

60

Études structure-fonction, études *in silico*

Les parabènes sont des esters de l'acide 4-hydroxybenzoïque, présentant un cycle benzénique substitué en para par un groupement ester avec des chaînes alkyles de taille variable. Ils ont une structure similaire à d'autres produits connus pour être « *œstrogen like* » : les alkylphénols.

Relation structure-fonction

Les quatre premiers parabènes de la série (méthyl, éthyl, n-propyl et n-butyl parabènes) ont des effets œstrogéniques sur les cellules cancéreuses du sein MCF-7 (Routledge et coll., 1998 ; Byford, et coll., 2002). En particulier, Byford et ses collaborateurs (2002) ont détecté des effets d'inhibition compétitive vis-à-vis du 17 β -œstradiol (E2) pour des concentrations élevées en parabène (jusqu'à un million de fois en excès molaire). Si l'E2 a son pic d'activité (dans les cellules MCF-7) pour des concentrations comprises entre 10⁻¹⁰ et 10⁻⁸ M, les parabènes présentent un maximum dans l'intervalle 10⁻⁵ à 10⁻⁴ M. Ces quatre molécules présentent une affinité de liaison (*relative binding affinity*, RBA) faible pour le récepteur du ligand naturel, E2, autour de 0,001 % (Byford, et coll., 2002). Cette affinité augmente avec la longueur de la chaîne alkyle, comme observé pour le récepteur de l'utérus du rat (Blair et coll., 2000).

L'affinité de liaison est également linéairement corrélée avec l'hydrophobicité, ce qui démontre l'importance de l'interaction faible impliquant le cycle benzénique (Darbre et coll., 2003).

Des conclusions similaires ont été obtenues dans l'étude fournie par Morohoshi et ses collaborateurs (2005). Dans cette étude *in vitro* sur 37 produits chimiques (dont 11 parabènes) présents dans les lotions solaires, 11 composés (principalement 7 parabènes avec des chaînes alkyles linéaires et ramifiées, et des benzophénones) présentaient une RBA entre 0,001 et 0,077 % pour le récepteur alpha aux œstrogènes. Les auteurs suggèrent que l'affinité augmente avec la longueur et la ramification de la chaîne, ce propos étant en accord avec des études précédentes (Okubo et coll., 2001).

La littérature ne semble pas présenter d'études dédiées spécifiquement aux relations QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*) entre la structure des parabènes et leurs interactions avec les récepteurs endocriniens. En

revanche, ces molécules font partie des ensembles de *training* et de test de plusieurs modèles QSAR pour la RBA des perturbateurs endocriniens (Dodge, 1998 ; Shi et coll., 2001 ; Lill et coll., 2005 ; Roncaglioni et coll., 2008). Ces modèles sont caractérisés par un bon accord entre les valeurs expérimentales et calculées, mais le nombre de parabènes considérés (en moyenne moins de dix) ne permet pas d'évaluer la fiabilité des modèles pour cette classe de molécules. À noter qu'il est proposé que l'interaction entre le substrat et le récepteur est à 50 % stérique et à 50 % électrostatique, suggérant, donc, un rôle équivalent entre la liaison hydrogène et les interactions de Van Der Waals du cycle.

Modèles *in silico*

Comme pour les autres ligands du récepteur ER, le groupe hydroxyle des parabènes peut former une liaison H à l'intérieur de la poche de l'E2 avec le Glu353 et l'Arg394 (et une molécule d'eau). Cette interaction a été mise en évidence par des simulations atomistiques (mécanique moléculaire) qui suggèrent des agrégats substrat/récepteur stables (Byford et coll., 2002). La faible activité *in vitro* des parabènes a été attribuée à la taille de la molécule petite par rapport à la poche du récepteur. En effet, les simulations atomistiques montrent que, à cause de leurs dimensions réduites, deux parabènes (du méthyl parabène au n-butyl parabène) peuvent entrer à l'intérieur de la poche du récepteur. Dans ce cas, la deuxième molécule formera une liaison hydrogène avec l'His524, située à l'autre extrémité de la poche. À noter que l'énergie d'interaction de deux parabènes est environ deux fois celle d'un seul, cela montre la faible répulsion entre les deux ligands. Deux parabènes à l'intérieur du récepteur peuvent donner lieu à des effets de synergie (Byford et coll., 2002).

Une étude théorique utilisant des modèles structuraux pour le récepteur et des méthodes de calculs plus performants (issues de la chimie quantique) donnent des relations qualitatives entre l'activité et l'énergie d'interaction de quatre parabènes (méthyl, n-butyl, benzyl et isobutyl parabènes) (Guadarrama et coll., 2008), même si les résultats pour le méthyl parabène sont en contradiction avec l'expérience (Godfrey 2008).

En conclusion, les parabènes présentent une affinité de liaison faible pour le récepteur des œstrogènes. Cette affinité augmente avec la longueur de la chaîne alkyle et elle est également linéairement corrélée avec l'hydrophobicité. La faible activité *in vitro* des parabènes a été attribuée à la petite taille de la molécule, par rapport à la poche du récepteur, mais deux parabènes (du méthyl parabène au n-butyl parabène) peuvent entrer à l'intérieur de cette poche pouvant donner lieu à des effets de synergie.

BIBLIOGRAPHIE

- BLAIR RM, FANG H, BRANHAM WS, HASS BS, DIAL SL, et coll. The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. *Toxicol Sci* 2000, **54** : 138-153
- BYFORD JR, SHAW LE, DREW MGB, POPE GS, SAUER MJ, DARBRE PD. Œstrogenic activity of parabens in MCF7 human breast cancer cells. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2002, **80** : 49-60
- DARBRE PD, BYFORD JR, SHAW LE, HALL S, COLDHAM NG, et coll. Œstrogenic activity of benzylparaben. *J Appl Toxicol* 2003, **23** : 43-51
- DODGE A. Natural and anthropogenic environmental œstrogens: the scientific basis for risk assessment. Structure/activity relationships. *Pure Appl Chem* 1998, **70** : 1725-1733
- GODFREY D. Comment on: Construction of simplified models to simulate estrogenic disruptions by esters of 4-hydroxybenzoic acid (parabens). P Guadarrama, S Fomine, R Salcedo, A Martínez. *Biophys. Chem.* 137 (2008) 1-6. doi:10.1016/j.bpc.2008.06.001. *Biophysical Chemistry* 2008, **138** : 63-64
- GUADARRAMA P, FOMINE S, SALCEDO R, MARTINEZ A. Construction of simplified models to simulate estrogenic disruptions by esters of 4-hydroxy benzoic acid (parabens). *Biophys Chem* 2008, **13** : 1-6
- LILL MA, WINIGER F, VEDANI A, ERNST B. Impact of induced fit on ligand binding to the androgen receptor: a multidimensional QSAR study to predict endocrine-disrupting effects of environmental chemicals. *J Med Chem* 2005, **8** : 5666-5674
- MOROHOSHI K, YAMAMOTO H, KAMATA R, SHIRAIISHI F, KODA T, MORITA M. Estrogenic activity of 37 components of commercial sunscreen lotions evaluated by in vitro assays. *Toxicology in Vitro* 2005, **19** : 457-469
- OKUBO T, YOKOYAMA Y, KANO K, KANO I. ER-dependent estrogenic activity of parabens assessed by proliferation of human breast cancer MCF-7 cells and expression of ERalpha and PR. *Food and Chemical Toxicology* 2001, **39** : 1225-1232
- RONCAGLIONI A, PICLIN N, PINTORE M, BENFENATI E. Binary classification models for endocrine disrupter effects mediated through the estrogen receptor. *SAR and QSAR in Environmental Research* 2008, **19** : 697-733
- ROUTLEDGE EJ, PARKER J, ODUM J, ASHBY J, SUMPTER JP. Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998, **153** : 12-19
- SHI LM, FANG H, TONG W, WU J, PERKIN SR, et coll. QSAR models using a large diverse set of estrogens. *J Chem Inf Comput Sci* 2001, **41** : 186-195