

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة مولاي الطاهر، سعيدة

Université MOULAY Tahar, Saïda



N° d'Ordre

كلية العلوم

Faculté des Sciences

قسم الكيمياء

Département de Chimie

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master

En Chimie

Spécialité : Chimie Théorique et Computationnelle

Thème

Potentiel anticancéreux des nouveaux dérivés : études QSAR-2D, docking et dynamique moléculaire

Présenté par :

▪ **Mr : Ben Abd Elmoula Abd Enasser**

Soutenu le :

Devant le jury composé de :

Présidente

Examineur

Rapporteur

Dr. Fatima Yahia Cherif

Dr. Djabar Hadji

Pr. Abdelkrim Guendouzi

Université UMTS

Université UMTS

Université UMTS

Année universitaire 2022/2023

Contents

| | |
|--|-----------|
| LISTE DES TABLEAU ----- | 8 |
| LISTE DES FIGURES ----- | 9 |
| INTRODUCTION GENERALE ----- | 11 |
| CHAPITRE 01 ----- | 8 |
| RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE ----- | 8 |
| 1.1 Introduction : ----- | 12 |
| 1.2 L’historique de la dopamine : ----- | 12 |
| 1.3 Définition de la dopamine : ----- | 13 |
| 1.4 Propriétés dopamine : ----- | 14 |
| 1.5 Les récepteurs dopamine : ----- | 14 |
| 1.6 Synthèse : ----- | 16 |
| 1.6.1 Le mécanisme de la réaction : | 16 |
| 1.6.2 Les dérivés dopamine : | 17 |
| 1.7 Protéines : ----- | 17 |
| 1.8 Ligands : ----- | 17 |
| CHAPITRE 2 ----- | 18 |
| METHODES DE CALCUL ----- | 18 |
| 2.1 Introduction : ----- | 19 |
| 2.2 Mécanique quantique : ----- | 19 |
| 2.3 Mécanique moléculaire : ----- | 19 |
| 2.4 Dynamique moléculaire : ----- | 20 |
| 2.4.1 Principe : | 21 |
| 2.5 Les potentiels d’interactions : ----- | 23 |
| 2.6 Les interactions intramoléculaires : ----- | 23 |
| 2.6.1 Energie d’élongation de la liaison(Estretching) : | 23 |
| 2.6.2 Energie de déformation (EBending) : | 24 |
| 2.6.3 Energie de torsion (Etorsion) : | 25 |
| 2.7 Interactions intermoléculaires « non liées'' : ----- | 26 |
| 2.7.1 Energie électrostatiques(Eélec) : | 26 |
| 2.7.2 Energie Van der Waals(VDW) : | 26 |
| 2.8 Le potentiel de Lennard-Jones : ----- | 27 |
| 2.9 Simulation numérique : ----- | 27 |

| | |
|--|-----------|
| La modélisation moléculaire : | 28 |
| 2.9.1 L'algorithme de Verlet : | 28 |
| 2.9.2 Champ de force : | 29 |
| 2.9.3 Opls (Optimized potentials for liquid simulation)..... | 29 |
| 2.9.4 Amber : | 30 |
| 2.10 Matériels et Méthodes : ----- | 30 |
| 2.10.1 Charmm36 (Chemistryat Harvard Macromolecular Mechanics) :..... | 30 |
| 2.10.2 Gromacs (Groningen Machine for Chemical Simulation) : | 31 |
| 3- Minimisation d'énergie : ----- | 33 |
| CHAPITRE 3 : ----- | 8 |
| RESUTATS ET DISCUSSIONS ----- | 8 |
| INTRODUCTION ----- | 35 |
| 2. Préparation des structures: ----- | 37 |
| 3. Procédure de docking moléculaire ----- | 38 |
| 4. Prédiction et évaluation : ----- | 38 |
| Diagramme de minimisation | 38 |
| Diagramme NVT | 39 |
| Diagramme NPT | 40 |
| CONCLUSION ----- | 59 |
| Références ----- | 60 |

LISTE DES TABLEAU

| | |
|---|-----------|
| Tableau1.1 : Propriétés dopamine----- | 14 |
| Tableau 1 .2 : Localisation des récepteurs dopamine d’après Landry et Gies ----- | 15 |
| Table3.1 : Résumé de l'énergie totale, du VDW, de la liaison H et de l'interaction électrostatique des molécules sélectionnées à partir des résultats d'amarrage (2QMZ-Dopamine)----- | 56 |
| Table3.2 : Résumé de l'énergie totale, du VDW, de la liaison H et de l'interaction électrostatique des molécules sélectionnées à partir des résultats d'amarrage (2QMZ-Dopamine o-quinone) | 56 |
| Table3.3 : Résumé de l'énergie totale, du VDW, de la liaison H et de l'interaction électrostatique des molécules sélectionnées à partir des résultats d'amarrage (2QMZ-N octanoyl dopamine) | 56 |
| Table3.4 : Résumé de l'énergie totale, du VDW, de la liaison H et de l'interaction électrostatique des molécules sélectionnées à partir des résultats d'amarrage (2QMZ-L DOPA)----- | 57 |
| Table3.5 : Résumé de l'énergie totale, du VDW, de la liaison H et de l'interaction électrostatique des molécules sélectionnées à partir des résultats d'amarrage (5WFL-Dopamine) ----- | 57 |
| Table3.6 : Résumé de l'énergie totale, du VDW, de la liaison H et de l'interaction électrostatique des molécules sélectionnées à partir des résultats d'amarrage (5WFL-Dopamine o-quinone) | 57 |
| Table3.7 : Résumé de l'énergie totale, du VDW, de la liaison H et de l'interaction électrostatique des molécules sélectionnées à partir des résultats d'amarrage (5WFL-N octanoyl dopamine) | 58 |
| Table3.8 : Résumé de l'énergie totale, du VDW, de la liaison H et de l'interaction électrostatique des molécules sélectionnées à partir des résultats d'amarrage (5WFL-L DOPA) ----- | 58 |

LISTE DES FIGURES

| | |
|--|-----------|
| Figure 2.1 : Energie de d'elongation de liaison ----- | 24 |
| Figure 2.2 : Energie de deformation des angles ----- | 25 |
| Figure 2.3 : Energie de torsion ----- | 25 |
| Figure 2.4 : Potentiel de Lennard-Jones ----- | 27 |
| Figure 2.5 : relation entre theorique et experimentale ----- | 28 |
| Figure 2.6 : Applications de GROMACS dans divers domaines scientifiques ----- | 32 |
| Figure 2.7 : les etapes fondamentales du code de calcul de GROMACS----- | 32 |
| Figure 3.1 : Protocole general d'amarrage moléculaire----- | 36 |
| Figure 3.2 : Minimisation d'énergie ----- | 39 |
| Figure 3.6.1 : RMSD des complexes 2QMZ-dopamine----- | 42 |
| Figure 3.6.2 : RMSD des complexes 2QMZ-dopamine o-quinone----- | 42 |
| Figure 3.6.3 : RMSD des complexes 2QMZ-L DOPA----- | 43 |
| Figure 3.6.4 : RMSD des complexes 2QMZ-N octanoyl dopamine ----- | 43 |
| Figure 3.6.5 : RMSD des complexes 5WFL-dopamine----- | 43 |
| Figure 3.6.6 : RMSD des complexes 5WFL-dopamine o-quinone----- | 43 |
| Figure 3.6.7 : RMSD des complexes 5WFL-L DOPA ----- | 44 |
| Figure 3.6.8 : RMSD des complexes 5WFL-N octanoyl dopamine----- | 44 |
| Figure 3.7.1 : RMSF atome de complexes 2QMZ-dopamine ----- | 45 |
| Figure 3.7.2: RMSF atome de complexes 2QMZ-dopamine o-quinone----- | 45 |
| Figure 3.7.3 : RMSF atome de complexes 2QMZ-L DOPA ----- | 46 |
| Figure 3.7.4 : RMSF atome de complexes 2QMZ-N octanoyl dopamine----- | 46 |
| Figure 3.7.5 : RMSF atome de complexes 5WFL-dopamine ----- | 46 |
| Figure 3.7.6 : RMSF atome de complexes 5WFL-dopamine o-quinone ----- | 46 |
| Figure 3.7.7 : RMSF atome de complexes 5WFL-L DOPA----- | 47 |
| Figure 3.7.8 : RMSF atome de complexes 5WFL-N octanoyl dopamine ----- | 47 |
| Figure 3.5.1 : Rayon de giration (Rg) du complexe 2QMZ-dopamine o-quinone----- | 47 |
| Figure 3.5.2 : Rayon de giration (Rg) du complex 2QMZ-dopamine ----- | 47 |
| Figure 3.5.3 : Rayon de giration (Rg) du complexe 2QMZ-L DOPA----- | 48 |
| Figure 3.5.4 : Rayon de giration (Rg) du complexe 2QMZ-N octanoyle dopamine ----- | 48 |
| Figure 3.5.5 : Rayon de giration (Rg) du complexe 5WFL-dopamine----- | 49 |
| Figure 3.5.6 : Rayon de giration (Rg) du complexe 5WFL-dopamine o-quinone----- | 49 |
| Figure 3.5.7 : Rayon de giration (Rg) du complexe 5WFL-L DOPA----- | 49 |
| Figure 3.5.8 : Rayon de giration (Rg) du complexe 5WFL-N octanoyle dopamine ----- | 49 |
| Figure 3.8.1 : Complexes protéines ligands - 2D interaction ----- | 51 |

| | |
|---|-----------|
| Figure 3.8.2 : Complexes protéines ligands- 2D interaction ----- | 52 |
| Figure 3.9.1 : protéine 2QMZ avec les dérivète ----- | 53 |
| Figure 3.9.2 : protéine 5WFL avec les dérivète ----- | 54 |
| Figure 3.9.3 : Interaction 2d et 3d ----- | 55 |

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Le corps humain contient de nombreuses biomolécules importantes qui aident à réguler les fonctions quotidiennes. La dopamine (DA), un neurotransmetteur clé du système nerveux central humain, est l'une des protéines du cerveau qui aide à maintenir l'homéostasie et d'autres processus biologiques importants. Il est principalement impliqué dans les activités physiologiques du système nerveux central (SNC). Le corps humain contient de nombreuses biomolécules importantes qui aident à réguler les fonctions quotidiennes. La dopamine (DA), un neurotransmetteur clé du système nerveux central humain, est l'une des protéines du cerveau qui aide à maintenir l'homéostasie et d'autres processus biologiques importants. Il est principalement impliqué dans les activités physiologiques du système nerveux central (SNC), telles que le contrôle moteur et la cognition [1]. Chez l'homme, une carence en dopamine peut entraîner le stress, la dépression, la maladie de Parkinson, la schizophrénie, la maladie d'Alzheimer, etc. [2].

Cependant, des niveaux élevés de maladie d'Alzheimer peuvent provoquer une cardiotoxicité, ce qui peut entraîner une augmentation du rythme cardiaque, de l'hypertension artérielle et même une insuffisance cardiaque. Selon les experts médicaux, la concentration optimale de DA pour l'homme est de 0,01 à 1 μM . Par conséquent, il est important de déterminer la concentration de DA appropriée pour le corps humain.

À ce jour, de nombreuses études approfondies ont démontré différentes méthodes de détection de la dopamine à la fois en laboratoire et sur le terrain. Auparavant, Iswarya et al. ont démontré une technique colorimétrique pour détecter la MA en utilisant respectivement des nanoparticules bimétalliques d'argent (Ag), d'or (Au) et d'Ag-Au fonctionnalisées par L-His. Yurdirim et al. ont rapporté une technique de fluorescence active pour la détection rapide et sensible de DA à des concentrations allant jusqu'à 40 nM basée sur la surveillance de la fluorescence intrinsèque de nanoparticules de polydopamine synthétisées in situ. Farjami et al. a exploité la liaison spécifique de DA à un aptamère d'ARN, l'a immobilisé sur une électrode à disque d'or modifiée par la cystéamine et a effectué une oxydation électrochimique supplémentaire, pour développer une méthode basée sur l'ARN d'aptamère pour analyser le DA. Plus récemment, une stratégie de détection de fluorescence sans étiquette utilisant des nanoparticules de cuivre modèle d'ADN double brin comme indicateur fluorescent a été utilisée pour détecter des concentrations de DA jusqu'à 20 pM. Une autre étude a récemment rapporté une stratégie de détection colorimétrique sans étiquette qui inhibe l'oxydation catalysée par

INTRODUCTION GENERALE

Cu²⁺ dans un système 3',3',5,5'-tétraméthylbenzidine H₂O₂ pour détecter la DA jusqu'à 1 µM de rizière. Comme rapporté par H. B. Wang et al., la dopamine interagit fortement avec les ions Cu²⁺ pour former des complexes stables qui inhibent la formation de nanoclusters de cuivre à matrice polythymine et peuvent également détecter la DA jusqu'à 0,5 nM.

Toutes ces techniques de laboratoire ont des limites de détection relativement basses pour la dopamine, mais présentent plusieurs inconvénients, principalement dus à un équipement de laboratoire encombrant et coûteux, à de longs temps de préparation des échantillons et à des besoins en personnel spécialisé. Ceux-ci limitent l'applicabilité pratique de ces techniques de détection pour la détection en temps réel de DA. Les techniques de terrain sont compactes et portables, mais ne peuvent pas fournir de limites inférieures de détection. Par conséquent, il existe un fort besoin d'une technique simple et fiable pour détecter la DA avec une bonne sensibilité, qui peut être obtenue par une large gamme de techniques électrochimiques.

Ces dernières années, plusieurs capteurs électrochimiques ont été conçus et développés pour une détection rapide et peu coûteuse de DA et d'autres biomolécules importantes. La plupart des électrodes de biocapteurs sont faites de métaux précieux tels que l'or et le platine [1].

SILICO, abréviation de « in silico », fait référence aux méthodes computationnelles ou informatisées utilisées dans divers domaines scientifiques, dont la pharmacologie. Les approches in silico impliquent l'utilisation de simulations informatiques, de modélisations et d'analyses de données pour comprendre les processus biologiques, prédire le comportement des médicaments et concevoir de nouveaux médicaments. Voici quelques façons dont les méthodes in silico ont aidé la pharmacologie a :

1. Découverte et développement de médicaments
2. Pharmacocinétique et pharmacodynamique
3. Prédiction de la toxicité
4. Médecine personnalisée
5. Essais cliniques virtuels.

Dans l'ensemble, les méthodes in silico ont révolutionné la pharmacologie en fournissant des outils efficaces pour la découverte de médicaments, l'optimisation, la prédiction de la toxicité et la médecine personnalisée. Ils ont contribué à accélérer le processus de développement

INTRODUCTION GENERALE

médicaments et à améliorer les résultats pour les patients en permettant aux chercheurs de prendre des décisions plus éclairées.

Dans ce premier chapitre, nous allons recenser les bibliothèques de recherche qui sont liées à l'étude de la dopamine. La dopamine est un neurotransmetteur essentiel dans le système nerveux central, jouant un rôle crucial dans de nombreuses fonctions physiologiques et comportementales. La compréhension de son fonctionnement et de son implication dans diverses pathologies est un domaine de recherche important. Nous présenterons ici quelques-unes des principales bibliothèques utilisées par les chercheurs pour étudier la dopamine.

Dans le deuxième chapitre, Ce chapitre a introduit les concepts de mécanique quantique et de dynamique moléculaire, ainsi que les méthodes de calcul associées à ces domaines. La mécanique quantique permet de comprendre le comportement des particules à l'échelle atomique, tandis que la dynamique moléculaire permet de simuler le mouvement des atomes et des molécules dans des systèmes complexes. Les méthodes de calcul présentées offrent des outils puissants pour résoudre ces problèmes, ouvrant ainsi la voie à des études approfondies sur la structure, la réactivité et les propriétés des systèmes moléculaires.

Dans le troisième chapitre , Ce chapitre met en évidence les résultats des calculs, les analyses des tableaux et les graphiques dérivés de la dopamine. Ces analyses fournissent des informations cruciales pour interpréter les données recueillies et pour comprendre les mécanismes dopaminergiques impliqués. Les mesures, les analyses statistiques et les graphiques permettent de visualiser les tendances, les corrélations et les différences entre les groupes, contribuant ainsi à une compréhension approfondie des phénomènes dopaminergiques. Ces résultats constituent une base solide pour les discussions et les conclusions

CHAPITRE 01
RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 01 : RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

1.1 Introduction :

La dopamine est un neurotransmetteur appartenant à la famille des catécholamines, qui comprend également la sérotonine, l'acétylcholine, l'histamine, etc. Elle agit comme un régulateur neuronal et affecte les cellules nerveuses du système nerveux. Bien que la dopamine soit présente en quantités moindres, elle joue un rôle important dans le cerveau en influençant de nombreux neurones et en régulant les fonctions psychomotrices de base.

La dopamine est impliquée dans certaines conditions médicales telles que la maladie de Parkinson, la schizophrénie, les syndromes de la maladie de Tourette et l'hyperprolactinémie. En raison de son rôle central dans le système dopaminergique, elle suscite un grand intérêt dans la recherche. Par exemple, les antagonistes des récepteurs de la dopamine sont conçus pour prévenir les hallucinations et les délires, tandis que les agonistes des récepteurs de la dopamine sont efficaces pour améliorer les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson.

Cependant, la stimulation excessive des récepteurs de la dopamine par la dopamine elle-même peut entraîner des effets secondaires à long terme. Il est donc important de trouver un équilibre dans la modulation de l'activité dopaminergique afin d'éviter des dysfonctionnements indésirables dans le cerveau. [1]

1.2 L'historique de la dopamine :

La dopamine (DA) a été synthétisée pour la première fois en 1910 par George Barger et James Ewens aux laboratoires Wellcome de Londres. Henry Dale, leur collègue, a découvert en 1910 l'activité biologique de cette molécule, qui était alors connue sous le nom de 3,4-dihydroxyphényléthylamine selon la nomenclature chimique. Dale a observé une faible activité sympathicomimétique similaire à celle de l'adrénaline. Cependant, à l'époque, il s'agissait simplement d'une observation intéressante et aucune autre découverte majeure n'a été faite sur la dopamine au cours des 30 années suivantes.

En 1938, le pharmacologiste allemand Peter Holtz a découvert l'enzyme dopadécarboxylase et son activité biologique dans des tissus homogènes, notamment dans les reins. Il a démontré que cette enzyme joue un rôle dans la synthèse de la dopamine à partir de la lévodopa ou L-DOPA. La lévodopa avait été isolée pour la première fois en 1913 par Marcus Guggenheim à partir de plantules de *Vicia faba*, mais elle ne montrait initialement aucune activité biologique. Sur la

CHAPITRE 01 : RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

base de cette découverte, Hermann Blaschko à Cambridge a établi en 1939 la voie de synthèse des catécholamines, dans laquelle la dopamine apparaît comme un simple intermédiaire dans la voie de synthèse de la noradrénaline (et donc de l'adrénaline). Le rôle de la dopamine a été négligé à l'époque en raison de sa faible activité sympathicomimétique par rapport à celle de la noradrénaline [3].

Dans les années 1950, des observations de la présence de dopamine dans des tissus périphériques tels que les glandes surrénales, le cœur et les nerfs adrénergiques ont conduit Blaschko à émettre l'idée que la dopamine pourrait avoir son propre rôle physiologique. Cette idée était soutenue par le fait que la dopamine diminuait la pression sanguine chez le lapin et le cobaye, un effet qui pouvait être potentialisé par l'inhibition des monoamines-oxydases (MAO), enzymes impliquées dans le catabolisme des monoamines, dont fait partie la dopamine. En 1957, Kathleen Montagu a démontré pour la première fois la présence de dopamine dans le cerveau humain. Peu après, Arvid Carlsson, lauréat du prix Nobel de médecine et de physiologie en 2000, en collaboration avec Lindqvist, Magnusson et Waldeck, a démontré que la dopamine jouait un rôle de neurotransmetteur dans le cerveau. Ils ont d'abord étudié les effets sédatifs de la réserpine, qui entraînait une diminution des niveaux de dopamine dans le cerveau et un état akinétique chez les lapins. Cette diminution pouvait être inversée par l'injection intraveineuse du précurseur de la dopamine (et de la noradrénaline), la 3,4-dihydroxyphény.

1.3 Définition de la dopamine :

La dopamine est un neurotransmetteur essentiel qui facilite la communication entre les cellules nerveuses dans le système nerveux. Elle joue un rôle crucial dans le comportement humain en influençant directement nos actions et nos émotions[4]. La dopamine renforce les comportements bénéfiques, tels que manger des aliments sains, en provoquant une sensation de plaisir. Cela active notre système de récompense et de renforcement, ce qui est important pour notre survie.

En plus de son rôle dans les comportements liés à la survie, la dopamine est également impliquée dans la motivation et la prise de risque chez les mammifères, y compris les êtres humains. [5] Elle est également associée à des plaisirs plus abstraits, tels que l'écoute de musique [6].

La dopamine influence également l'appétence des insectes, tels que les drosophiles et les abeilles domestiques. La dopamine appartient à un groupe de neurotransmetteurs appelés

CHAPITRE 01 : RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

catécholamines, et elle est produite à partir des acides aminés tyrosine ou phénylalanine. Dans le système nerveux central, elle agit en activant les récepteurs dopaminergiques postsynaptiques et présynaptiques, y compris l'autorécepteur D2. La dopamine est principalement produite dans deux régions du cerveau : la substance noire et l'aire tegmentale ventrale, situées dans le mésencéphale, qui est la partie supérieure du tronc cérébral [7].

Bien que la dopamine, ainsi que la noradrénaline et la sérotonine, représentent moins de 1 % des neurones du cerveau, elles jouent un rôle crucial en tant que modulateurs finaux des sorties motrices et psychiques [8].

1.4 Propriétés dopamine :

Tableau 1.1 : Propriétés dopamine

| Le nom de molécule | Propriétés chimique | | |
|-----------------------------------|--|---|---|
| | Formule | Masse molaire | Synonymes |
| 4-(2-aminoéthyl) benzène-1,2-diol | C ₈ H ₁₁ NO ₂ | 153,178 4 ± 0,008 g/mol C 62,73 %, H 7,24 %, N 9,14 %, O 20,89 % | oxytyramine hydroxytyramine intopine 3,4-dihydroxyphényléthylamine |

1.5 Les récepteurs dopamine :

Les récepteurs dopaminergiques sont différents des récepteurs ionotropes en termes de vitesse de réaction. Ce sont des récepteurs couplés à des protéines G, ce qui signifie qu'ils régulent l'activité des canaux ioniques via une cascade de réactions après la liaison du ligand. Contrairement aux neurotransmetteurs excitateurs ou inhibiteurs classiques, la dopamine agit plutôt comme un modulateur de la neurotransmission. Elle a la capacité de réguler de manière positive ou négative certains récepteurs responsables des effets observés par les médicaments.

Lorsque le ligand se fixe sur le récepteur couplé à une protéine G (RCPG), il active la protéine Gs, qui libère du GDP et active l'adénylate cyclase (AC). L'AC produit alors un second messager qui active la protéine kinase A (PKA), permettant ainsi la phosphorylation de protéines. Cette cascade de réactions moléculaires et chimiques se met en place relativement lentement, mais son effet est plus durable.

CHAPITRE 01 : RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Il existe cinq types de récepteurs dopaminergiques classés en deux groupes :

Groupe D1 (composé des récepteurs D1 et D5) : Ces récepteurs ont une action excitatrice grâce à l'activation de la protéine G_s et de la cascade de réactions mentionnée précédemment. Cela entraîne une dépolarisation et une augmentation de la fréquence des potentiels d'action.

Les récepteurs du groupe D1 se trouvent principalement au niveau somato-dendritique (corps des neurones et dendrites) dans le système nerveux central.

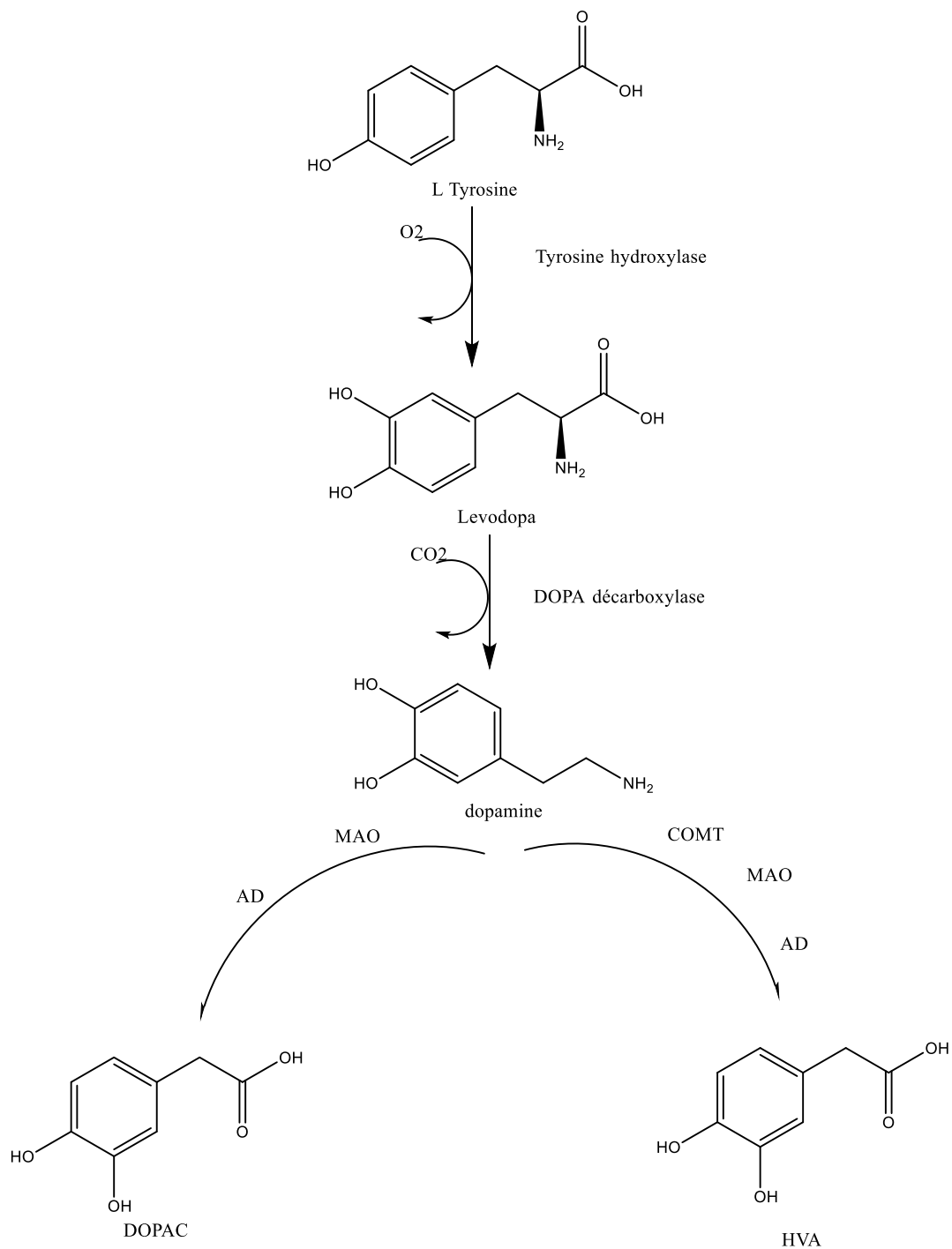
Groupe D2 (composé des récepteurs D2, D3, D4 et leurs isoformes) : Ces récepteurs ont une action inhibitrice grâce à l'activation de la protéine G_i, qui inhibe la voie mentionnée précédemment. Cela conduit à une hyperpolarisation au niveau postsynaptique et à une diminution de la libération du neuromédiateur (par inhibition de l'exocytose) au niveau présynaptique. Les récepteurs du groupe D2 sont principalement localisés dans le striatum, la pars compacta de la substance noire, le noyau accumbens, les tubercules olfactifs et le cortex cérébral.

Tableau 1.2 : Localisation des récepteurs dopamine d'après Landry et Gies

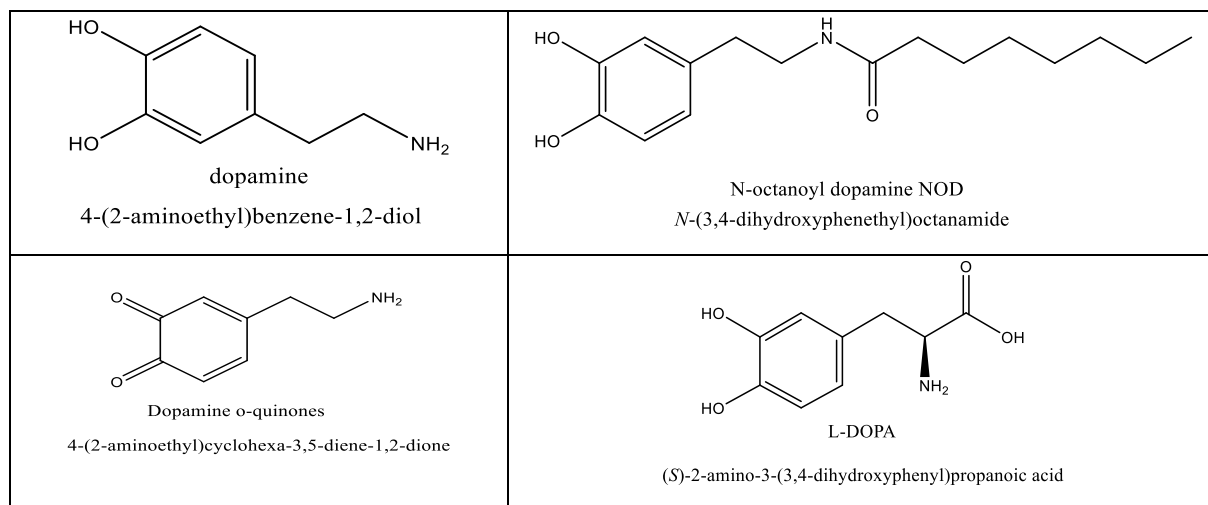
| | Famille de type D1 | | Famille de type D2 | | |
|---------------------------|---|---------------------------------|---|---------------------------------------|------------------------------|
| | D1 | D5 | D2 | D3 | D4 |
| Protéine G | G _s | G _s | G _i | G _i | G _i |
| Localisation centrale | Striatum, noyau accumbens, tubercules olfactifs, cortex | hippocampe, hypothalamus | striatum, substance noire, noyau accumbens, tubercules olfactifs, cortex | tubercules olfactifs, noyau accumbens | amygdale, cortex, hippocampe |
| Localisation périphérique | Artères, rein, tractus digestif | artères, rein, tractus digestif | terminaisons synaptiques, système nerveux entérique, area postrema, hypophyse | rein, area postrema | rein, cœur |

1.6 Synthèse :

1.6.1 Le mécanisme de la réaction :



1.6.2 Les dérivés dopamine :



1.7 Protéines :

Les protéines ont été découvertes en 1835 aux Pays-Bas par le chimiste organique Gerardus Johannes Mulder (1802-1880). Leur découverte a été nommée "protéine" en 1838 par son collègue suédois Jöns Jacob Berzelius.

Une protéine est une macromolécule biologique composée d'une ou plusieurs chaînes d'acides aminés reliées entre elles par des liaisons peptidiques. En général, on parle de protéine lorsque la chaîne contient plus de 50 acides aminés, et ces molécules biologiques remplissent diverses fonctions. Par exemple, certaines protéines ont pour rôle de catalyser des réactions, c'est-à-dire d'accélérer leur vitesse. On les appelle des enzymes, et elles sont constituées de plusieurs sous-unités.

D'autres protéines assurent le transport de molécules à travers tout le corps, tandis que certaines fournissent un soutien structurel aux cellules, leur donnant la forme appropriée, entre autres fonctions.

Les protéines sont impliquées dans presque tous les processus biologiques, et leur fonction est souvent liée à leur structure tridimensionnelle. Il est donc crucial de déterminer la structure des protéines pour comprendre leur fonctionnement au sein des cellules.

1.8 Ligands :

Un ligand est généralement une molécule de petite taille, un peptide ou une protéine qui se lie au récepteur de manière spécifique et avec une forte affinité. Les ligands peuvent être de deux

CHAPITRE 01 : RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

types : endogènes, ce qui signifie qu'ils sont produits naturellement par l'organisme, ou exogènes, c'est-à-dire qu'ils sont administrés de manière externe, souvent sous forme de médicaments.

CHAPITRE 2
METHODES DE CALCUL

2.1 Introduction :

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par modélisation moléculaire. La modélisation moléculaire est une technique permettant, non seulement de représenter les structures en deux ou trois dimensions mais aussi à aider tout chimiste de réaliser des études exhaustives et précises des systèmes moléculaires, et de représenter d'une façon explicite les modèles sous une forme mathématique. La modélisation moléculaire permet aujourd'hui traiter de nombreux types de problèmes dans les domaines différents la biologie, la pharmacologie la synthèse des polymères, fabrication des batteries, le raffinage, la préparation des matériaux, la prédiction, et la spectroscopie

La modélisation moléculaire implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques (dynamique moléculaire (DM), mécanique quantique (MQ), ou mécanique moléculaire (MM)).

2.2 Mécanique quantique :

Mécanique quantique détermine l'énergie et la fonction d'onde des systèmes avec un traitement explicite des électrons grâce à la résolution de l'équation de **Schrödinger**

$$\mathbf{H}\Psi(r) = E\Psi(r) \quad (2.1)$$

H: l'hamiltonien

$\Psi(r)$: la fonction d'onde

E : l'énergie

2.3 Mécanique moléculaire :

Les méthodes de mécanique moléculaire (MM) est une méthode empirique utilisent les lois de la physique classique pour la prédiction des structures et de leurs propriétés, comme l'énergie [2] La mécanique moléculaire est basée sur l'approximation de Born-Oppenheimer selon laquelle les électrons sont beaucoup plus rapides que les noyaux et ces derniers sont donc implicitement traités. [3] mais :

Seules les positions des noyaux sont prises en considération pour la résolution du problème chimique particulier.

N'utilise pas de fonction d'onde et ni de densité électronique pour calculer les propriétés d'une molécule. [4]

Elle est considérée une molécule (dans le vide) comme un ensemble d'atomes sur lesquels s'exercent des forces élastiques et harmoniques. [5] Cette méthode remplace les atomes par des sphères de masses et rayons différents reliées par des ressorts qui sont les liaisons [6]

Chacune de ces forces est décrite par une fonction d'énergie potentielle et la combinaison de toutes ces fonctions sont appelée "**champ de force**"

Chacun de ces forces possède une position d'équilibre préférentielle (élongation de liaison, déformation de liaison ...). [7]

2.4 Dynamique moléculaire :

La dynamique moléculaire est un domaine vaste [8] basée sur l'application des équations de mouvement de Newton sur tous les atomes qui interagissent dans le système moléculaire. La force agissant sur chaque atome est déterminée comme le gradient de l'énergie potentielle des interactions avec les atomes voisins. L'accélération peut éventuellement être calculée à partir des équations du mouvement. [9] La dynamique moléculaire tente à simuler le mouvement des atomes et des molécules au cours du temps pour une température supérieure à 0° K.

L'efficacité de la méthode de la dynamique moléculaire (DM) serait améliorée par l'introduction de méthodes plus stables algorithmes pour l'intégration numérique des équations de mouvement. Plusieurs algorithmes d'intégration MD ont été proposés." Le plus simple et le plus utilisé est de Störmer-Verlet, qui est une méthode explicite.

Les premiers pas de la dynamique moléculaire n'ont pu se faire que grâce à l'arrivée des premiers ordinateurs (1957). Mais les premières réelles simulations ont été faites par Rahman, grâce à ses travaux sur la simulation de l'argon liquide en 1964 avec un temps de simulation de 10-11 s, puis de l'eau liquide [10] en 1971.

La dynamique moléculaire (DM) est une méthode de simulation informatique qui permet d'étudier le mouvement et les interactions des atomes et des molécules au fil du temps. Elle est largement utilisée dans les domaines de la biophysique, de la chimie computationnelle, de la science des matériaux et d'autres disciplines de la science moléculaire.

Dans une simulation de dynamique moléculaire, les équations du mouvement de Newton sont résolues numériquement pour chaque atome dans le système. Les forces intermoléculaires, telles que les interactions électrostatiques et les interactions de van der Waals, sont calculées à partir d'un potentiel d'interaction choisi, généralement basé sur un champ de force.

Le mouvement des particules est simulé en discrétisant le temps en petits intervalles appelés pas de temps. À chaque pas de temps, les positions et les vitesses des atomes sont mises à jour en fonction des forces qui agissent sur eux. Les vitesses sont calculées à l'aide de méthodes d'intégration numérique, telles que l'algorithme de Verlet ou l'algorithme leap-frog.

La dynamique moléculaire permet d'étudier une variété de phénomènes moléculaires, tels que les transitions conformationnelles des protéines, les interactions ligand-protéine, les propriétés thermodynamiques des systèmes chimiques, les réactions chimiques, les propriétés de transport des molécules, et bien plus encore. Elle permet également d'observer des événements qui se déroulent à l'échelle de la nanoseconde, voire de la microseconde, ce qui dépasse souvent les capacités expérimentales.

Les simulations de dynamique moléculaire fournissent des informations détaillées sur les structures, les dynamiques, les énergies et les propriétés physiques des systèmes moléculaires. Elles peuvent être utilisées pour tester des hypothèses, prédire des comportements moléculaires, comprendre des mécanismes moléculaires complexes et guider la conception de nouveaux médicaments, de nouveaux matériaux et de catalyseurs.

Cependant, il est important de noter que la dynamique moléculaire est une simplification de la réalité, avec des approximations et des limitations inhérentes. Les résultats obtenus doivent être interprétés avec prudence et validés par des expériences et d'autres approches théoriques lorsque cela est possible.

2.4.1 Principe :

Le principe de base de la dynamique moléculaire repose sur l'application des lois fondamentales de la physique pour simuler le mouvement des atomes et des molécules dans un système. Voici les principes clés de la dynamique moléculaire :

Équations du mouvement : La dynamique moléculaire utilise les équations du mouvement de Newton pour décrire le mouvement des particules. Ces équations décrivent comment les forces agissent sur les particules et comment elles influencent leurs positions et vitesses.

Potentiel d'interaction : Les interactions entre les particules sont déterminées par un potentiel d'interaction, également appelé champ de force. Ce potentiel d'interaction est généralement basé sur des paramètres empiriques et théoriques qui décrivent les forces électrostatiques, les interactions de van der Waals et d'autres forces intermoléculaires.

CHAPITRE 02 : METHODES DE CALCULE

Discrétisation du temps : Le temps est discrétisé en petits intervalles de temps appelés pas de temps. À chaque pas de temps, les positions et les vitesses des particules sont mises à jour en fonction des forces qui agissent sur elles. Les algorithmes d'intégration numérique sont utilisés pour calculer ces mises à jour.

Ensembles statistiques : Différents ensembles statistiques sont utilisés pour contrôler les conditions thermodynamiques lors des simulations. Les ensembles NVE (Nombre de Particules, Volume et Énergie) fixent l'énergie totale du système, les ensembles NVT (Nombre de Particules, Volume et Température) maintiennent la température constante, et les ensembles NPT (Nombre de Particules, Pression et Température) contrôlent à la fois la température et la pression.

Méthodes de thermostatage et barostatage : Pour maintenir les conditions thermodynamiques constantes, des méthodes de thermostatage sont utilisées pour contrôler la température, tandis que des méthodes de barostatage sont utilisées pour contrôler la pression. Ces méthodes ajustent les vitesses et les positions des particules pour atteindre les conditions souhaitées.

La simulation de dynamique moléculaire est utilisée en plusieurs domaines comme la biologie (dans les gros systèmes : protéines, ADN, ARN...), et dans les simulations des petits systèmes.

La simulation dynamique moléculaire repose sur la mécanique newtonienne pour simuler le mouvement du système moléculaire [34] de N particule, elle prend en compte l'interaction de chaque atome par les atomes voisins :

$$\vec{F}_i = m_i \vec{a}_i \quad (2.2)$$

\vec{F}_i : Vecteur force agissant sur l'atome i.

m_i : masse de l'atome i.

\vec{a}_i : Vecteur accélération de l'atome i.

Calcul de la vitesse permet d'évaluer les différentes données macroscopiques, comme l'énergie cinétique, la pression, la température, la viscosité

$$E_c = \frac{|p_i|^2}{2m_i} \quad (2.3)$$

Où :

Pi est la quantité de mouvement de l'atome i.

$$E_c = \frac{K_b T}{2} (3N - N_c) \quad (2.4)$$

k_b : constante de Boltzmann.

N_c : nombre de contrainte.

$3N - N_c$: nombre totale de degré de liberté.

La force exercée sur chaque atome i peut être aussi être exprimée par l'opposée de la dérivée partielle de la fonction d'énergie potentielle U :

$$\vec{F} = -\text{grad}(U) = - \frac{d(U)}{dr_i} \quad (2.5)$$

r_i : coordonnées cartésiennes de l'atome i.

L'expression de la vitesse est calculée à partir de la connaissance de l'accélération :

$$\vec{a}_i = \frac{d\vec{v}_i}{dt} \quad (2.6)$$

La connaissance de la vitesse et la position de particule a un temps t permet de déterminer la nouvelle position à un temps t + δt .

2.5 Les potentiels d'interactions :

Dans les simulations classiques, les interactions entre les constituants du système sont décrites de manière empirique à l'aide de potentiels d'interaction classiques. L'énergie potentielle U d'un système est alors composée de deux contributions [11]:

$$U = U_{\text{intra}} + U_{\text{inter}} \quad (2.7)$$

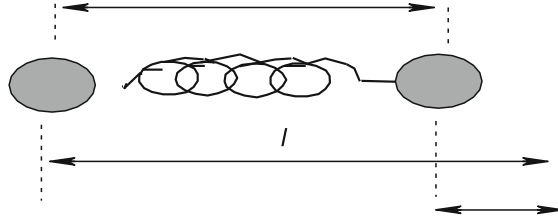
2.6 Les interactions intramoléculaires :

Dès lors que l'on étudie des molécules flexibles telles que les alcanes, il est nécessaire de prendre en compte leurs degrés de liberté internes. Cette description est assurée par un potentiel d'interaction intramoléculaire qui est généralement composé de trois termes :

2.6.1 Energie d'élongation de la liaison (Stretching) :

Elle est basée sur la loi de HOOKE qui permet de mesurer la quantité d'énergie mise en jeu par les variations de longueur des liaisons covalente entre deux atomes.

l_0



$\Delta = l - l_0$

Figure 2.1 : Energie de d'élongation de liaison

Elle peut s'écrire selon la formule suivante

$$E_{\text{stretching}} = \frac{1}{2} \sum_l K_l (l - l_0)^2 \quad (2.8)$$

Ou :

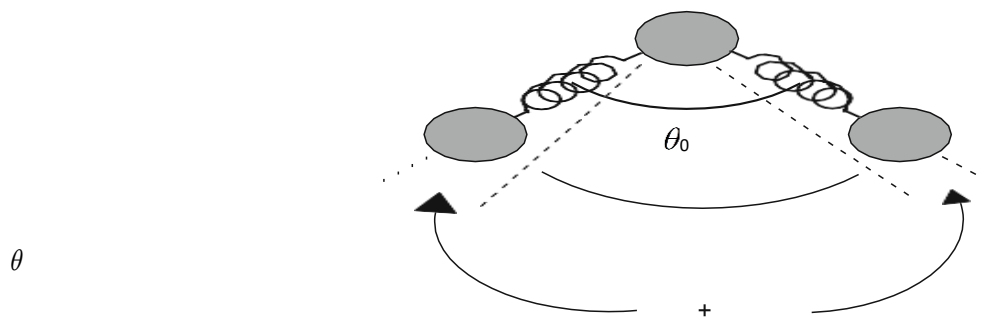
l : Longueur de liaison.

l_0 : Longueur de liaison à l'équilibre.

K_l : Constante de force.

2.6.2 Energie de déformation (EBending) :

C'est l'énergie impliquée dans le changement d'angle déterminée entre deux liaisons adjacentes reliant trois atomes.



θ

Figure 2.2 : Energie de déformation des angles

Elle peut s'écrire selon la formule suivante

$$E_{\text{Bending}} = \frac{1}{2} \sum_{\theta} K_{\theta} (\theta - \theta_0)^2 \quad (2.9)$$

Où :

θ : Angle de valence

θ_0 : Angle de valence à l'équilibre

K_{θ} : Constante de force

2.6.3 Energie de torsion (Etorsion) :

Les torsions ou angles dièdres en chimie sont associés à quatre atomes liés consécutivement [12] entre trois liaisons adjacent reliant quatre atomes chaque deux atomes dans un plan

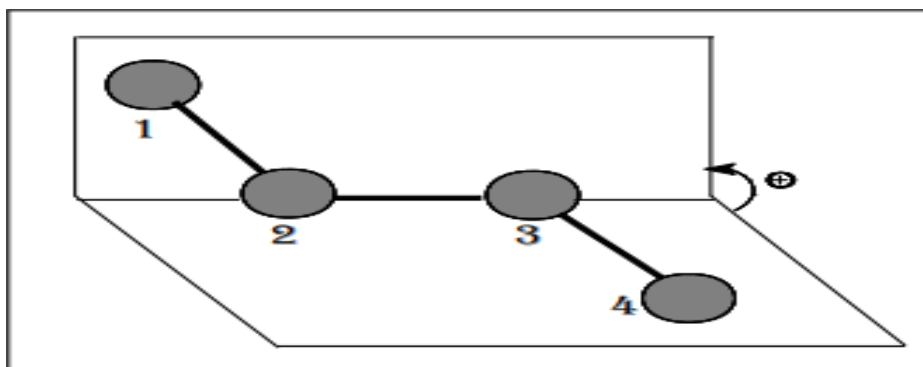


Figure 2.3 : Energie de torsion

Elle peut s'écrire selon la formule suivante :

$$E_{\text{torsion}} = \frac{1}{2} \sum_{\varphi} K_{\varphi} (1 + \cos(n\varphi - \varphi_0)) \quad (2.10)$$

Où :

φ : Angle de torsion.

φ_0 : Angledièdreà l'équilibre.

n : Périodicité ($n=1, 2, 3, \dots$).

K_{φ} : Constante de force.

2.7 Interactions intermoléculaires « non liées'' :

Toutes ces interactions *non liées* concernent les atomes qui appartiennent à des molécules différentes ou qui sont liés par plus de trois liaisons covalentes. Les interactions sont décrites par deux termes : un terme de VAN DER WAALS et un terme électrostatique. [13]

2.7.1 Energie électrostatiques(Eélec) :

L'énergie de cette interaction est décrite par une simple loi de coulomb.il s'agit des interactions entre deux atomes portant chacun une charge. [14]

$$E_{\text{électrostatique}} = \sum_{elec} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \quad (2.11)$$

Elle peut s'exprimer selon la formule suivante :

Ou :

q_i et q_j charges partielles des atomes i et j .

r_{ij} : distants entre deux atomes i et j .

ϵ_0 : la constante diélectrique.

2.7.2 Energie Van der Waals(VDW) :

Les interactions de Van der Waals ou liaison de Van der Waals sont des interactions électriques de faible intensité qui s'exercent entre les molécules présentant un moment dipolaire. Elles sont très faibles, mais dans le cas des macromolécules, leur nombre élevé va produire au total une force importante, cette interaction est décomposée en :

L'interaction entre une molécule polaire et un dipôle induit (force Debye).

L'interaction entre deux molécules polaires (force de Keesom).

L'interaction entre deux dipôles induits (force de London).

La forme largement utilisé pour décrire les interactions de Van der Waals est la forme de potentiel de Lennard-Jones. [15]

2.8 Le potentiel de Lennard-Jones :

L'interaction entre atomes ou molécules comprend une partie répulsive à courte distance et une partie attrayante à grandes distances. [16] Le potentiel Lennard-Jones, LJ, Une forme de ce potentiel interatomique a été proposée pour la première fois en 1924 par John Lennard-Jones.

$$V_{L-J}(r) = 4\epsilon \left(\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right) \quad (2.12)$$

Les parties en $-1/r^6$ et $1/r^{12}$ correspondent respectivement à la partie dispersive et répulsive de ce potentiel. Le diamètre σ et le puits de potentiel ϵ sont propres à chaque centre de force.

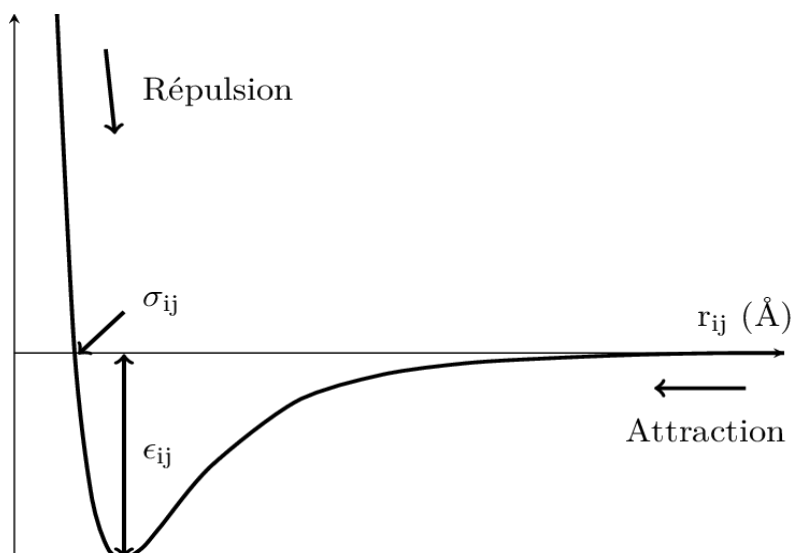


Figure 2.4 : Potentiel de Lennard-Jones

2.9 Simulation numérique :

Les simulations sont un outil précieux pour prédire les propriétés thermodynamiques de molécules pour lesquelles peu ou pas de données expérimentales sont disponibles (haute pression, très basse ou haute température). Il n'y a qu'une seule façon de prédire les propriétés d'une substance moléculaire, et c'est d'utiliser une théorie qui fournit une description approximative du matériau. De telles approximations sont inévitables précisément parce que peu de systèmes permettent un calcul précis des propriétés d'équilibre (par exemple, les gaz parfaits, les cristaux harmoniques).

La modélisation moléculaire :

Est un ensemble de techniques bio-informatiques et biophysiques dont le but principal est de prévoir la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules. Elle permet de représenter et de visualiser la structure 3D d'une molécule en s'appuyant sur la connaissance de la position de ses atomes, ce qui permet donc de comprendre son fonctionnement, ses mouvements et comment elle interagit avec d'autres protéines ou d'autres molécules (ligands)[17]

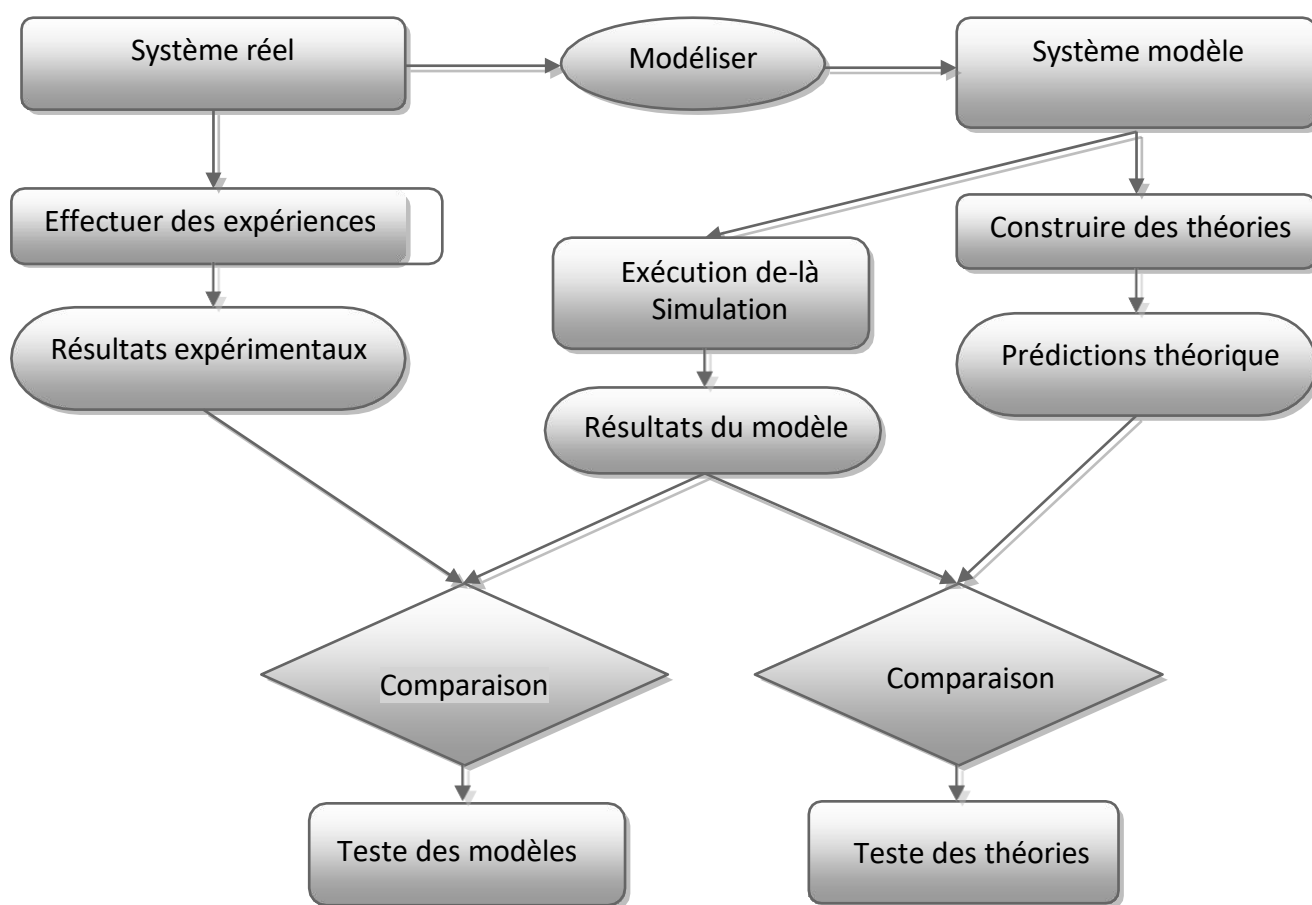


Figure 2.5 : relation entre théorique et expérimentale

2.9.1 L'algorithme de Verlet :

Est un schéma d'intégration qui permet de calculer la trajectoire de particules en simulation de dynamique moléculaire [18] peut-être que la méthode la plus largement utilisée pour intégrer l'équation du mouvement est celle initialement adoptée par **Verlet** et attribuée à stromer en 1967 . Cette méthode est une solution directe du second ordre.

La méthode est basée sur les positions, l'accélération et la position de l'étape précédente. L'équation pour faire avancer la position se lit comme suit :

$$r_i(t + \delta t) = 2 r_i(t) - r_i(t - \delta t) + \delta t^2 a(t) \quad (2.13)$$

Les vitesses ne sont pas nécessaires pour calculer la trajectoire mais elles sont utiles pour estimer l'énergie cinétique (et donc l'énergie totale) elles peuvent être obtenues à partir de la formule [19] :

$$V(t) = (r_i(t + \delta t) - r_i(t - \delta t)) / 2\delta t \quad (2.14)$$

La relation utilisée est obtenue en additionnant deux développements de Taylor. Ces deux développements sont obtenus en utilisant δt et $-\delta t$:

$$r_i(t + \delta t) = r(t) + \delta t V(t) + \delta t^2/2 a(t) + Q(\delta t^4) \quad (2.15)$$

$$r_i(t - \delta t) = r(t) - \delta t V(t) + \delta t^2/2 a(t) + Q(\delta t^4) \quad (2.16)$$

2.9.2 Champ de force :

L'une des principales caractéristiques des simulations MD classiques est l'utilisation de Champs des forces qui traitent les différents types des interactions intra et intermoléculaires [20] dans le système étudié. Un champ de forces utilise généralement un ensemble d'équations pour définir comment l'énergie potentielle du système varie en fonction de la position des atomes. Le champ définit aussi les propriétés « chimiques » pour chaque atome (en prenant en compte son environnement chimique), telles que la charge partielle, l'hybridation ou le rayon de Van der waals... etc.

En fin, le champ de force définit les paramètres spécifiques, telles que les longueurs, les angles et les torsions de liaison, les barrières de rotation des angles définies par les constantes de force [21]

2.9.3 Opls (Optimized potentials for liquid simulation)

OPLS ont été obtenus à partir du serveur Ligpargen par William L. Jorgensen [22] de nouveaux paramètres OPLS-AA ont été développés pour les anions multiples $AlCl_4^-$, BF_4^- , Br^- , Cl^- , NO_3^- , PF_6^- , acétate. [23]

GROMOS (Groningen Molecular Simulation Program Package) le champ de force GROMOS utilise pour la simulation biomoléculaire a été principalement développé pour effectuer des simulations de dynamique moléculaire (DM) de polypeptides [24] il est écrit par Van Gusteren

2.9.4 Amber :

L'algorithme AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement) utilise une approche énergétique empirique, permettant la modélisation de petites molécules et de polymères. AMBER comprend diverses sous-unités, à savoir PREP (préparation des résidus), LINK (liaison des résidus), EDIT (modification de la structure, changement des charges, etc.), PARM (ajout de paramètres), MINM (minimisation du partage de l'énergie), ANAL (comparaison des valeurs efficaces), etc. pour un traitement efficace des données.[25]

2.10 Matériels et Méthodes :

2.10.1 Charmm36 (Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics) :

Champ de force charmm36 se compose de termes en intra et inter moléculaire

$$U = U_{inter} + U_{intra} \quad (2.17)$$

L'énergie intermoléculaire ou non liée est due aux interactions électrostatiques et van der Waals (vdW)

$$U_{inter} = \sum_{elec} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \quad (2.18)$$

Les paramètres LJ pour les paires d'atomes i et j sont construit à l'aide de la règle combinée Lorentz Berthelot [16]:

$$\epsilon_{ij} = \sqrt{\epsilon_i \epsilon_j} \quad Et \quad R_{ij} = \frac{R_i + R_j}{2} \quad (2.19)$$

L'énergie intramoléculaire ou liée est due aux angles, angles dièdres, angles dièdres incorrects et sélection termes d'Urey-Bradley

$$U_{intra} = \sum_{liasons} K_b (r - r_0)^2 + \sum_{angle} K_\theta (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{UB} k_{UB} (r_{1-3} - r_{1-3;0})^2 + \sum_{dihedral} \sum_{n=1}^N K_n (1 + \cos(n\varphi - \delta_n)) + \sum_{improper} K_\varphi (\varphi - \varphi_0)^2 \quad (2.20)$$

Il existe de nombreux outils avancés pour effectuer des simulations de dynamique moléculaire, les plus populaires sont :AMBER [26], CHARMM [27], GROMACS [28] [29] LAMMPS

2.10.2 Gromacs (Groningen Machine for Chemical Simulation) :

GROMACS est un logiciel de dynamique moléculaire largement utilisé dans le domaine de la biophysique et de la chimie computationnelle. Il a été développé pour simuler le mouvement et les interactions des atomes dans des systèmes moléculaires complexes.

Le nom GROMACS est l'acronyme de "GRONingen MACHine for Chemical Simulations" (Machine de Groningue pour les Simulations Chimiques), faisant référence à l'université de Groningue aux Pays-Bas, où le logiciel a été initialement développé.

GROMACS est conçu pour exécuter des simulations de dynamique moléculaire basées sur la physique classique, utilisant des méthodes de mécanique moléculaire pour décrire les interactions entre les atomes. Il est capable de traiter une grande variété de systèmes, tels que les protéines, les acides nucléiques, les lipides et d'autres molécules biologiques, ainsi que des systèmes inorganiques et des solvants.

Les fonctionnalités clés de GROMACS comprennent :

Intégrateurs temporels : GROMACS propose plusieurs intégrateurs temporels pour résoudre les équations de mouvement des particules, notamment l'algorithme de Verlet et l'algorithme leap-frog.

Potentiels d'interaction : Il prend en charge différents types de potentiels d'interaction, tels que les potentiels de van der Waals, les interactions électrostatiques, les contraintes de liaison, les potentiels de torsion et bien d'autres. Il est également possible d'utiliser des champs de force spécifiques pour différents types de systèmes.

Conditions périodiques aux limites : GROMACS permet de simuler des systèmes dans des conditions périodiques, ce qui est important pour éviter les effets des bords du système et reproduire un environnement réaliste.

Analyses et visualisations : Le logiciel offre une large gamme d'outils pour analyser et visualiser les résultats des simulations, tels que le calcul de distances, d'angles, de structures secondaires, de trajectoires, de densités, etc.

GROMACS est open-source et régulièrement mis à jour par une communauté de chercheurs. Il est disponible gratuitement pour une utilisation académique et commerciale. Son code est

hautement optimisé pour une exécution rapide et efficace sur une large gamme d'architectures de calcul, y compris les supercalculateurs.

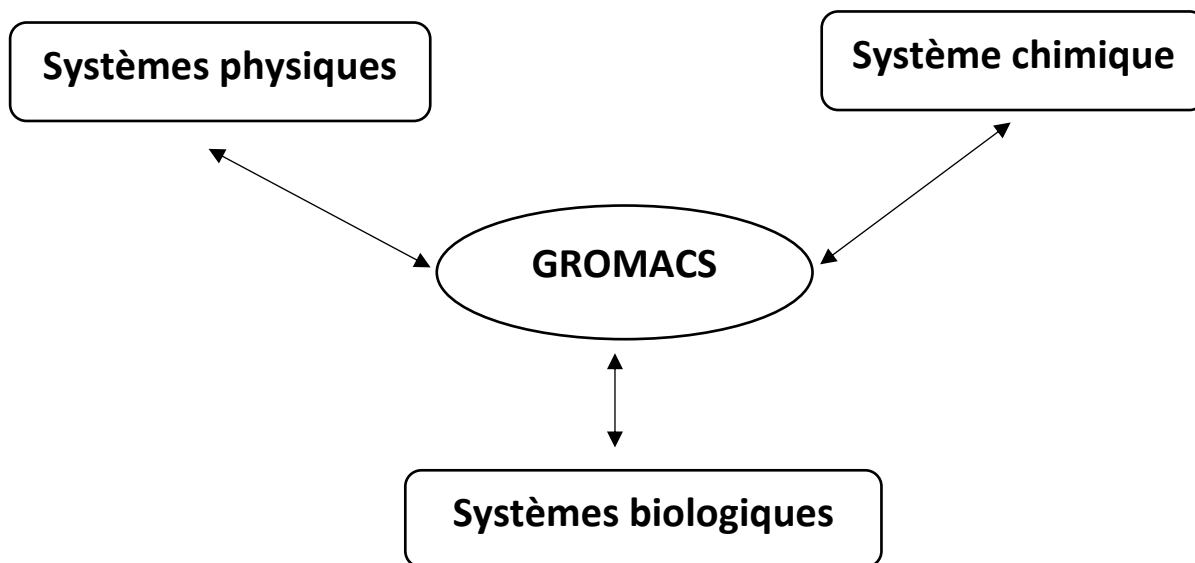


Figure 2.6 : Applications de GROMACS dans divers domaines scientifiques

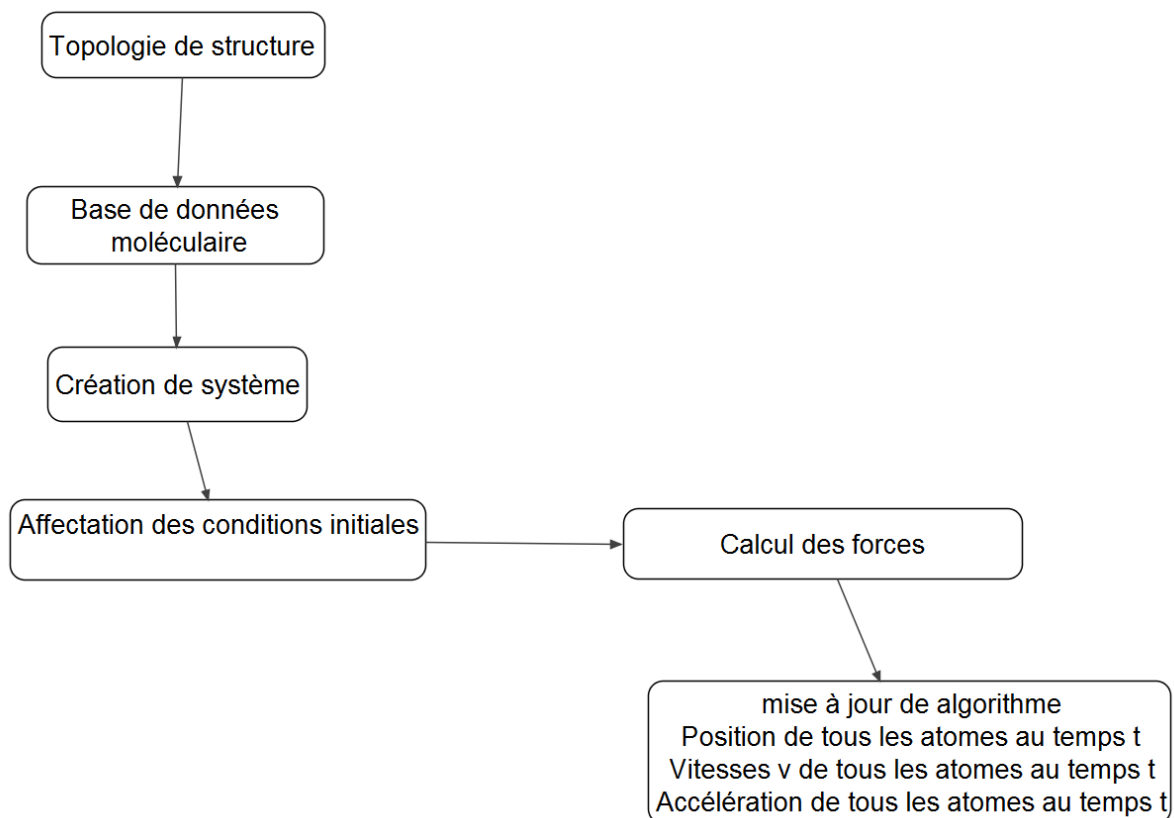


Figure 2.7 : les étapes fondamentales du code de calcul de GROMACS

3- Minimisation d'énergie :

Le premier pas dans la simulation DM avec Gromacs et l'après-minimisation avec la méthode de **Steepest-Descent**, ou le calcul d'énergie se fait systématiquement après chaque déplacement de chaque atome déplace individuellement dans les trois axes x,y et z.

La simulation est réalisée avec (50000 pas) afin d'obtenir la structure optimale, qui sera utilisée comme point de départ dans le reste de la simulation.

CHAPITRE 3 :
RESULTATS ET DISCUSSIONS

INTRODUCTION

La chimioinformatique, en particulier la modélisation moléculaire, est une technique permettant de comparer les propriétés physico-chimiques de molécules chimiques et d'analyser les interactions supramoléculaires responsables des phénotypes biologiques, points clés du développement de nouveaux ligands. Plusieurs modèles mathématiques sont disponibles pour définir les conformations associées à chaque structure, allant des méthodes de mécanique quantique aux méthodes de mécanique moléculaire, en tenant compte notamment de la complexité de la molécule et des propriétés à modéliser [30].

L'amarrage moléculaire, aussi appelé "amarrage moléculaire pour les puristes francophones", est une technique de modélisation. Cette technique utilise les mêmes principes que les autres techniques de modélisation, mais se caractérise par la liaison simultanée de deux molécules ou plus. Cette propriété fait de l'amarrage l'une des méthodes les plus importantes de la modélisation moléculaire. Diverses méthodes et algorithmes ont été développés pour développer cette technique.

Le but principal de cette technique est d'étudier puis de prédire d'éventuelles interactions entre les acides aminés qui composent la structure des ligands (substrats, activateurs ou inhibiteurs) et des récepteurs (protéines).

Le docking ou l'amarrage d'une molécule se fait en deux étapes différentes :

- La première étape consiste à placer le ligand au site sélectionné de la protéine.
- La deuxième étape de la méthode permet d'évaluer les éventuelles interactions énergétiques entre le ligand et la protéine. Ces deux étapes dépendent du programme d'amarrage que vous utilisez[31].

Amarrage moléculaire (docking moléculaire) :

Dans le domaine de la modélisation moléculaire, l'amarrage est une méthode de calcul, en quelques secondes, de l'orientation préférée des molécules lorsqu'elles se lient en complexes stables. [32]. L'amarrage moléculaire se produit généralement en trois étapes :

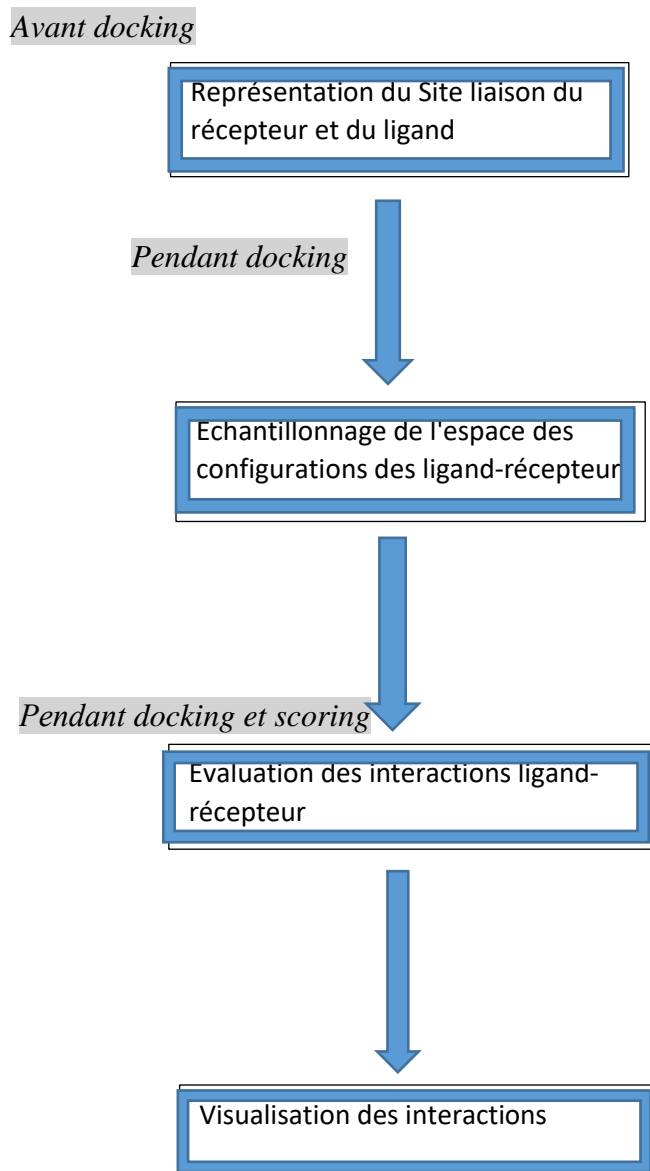


Figure 3.1 : Protocole général d'amarrage moléculaire

Sans réelle connaissance de la face active, utiliser la technique du « docking » apparaît comme une alternative très intéressante. Le problème le plus important de l'étape d'amarrage est de couvrir autant que possible l'espace conformationnel, c'est-à-dire de balayer l'espace conformationnel du complexe ligand-récepteur.

La complexité de ce problème dépend de plusieurs paramètres : Le nombre de degrés de liberté en translation et en rotation conservés par rapport aux éventuelles conformations initiales du ligand. Dans ce cas, nous avons choisi "Molegro Virtual Docker (MDL)" comme logiciel de modélisation.

Ce dernier représente une plateforme intégrée de prédiction des interactions protéine-ligand, assurant la gestion de tous les aspects du processus d'amarrage (préparation des molécules, détermination des sites de liaison potentiels pour les protéines cibles, prédiction des modes de liaison des ligands)[33].

Contrairement à l'amarrage rigide, qui ne comprend que six degrés de liberté de rotation et de translation, l'introduction de la flexibilité augmente considérablement le nombre de degrés de liberté, l'espace de recherche et donc la complexité de calcul.

L'amarrage peut être distingué en trois niveaux :

- 1- L'amarrage rigide est le plus simple et est encore largement utilisé pour l'amarrage protéine-protéine.
- 2- L'amarrage semi-flexible est « asymétrique » et est couramment utilisé pour ancrer des protéines et des ligands. Dans ce cas, le ligand est considéré comme flexible et la protéine reste rigide.
- 3- L'amarrage flexible s'adapte à la flexibilité des deux molécules, mais la flexibilité autorisée est limitée et simplifiée par le modèle[34].

Les étapes de Docking moléculaire utilisées pour modéliser le système protéine-ligand.

Détermination des structures, Cette étape préliminaire d'amarrage moléculaire consiste à télécharger des structures chimiques. La plupart des structures se trouve dans la Banque de données sur les protéines (<http://www.pdb.org>) et téléchargé en tant que PDB.

Une collection mondiale de données structurales Tridimensionnel (structure 3D) des biopolymères

Déterminations des ligands étudiés.

2. Préparation des structures:

La préparation des protéines pour l'amarrage ne peut être effectuée qu'une fois que les structures impliquées ont été identifiées. Après téléchargement de la cible (PDB), on peut utiliser des logiciels de visualisation comme VMD ou PYMOL pour voir avec quels ligands protéiques sont co-cristallisés (eau, ligands, ions, etc.) et tout identifier à la surface de la cible. molécules co-cristallisées. Protéine pour la simulation.

3. Procédure de docking moléculaire

Dans le domaine de la modélisation moléculaire, l'amarrage est une méthode de calcul de l'orientation préférée des molécules lorsqu'elles se lient en un complexe stable. Les paramètres de calcul d'amarrage sont :

État initial du ligand (position aléatoire ou exacte, orientation, conformation)

Dimensions de la grille utilisée

Démarrage de processus d'amarrage.

A la fin de chaque cycle de découverte, le logiciel d'amarrage enregistre les meilleures interactions avec le ligand 'site'.

4. Prédiction et évaluation :

Une fois les paramètres d'amarrage moléculaire définis, le programme passe aux phases de prédiction et d'évaluation. Cela permet le développement de modes d'interaction potentiels.

Simulations de dynamique moléculaire

1. Champ de force et fichiers Topologies : Nous obtenons les fichiers .itp de en utilisant le server Swissparam <https://www.swissparam.ch/>
2. Dans ce travail, nous avons choisis *CHARMM36* comme un champ de force de référence dans tous les calculs de la dynamique moléculaire.
3. Définition de la boîte de simulation et la solvation de système :
4. Lors de la simulation, nous avons utilisé une boîte de simulation en forme cubique de 5 nm de côté et un modèle de solvation (spc 216) de manière explicite en plaçant des molécules H₂O.

Le premier pas dans la simulation DM avec Gromacs et l'après-minimisation avec la méthode de **Steepest-Descent**, ou le calcul d'énergie se fait systématiquement après chaque déplacement de chaque atome déplace individuellement dans les trois axes x,y et z.

Diagramme de minimisation

La simulation est réalisée avec (5.000 pas) afin d'obtenir la structure optimale, qui sera utilisée comme point de départ dans le reste de la simulation.

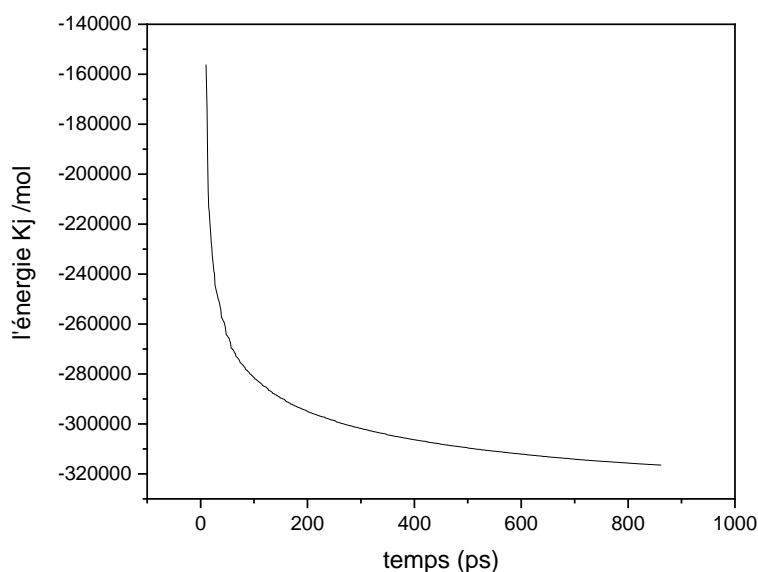


Figure 3.2 : Minimisation d'énergie

Diagramme NVT

NVT est l'abréviation de "Nombre de Particules, Volume et Température" (Number of Particles, Volume, and Temperature en anglais). NVT est un ensemble statistique utilisé dans les simulations de dynamique moléculaire pour contrôler les conditions thermodynamiques d'un système.

Dans une simulation NVT, le nombre de particules (N), le volume (V) et la température (T) sont maintenus constants. Cela signifie que le nombre de particules dans le système reste constant, le volume ne change pas, et la température est contrôlée de manière à rester à une valeur spécifique.

L'ensemble NVT est souvent utilisé lorsque l'on souhaite étudier les propriétés thermodynamiques d'un système à température constante. Il est généralement appliqué en utilisant des algorithmes de thermostatage qui régulent les vitesses des particules pour maintenir une température cible.

Dans une simulation NVT, les équations de mouvement des particules sont résolues en prenant en compte les forces intermoléculaires, les potentiels d'interaction et les contraintes. Les intégrateurs temporels sont utilisés pour calculer les positions et les vitesses des particules à chaque pas de temps.

CHAPITRE 3 : RESULTATS ET DISCUSSIONS

Il est important de noter que l'ensemble NVT ne prend pas en compte la pression du système, car le volume est maintenu fixe. Si l'on souhaite contrôler à la fois la température et la pression, on peut utiliser l'ensemble NPT (Nombre de Particules, Pression et Température).

L'équilibrage s'effectue en deux étapes, une simulation NVT (nombre des particules = constant, Volume = constant, Température = constant) suivie par une simulation NPT (Nombre des particules = constant, Pression, Température = constant):

Prédire le mouvement de la particule :

Dans l'ensemble NVT, nous avons utilisé le modèle dit « Thermostat Berendsen » pour stabiliser la température, la simulation est réalisée pour (1.000.000 pas) équivalent un temps de 2ns (nano secondes).

Diagramme NPT

NPT est l'abréviation de "Nombre de Particules, Pression et Température" (Number of Particles, Pressure, and Temperature en anglais). NPT est un ensemble statistique couramment utilisé dans les simulations de dynamique moléculaire pour contrôler les conditions thermodynamiques et la pression d'un système.

Dans une simulation NPT, le nombre de particules (N), la pression (P) et la température (T) sont maintenus constants. Cela signifie que le nombre de particules dans le système reste constant, la température est contrôlée pour rester à une valeur spécifique, et la pression est contrôlée pour correspondre à une valeur cible.

L'ensemble NPT est utilisé pour simuler des systèmes à température et pression constantes, ce qui est important pour reproduire des conditions réalistes, notamment en ce qui concerne la densité du système et les équilibres entre phases. Dans une simulation NPT, la température est généralement contrôlée à l'aide d'un algorithme de thermostatage, tandis que la pression est contrôlée à l'aide d'un algorithme de barostatage.

L'algorithme de barostatage ajuste le volume du système de manière à maintenir la pression constante. Différentes méthodes de barostatage peuvent être utilisées, telles que la méthode de Berendsen, la méthode de Parrinello-Rahman ou la méthode de Monte Carlo.

Les équations de mouvement des particules sont résolues en prenant en compte les forces intermoléculaires, les potentiels d'interaction, les contraintes et les corrections nécessaires pour

CHAPITRE 3 : RESULTATS ET DISCUSSIONS

maintenir la pression constante. Les intégrateurs temporels sont utilisés pour calculer les positions et les vitesses des particules à chaque pas de temps.

Les vitesses étaient constant et le système a évolué pendant (1.000.000 pas) en utilisant le NPT en appliquant le couplage de pression **Berendsen système** et le **thermostat Nose-Hoover** avant d'extension de temps **de 2 ns** pour une simulation de production couplage de pression Parrinello–Rahman.

Dynamique moléculaire

Production MD :

Après l'équilibre de système (NVT et NPT) nous avons exécuté le DM pour la collecte des données (125.000.000 pas) à un temps de (250 ns).

RMSD est l'acronyme de "Root Mean Square Deviation" (écart quadratique moyen en français). Il s'agit d'une mesure couramment utilisée pour évaluer la similarité ou la différence entre deux structures moléculaires, telles que des protéines ou des molécules.

Le RMSD calcule la déviation quadratique moyenne des positions atomiques entre deux ensembles de coordonnées. Pour calculer le RMSD, les structures sont alignées de manière optimale en superposant les atomes correspondants, généralement en utilisant un algorithme de superposition, tel que l'algorithme de Kabsch ou l'algorithme de quaternion.

Une fois les structures alignées, le RMSD est calculé en mesurant la distance entre les atomes correspondants dans les deux structures et en calculant la moyenne quadratique de ces distances. Le RMSD est exprimé en unité de longueur, généralement en angströms (Å) dans le contexte de la dynamique moléculaire.

Le RMSD est une mesure utile pour comparer les structures moléculaires et évaluer les différences entre elles. Il est souvent utilisé pour évaluer l'efficacité des méthodes de prédiction de la structure, comparer les structures expérimentales et calculées, analyser les changements conformationnels dans les simulations de dynamique moléculaire, et étudier les interactions ligand-protéine, entre autres.

RMSD : écart quadratique moyen (root mean square déviation):

Le RMSD (Root Mean Square Deviation, écart quadratique moyen) largement utilisée dans analyse des structure macromoléculaires (protiene, ADN...[1++]) permet de mesurer la différence entre deux structures S0 et S1 préalablement superposées au mieux, d'une molécule de n atomes :

Equation:

$$RMSD(S_0, S_1) = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |r_{i,1} - r_{i,0}|^2}$$

Avec r_{i0} et r_{i1} les vecteurs positions respectifs de l'atome i dans S_0 et S_1 . La structure de référence est souvent la structure expérimentale utilisée initialement (issue de la RMN ou de la cristallographie RX) ou la première conformation générée par la simulation. On peut ainsi calculer l'évolution du RMSD au cours d'une simulation en évaluant successivement à chaque pas de temps, le RMSD de chaque conformation par rapport à S_0

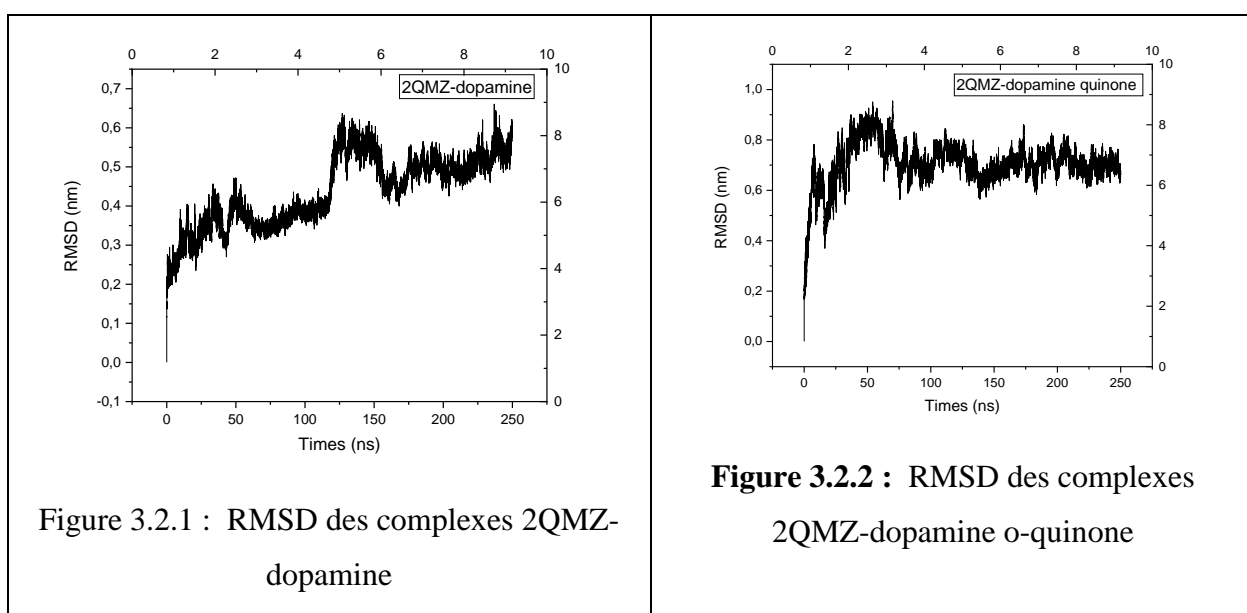
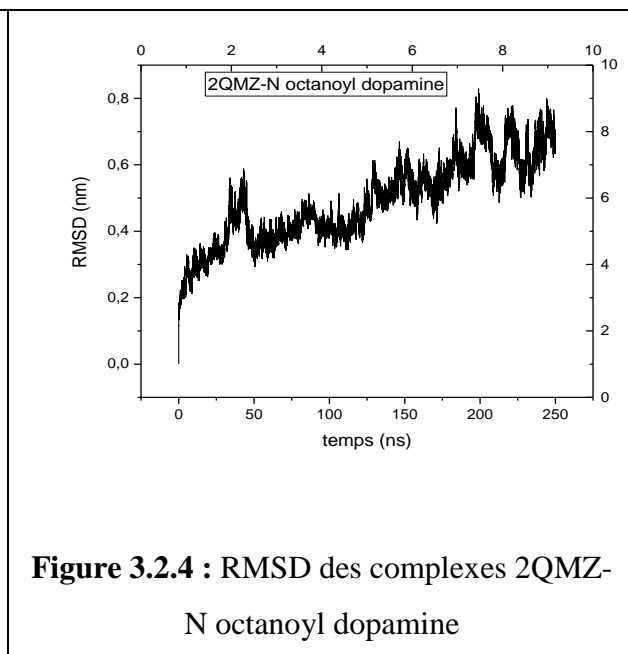
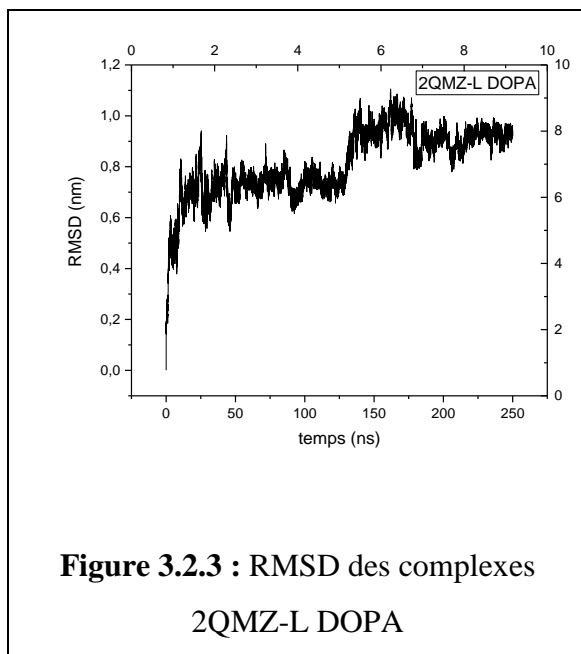


Figure 3.2.1 : RMSD des complexes 2QMZ-dopamine

Figure 3.2.2 : RMSD des complexes 2QMZ-dopamine o-quinone

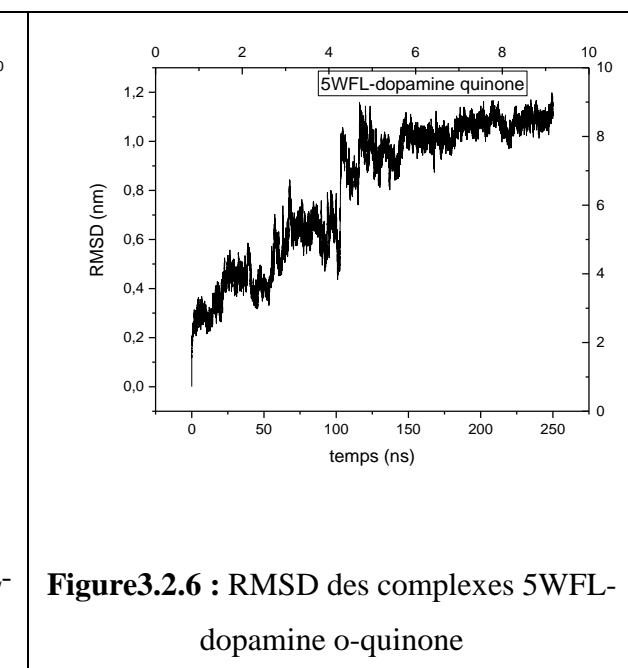
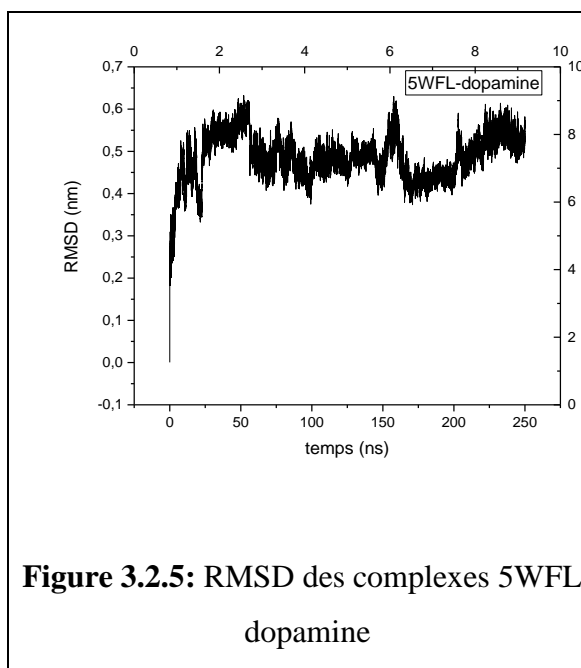
La valeur de RMSD est inférieure ou égale à 0,5, ce qui indique la stabilité des simulations de Maladie.

La valeur de RMSD est inférieure ou égale à 0,7, ce qui indique la stabilité des protéines dans la simulation dans sa nouvelle structure



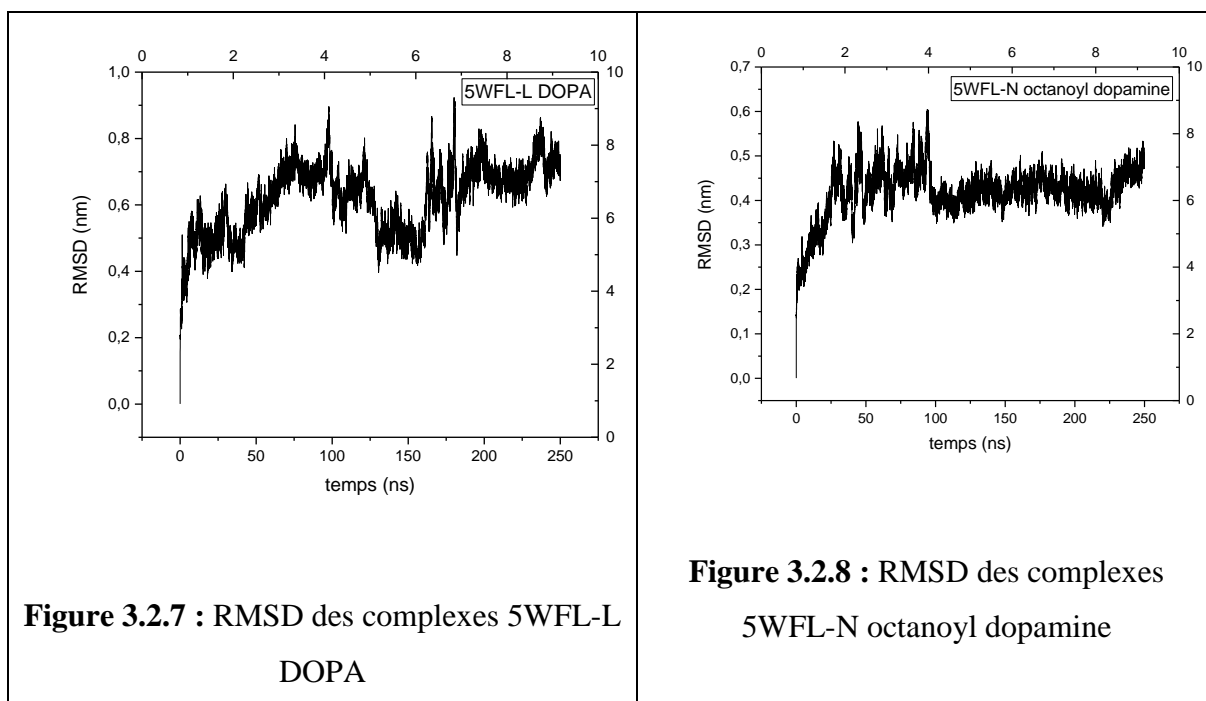
La valeur RMSD est de 0,9, ce qui indique qu'une structure protéique stable a été atteinte au cours des simulations.

La valeur de RMSD est inférieure ou égale à 0,7, ce qui indique la stabilité des protéines dans la simulation dans sa nouvelle structure



La valeur du RMSD est de 0,5, ce qui indique la stabilité de la structure de la protéine au rythme des simulations indiquant la stabilité de la protéine

La valeur du RMSD est stabilisé au de la 1,1 après 150 ns, ce qui indique la stabilité de la structure de la protéine au rythme des simulations.



Le RMSD de 0,7 observé indique que la structure de la protéine reste stable tout au long des simulations.

Dans tous les modèles les valeurs de RMSD sont inférieure de 1.1 indiquent que la structure de la protéine subit peu de variations ou de déformations significatives au cours des simulations. Cela suggère que la protéine conserve globalement sa conformation initiale et reste relativement stable.

Le RMSD mesure la distance moyenne entre les atomes correspondants dans deux structures. Dans ce contexte, un RMSD de 0,7 signifie que les atomes de la protéine dans les différentes conformations calculées dans les simulations sont en moyenne à une distance de 0,7 Å (angströms) les uns des autres.

Une faible valeur de RMSD est souvent considérée comme un indicateur de stabilité structurale. Cela signifie que la protéine conserve sa structure tridimensionnelle de base et que les fluctuations locales ou les mouvements conformationnels sont relativement limités.

Cependant, il est important de noter que l'interprétation du RMSD dépend du contexte spécifique de l'étude. Différentes valeurs seuils de RMSD peuvent être utilisées en fonction de la taille de la protéine, de la durée des simulations et des objectifs de l'analyse. De plus, il est

CHAPITRE 3 : RESULTATS ET DISCUSSIONS

conseillé de considérer d'autres mesures et analyses complémentaires pour obtenir une évaluation plus complète de la stabilité et de la dynamique de la protéine.

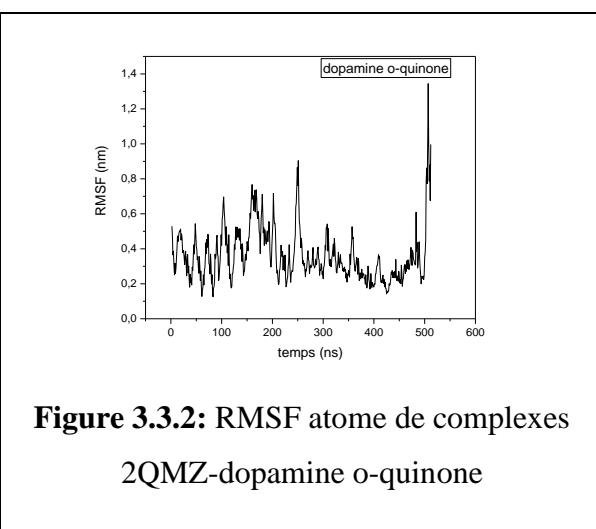
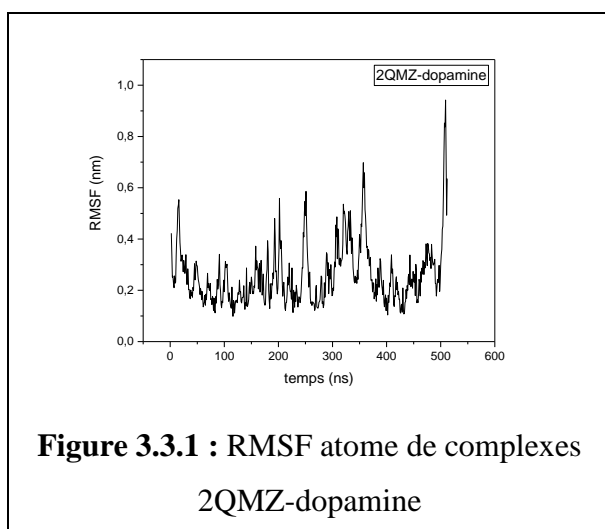
La dopamine c'est la molécule plus stable que ça dérivait.

RMSF : fluctuation quadratique moyenne (root mean square fluctuation) :

Alors que le RMSD concerne l'évolution de l'écart des distances atomiques au cours du temps par rapport à une structure de référence, le RMSF (ou fluctuations atomiques) représente la moyenne de la déviation pour chaque résidu comparativement aux mêmes atomes de la structure de référence. Le RMSF est calculé par la formule suivante :

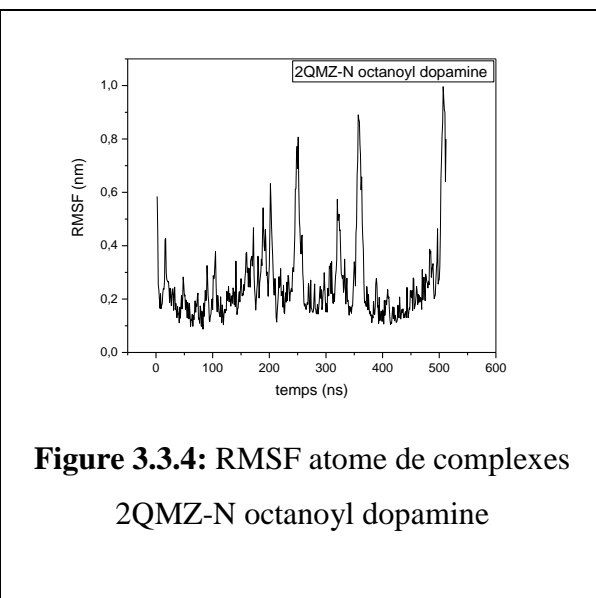
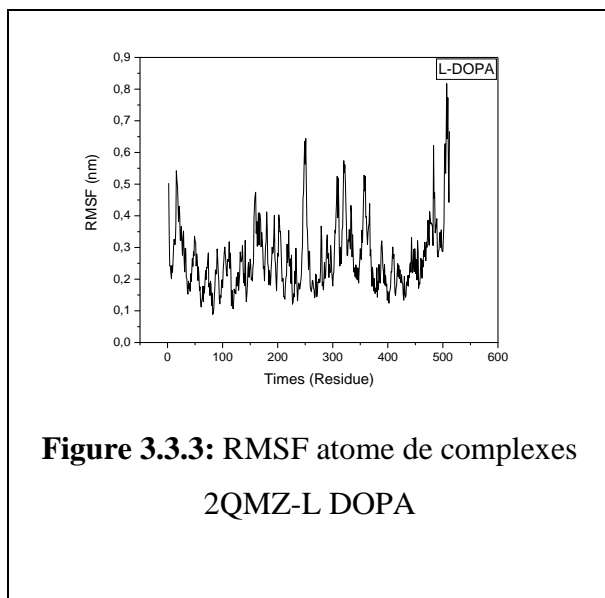
$$RMSF_i = \sqrt{\frac{1}{T} \sum_{i=0}^{i=T} (x_i^t - x_i)^2}$$

L'analyse RMSF a fourni des informations supplémentaires sur l'écart temporel moyen des atomes par rapport à leurs positions de référence dans la simulation. Les valeurs RMSF moyennes obtenues étaient de 0,5 et 0,3 nm pour les complexes, , respectivement [35].

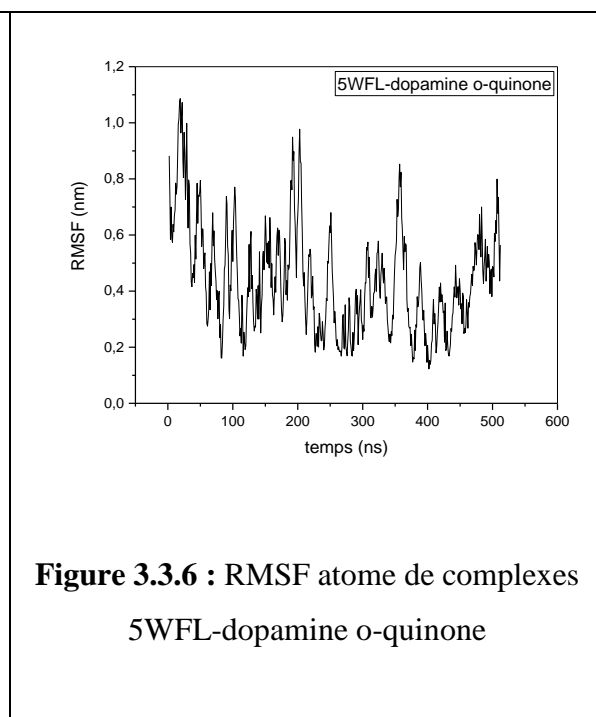
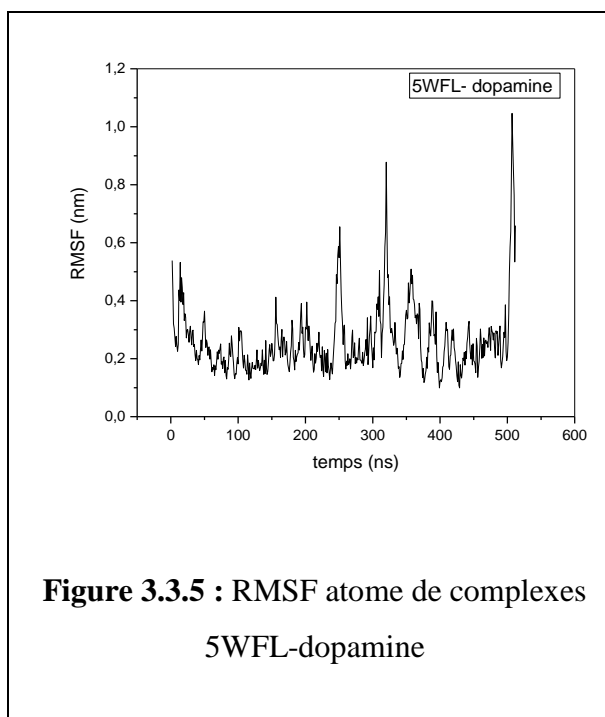


Les résultat de RMSF atomes complexes (2QMZ-dopamine et 2QMZ-dopamine o-quinone) en stabilise pour 0.2 nm .

CHAPITRE 3 : RESULTATS ET DISCUSSIONS



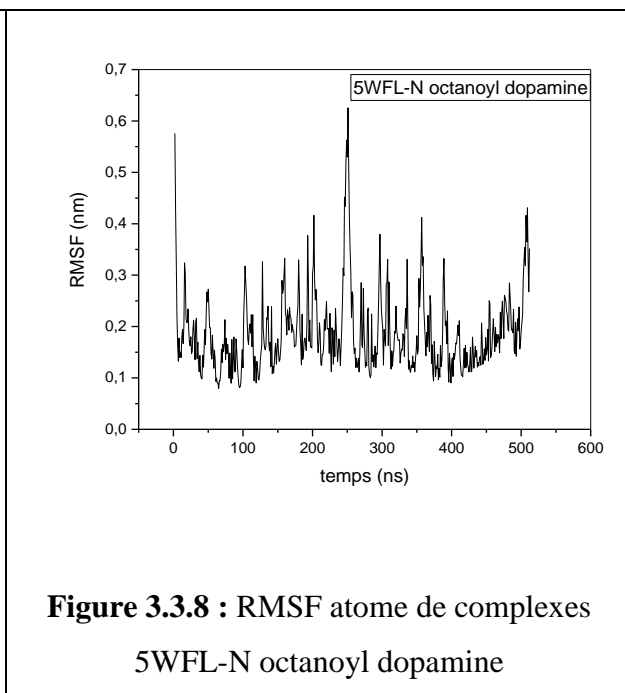
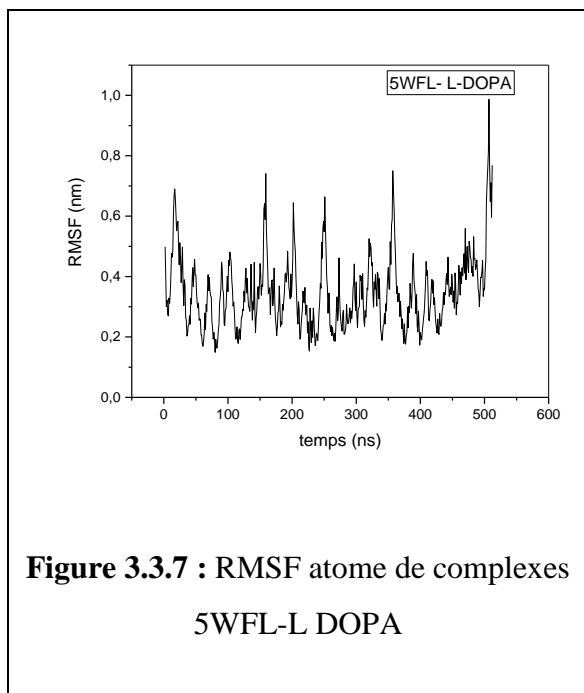
Une valeur de RMSF de 0,2 nm suggère que les atomes du complexe ligand-protéine présentent des fluctuations relativement faibles autour de leur position moyenne.



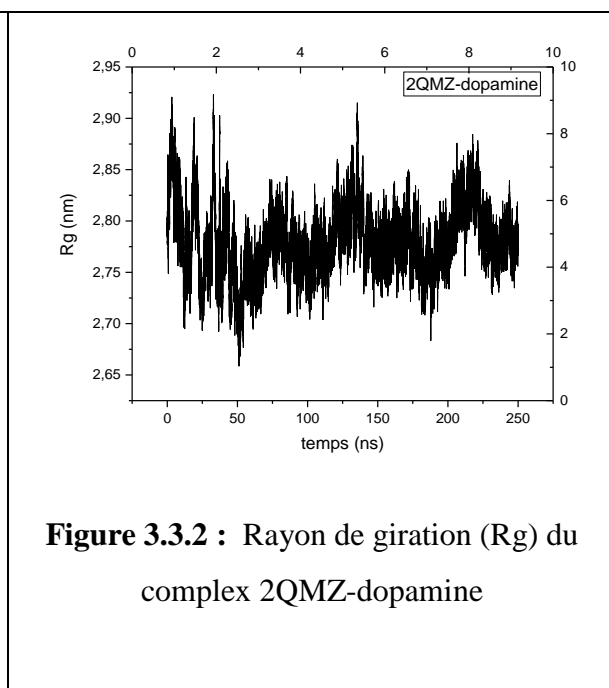
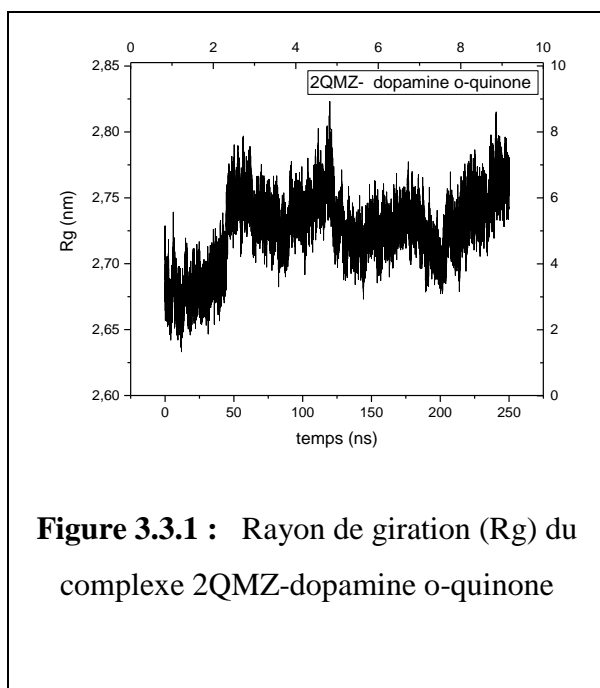
Les résultats pour l'atome du complexe RMSF (5WFL-dopamine) sont stables à 0,2 nm. Cette stabilité peut être interprétée comme une indication que les structures du complexe ligand-protéine sont conservées et que les atomes des ligands (5WFL-dopamine) se maintiennent près

CHAPITRE 3 : RESULTATS ET DISCUSSIONS

de leurs positions d'origine sans subir de mouvements significatifs et les résultats pour l'atome du complexe RMSF (5WFL-dopamine o-quinone) sont stables à 0,25 nm.



Pour étudier le degré de changement de conformation dans le complexe, nous avons calculé le rayon de giration (R_g) à l'aide de simulations MD (250 ns). Les valeurs R_g résultantes entre 2,6 et 2,80 nm peuvent s'expliquer par la stabilité structurelle.

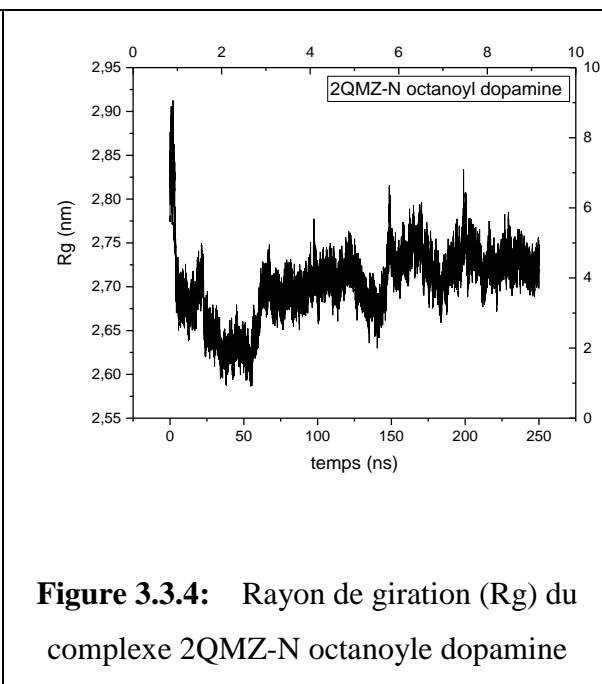
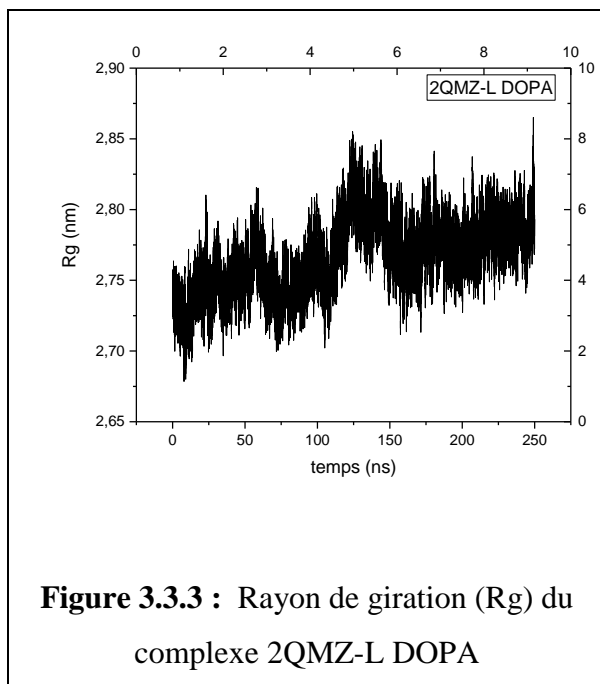


Dans le cas du complexe 2QMZ-dopamine-o-quinone, un R_g de 2,725 nm suggère que la structure du complexe est relativement étendue. Cela indique que les atomes du complexe

CHAPITRE 3 : RESUTATS ET DISCUSSIONS

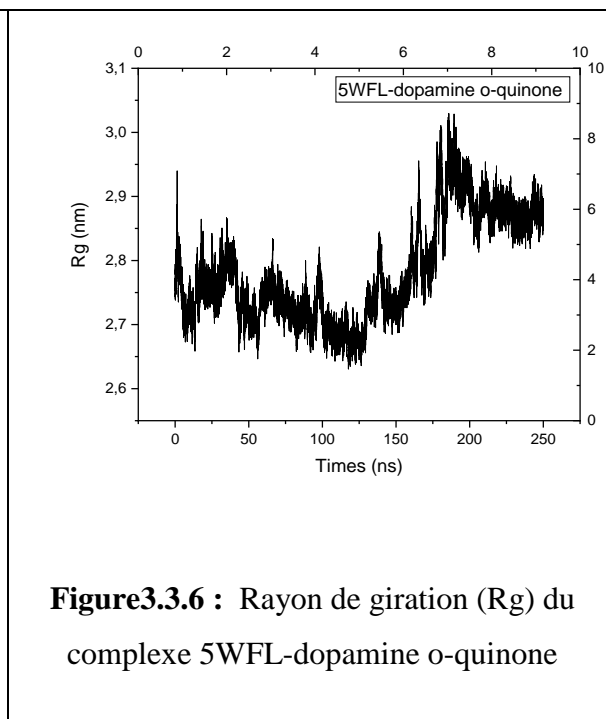
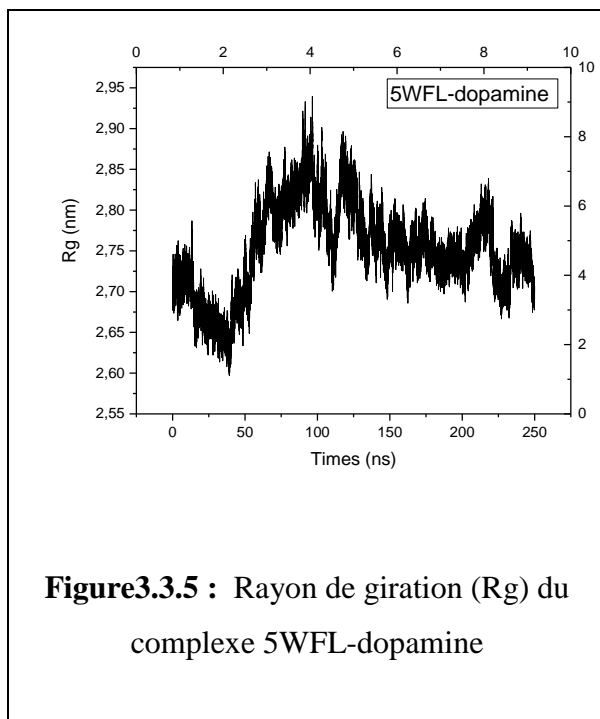
ligand-protéine sont distribués sur une distance significative, plutôt que d'être regroupés de manière compacte.

Dans le cas du complexe 2QMZ-dopamine, un R_g de 2,75 Å suggère que la structure du complexe est relativement étendue. Cela indique que les atomes du complexe ligand-protéine sont répartis sur une distance significative, plutôt que d'être regroupés de manière compacte.



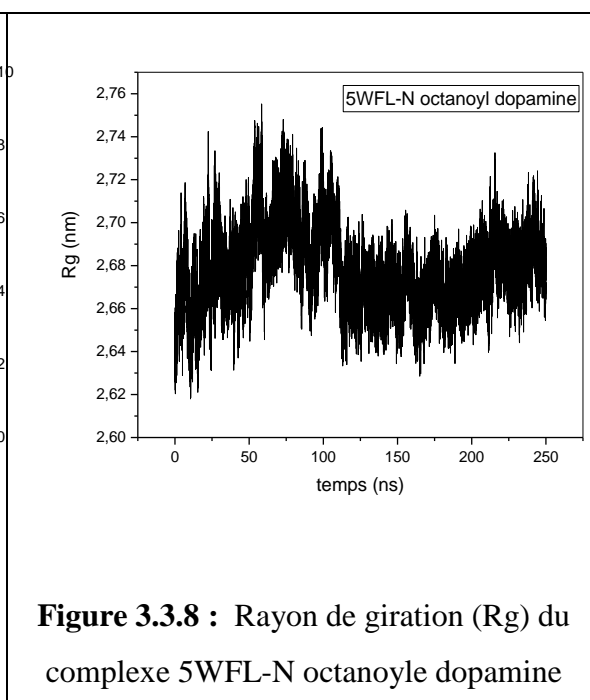
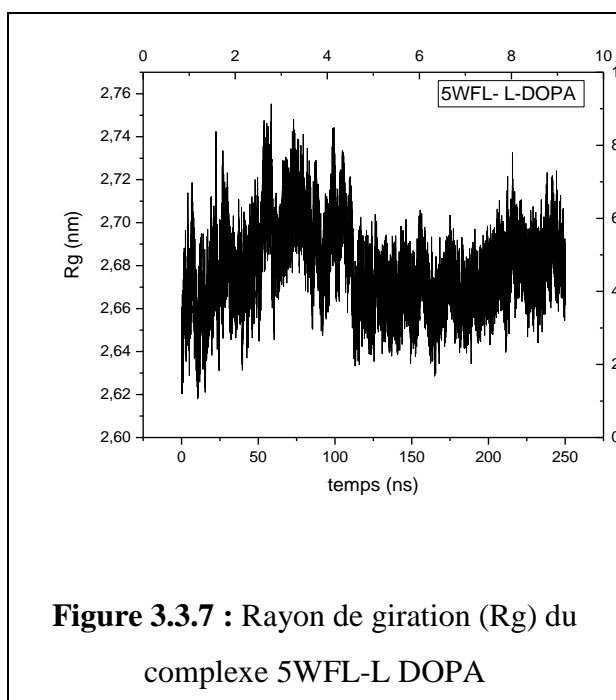
Pour le conjugué 2QMZ-L-DOPA, la valeur R_g de 2,75 Å indique une structure relativement volumineuse du conjugué. Cela indique que les atomes du complexe ligand-protéine sont répartis sur des distances considérables et ne sont pas densément tassés

Dans le cas du complexe 2QMZ-N-octanoyle-dopamine, un R_g de 2,70 Å suggère que la structure du complexe est relativement étendue. Cela indique que les atomes du complexe ligand-protéine sont répartis sur une distance significative plutôt que d'être regroupés de manière compacte.



Rg du complexe 5WFL-dopamine n'est pas stable, cela suggère que la structure du complexe subit des fluctuations ou des changements conformationnels importants.

Les résultats de Rayon de giration (Rg) du complexe 5WFL-dopamine o-quinone premièrement en diminue et en 150 ns est les croisant.



CHAPITRE 3 : RESUTATS ET DISCUSSIONS

| | |
|--|--|
| | |
|--|--|

Dans le cas du complexe 5WFL-L-DOPA et 5WFL-N octanoyle dopamine, un R_g de 2,66 Å suggère que la structure du complexe est relativement compacte. Cela indique que les atomes du complexe ligand-protéine sont regroupés de manière rapprochée et sont proches de leur position moyenne par rapport au centre de masse.

Lorsque les protéines interagissent avec des ligands, différents types d'interactions peuvent se produire qui contribuent à la formation de complexes ligand-protéine.

Fournit des informations sur les modes de liaison, les interactions et les forces de liaison entre les protéines et leurs ligands pour les resultat (LigPlot) :

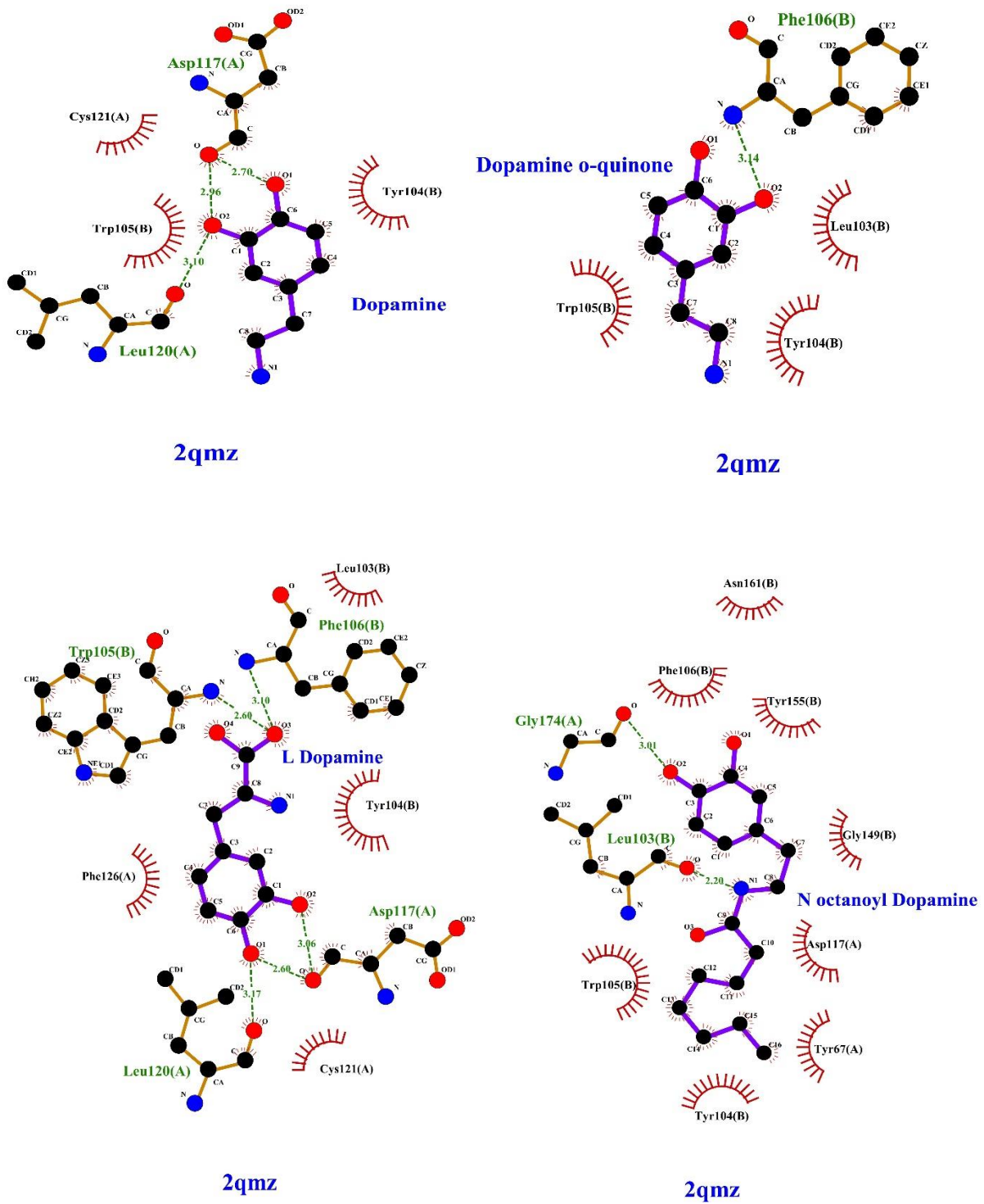


Figure 3.8.1 : Complexes protéines ligands - 2D interaction

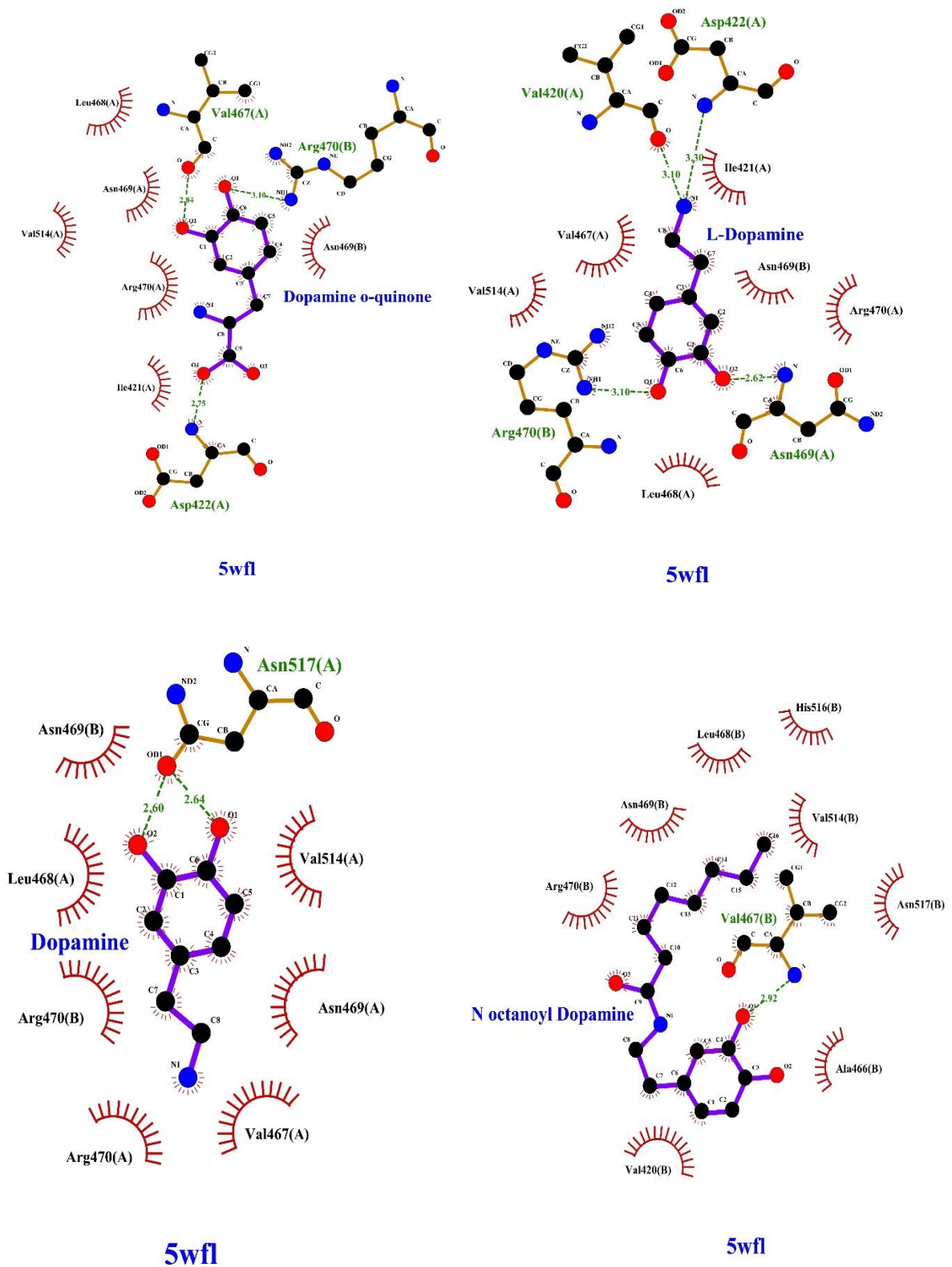


Figure 3.8.2 : Complexes protéines ligands- 2D interaction

CHAPITRE 3 : RESULTATS ET DISCUSSIONS

PyMOL offre de nombreuses fonctionnalités avancées pour l'analyse des structures moléculaires, telles que l'alignement de structures, la mesure de distances et d'angles, le calcul de surfaces d'accès moléculaire, la génération de représentations artistiques et bien d'autres encore. Il prend également en charge le rendu haute qualité pour la création d'images et d'animations

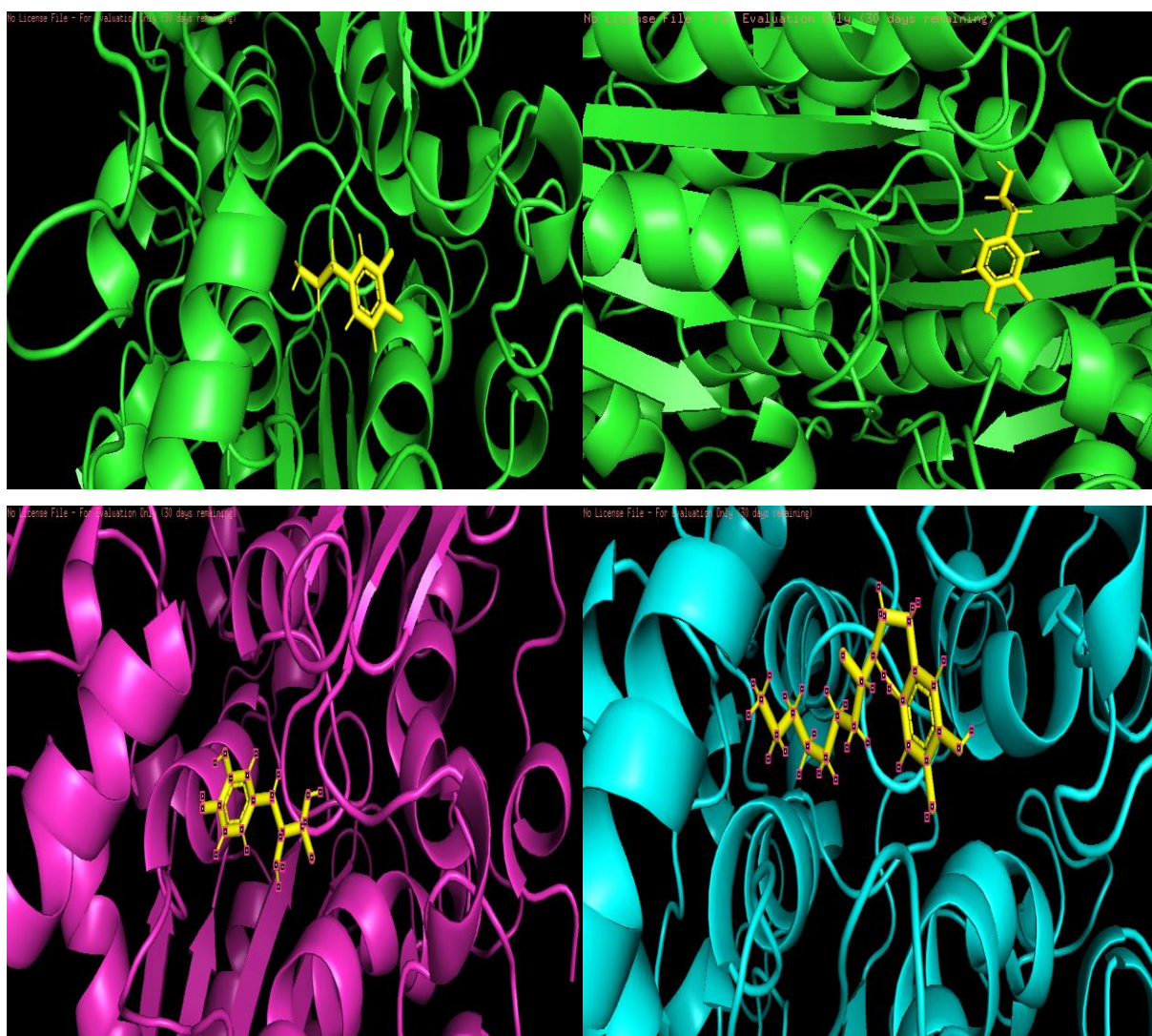


Figure 3.9.1 : protéine 2QMZ avec les dérivète

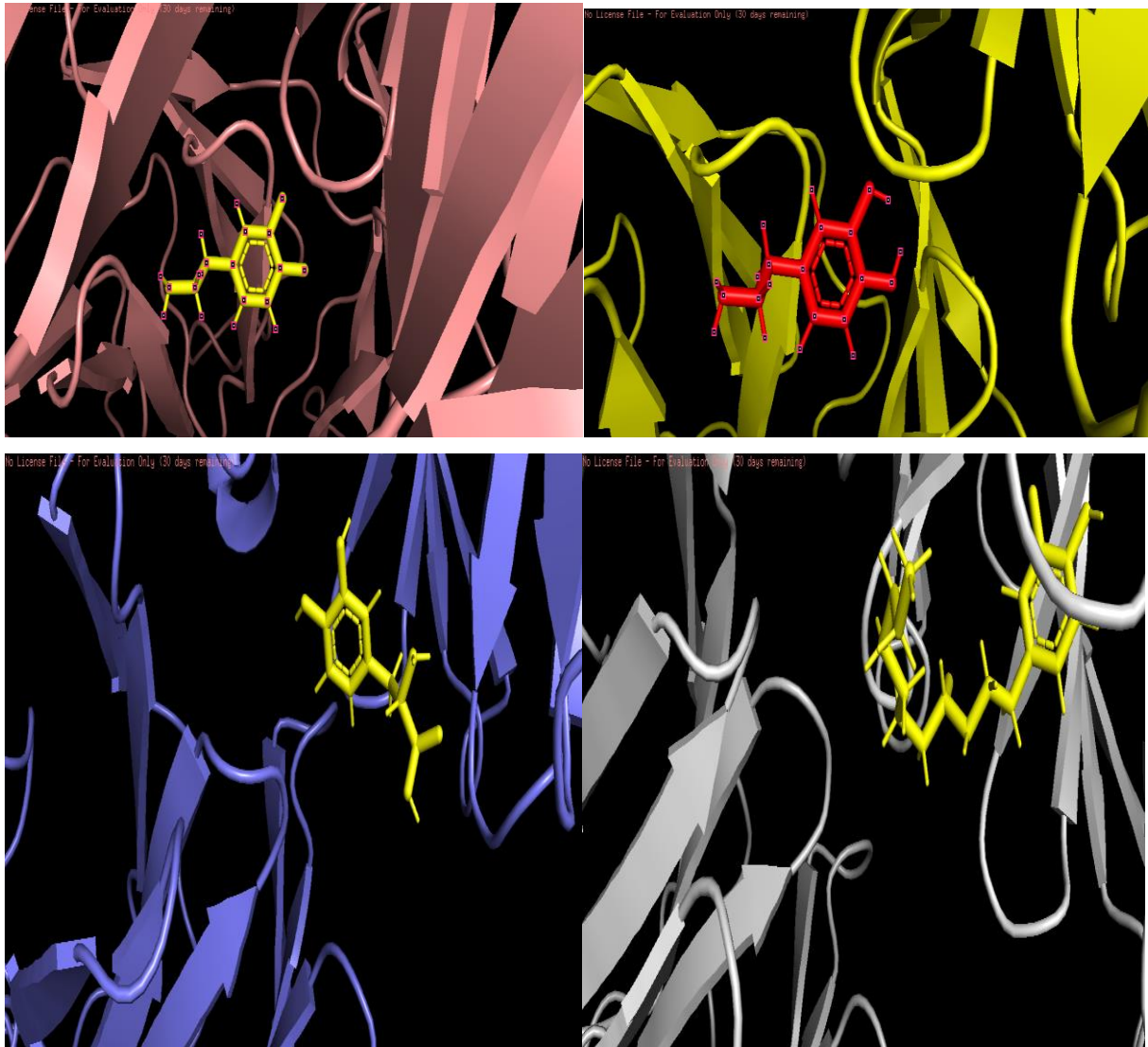


Figure 3.9.2 : protéine 5WFL avec les dérivète

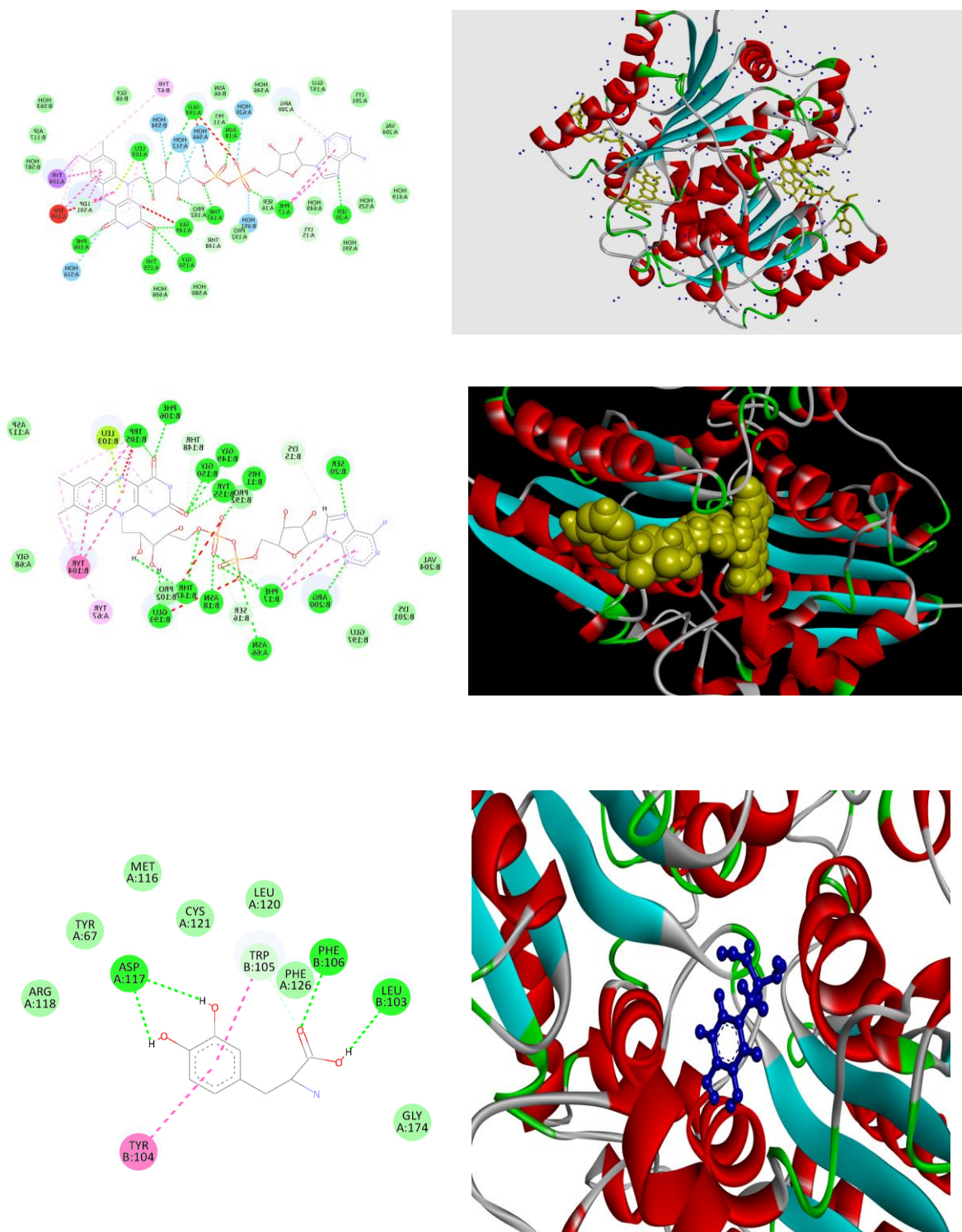


Figure 3.9.3 : Interaction 2d et 3d

les interactions 2D et 3D sont souvent utilisées de manière complémentaire pour une analyse complète des interactions ligand-protéine, fournissant des informations précieuses pour la compréhension de la reconnaissance moléculaire et la conception de nouveaux ligands ou médicaments.

CHAPITRE 3 : RESULTATS ET DISCUSSIONS

Table3.1 : Résumé de l'énergie totale, du VDW, de la liaison H et de l'interaction électrostatique des molécules sélectionnées à partir des résultats d'amarrage (2QMZ-Dopamine)

| Ligand | MolDock Score | Rerank Score | H Bond |
|----------|------------------|-----------------|----------|
| DOPAMINE | -66.6881 | -55.4273 | -5 |
| DOPAMINE | -66.152 | -52.8797 | -7.63506 |
| DOPAMINE | -64.3789 | -48.193 | -6.75042 |
| DOPAMINE | -60.2187 | -50.5432 | -6.12452 |
| DOPAMINE | -55.8447 | -48.18 | -4.40303 |

Table3.2 : Résumé de l'énergie totale, du VDW, de la liaison H et de l'interaction électrostatique des molécules sélectionnées à partir des résultats d'amarrage (2QMZ-Dopamine o-quinone)

| Ligand | MolDock Score | Rerank Score | H Bond |
|--------------------|------------------|-----------------|----------|
| Dopamine o-quinone | -64.9874 | -55.7674 | -4.46348 |
| Dopamine o-quinone | -63.2186 | -53.0053 | -2.10347 |
| Dopamine o-quinone | -60.9238 | -47.52 | 0 |
| Dopamine o-quinone | -56.7443 | -48.0587 | -4.84151 |
| Dopamine o-quinone | -54 | -46.4579 | -0.15318 |

Table3.3 : Résumé de l'énergie totale, du VDW, de la liaison H et de l'interaction électrostatique des molécules sélectionnées à partir des résultats d'amarrage (2QMZ-N octanoyl dopamine)

| Ligand | MolDock Score | Rerank Score | HBond |
|---------------------|------------------|-----------------|----------|
| N octanoyl dopamine | -90.4748 | -72.9228 | -4.80656 |
| N octanoyl dopamine | -81.436 | -52.8839 | -5.84372 |
| N octanoyl dopamine | -80.5985 | -64.8976 | -1.07209 |
| N octanoyl dopamine | -75.0747 | -48.4927 | -4.5447 |
| Molecule Name | -74.9593 | -61.2766 | -3.45233 |

CHAPITRE 3 : RESUTATS ET DISCUSSIONS

Table3.4 : Résumé de l'énergie totale, du VDW, de la liaison H et de l'interaction électrostatique des molécules sélectionnées à partir des résultats d'amarrage (2QMZ-L DOPA)

| Ligand | MolDock Score | Rerank Score | HBond |
|--------|------------------|-----------------|----------|
| L DOPA | -76.2483 | -62.242 | -10.517 |
| L DOPA | -74.092 | -62.5059 | -9.2349 |
| L DOPA | -72.3257 | -59.4351 | -8.18862 |
| L DOPA | -70.3349 | -59.3836 | -8.54561 |
| L DOPA | -70.0839 | -58.9444 | -7.5 |

Table3.5 : Résumé de l'énergie totale, du VDW, de la liaison H et de l'interaction électrostatique des molécules sélectionnées à partir des résultats d'amarrage (5WFL-Dopamine)

| Ligand | MolDock Score | Rerank Score | H Bond |
|----------|------------------|--------------|----------|
| Dopamine | -66.6611 | -55.4131 | -5 |
| Dopamine | -66.1512 | -52.8555 | -7.62857 |
| Dopamine | -63.0411 | -49.8383 | -6.32972 |
| Dopamine | -61.4263 | -54.1993 | -8.65268 |
| Dopamine | -60.228 | -50.5221 | -6.11676 |

Table3.6 : Résumé de l'énergie totale, du VDW, de la liaison H et de l'interaction électrostatique des molécules sélectionnées à partir des résultats d'amarrage (5WFL-Dopamine o-quinone)

| Ligand | MolDock Score | Rerank Score | H Bond |
|--------------------|------------------|-----------------|----------|
| Dopamine o-quinone | -64.1179 | -49.499 | -5.9736 |
| Dopamine o-quinone | -61.9123 | -49.0788 | -4.75162 |
| Dopamine o-quinone | -61.6527 | -49.7441 | -3.70328 |
| Dopamine o-quinone | -56.7489 | -48.0507 | -4.8478 |
| Dopamine o-quinone | -54.8943 | -48.6608 | -2.56073 |

CHAPITRE 3 : RESULTATS ET DISCUSSIONS

Table3.7 : Résumé de l'énergie totale, du VDW, de la liaison H et de l'interaction électrostatique des molécules sélectionnées à partir des résultats d'amarrage (5WFL-N octanoyl dopamine)

| Ligand | MolDock Score | Rerank Score | H Bond |
|---------------------|------------------|-----------------|-----------|
| N octanoyl dopamine | -78.663 | -63.7489 | -2.3374 |
| N octanoyl dopamine | -78.0112 | -49.0593 | -0.120005 |
| N octanoyl dopamine | -77.9003 | -58.8784 | -4.98561 |
| N octanoyl dopamine | -76.648 | -9.89717 | -3.48304 |
| N octanoyl dopamine | -74.1425 | -61.0162 | -2.24458 |

Table3.8 : Résumé de l'énergie totale, du VDW, de la liaison H et de l'interaction électrostatique des molécules sélectionnées à partir des résultats d'amarrage (5WFL-L DOPA)

| Ligand | MolDock Score | Rerank Score | H Bond |
|--------|------------------|-----------------|----------|
| L DOPA | -76.2548 | -62.2322 | -10.5164 |
| L DOPA | -70.8062 | -47.0872 | -6.79839 |
| L DOPA | -70.0963 | -58.9638 | -7.5 |
| L DOPA | -68.9803 | -56.6473 | -6.5338 |
| L DOPA | -66.7664 | -55.264 | -7.27228 |

CONCLUSION

L'objectif de cette étude était d'analyser l'interaction de la dopamine et de ses dérivés avec deux protéines, 2QMZ et 5WFL, en utilisant le docking moléculaire et la dynamique moléculaire. L'étude a débuté par une recherche bibliographique approfondie sur la stabilité théorique des composés d'intérêt biologique à base de dopamine.

Les résultats du docking moléculaire ont démontré la formation réussie de liaisons hydrogène entre les ligands et les protéines. Cette interaction est essentielle car les liaisons hydrogène peuvent jouer un rôle important dans la reconnaissance et la liaison des ligands aux protéines cibles.

Le calcul du RMSD (Root Mean Square Deviation) a été utilisé pour évaluer la stabilité du système ligand-protéine. Les résultats ont montré une concordance satisfaisante avec les données expérimentales, indiquant que les ligands ont atteint un état d'équilibre avec une valeur RMSD inférieure. Cela suggère une bonne stabilité du système et une convergence des simulations vers un état stable.

Le calcul du RMSF (Root Mean Square Fluctuation) a été effectué pour évaluer la flexibilité des résidus du complexe protéine-ligand. Les résultats du RMSF permettent d'identifier les régions du complexe qui présentent des fluctuations plus importantes, ce qui peut être lié à des mouvements conformationnels ou à des régions plus flexibles nécessaires pour l'interaction spécifique entre les ligands et les protéines.

Le calcul du Rg (Rayon de giration) a été utilisé pour évaluer la compacité globale du complexe protéine-ligand. Un Rg plus petit indique une plus grande compacité et une meilleure stabilité structurale du complexe.

En résumé, cette étude a utilisé le docking moléculaire et la dynamique moléculaire pour étudier l'interaction de la dopamine et de ses dérivés avec les protéines 2QMZ et 5WFL. Les résultats ont montré la formation de liaisons hydrogène réussie, une bonne stabilité du système et ont fourni des informations sur la flexibilité des résidus et la compacité du complexe. Ces résultats sont essentiels pour comprendre l'interaction moléculaire des dérivés de dopamine et leur potentiel d'activité biologique.

Références

1. Awada, F., *Lien entre la dopamine et les changements des protéines de structure des neurones*. 2013, Université du Québec à Trois-Rivières.
2. El Hadji Said, K., *Contribution à l'étude de l'inhibition d'enzyme par des tripodes pyrazoliques par modélisation moléculaire*. 2016, thèse de master d'université de tlemcen faculté des sciences département de
3. Oliveira, L.B.A. and G. Colherinhas, *Can CHARMM36 atomic charges described correctly the interaction between amino acid and water molecules by molecular dynamics simulations?* Journal of Molecular Liquids, 2020. **317**: p. 113919.
4. Bourassa, P., *Études ab initio de surfaces de cellulose cristalline et simulation mésoscopique de nanoparticules/mémoire présenté comme exigence partielle de la maîtrise en chimie par Philippe Bourassa; [directeurs de recherche, Sylvain Robert et Jean Bouchard]*. 2014.
5. Larbi, K., *Etude avec les approches EDA et ASM*. 2017, UMMTO.
6. Law, T.R., et al., *An algorithm for computing short-range forces in molecular dynamics simulations with non-uniform particle densities*. Journal of Parallel and Distributed Computing, 2019. **130**: p. 1-11.
7. Abda, A.E.G., *Etude comparatives des modèles de l'eau par simulation de dynamique moléculaire*. 2012, Université Mohamed Boudiaf des Sciences et de la Technologie-Mohamed Boudiaf
8. Schurhammer, R., *Simulations par dynamique moléculaire de la solvation et du comportement interfacial d'espèces hydrophobes: application à l'hypothèse TATB et à l'extraction liquide/liquide de cations par le CO₂ supercritique*. 2001, Strasbourg 1.
9. Sun, X., et al., *Molecular Dynamics Simulation of Methane Hydrate Decomposition in the Presence of Alcohol Additives*. ChemPhysChem, 2019. **20**(19): p. 2553-2565.
10. Croitoru, A., et al., *Additive CHARMM36 Force Field for Nonstandard Amino Acids*. Journal of Chemical Theory and Computation, 2021. **17**(6): p. 3554-3570.
11. Delort, B., *Études par dynamique moléculaire de l'interaction de Récepteurs Couplés aux Protéines-G avec leurs partenaires extra et intra-cellulaires*. 2018, Université Montpellier.
12. Laflamme, P., *Caractérisation d'un champ de forces pour les membranes échangeuses de protons*. 2009: Library and Archives Canada= Bibliothèque et Archives Canada, Ottawa.
13. Luo, Y., et al., *Role of amber extract in protecting SHSY5Y cells against amyloid β 1-42-induced neurotoxicity*. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2021. **141**: p. 111804.
14. Zhang, Y., et al., *Solubility of Isobutane in Ionic Liquids [BMIm][PF₆], [BMIm][BF₄], and [BMIm][Tf₂N]*. Journal of Chemical & Engineering Data, 2015. **60**(6): p. 1706-1714.
15. BETTAHAR, N., R. RAMDANE, and S. Douis, *Résolution numérique de l'équation intégrale de l'énergie potentielle d'un plasma par la méthode de Verlet*.
16. Salazar, J.L. and Y. Reyes, *The Sutherland potential in the context of the extended law of corresponding states*. Journal of Molecular Liquids, 2019. **294**: p. 111606.
17. Kadri, H., et al., *PLACE DE LA MODELISATION MOLECULAIRE DANS LE DOMAINE PHARMACEUTIQUE, ETUDE PAR DOCKING MOLECULAIRE DE DEUX NOUVELLES SERIES ANTIFONGIQUES*. 2021.
18. Sharma, S., *Molecular dynamics simulation of nanocomposites using BIOVIA materials studio, lammgs and gromacs*. 2019: Elsevier.

19. Allen, M.P. and D.J. Tildesley, *Computer simulation of liquids*. 2017: Oxford university press.
20. Belletti, G.D., et al., *Development of force fields for binary systems: Application to a dimethylsulfoxide (DMSO)–Oxygen mixture*. Chemical Physics Letters, 2019. **735**: p. 136778.
21. BOUZIANE, C., *Etude de l'interaction de la phospholipase A2 et flavanones isolées de l'Inule Visqueuse par modélisation moléculaire*. 2014.
22. Sneha, E., et al., *Viscosity prediction of Pongamia pinnata (Karanja) oil by molecular dynamics simulation using GAFF and OPLS force field*. Journal of Molecular Graphics and Modelling, 2020. **101**: p. 107764.
23. Doherty, B., et al., *Revisiting OPLS force field parameters for ionic liquid simulations*. Journal of chemical theory and computation, 2017. **13**(12): p. 6131-6145.
24. Soares, T.A., et al., *An improved nucleic acid parameter set for the GROMOS force field*. Journal of computational chemistry, 2005. **26**(7): p. 725-737.
25. Zohra, H.F., *Conception d'inhibiteurs de la protéine CAF-1 pour le maintien de la totipotence*.
26. Rucker, G., X. Yu, and L. Zhang, *Molecular dynamics investigation on n-alkane-air/water interfaces*. Fuel, 2020. **267**: p. 117252.
27. Pino, V., et al., *Ionic liquid-based surfactants in separation science*. Separation Science and Technology, 2012. **47**(2): p. 264-276.
28. Ullmann, R.T. and H. Grubmueller, *A Versatile Lambda-Dynamics Module for GROMACS*. Biophysical Journal, 2020. **118**(3): p. 138a.
29. Wibowo, S., et al., *DFT and molecular dynamics studies of astaxanthin-metal ions (Cu²⁺ and Zn²⁺) complex to prevent glycated human serum albumin from possible unfolding*. Heliyon, 2021. **7**(3): p. e06548.
30. BENABDALLAH Ahlem, S.M., *Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de la tyrosine kinase EGFR*.
31. Martz, F., *Développement d'une nouvelle méthode de docking basée sur les mécanismes enzymatiques et guidée par des groupes prosthétiques*. 2014, Université Paris Sud-Paris XI.
32. Lengauer, T. and M. Rarey, *Computational methods for biomolecular docking*. Current opinion in structural biology, 1996. **6**(3): p. 402-406.
33. Thomsen, R. and M.H. Christensen, *MolDock: a new technique for high-accuracy molecular docking*. Journal of medicinal chemistry, 2006. **49**(11): p. 3315-3321.
34. Bouchagra, S., *MODELISATION DES INTERACTIONS PROTEINE-PETITES MOLECULES: ETUDE DE LA RELATION STRUCTURE–FONCTION DANS LE CAS DES LIPASES*. 2018, Thèse de doctorat]. Annaba: Université Badji Mokhtar.
35. Guendouzi, A., et al., *A combined in silico approaches of 2D-QSAR, molecular docking, molecular dynamics and ADMET prediction of anti-cancer inhibitor activity for actinonin derivatives*. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, 2023: p. 1-15.