

I- Introduction

Le mécanisme d'action des molécules organiques (dans notre cas les phénols) n'est pas connu de façon précise mais les hypothèses les plus sûres suggèrent que ces molécules perturbent le fonctionnement des membranes lipidiques, ou agissent en se liant à des protéines lipidiques.

Pour mener à bien cette étude, on doit connaître quelques principes de base de la biologie cellulaire, comme la membrane, la mitochondrie, afin de passer par un phénomène important pour expliquer l'action de toxicité.

II- Les mitochondries :

La mitochondrie est souvent décrite comme «la centrale énergétique de la cellule ». Comme cette analogie est bonne, mais il est aussi bon d'insister sur le fait que, comme toutes les centrales énergétiques, la mitochondrie ne *produit* pas d'énergie : elle *transforme* une certaine forme d'énergie en une autre forme d'énergie. Les dimensions des mitochondries sont de l'ordre de 1 à 2 μm de longueur pour 0.5 à 1 μm de diamètres, limité par deux membranes séparées par un espace inter-membranaire, la membrane interne formant des replis, ou *crêtes mitochondriales*, vers l'intérieur de l'organite (matrice). La microcinématographie de cellules en culture *in vivo* a prouvé que le mitochondriome (ensemble des mitochondries) est un *ensemble dynamique* pouvant être déformées, être déplacées, se diviser ou fusionner.

En moyenne, le volume du chondriome représente 15 à 20 % du volume cellulaire, mais en fait une cellule peut réguler le nombre de ces mitochondries en fonction de son activité métabolique [96].

Une membrane externe très perméable :

La membrane externe de la mitochondrie est proche par sa composition chimique de la membrane plasmique. Sa principale caractéristique est la présence abondante d'une protéine transmembranaire.

La membrane interne imperméable et riche en protéines : La membrane interne de la mitochondrie forme des crêtes, qui sont souvent en forme de lamelles. Avant tout caractérisée par sa richesse en protéines (80 % en poids). On y trouve :

- Les transporteurs d'électrons et de protons formant la chaîne respiratoire, qui permettent la phosphorylation oxydative.

La plus célèbre et la plus évidente de ses molécules est l'ATPase de la membrane interne.

III- Les membranes :

L'analyse chimique des membranes plasmiques isolées à partir d'hématies montre qu'elles sont constituées de lipides et de protéines. Cette composition a été confirmée pour l'ensemble des membranes biologiques. La masse (en poids sec) de ses deux constituants se répartit en 60 % de protéines et 40 % de lipides. Le rapport des masses protéines/lipides est en général voisin de 1 pour les membranes qui sont plus riches en protéines (jusqu'à 80 % en masse pour la membrane interne des mitochondries).

Les lipides membranaires sont essentiellement des phospholipides ils représentent environ 55 % des lipides membranaires, L'exemple le plus classique de phospholipide est la *phosphatidylcholine* (figure 1)

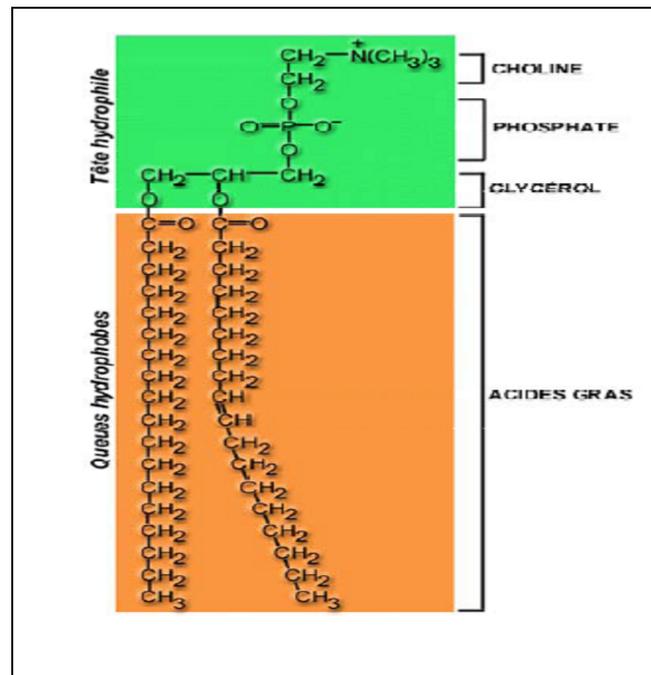


Figure-28: Modèle moléculaire de la phosphatidylcholine

Cette molécule est un ester bâti sur le glycérol (trialcool). Elle comporte deux chaînes aliphatiques issues des acides gras engagés dans l'estérification de deux groupements alcool du glycérol. Le troisième groupement alcool est estérifié par l'acide phosphorique (sous forme d'un groupement phosphate, ionisé, donc chargé, au pH cellulaire). L'ensemble forme un groupement phosphatidyl.

Le groupement phosphatidyl est ici lié à la choline, groupement chargé positivement.

Comme le groupement phosphate est chargé négativement au pH cellulaire, l'ensemble de la molécule est neutre.

Cette molécule possède la particularité de présenter deux zones distinctes dans l'espace :

- Les chaînes aliphatiques sont, comme tous les groupements constitués de carbone et d'hydrogène, fortement hydrophobe ;
- La tête de la phosphatidylcholine, avec ses groupements chargés ou polaires, est fortement hydrophile.

La molécule est donc à la fois hydrophile et hydrophobe : on dit qu'elle est *amphiphile*

Tous les lipides membranaires sont amphiphiles. Or le milieu cellulaire, que ce soit hors ou dans la cellule, est un milieu aqueux; Les lipides membranaires interagissent donc, dans le milieu aqueux de la cellule, de façon à rassembler leurs pôles hydrophiles et à présenter au milieu leurs pôles hydrophobes : ils forment des bicouches lipidiques, maintenues par « interactions hydrophobes » (figure-3). D'autres interactions faibles stabilisent l'ensemble : liaisons ioniques entre les zones polaires des lipides, interactions de van der Waals entre les queues hydrophobes.

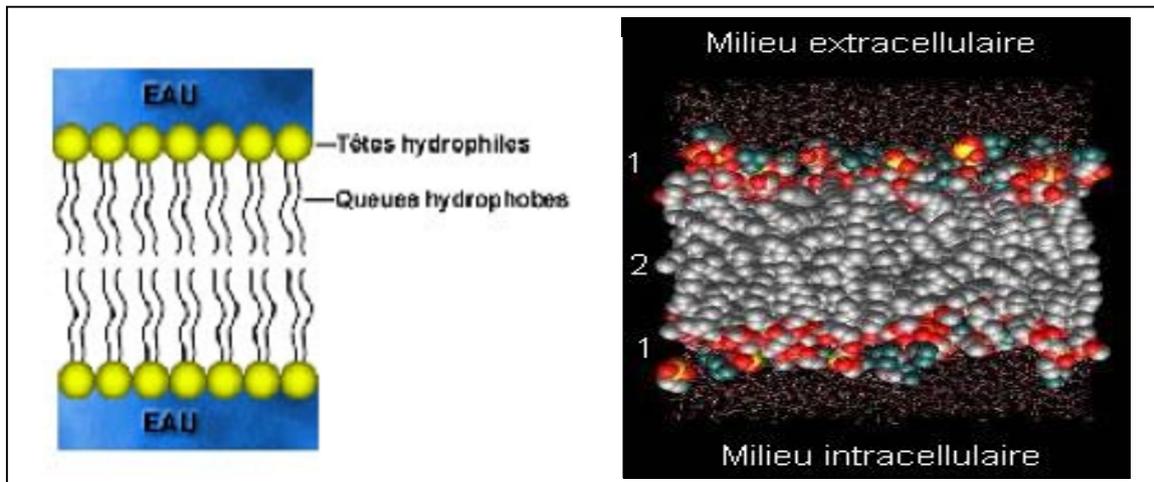


Figure-29: Structure de la membrane (Têtes hydrophiles, Queues hydrophobes).

Les protéines membranaires sont extrêmement variées, ce sont des éléments essentiels de la diversité et de la spécificité des membranes.

L'hydrophobie des molécules conditionne en partie leur transport membranaire. Le passage d'une molécule hydrophobe à travers une membrane biologique n'est guère problématique : elle est liposoluble, et franchit sans encombre la bicouche lipidique. C'est le cas des gaz respiratoires, par exemple.

IV- La chaîne respiratoire :

Au niveau des mitochondries certains métabolites sont oxydés, et l'énergie dégagée par l'oxydation sert en partie à régénérer de l'ATP par phosphorylation de l'ATP. L'ensemble des réactions d'oxydation et de phosphorylation constitue la phosphorylation oxydative.

En fait, au niveau des mitochondries les oxydations se font par déshydrogénation.

L'hydrogène enlevé au combustible, ou substrat, est capté par des accepteurs successifs dont le dernier est l'oxygène. On remarque lors de l'étude de diverses voies métaboliques du glucose, des processus de déshydrogénation dans lesquels l'accepteur final d'hydrogène est un composé organique, ces processus constituent la fermentation. Dans les mitochondries, où l'accepteur final est l'oxygène, on parle de *respiration*.

Les électrons perdus par le substrat, lors de la déshydrogénation, sont transportés jusqu'à l'oxygène par une série de corps appelés transporteurs d'électrons, puis l'oxygène activé par ces électrons devient accepteur de protons et il se forme de l'eau. Les premiers accepteurs qui captent l'hydrogène sont des nucléotides: NAD, NADP et FAD. Les transporteurs d'électrons sont des cytochromes, protéines à groupement porphyrinique voisin de l'hème de l'hémoglobine; les cytochromes renfermant un atome de fer, leur passage de l'état réduit à l'état oxydé est lié au changement de valence du métal. Divers types de cytochromes ont été isolés à partir des mitochondries, on les désigne par les lettres a, b, c. Les cytochromes mitochondriaux a et b sont insolubles dans l'eau et ils ne sont actifs qu'associés à des phospholipides, le cytochrome c est par contre très soluble dans l'eau. La succession des oxydo-réductions permet ainsi le transport de l'hydrogène enlevé au substrat jusqu'à l'oxygène (figure 30).

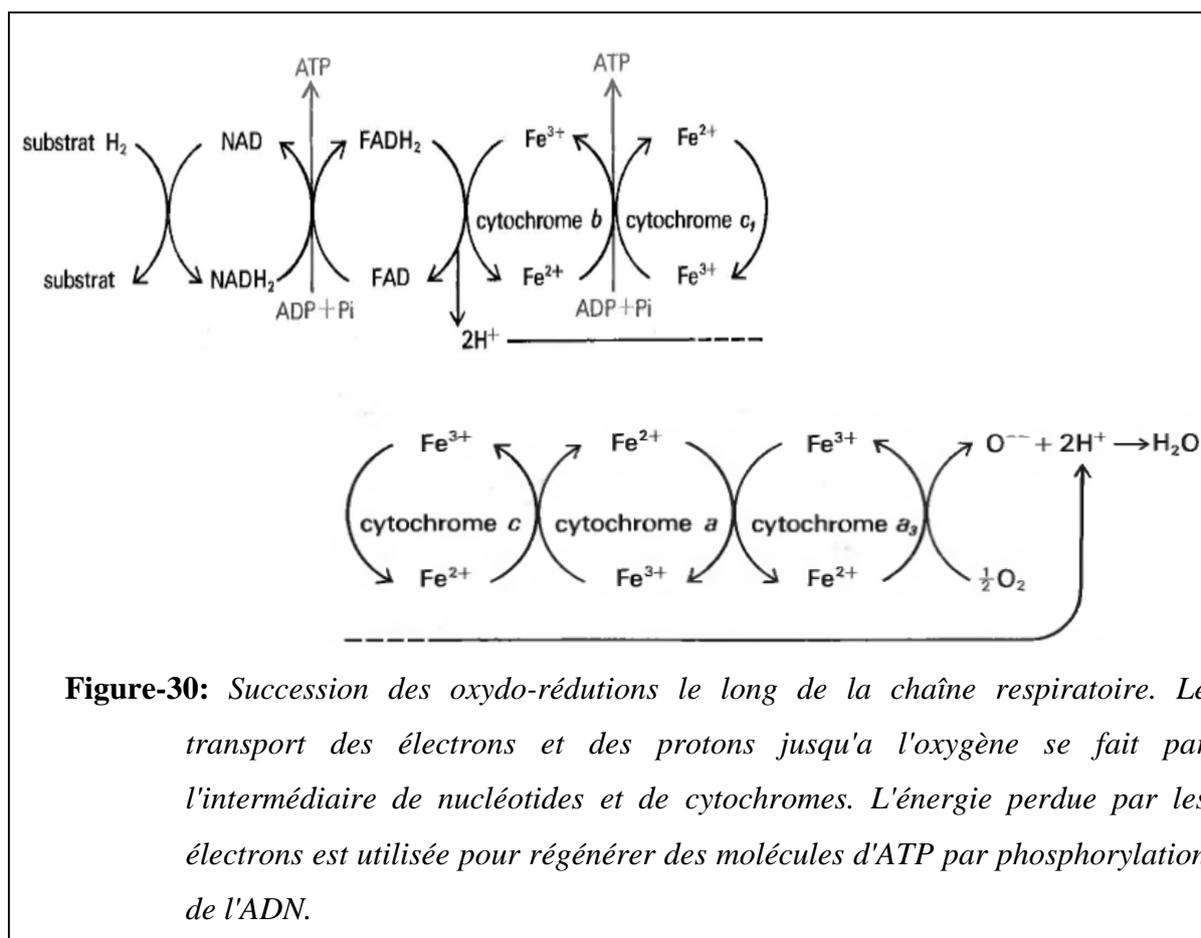


Figure-30: Succession des oxydo-réductions le long de la chaîne respiratoire. Le transport des électrons et des protons jusqu'à l'oxygène se fait par l'intermédiaire de nucléotides et de cytochromes. L'énergie perdue par les électrons est utilisée pour régénérer des molécules d'ATP par phosphorylation de l'ADN.

Le transport des électrons et des protons met ainsi en jeu des protéines et des nucléotides. Certains de ces nucléotides, comme la FAD, sont en fait des coenzymes de déshydrogénases à coenzymes flaviniques appelées flavoprotéines.

Elles possèdent une couleur jaune; ce sont elles qui sont responsables de la teinte jaune caractéristique des culots de mitochondries isolées. D'autre part les recherches récentes laissent à penser qu'il entre également dans cet ensemble de transporteurs une quinone, l'ubiquinone ou coenzyme Q, qui peut être réduite ou oxydée, et se place sans doute entre la FAD et le cytochrome b. L'ensemble des corps qui participent au transport de l'hydrogène jusqu'à l'oxygène constitue la chaîne respiratoire, mais ses divers composants ne sont pas encore connus. Certains constituants sont hydrosolubles, d'autres sont insolubles dans l'eau et fortement liés à des lipides. L'analyse de la chaîne est malaisée car il est difficile d'en séparer les divers composants.

Au cours des recherches, on a d'abord isolé des fragments de la chaîne et l'on a pu montrer ensuite qu'il correspondaient à plusieurs transporteurs. Ainsi, on a préparé une partie soluble appelée $NADH_2$ -*Cytochrom c réductase* qui catalyse la réduction du cytochrome c par la $NADH_2$; ce fragment contient en fait une $NADH_2$ -déshydrogénase, qui a une FAD

comme coenzyme, le coenzyme Q, les cytochromes *b* et *c*₁. De même on a isolé une fraction insoluble, la cytochrome- oxydase qui catalyse la réoxydation du cytochrome *c* réduit: le cytochrome *a* et le cytochrome *a*₃, elle contient de plus des atomes de cuivre dont on ne sait ni à quels corps ils s'associent, ni le rôle qu'ils peuvent jouer.

Au cours du transport de l'hydrogène jusqu'à l'oxygène, l'énergie perdue par les électrons permet la régénération de molécules d'ATP, par phosphorylation de molécules d'ADP. Ces phosphorylations se font a trois niveaux de la chaîne respiratoire: lors de l'oxydation par la FAD de la NADH₂ (ou de la NADPH₂, la NADP était également un accepteur d'hydrogène comme la NAD); lors de l'oxydation du cytochrome *b* par le cytochrome *c*₁; enfin lors de l'oxydation de cytochrome *b* par cytochrome *c*₃ lors de l'oxydation du cytochrome *a*₃. Lors de l'hydrogène est enlevé de la NADH₂ ou de la NADPH₂, trois molécules d'ATP se régènèrent lorsqu'il est enlevé a la FADH₂ deux molécule seulement se régènèrent (figure 4). Les mécanismes de couplage de la phosphorylation de l'ATP avec les trois réactions d'oxydation, ne sont pas encore élucidés; ils mettent en jeu des enzymes encore inconnues [97].

IV-1 Inhibiteurs et découplants de la Chaîne Respiratoire Mitochondriale (CRM):

IV-1-1 Inhibiteurs:

Ce sont des corps chimiques qui par leurs liaisons avec l'enzyme modifient la vitesse de la réaction enzymatique, soit en l'accélérant (Activateur), ou bien en la ralentissant (Inhibiteur). Ils y a d'autres molécules qui peuvent intervenir pour ralentir les réactions de la chaîne respiratoire mitochondriale, ce sont les inhibiteurs de la chaîne respiratoire mitochondriale. Compte tenu de l'importance vitale de cette voie métabolique pour notre organisme, la plupart de ces inhibiteurs sont des poisons dangereux [98].

IV-1-2 Découplants :

Corps chimique qui empêche le transfert de l'énergie entre les enzymes d'oxydo-reduction et l'ATP, produit d'une enzyme de phosphorylation dans une voie métabolique de phosphorylation dans une voie métabolique de respiration ou de fermentation.

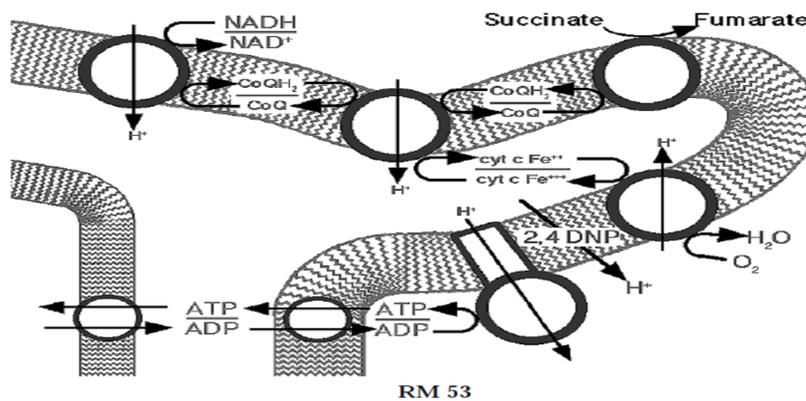
- La notion de couplage entre la réaction de phosphorylation de l'ATP et les oxydoréductions de la chaîne respiratoire mitochondriale, permet de définir un nouveau type de régulateurs de cette voie métabolique, les découplants.

- Ces composés suppriment la transmission de l'énergie entre les oxydoréductases et l'ATPase.

Ils diminuent le gradient de protons transmembranaire ; ils favorisent l'hydrolyse de l'ATP par le complexe F_0-F_1 ; ils stoppent l'effet indirect de l'oligomycine sur le reste de la chaîne respiratoire ; ils activent enfin les oxydations cellulaires, l'utilisation du NADH et de l'Oxygène [98].

IV-1-2 Exemple de découplant de la CRM : le 2,4-DiNitroPhénol

Examinons à titre d'exemple l'effet du 2,4 dinitrophénol (2,4 DNP) sur la chaîne respiratoire mitochondriale, ce découplant est dissous dans les lipides de la membrane interne de la mitochondrie qu'il rend perméable aux protons. Cette fuite de protons à travers la membrane, entraîne la diminution du gradient de protons transmembranaire. Par suite les oxydoréductases de la chaîne respiratoire accélèrent leur pompage de protons et donc les oxydations couplées. C'est pourquoi les découplants sont des activateurs de la respiration et des oxydations cellulaires.



Le pompage des protons lorsque le gradient est abaissé consomme moins d'énergie ; il y a donc davantage d'énergie libérée dans le milieu sous forme de chaleur.

Quant à l'ATPase dont la réaction est réversible, ne disposant plus du gradient suffisant pour fournir l'énergie dont elle a besoin pour la phosphorylation de l'ADP, elle catalysera la réaction dans l'autre sens, hydrolysant l'ATP en ADP et en phosphate en utilisant le reste de l'énergie pour pomper des protons de la matrice vers l'espace intermembranaire et libérer de la chaleur dans le milieu. Lorsque le gradient devient plus faible encore, une des sous-unités du complexe F_0-F_1 inhibe cette activité d'hydrolyse de l'ATP restant.

- 1- G. Aurélie, Une nouvelle méthode d'apprentissage de données structurées: applications à l'aide à la découverte de médicaments. Université Pierre et Marie Curie Paris 6 (2008).
- 2- S.E. Manahan, Toxicological chemistry and biochemistry, 3rd ed. CRC Press (2003).
- 3- J. E. Morrison, D. Matthews, R. Washington, P.V. Fennessey, M. Harrison, Phenol motor blocks in children: plasma concentrations and cardiac dysrhythmias. *Anesthesiology*, 75, 359-362 (1991).
- 4- M.A. Warner, J.V. Harper, Cardiac dysrhythmias associated with chemical peeling with phenol. *Anesthesiology*, 62, 366-367(1985).
- 5- R.E. Gosselin, R.P.Smith, H.C. Hodge, Phenol in *Clinical Toxicology of Commercial Products*, 5th ed., Williams & Wilkins, Baltimore, III-344–III-348 (1984).
- 6- N.Staimer, S.J. Gee, B.D. Hammock, Development of a class-selective enzyme immunoassay for urinary phenolic glucuronides, *Anal. Chim. Acta*, 441, 27–36 (2001).
- 7- ECOTOX User Guide: ECOTOXicology Database System Version 4.0 [en ligne]. U.S. Environmental Protection Agency (EPA), 2007. Disponible sur : <http://cfpub.epa.gov/ecotox/>.
- 8- T. Öberg, A QSAR for baseline toxicity: validation, domain of application, and prediction. *Chemical Research in Toxicology*, 17 (12), 1630-1637 (2004).
- 9- R.G. Clements, *et al.* Estimating toxicity of industrial chemicals to aquatic organisms using structure activity relationships, Office of Pollution Preventions and Toxics, US Environmental Protection Agency, Washington, DC (1988).
- 10- M. Pintore, *et al*, Predicting toxicity against the fathead minnow by adaptative fuzzy partition. *QSAR & Combinatorial Science*, 22, 210-219 (2003).
- 11- K.L.E. Kaiser, et S.P. Niculescu, Using probabilistic neural networks to model the toxicity of chemicals to the fathead minnow (*Pimephales promelas*) : a study based on 865 compounds. *Chemosphere*, 38 (14), 3231-3245 (1999).
- 12- A. Crum-Brown, T. Frazer, On the connection between chemical constitution and physiological action. *Transactions of the Royal Society of Edinburgh*, 25,151-203 (1868-69).
- 13- M. C. Richet, *Compt. Rend. Soc. Biol. (Paris)* 45, 775-776 (1893)
- 14- C. Hansch, T. Fujita, , *J. Am. Chem. Soc.* 86, 1616-1626 (1964)
- 15- Jr. Free, S. M, J. W. Wilson,. *Med. Chem.* 7, 395-399 (1964)
- 16- C. Hansch, *Ace. Chem. Res.* 2, 232-239 (1969)
- 17- C. Hansch , J. M. Clayton, *J. Pharm. Sci.* 62, 1-21 (1973)
- 18- T.Fujita, T.Ban, , *J. Med. Chem.*44, 148-152 (1971)

- 19- M. Karelson. Molecular descriptors in QSAR/QSPR. Wiley- Interscience, 385 (2000).
- 20- B. Kowalski, R. Gerlach, H. Wold. Systems under Indirect Observation (K. Jöreskog , H. Wold, eds.), North Holland, Amsterdam, 191-206 (1982).
- 21- L. Eriksson, E. Vohannson, N. Kettaneh- Wold. Multi and Megavariate Data Analysis- Principles and Applications. Umetricsacademy, Umeå (2001).
- 22- S. Wold, A. Ruhe, H.Wold, W. Dunn. SIAMJ. Sci. Stat. Comput., 5, 735 (1984).
- 23- S. Wold. Chemometrics: Mathematics and Statistics in Chemistry. Reidel, Dordrecht, The Netherlands (1984).
- 24- P. Gelada, B. R. Kowalski, Anal. Chim. Acta, 185, 1 (1986).
- 25- A. Höskuldsson, J. Chemometrics, 2, 211 (1988).
- 26- J. A. Burns, G. M. Whiteside. Chem. Rev., 93, 2583 (1993).
- 27- L. S. Anker, P. C. Jurs. Anal. Chem., 64, 1157 (1992).
- 28- T. Aoyama, Y. Suzuki, H. Ichikawa. J. Med. Chem., 33, 2583 (1990).
- 29- T. A. Andrea, J. Med. Chem., 34, 2824 (1991).
- 30- P. C. Jurs, Computer Software Applications in Chemistry. Second Edition, J. Wiely (1996).
- 31- A. R. Katritzky, V. S. Lobanov, M. Karelson. CODESSA Reference Manual. University of Florida, Gainesville (1994).
- 32- V. Y. Nalimov. The Application of Mathematical Statistics to Chemical Analysis, Addison- Wesley, Reading, MA (1962).
- 33- R. Calcutt, R. Body. Statistics for Analytical Chemists. Champman & Hall, New York (1983).
- 34- J. C. Miller, J. N. Miller. Statistics for Analytical Chemistry. Ellis Horwood, New York (1988).
- 35- P. C. Meier, R. E. Zund. Statistical Methods in Analytical Chemistry. Wiley, New York (1993).
- 36- P. Dagnélie. Statistique Théorique Et Appliquée. Tomes 1 et 2. De Boeck & Larcier s. a. (1998).
- 37- R. Tomassone, E. Lesquoy, C. Miller. La régression : nouveaux regards sur une ancienne méthode statistique. Masson, INRA (1983).
- 38- R. Wehrens, H. Putter, L. M. C. Buydens. Chemom. Int. Lab. Syst., 54, 35- 52 (2000).
- 39- L. Eriksson, J. Jaworska, A. P. Worth, M. T. D. Cronin, R. M. Mc Dowell, P. Gramatica. Methods for Reliability and Uncertainty Assessment and for Applicability

- Evaluations of Classification and Regression Based QSARs. *Environmental Health Perspectives* 111, 1361-1375 (2003).
- 40- N. R. Draper, H. Smith. *Applied Regression Analysis*, 3rd ed; Wiley Series in Probability and Statistics (1998).
- 41- R.D. Snee, *Validation of Regression Models: Methods and Examples Technometrics*, 19, 415-428 (1977).
- 42- Matlab Version 7.0.0.19920 (Release 14) *The Language of Technical Computing* The MathWorks, Inc (2004).
- 43- HyperchemTM Release 6.03 for windows, Molecular Modeling System (2000).
- 44- R. Todeschini, V. Consonni, M. Pavan. DRAGON, Software for the Calculation of Molecular Descriptors. Release 5.3 for windows, Milano (2005).
- 45- CambridgeSoft, ChemBioDraw/CLOGP trail Version 12.0, CambridgeSoft Corporation 100 Cambridge Park Drive, USA.
- 46- SRC KOWWIN software, SRC-LOGKOW Version 1.67, Syracuse Research Corporation, Syracuse, USA (Sept 2008). <http://www.syrres.com/eSc/kowwin.htm>.
- 47- G. Persoone, D. Dive, *Ecotox. Environ. Saf*, 2, 105-144 (1978).
- 48- T.W. Schultz, M. Cajina-Quezada, J.N. Dumont, *Arch. Environ. Contam. Toxicol*, 9, 591-598 (1980).
- 49- T.W. Schultz, M. Cajina-Quezada, 1982. *Arch. Environ. Contam. Toxicol*. 11, 353-361.
- 50- P.J. Taylor, *Hydrophobic Properties of Drugs*. In *Quantitative Drug Design. Vol. 4* (Ramsden, C.A., ed.), Pergamon Press, Oxford (UK), 241-294 (1990).
- 51- F. A. Carrupt, B. Testa, P. Gaillard, *Computational Approaches to Lipophilicity: Methods and Applications*. In *Reviews in Computational Chemistry, Vol. 11* Wiley-VCH, New York (NY), 241-315 (1997).
- 52- <http://www.Organic-Chemistry.org/prog/peo/>
- 53- ACD/LogP, v. 10, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada, www.acdlabs.com, (2007).
- 54- V.K. Gobar, *Reliable assessment of logP of compounds of pharmaceutical relevance. SAR and QSAR in Environmental Research*, 10, 371-380 (1999).
- 55- J.Devillers, *et al.* *Simulating lipophilicity of organic molecules with a backpropagation neural network. Journal of Pharmaceutical Sciences*, 87 (9), 1086-1090 (1998).
- 56- T. Fujita, J. Iwasa, C. Hansch, *J. Am. Chem. SOC*, 86, 5175-5180 (1964).
- 57- C. G. Nys, R. F. Rekker, *Chim. Ther*, 8, 521-535 (1973).
- 58- R. F. Rekkerh, M. Dekort, *Eur.J. Med. Chem.* 14, 479-488 (1979).
- 59- G. G. Nus, R. F. REKKERC, *him. Ther*, 9, 361-375 (1974).

- 60- R. F. Rekker, The hydrophobic fragmental constant. Its derivation and application. A means of characterizing membrane systems. Pharmacochem. Library Vol.1, Elsevier, Amsterdam, (1977).
- 61- P. Broto, G. Moreau, C. Vanduycke, Eur. J. Med. Chem, 19, 71-78 (1984).
- 62- A. J. Leo, P. Y. C. Jow, C. Silipo, C. Hansch, J. Med. Chem, 18, 865-868 (1975).
- 63- A. Hansch, J. LEO, Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology. Wiley, New York, (1979).
- 64- A. J. Leo, J. Pharm. Sci, 76, 166- 168 (1987).
- 65- A. J. Leo, Methods Enzymol., 202(1991),
- 66- A. J. Leo, Chem. Rev, 93, 1281- 1306 (1993).
- 67- J. T. Chou, P. C. Jurs, J. Chem, Inf Comput. Sci, 19, 172-178 (1979).
- 68- W. M. Meylanp, H. Howard, J. Pharm. Sci., 84, 83-92 (1995).
- 69- A. K. Ghose, M. CRIPPEN, J. Comp. Chem, 7, 565-577 (1986).
- 70- A. K. Ghose, M. Crippen, J. Chem. Inf. Comp. Sci, 27, 21-35 (1987).
- 71- A. K. Ghose, P. Ritchettg, M. Crippen, J. Comp. Chem, 9, 80- 90 (1988).
- 72- V. N. Viswanadhaan, A.K. Ghose, Inf. Comput. Sci, 29, 163-172 (1989).
- 73- Moriguchi, S. Hirono, Q. Liu, I. Nakagome, Y. Matsushita, Chem. Pharm. Bull, 40, 127-130 (1992).
- 74- T.W. Schultz, G.W. Holcombe, G.L. Phillips Relationships of quantitative- structure activity to comparative toxicity of selected phenols in the *Phimephales promelas* and *Tetrahymena pyriformis* test systems. Ecotoxicol Environ, Saf, 12, 146-153 (1986).
- 75- T.W. Schultz, D.T. Lin, S.K. Wesley, QSAR for monosubstituted phenols and the polar narcosis mechanism of toxicity, Qual Assur Good Pract Reg Law, 1, 132-143 (1992).
- 76- G.D. Veith, S.J. Broderius, Structure-toxicity relationships for industrial chemicals causing type (II) narcosis syndrome. In: Kaiser KLE (ed) QSAR in environmental toxicology-II. D Reidel Publishing Co, Dordrecht, The Netherlands, 385 (1987).
- 77- T.W. Schultz, M. Cajina-Quezada, Structure-activity relationships for mono alkylated or halogenated phenols, Toxicol Lett, 37, 121-130 (1987).
- 78- J. Saarikoski, M. Viluksela, Relations between physico-chemical properties of phenols and their toxicity and accumulation in fish, Ecotoxicol Environ Saf, 6, 501-512 (1982).
- 79- T.W. Schultz Nonpolar narcosis, A review of the mechanism of action for baseline toxicity. In: Cowgill UM, Williams LR (eds) Aquatic toxicology and environmental fate. Twelfth symposium, ASTM STP-1027, Amer Soc Test Mater, Philadelphia, PA, 104-109 (1989).

- 80- T.W. Schultz, The use of the ionization constant (pKa) in selecting models of toxicity of phenols, *Ecotoxicol Environ Saf*, 14, 178-183(1987).
- 81- T.W. Schultz, Relative toxicity of para-substituted phenols: LogKow and pK, dependent structure-activity relationships, *Bull Environ Contam Toxicol*, 38, 994-999 (1987).
- 82- M. T. Cronin, T.W. Schultz, Development of Quantitative Structure- Activity Relationships for the Toxicity of Aromatic Compounds to *Tetrahymena pyriformis*: Comparative Assessment of the Methodologies, *Chem. Res. Toxicol*, 14, 1284-1295 (2001).
- 83- G.D. Veith, S.J. Broderius, Rules for distinguishing toxicants that cause type I and type II narcosis syndromes. *Environ Health Perspect*, 87, 207-211(1990), S.H. Yalkowsky, S.C. Valvani Solubility and partitioning I: Solubility of nonelectrolytes in water. *J Pharm Sci*, 69, 912-922 (1980).
- 84- M.J. Kamlet, R.M. Doherty, G.D. Veith, R.W. Taft, M.H. Abraham, Solubility properties in polymers and biological media. 7. An analysis of toxicant properties that influence inhibition of bioluminescence in *Photobacterium phosphoreum* (the microtox test). *Environ Sci Technol*, 20, 690-695 (1986).
- 85- H. Terada, The interaction of highly active uncouplers with mitochondria, *Biochim Biophys Acta*, 639, 225-242 (1981).
- 86- M. Cajina-Quezada, T.W. Schultz, Structure-toxicity relationships for selected weak acid respiratory uncouplers, *Aquat Toxicol*, 17, 239-252 (1990).
- 87- J.S. Jaworska, T.W. Schultz, Mechanism-based comparison of acute toxicity elicited by industrial organic chemicals in procaryotic and eucaryotic systems, *Ecotoxicol Environ Saf*, 29, 200-2 (1994).
- 88- H. Terada, Uncouplers of oxidative phosphorylation. *Environ Health Perspect*, 87, 213-218 (1990).
- 89- S.G.A. McLanghlin, J.P. Dilger, Transport of protons across membranes by weak acids, *Physiol Rev*, 60, 825-862 13 (1980).
- 90- S. Balaza, E. Sturdik, E. Durkova, M. Antalík, P. Sulo, Quantitative structure-activity relationship of carbonylcyanide phenylhydrazones as uncouplers of mitochondrial oxidative phosphorylation, *Biochim Biophys Acta*, 851, 93-98 (1986).
- 91- E. Sturdik, S. Balaza, E. Durcova, M. Sturdicova, P. Sulo, M. Antahík, V. Mikes, V. Dadák, Model-based relation between physicochemical properties uptake and uncoupling effect of carbonylcyanide phenylhydrazones on oxidative phosphorylation at cellular level, *Quant Struct Act Relat*, 7, 221-225 (1988).

- 92- T.W Schultz, D.T Lin, T.S .Wilke, L.M. Arnold Quantitative structure-activity relationships for *Tetrahymena pyriformis* population growth endpoint: A mechanism of action approach. In: W. Karcher, J. Devillers (eds) Practical applications of quantitative structure-activity relationships (QSAR) in environmental chemistry and toxicology. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands, 241-262 (1990)
- 93- K. Pirselova, S. Balaz, T. W. Schultz, Model-Based QSAR for Ionizable Compounds: Toxicity of Phenols Against *Tetrahymena pyriformis*, *Toxicol, Environ. Contam. Toxicol*, 30, 170-177 (1996).
- 94- R. Todeschini, D. Ballabio, V. Consonni, A. Mauri, M. Pavan. Moby Digs Software for Multilinear Regression Analysis and Variable Subset Selection by Genetic Algorithm. Release 1.1 for Windows, Milano (2009).
- 95- S. Spycher, E. Pellegrini, J. Gasteiger, Use of Structure Descriptors To Discriminate between Modes of Toxic Action of Phenols, *J. Chem. Inf. Model*, 45, 200-208 (2005).
- 96- Y. Bassaglia, *Biologie cellulaire*, J. F. Divernois, Moloine (2001).
- 97- P. Favard, *Biologie et Physiologie Cellulaire*, Hermann, Collection Méthodes Paris, 109-114 (1966).
- 98- A. Raisonier, *Respiration Mitochondriale*, Université de Paris, 61-101, (2005).

REERENCES BIBLIOGRAPHIQUES