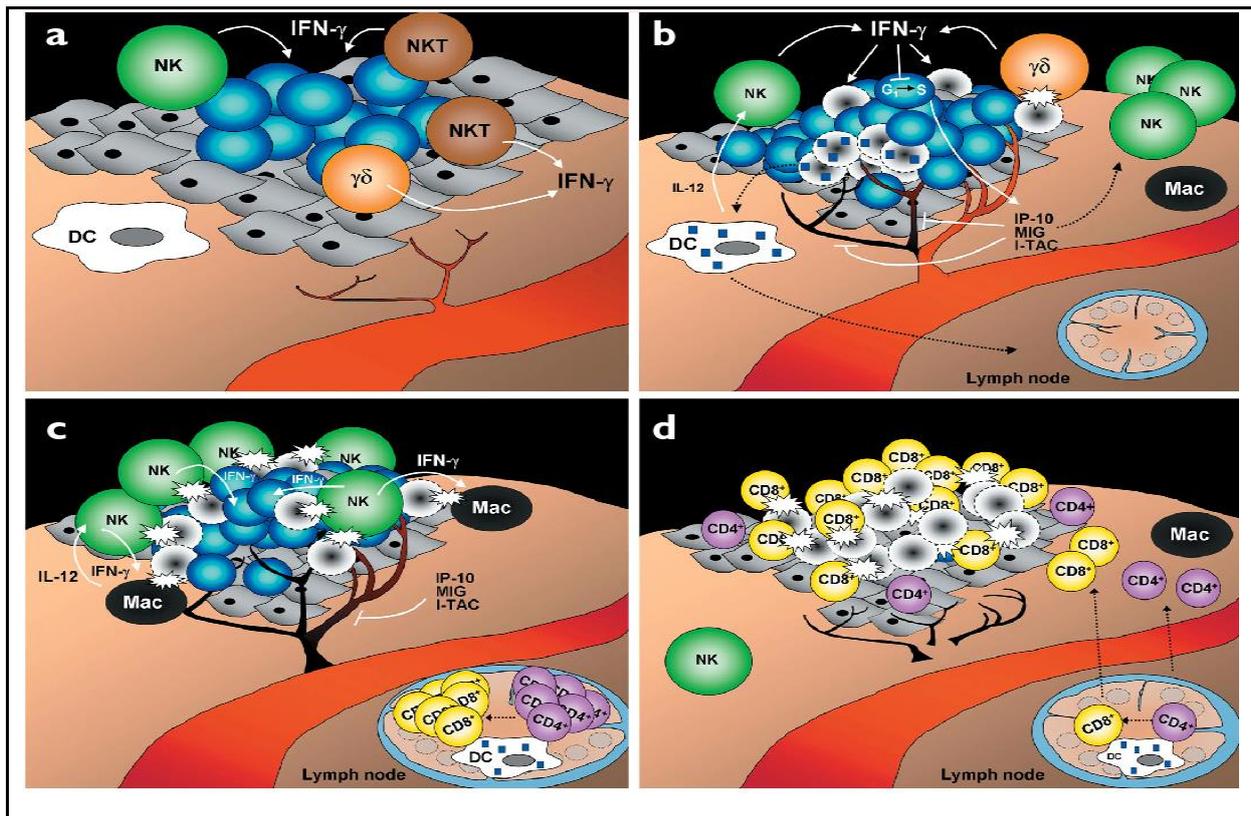


Figure 1.2. Immunoediting du cancer (La théorie des 3E) (Schreiber et al., 2011).

**IFN** : interféron, **NK** : natural killer, **NKT cell**: natural killer T, **CD8+T cell**: cytotoxic T lymphocyte, **CD4+T cell**: T helper lymphocyte, **DC** : dendritic cell, **IL** : interleukin, **MØ**: macrophage, **MDCs**: Myeloid dendritic cells, **NKG2D** : natural killer Group2D, **TRAIL** : tumornecrosis factor related apoptosis inducing ligand, **CTLA4** : cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4, **PD1** : programmed cell death 1, **Treg** : lymphocytes T régulateurs, **TGF-β** : transforming growth factor beta, **γδ t cells**: Gamma delta T cells, **IDO** : indolamine 2,3-dioxygénase, **TNF** : tumornecrosis factor.

### I.5.1. Phase d'élimination

Dans la première phase d'élimination, les cellules et les molécules de l'immunité innée et adaptative peuvent éliminer la tumeur en formation et protéger l'hôte de la croissance tumorale, et également elle est responsable de l'élimination rapide des cellules tumorales lorsqu'elles acquièrent des mutations somatiques (**figure 03**) (Mittal et al., 2014a).

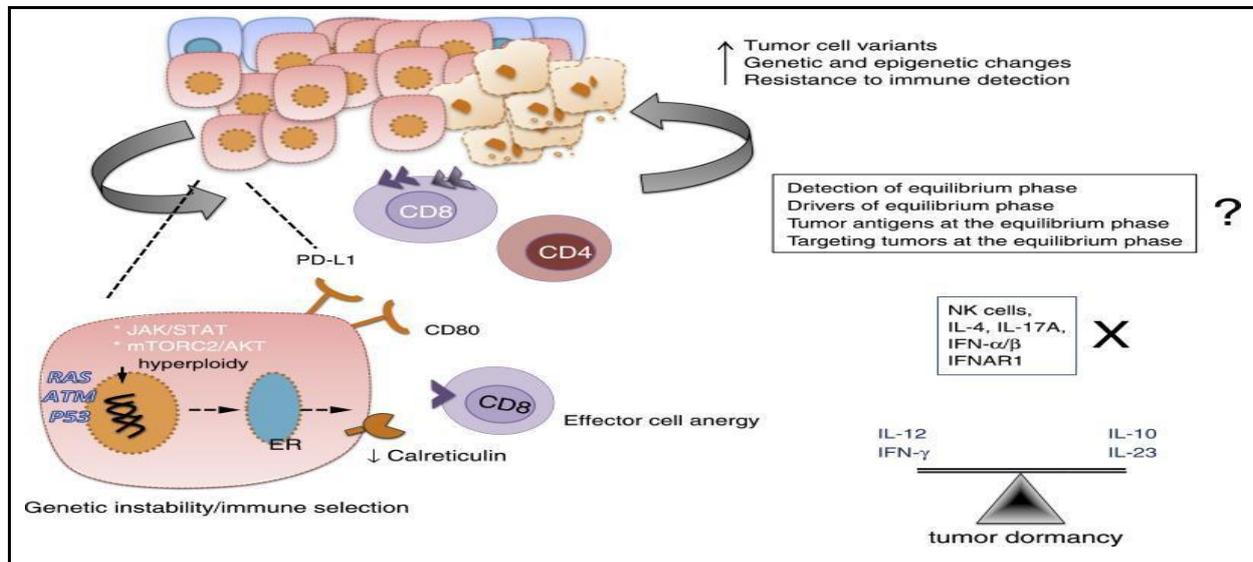


**Figure 1.3. Phase d'élimination du processus d'immunoédition du cancer** (Dunn et al., 2002b). L'élimination est une phase de l'immunoédition du cancer où les systèmes immunitaires inné et adaptatif détectent et détruisent ensemble les tumeurs précoces avant qu'elles ne deviennent cliniquement visibles. Les cellules normales (bleues) sont transformées en cellules tumorales par des agents cancérigènes et d'autres insultes génotoxiques ainsi que l'échec des mécanismes suppresseurs de tumeurs intrinsèques (par exemple p53, ATM).

Ces cellules tumorales expriment des molécules induites par le stress telles que la calréticuline de surface, des antigènes tumoraux dans le contexte des molécules du CMH de classe I et/ou des ligands NKG2D reconnus par les cellules effectrices CD8+ et les cellules NK, respectivement. Les CD peuvent également capter et présenter de manière croisée des antigènes tumoraux aux cellules T, y compris les cellules NKT (antigènes glycolipidiques se présentant via CD1d). Ces cellules effectrices activées libèrent de l'IFN- $\gamma$  qui peut induire des effets anti-tumoraux en inhibant la prolifération des cellules tumorales et l'angiogenèse. Les lymphocytes T CD8+ peuvent induire l'apoptose des cellules tumorales en interagissant avec les récepteurs Fas et TRAIL sur les cellules tumorales, ou en sécrétant de la perforine et des granzymes. Les cellules T effectrices expriment des molécules co-stimulatrices telles que CD28, CD137, GITR, OX40 qui améliorent leur prolifération et leur survie. Les lymphocytes T  $\gamma\delta$  peuvent également reconnaître et tuer des tumeurs exprimant des ligands NKG2D (MICA/B chez l'homme). Les cellules immunitaires innées telles que les macrophages (M1) et les granulocytes contribuent également à l'immunité anti-tumorale en sécrétant TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-12 et ROS. Dans la phase d'élimination, l'équilibre est vers l'immunité anti-tumorale en raison d'une augmentation de l'expression des antigènes tumoraux, du CMH de classe I, du récepteur Fas et TRAIL sur les cellules tumorales et de la perforine, des granzymes, de l'IFN- $\alpha/\beta/\gamma$ , de l'IL-1, IL-12, TNF- $\alpha$  dans le microenvironnement tumoral (Mittal et al., 2014b).

### I.5.2. Phase d'équilibre

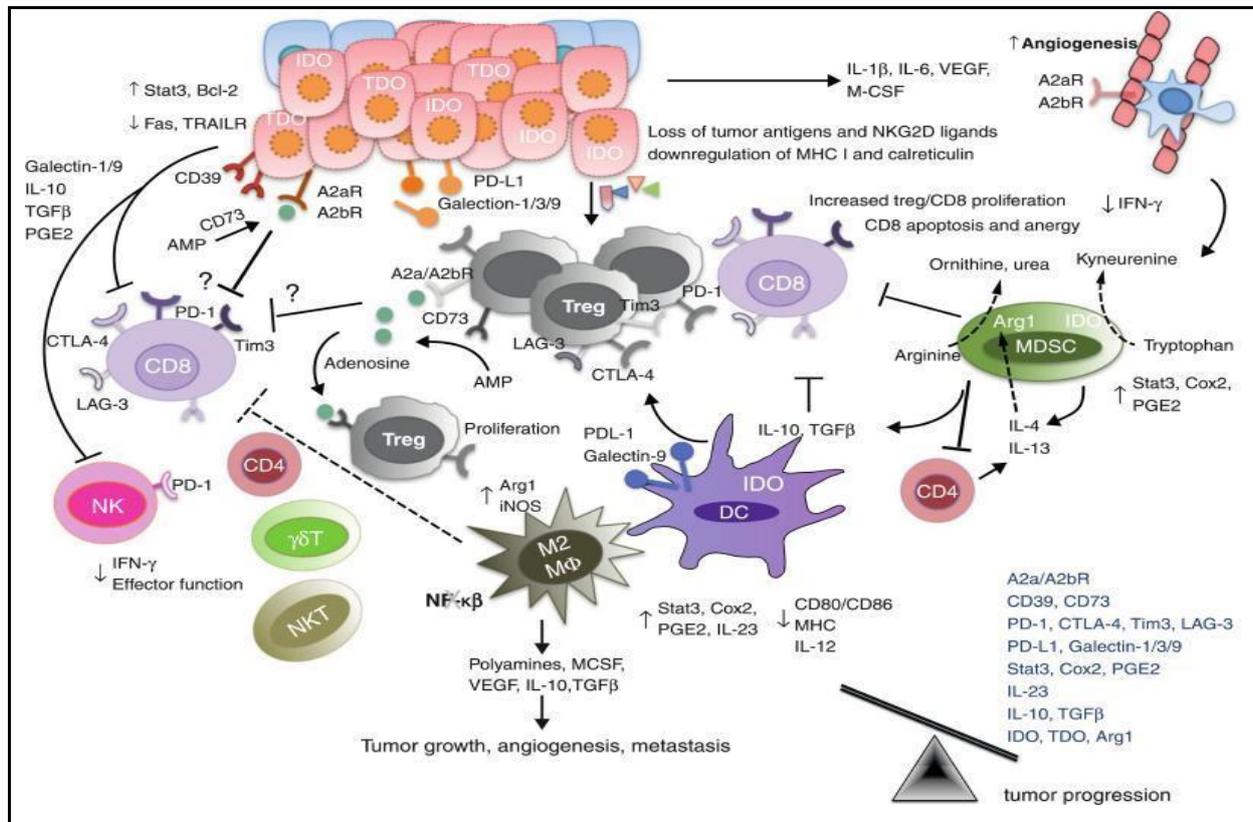
La phase d'équilibre commence lorsque quelques cellules tumorales deviennent résistantes aux cellules immunitaires effectrices de la phase initiale d'élimination. Dans ce processus, le système immunitaire maintient la tumeur en état de dormance fonctionnelle et l'immunité adaptative limite la croissance des cellules tumorales cliniquement indétectables et modifie l'immunogénicité des cellules tumorales. L'équilibre est probablement la plus longue des trois phases et peut se produire sur une période de plusieurs années (**figure 04**) (Borroni and Grizzi, 2021).



**Figure 1.4. Phase d'équilibre de l'immunoediting du cancer (Mittal et al., 2014c).** Dans cette phase, le système immunitaire maintient la tumeur dans un état de dormance fonctionnelle. Certaines cellules tumorales subissent des modifications génétiques et épigénétiques et, en raison d'une pression immunitaire constante, des variants de cellules tumorales évoluent qui résistent à la reconnaissance immunitaire (perte d'antigène ou défauts de présentation de l'antigène) et induisent une immunosuppression (PDL1). La phase d'équilibre est un équilibre entre les cytokines anti-tumorales (IL-12, IFN- $\gamma$ ) et promotrices de tumeurs (IL-10, IL-23). Dans la phase d'équilibre de l'immunoédition du cancer, le système immunitaire maintient la tumeur dans un état de dormance fonctionnelle. Certaines cellules tumorales subissent des modifications génétiques et épigénétiques et, en raison d'une pression immunitaire constante, des variants de cellules tumorales évoluent qui résistent à la reconnaissance immunitaire (perte d'antigène ou défauts de présentation de l'antigène) et induisent une immunosuppression (PDL1). La phase d'équilibre est un équilibre entre les cytokines anti-tumorales (IL-12, IFN- $\gamma$ ) et promotrices de tumeurs (IL-10, IL-23). Le système immunitaire adaptatif est nécessaire pour maintenir la tumeur dans un état fonctionnellement dormant tandis que les cellules NK et les cytokines telles que l'IL-4, l'IL-17A et l'IFN- $\alpha/\beta$  sont indispensables (Mittal et al., 2014b).

### I.5.3. Phase d'échappement

La dernière phase d'échappement, comprend des cellules tumorales échappant au contrôle immunologique, entraînant un développement tumoral sans restriction (Mellman et al., 2011). Ces variations peuvent finalement contourner le système immunitaire par un certain nombre de méthodes et devenir cliniquement identifiables (**figure 05**) (Khong and Restifo, 2002).



**Figure 1.5. Phase d'échappement de l'immunité tumorale (Mittal et al., 2014c).** Au cours de la phase d'échappement de l'immunoédition du cancer, le système immunitaire ne parvient pas à limiter la croissance tumorale et les cellules tumorales émergent, provoquant une maladie cliniquement apparente. Dans cette phase, les cellules tumorales échappent à la reconnaissance immunitaire (perte des antigènes tumoraux, CMH de classe I ou molécules co-stimulatrices), expriment des molécules de résistance accrue (STAT-3), de survie (molécule anti-apoptotique bcl2) et d'immunosuppression (IDO, TDO, PD-L1, galectine-1/3/9, CD39, CD73, récepteurs de l'adénosine) et sécrètent les cytokines VEGF, TGF-β, IL-6, M-CSF qui améliorent l'angiogénèse. De plus, les MDSC, les macrophages M2 et les DC peuvent également exprimer des molécules immunorégulatrices telles que l'arginase, l'iNOS et l'IDO et sécréter des cytokines immunosuppressives IL-10 et TGF-β qui peuvent inhiber la prolifération des CD8+ ou induire l'apoptose. Les MDSC et les IDO exprimant des DC induisent également la génération de cellules T régulatrices. L'IDO, l'arginase, le CD39 et le CD73 sont des enzymes immunorégulatrices tandis que l'IDO catabolise le tryptophane en kynéurénine, l'arginase catabolise la L-arginine en ornithine et en urée, le CD39 métabolise l'ATP en AMP qui peut ensuite être métabolisé en adénosine par CD73. L'adénosine peut se lier aux récepteurs de l'adénosine - A2aR et A2bR exprimés sur les cellules tumorales, les cellules endothéliales et les cellules immunitaires. Les cellules T, y compris les Tregs, peuvent exprimer des récepteurs inhibiteurs tels que PD-1, CTLA-4, Tim-3 et LAG-3 qui suppriment la réponse immunitaire anti-tumorale et favorisent l'excroissance tumorale. Dans la phase d'échappement, la balance est biaisée vers la progression tumorale en raison de la présence de cytokines immunosuppressives et de molécules telles qu'IL-10, TGF-β, VEGF, IDO, PD-L1 (Mittal et al., 2014d).

### I.6. Protéine topo isomérase II

Les topoisomérases ont été découvertes par James Wang et Martin Gellert (Lee and Berger, 2019a), ce sont des enzymes nécessaires à la réplication, à la transcription, à la ségrégation chromosomique et à la recombinaison de l'ADN (Leppard and Champoux, 2005).

Les topoisomérases de type II sont des enzymes qui coupent les deux brins de l'hélice d'ADN et les super coils (Deweese et al., 2009). Ils utilisent l'hydrolyse de l'ATP, à la différence de la topoisomérase type I. Dans ce processus, ces enzymes modifient l'architecture et le nombre de liaisons de l'ADN (**figure 06**) (Vann et al., 2021a). En raison de leur caractère dualiste, les topoisomérases de type II sont les cibles d'une variété de médicaments anticancéreux couramment utilisés (Pommier et al., 2010). Les poisons de la topoisomérase II se présentent sous diverses formes structurelles, notamment les médicaments anticancéreux, les suppléments nutritionnels et les toxines environnementales (Vann et al., 2021b).

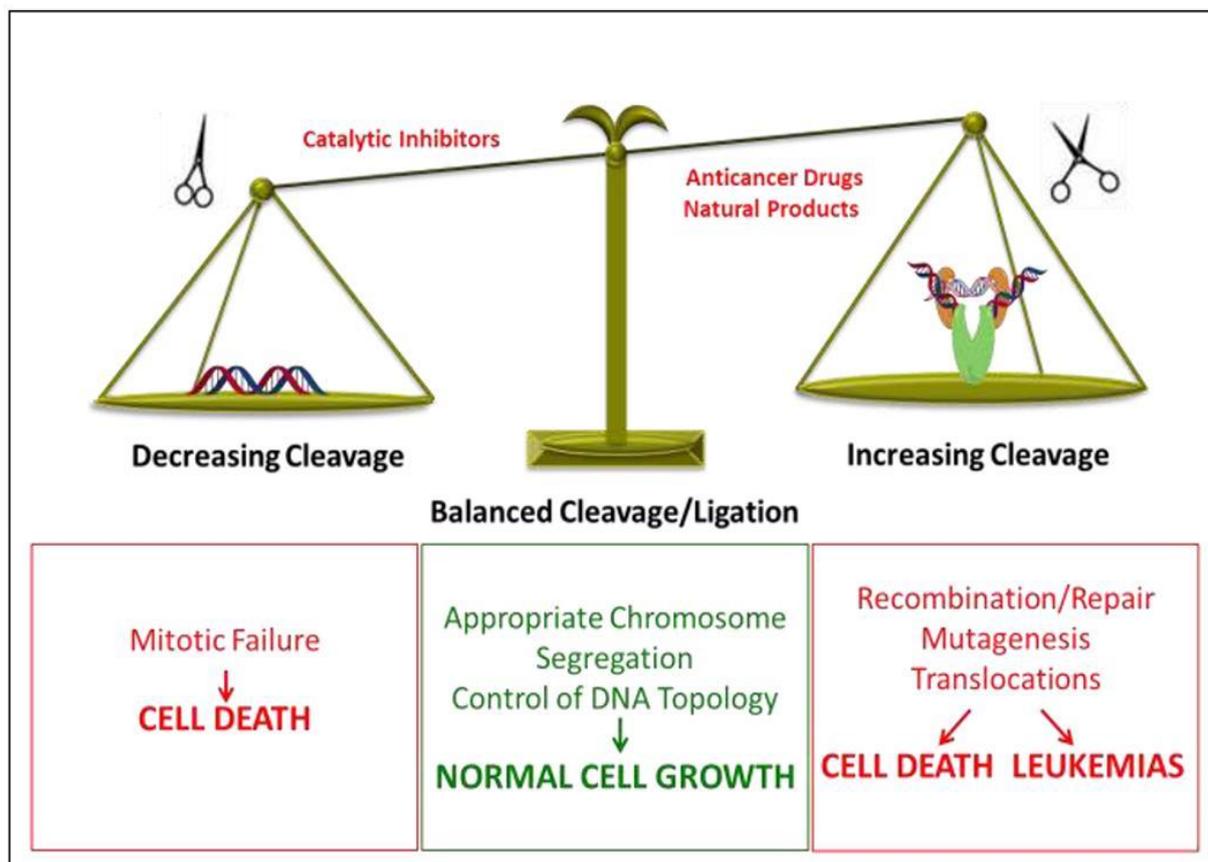


Figure 1.6. Équilibrage du clivage de l'ADN médié par la topoisomérase II (Vann et al., 2021a).

### I.7. Structure de la topoisomérase de type II

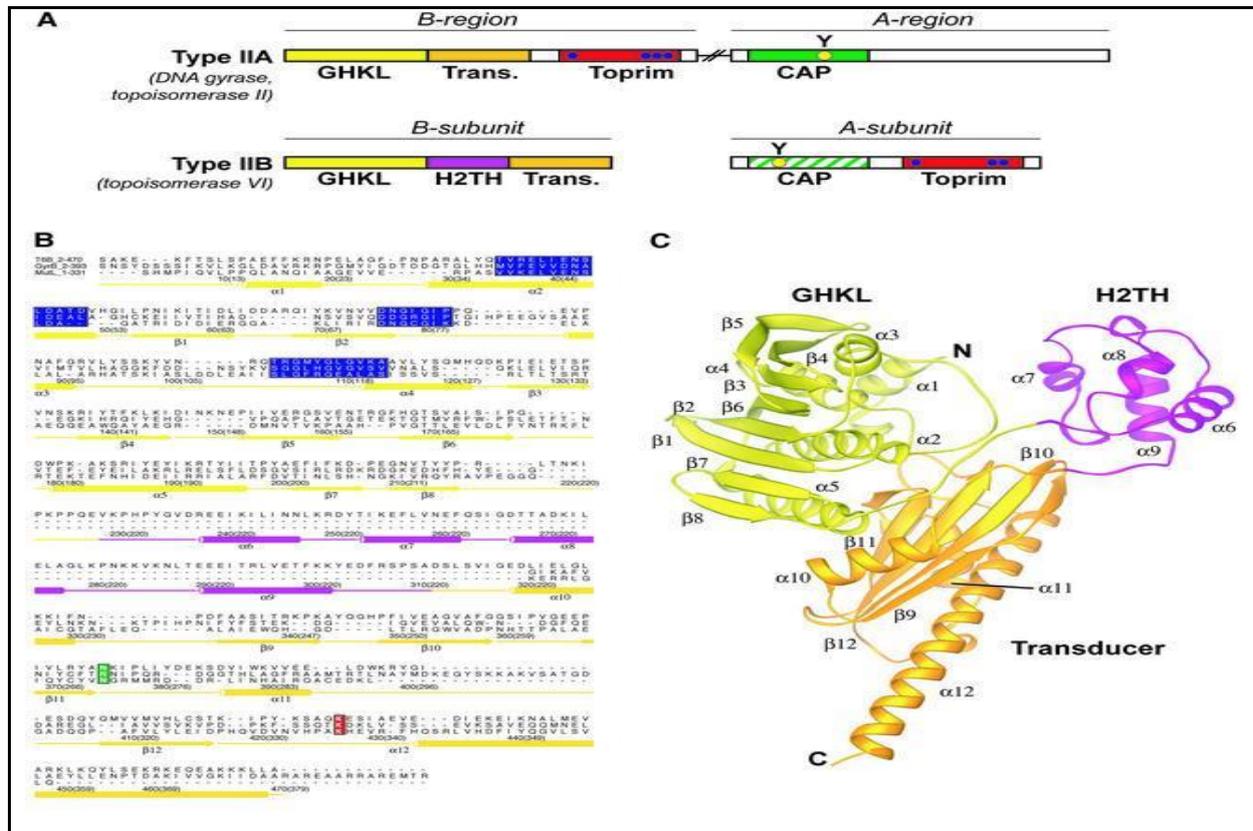
Les topoisomérases de type II sont classées en deux types : le type IIA et le type IIB (Corbett, 2003a). Les topoisomérases IIA comprennent : les enzymes ADN gyrase, la topoisomérase eucaryote II et la topoisomérase bactérienne (topoisomérase IV) (Wendorff et al., 2012). Par contre, les topoisomérases IIB sont structurellement et biochimiquement distinctes et comprennent un seul membre de la famille (topoisomérase VI) (**figure 07**) (Pommier et al., 2022).

La structure primaire de la topoisomérase IIA (170KDa) et IIB (183 KDa) sont très similaires et peuvent être divisées en 3 domaines basés sur l'homologie de séquence avec l'enzyme bactérienne de type II, l'ADN gyrase (Kellner et al., 2002; Nitiss, 2009b). Le domaine N-terminale (670 acides aminés), cette partie contient le site de liaison et l'hydrolyse de l'ATP (Vann et al., 2021a).

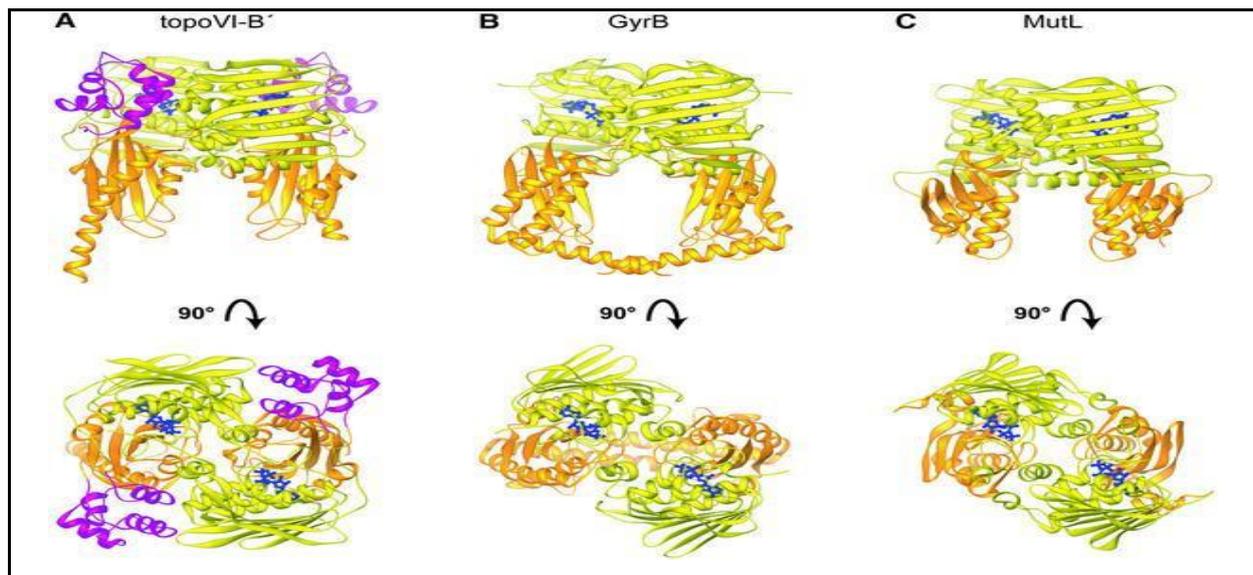
Ensuite, le domaine central (670 – 1200 acides aminés), cette partie contient la tyrosine de site actif (805 acides aminés pour la topoisomérase IIA et 821 acides aminés pour la topoisomérase IIB) requise pour le clivage et la ligature de l'ADN (Champoux, 2001a; Worland and Wang, 1989). Enfin, le domaine C-terminale (1201 – 1521 acides aminés pour la topoisomérase IIA et 1201–1621 acides aminés pour la topoisomérase IIB) (DeVore et al., 1992; Shiozaki and Yanagida, 1992; Wells et al., 1994), ce domaine contient des séquences de localisation nucléaire et des sites de phosphorylation (McClendon and Osheroff, 2007).

Les topoisomérases de type IIA et de type IIB peuvent faire passer un duplex d'ADN à travers un autre d'une manière dépendante de l'ATP. Le rôle de l'ATP dans la réaction de passage de brin est inconnu, en particulier pour la famille de type IIB (topoisomérase VI) (Bergerat et al., 1997b ; Nichols, 1999c). Nous avons résolu la structure de la sous-unité de liaison à l'ATP de la topoisomérase VI (topoVI-B) en deux états : monomère sans ligand et dimère lié aux nucléotides (Zharkov, 2002). L'ensemble de la région ATPase de 40 à 43 kDa des topoisomérases de type IIA et des protéines MutL est hautement structurellement homologue au topoVI-B (Ban and Yang, 1998 ; Wigley et al., 1991). La dimérisation de TopoVI-B est causée par la liaison des nucléotides, ce qui provoque des changements conformationnels spectaculaires au sein de chaque protomère (**figure 08**). Certains organismes ont deux isoformes de la topoisomérase II : IIA et IIB et dans le cancer, la topoisomérase IIA est fortement exprimée dans les cellules hautement proliférantes.

## Chapitre 1. Revue de la littérature



**Figure 1.7. Types de la topoisomérase de type II (Corbett, 2003b).** (A) : Organisation de domaine des topoisomérases de type II, (B) : Alignement de séquence basé sur la structure de topoVI-B' avec les régions ATPase de E, (C) : Structure de la forme monomère du topoVI-B'.



**Figure 1.8. Comparaison des structures des dimères de la topoisomérase VI-B', GyrB et MutL (Corbett and Berger, 2003c).**

### I.7.1. Structure chimique de certains des inhibiteurs catalytiques du topo isomérase II

Les enzymes topoisomérase II peuvent atteindre une variété d'états conformationnels en raison de changements structuraux importants qui se produisent pendant le transport du segment T à travers la porte générée. En théorie, le piégeage de l'enzyme dans n'importe quel état conformationnel permet la manipulation de l'activité de la topoisomérase II (Pogorelčnik et *al.*, 2015). A ce jour, deux types d'inhibiteurs du Top II ont été identifiés et décrits : les poisons de la topoisomérase et les inhibiteurs catalytiques (Vos et *al.*, 2011b).

**Poisons qui inhibent la topoisomérase** Le premier des deux types d'inhibiteurs Top II sont les poisons de la topoisomérase II (poisons Top II). Ils inhibent la capacité de Top II à religuer les brins d'ADN clivés. Les poisons Top II agissent en empêchant les extrémités d'ADN brisées de se rejoindre à la suite du glissement des molécules de poison Top II entre les bases azotées scindées (de Almeida et *al.*, 2017).

Les inhibiteurs catalytiques de la topoisomérase II sont des composés qui altèrent l'activité catalytique globale sans augmenter la concentration des complexes de clivage (Andoh and Ishida, 1998; Dewese and Osherooff, 2009; Larsen et al., 2003; Nitiss, 2009c). Des inhibiteurs ont été décrits qui agissent à différentes étapes du cycle catalytique de la topoisomérase II, y compris la liaison à l'ADN, Liaison à l'ATP, hydrolyse de l'ATP et clivage de l'ADN (Minniti et al., 2017). Selon l'étape du cycle catalytique ciblée, les inhibiteurs peuvent avoir des effets cellulaires très différents. Par exemple, un inhibiteur qui bloque la liaison de la topoisomérase II à l'ADN privera la cellule de toutes les fonctions essentielles de l'enzyme, y compris les fonctions structurelles. Alternativement, un inhibiteur qui bloque la liaison de l'ATP privera la cellule des fonctions catalytiques de la topoisomérase II, tandis qu'un inhibiteur qui bloque l'hydrolyse de l'ATP gèlera la porte N-terminale dans une conformation fermée, piégeant la topoisomérase II sur l'ADN et bloquer les processus d'acide nucléique critiques (Vann et al., 2021b).

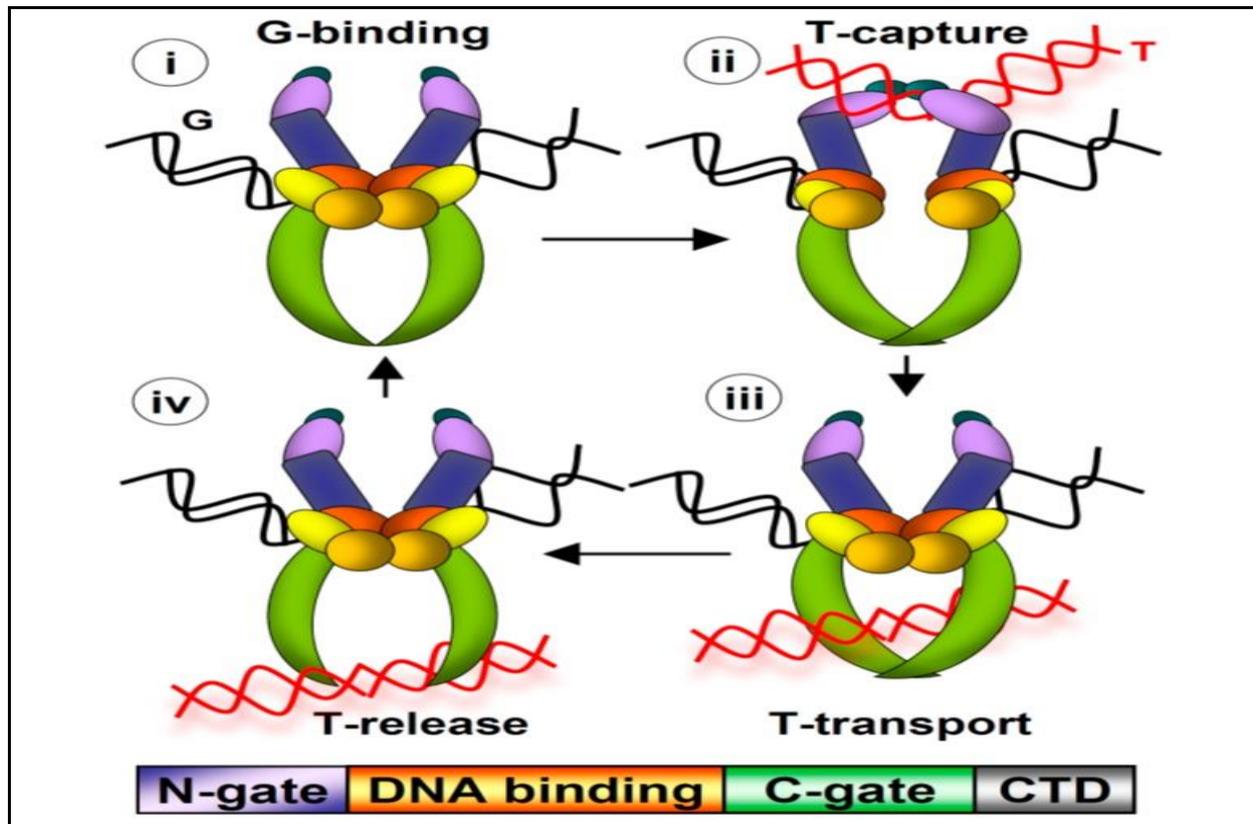
En répliquant l'ADN cassé, les cellules provoquent de manière permanente une rupture double brin de l'ADN (Bailly, 2012). De plus, la réplication de l'ADN endommagé active la voie de réponse aux dommages de l'ADN, ce qui entraîne généralement la mort des cellules cancéreuses via la voie apoptotique (Buzun et *al.*, 2020).

### I.8. Rôles de la topoisomérase II

Les topoisomérases de type II sont des enzymes présentes dans toutes les parties de la vie qui peuvent modifier la superhélicité de l'ADN et dissocier les segments d'ADN double brin lors de la réplication et de la transcription (Vos et *al.*, 2011a).

Les rôles des topoisomérases de types IIB sont moins bien compris contrairement aux topoisomérases de type IIA (Watson and Crick, 1953). Les topoisomérases de type IIB ne peuvent pas simplifier la topologie de l'ADN mais elles partagent plusieurs caractéristiques structurales avec les topoisomérases de type IIA (Larsen et *al.*, 1996). Ils ont la capacité spéciale de détendre l'ADN à un état inférieur à celui de l'équilibre thermodynamique, une caractéristique contrairement aux topoisomérases de type IIB (Madabhushi, 2018). Cette capacité connue sous le nom de simplification de la topologie. Les deux classes de topoisomérases possèdent un mécanisme de passage de brin et une structure de domaine similaires, mais également plusieurs différences importantes. Par exemple, les topoisomérases de type IIA forment des cassures double brin de quatre paires de bases. Tandis que, les topoisomérases de type IIB forment des cassures double brin de deux bases (Buzun et *al.*, 2020).

Les topoisomérases d'ADN de type II sont des enzymes biologiques qui provoquent des fractures transitoires dans les chromosomes pour permettre à un segment d'ADN double brin de passer à travers un autre (Kreuzer and Cozzarelli, 1980). L'activité de passage de brin des topoisomérases de type II est nécessaire pour une variété de fonctions importantes (Zechiedrich and Osheroff, 1990). La sous-classe de la topoisomérase de type IIA catalyse le transit des brins en ouvrant et en fermant progressivement trois interfaces sous-unité-sous-unité dissociables appelées « portes » de manière contrôlée par l'ATP (**Figure 09**). Pendant le transit des brins, les topoisomérases de type II doivent cliver et ligaturer à plusieurs reprises l'ADN tout en empêchant la création de cassures double brin génotoxiques chroniques (Blower et *al.*, 2019).



**Figure 1.9. Réaction de passage de brin** (Clarke and Azuma, 2017). (i) L'ADN du segment G se lie au noyau catalytique (orange/jaune/rouge), (ii) L'ADN du segment T capturé par la porte N (violet/bleu), clivage du segment G, (iii) Transport du segment T, Ligature du segment G, (iv) libération du segment T de la porte C (vert). Le domaine C-terminal (CTD ; gris).

### I.8.1 Les rôles de l'ADN topoisomérase II au cours du cycle cellulaire

Toutes les cellules eucaryotes ont besoin d'ADN topoisomérase II (topo II) pour survivre. La Topo II fonctionne comme une enzyme ainsi que comme un composant structural de la matrice nucléaire (Batty and Gerlich, 2019). Il module les états topologiques de l'ADN par le clivage transitoire et la relégation de l'ADN double brin, entraînant la décaténation des molécules d'ADN enchevêtrées et la relaxation de l'ADN super enroulé. La Topo II est nécessaire pour la condensation et la ségrégation chromosomique et elle joue un rôle crucial dans la réplication de l'ADN (Nagasaka et al., 2016). L'expression de Topo II dépend du cycle cellulaire (**figure 10**), avec des taux de protéines et une activité catalytique maximales dans la phase G2/M (Larsen et al., 1996).

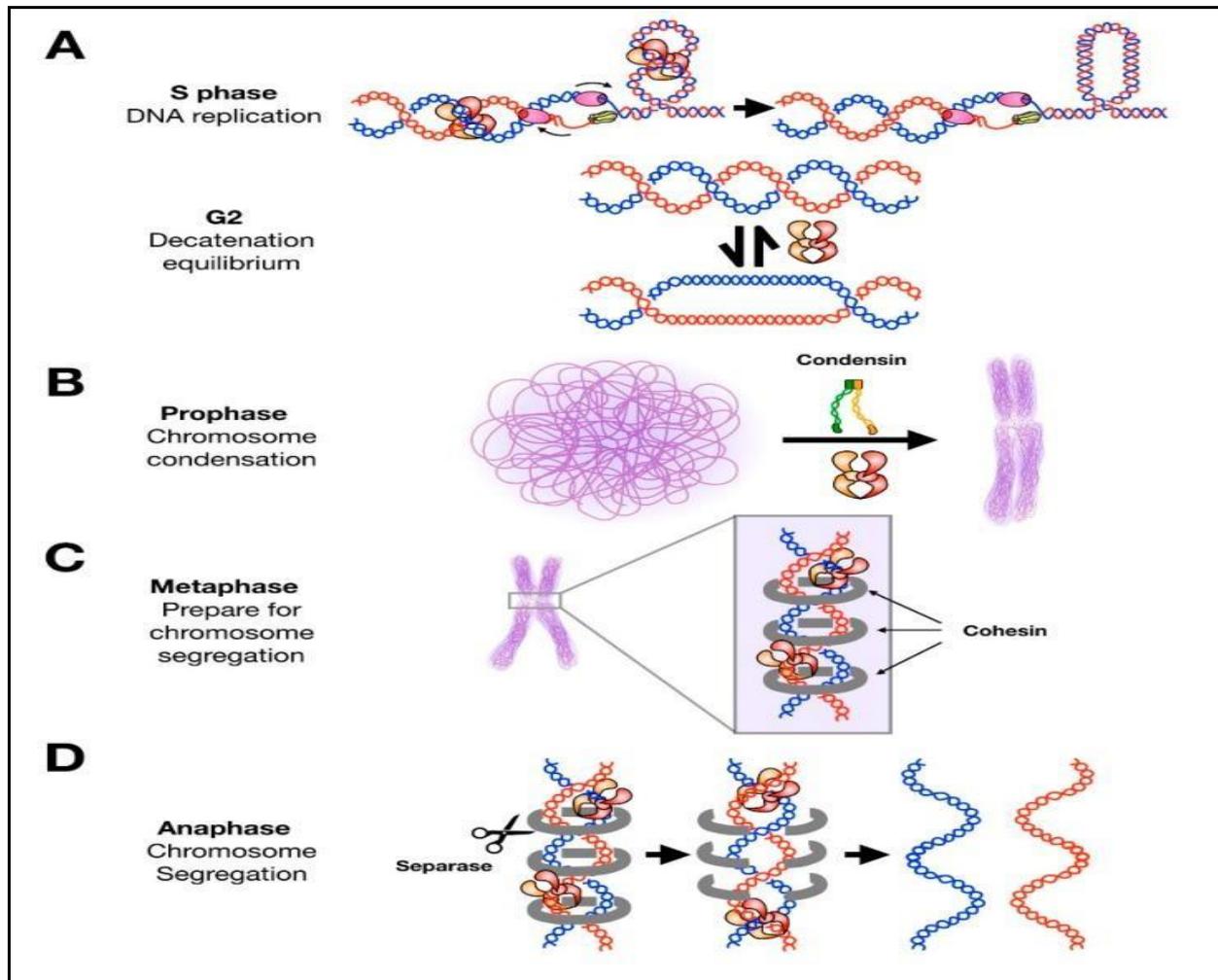
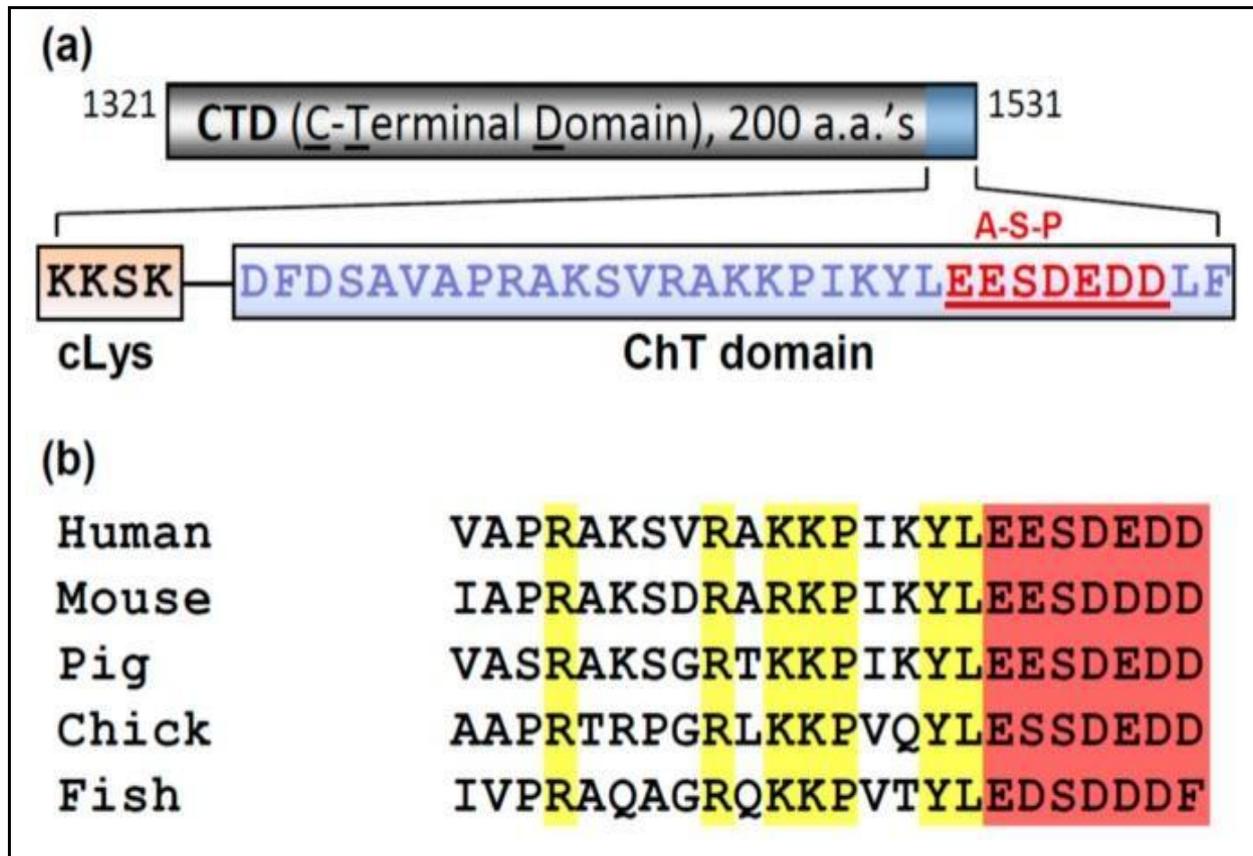


Figure 1.10. Rôles du topo II tout au long du cycle cellulaire (Lee and Berger, 2019c).

### I.8.2. Rôles non catalytiques du domaine C-terminal de la topoisomérase II $\alpha$

L'ADN topoisomérase II (Topo II $\alpha$ ) est une enzyme omniprésente chez les eucaryotes qui effectue la réaction de passage de brin, qui consiste à faire passer une double hélice d'ADN à travers une autre double hélice (Lyu et *al.*, 2006). Cette réaction unique en son genre est essentielle pour une variété de processus cellulaires. Cependant, l'enzyme possède également un domaine C-terminal (CTD) (**figure 11**) qui est largement inutile pour la réaction de passage de brin mais qui est essentiel pour la fidélité de la division cellulaire (Grue et *al.*, 1998, Clarke and Azuma, 2017a).



**Figure 1.11. Composants du Topo II $\alpha$  domaine C-terminal (CTD) humain (Clarke and Azuma, 2017b). ChT : l'attache de chromatine ; cLys : cluster of Lysine ; A-S-P ; red : Motif sérine imbriquée Acid-Patch.**

### I.9. ADN topoisomérases dans les cellules cancéreuses

Les protéines TOP2 se lient aux régions du complexe pré-répliatif dans les cellules pendant les phases M, G1 précoce et G1/S du cycle cellulaire pour contrôler le déclenchement des origines de réplication (Liani-Leibson et al., 2014; McNamara et al., 2008; Schoeffler and Berger, 2008).

L'instabilité du génome est l'une des hallmarks des cellules cancéreuses (Ganguly et al., 2007). Le point de contrôle de la décaténation chromosomique (la dissociation des composants d'une structure en anneau ou en chaîne de l'ADN) est essentiel pour le démêlage de la chromatine et est défectueux dans les cellules cancéreuses. L'ADN topoisomérase TOP2A joue un rôle important lors de la décaténation chromosomique (Wang, 2002).

## Chapitre 1. Revue de la littérature

---

À la suite de la réplication de l'ADN cellulaire en phase S, des chromatides sœurs caténées se forment (Deming et al., 2001). Afin de permettre une condensation et une ségrégation chromosomiques appropriées, les caténations de chromatides doivent être supprimées avant le début de la phase M. Dans la phase G2 du cycle cellulaire, TOP2A décatène l'ADN chromosomique. Le processus de décaténation chromosomique est surveillé par un point de contrôle de phase G2, nommé point de contrôle de décaténation (Abdurashidova et al., 2007). Le point de contrôle de la décaténation retarde l'entrée en mitose jusqu'à ce que tous les chromosomes aient été décaténés. Des études récentes ont montré que TOP2A est essentiel pour la signalisation du point de contrôle de la décaténation (Rampakakis and Zannis-Hadjopoulos, 2009).

Luo et ses collègues ont montré que TOP2A subit une phosphorylation à la position Serine-1524 lors de l'activation du point de contrôle (Damelin and Bestor, 2007). La forme phosphorylée de TOP2A interagit avec et recrute MDC1 (médiateur de la protéine 1 du point de contrôle des dommages à l'ADN) au niveau de la chromatine (Bower et al., 2010). Cette interaction entre TOP2A et MDC1 est essentielle pour l'activation efficace du point de contrôle de décaténation (Nakagawa et al., 2004). De nombreuses preuves montrent que le point de contrôle de la décaténation est défectueux dans différents types de cellules cancéreuses, notamment le cancer du poumon, la leucémie, le mélanome, le cancer du côlon et le cancer de la vessie (Jain et al., 2015).

### II.1. Vitamine E

La vitamine E a été découverte par Evans et Bishop en 1922 (Bell, 1987), il y a près d'un siècle. C'est une vitamine liposoluble qui se présente sous huit isoformes naturelles :  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$  isoformes de tocophérol et  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$  isoformes de tocotriénol (Mohd Zaffarin et *al.*, 2020a).

### II.2. Structure chimique, Métabolisme et Sources de vitamine E

#### II.2.1 Structure chimique de la vitamine E

La famille de la vitamine E est composée de huit analogues de chromanol qui sont divisés en deux sous-familles : les tocophérols (TP) et les tocotriénols (T-3) (Ahsan et *al.*, 2015). La chaîne hydrocarbonée au niveau du chromanol-C2 distingue ces familles (Szymańska et *al.*, 2020). Les T-3 ont une chaîne latérale isoprénoïde C2 avec trois doubles liaisons non conjuguées (C3'-C4', C7'-C8', C11'-C12'), tandis que les TP ont une chaîne entièrement saturée (Shahidi and de Camargo, 2016). Les quatre analogues naturels de TP et T-3 ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -) ne diffèrent les uns des autres que par des substitutions méthyle en C5, C7 et C8 sur le cycle chromanol aromatique (**figure 12 et 13**) (Roselt et *al.*, 2020a).

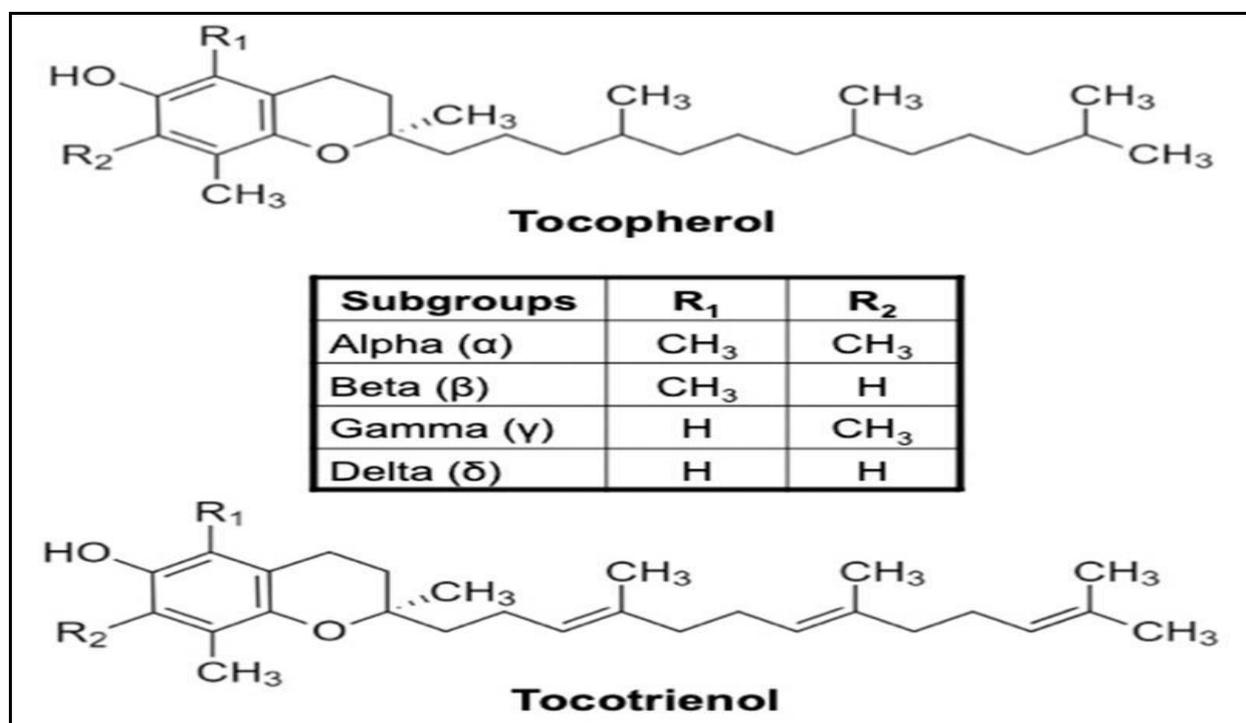
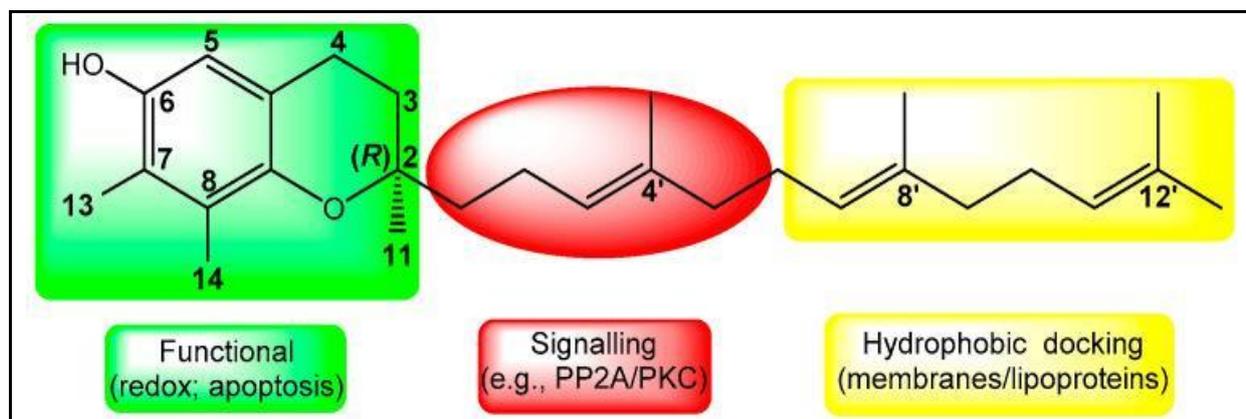


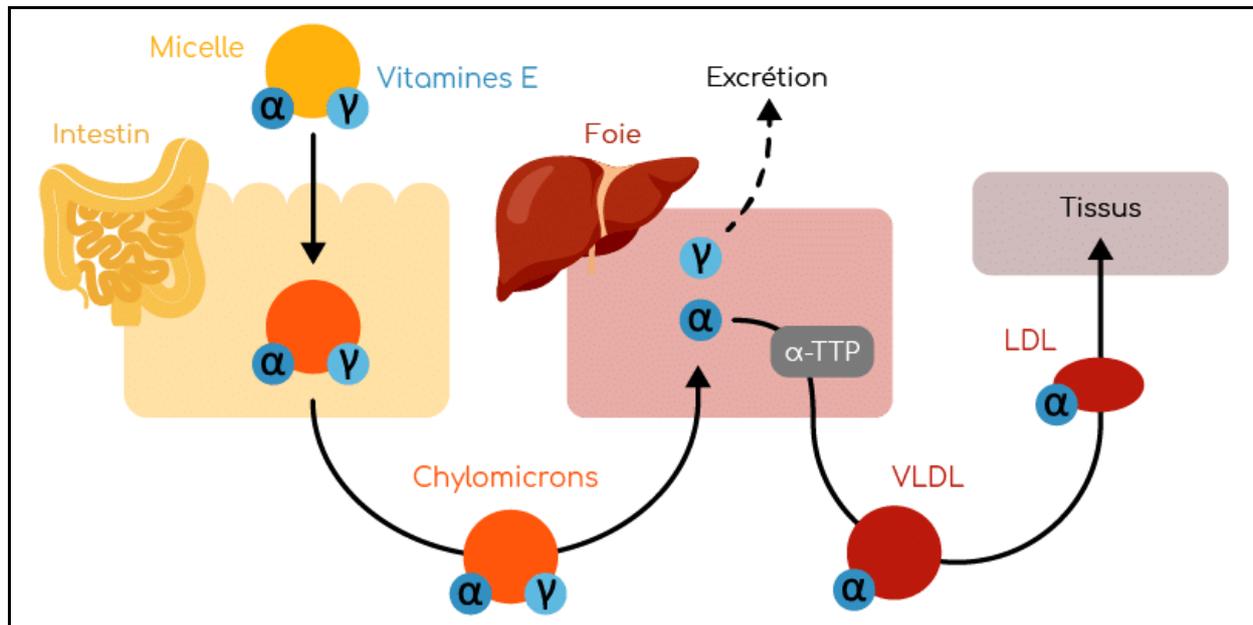
Figure 1.12. Structures chimiques du tocophérol et du tocotriénol (Mohd Zaffarin et *al.*, 2020b).



**Figure 1.13. Structure chimique du tocotriénol (T-3) et biologie moléculaire de ses principaux domaines structuraux (Roselt et al., 2020b).**

### II.2.2. Métabolisme

La vitamine E est une composante des membranes cellulaires et des lipoprotéines où elle agit comme une barrière contre les radicaux libres et joue un rôle important pour limiter la peroxydation des lipides, notamment du LDL (Low Density Lipoprotein/Cholestérol LDL) (**figure 14**) (Fulan et al., 2011). Des études, effectuées sur des modèles animaux ou cellulaires (Kryukov et al., 2003), ont montré que l'action bénéfique contre le cancer du sein de la vitamine E pourrait s'expliquer par la stimulation du sentier de signalisation du récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes-gamma (PPAR-gamma pour Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma) (Baveye et al., 2000a). Ainsi, la voie PPAR-gamma a été associée à l'inhibition de marqueurs inflammatoires tels que COX-2 (CycloOXYgenase 2/Cyclo-oxygénase 2) (Baveye et al., 2000b), et interfèrerait avec la voie inflammatoire NF- $\kappa$ B (Burrow et al., 2011; Gibbons, 2011). L'action de la vitamine E sur la diminution du stress oxydatif pourrait également passer par l'induction du facteur de transcription Nrf2 (Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2) (Kensler et al., 2007), qui régule l'expression de gènes de la défense antioxydante (Kim et al., 2012), ou par l'induction de l'apoptose au niveau des cellules cancéreuses mammaires (Herrera and Barbas, 2001).



**Figure 1.14. Transport de la vitamine E au sein des lipoprotéines plasmatiques chez l'homme** (Cuvelier et al., 2003). **VLDL**: very low-density lipoproteins; **LDL**: Low Density Lipoprotein/Cholesterol. La vitamine est absorbée au niveau de l'intestin en présence des lipides et des sels biliaires. Les esters des vitamines E sont hydrolysés puis assimilés par la paroi intestinale. Au niveau plasmatique elle est transportée dans un premier temps par les chylomicrons vers le tissu adipeux et le foie. Les autres lipoprotéines prennent le relais pour la distribution aux tissus périphériques. Elle est stockée au niveau des tissus adipeux et au niveau cellulaire elle se fixe particulièrement aux membres cellulaires et la membrane mitochondriale.

### II.2.3 Sources alimentaires

La vitamine E peut être trouvée dans une variété d'aliments et d'huiles. L'alpha-tocophérol est abondant dans les noix, les graines et les huiles végétales, et il est également présent dans les légumes à feuilles vertes et les céréales enrichies (Rizvi et al., 2014a). Les tocotriénols, membres de la famille de la vitamine E, sont des composés naturels présents dans une variété d'huiles végétales, de germe de blé, d'orge et de certaines noix et céréales (Qureshi et al., 2000 ; Tan and Brzuskiwicz, 1989).

Les meilleures sources de ces formes de vitamine E sont les huiles végétales, en particulier l'huile de palme et l'huile de son de riz, qui contiennent des niveaux plus élevés de tocotriénols (Aggarwal et al., 2010). L'huile de pépins de pamplemousse, l'avoine, les noisettes, le maïs, l'huile d'olive, les baies de nerprun, le seigle, l'huile de graines de lin, l'huile de graines de pavot et l'huile de tournesol sont également des sources de tocotriénols (Kannappan et al., 2012a).

### II.3. Effets anticancéreux de la vitamine E

Plusieurs études ont été menées pour étudier la relation entre le risque de cancer et la vitamine E (Burton et *al.*, 1983). Les propriétés anticancéreuses de la vitamine E ont été attribuées principalement à ses mécanismes anti-oxydants, anti-inflammatoires, anti-prolifératifs, anti-angiogéniques, immunomodulateurs et à l'inhibition de l'enzyme HMG CoA réductase (Abraham et *al.*, 2019c).

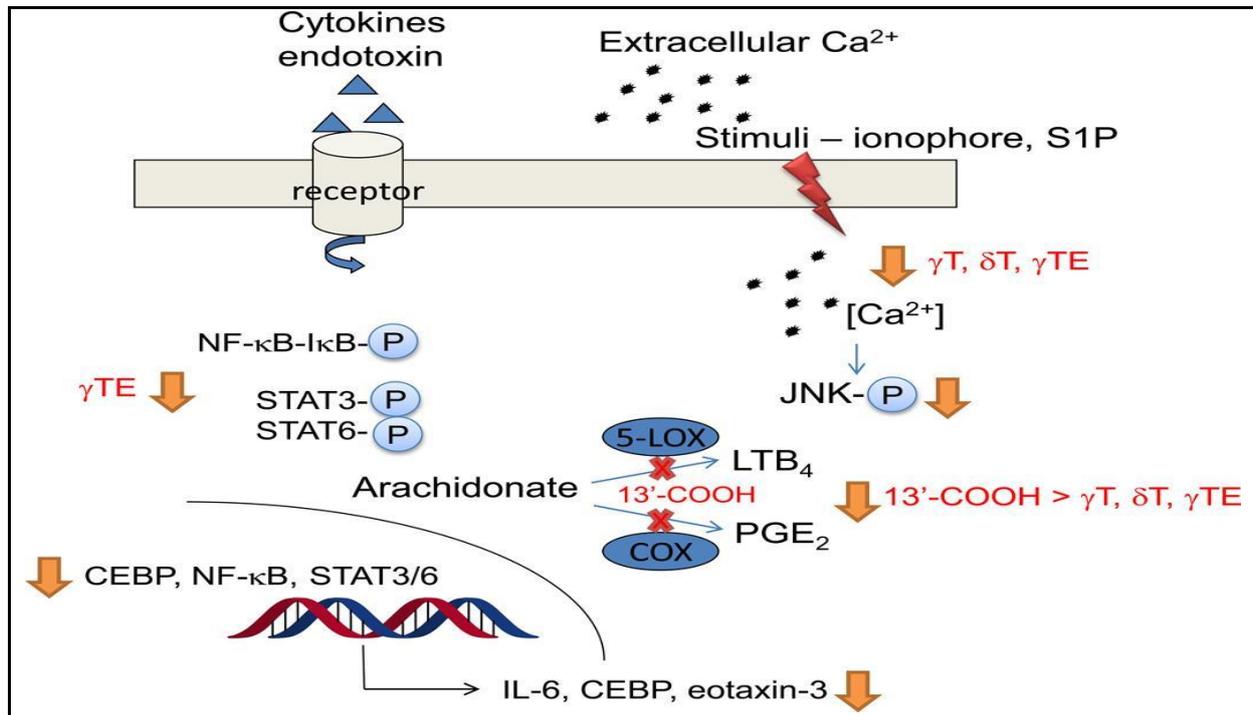
#### II.3.1 Effet anti-oxydant

La pathogenèse de divers cancers, a été liée au stress oxydatif. En raison de la présence d'hydrogène phénolique dans leur cycle chromanol, toutes les isoformes de la vitamine E piègent les espèces réactives de l'oxygène (Mahmood et *al.*, 2020). Sous stress oxydatif, des réactions en chaîne radicalaires se produisent à la fois dans le corps humain et chez les animaux de laboratoire, entraînant une peroxydation des lipides (Higgins et *al.*, 2020). La vitamine E est essentielle pour prévenir la peroxydation des lipides et protéger les membranes biologiques en brisant la réaction en chaîne des radicaux libres (Feki et *al.*, 2001).

Le  $\gamma$ -tocophérol et le  $\delta$ -tocophérol sont les isoformes de tocophérol les plus puissantes car elles ont une position C-5 non méthylée sur le cycle chromanol. En formant du 5 nitro- $\gamma$ -tocophérol, ces isoformes peuvent détoxifier les espèces azotées réactives telles que le NO<sub>2</sub> et le peroxydinitrite (Kensler et *al.*, 2007).

#### II.3.2 Effet anti-inflammatoire

Des études mécanistes récentes montrent que l' $\gamma$ -tocophérol ( $\gamma$ T), l' $\delta$ -tocophérol et l' $\gamma$ -tocotriénol, ont des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires uniques qui surpassent l' $\alpha$ T dans la prévention et le traitement des maladies chroniques (Balkwill and Mantovani, 2001 ; McGeer, 2001). Ces formes de vitamine E récupèrent les espèces azotées réactives, inhibent les eicosanoïdes catalysés par la cyclooxygénase et la 5-lipoxygénase et suppriment les voies de signalisation pro-inflammatoires telles que NF-B et STAT3/6 (**figure 15**) (Grivennikov et *al.*, 2010 ; Park et *al.*, 2010). Des études animales et humaines appuient les conclusions mécanistes selon lesquelles le  $\gamma$ T et les tocotriénols peuvent être bénéfiques dans le traitement des maladies liées à l'inflammation (Jiang, 2014b).



**Figure 1.15. Activités et mécanismes anti-inflammatoires des formes de vitamine E et des carboxychromanols à longue chaîne (Jiang, 2014c).**  $\alpha$ T,  $\beta$ T,  $\gamma$ T et  $\delta$ T :  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - et  $\delta$ -tocophérol,  $\alpha$ TE,  $\beta$ TE,  $\gamma$ TE et  $\delta$ TE:  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - et  $\delta$ -tocotriénol, 13'-COOH: 13'-carboxychromanol, 5-LOX: 5-lipoxygénase, COX: cyclooxygénase, NF- $\kappa$ B: facteur nucléaire  $\kappa$ B, STAT: transducteur de signal et activateur de transcription, CECP: CCAAT-enhancer binding protein, PGE<sub>2</sub>: prostaglandine E<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub>: leucotriène B<sub>4</sub>.

### II.3.3 Effet anti-prolifératif

La vitamine E inhibe la prolifération cellulaire en induisant l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire (Dubourdeau et *al.*, 2010). L'apoptose se produit via une voie extrinsèque médiée par la signalisation du récepteur de mort ou une voie intrinsèque médiée par la perturbation mitochondriale et la libération de cytochrome c dans le cytosol (Ripple et *al.*, 2010). Les deux voies aboutissent finalement à l'activation des caspases d'exécution, en particulier la caspase-3 (Ungurianu et *al.*, 2021b), et au clivage de la poly-ADP-ribose-polymérase (PARP) (Husain et *al.*, 2011). Parmi les tocophérols, le  $\delta$ -tocophérol et le  $\gamma$ -tocophérol sont plus efficaces que l' $\alpha$ -tocophérol pour induire l'apoptose (Li et *al.*, 2011). Ces composés agissent principalement en activant les caspase-9 et -3 (Johnson and Jarvis, 2004). Il convient de noter que Jian et al ont découvert un mécanisme indépendant de la caspase dans les cellules LNCaP sensibles aux androgènes, qui était inhibé par le  $\gamma$ -tocophérol (Marcelli et *al.*, 1998).

Les tocotriénols induisent l'apoptose par divers mécanismes, notamment l'activation des récepteurs de la mort (Ahn *et al.*, 2007), l'augmentation du rapport Bax/Bcl-2 et l'activation de p53, ce qui conduit à l'activation de la caspase 9 (Ramadan *et al.*, 2019). Les tocotriénols inhibent la voie de signalisation NF- $\kappa$ B, provoquant l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire G1 (Cartier *et al.*, 2012). La voie de signalisation Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3k) /PI3Kdependent kinase-1 (PDK-1) /Akt a été liée à la croissance et à la survie des cellules cancéreuses (Haga *et al.*, 2009). En amont du récepteur du facteur de croissance épidermique (récepteur EGF) ErbB3, le  $\gamma$ -tocotriénol s'est avéré bloquer la signalisation mitogénique PI3k/PDK-1/Akt (Samant and Sylvester, 2006).

Il a été découvert que le  $\delta$ -tocotriénol et le  $\alpha$ -succinate de tocophéryle induisent l'apoptose dans les lignées cellulaires de cancer du sein humain en activant les voies apoptotiques du facteur de croissance transformant  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) et Fas, ce qui conduit à l'activation du facteur de transcription c-Jun et au mouvement de Bax dans les mitochondries, entraînant la libération de cytochrome c et l'apoptose (Abraham *et al.*, 2019c).

### II.3.4 Effet anti-angiogénique

Des études *in vitro* ont été menées sur les propriétés anti-angiogéniques des composés de vitamine E, en mettant l'accent sur le tocotriénol (Miyazawa *et al.*, 2004). Le tocotriénol, mais pas le tocophérol, a inhibé à la fois la prolifération cellulaire et la formation de tubes dans les cellules endothéliales aortiques bovines, le delta-tocotriénol montrant le plus d'activité (Inokuchi *et al.*, 2003). Le delta-tocotriénol a également inhibé la formation de tubes par les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine stimulées par le facteur de croissance endothélial vasculaire (Wells *et al.*, 2010). Le tocotriénol a le potentiel d'être utilisé comme complément alimentaire thérapeutique pour réduire l'angiogenèse tumorale (Inokuchi *et al.*, 2003).

### III. Docking moléculaire

#### III.1. Définition

En biologie moléculaire structurale et en conception de médicaments assistée par ordinateur, le docking moléculaire est un outil important (Sliwoski *et al.*, 2014). Le but de docking ligand-protéine est d'anticiper le ou les modes de liaison les plus courants d'un ligand avec une protéine ayant une structure tridimensionnelle connue (Hendlich, 1998). Les algorithmes d'amarrage réussis explorent efficacement les espaces de grande dimension et utilisent un système de notation qui évalue avec précision les amarrages candidats. Le docking peut être utilisé pour effectuer un criblage virtuel sur de vastes bibliothèques de composés, évaluer les résultats et fournir des théories structurelles sur la façon dont les ligands inhibent la cible (**figure 16**), ce qui est extrêmement utile dans l'optimisation des pistes. Les structures d'entrée pour l'ancrage sont tout aussi cruciales que l'ancrage lui-même, et l'interprétation des résultats des méthodes de recherche stochastiques peut parfois être difficile (Morris and Lim-Wilby, 2008).

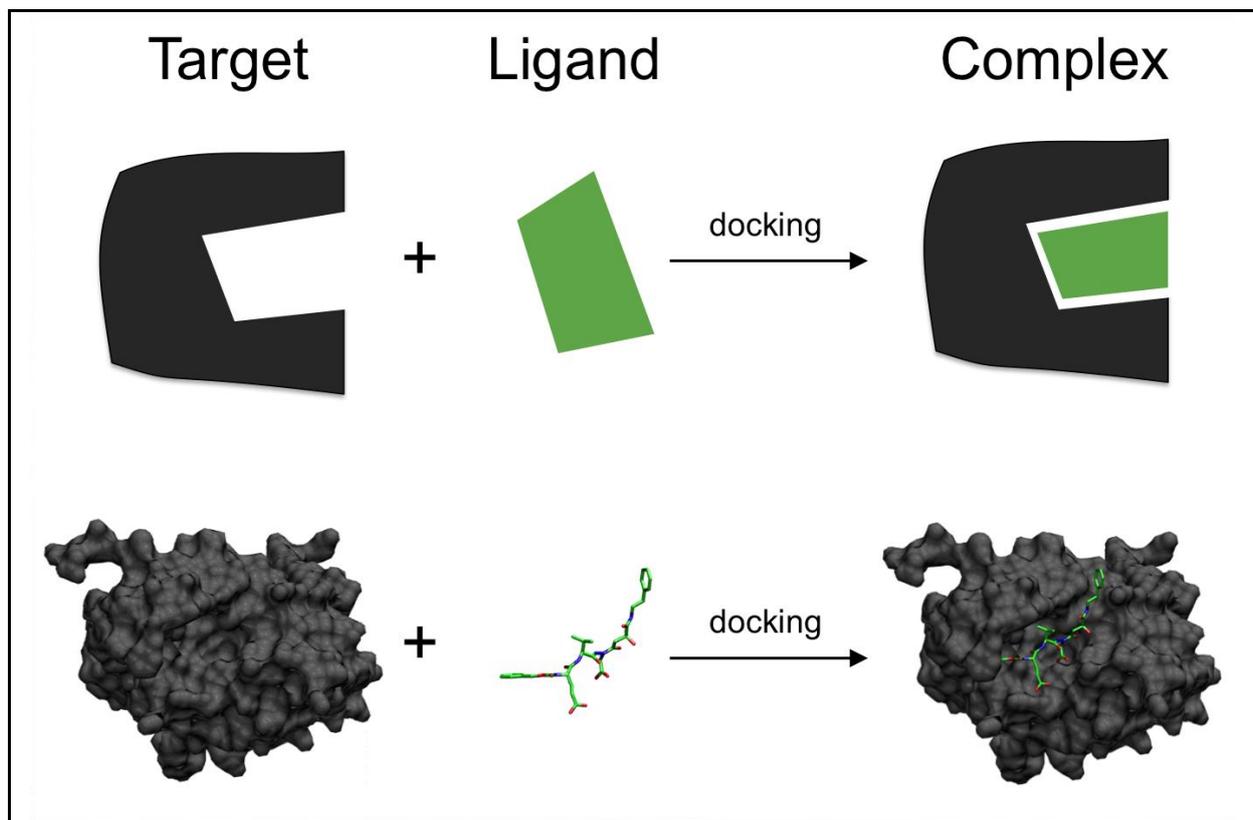


Figure 1.16. Représentation schématique du Docking (2021).

### III.2. Types de Docking

Il existe trois types de docking moléculaire :

#### III.2.1. Docking rigide

La conformation des ligands et des récepteurs ne change pas pendant le calcul Rigid Docking, seule la position spatiale et la posture des deux molécules changent (Ewing et *al.*, 2001). La conformation spatiale du ligand et du récepteur est supposée être fixe dans ce type de simulation d'amarrage (**figure 17**). En raison de la difficulté de calcul et de la quantité de calcul les plus simples, cette approche d'ancrage est la plus pratique (Chen et *al.*, 2020a). En conséquence, il est idéal pour étudier les systèmes docking avec des structures relativement grandes comme les complexes protéine-protéine et protéine-acide nucléique (Stoddard and Koshland, 1992).

#### III.2.2. Docking flexible

La conformation du ligand et du récepteur est autorisée à se modifier librement tout au long du calcul docking flexible (**figure 17**). Parce que ce type de simulation d'amarrage est si précis et si proche de la réalité, il est fréquemment utilisé pour examiner comment deux molécules se reconnaissent (Chen et *al.*, 2020a). La méthode docking flexible, cependant, est gourmande en calculs et prend du temps, nécessitant des exigences élevées sur les systèmes logiciels et matériels informatiques en raison de l'expansion géométrique des variables avec le nombre d'atomes dans le système (Feng et *al.*, 2011).

#### III.2.3. Docking semi-flexible

La conformation du récepteur reste dure et inchangée dans la procédure de calcul docking semi-flexible, et seule la conformation du ligand est autorisée à varier dans une plage définie, comme le réglage de l'angle de liaison et de la longueur de liaison de certaines parties non critiques (Chen et *al.*, 2020b). Du fait de sa capacité à calculer et à anticiper le modèle, cette approche d'amarrage a été fréquemment employée dans les simulations docking entre petites molécules et biomacromolécules (protéines, enzymes et acides nucléiques) (Kitchen et *al.*, 2004). FlexX, Dock, AutoDock et d'autres programmes docking semi-flexibles sont maintenant utilisés (Bartuzi et *al.*, 2017 ; Yuriev et *al.*, 2015).

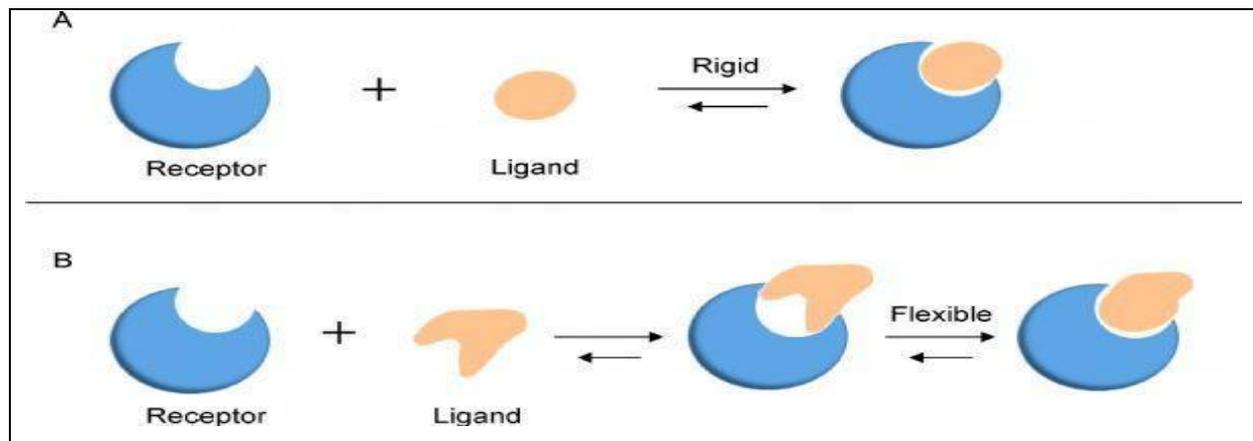


Figure 1.17. Deux modèles docking moléculaire (Fan et *al.*, 2019a).

### III.3. Outils

#### III.3.1. Récepteur

Un récepteur est un organe, une cellule ou une molécule qui assure la réception d'information. Dans le cas d'une molécule, le récepteur est une protéine spécialisée capable de se lier spécifiquement et réversiblement à une autre molécule appelée ligand. La PDB (Protein Data Bank) est la plus grande base de données au monde de données structurales pour les macromolécules biologiques comme les protéines et les acides nucléiques (ARN et ADN) (Huang et *al.*, 2018).

#### III.3.2. Ligand

Un ligand est une molécule qui se lie de manière réversible à une macromolécule, telle qu'une protéine nucléaire, pour un objectif fonctionnel comme la stabilisation structurelle, la catalyse, la modulation de l'activité enzymatique ou la transmission du signal. Dans l'amarrage moléculaire, la sélection des ligands est cruciale, en raison de la sélectivité du site actif de la cible, cette alternative doit être envisagée pour éviter les tests moléculaires inutiles (Lam et *al.*, 2018).

Actuellement, il existe deux méthodes pour obtenir la structure chimique d'un ligand donné : la première, de nature généralement commerciale, consiste en des bases de données de structures chimiques appelées chimiothèques ou espaces chimiques. La deuxième méthode consiste à utiliser des ligands de la PDB (Rose et *al.*, 2015) ou de la littérature qui peuvent être construits, optimisés et enregistrés dans divers formats (pdb, mol, mol2, etc.) en utilisant un logiciel de construction moléculaire comme chemDraw, Arguslab, Titan ou Sybyl (Ahmad et *al.*, 2015).

### III.4. Programmes

Des programmes de docking moléculaire ont été établis dans le monde entier après des décennies de développement et d'utilisation, en particulier dans la promotion de la recherche et du développement de médicaments. La majorité sont des logiciels d'ancrage pour les petites molécules (ligands) et les protéines (récepteurs), ainsi que des logiciels d'ancrage pour les molécules protéine-protéine, protéine-ADN et protéine-ARN. Ce logiciel docking a été créé par des laboratoires et mis à disposition gratuitement. Lorsque certains logiciels sont mis à niveau et ne présentent que des défauts mineurs, ils peuvent être achetés par une société de logiciels commerciale spécialisée et inclus en tant que module dans un progiciel plus important (Pagadala et *al.*, 2017). Les logiciels gratuits de ces applications incluent DOCK, AutoDock, AutoDOCK Vina, 3D-DOCK, LeDock, rDock, UCSF DOCK, Surflex (pour les utilisateurs universitaires) et HEX, tandis que les logiciels commerciaux incluent Glide, GOLD, MOE Dock, ICM-Dock, MCDOCK, Surflex-Dock, LigandFit, FlexX et autres (**figure 18**) (Chen et *al.*, 2020c).

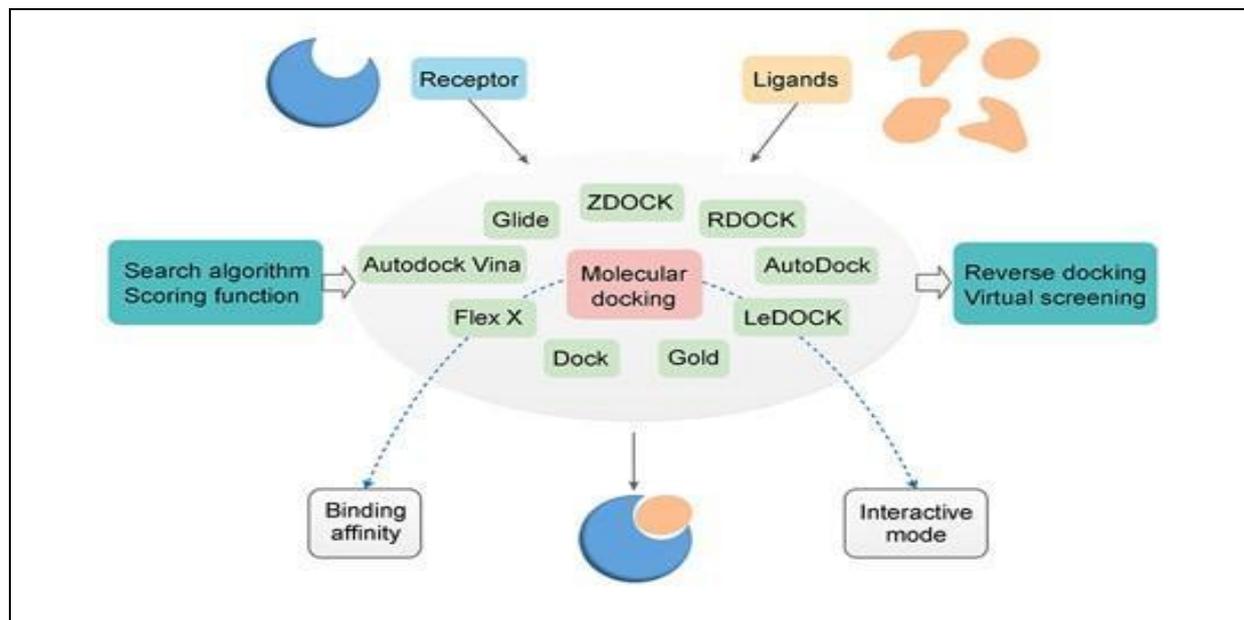


Figure 1.18. Des programmes de Docking (Fan et al., 2019b).

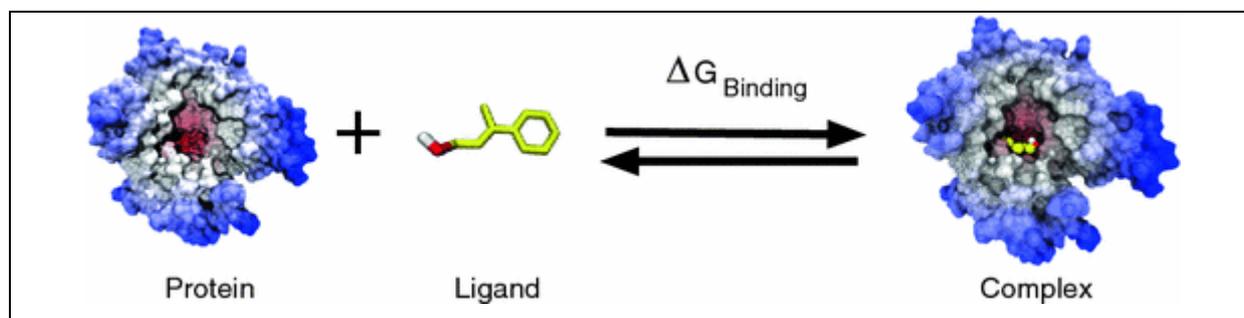
### III.5. Processus de docking

Docking moléculaire devient rapidement un outil populaire dans le développement de médicaments et la modélisation moléculaire. La précision de la fonction de scoring utilisée dans l'amarrage moléculaire dépend de sa capacité à guider et à déterminer les poses de ligand lorsque des milliers de poses de ligand potentielles sont créées (Huang et al., 2010). La fonction de scoring peut être utilisée pour déterminer le mode et le site de liaison d'un ligand, prédire l'affinité de liaison et trouver des pistes thérapeutiques possibles pour une certaine cible Protéique (Wang and Lin, 2013). Docking moléculaire est toujours confronté à un obstacle pour prédire avec précision et rapidité les interactions protéine-ligand, malgré des années de recherche. Il existe deux types d'associations d'amarrage en biologie moléculaire : Docking ligand-protéine et docking protéine-protéine (Li et al., 2019).

#### III.5.1. Docking Ligand- Protéine

L'un des processus les plus fondamentaux et les plus significatifs de la chimie biologique est l'interaction entre une protéine et ses ligands (**figure 19**). L'objectif des approches docking est de prédire la structure moléculaire 3D des complexes protéine-ligand en fonction des coordonnées protéine et ligand individuellement (Jespers et al., 2021).

Il ressemble à la situation de « la clé dans la serrure », quand le ligand est amarré dans la cavité de la protéine et l'AutoDock4 est l'un des programmes d'ancrage les plus utilisés (Cosconati et *al.*, 2010).



**Figure 1.19. Le Docking ligand protéine (Brás et *al.*, 2014).**

### III.6. Principe du Docking

#### III.6.1. Théories de base

Fisher a établi le principe du modèle Lock-Key (modèle du Serrure et clé) en 1894 pour expliquer le modèle théorique de l'interaction récepteur-ligand, qui indiquait que les ligands et les récepteurs pouvaient se reconnaître par correspondance géométrique et énergétique (Fischer, 1894). Le ligand pénètre dans le récepteur de manière verrouillée, comme illustré à **(figure 20)** ci-dessous. Le récepteur et le ligand sont tous deux considérés comme des structures dures à ce moment, ce qui signifie que leur conformation spatiale ne change pas pendant l'amarrage moléculaire. Le modèle Lock-Key traite le récepteur et les molécules de médicament comme des structures rigides, ce qui explique de manière adéquate de minuscules changements dans la structure tridimensionnelle et la conformation avant et après le contact médicament-récepteur, mais n'explique pas les changements de conformation plus importants avant et après la liaison (Chen et *al.*, 2020d).

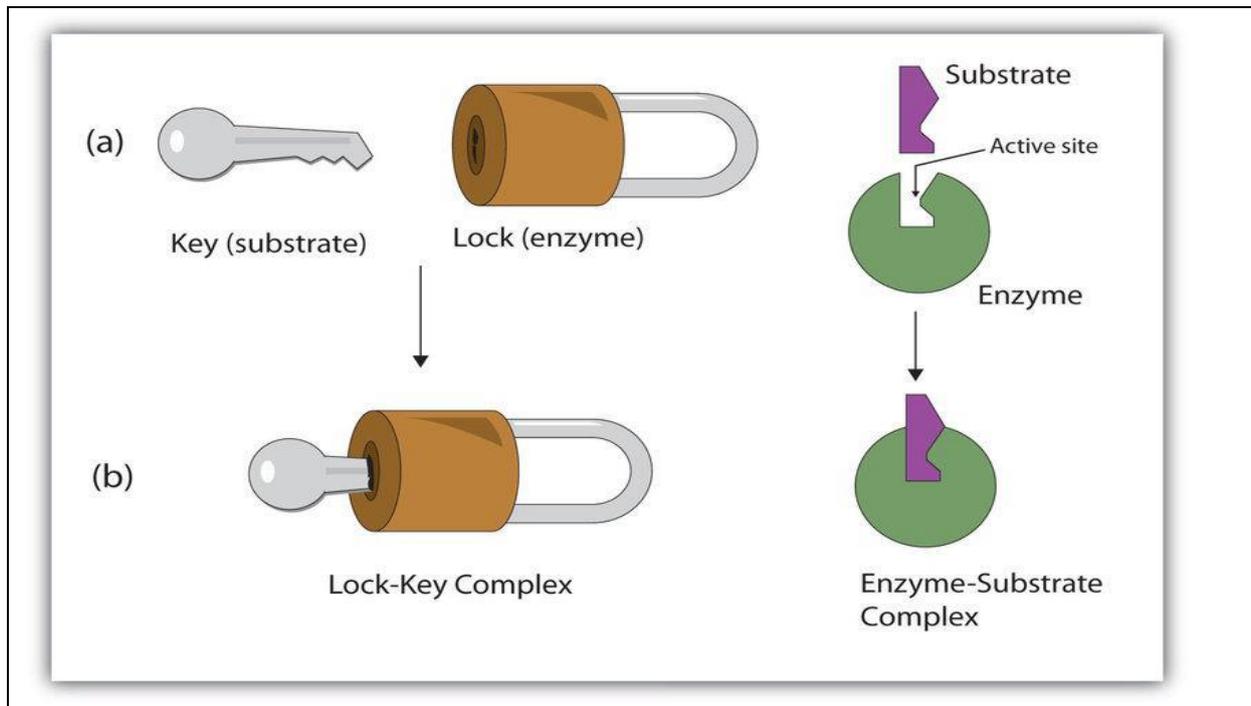
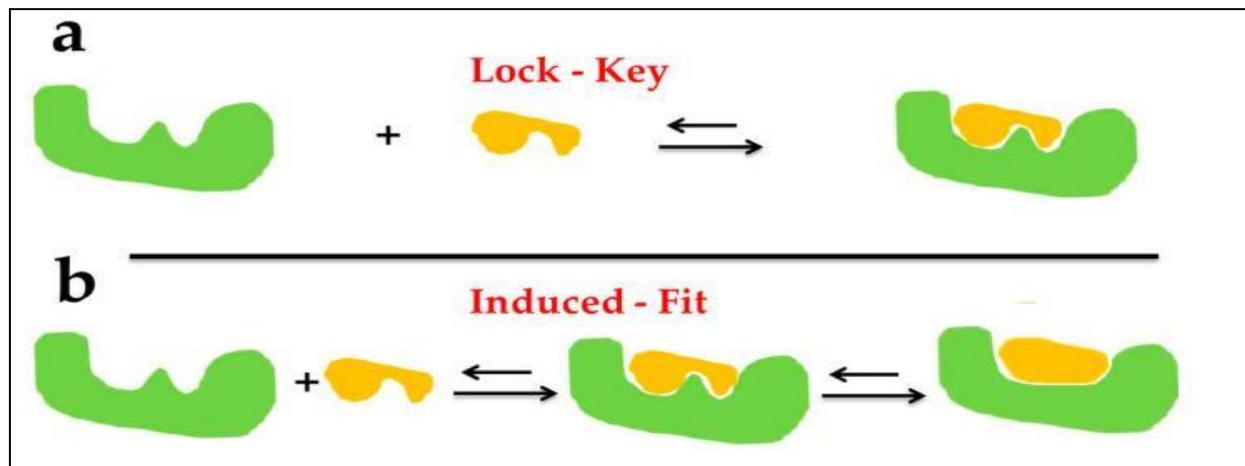


Figure 1.20. Modèle du Serrure et clé (Poshyvailo, 2015).

En 1958, Koshland a proposé la théorie de l'ajustement induit (Koshland, 1958) en réponse aux contraintes du modèle Lock-Key (**figure 21**) et aux changements de forme de l'enzyme causés par l'induction du substrat lors de l'interaction enzyme-substrat (ligand). La conformation spatiale du site actif de la protéine change en raison de son interaction avec le ligand ; c'est-à-dire que la protéine rencontre d'abord le substrat, puis modifie sa structure spatiale, indiquant que le ligand et la protéine sont considérés comme des structures flexibles lors de l'amarrage moléculaire (Chen et *al.*, 2020e). Lorsque la théorie de l'ajustement induit a été utilisée pour l'interaction médicament-récepteur, il a été découvert que les résultats d'amarrage obtenus en traitant les ligands et les récepteurs comme des structures flexibles étaient plus précis (Meng et *al.*, 2011).



**Figure 1.21.** Les types d'amarrage du modèle Lock-Key (a) et de la théorie de l'ajustement induit (b) (Chen et al., 2020d).

### III.6.2. Principe et fonctions de Scoring

Le processus docking est divisé en deux étapes. Les méthodes de recherche de la première partie sont capables de générer un grand nombre de structures potentielles et de déterminer le mode de liaison (Guedes et al., 2018). Après l'étape docking, la deuxième phase est consacrée au scoring, qui sont des méthodes mathématiques permettant d'estimer le pouvoir d'interaction et l'affinité de liaison entre deux molécules (Cheng et al., 2009). Le complexe protéine-ligand avec la plus faible énergie et le meilleur résultat de docking (A and Va, 2018a). L'association entre protéine et ligands est gouvernée par plusieurs paramètres thermodynamiques : Les interactions hydrophobes, les interactions électrostatiques et les liaisons hydrogène. Le principe thermodynamique est le suivant :

$$\Delta G = \Delta G_{\text{complex}} - (\Delta G_{\text{ligand}} - \Delta G_{\text{protéine}})$$

Ce score permettra non seulement de retenir la meilleure pose parmi toutes celles proposées, mais également de classer la meilleure pose de différents ligands pour identifier les meilleurs d'entre eux (Zheng et al., 2022). Dans les programmes de docking, on trouve différents types de fonction de score : celles utilisant un champ de force de mécanique moléculaire, celles reposant sur les connaissances actuelles et les méthodes empiriques (Chen et al., 2020e).

### Chapitre 2. Matériels et méthodes

#### I. Matériels

L'objectif essentiel de notre travail de master est une initiation aux approches de modélisation par docking moléculaire afin de proposer de nouveaux inhibiteurs de la protéine topoisomérase II, c'est-à-dire l'inhibition d'action de la protéine topoisomérase II par le ligand delta-tocophérol et bloquer son travail. Pour ce faire, nous avons utilisé le matériel suivant :

##### I.1. Micro-ordinateur

Dans notre étude nous avons utilisé un micro-ordinateur avec une mémoire de 4GB, un processeur Intel ® Celeron ® N4000 CPU @ 1.10GHz 1.10 GHz et 64 bits, processeur x64. Tous les programmes utilisés sont installés sous le système d'exploitation Windows 10 PRO & OFFICE NEWS EDITION 2019.

##### I.2. Logiciels (programmes)

Dans cette étude, nous avons fait appel à plusieurs programmes pour réaliser le présent travail

###### I.2.1. ChemSketch

ChemSketch est un logiciel conçu pour une utilisation pédagogique. C'est un programme de construction et d'étude de structures moléculaires, représente et analyse des formules chimiques et des molécules. L'utilisateur dépose sur la scène des éléments et la création des liaisons. L'application propose des enchaînements compatibles avec les modèles de liaisons covalentes et ioniques usuels. L'utilisateur peut ensuite accéder à des calculs de géométrie moléculaire et produire une représentation animée de la molécule.

###### I.2.2. ArgusLab

ArgusLab est un éditeur d'images en 3 dimensions (3D), développé principalement pour composer des molécules de toute sorte, pour accélérer de cette manière le design et l'étude des médicaments, des aminoacides ou des composants chimiques (Joy et *al.*, 2006). Ce logiciel est un programme de structure électronique basé sur la mécanique quantique.

## Chapitre 2. Matériels et méthodes

---

Il prédit les énergies potentielles, les structures moléculaires, l'optimisation géométrique de la structure, la fréquence de vibration des coordonnées des atomes, la longueur de liaison et l'angle de liaison (Balakrishnan and Krishnamoorthy, 2014).

### I.2.3. Discovery Studio

Discovery Studio est une suite de logiciels pour stimuler les systèmes de petites molécules et macromolécules (Yadav *et al.*, 2017). Il couvre les domaines de la simulation, la conception de ligands, la modélisation de pharmacophore et la conception basée sur la structure QSAR et ADMET. Il est développé et distribué par Dassault Systèmes BIOVIA (anciennement Accelrys) (Gao and Huang, 2011).

### I.2.4. ChemDraw Office Ultra 2004

Le logiciel "ChemDraw" est connu depuis longtemps pour ses propriétés proéminentes de dessin de structures chimiques de molécules et la neutralisation de ligands, fournit des outils pour créer des modèles moléculaires tridimensionnels de qualité publication et comprend une modélisation moléculaire d'entrée de gamme, y compris des simulations de dynamique moléculaire, ainsi que le calcul et l'affichage de surfaces électroniques, ce qui en fait également un logiciel de premier plan parmi les professionnels. Le programme peut lire et enregistrer dans une variété de formats chimiques et pourrait être utilisé pour générer des structures moléculaires pour d'autres programmes de modélisation à la facilité de l'utilisateur (Kim, 2021).

## I.3. Banques de données

### I.3.1. « PDB » (Protein Data Bank)

La Protéine Data Bank (PDB) est la principale source et la seule archive mondiale de données structurales de macromolécules biologiques qui permet en particulier d'accéder à des structures 3D des protéines enzymatiques d'intérêt thérapeutique (Parasuraman, 2012). Ces données, généralement obtenues par cristallographie aux rayons X, spectroscopie RMN ou, de plus en plus, par microscopie cryo-électronique, et soumises par des biologistes et des biochimistes du monde entier, sont en accès libre (Berman, 2000).

### I.3.2. « PubChem »

C'est une banque de données américaine des molécules chimiques gérée par NCBI (National Center for Biotechnology Information) (Kim *et al.*, 2016). La base de données PubChem a été utilisée pour retrouver la structure 3D du ligand delta-tocopherol utilisé dans cette étude (Wang *et al.*, 2009). Elle contient actuellement plusieurs millions de composés, principalement des petites molécules, mais également des molécules plus grandes telles que les nucléotides, les glucides, les lipides et les peptides.

## II. Méthodes

### II.1. Préparation de la protéine

La cible thérapeutique que nous avons étudiée dans notre travail est la Topoisomérase II dont la structure 3D a été obtenue dans la banque de donnée PDB. En effet, cette banque nous a proposé plus de 20 structures cristallographiques de complexe « Topoisomérase II humaine – inhibiteur », dont trois (04) avec une résolution inférieure à 4 Å. Les codes PDB de ces complexes des "Topoisomérase II" ainsi que leurs inhibiteurs sont représentés dans le tableau N° 1 et (**figure 22, 23, 24, 25**).

## Chapitre 2. Matériels et méthodes

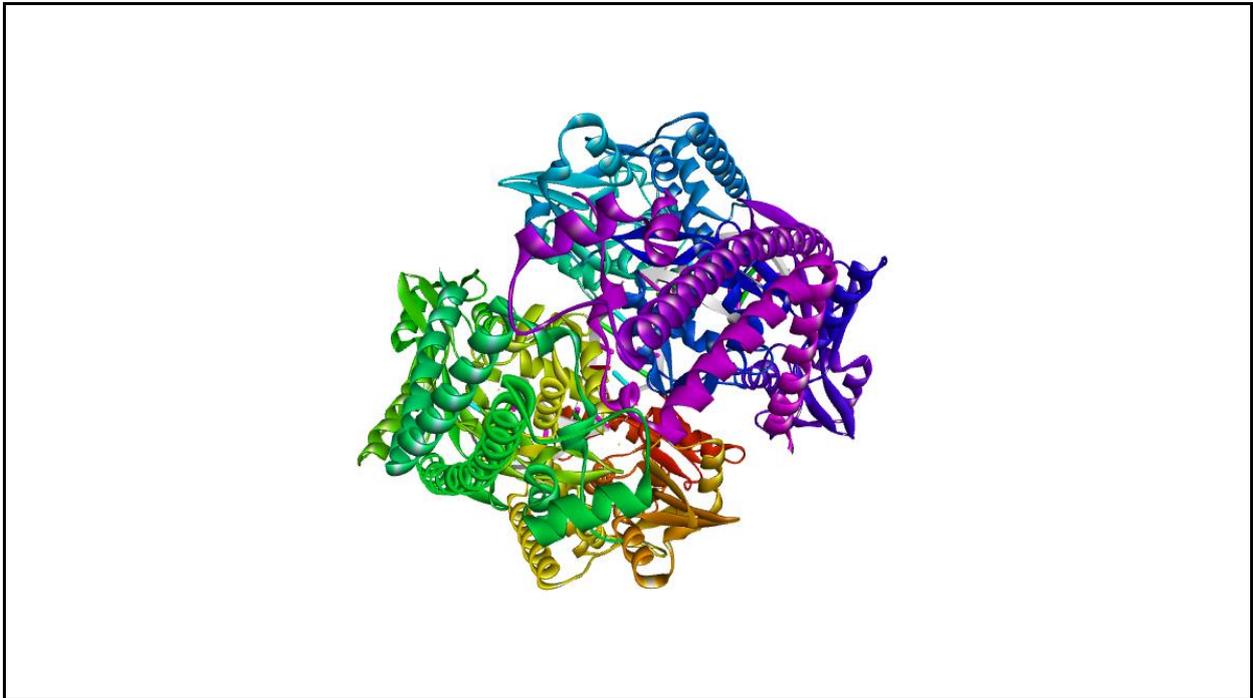
---

**Tableau 2.1.** Les codes PDB des complexes « Topoisomérase II humaine -inhibiteur » avec leur résolution.

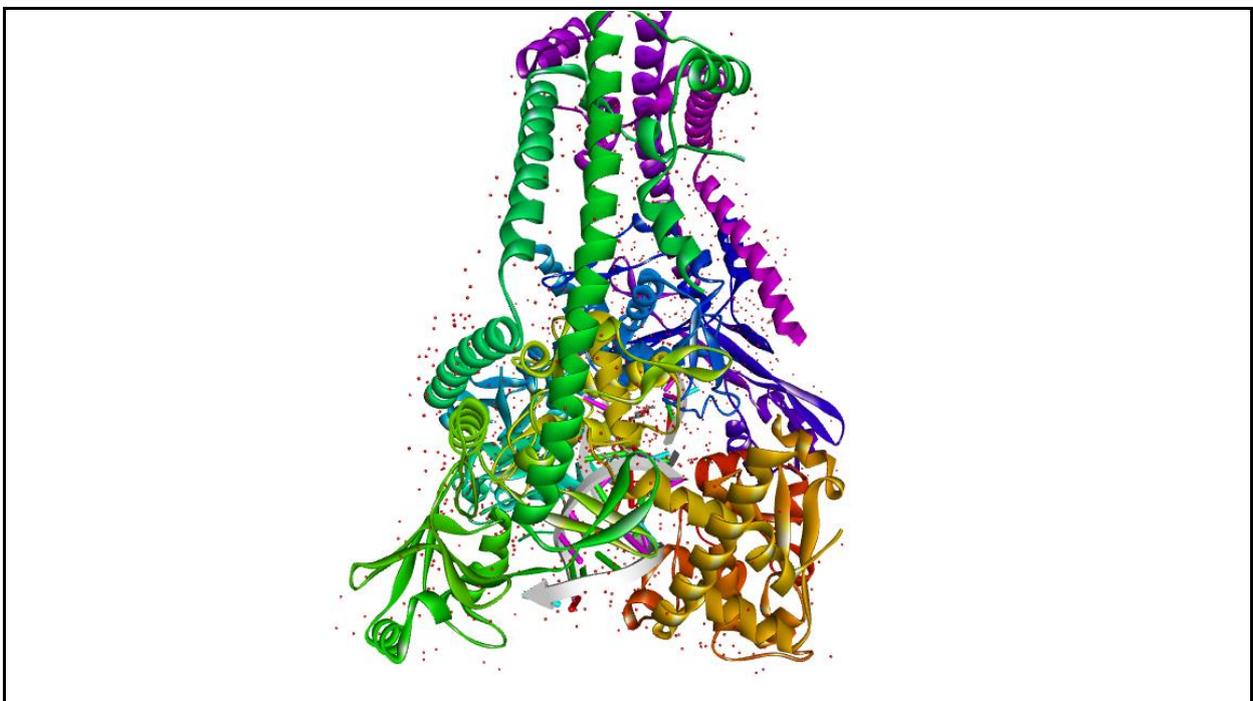
Types de la protéine	Code du complexes PDB	Code de l'inhibiteurs	Résolution Å	Nombre de chaines	Nombre d'acides aminés
<b>Topoisomérase II alpha</b>	5GWK	Delta-tocophérol	3.15 Å	2	803
<b>Topoisomérase II beta</b>	3QX3	Delta-tocophérol	2.16 Å	4	400
<b>Topoisomérase II alpha</b>	4FM9	Delta-tocophérol	2.90 Å	2	803
<b>Topoisomérase II beta</b>	5ZEN	Delta-tocophérol	2.75 Å	1	803

Parmi ces complexes ainsi préparés, nous avons choisi le code 5GWK, ce choix en raison des acides aminés qui forme le site actif (Binding site) dans la chaîne A (**Tableau 01**). Le complexe a été téléchargé au format Pdb.

L'enzyme cible que nous avons utilisée dans notre travail est la Topoisomérase II, étant formée d'une seule chaîne. Pour faciliter le travail de docking moléculaire nous avons éliminé les molécules d'eau et le ligand pour permettre une utilisation plus aisée de l'enzyme avec un site actif libre lors du docking moléculaire. La protéine ainsi préparée est enregistrée dans un fichier de format .pdb (5GWK.pdb) En vue de déterminer le site actif de l'enzyme, nous sommes servis de l'inhibiteur delta-Tocophérol présent dans le complexe 5GWK issu de la PDB et sur une recherche bibliographique approfondie.



**Figure 2.22.** Présentation de la protéine Topoisomérase II alpha (5GWK) par le programme Discovery Studio visualizer.



**Figure 2.23.** Présentation de la protéine Topoisomérase II bêta (3QX3) par le programme Discovery Studio visualizer.

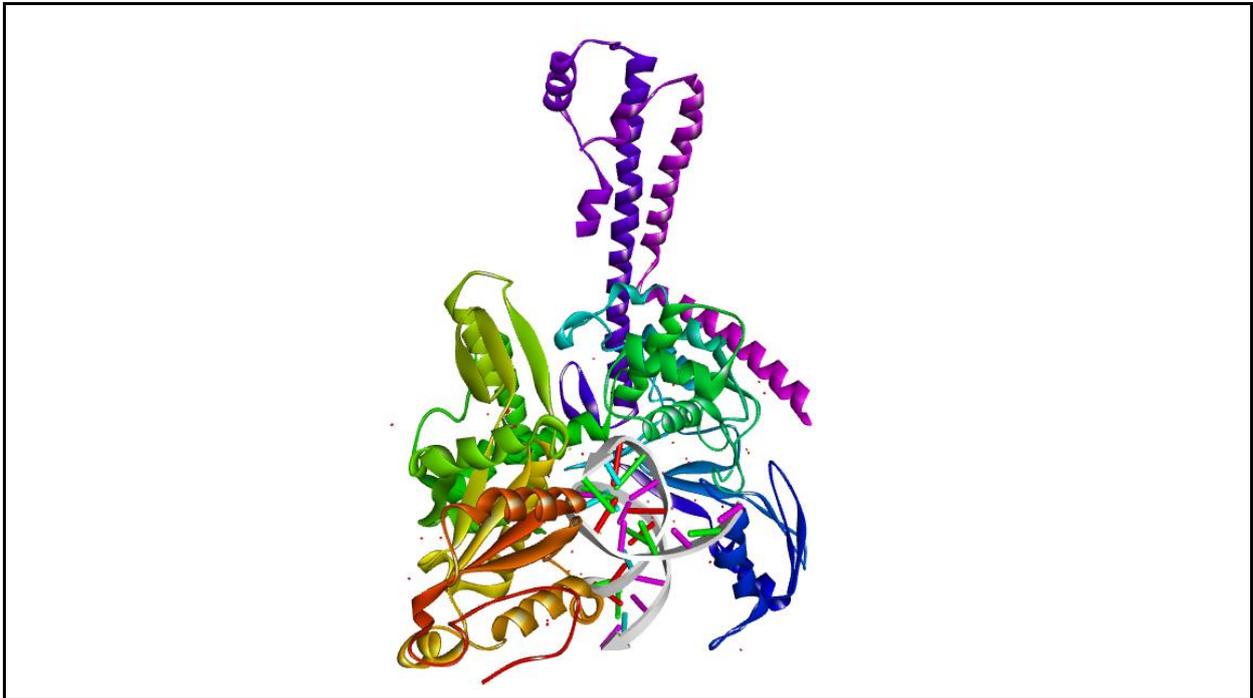


Figure 2.24. Présentation de la protéine Topoisomérase II alpha (4FM9) par le programme Discovery Studio visualizer.



Figure 2.25. Présentation de la protéine Topoisomérase II bêta (5ZEN) par le programme Discovery Studio visualizer.

### II.2. Préparation de ligand

Nous avons fait la préparation du ligand, Les ligands nous avons téléchargés à partir de la base de données PubChem pour la modélisation par ChemSketch, après on a fait l'optimisation d'énergie par logiciel Chem 3D en deux étapes, la première c'est la minimisation de l'énergie et la deuxième étape la dynamique moléculaire.

### II.3. RMSD

RMSD signifie Root-Mean-Square Deviation, en français la "déviation de la racine de la moyenne des carrés", consiste souvent à comparer des valeurs théoriques avec des valeurs observées pour voir à quel point le modèle théorique représente bien la réalité (Coutsias and Wester, 2019).

En bioinformatique, le RMSD est utilisé pour comparer des superpositions de structures de protéines (Bell and Zhang, 2019). En effet, une fois deux structures alignées, les scientifiques ont rapidement eu besoin de savoir à quel point l'alignement était "bon." Cependant, une mesure simple est de calculer le RMSD en prenant comme valeurs les positions des atomes dans l'espace. On peut ainsi calculer la distance spatiale entre deux atomes qui sont censés être superposés. On va passer au carré, calculer la moyenne des distances, appliquer la racine carrée et obtenir une mesure de la qualité de la superposition (Collet, 2014).

### II.4. Règle de 5 de Lipinski

Chaque médicament éventuel doit de se conformer à plusieurs critères de base, tel son faible coût de production, être soluble, stable, mais doit aussi se conformer à des barèmes associés à ses propriétés pharmacologiques d'absorption, de distribution, de métabolisme, d'excrétion et de toxicité (Quinn et *al.*, 2008). Cette règle énoncée par Lipinski en 1997 (Walters, 2012), permet de déterminer si un composé chimique ayant des propriétés médicamenteuses est susceptible d'être administré par voie orale chez les humains (Omran and Rauch, 2014).

## Chapitre 2. Matériels et méthodes

---

Selon cette règle, un composé est capable d'être administré par voie orale s'il remplit au moins trois (3) critères des cinq (5) suivants :

- 1- Un poids moléculaire inférieur ou égal à 500 daltons.
- 2- Le nombre des groupements donneurs d'hydrogène ne dépassant pas 5.
- 3- Le nombre des groupements accepteurs d'hydrogène ne dépassant pas 10.
- 4- Un coefficient de partage octanol/eau (log P) ou une lipophile entre -2 et 5.
- 5- Le nombre de liaisons à libre rotation (flexibles et linéaires) inférieur à 15.

• **LogP** est égal au logarithme du rapport des concentrations de la substance étudiée dans l'octanol et dans l'eau. Le  $\text{LogP} = \text{Log} (C_{\text{oct}} / C_{\text{eau}})$ , doit être compris entre -2 et 5. Cette valeur permet de déterminer le caractère hydrophile ou hydrophobe (lipophile) d'une molécule. S'il est positif et très élevé, cela exprime le fait que la molécule considérée est bien plus soluble dans l'octanol que dans l'eau, ce qui reflète son caractère lipophile, et inversement (Lipinski et *al.*, 2012).

$C'$ : Solvant (saturé d'eau),  $C$  : Eau (saturé de solvant),  $P = C / C'$ .

$C' > C \Rightarrow P > 1 \Rightarrow \log P > 0$  : le soluté est dit lipophile (hydrophobe).

$C' < C \Rightarrow P < 1 \Rightarrow \log P < 0$  : le soluté est dit hydrophile.

### Chapitre 3. Résultats et discussion

#### I. Résultats

##### I.1. La fiabilité du programme ArgusLab

Avant d'aborder l'étude de l'inhibition de la protéine topoisomérase II alpha par delta-tocophérol, nous avons tenté d'évaluer la fiabilité du programme ArgusLab utilisé et le bon choix de notre protéine. Pour cela, nous avons fait appel au test de RMSD et l'analyse visuelle par logiciel Discovery Studio.

##### I.2. Test RMSD

La prédiction du mode d'interaction consiste à déterminer le positionnement correct du ligand par rapport à son récepteur. La capacité d'un programme à réussir ce travail est habituellement jugé au moyen de la déviation quadratique moyenne ou RMSD (root-mean-square dérivatif) de la position du ligand calculée par le logiciel par rapport au ligand de référence existant au niveau de la PDB. La prédiction est acceptable si sa valeur ne dépasse pas 2 angströms.

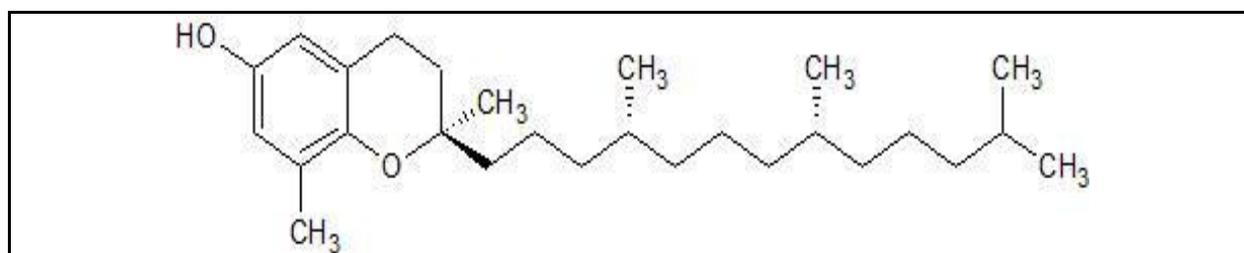
Le test de fiabilité du programme Discovery Studio par le RMSD, a été réalisé en utilisant les complexes protéines-ligands pris de manière arbitraire de la PDB. Les complexes sont téléchargés au format.pdb. Afin de nous assurer de la fiabilité de ce programme nous avons étudié spécifiquement les complexes Topoisomérase II –inhibiteurs. Pour cela nous avons appliqué le test RMSD directement sur les complexes Topoisomérase II alpha-Etoposide disponibles dans la PDB.

Les codes PDB de complexes et de leurs inhibiteurs ainsi que la valeur de leurs RMSD obtenues avec Discovery Studio sont mentionnés dans le tableau N° 1.

**Tableau 3.2.** Valeur de RMSD de complexe Topoisomérase II alpha-Delta-tocophérol étudié.

Code PDB des complexes	Code PDB des ligands	RMSD (Å)
5GWK	Etoposide	8.390621

### I.3. L'analyse visuelle



**Figure 3.26.** Structure 2D de (2*R*)-2,8-diméthyl-2-[(4*R*,8*R*)-4,8,12-triméthyltridécy]-3,4-dihydrochromen-6-ol (Delta-tocophérol) modélisé par logiciel ChemSketch.

Le docking semi-flexible consiste à placer le ligand dans le site actif de la protéine et à échantillonner les conformations, les positions et les orientations (poses) possibles, en ne retenant que celles qui représentent les modes d'interactions les plus favorables. Après le docking moléculaire par logiciel ArgusLab avec les paramètres  $x = 20.000000$ ,  $y = 19.000000$ ,  $z = 31.000000$  et une résolution égale  $0.4 \text{ \AA}$ , nous avons obtenu 107 poses avec un temps de docking égale à 18 secondes et un meilleur score  $\Delta G = -9.16354 \text{ Kcal/mol}$ .

**Tableau 3.3.** Caractéristiques du calcul (ligand-interaction).

Calculution de docking moléculaire protéine-ligand		
Box	Docking énergie	Type de ligand
X : 20.000000 Y : 19.000000 Z : 31.000000	ArgusDock	Semi-flexible

**Tableau 3.4.** Le codes PDB de complexe « Topoisomérase humaine II alpha en complexe avec l'ADN et l'étoposide-inhibiteur » avec Leur score  $\Delta G$ .

Code complexe PDB	Code inhibiteur PDB	Pose Final 0	Energie $\Delta G$	Temps de Docking
<b>5GWK</b>	Delta-tocophérol CID 92094	<b>107</b>	<b>-9.16354</b> <b>Kcal/mol</b>	<b>18 secondes</b>

**Tableau 3.5.** Les 10 meilleures poses par docking moléculaire.

La pose	Le score
Pose 1	-9.16 Kcal/mol
Pose 2	-8.53 Kcal/mol
Pose 3	-8.73 Kcal/mol
Pose 4	-7.97 Kcal/mol
Pose 5	-7.55 Kcal/mol
Pose 6	-7.38 Kcal/mol
Pose 7	-7.34 Kcal/mol
Pose 8	-7.28 Kcal/mol
Pose 9	-7.27 Kcal/mol
Pose 10	-7.23 Kcal/mol

### II. Interactions Delta-tocophérol et la protéine Topoisomérase II

La reconstruction du ligand Delta-tocophérol par docking moléculaire avec « ArgusLab » montre 107 poses avec un meilleur score  $\Delta G = -9.16354$  Kcal/mol. Ce score résulte de la mise en place d'une liaison hydrogène lors de la formation de ce composé dans la cavité catalytique de l'enzyme (figure29). En Effet, les liaisons hydrogènes sont formée avec les acides aminés avec une distance de 1,653283 Å, il est également important de noter que des nombreuses interactions : hydrophobiques (figure 30 et 31) tel que les Alkyl hydrophobique et Mixed pi/Alkyl hydrophobe avec une distance de 4,532133 Å, 4,902212 Å, 4,902212 Å, 3,231937 Å (Tableau 5), participent à la stabilité du complexe Topoisomérase II alpha-Delta-tocophérol, faisant intervenir les résidus des acides aminées qui forme le site actif (Binding site) de la protéine Topoisomérase, la poche est entourée de résidus polaires : GLY721, LYS723, GLN726, GLN733, ASN779, ASN851, GLY852 et ARG929. Et des résidus non polaires : LEU722, LEU771, ALA852, TRP931.

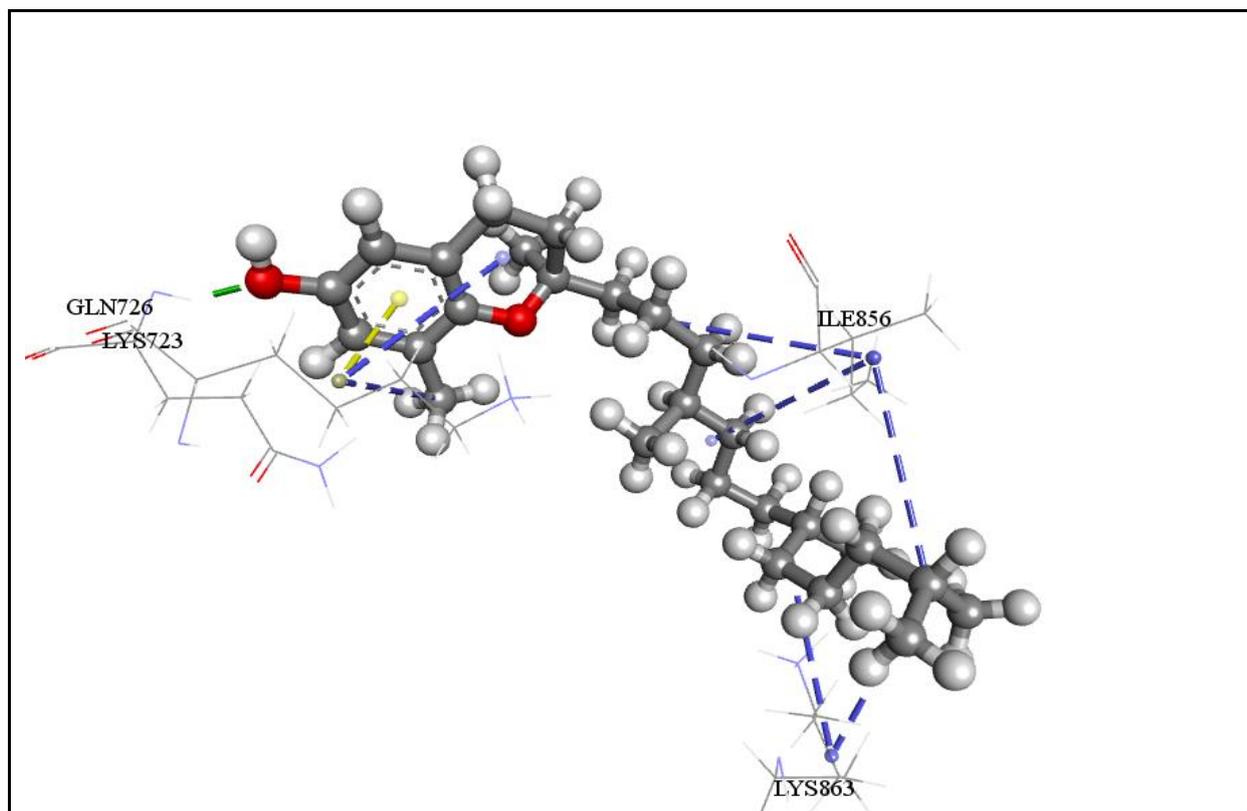


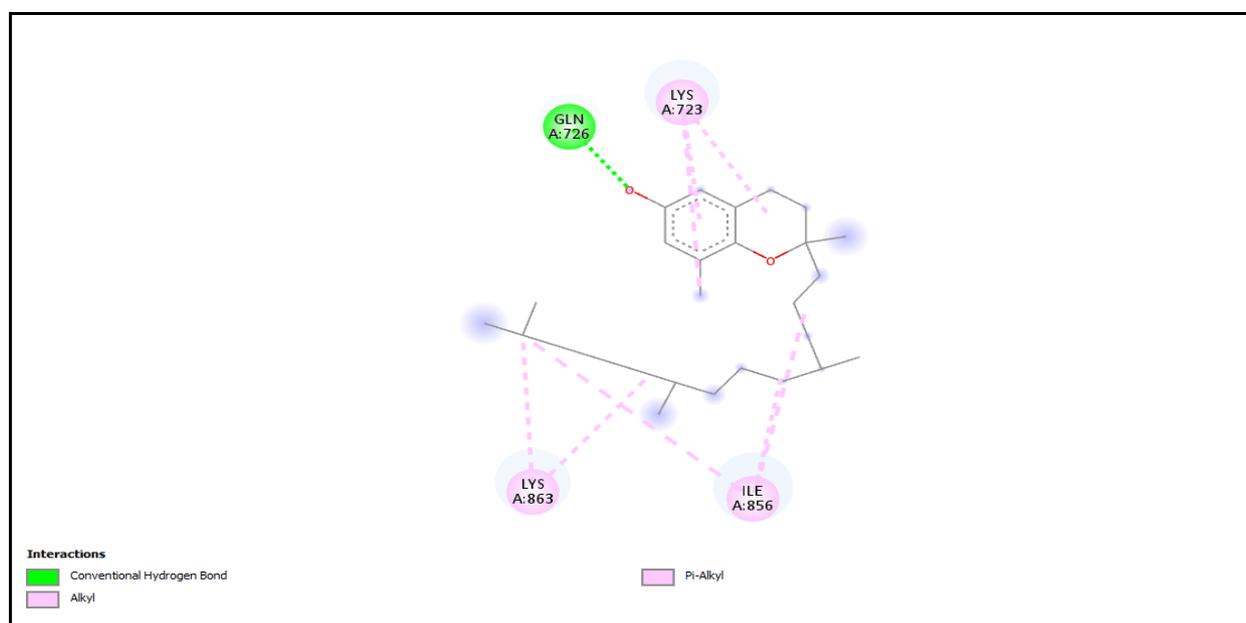
Figure 3.27. Interaction entre binding site et le ligand (Delta-tocophérol) par Discovery Studio.

## Chapitre 3. Résultats et discussion

La figure 27 représente les interactions qui existent entre le ligand delta-tocophérol et le binding site de notre protéine.

**Tableau 3.6.** Types d'interactions entre binding site et le ligand et leurs distances.

Molécule	Interaction d'Hydrogène		Interaction Hydrophobique			
	Résidus impliqués	Distance(Å)	Résidus impliqués	Distance(Å)		
Delta-tocophérol	Hydrogène classique	GLN726	1,653283	Alkyl hydrophobiques	LYS863	4,532133
					ILE856	5,029863
					LYS723	4,902212
				Mixed Pi/Alkyl hydrophobiques	LYS723	3,231937



**Figure 3.28.** Mode d'interaction du delta-tocophérol avec le site actif de la Topoisomérase II alpha (Diagramme 2D).

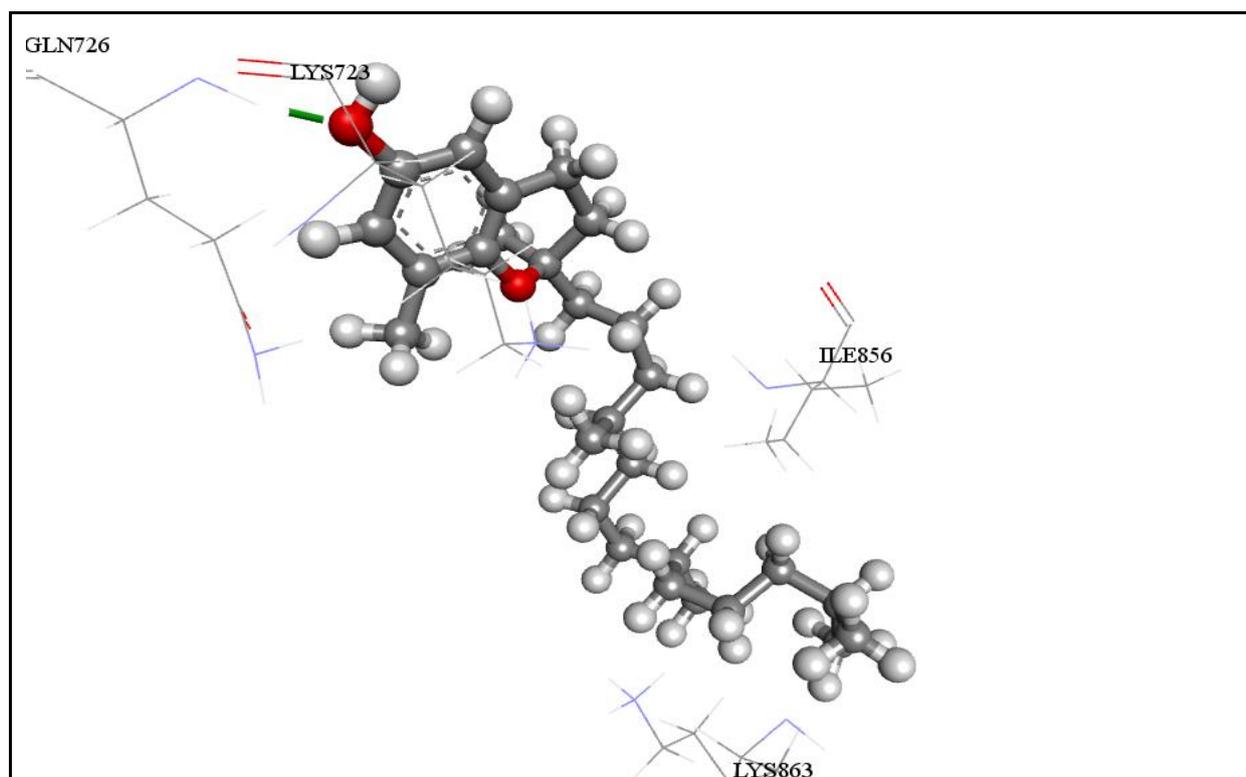


Figure 3.29. Interaction entre le ligand (Delta-tocophérol) et la liaison hydrogène classique (colorée en vert).

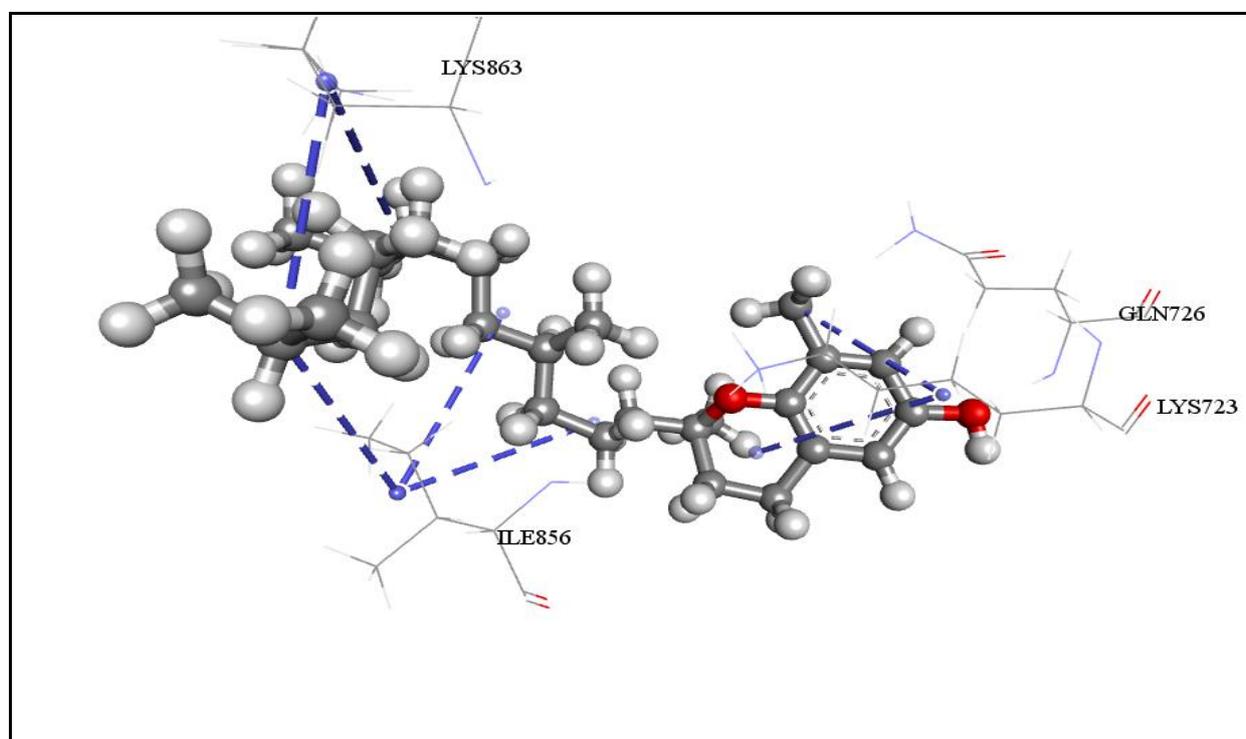
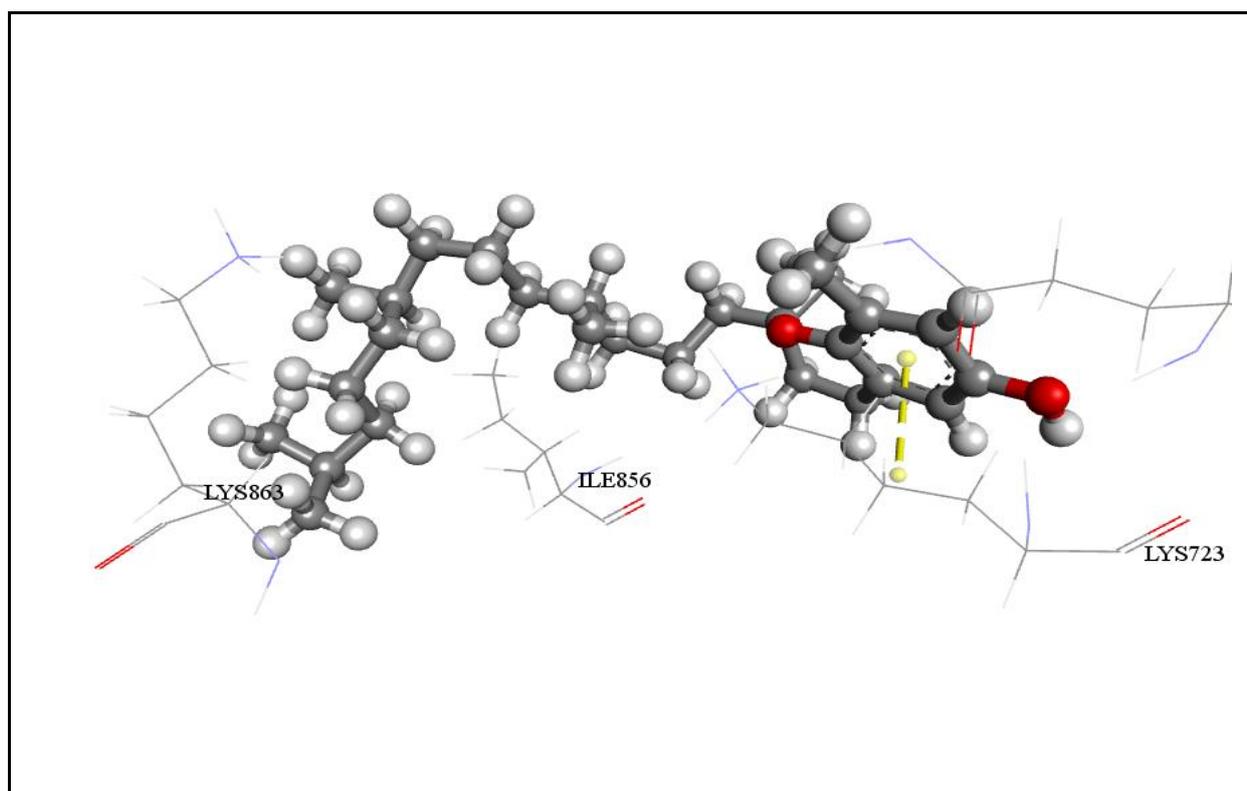


Figure 3.30. Interaction entre le ligand (Delta-tocophérol) et la liaison Alkyl hydrophobiques (colorée en bleu).



**Figure 3.31.** Interactions entre le ligand (Delta-tocophérol) et la liaison Mixed Pi/Alkyl hydrophobique (colorée en jaune).

### II.1. Application de la règle de Lipinski

L'activité inhibitrice de Topoisomérase II alpha étant hypothétique, il était indispensable de compléter son étude par l'application de la règle de 5 de Lipinski sur le Delta-tocophérol.

**Tableau 3.7.** Résultats de la règle de Lipinski sur Delta-tocophérol.

Composé	PM	LogP	DH	AH	LF
<b>Delta-tocophérol</b>	402.7	8.27	1	2	12

PM = Poids Moléculaire ( $\leq 500$ g/mol).

LogP = coefficient de partage Eau/octanol ( $-2 \leq \log P \leq 5$ ).

AH = Accepteur d'Hydrogène (nO, N) ( $\leq 10$ ).

DH = Donneur d'Hydrogène (nOH, NH) ( $\leq 5$ ).

### Chapitre 3. Résultats et discussion

---

LF = Liaison Flexible (nrotb) ( $\leq 15$ ).

L'évaluation de notre ligand par les règles de Lipinski montre qu'il y a une seule violation au niveau du coefficient de partage Log P qui est supérieur à 5. Cependant, le ligand Delta-tocophérol étudiés répondent partiellement à la règle de Lipinski alors pourrait être utilisé comme inhibiteur de la topoisomérase II et comme médicaments sans poser des problèmes d'absorption par voie orale (**Tableau 3.6**).

## Conclusion et perspectives

Notre travail a pour objectif de réaliser une simulation bioinformatique par docking moléculaire, afin d'étudier l'effet inhibiteur du delta-tocophérol sur la topoisomérase II lors du cancer.

D'abord, nous avons testé la fiabilité du programme « ArgusLab », par le test RMSD (root-mean-square derivation), pour mieux juger la déviation entre la structure simulée par Discovery studio. L'analyse visuelle de ces résultats montre une meilleure position de la conformation du ligand calculée par ArgusLab et la géométrie du ligand étoposide pris initialement de la PDB. Ce test nous apporte la preuve que ArgusLab est un programme de docking moléculaire hautement fiable qu'on peut utiliser en toute confiance pour modéliser les interactions Topoisomérase II et Delta-tocophérol et nous montre le bon choix de notre dossier PDB pour la protéine topoisomérase II.

Le docking moléculaire avec ArgusLab nous a permis d'évaluer l'affinité de l'inhibiteur delta-tocophérol avec la topoisomérase II avec un meilleur score de  $\Delta G = -9.16354$  Kcal/mol. De plus, la visualisation des interactions entre le binding site et le ligand delta tocophérol par Discovery Studio a montré deux types d'interactions, une interaction hydrogène classique est formée avec l'acide aminé GLN726 avec une distance de 1,653283 Å et également, des interactions Alkyl hydrophobiques avec trois acides aminés LYS863, ILE856, LYS723 avec des distances 4,532133 Å, 5,029863 Å, 4,902212 Å et interaction Mixed Pi/Alkyl hydrophobique avec l'acide aminé LYS723 avec une distance de 3,231937 Å.

Notre étude de stimulation par docking moléculaire sur les interactions entre le delta tocophérol et la topoisomérase II a suggéré que le delta tocophérol pourrait être utilisé comme agent thérapeutique anticancéreux.

Il convient dans les perspectives d'avenir de vérifier ces résultats théoriques en réalisant des études expérimentales complémentaires in vitro et/ou in vivo.

## Références bibliographiques

- A, T., and Va, B. (2018a). Molecular Docking: From Lock and Key to Combination Lock. *J Mol Med Clin Appl* 2. <https://doi.org/10.16966/2575-0305.106>.
- A, T., and Va, B. (2018b). Molecular Docking: From Lock and Key to Combination Lock. *J Mol Med Clin Appl* 2. <https://doi.org/10.16966/2575-0305.106>.
- Abraham, A., Kattoor, A.J., Saldeen, T., and Mehta, J.L. (2019a). Vitamin E and its anticancer effects. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 59, 2831–2838. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1474169>.
- Abraham, A., Kattoor, A.J., Saldeen, T., and Mehta, J.L. (2019b). Vitamin E and its anticancer effects. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 59, 2831–2838. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1474169>.
- Abraham, A., Kattoor, A.J., Saldeen, T., and Mehta, J.L. (2019c). Vitamin E and its anticancer effects. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 59, 2831–2838. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1474169>.
- Agarwal, S., and Mehrotra, R. (2016). Mini Review\_ An overview of Molecular Docking. *JSM Chemistry* 2, 1024.
- Aggarwal, B.B., Sundaram, C., Prasad, S., and Kannappan, R. (2010). Tocotrienols, the vitamin E of the 21st century: Its potential against cancer and other chronic diseases. *Biochemical Pharmacology* 80, 1613–1631. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.07.043>.
- Agrawal, P., Singh, H., Srivastava, H.K., Singh, S., Kishore, G., and Raghava, G.P.S. (2019). Benchmarking of different molecular docking methods for protein-peptide docking. *BMC Bioinformatics* 19, 426. <https://doi.org/10.1186/s12859-018-2449-y>.
- Ahmad, A., Ahad, A., Rao, A.Q., and Husnain, T. (2015). Molecular docking based screening of neem-derived compounds with the NS1 protein of Influenza virus. *Bioinformation* 11, 359–365. <https://doi.org/10.6026/97320630011359>.
- Ahn, K.S., Sethi, G., Krishnan, K., and Aggarwal, B.B. (2007).  $\gamma$ -Tocotrienol Inhibits Nuclear Factor- $\kappa$ B Signaling Pathway through Inhibition of Receptor-interacting Protein and TAK1 Leading to Suppression of Antiapoptotic Gene Products and Potentiation of Apoptosis. *Journal of Biological Chemistry* 282, 809–820. <https://doi.org/10.1074/jbc.M610028200>.
- Ahsan, H., Ahad, A., Iqbal, J., and Siddiqui, W.A. (2014). Pharmacological potential of tocotrienols: a review. *Nutr Metab (Lond)* 11, 52. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-11-52>.
- Ahsan, H., Ahad, A., and Siddiqui, W.A. (2015). A review of characterization of tocotrienols from plant oils and foods. *J Chem Biol* 8, 45–59. <https://doi.org/10.1007/s12154-014-0127-8>.
- de Almeida, S.M.V., Ribeiro, A.G., de Lima Silva, G.C., Ferreira Alves, J.E., Beltrão, E.I.C., de Oliveira, J.F., de Carvalho, L.B., and Alves de Lima, M. do C. (2017). DNA binding and Topoisomerase inhibition: How can these mechanisms be explored to design more specific anticancer agents? *Biomedicine & Pharmacotherapy* 96, 1538–1556. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.11.054>.

- Anand, P., Kunnumakara, A.B., Sundaram, C., Harikumar, K.B., Tharakan, S.T., Lai, O.S., Sung, B., and Aggarwal, B.B. (2008). Cancer is a Preventable Disease that Requires Major Lifestyle Changes. *Pharm Res* 25, 2097–2116. <https://doi.org/10.1007/s11095-008-9661-9>.
- Aravind, L. (1998). Toprim--a conserved catalytic domain in type IA and II topoisomerases, DnaG-type primases, OLD family nucleases and RecR proteins. *Nucleic Acids Research* 26, 4205–4213. <https://doi.org/10.1093/nar/26.18.4205>.
- Arcon, J.P., Turjanski, A.G., Martí, M.A., and Forli, S. (2021). Biased Docking for Protein–Ligand Pose Prediction. In *Protein-Ligand Interactions and Drug Design*, F. Ballante, ed. (New York, NY: Springer US), pp. 39–72.
- Arita, M., Sato, Y., Miyata, A., Tanabe, T., Takahashi, E., Kayden, H.J., Arai, H., and Inoue, K. (1995). Human  $\alpha$ -tocopherol transfer protein: cDNA cloning, expression and chromosomal localization. *Biochemical Journal* 306, 437–443. <https://doi.org/10.1042/bj3060437>.
- Bailar, J.C., and Gornik, H.L. (1997). Cancer Undefeated. *N Engl J Med* 336, 1569–1574. <https://doi.org/10.1056/NEJM199705293362206>.
- Bailly, C. (2012). Contemporary Challenges in the Design of Topoisomerase II Inhibitors for Cancer Chemotherapy. *Chem. Rev.* 112, 3611–3640. <https://doi.org/10.1021/cr200325f>.
- Baldin, V., Lukas, J., Marcote, M.J., Pagano, M., and Draetta, G. (1993). Cyclin D1 is a nuclear protein required for cell cycle progression in G1. *Genes Dev.* 7, 812–821. <https://doi.org/10.1101/gad.7.5.812>.
- Balkwill, F., and Mantovani, A. (2001). Inflammation and cancer: back to Virchow? *The Lancet* 357, 539–545. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04046-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04046-0).
- Ban, C., and Yang, W. (1998). Crystal Structure and ATPase Activity of MutL. *Cell* 95, 541–552. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81621-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81621-9).
- Barouki, R. (2006). Stress oxydant et vieillissement. *Med Sci (Paris)* 22, 266–272. <https://doi.org/10.1051/medsci/2006223266>.
- Bartuzi, D., Kaczor, A., Targowska-Duda, K., and Matosiuk, D. (2017). Recent Advances and Applications of Molecular Docking to G Protein-Coupled Receptors. *Molecules* 22, 340. <https://doi.org/10.3390/molecules22020340>.
- Batty, P., and Gerlich, D.W. (2019). Mitotic Chromosome Mechanics: How Cells Segregate Their Genome. *Trends in Cell Biology* 29, 717–726. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2019.05.007>.
- Becht, E., Vano, Y.A., Giraldo, N., Oudard, S., Sautes-Fridman, C., and Fridman, W.H. (2015). Immunologie des tumeurs : ce qu’il faut savoir pour être dans le coup ! 7. .
- Bell, E.F. (1987). History of vitamin E in infant nutrition. *The American Journal of Clinical Nutrition* 46, 183–186. <https://doi.org/10.1093/ajcn/46.1.183>.

- Bergerat, A., de Massy, B., Gabelle, D., Varoutas, P.-C., Nicolas, A., and Forterre, P. (1997a). An atypical topoisomerase II from archaea with implications for meiotic recombination. *Nature* 386, 414–417. <https://doi.org/10.1038/386414a0>.
- Bergerat, A., de Massy, B., Gabelle, D., Varoutas, P.-C., Nicolas, A., and Forterre, P. (1997b). An atypical topoisomerase II from archaea with implications for meiotic recombination. *Nature* 386, 414–417. <https://doi.org/10.1038/386414a0>.
- Berman, H.M. (2000). The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research* 28, 235–242. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>.
- Bertholom, C. (2021). Réponse immunitaire associée au Sars-CoV-2. *Option/Bio* 32, 15–17. [https://doi.org/10.1016/S0992-5945\(21\)00018-0](https://doi.org/10.1016/S0992-5945(21)00018-0).
- Bharti, A.C., and Aggarwal, B.B. (2002). Nuclear factor-kappa B and cancer: its role in prevention and therapy. *Biochemical Pharmacology* 64, 883–888. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(02\)01154-1](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(02)01154-1).
- Blagosklonny, M.V. (2022). Hallmarks of cancer and hallmarks of aging. *Aging* 14, 4176–4187. <https://doi.org/10.18632/aging.204082>.
- Blanchard, J.-M. (2003). Des oncogènes aux régulateurs de la mitose : un changement de perspective dans notre vision des processus cancéreux. *Med Sci (Paris)* 19, 187–199. <https://doi.org/10.1051/medsci/2003192187>.
- Blower, T.R., Bandak, A., Lee, A.S.Y., Austin, C.A., Nitiss, J.L., and Berger, J.M. (2019). A complex suite of loci and elements in eukaryotic type II topoisomerases determine selective sensitivity to distinct poisoning agents. *Nucleic Acids Research* 47, 8163–8179. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz579>.
- Borroni, E.M., and Grizzi, F. (2021). Cancer Immunoediting and beyond in 2021. *IJMS* 22, 13275. <https://doi.org/10.3390/ijms222413275>.
- Bortolato, A., Fanton, M., Mason, J.S., and Moro, S. (2013). Molecular Docking Methodologies. In *Biomolecular Simulations*, L. Monticelli, and E. Salonen, eds. (Totowa, NJ: Humana Press), pp. 339–360.
- Brás, N.F., Cerqueira, N.M.F.S.A., Sousa, S.F., Fernandes, P.A., and Ramos, M.J. (2014). Protein Ligand Docking Docking in Drug Discovery Drug Discovery. In *Protein Modelling*, G. Náráy-Szabó, ed. (Cham: Springer International Publishing), pp. 249–286.
- Brigelius-Flohé, R. (2005). Induction of drug metabolizing enzymes by vitamin E. *Journal of Plant Physiology* 162, 797–802. <https://doi.org/10.1016/j.jplph.2005.04.013>.
- Brigelius-Flohé, R. (2006). Bioactivity of vitamin E. *Nutr. Res. Rev.* 19, 174–186. <https://doi.org/10.1017/S0954422407202938>.
- Brigelius-Flohé, R., and Traber, M.G. (1999). Vitamin E: function and metabolism. *FASEB J* 13, 1145–1155. .

- Burton, G.W., Joyce, A., and Ingold, K.U. (1983). Is vitamin E the only lipid-soluble, chain-breaking antioxidant in human blood plasma and erythrocyte membranes? *Archives of Biochemistry and Biophysics* 221, 281–290. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(83\)90145-5](https://doi.org/10.1016/0003-9861(83)90145-5).
- Burton, G.W., Traber, M.G., Acuff, R.V., Walters, D.N., Kayden, H., Hughes, L., and Ingold, K.U. (1998). Human plasma and tissue alpha-tocopherol concentrations in response to supplementation with deuterated natural and synthetic vitamin E. *The American Journal of Clinical Nutrition* 67, 669–684. <https://doi.org/10.1093/ajcn/67.4.669>.
- Buzun, K., Bielawska, A., Bielawski, K., and Gornowicz, A. (2020). DNA topoisomerases as molecular targets for anticancer drugs. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 35, 1781–1799. <https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1821676>.
- Cartier, J., Marivin, A., Berthelet, J., and Dubrez, L. (2012). Les IAP au cœur de la signalisation NF- $\kappa$ B. *Med Sci (Paris)* 28, 69–75. <https://doi.org/10.1051/medsci/2012281019>.
- Castagnetto, J.M. (2002). MDB: the Metalloprotein Database and Browser at The Scripps Research Institute. *Nucleic Acids Research* 30, 379–382. <https://doi.org/10.1093/nar/30.1.379>.
- Celerin, M. (2000). Multiple roles of Spo11 in meiotic chromosome behavior. *The EMBO Journal* 19, 2739–2750. <https://doi.org/10.1093/emboj/19.11.2739>.
- Champoux, J.J. (2001). DNA Topoisomerases: Structure, Function, and Mechanism. *Annu. Rev. Biochem.* 70, 369–413. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.70.1.369>.
- Chen, G., Seukep, A.J., and Guo, M. (2020a). Recent Advances in Molecular Docking for the Research and Discovery of Potential Marine Drugs. *Marine Drugs* 18, 545. <https://doi.org/10.3390/md18110545>.
- Chen, G., Seukep, A.J., and Guo, M. (2020b). Recent Advances in Molecular Docking for the Research and Discovery of Potential Marine Drugs. *Marine Drugs* 18, 545. <https://doi.org/10.3390/md18110545>.
- Chen, G., Seukep, A.J., and Guo, M. (2020c). Recent Advances in Molecular Docking for the Research and Discovery of Potential Marine Drugs. *Marine Drugs* 18, 545. <https://doi.org/10.3390/md18110545>.
- Chen, G., Seukep, A.J., and Guo, M. (2020d). Recent Advances in Molecular Docking for the Research and Discovery of Potential Marine Drugs. *Marine Drugs* 18, 545. <https://doi.org/10.3390/md18110545>.
- Chen, G., Seukep, A.J., and Guo, M. (2020e). Recent Advances in Molecular Docking for the Research and Discovery of Potential Marine Drugs. *Marine Drugs* 18, 545. <https://doi.org/10.3390/md18110545>.
- Chen, G., Seukep, A.J., and Guo, M. (2020f). Recent Advances in Molecular Docking for the Research and Discovery of Potential Marine Drugs. *Marine Drugs* 18, 545. <https://doi.org/10.3390/md18110545>.

Chen, S.H., Chan, N.-L., and Hsieh, T. (2013). New Mechanistic and Functional Insights into DNA Topoisomerases. *Annu. Rev. Biochem.* 82, 139–170. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061809-100002>.

Clarke, D., and Azuma, Y. (2017a). Non-Catalytic Roles of the Topoisomerase II $\alpha$  C-Terminal Domain. *IJMS* 18, 2438. <https://doi.org/10.3390/ijms18112438>.

Clarke, D., and Azuma, Y. (2017b). Non-Catalytic Roles of the Topoisomerase II $\alpha$  C-Terminal Domain. *IJMS* 18, 2438. <https://doi.org/10.3390/ijms18112438>.

Collakova, E., and DellaPenna, D. (2001). Isolation and Functional Analysis of Homogentisate Phetyltransferase from *Synechocystis* sp. PCC 6803 and Arabidopsis. *Plant Physiology* 127, 1113–1124. <https://doi.org/10.1104/pp.010421>.

Corbett, K.D. (2003a). Structure of the topoisomerase VI-B subunit: implications for type II topoisomerase mechanism and evolution. *The EMBO Journal* 22, 151–163. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdg008>.

Corbett, K.D. (2003b). Structure of the topoisomerase VI-B subunit: implications for type II topoisomerase mechanism and evolution. *The EMBO Journal* 22, 151–163. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdg008>.

Corbett, K.D., and Berger, J.M. (2003a). Structure of the topoisomerase VI-B subunit: implications for type II topoisomerase mechanism and evolution. *EMBO J* 22, 151–163. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdg008>.

Corbett, K.D., and Berger, J.M. (2003b). Structure of the topoisomerase VI-B subunit: implications for type II topoisomerase mechanism and evolution. *EMBO J* 22, 151–163. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdg008>.

Corbett, K.D., and Berger, J.M. (2003c). Structure of the topoisomerase VI-B subunit: implications for type II topoisomerase mechanism and evolution. *EMBO J* 22, 151–163. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdg008>.

Cosconati, S., Forli, S., Perryman, A.L., Harris, R., Goodsell, D.S., and Olson, A.J. (2010). Virtual screening with AutoDock: theory and practice. *Expert Opinion on Drug Discovery* 5, 597–607. <https://doi.org/10.1517/17460441.2010.484460>.

DellaPenna, D., and Last, R.L. (2006). Progress in the dissection and manipulation of plant vitamin E biosynthesis. *Physiol Plant* 126, 356–368. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3054.2006.00611.x>.

Dest, I.T., Porter, K.A., Xia, B., Kozakov, D., and Vajda, S. (2020). Performance and Its Limits in Rigid Body Protein-Protein Docking. *Structure* 28, 1071-1081.e3. <https://doi.org/10.1016/j.str.2020.06.006>.

Deweese, J.E., and Osheroff, N. (2009). The DNA cleavage reaction of topoisomerase II: wolf in sheep's clothing. *Nucleic Acids Research* 37, 738–748. <https://doi.org/10.1093/nar/gkn937>.

- Deweese, J.E., Osheroff, M.A., and Osheroff, N. (2009). DNA topology and topoisomerases: Teaching a “knotty” subject. *Biochem. Mol. Biol. Educ.* 37, 2–10. <https://doi.org/10.1002/bmb.20244>.
- Diamandopoulos, G.T. (1996). Cancer: an historical perspective. *Anticancer Res* 16, 1595–1602. .
- vom Dorp, K., Hölzl, G., Plohm, C., Eisenhut, M., Abraham, M., Weber, A.P.M., Hanson, A.D., and Dörmann, P. (2015). Remobilization of Phytol from Chlorophyll Degradation Is Essential for Tocopherol Synthesis and Growth of Arabidopsis. *Plant Cell* tpc.15.00395. <https://doi.org/10.1105/tpc.15.00395>.
- Dubourdeau, M., Pipy, B., and Rousseau, D. (2010). Rôles de PPAR et de p21<sup>WAF1/CIP1</sup> dans la différenciation monocyte/macrophage: Les monocytes circulants prolifèrent-ils ? *Med Sci (Paris)* 26, 481–486. <https://doi.org/10.1051/medsci/2010265481>.
- Dunn, G.P., Bruce, A.T., Ikeda, H., Old, L.J., and Schreiber, R.D. (2002a). Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 3, 991–998. <https://doi.org/10.1038/ni1102-991>.
- Dunn, G.P., Bruce, A.T., Ikeda, H., Old, L.J., and Schreiber, R.D. (2002b). Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 3, 991–998. <https://doi.org/10.1038/ni1102-991>.
- Dutta, R., and Inouye, M. (2000). GHKL, an emergent ATPase/kinase superfamily. *Trends in Biochemical Sciences* 25, 24–28. [https://doi.org/10.1016/S0968-0004\(99\)01503-0](https://doi.org/10.1016/S0968-0004(99)01503-0).
- Efremova, M., Rieder, D., Klepsch, V., Charoentong, P., Finotello, F., Hackl, H., Hermann-Kleiter, N., Löwer, M., Baier, G., Krogsdam, A., et al. (2018). Targeting immune checkpoints potentiates immunoediting and changes the dynamics of tumor evolution. *Nat Commun* 9, 32. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02424-0>.
- El Alaoui, M.Z., Guy, A., Khalki, L., Limami, Y., Benomar, A., Zaid, N., Cherrah, Y., Mekhfi, H., Cadi, R., and Zaid, Y. (2020). Antiplaquettaires actuels, en cours de développement et cibles thérapeutiques. *Med Sci (Paris)* 36, 348–357. <https://doi.org/10.1051/medsci/2020061>.
- Ewing, T.J.A., Makino, S., Skillman, A.G., and Kuntz, I.D. (2001). [No title found]. *Journal of Computer-Aided Molecular Design* 15, 411–428. <https://doi.org/10.1023/A:1011115820450>.
- Falk, J., and Munné-Bosch, S. (2010). Tocochromanol functions in plants: antioxidation and beyond. *Journal of Experimental Botany* 61, 1549–1566. <https://doi.org/10.1093/jxb/erq030>.
- Fan, J., Fu, A., and Zhang, L. (2019a). Progress in molecular docking. *Quant Biol* 7, 83–89. <https://doi.org/10.1007/s40484-019-0172-y>.
- Fan, J., Fu, A., and Zhang, L. (2019b). Progress in molecular docking. *Quant Biol* 7, 83–89. <https://doi.org/10.1007/s40484-019-0172-y>.
- Fathima, A.J., Murugaboopathi, G., and Selvam, P. (2018). Pharmacophore Mapping of Ligand Based Virtual Screening, Molecular Docking and Molecular Dynamic Simulation

- Studies for Finding Potent NS2B/NS3 Protease Inhibitors as Potential Anti-dengue Drug Compounds. *CBIO 13*, 606–616. <https://doi.org/10.2174/1574893613666180118105659>.
- Feki, M., Souissi, M., and Mebazaa, A. (2001). [Vitamin E: structure, metabolism, and functions]. *Ann Med Interne (Paris) 152*, 384–391. .
- Feng, L.-X., Jing, C.-J., Tang, K.-L., Tao, L., Cao, Z.-W., Wu, W.-Y., Guan, S.-H., Jiang, B.-H., Yang, M., Liu, X., et al. (2011). Clarifying the signal network of salvianolic acid B using proteomic assay and bioinformatic analysis. *Proteomics 11*, 1473–1485. <https://doi.org/10.1002/pmic.201000482>.
- Ferreira, L., dos Santos, R., Oliva, G., and Andricopulo, A. (2015). Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies. *Molecules 20*, 13384–13421. <https://doi.org/10.3390/molecules200713384>.
- Fischer, E. (1894). Synthesen in der Zuckergruppe II. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. 27*, 3189–3232. <https://doi.org/10.1002/cber.189402703109>.
- Fouad, Y.A., and Aanei, C. (2017). Revisiting the hallmarks of cancer. *Am J Cancer Res 7*, 1016–1036. .
- Freiser, H., and Jiang, Q. (2009). Optimization of the enzymatic hydrolysis and analysis of plasma conjugated  $\gamma$ -CEHC and sulfated long-chain carboxychromanols, metabolites of vitamin E. *Analytical Biochemistry 388*, 260–265. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2009.02.027>.
- Fritsche, S., Wang, X., and Jung, C. (2017). Recent Advances in our Understanding of Tocopherol Biosynthesis in Plants: An Overview of Key Genes, Functions, and Breeding of Vitamin E Improved Crops. *Antioxidants 6*, 99. <https://doi.org/10.3390/antiox6040099>.
- Galon, J., Bindea, G., Mlecnik, B., Angell, H., Lagorce, C., Tosi, A.M., Berger, A., and Pagès, F. (2014). Microenvironnement immunitaire et cancer : Intérêt de l'immunoscore pour prédire l'évolution clinique. *Med Sci (Paris) 30*, 439–444. <https://doi.org/10.1051/medsci/20143004020>.
- Garaude, J. (2013). Mobiliser l'immunité innée dans le traitement des cancers. *Med Sci (Paris) 29*, 985–990. <https://doi.org/10.1051/medsci/20132911014>.
- Garcia, I., Rodgers, M., Lenne, C., Rolland, A., Sailland, A., and Matringe, M. (1997). Subcellular localization and purification of a p-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase from cultured carrot cells and characterization of the corresponding cDNA. *Biochemical Journal 325*, 761–769. <https://doi.org/10.1042/bj3250761>.
- González-Correa, J.A., Arrebola, M.M., Guerrero, A., Muñoz-Marín, J., Ruiz-Villafranca, D., Sánchez de La Cuesta, F., and De La Cruz, J.P. (2005). Influence of vitamin E on the antiplatelet effect of acetylsalicylic acid in human blood. *Platelets 16*, 171–179. <https://doi.org/10.1080/09537100400016797>.
- Goto, T., and Wang, J.C. (1982). Yeast DNA topoisomerase II. An ATP-dependent type II topoisomerase that catalyzes the catenation, decatenation, unknotting, and relaxation of double-stranded DNA rings. *J Biol Chem 257*, 5866–5872. .

- Grivennikov, S.I., Greten, F.R., and Karin, M. (2010). Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell* 140, 883–899. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>.
- Grue, P., Gräber, A., Sehested, M., Jensen, P.B., Uhse, A., Straub, T., Ness, W., and Boege, F. (1998). Essential Mitotic Functions of DNA Topoisomerase II $\alpha$  Are Not Adopted by Topoisomerase II $\beta$  in Human H69 Cells. *Journal of Biological Chemistry* 273, 33660–33666. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.50.33660>.
- Guedes, I.A., de Magalhães, C.S., and Dardenne, L.E. (2014). Receptor–ligand molecular docking. *Biophys Rev* 6, 75–87. <https://doi.org/10.1007/s12551-013-0130-2>.
- Guedes, I.A., Barreto, A.M.S., Marinho, D., Krempser, E., Kuenemann, M.A., Sperandio, O., Dardenne, L.E., and Miteva, M.A. (2021). New machine learning and physics-based scoring functions for drug discovery. *Sci Rep* 11, 3198. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82410-1>.
- Gupta, D., and Khan, A.U. (2021). Advances in Docking-Based Drug Design for Microbial and Cancer Drug Targets. In *Molecular Docking for Computer-Aided Drug Design*, (Elsevier), pp. 407–424.
- Haga, S., Ozaki, M., Inoue, H., Okamoto, Y., Ogawa, W., Takeda, K., Akira, S., and Todo, S. (2009). The survival pathways phosphatidylinositol-3 kinase (PI3-K)/phosphoinositide-dependent protein kinase 1 (PDK1)/Akt modulate liver regeneration through hepatocyte size rather than proliferation. *Hepatology* 49, 204–214. <https://doi.org/10.1002/hep.22583>.
- Hanahan, D., and Weinberg, R.A. (2000a). The Hallmarks of Cancer. *Cell* 100, 57–70. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9).
- Hanahan, D., and Weinberg, R.A. (2000b). The Hallmarks of Cancer. *Cell* 100, 57–70. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9).
- Hanahan, D., and Weinberg, R.A. (2000c). The Hallmarks of Cancer. *Cell* 100, 57–70. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9).
- Hanahan, D., and Weinberg, R.A. (2000d). The Hallmarks of Cancer. *Cell* 100, 57–70. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9).
- Hartung, F., and Puchta, H. (2001). Molecular characterization of homologues of both subunits A (SPO11) and B of the archaeobacterial topoisomerase 6 in plants. *Gene* 271, 81–86. [https://doi.org/10.1016/S0378-1119\(01\)00496-6](https://doi.org/10.1016/S0378-1119(01)00496-6).
- Hashmi, I., and Shehu, A. (2013). HopDock: a probabilistic search algorithm for decoy sampling in protein-protein docking. *Proteome Sci* 11, S6. <https://doi.org/10.1186/1477-5956-11-S1-S6>.
- Hayflick, L. (2007). Entropy Explains Aging, Genetic Determinism Explains Longevity, and Undefined Terminology Explains Misunderstanding Both. *PLoS Genet* 3, e220. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0030220>.
- Hendlich, M. (1998). Databases for Protein–Ligand Complexes. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 54, 1178–1182. <https://doi.org/10.1107/S0907444998007124>.

- Higgins, M.R., Izadi, A., and Kaviani, M. (2020). Antioxidants and Exercise Performance: With a Focus on Vitamin E and C Supplementation. *IJERPH* 17, 8452. <https://doi.org/10.3390/ijerph17228452>.
- Horne, S.D., Pollick, S.A., and Heng, H.H.Q. (2015). Evolutionary mechanism unifies the hallmarks of cancer: Hallmarks of cancer. *Int. J. Cancer* 136, 2012–2021. <https://doi.org/10.1002/ijc.29031>.
- Hörtensteiner, S. (2006). CHLOROPHYLL DEGRADATION DURING SENESCENCE. *Annu. Rev. Plant Biol.* 57, 55–77. <https://doi.org/10.1146/annurev.arplant.57.032905.105212>.
- Huang, S.-Y. (2014). Search strategies and evaluation in protein–protein docking: principles, advances and challenges. *Drug Discovery Today* 19, 1081–1096. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.02.005>.
- Huang, H., Zhang, G., Zhou, Y., Lin, C., Chen, S., Lin, Y., Mai, S., and Huang, Z. (2018). Reverse Screening Methods to Search for the Protein Targets of Chemopreventive Compounds. *Front. Chem.* 6, 138. <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00138>.
- Huang, S.-H., McCann, C.D., Mota, T.M., Wang, C., Lipkin, S.M., and Jones, R.B. (2019). Have Cells Harboring the HIV Reservoir Been Immunoedited? *Front. Immunol.* 10, 1842. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01842>.
- Huang, S.-Y., Grinter, S.Z., and Zou, X. (2010). Scoring functions and their evaluation methods for protein–ligand docking: recent advances and future directions. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 12, 12899. <https://doi.org/10.1039/c0cp00151a>.
- Husain, K., Francois, R.A., Yamauchi, T., Perez, M., Sebti, S.M., and Malafa, M.P. (2011). Vitamin E  $\delta$ -Tocotrienol Augments the Antitumor Activity of Gemcitabine and Suppresses Constitutive NF- $\kappa$ B Activation in Pancreatic Cancer. *Mol Cancer Ther* 10, 2363–2372. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-11-0424>.
- Inokuchi, H., Hirokane, H., Tsuzuki, T., Nakagawa, K., Igarashi, M., and Miyazawa, T. (2003). Anti-angiogenic Activity of Tocotrienol. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 67, 1623–1627. <https://doi.org/10.1271/bbb.67.1623>.
- Jain, A.N., and Nicholls, A. (2008). Recommendations for evaluation of computational methods. *J Comput Aided Mol Des* 22, 133–139. <https://doi.org/10.1007/s10822-008-9196-5>.
- Janumyan, Y.M., Sansam, C.G., Chattopadhyay, A., Cheng, N., Soucie, E.L., Penn, L.Z., Andrews, D., Knudson, C.M., and Yang, E. (2003). Bcl-xL/Bcl-2 coordinately regulates apoptosis, cell cycle arrest and cell cycle entry. *EMBO J* 22, 5459–5470. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdg533>.
- Jaspers, W., Åqvist, J., and Gutiérrez-de-Terán, H. (2021). Free Energy Calculations for Protein–Ligand Binding Prediction. In *Protein-Ligand Interactions and Drug Design*, F. Ballante, ed. (New York, NY: Springer US), pp. 203–226.
- Jiang, Q. (2014a). Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free Radical Biology and Medicine* 72, 76–90. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.035>.

- Jiang, Q. (2014b). Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free Radical Biology and Medicine* 72, 76–90. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.035>.
- Jiang, Q. (2014c). Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free Radical Biology and Medicine* 72, 76–90. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.035>.
- Jiang, Q., Christen, S., Shigenaga, M.K., and Ames, B.N. (2001).  $\gamma$ -Tocopherol, the major form of vitamin E in the US diet, deserves more attention. *The American Journal of Clinical Nutrition* 74, 714–722. <https://doi.org/10.1093/ajcn/74.6.714>.
- Jiang, Q., Yin, X., Lill, M.A., Danielson, M.L., Freiser, H., and Huang, J. (2008). Long-chain carboxychromanols, metabolites of vitamin E, are potent inhibitors of cyclooxygenases. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 105, 20464–20469. <https://doi.org/10.1073/pnas.0810962106>.
- Johnson, C.R., and Jarvis, W.D. (2004). Caspase-9 regulation: An update. *Apoptosis* 9, 423–427. <https://doi.org/10.1023/B:APPT.0000031457.90890.13>.
- Kannappan, R., Gupta, S.C., Kim, J.H., and Aggarwal, B.B. (2012a). Tocotrienols fight cancer by targeting multiple cell signaling pathways. *Genes Nutr* 7, 43–52. <https://doi.org/10.1007/s12263-011-0220-3>.
- Kannappan, R., Gupta, S.C., Kim, J.H., and Aggarwal, B.B. (2012b). Tocotrienols fight cancer by targeting multiple cell signaling pathways. *Genes Nutr* 7, 43–52. <https://doi.org/10.1007/s12263-011-0220-3>.
- Kardinal, C.G., and Yarbrow, J.W. (1979). A conceptual history of cancer. *Semin Oncol* 6, 396–408. .
- Keeney, S., Giroux, C.N., and Kleckner, N. (1997). Meiosis-Specific DNA Double-Strand Breaks Are Catalyzed by Spo11, a Member of a Widely Conserved Protein Family. *Cell* 88, 375–384. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81876-0](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81876-0).
- Kensler, T.W., Wakabayashi, N., and Biswal, S. (2007). Cell Survival Responses to Environmental Stresses Via the Keap1-Nrf2-ARE Pathway. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 47, 89–116. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.46.120604.141046>.
- Khong, H.T., and Restifo, N.P. (2002). Natural selection of tumor variants in the generation of “tumor escape” phenotypes. *Nat Immunol* 3, 999–1005. <https://doi.org/10.1038/ni1102-999>.
- Kim, R., Emi, M., and Tanabe, K. (2007). Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology* 121, 1–14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2007.02587.x>.
- Kim, S., Thiessen, P.A., Bolton, E.E., Chen, J., Fu, G., Gindulyte, A., Han, L., He, J., He, S., Shoemaker, B.A., et al. (2016). PubChem Substance and Compound databases. *Nucleic Acids Res* 44, D1202–D1213. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv951>.

- Kitchen, D.B., Decornez, H., Furr, J.R., and Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nat Rev Drug Discov* 3, 935–949. <https://doi.org/10.1038/nrd1549>.
- Koshland, D.E. (1958). Application of a Theory of Enzyme Specificity to Protein Synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 44, 98–104. <https://doi.org/10.1073/pnas.44.2.98>.
- Kotch, L.E., Chen, S.-Y., and Sulik, K.K. (1995). Ethanol-induced teratogenesis: Free radical damage as a possible mechanism. *Teratology* 52, 128–136. <https://doi.org/10.1002/tera.1420520304>.
- Kreuzer, K.N., and Cozzarelli, N.R. (1980). Formation and resolution of DNA catenanes by DNA gyrase. *Cell* 20, 245–254. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(80\)90252-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(80)90252-4).
- Kumar, R., Raclaru, M., Schüßeler, T., Gruber, J., Sadre, R., Lühs, W., Zarhloul, K.M., Friedt, W., Enders, D., Frentzen, M., et al. (2005). Characterisation of plant tocopherol cyclases and their overexpression in transgenic *Brassica napus* seeds. *FEBS Letters* 579, 1357–1364. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.01.030>.
- Lakhtakia, R., and Chinoy, R.F. (2014). A Brief History of Breast Cancer: Part II - Evolution of surgical pathology. *Sultan Qaboos Univ Med J* 14, e319-322. .
- Lam, P.C.-H., Abagyan, R., and Totrov, M. (2018). Ligand-biased ensemble receptor docking (LigBEnD): a hybrid ligand/receptor structure-based approach. *J Comput Aided Mol Des* 32, 187–198. <https://doi.org/10.1007/s10822-017-0058-x>.
- Lamzin, V.S., and Wilson, K.S. (1993). Automated refinement of protein models. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 49, 129–147. <https://doi.org/10.1107/S09074444992008886>.
- Larsen, A.K., Skladanowski, A., and Bojanowski, K. (1996). The roles of DNA topoisomerase II during the cell cycle. In *Progress in Cell Cycle Research*, L. Meijer, S. Guidet, and L. Vogel, eds. (Boston, MA: Springer US), pp. 229–239.
- Lee, J.H., and Berger, J.M. (2019a). Cell Cycle-Dependent Control and Roles of DNA Topoisomerase II. *Genes* 10, 859. <https://doi.org/10.3390/genes10110859>.
- Lee, J.H., and Berger, J.M. (2019b). Cell Cycle-Dependent Control and Roles of DNA Topoisomerase II. *Genes* 10, 859. <https://doi.org/10.3390/genes10110859>.
- Lee, J.H., and Berger, J.M. (2019c). Cell Cycle-Dependent Control and Roles of DNA Topoisomerase II. *Genes* 10, 859. <https://doi.org/10.3390/genes10110859>.
- Leppard, J.B., and Champoux, J.J. (2005). Human DNA topoisomerase I: relaxation, roles, and damage control. *Chromosoma* 114, 75–85. <https://doi.org/10.1007/s00412-005-0345-5>.
- Li, G.-X., Lee, M.-J., Liu, A.B., Yang, Z., Lin, Y., Shih, W.J., and Yang, C.S. (2011).  $\delta$ -Tocopherol Is More Active than  $\alpha$ - or  $\gamma$ -Tocopherol in Inhibiting Lung Tumorigenesis *In Vivo*. *Cancer Prev Res* 4, 404–413. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0130>.
- Li, J., Fu, A., and Zhang, L. (2019). An Overview of Scoring Functions Used for Protein–Ligand Interactions in Molecular Docking. *Interdiscip Sci Comput Life Sci* 11, 320–328. <https://doi.org/10.1007/s12539-019-00327-w>.

- Li, N., Alam, J., Venkatesan, M.I., Eiguren-Fernandez, A., Schmitz, D., Di Stefano, E., Slaughter, N., Killeen, E., Wang, X., Huang, A., et al. (2004). Nrf2 Is a Key Transcription Factor That Regulates Antioxidant Defense in Macrophages and Epithelial Cells: Protecting against the Proinflammatory and Oxidizing Effects of Diesel Exhaust Chemicals. *J Immunol* 173, 3467–3481. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.5.3467>.
- Lim, Y., and Traber, M.G. (2007). Alpha-Tocopherol Transfer Protein ( $\alpha$ -TTP): Insights from Alpha-Tocopherol Transfer Protein Knockout Mice. *Nutr Res Pract* 1, 247. <https://doi.org/10.4162/nrp.2007.1.4.247>.
- Linka, R.M., Porter, A.C.G., Volkov, A., Mielke, C., Boege, F., and Christensen, M.O. (2007). C-Terminal regions of topoisomerase II and II determine isoform-specific functioning of the enzymes in vivo. *Nucleic Acids Research* 35, 3810–3822. <https://doi.org/10.1093/nar/gkm102>.
- Liu, J., Zhang, F., Li, C., Lin, M., and Briggs, M.R. (2003). Synergistic Activation of Human LDL Receptor Expression by SCAP Ligand and Cytokine Oncostatin M. *ATVB* 23, 90–96. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000046229.77566.E5>.
- Liu, K.-P., Hsu, K.-C., Huang, J.-W., Chang, L.-S., and Yang, J.-M. (2010). ATRIPPI: AN ATOM-RESIDUE PREFERENCE SCORING FUNCTION FOR PROTEIN–PROTEIN INTERACTIONS. *Int. J. Artif. Intell. Tools* 19, 251–266. <https://doi.org/10.1142/S0218213010000169>.
- Loeb, L.A. (2001). A mutator phenotype in cancer. *Cancer Res* 61, 3230–3239. .
- López-Otín, C., Blasco, M.A., Partridge, L., Serrano, M., and Kroemer, G. (2013). The Hallmarks of Aging. *Cell* 153, 1194–1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>.
- Lyu, Y.L., Lin, C.-P., Azarova, A.M., Cai, L., Wang, J.C., and Liu, L.F. (2006). Role of Topoisomerase II $\beta$  in the Expression of Developmentally Regulated Genes. *Mol Cell Biol* 26, 7929–7941. <https://doi.org/10.1128/MCB.00617-06>.
- Madabhushi, R. (2018a). The Roles of DNA Topoisomerase II $\beta$  in Transcription. *IJMS* 19, 1917. <https://doi.org/10.3390/ijms19071917>.
- Madabhushi, R. (2018b). The Roles of DNA Topoisomerase II $\beta$  in Transcription. *IJMS* 19, 1917. <https://doi.org/10.3390/ijms19071917>.
- Mahmood, N., Hameed, A., and Hussain, T. (2020). Vitamin E and Selenium Treatment Alleviates Saline Environment-Induced Oxidative Stress through Enhanced Antioxidants and Growth Performance in Suckling Kids of Beetal Goats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2020, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2020/4960507>.
- Mangoni, M., Roccatano, D., and Di Nola, A. (1999). Docking of flexible ligands to flexible receptors in solution by molecular dynamics simulation. *Proteins* 35, 153–162. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0134\(19990501\)35:2<153::AID-PROT2>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0134(19990501)35:2<153::AID-PROT2>3.0.CO;2-E).
- Marcelli, M., Cunningham, G.R., Haidacher, S.J., Padayatty, S.J., Sturgis, L., Kagan, C., and Denner, L. (1998). Caspase-7 is activated during lovastatin-induced apoptosis of the prostate cancer cell line LNCaP. *Cancer Res* 58, 76–83. .

- Martini, E., and Keeney, S. (2002). Sex and the Single (Double-Strand) Break. *Molecular Cell* 9, 700–702. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(02\)00512-9](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(02)00512-9).
- Mason, K.E. (1977). The first two decades of vitamin E. *Fed Proc* 36, 1906–1910. .
- McGeer, P. (2001). Inflammation, autotoxicity and Alzheimer disease. *Neurobiology of Aging* 22, 799–809. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(01\)00289-5](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(01)00289-5).
- Medina, J., and Gupta, V. (2022). Vitamin E. In *StatPearls*, (Treasure Island (FL): StatPearls Publishing), p.
- Mellman, I., Coukos, G., and Dranoff, G. (2011). Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 480, 480–489. <https://doi.org/10.1038/nature10673>.
- Mène-Saffrané, L. (2017). Vitamin E Biosynthesis and Its Regulation in Plants. *Antioxidants* 7, 2. <https://doi.org/10.3390/antiox7010002>.
- Meng, X.-Y., Zhang, H.-X., Mezei, M., and Cui, M. (2011). Molecular Docking: A Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery. *CAD* 7, 146–157. <https://doi.org/10.2174/157340911795677602>.
- Meselson, M., and Stahl, F.W. (1958). The replication of DNA in *Escherichia coli*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 44, 671–682. <https://doi.org/10.1073/pnas.44.7.671>.
- Mittal, D., Gubin, M.M., Schreiber, R.D., and Smyth, M.J. (2014a). New insights into cancer immunoediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape. *Current Opinion in Immunology* 27, 16–25. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2014.01.004>.
- Mittal, D., Gubin, M.M., Schreiber, R.D., and Smyth, M.J. (2014b). New insights into cancer immunoediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape. *Current Opinion in Immunology* 27, 16–25. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2014.01.004>.
- Mittal, D., Gubin, M.M., Schreiber, R.D., and Smyth, M.J. (2014c). New insights into cancer immunoediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape. *Current Opinion in Immunology* 27, 16–25. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2014.01.004>.
- Mittal, D., Gubin, M.M., Schreiber, R.D., and Smyth, M.J. (2014d). New insights into cancer immunoediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape. *Current Opinion in Immunology* 27, 16–25. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2014.01.004>.
- Miyazawa, T., Tsuzuki, T., Nakagawa, K., and Igarashi, M. (2004). Antiangiogenic Potency of Vitamin E. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1031, 401–404. <https://doi.org/10.1196/annals.1331.057>.
- Mohammed, R., Donia, G., Tahoun, E., and Ebissy, E. (2019). Oxidative Stress and Histopathological Alternations in Sheep as A Result of Drinking Saline Water Under the Arid Conditions of Southern Sinai, Egypt. *AJVS* 61, 54. <https://doi.org/10.5455/ajvs.36784>.
- Mohd Zaffarin, A.S., Ng, S.-F., Ng, M.H., Hassan, H., and Alias, E. (2020a). Pharmacology and Pharmacokinetics of Vitamin E: Nanoformulations to Enhance Bioavailability. *IJN Volume 15*, 9961–9974. <https://doi.org/10.2147/IJN.S276355>.

- Mohd Zaffarin, A.S., Ng, S.-F., Ng, M.H., Hassan, H., and Alias, E. (2020b). Pharmacology and Pharmacokinetics of Vitamin E: Nanoformulations to Enhance Bioavailability. *IJN Volume 15*, 9961–9974. <https://doi.org/10.2147/IJN.S276355>.
- Montagnani Marelli, M., Marzagalli, M., Fontana, F., Raimondi, M., Moretti, R.M., and Limonta, P. (2019). Anticancer properties of tocotrienols: A review of cellular mechanisms and molecular targets. *J Cell Physiol* 234, 1147–1164. <https://doi.org/10.1002/jcp.27075>.
- Moreira, I.S., Fernandes, P.A., and Ramos, M.J. (2009). Protein-protein docking dealing with the unknown. *J. Comput. Chem. NA-NA*. <https://doi.org/10.1002/jcc.21276>.
- Morley, S., Panagabko, C., Shineman, D., Mani, B., Stocker, A., Atkinson, J., and Manor, D. (2004). Molecular Determinants of Heritable Vitamin E Deficiency. *Biochemistry* 43, 4143–4149. <https://doi.org/10.1021/bi0363073>.
- Morris, G.M., and Lim-Wilby, M. (2008). Molecular Docking. In *Molecular Modeling of Proteins*, A. Kukul, ed. (Totowa, NJ: Humana Press), pp. 365–382.
- Moya-Camarena, S.Y., and Jiang, Q. (2012). The Role of Vitamin E Forms in Cancer Prevention and Therapy – Studies in Human Intervention Trials and Animal Models. In *Nutraceuticals and Cancer*, F.H. Sarkar, ed. (Dordrecht: Springer Netherlands), pp. 323–354.
- Mustacich, D.J., Bruno, R.S., and Traber, M.G. (2007). Vitamin E. In *Vitamins & Hormones*, (Elsevier), pp. 1–21.
- Myung, S.-K., Ju, W., Cho, B., Oh, S.-W., Park, S.M., Koo, B.-K., Park, B.-J., and for the Korean Meta-Analysis (KORMA) Study Group (2013). Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 346, f10–f10. <https://doi.org/10.1136/bmj.f10>.
- Nagasaka, K., Hossain, M.J., Roberti, M.J., Ellenberg, J., and Hirota, T. (2016). Sister chromatid resolution is an intrinsic part of chromosome organization in prophase. *Nat Cell Biol* 18, 692–699. <https://doi.org/10.1038/ncb3353>.
- Nichols, M.D. (1999a). Structure and function of an archaeal topoisomerase VI subunit with homology to the meiotic recombination factor Spo11. *The EMBO Journal* 18, 6177–6188. <https://doi.org/10.1093/emboj/18.21.6177>.
- Nichols, M.D. (1999b). Structure and function of an archaeal topoisomerase VI subunit with homology to the meiotic recombination factor Spo11. *The EMBO Journal* 18, 6177–6188. <https://doi.org/10.1093/emboj/18.21.6177>.
- Nichols, M.D. (1999c). Structure and function of an archaeal topoisomerase VI subunit with homology to the meiotic recombination factor Spo11. *The EMBO Journal* 18, 6177–6188. <https://doi.org/10.1093/emboj/18.21.6177>.
- Niki, E., and Traber, M.G. (2012). A History of Vitamin E. *Ann Nutr Metab* 61, 207–212. <https://doi.org/10.1159/000343106>.
- Nitiss, J.L., Kiianitsa, K., Sun, Y., Nitiss, K.C., and Maizels, N. (2021). Topoisomerase Assays. *Current Protocols* 1. <https://doi.org/10.1002/cpz1.250>.

- Nusca, A., Tuccinardi, D., Peralice, S., Giannone, S., Carpenito, M., Monte, L., Watanabe, M., Cavallari, I., Maddaloni, E., Ussia, G.P., et al. (2021). Platelet Effects of Anti-diabetic Therapies: New Perspectives in the Management of Patients with Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front. Pharmacol.* *12*, 670155. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.670155>.
- Ola, M.S., Nawaz, Mohd., and Ahsan, H. (2011). Role of Bcl-2 family proteins and caspases in the regulation of apoptosis. *Mol Cell Biochem* *351*, 41–58. <https://doi.org/10.1007/s11010-010-0709-x>.
- Ouahchi, K., Arita, M., Kayden, H., Hentati, F., Hamida, M.B., Sokol, R., Arai, H., Inoue, K., Mandel, J.-L., and Koenig, M. (1995). Ataxia with isolated vitamin E deficiency is caused by mutations in the  $\alpha$ -tocopherol transfer protein. *Nat Genet* *9*, 141–145. <https://doi.org/10.1038/ng0295-141>.
- Pagadala, N.S., Syed, K., and Tuszynski, J. (2017). Software for molecular docking: a review. *Biophys Rev* *9*, 91–102. <https://doi.org/10.1007/s12551-016-0247-1>.
- Park, E.J., Lee, J.H., Yu, G.-Y., He, G., Ali, S.R., Holzer, R.G., Österreicher, C.H., Takahashi, H., and Karin, M. (2010). Dietary and Genetic Obesity Promote Liver Inflammation and Tumorigenesis by Enhancing IL-6 and TNF Expression. *Cell* *140*, 197–208. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.12.052>.
- Pinzi, L., and Rastelli, G. (2019). Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery. *IJMS* *20*, 4331. <https://doi.org/10.3390/ijms20184331>.
- Pio, R., Ajona, D., Ortiz-Espinosa, S., Mantovani, A., and Lambris, J.D. (2019). Complementing the Cancer-Immunity Cycle. *Front. Immunol.* *10*, 774. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00774>.
- Platel, S. (2009). La reconnaissance des cancers professionnels : entre tableaux et CRRMP, une historique prudence à indemniser... *Mouvements* *58*, 46. <https://doi.org/10.3917/mouv.058.0046>.
- Pogorelčnik, B., Brvar, M., Žegura, B., Filipič, M., Solmajer, T., and Perdih, A. (2015). Discovery of Mono- and Disubstituted 1 *H* -Pyrazolo[3,4]pyrimidines and 9 *H* -Purines as Catalytic Inhibitors of Human DNA Topoisomerase II $\alpha$ . *ChemMedChem* *10*, 345–359. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201402459>.
- Pommier, Y., Pourquier, P., Fan, Y., and Strumberg, D. (1998). Mechanism of action of eukaryotic DNA topoisomerase I and drugs targeted to the enzyme. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Structure and Expression* *1400*, 83–106. [https://doi.org/10.1016/S0167-4781\(98\)00129-8](https://doi.org/10.1016/S0167-4781(98)00129-8).
- Pommier, Y., Leo, E., Zhang, H., and Marchand, C. (2010). DNA Topoisomerases and Their Poisoning by Anticancer and Antibacterial Drugs. *Chemistry & Biology* *17*, 421–433. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2010.04.012>.
- Poshyvailo, L. (2015). Modelling and simulations of enzyme-catalyzed reactions. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.30420.63369>.

Postow, L., Crisona, N.J., Peter, B.J., Hardy, C.D., and Cozzarelli, N.R. (2001). Topological challenges to DNA replication: Conformations at the fork. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98, 8219–8226. <https://doi.org/10.1073/pnas.111006998>.

Proalimentarius Entre Le Naturel Et Le Synthétique..Découvrons la Conservation de nos aliments avec les antioxydants.

Qing, J., Helene, F., Wood, K.V., and Xinmin, Y. (2007). Identification and quantitation of novel vitamin E metabolites, sulfated long-chain carboxychromanols, in human A549 cells and in rats. *Journal of Lipid Research* 48, 1221–1230. <https://doi.org/10.1194/jlr.D700001-JLR200>.

Qureshi, A.A., Mo, H., Packer, L., and Peterson, D.M. (2000). Isolation and Identification of Novel Tocotrienols from Rice Bran with Hypocholesterolemic, Antioxidant, and Antitumor Properties. *J. Agric. Food Chem.* 48, 3130–3140. <https://doi.org/10.1021/jf000099t>.

Ramadan, M.A., Shawkey, A.E., Rabeh, M.A., and Abdellatif, A.O. (2019). Expression of P53, BAX, and BCL-2 in human malignant melanoma and squamous cell carcinoma cells after tea tree oil treatment in vitro. *Cytotechnology* 71, 461–473. <https://doi.org/10.1007/s10616-018-0287-4>.

Riewe, D., Koohi, M., Lisec, J., Pfeiffer, M., Lippmann, R., Schmeichel, J., Willmitzer, L., and Altmann, T. (2012). A tyrosine aminotransferase involved in tocopherol synthesis in Arabidopsis: Tyrosine aminotransferase affecting tocopherols. *The Plant Journal* 71, 850–859. <https://doi.org/10.1111/j.1365-313X.2012.05035.x>.

Ripple, M.O., Abajian, M., and Springett, R. (2010). Cytochrome c is rapidly reduced in the cytosol after mitochondrial outer membrane permeabilization. *Apoptosis* 15, 563–573. <https://doi.org/10.1007/s10495-010-0455-2>.

Rivera-Ingraham, G.A., Barri, K., Boël, M., Farcy, E., Charles, A.-L., Geny, B., and Lignot, J.-H. (2015). Osmoregulation and salinity-induced oxidative stress: is oxidative adaptation determined by gill function? *Journal of Experimental Biology* jeb.128595. <https://doi.org/10.1242/jeb.128595>.

Rizvi, S., Raza, S.T., Ahmed, F., Ahmad, A., Abbas, S., and Mahdi, F. (2014a). The role of vitamin e in human health and some diseases. *Sultan Qaboos Univ Med J* 14, e157-165. .

Rizvi, S., Raza, S.T., Ahmed, F., Ahmad, A., Abbas, S., and Mahdi, F. (2014b). The role of vitamin e in human health and some diseases. *Sultan Qaboos Univ Med J* 14, e157-165. .

Rose, P.W., Prlić, A., Bi, C., Bluhm, W.F., Christie, C.H., Dutta, S., Green, R.K., Goodsell, D.S., Westbrook, J.D., Woo, J., et al. (2015). The RCSB Protein Data Bank: views of structural biology for basic and applied research and education. *Nucleic Acids Research* 43, D345–D356. <https://doi.org/10.1093/nar/gku1214>.

Roselt, P., Cullinane, C., Noonan, W., Elsaidi, H., Eu, P., and Wiebe, L.I. (2020a). Synthesis of [18F]F- $\gamma$ -T-3, a Redox-Silent  $\gamma$ -Tocotrienol ( $\gamma$ -T-3) Vitamin E Analogue for Image-Based In Vivo Studies of Vitamin E Biodistribution and Dynamics. *Molecules* 25, 5700. <https://doi.org/10.3390/molecules25235700>.

- Roselt, P., Cullinane, C., Noonan, W., Elsaidi, H., Eu, P., and Wiebe, L.I. (2020b). Synthesis of [18F]F- $\gamma$ -T-3, a Redox-Silent  $\gamma$ -Tocotrienol ( $\gamma$ -T-3) Vitamin E Analogue for Image-Based In Vivo Studies of Vitamin E Biodistribution and Dynamics. *Molecules* 25, 5700. <https://doi.org/10.3390/molecules25235700>.
- Said, K.E.H. (2016). Contribution à étude de l'inhibition d'enzyme par des tripodes pyrazoliques par modélisation moléculaire. Undefined.
- Samant, G.V., and Sylvester, P.W. (2006).  $\gamma$ -Tocotrienol inhibits ErbB3-dependent PI3K/Akt mitogenic signalling in neoplastic mammary epithelial cells. *Cell Prolif* 39, 563–574. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.2006.00412.x>.
- Sarkar, S., Horn, G., Moulton, K., Oza, A., Byler, S., Kokolus, S., and Longacre, M. (2013). Cancer Development, Progression, and Therapy: An Epigenetic Overview. *IJMS* 14, 21087–21113. <https://doi.org/10.3390/ijms141021087>.
- Sattler, S.E., Cheng, Z., and DellaPenna, D. (2004). From Arabidopsis to agriculture: engineering improved Vitamin E content in soybean. *Trends in Plant Science* 9, 365–367. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2004.06.002>.
- Schledz, M., Seidler, A., Beyer, P., and Neuhaus, G. (2001). A novel phytyltransferase from *Synechocystis* sp. PCC 6803 involved in tocopherol biosynthesis. *FEBS Letters* 499, 15–20. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(01\)02508-X](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(01)02508-X).
- Schreiber, R.D., Old, L.J., and Smyth, M.J. (2011). Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion. *Science* 331, 1565–1570. <https://doi.org/10.1126/science.1203486>.
- Seyfried, T.N., and Shelton, L.M. (2010). Cancer as a metabolic disease. *Nutr Metab (Lond)* 7, 7. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-7-7>.
- Shahidi, F., and de Camargo, A. (2016). Tocopherols and Tocotrienols in Common and Emerging Dietary Sources: Occurrence, Applications, and Health Benefits. *IJMS* 17, 1745. <https://doi.org/10.3390/ijms17101745>.
- Sliwoski, G., Kothiwale, S., Meiler, J., and Lowe, E.W. (2014). Computational Methods in Drug Discovery. *Pharmacol Rev* 66, 334–395. <https://doi.org/10.1124/pr.112.007336>.
- Smith, G.R., and Sternberg, M.J.E. (2002). Prediction of protein–protein interactions by docking methods. *Current Opinion in Structural Biology* 12, 28–35. [https://doi.org/10.1016/S0959-440X\(02\)00285-3](https://doi.org/10.1016/S0959-440X(02)00285-3).
- Soll, J., Douce, R., and Schultz, G. (1980). Site of biosynthesis of  $\alpha$ -tocopherol in spinach chloroplasts. *FEBS Letters* 112, 243–246. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(80\)80189-X](https://doi.org/10.1016/0014-5793(80)80189-X).
- Soll, J., Schultz, G., Joyard, J., Douce, R., and Block, M.A. (1985). Localization and synthesis of prenylquinones in isolated outer and inner envelope membranes from spinach chloroplasts. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 238, 290–299. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(85\)90167-5](https://doi.org/10.1016/0003-9861(85)90167-5).
- Stanzione, F., Giangreco, I., and Cole, J.C. (2021). Use of molecular docking computational tools in drug discovery. In *Progress in Medicinal Chemistry*, (Elsevier), pp. 273–343.

- Steiner, M. (1991). Influence of vitamin E on platelet function in humans. *Journal of the American College of Nutrition* *10*, 466–473. <https://doi.org/10.1080/07315724.1991.10718173>.
- Stoddard, B.L., and Koshland, D.E. (1992). Prediction of the structure of a receptor–protein complex using a binary docking method. *Nature* *358*, 774–776. <https://doi.org/10.1038/358774a0>.
- Strassel, C., Lanza, F., and Gachet, C. (2020). Plaquettes sanguines de culture : état de l’art. *Bulletin de l’Académie Nationale de Médecine* *204*, 971–980. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2020.10.002>.
- Sudhakar, A. (2009). History of Cancer, Ancient and Modern Treatment Methods. *J Canc Sci Ther* *01*, i–iv. <https://doi.org/10.4172/1948-5956.100000e2>.
- Szymańska, R., Nowicka, B., Trela, A., and Kruk, J. (2020). Vitamin E: structure and forms. In *Molecular Nutrition*, (Elsevier), pp. 67–90.
- Tan, B., and Brzuskiwicz, L. (1989). Separation of tocopherol and tocotrienol isomers using normal- and reverse-phase liquid chromatography. *Analytical Biochemistry* *180*, 368–373. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(89\)90447-8](https://doi.org/10.1016/0003-2697(89)90447-8).
- Tan, K.B., Dorman, T.E., Falls, K.M., Chung, T.D., Mirabelli, C.K., Crooke, S.T., and Mao, J. (1992). Topoisomerase II alpha and topoisomerase II beta genes: characterization and mapping to human chromosomes 17 and 3, respectively. *Cancer Res* *52*, 231–234. .
- Terashima, K., Takaya, Y., and Niwa, M. (2002). Powerful antioxidative agents based on garcinoic acid from *Garcinia kola*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* *10*, 1619–1625. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(01\)00428-X](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(01)00428-X).
- Tomasetti, C., Vogelstein, B., and Parmigiani, G. (2013). Half or more of the somatic mutations in cancers of self-renewing tissues originate prior to tumor initiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* *110*, 1999–2004. <https://doi.org/10.1073/pnas.1221068110>.
- Traber, M.G., and Arai, H. (1999). MOLECULAR MECHANISMS OF VITAMIN E TRANSPORT. *Annu. Rev. Nutr.* *19*, 343–355. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.19.1.343>.
- Tsai-Pflugfelder, M., Liu, L.F., Liu, A.A., Tewey, K.M., Whang-Peng, J., Knutsen, T., Huebner, K., Croce, C.M., and Wang, J.C. (1988). Cloning and sequencing of cDNA encoding human DNA topoisomerase II and localization of the gene to chromosome region 17q21-22. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* *85*, 7177–7181. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.19.7177>.
- Ungurianu, A., Zanfirescu, A., Nițulescu, G., and Margină, D. (2021a). Vitamin E beyond Its Antioxidant Label. *Antioxidants* *10*, 634. <https://doi.org/10.3390/antiox10050634>.
- Ungurianu, A., Zanfirescu, A., Nițulescu, G., and Margină, D. (2021b). Vitamin E beyond Its Antioxidant Label. *Antioxidants* *10*, 634. <https://doi.org/10.3390/antiox10050634>.
- Vakser, I.A. (2014). Protein-Protein Docking: From Interaction to Interactome. *Biophysical Journal* *107*, 1785–1793. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2014.08.033>.

- Valentin, H.E., Lincoln, K., Moshiri, F., Jensen, P.K., Qi, Q., Venkatesh, T.V., Karunanandaa, B., Baszis, S.R., Norris, S.R., Savidge, B., et al. (2005). The *Arabidopsis* vitamin E pathway *gene5-1* Mutant Reveals a Critical Role for Phytol Kinase in Seed Tocopherol Biosynthesis. *The Plant Cell* 18, 212–224. <https://doi.org/10.1105/tpc.105.037077>.
- Vann, K.R., Oviatt, A.A., and Osheroff, N. (2021a). Topoisomerase II Poisons: Converting Essential Enzymes into Molecular Scissors. *Biochemistry* 60, 1630–1641. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.1c00240>.
- Vann, K.R., Oviatt, A.A., and Osheroff, N. (2021b). Topoisomerase II Poisons: Converting Essential Enzymes into Molecular Scissors. *Biochemistry* 60, 1630–1641. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.1c00240>.
- Verdonk, M.L., Cole, J.C., Hartshorn, M.J., Murray, C.W., and Taylor, R.D. (2003). Improved protein-ligand docking using GOLD. *Proteins* 52, 609–623. <https://doi.org/10.1002/prot.10465>.
- Vidi, P.-A., Kanwischer, M., Baginsky, S., Austin, J.R., Csucs, G., Dörmann, P., Kessler, F., and Bréhélin, C. (2006). Tocopherol Cyclase (VTE1) Localization and Vitamin E Accumulation in Chloroplast Plastoglobule Lipoprotein Particles. *Journal of Biological Chemistry* 281, 11225–11234. <https://doi.org/10.1074/jbc.M511939200>.
- Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V.E., Zhou, S., Diaz, L.A., and Kinzler, K.W. (2013). Cancer Genome Landscapes. *Science* 339, 1546–1558. <https://doi.org/10.1126/science.1235122>.
- Vos, S.M., Tretter, E.M., Schmidt, B.H., and Berger, J.M. (2011a). All tangled up: how cells direct, manage and exploit topoisomerase function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 12, 827–841. <https://doi.org/10.1038/nrm3228>.
- Vos, S.M., Tretter, E.M., Schmidt, B.H., and Berger, J.M. (2011b). All tangled up: how cells direct, manage and exploit topoisomerase function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 12, 827–841. <https://doi.org/10.1038/nrm3228>.
- Wang, J.C. (2002). Cellular roles of DNA topoisomerases: a molecular perspective. *Nat Rev Mol Cell Biol* 3, 430–440. <https://doi.org/10.1038/nrm831>.
- Wang, J.-C., and Lin, J.-H. (2013). Scoring Functions for Prediction of Protein-Ligand Interactions. *CPD* 19, 2174–2182. <https://doi.org/10.2174/1381612811319120005>.
- Weinberg, R. (1982). Fewer and fewer oncogenes. *Cell* 30, 3–4. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(82\)90003-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(82)90003-4).
- Wells, S.R., Jennings, M.H., Rome, C., Hadjivassiliou, V., Papas, K.A., and Alexander, J.S. (2010).  $\alpha$ -,  $\gamma$ - and  $\delta$ -tocopherols reduce inflammatory angiogenesis in human microvascular endothelial cells☆. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 21, 589–597. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.03.006>.
- Wigley, D.B., Davies, G.J., Dodson, E.J., Maxwell, A., and Dodson, G. (1991). Crystal structure of an N-terminal fragment of the DNA gyrase B protein. *Nature* 351, 624–629. <https://doi.org/10.1038/351624a0>.

- Yan, Y., and Huang, S.-Y. (2019a). A non-redundant benchmark for symmetric protein docking. *Big Data Min. Anal.* 2, 92–99. <https://doi.org/10.26599/BDMA.2018.9020035>.
- Yan, Y., and Huang, S.-Y. (2019b). Pushing the accuracy limit of shape complementarity for protein-protein docking. *BMC Bioinformatics* 20, 696. <https://doi.org/10.1186/s12859-019-3270-y>.
- Yan, Y., Wen, Z., Wang, X., and Huang, S.-Y. (2017). Addressing recent docking challenges: A hybrid strategy to integrate template-based and free protein-protein docking: Docking Tool for Predicting Protein-Protein Interactions. *Proteins* 85, 497–512. <https://doi.org/10.1002/prot.25234>.
- Yin, Y., Cheong, H., Friedrichsen, D., Zhao, Y., Hu, J., Mora-Garcia, S., and Chory, J. (2002). A crucial role for the putative *Arabidopsis* topoisomerase VI in plant growth and development. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99, 10191–10196. <https://doi.org/10.1073/pnas.152337599>.
- Yuriev, E., Holien, J., and Ramsland, P.A. (2015). Improvements, trends, and new ideas in molecular docking: 2012-2013 in review: Improvements, Trends, and New Ideas in Molecular Docking. *J. Mol. Recognit.* 28, 581–604. <https://doi.org/10.1002/jmr.2471>.
- Zechiedrich, E.L., and Osheroff, N. (1990). Eukaryotic topoisomerases recognize nucleic acid topology by preferentially interacting with DNA crossovers. *The EMBO Journal* 9, 4555–4562. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1990.tb07908.x>.
- Zhang, C. (2004). Accurate and efficient loop selections by the DFIRE-based all-atom statistical potential. *Protein Science* 13, 391–399. <https://doi.org/10.1110/ps.03411904>.
- Zharkov, D.O. (2002). Structural analysis of an Escherichia coli endonuclease VIII covalent reaction intermediate. *The EMBO Journal* 21, 789–800. <https://doi.org/10.1093/emboj/21.4.789>.
- (2007). What Is Cancer? - NCI.
- (2021). إلتحام جزيئي.
- Abdurashidova, G., Radulescu, S., Sandoval, O., Zahariev, S., Danailov, M.B., Demidovich, A., Santamaria, L., Biamonti, G., Riva, S., and Falaschi, A. (2007). Functional interactions of DNA topoisomerases with a human replication origin. *EMBO J* 26, 998–1009. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601578>.
- Andoh, T., and Ishida, R. (1998). Catalytic inhibitors of DNA topoisomerase II. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Structure and Expression* 1400, 155–171. [https://doi.org/10.1016/S0167-4781\(98\)00133-X](https://doi.org/10.1016/S0167-4781(98)00133-X).
- Bailly, C. (2012). Contemporary Challenges in the Design of Topoisomerase II Inhibitors for Cancer Chemotherapy. *Chem. Rev.* 112, 3611–3640. <https://doi.org/10.1021/cr200325f>.
- Balakrishnan, R., and Krishnamoorthy, M. (2014). Docking studies for screening anticancer compounds of *Azadirachta indica* using *Saccharomyces cerevisiae* as model system. *J Nat Sc Biol Med* 5, 108. <https://doi.org/10.4103/0976-9668.127298>.

Bank, R.P.D. RCSB PDB - 4J3N: Human Topoisomerase libeta in complex with DNA.

Bank, R.P.D. RCSB PDB - 4R1F: Re-refined Human DNA topoisomerase IIa (ATPase and transducer domains) in complex with ADP and SO4.

Bank, R.P.D. RCSB PDB - 5ZAD: Human topoisomerase II beta in complex with DNA.

Bank, R.P.D. RCSB PDB - 5ZEN: Crystal structure of human topoisomerase II beta in complex with DNA: a new quaternary conformation showing opening of the protein-linked DNA-gate.

Bank, R.P.D. RCSB PDB - 5GWK: Human topoisomerase IIalpha in complex with DNA and etoposide.

Bank, R.P.D. RCSB PDB - 3QX3: Human topoisomerase IIbeta in complex with DNA and etoposide.

Bank, R.P.D. RCSB PDB - 4FM9: Human topoisomerase II alpha bound to DNA.

Baveye, S., Ellass, E., Fernig, D.G., Blanquart, C., Mazurier, J., and Legrand, D. (2000a). Human Lactoferrin Interacts with Soluble CD14 and Inhibits Expression of Endothelial Adhesion Molecules, E-Selectin and ICAM-1, Induced by the CD14-Lipopolysaccharide Complex. *Infect Immun* 68, 6519–6525. <https://doi.org/10.1128/IAI.68.12.6519-6525.2000>.

Baveye, S., Ellass, E., Mazurier, J., and Legrand, D. (2000b). Lactoferrin inhibits the binding of lipopolysaccharides to L-selectin and subsequent production of reactive oxygen species by neutrophils. *FEBS Letters* 469, 5–8. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(00\)01243-6](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(00)01243-6).

Bell, E.W., and Zhang, Y. (2019). DockRMSD: an open-source tool for atom mapping and RMSD calculation of symmetric molecules through graph isomorphism. *J Cheminform* 11, 40. <https://doi.org/10.1186/s13321-019-0362-7>.

Berman, H.M. (2000). The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research* 28, 235–242. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>.

Bitencourt-Ferreira, G., and de Azevedo, W.F. (2019). Molecular Docking Simulations with ArgusLab. In *Docking Screens for Drug Discovery*, W.F. de Azevedo, ed. (New York, NY: Springer New York), pp. 203–220.

Bower, J.J., Karaca, G.F., Zhou, Y., Simpson, D.A., Cordeiro-Stone, M., and Kaufmann, W.K. (2010). Topoisomerase II $\alpha$  maintains genomic stability through decatenation G2 checkpoint signaling. *Oncogene* 29, 4787–4799. <https://doi.org/10.1038/onc.2010.232>.

Brooijmans, N., and Kuntz, I.D. (2003). Molecular Recognition and Docking Algorithms. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 32, 335–373. <https://doi.org/10.1146/annurev.biophys.32.110601.142532>.

Burrow, H., K Kanwar, R., and R. Kanwar, J. (2011). Antioxidant Enzyme Activities of Iron-Saturated Bovine Lactoferrin (Fe-bLf) in Human Gut Epithelial Cells Under Oxidative Stress. *MC* 7, 224–230. <https://doi.org/10.2174/157340611795564286>.

Buzun, K., Bielawska, A., Bielawski, K., and Gornowicz, A. (2020). DNA topoisomerases as molecular targets for anticancer drugs. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 35, 1781–1799. <https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1821676>.

Champoux, J.J. (2001a). DNA Topoisomerases: Structure, Function, and Mechanism. *Annu. Rev. Biochem.* 70, 369–413. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.70.1.369>.

- Champoux, J.J. (2001b). DNA Topoisomerases: Structure, Function, and Mechanism. *Annu. Rev. Biochem.* *70*, 369–413. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.70.1.369>.
- Chemsketch, A.R.M.M.J., Lewis Outils numérique pour la chimie Logiciel ChemSketch Réalisé par : Abdillahi Robleh Mohamed Martin Julien. - ppt télécharger.
- Cheng, T., Li, X., Li, Y., Liu, Z., and Wang, R. (2009). Comparative Assessment of Scoring Functions on a Diverse Test Set. *J. Chem. Inf. Model.* *49*, 1079–1093. <https://doi.org/10.1021/ci9000053>.
- Clarke, D., and Azuma, Y. (2017). Non-Catalytic Roles of the Topoisomerase II $\alpha$  C-Terminal Domain. *IJMS* *18*, 2438. <https://doi.org/10.3390/ijms18112438>.
- Collet, G. (2014). Comparaison de structures : le RMSD.
- Coutsias, E.A., and Wester, M.J. (2019). RMSD and Symmetry. *J. Comput. Chem.* *40*, 1496–1508. <https://doi.org/10.1002/jcc.25802>.
- Cuvelier, C., Dotreppe, O., Diez, M., and Istasse, L. (2003). Vitamine E: état des connaissances chez les carnivores domestiques. II Métabolisme, besoins et apports. Undefined.
- Damelin, M., and Bestor, T.H. (2007). The decatenation checkpoint. *Br J Cancer* *96*, 201–205. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603537>.
- Delgado, J.L., Hsieh, C.-M., Chan, N.-L., and Hiasa, H. (2018). Topoisomerases as anticancer targets. *Biochemical Journal* *475*, 373–398. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160583>.
- Deming, P.B., Cistulli, C.A., Zhao, H., Graves, P.R., Piwnicka-Worms, H., Paules, R.S., Downes, C.S., and Kaufmann, W.K. (2001). The human decatenation checkpoint. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* *98*, 12044–12049. <https://doi.org/10.1073/pnas.221430898>.
- DeVore, R.F., Corbett, A.H., and Osheroff, N. (1992). Phosphorylation of topoisomerase II by casein kinase II and protein kinase C: effects on enzyme-mediated DNA cleavage/religation and sensitivity to the antineoplastic drugs etoposide and 4'-(9-acridinylamino)methane-sulfon-m-anisidide. *Cancer Res* *52*, 2156–2161. .
- Deweese, J.E., and Osheroff, N. (2009). Coordinating the Two Protomer Active Sites of Human Topoisomerase II $\alpha$ : Nicks as Topoisomerase II Poisons. *Biochemistry* *48*, 1439–1441. <https://doi.org/10.1021/bi8021679>.
- Deweese, J.E., Burgin, A.B., and Osheroff, N. (2008). Human topoisomerase II uses a two-metal-ion mechanism for DNA cleavage. *Nucleic Acids Research* *36*, 4883–4893. <https://doi.org/10.1093/nar/gkn466>.
- Fu, Y., Zhao, J., and Chen, Z. (2018). Insights into the Molecular Mechanisms of Protein-Ligand Interactions by Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulation: A Case of Oligopeptide Binding Protein. *Computational and Mathematical Methods in Medicine* *2018*, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2018/3502514>.
- Fulan, H., Changxing, J., Baina, W.Y., Wencui, Z., Chunqing, L., Fan, W., Dandan, L., Dianjun, S., Tong, W., Da, P., et al. (2011). Retinol, vitamins A, C, and E and breast cancer risk: a meta-analysis and meta-regression. *Cancer Causes Control* *22*, 1383–1396. <https://doi.org/10.1007/s10552-011-9811-y>.

- Ganguly, A., Das, B., Roy, A., Sen, N., Dasgupta, S.B., Mukhopadhyay, S., and Majumder, H.K. (2007). Betulinic Acid, a Catalytic Inhibitor of Topoisomerase I, Inhibits Reactive Oxygen Species–Mediated Apoptotic Topoisomerase I–DNA Cleavable Complex Formation in Prostate Cancer Cells but Does Not Affect the Process of Cell Death. *Cancer Research* 67, 11848–11858. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-1615>.
- Gao, Y.-D., and Huang, J.-F. (2011). [An extension strategy of Discovery Studio 2.0 for non-bonded interaction energy automatic calculation at the residue level]. *Dongwuxue Yanjiu* 32, 262–266. <https://doi.org/10.3724/SP.J.1141.2011.03262>.
- Gao, K., Wang, R., Chen, J., Cheng, L., Frishcosy, J., Huzumi, Y., Qiu, Y., Schluckbier, T., Wei, X., and Wei, G.-W. (2022). Methodology-Centered Review of Molecular Modeling, Simulation, and Prediction of SARS-CoV-2. *Chem. Rev.* [acs.chemrev.1c00965](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00965). <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00965>.
- Gibbons, J., A. (2011). Lactoferrin and cancer in different cancer models. *Front Biosci* S3, 1080. <https://doi.org/10.2741/212>.
- Guedes, I.A., Pereira, F.S.S., and Dardenne, L.E. (2018). Empirical Scoring Functions for Structure-Based Virtual Screening: Applications, Critical Aspects, and Challenges. *Front. Pharmacol.* 9, 1089. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01089>.
- Hähnke, V.D., Kim, S., and Bolton, E.E. (2018). PubChem chemical structure standardization. *J Cheminform* 10, 36. <https://doi.org/10.1186/s13321-018-0293-8>.
- Herrera, E., and Barbas, C. (2001). Vitamin E: action, metabolism and perspectives. *J Physiol Biochem* 57, 43–56. .
- Jain, C.K., Roychoudhury, S., and Majumder, H.K. (2015). Selective killing of G2 decatenation checkpoint defective colon cancer cells by catalytic topoisomerase II inhibitor. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* 1853, 1195–1204. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2015.02.021>.
- Jiang, Q. (2014). Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free Radical Biology and Medicine* 72, 76–90. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.035>.
- Joy, S., Nair, P.S., Hariharan, R., and Pillai, M.R. (2006). Detailed comparison of the protein-ligand docking efficiencies of GOLD, a commercial package and ArgusLab, a licensable freeware. *In Silico Biol* 6, 601–605. .
- Kellner, U., Sehested, M., Jensen, P.B., Gieseler, F., and Rudolph, P. (2002). Culprit and victim – DNA topoisomerase II. *The Lancet Oncology* 3, 235–243. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(02\)00715-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(02)00715-5).
- Kim, S. (2021). Exploring Chemical Information in PubChem. *Current Protocols* 1. <https://doi.org/10.1002/cpz1.217>.
- Kim, C., Nan, B., Kong, S., and Harlow, S. (2012). Changes in iron measures over menopause and associations with insulin resistance. *J Womens Health (Larchmt)* 21, 872–877. <https://doi.org/10.1089/jwh.2012.3549>.
- Kim, S., Thiessen, P.A., Bolton, E.E., Chen, J., Fu, G., Gindulyte, A., Han, L., He, J., He, S., Shoemaker, B.A., et al. (2016). PubChem Substance and Compound databases. *Nucleic Acids Res* 44, D1202–D1213. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv951>.

- Kryukov, G.V., Castellano, S., Novoselov, S.V., Lobanov, A.V., Zehtab, O., Guigó, R., and Gladyshev, V.N. (2003). Characterization of Mammalian Selenoproteomes. *Science* 300, 1439–1443. <https://doi.org/10.1126/science.1083516>.
- Larsen, A.K., Skladanowski, A., and Bojanowski, K. (1996). The roles of DNA topoisomerase II during the cell cycle. In *Progress in Cell Cycle Research*, L. Meijer, S. Guidet, and L. Vogel, eds. (Boston, MA: Springer US), pp. 229–239.
- Larsen, A.K., Escargueil, A.E., and Skladanowski, A. (2003). Catalytic topoisomerase II inhibitors in cancer therapy. *Pharmacology & Therapeutics* 99, 167–181. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(03\)00058-5](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(03)00058-5).
- Liani-Leibson, K., Har-Vardi, I., and Priel, E. (2014). Inhibition of Topoisomerase I by Anti-Cancer Drug Altered the Endometrial Cyclicity and Receptivity. *CMM* 14, 141–150. <https://doi.org/10.2174/1566524013666131118111241>.
- Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., and Feeney, P.J. (2012). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews* 64, 4–17. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.019>.
- Madabhushi, R. (2018). The Roles of DNA Topoisomerase II $\beta$  in Transcription. *IJMS* 19, 1917. <https://doi.org/10.3390/ijms19071917>.
- McClendon, A.K., and Osheroff, N. (2007). DNA topoisomerase II, genotoxicity, and cancer. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 623, 83–97. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2007.06.009>.
- McNamara, S., Wang, H., Hanna, N., and Miller, W.H. (2008). Topoisomerase II $\beta$  Negatively Modulates Retinoic Acid Receptor  $\alpha$  Function: a Novel Mechanism of Retinoic Acid Resistance. *Mol Cell Biol* 28, 2066–2077. <https://doi.org/10.1128/MCB.01576-07>.
- Minniti, E., Byl, J.A.W., Riccardi, L., Sissi, C., Rosini, M., De Vivo, M., Minarini, A., and Osheroff, N. (2017). Novel xanthone-polyamine conjugates as catalytic inhibitors of human topoisomerase II $\alpha$ . *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 27, 4687–4693. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.09.011>.
- Nabi, K., and Le, A. (2021). The Intratumoral Heterogeneity of Cancer Metabolism. In *The Heterogeneity of Cancer Metabolism*, A. Le, ed. (Cham: Springer International Publishing), pp. 149–160.
- Nakagawa, T., Hayashita, Y., Maeno, K., Masuda, A., Sugito, N., Osada, H., Yanagisawa, K., Ebi, H., Shimokata, K., and Takahashi, T. (2004). Identification of Decatenation G2 Checkpoint Impairment Independently of DNA Damage G2 Checkpoint in Human Lung Cancer Cell Lines. *Cancer Research* 64, 4826–4832. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-0871>.
- Nitiss, J.L. (2009a). DNA topoisomerase II and its growing repertoire of biological functions. *Nat Rev Cancer* 9, 327–337. <https://doi.org/10.1038/nrc2608>.
- Nitiss, J.L. (2009b). DNA topoisomerase II and its growing repertoire of biological functions. *Nat Rev Cancer* 9, 327–337. <https://doi.org/10.1038/nrc2608>.
- Nitiss, J.L. (2009c). Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 9, 338–350. <https://doi.org/10.1038/nrc2607>.

Omran, Z., and Rauch, C. (2014). Acid-mediated Lipinski's second rule: application to drug design and targeting in cancer. *Eur Biophys J* 43, 199–206. <https://doi.org/10.1007/s00249-014-0953-1>.

Palermo, G., Stenta, M., Cavalli, A., Dal Peraro, M., and De Vivo, M. (2013). Molecular Simulations Highlight the Role of Metals in Catalysis and Inhibition of Type II Topoisomerase. *J. Chem. Theory Comput.* 9, 857–862. <https://doi.org/10.1021/ct300691u>.

Palermo, G., Cavalli, A., Klein, M.L., Alfonso-Prieto, M., Dal Peraro, M., and De Vivo, M. (2015). Catalytic Metal Ions and Enzymatic Processing of DNA and RNA. *Acc. Chem. Res.* 48, 220–228. <https://doi.org/10.1021/ar500314j>.

Parasuraman, S. (2012). Protein data bank. *J Pharmacol Pharmacother* 3, 351. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.103704>.

Pommier, Y., Sun, Y., Huang, S.N., and Nitiss, J.L. (2016). Roles of eukaryotic topoisomerases in transcription, replication and genomic stability. *Nat Rev Mol Cell Biol* 17, 703–721. <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.111>.

Pommier, Y., Nussenzweig, A., Takeda, S., and Austin, C. (2022). Human topoisomerases and their roles in genome stability and organization. *Nat Rev Mol Cell Biol* 23, 407–427. <https://doi.org/10.1038/s41580-022-00452-3>.

PubChem delta-Tocopherol.

Quinn, R.J., Carroll, A.R., Pham, N.B., Baron, P., Palframan, M.E., Suraweera, L., Pierens, G.K., and Muresan, S. (2008). Developing a Drug-like Natural Product Library. *J. Nat. Prod.* 71, 464–468. <https://doi.org/10.1021/np070526y>.

Rampakakis, E., and Zannis-Hadjopoulos, M. (2009). Transient dsDNA breaks during pre-replication complex assembly. *Nucleic Acids Research* 37, 5714–5724. <https://doi.org/10.1093/nar/gkp617>.

Sarkar, S., Horn, G., Moulton, K., Oza, A., Byler, S., Kokolus, S., and Longacre, M. (2013). Cancer Development, Progression, and Therapy: An Epigenetic Overview. *IJMS* 14, 21087–21113. <https://doi.org/10.3390/ijms141021087>.

Schoeffler, A.J., and Berger, J.M. (2008). DNA topoisomerases: harnessing and constraining energy to govern chromosome topology. *Quart. Rev. Biophys.* 41, 41–101. <https://doi.org/10.1017/S003358350800468X>.

Shiozaki, K., and Yanagida, M. (1992). Functional dissection of the phosphorylated termini of fission yeast DNA topoisomerase II. *Journal of Cell Biology* 119, 1023–1036. <https://doi.org/10.1083/jcb.119.5.1023>.

Ungurianu, A., Zanfirescu, A., Nițulescu, G., and Margină, D. (2021). Vitamin E beyond Its Antioxidant Label. *Antioxidants* 10, 634. <https://doi.org/10.3390/antiox10050634>.

Vann, K.R., Oviatt, A.A., and Osheroff, N. (2021a). Topoisomerase II Poisons: Converting Essential Enzymes into Molecular Scissors. *Biochemistry* 60, 1630–1641. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.1c00240>.

Vann, K.R., Oviatt, A.A., and Osheroff, N. (2021b). Topoisomerase II Poisons: Converting Essential Enzymes into Molecular Scissors. *Biochemistry* 60, 1630–1641. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.1c00240>.

- Walters, W.P. (2012). Going further than Lipinski's rule in drug design. *Expert Opinion on Drug Discovery* 7, 99–107. <https://doi.org/10.1517/17460441.2012.648612>.
- Wang, J.C. (2002). Cellular roles of DNA topoisomerases: a molecular perspective. *Nat Rev Mol Cell Biol* 3, 430–440. <https://doi.org/10.1038/nrm831>.
- Wang, Y., Xiao, J., Suzek, T.O., Zhang, J., Wang, J., and Bryant, S.H. (2009). PubChem: a public information system for analyzing bioactivities of small molecules. *Nucleic Acids Research* 37, W623–W633. <https://doi.org/10.1093/nar/gkp456>.
- Watson, J.D., and Crick, F.H.C. (1953). Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature* 171, 737–738. <https://doi.org/10.1038/171737a0>.
- Wells, N.J., Addison, C.M., Fry, A.M., Ganapathi, R., and Hickson, I.D. (1994). Serine 1524 is a major site of phosphorylation on human topoisomerase II alpha protein in vivo and is a substrate for casein kinase II in vitro. *J Biol Chem* 269, 29746–29751. .
- Wendorff, T.J., Schmidt, B.H., Heslop, P., Austin, C.A., and Berger, J.M. (2012). The Structure of DNA-Bound Human Topoisomerase II Alpha: Conformational Mechanisms for Coordinating Inter-Subunit Interactions with DNA Cleavage. *Journal of Molecular Biology* 424, 109–124. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2012.07.014>.
- Wilkinson, A.N. (2021). Diagnostic de cancer en première ligne: Six étapes pour raccourcir l'intervalle diagnostique. *Can Fam Physician* 67, e99–e103. <https://doi.org/10.46747/cfp.6704e99>.
- Worland, S.T., and Wang, J.C. (1989). Inducible overexpression, purification, and active site mapping of DNA topoisomerase II from the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *J Biol Chem* 264, 4412–4416. .
- Yadav, S., Pandey, S.K., Singh, V.K., Goel, Y., Kumar, A., and Singh, S.M. (2017). Molecular docking studies of 3-bromopyruvate and its derivatives to metabolic regulatory enzymes: Implication in designing of novel anticancer therapeutic strategies. *PLoS ONE* 12, e0176403. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176403>.
- Zheng, L., Meng, J., Jiang, K., Lan, H., Wang, Z., Lin, M., Li, W., Guo, H., Wei, Y., and Mu, Y. (2022). Improving protein–ligand docking and screening accuracies by incorporating a scoring function correction term. *Briefings in Bioinformatics* 23, bbac051. <https://doi.org/10.1093/bib/bbac051>.
- (2021). Free Download ChemDraw Ultra 12.0.
- Balakrishnan, R., and Krishnamoorthy, M. (2014). Docking studies for screening anticancer compounds of *Azadirachta indica* using *Saccharomyces cerevisiae* as model system. *J Nat Sc Biol Med* 5, 108. <https://doi.org/10.4103/0976-9668.127298>.
- Bank, R.P.D. RCSB PDB - 4J3N: Human Topoisomerase Iibeta in complex with DNA.
- Bank, R.P.D. RCSB PDB - 4R1F: Re-refined Human DNA topoisomerase IIa (ATPase and transducer domains) in complex with ADP and SO4.
- Bank, R.P.D. RCSB PDB - 5ZAD: Human topoisomerase II beta in complex with DNA.
- Bank, R.P.D. RCSB PDB - 5ZEN: Crystal structure of human topoisomerase II beta in complex with DNA: a new quaternary conformation showing opening of the protein-linked DNA-gate.

Bank, R.P.D. RCSB PDB - 5GWK: Human topoisomerase IIalpha in complex with DNA and etoposide.

Bank, R.P.D. RCSB PDB - 3QX3: Human topoisomerase IIbeta in complex with DNA and etoposide.

Bank, R.P.D. RCSB PDB - 4FM9: Human topoisomerase II alpha bound to DNA.

Bell, E.W., and Zhang, Y. (2019). DockRMSD: an open-source tool for atom mapping and RMSD calculation of symmetric molecules through graph isomorphism. *J Cheminform* 11, 40. <https://doi.org/10.1186/s13321-019-0362-7>.

Berman, H.M. (2000). The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research* 28, 235–242. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>.

Bitencourt-Ferreira, G., and de Azevedo, W.F. (2019). Molecular Docking Simulations with ArgusLab. In *Docking Screens for Drug Discovery*, W.F. de Azevedo, ed. (New York, NY: Springer New York), pp. 203–220.

Chemsketch, A.R.M.M.J., Lewis Outils numérique pour la chimie Logiciel ChemSketch Réalisé par : Abdillahi Robleh Mohamed Martin Julien. - ppt télécharger.

Collet, G. (2014). Comparaison de structures : le RMSD.

Coutsias, E.A., and Wester, M.J. (2019). RMSD and Symmetry. *J. Comput. Chem.* 40, 1496–1508. <https://doi.org/10.1002/jcc.25802>.

Gao, Y.-D., and Huang, J.-F. (2011). [An extension strategy of Discovery Studio 2.0 for non-bonded interaction energy automatic calculation at the residue level]. *Dongwuxue Yanjiu* 32, 262–266. <https://doi.org/10.3724/SP.J.1141.2011.03262>.

Hähnke, V.D., Kim, S., and Bolton, E.E. (2018). PubChem chemical structure standardization. *J Cheminform* 10, 36. <https://doi.org/10.1186/s13321-018-0293-8>.

Joy, S., Nair, P.S., Hariharan, R., and Pillai, M.R. (2006). Detailed comparison of the protein-ligand docking efficiencies of GOLD, a commercial package and ArgusLab, a licensable freeware. *In Silico Biol* 6, 601–605. .

Kim, S. (2021). Exploring Chemical Information in PubChem. *Current Protocols* 1. <https://doi.org/10.1002/cpz1.217>.

Kim, S., Thiessen, P.A., Bolton, E.E., Chen, J., Fu, G., Gindulyte, A., Han, L., He, J., He, S., Shoemaker, B.A., et al. (2016). PubChem Substance and Compound databases. *Nucleic Acids Res* 44, D1202–D1213. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv951>.

Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., and Feeney, P.J. (2012). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews* 64, 4–17. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.019>.

Omran, Z., and Rauch, C. (2014). Acid-mediated Lipinski's second rule: application to drug design and targeting in cancer. *Eur Biophys J* 43, 199–206. <https://doi.org/10.1007/s00249-014-0953-1>.

Parasuraman, S. (2012). Protein data bank. *J Pharmacol Pharmacother* 3, 351. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.103704>.

PubChem delta-Tocopherol.

Quinn, R.J., Carroll, A.R., Pham, N.B., Baron, P., Palframan, M.E., Suraweera, L., Pierens, G.K., and Muresan, S. (2008). Developing a Drug-like Natural Product Library. *J. Nat. Prod.* 71, 464–468. <https://doi.org/10.1021/np070526y>.

Walters, W.P. (2012). Going further than Lipinski's rule in drug design. *Expert Opinion on Drug Discovery* 7, 99–107. <https://doi.org/10.1517/17460441.2012.648612>.

Wang, Y., Xiao, J., Suzek, T.O., Zhang, J., Wang, J., and Bryant, S.H. (2009). PubChem: a public information system for analyzing bioactivities of small molecules. *Nucleic Acids Research* 37, W623–W633. <https://doi.org/10.1093/nar/gkp456>.

Yadav, S., Pandey, S.K., Singh, V.K., Goel, Y., Kumar, A., and Singh, S.M. (2017). Molecular docking studies of 3-bromopyruvate and its derivatives to metabolic regulatory enzymes: Implication in designing of novel anticancer therapeutic strategies. *PLoS ONE* 12, e0176403. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176403>.

(2021). Free Download ChemDraw Ultra 12.0.