

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**

**Spécialité : chimie computationnelle**

Thème

---

## **Etude théorique de la stabilité de composés d'intérêt biologique a base d'Edaravone**

---

Présenté par :

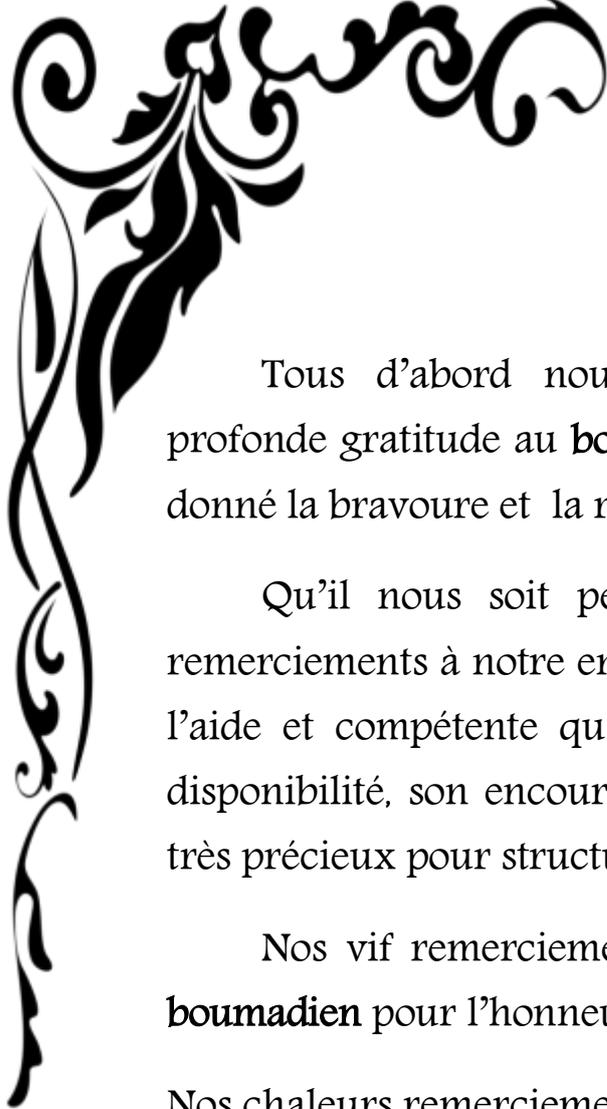
- Mr : ayoub boutaiba abd elmadjid

Soutenu le : 29/06/2022

Devant le jury composé de :

Président	Pr. Ouici Houari Boumediene	Université Saïda
Examineur	Pr. Brahim Houari	Université Saïda
encadrant	Dr.Guendouziabdelkrim	Université Saïda

Année universitaire 2021/2022



## Remerciement

Tous d'abord nous adressons notre grand respect, notre profonde gratitude au **bon dieu**, notre seul créateur pour nous avoir donné la bravoure et la résolution pour réaliser ce travail.

Qu'il nous soit permis, d'adresser ici nos sincères et vifs remerciements à notre encadreur **Mr Abd el karime ganddouzi** pour l'aide et compétente qu'il nous a apporté pour sa patience et sa disponibilité, son encouragement et son œil critique qui nous a été très précieux pour structurer le travail, nous le remercions vivement.

Nos vif remerciements vont s'adresser à **Mr Ouissi Hawari boumadien** pour l'honneur qu'il nous a obéi pour présider ce jury.

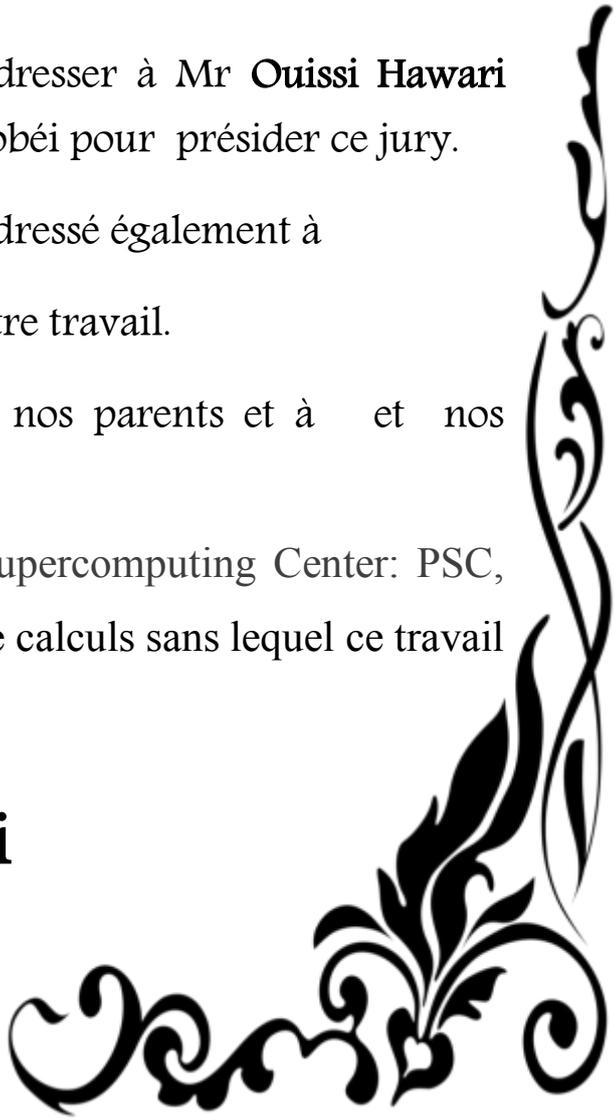
Nos chaleurs remerciements vont être adressé également à

**M<sup>me</sup> Mostfai asmaa** d'avoir examiné notre travail.

Nos remerciements les plus sincères à nos parents et à et nos collègues.

Je remercie Bridges-2, de Pittsburgh Supercomputing Center: PSC, qui a accepté de me fournir 500 heures de calculs sans lequel ce travail n'aurai pas été possibles.

## Merci



## sommaire

---

Introduction générale.....(1)

### Chapitre I: l'étude bibliographique sur, les dérivées de l'édravone

1. L'historique de l'édravone .....(3)
2. Définition de l'édravone : .....(3)
3. Propriétés de l'édravone : .....(4)
  - 3.1. Propriétés physicochimiques.....(4)
4. Synthés: .....(4)
  - 4.1. LE MECANISM DE LA REACTION :.....(5)
5. Protéine : ..... (5)
  - 5.1. Acides aminés : .....(6)

### Chapitre II matériel et méthodes.

- 1- La modélisation moléculaire : .....(7)
- 2- La dynamique moléculaire : .....(7)
  - 2.1.Principe : .....(8)
  - 2.2.Champ de force : .....(11)
    - 2.2.1. Expression : .....(11)
    - 2.2.2. Interactions intramoléculaires – "liées" : .....(12)
    - 2.2.3. Interactions intermoléculaires - "non liées".....(12)
    - 2.2.4. Interactions de VAN DER WAALS.....13
3. Matériel et méthode ..... 13
  - 3.1. Champ de force CHARMM (Chemistry in HARvard Macromolecular Mechanics) : .....14

### Chapitre III: résultat et discussions

1. Simulation : ..... (15)
  - 1.1.définition de la structure moléculaire : .....(15)
  - 1.2.Champ de force et topologie : ..... (15)
  - 1.3.La boîte de simulation et la solvation de système : ..... (15)

1.4.Minimisation d'énergie : .....	(18)
1.5.Prédire le mouvement de la particule : ... ..	(19)
2. L'Amarrage moléculaire : (Docking) .....	(20)
2.1.Les étapes de Docking moléculaire: .....	(21)
2.1.1. Détermination des structures.....	(21)
2.1.2. Préparation des structures.....	(23)
2.1.3. Procédure de docking moléculaire.....	(23)
2.1.4. Prédiction et évaluation .....	(23)
3. Matériels et méthodes utilisés pour l'étude de d.....	(24)
3.1.Logiciels de simulation moléculaire.....	(24)
4. RMSD et RMSF.....	(24)

# Introduction générale

---

## Introduction générale

La chimie assistée par ordinateur est le domaine de la chimie qui fait intervenir l'ordinateur ; ses applications peuvent être de différente nature, telles que l'élucidation et l'analyse de structures chimiques, le traitement d'informations chimiques ou encore la chimie théorique. Les domaines de la chimie théorique sont, de même, très nombreux : chimie quantique, mécanique moléculaire, dynamique moléculaire ou encore représentation moléculaire.

L'utilisation de méthodes théoriques pour l'obtention de modèles qui puissent prédire et comprendre les structures, les propriétés et les interactions moléculaires est connue sous le nom de « Modélisation Moléculaire ». Celle-ci permet de fournir des informations qui ne sont pas disponibles par l'expérience et joue donc un rôle complémentaire à celui de la chimie expérimentale. Ainsi, la modélisation moléculaire peut par exemple permettre de se faire une idée précise de la structure de l'état de transition pour une réaction donnée, ce qui est difficile, voire impossible, pour la chimie expérimentale.

Le processus de découverte d'un médicament est très long. Plus de 15 ans de recherche et de test et près d'un milliard de dollars sont nécessaires pour la conception et la mise sur le marché d'un médicament.

Actuellement les méthodes de modélisation moléculaire sont capables de prédire l'affinité de certains candidats en tant que médicaments mis sur le marché. L'avantage majeur de ces méthodes est d'aider à la prédiction de molécules en un temps limité et surtout parfois sans avoir à synthétiser les composés lorsque ceux-ci proviennent de chimiothèques commerciales.

Dans notre travail nous tenterons d'appliquer les méthodes de docking et de simulations de dynamiques moléculaires pour étudier l'effet de certains ligands à savoir l'edaravone sur la protéine 1FIK.

# Introduction générale

---

Le présent travail est structuré en trois chapitres :

Le premier chapitre est dédié à l'étude bibliographique sur, les dérivées de l'édaravone

Le deuxième chapitre donne la partie matériel et méthodes permettant d'étudier le docking, en tant que outil moléculaire, qui représente une nouvelle approche de découverte in silico des inhibiteurs d'une cible d'intérêt thérapeutique donnée.

Le troisième chapitre sera consacré aux résultats et discussion.

Une conclusion générale avec des perspectives clôturera ce travail.

# Introduction générale

---

## Introduction générale

La chimie assistée par ordinateur est le domaine de la chimie qui fait intervenir l'ordinateur ; ses applications peuvent être de différente nature, telles que l'élucidation et l'analyse de structures chimiques, le traitement d'informations chimiques ou encore la chimie théorique. Les domaines de la chimie théorique sont, de même, très nombreux : chimie quantique, mécanique moléculaire, dynamique moléculaire ou encore représentation moléculaire.

L'utilisation de méthodes théoriques pour l'obtention de modèles qui puissent prédire et comprendre les structures, les propriétés et les interactions moléculaires est connue sous le nom de « Modélisation Moléculaire ». Celle-ci permet de fournir des informations qui ne sont pas disponibles par l'expérience et joue donc un rôle complémentaire à celui de la chimie expérimentale. Ainsi, la modélisation moléculaire peut par exemple permettre de se faire une idée précise de la structure de l'état de transition pour une réaction donnée, ce qui est difficile, voire impossible, pour la chimie expérimentale.

Le processus de découverte d'un médicament est très long. Plus de 15 ans de recherche et de test et près d'un milliard de dollars sont nécessaires pour la conception et la mise sur le marché d'un médicament.

Actuellement les méthodes de modélisation moléculaire sont capables de prédire l'affinité de certains candidats en tant que médicaments mis sur le marché. L'avantage majeur de ces méthodes est d'aider à la prédiction de molécules en un temps limité et surtout parfois sans avoir à synthétiser les composés lorsque ceux-ci proviennent de chimiothèques commerciales.

Dans notre travail nous tenterons d'appliquer les méthodes de docking et de simulations de dynamiques moléculaires pour étudier l'effet de certains ligands à savoir l'edaravone sur la protéine 1FIK.

# Introduction générale

---

Le présent travail est structuré en trois chapitres :

Le premier chapitre est dédié à l'étude bibliographique sur, les dérivées de l'édaravone

Le deuxième chapitre donne la partie matériel et méthodes permettant d'étudier le docking, en tant que outil moléculaire, qui représente une nouvelle approche de découverte in silico des inhibiteurs d'une cible d'intérêt thérapeutique donnée.

Le troisième chapitre sera consacré aux résultats et discussion.

Une conclusion générale avec des perspectives clôturera ce travail.

### **1.1 L'historique de l'edaravone :**

L'édravone (5-méthyl-2-phényl-2,4-dihydro-3H pyrazol-3-one) dont la formule C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O ou ce qu'on appelle radicut (le nom de marque) ou il a été adopté comme médicament dans le traitement de la (ALS) que est une sorte de maladie neurologique évolutive et Infarctus cérébral aigu et de nombreuses autres maladies neurologiques.

Où en 2001, le Ministère japonais de la santé, du travail et du bien-être perfusion intraveineuse approuvée de 30 mg d'edaravone 2 fois par jour pendant 14 jours maximum pour les patients avec un infarctus cérébral aigu dans les 24 heures après apparition, et l'edaravone est maintenant largement utilisé au Japon dans le traitement de l'AVC aigu. [1]

Et les travaux sur ce médicament se sont poursuivis, car en 2015, edaravon a été approuvé pour la première fois en tant que médicament pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique, ou ce qu'on appelle ALS [2] après avoir été testé sur 206 patients dans une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo. Essai (MCI186-16). ) [3] Il s'agit de confirmer l'innocuité et l'efficacité d'Edaravon contre cette maladie Cependant, le mécanisme de la performance d'edaravon n'a pas été entièrement établi. [4]

### **1.2 Définition de l'edaravone :**

L'edaravone est un composé organique piègeur de radicaux libres qui prévient les dommages oxydatifs des membranes cellulaires et inhibe l'œdème cérébral et l'infarctus après une ischémie cérébrale. edaravone est le premier médicament approuvé au Japon pour le traitement des patients au stade aigu de la thrombose ou de l'embolie cérébrale. Il a attiré une attention croissante depuis son introduction, non seulement en raison de son utilisation au stade aigu de l'AVC, mais également en raison de son application potentielle dans le traitement d'autres maladies importantes liées aux ROS [5] .

Et Ce dernier représente un exemple de l'un des médicaments les plus importants qui agit comme un puissant agent cérébral neuroprotecteur qui piège facilement les espèces réactives de l'oxygène et inhibe les réponses pro-inflammatoires après

ischémie cérébrale dans le traitement des patients au stade aigu d'infarctus [6]. C'est un médicament approuvé par l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments (the Food and Drug Administration) aux États-Unis sous le nom de Radicava, et par l'administration Pharmaceutica et Calculatrices médicales (medical calculators) mais n'est pas approuvé dans le reste du monde.

### **1.3 Propriétés de l'edaravone :**

Propriétés physicochimiques : L'edaravone est une poudre cristalline blanche avec un point de fusion à 128 °C. Elle est soluble dans l'acide acétique, le méthanol ou l'éthanol et légèrement soluble dans l'eau ou l'éthoxyéthane.

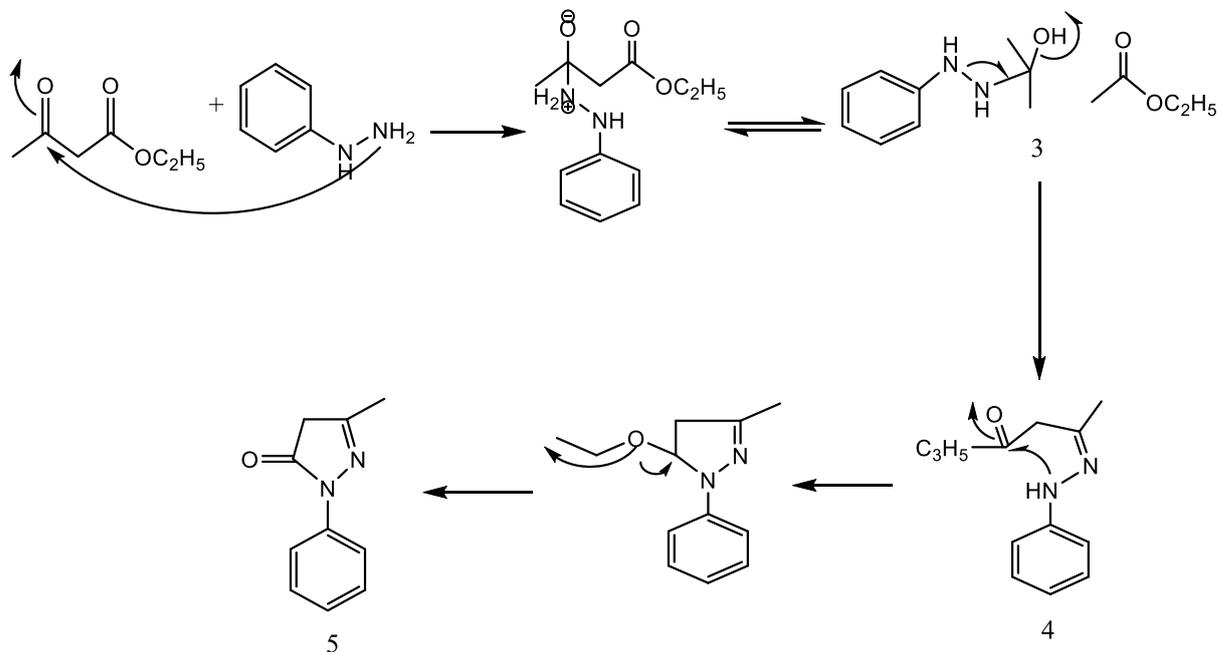
L'injection de l'edaravone est un liquide clair et incolore fourni sous forme de solution stérile.

Le nom de molécule	propriétés chimique		Propriétés physique		
	formule	Masse molaire	T fusion	T ébullition	Masse volumique
Edaravone (5-méthyl-2-phényl-2,4-dihydro-3H pyrazol-3-one)	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O	174.199 g/mol	126-128°C	287-265 mmHg 191-9.33hPa	3.30g.l à 23°C

### **1.4 synthèse:**

Mécaniquement, la réaction passe par carbinolamine 3 et hydrazone 4 qui se cyclise intramoléculaire donner de l'edaravone 5 la régi sélectivité de la réaction est régie par la plus grande réactivité vis-à-vis des nucléophiles de la fraction cétone par rapport à l'ester et l'atome d'azote le plus nucléophile et le moins encombré de l'hydrazine.

#### 4.1 LE MECANISME DE LA REACTION :



#### 1.5 Protéine :

Les protéines ont été découvertes en 1835 en Hollande par le chimiste organique Gerardus Johannes Mulder 3 (1802-1880), et cette découverte a reçu le nom de protéine par son collègue suédois, Jöns Jacob Berzelius, en 1838.

Une protéine est une macromolécule biologique constituée d'une ou plusieurs chaînes d'acides aminés liées entre elles par des liaisons peptidiques. En général, on parle de protéine lorsque la chaîne contient plus de 50 acides aminés et qu'il s'agit de molécules biologiques qui remplissent diverses fonctions. Par exemple, certaines protéines :

Leur rôle est de catalyser la réaction, c'est-à-dire de la rendre plus rapide que d'habitude : ces protéines sont appelées enzymes (protéines complexes constituées de plusieurs sous-unités).

Certaines autres protéines transportent des molécules dans tout le corps, tandis que d'autres fournissent un soutien structurel pour les cellules afin qu'elles aient la forme correcte, etc.

Les protéines sont impliquées dans presque tous les processus biologiques et leur fonction est souvent liée à leur structure tridimensionnelle. Par conséquent, il est très important de déterminer la structure des protéines afin de bien comprendre leur fonctionnement à l'intérieur de la cellule.

### **1.6 Acides aminés :**

Les acides aminés sont des molécules qui, combinées entre elles, forment les protéines, Un acide aminé est un acide carboxylique qui possède également un groupe fonctionnel amine. Donc Alors qu'une molécule peut être appelée acide aminé lorsque cette molécule contient à la fois un groupe carboxyle  $-COOH$  et un groupe amine.

Les acides aminés sont indispensables à l'ensemble des processus vitaux du corps humain. Leur mission principale est de transporter et de stocker de manière optimale l'ensemble des nutriments apportés à l'organisme : lipides, glucides, protéines, minéraux, vitamines, eau etc ....

Ou l'image suivant représente la structure tridimensionnelle de la protéine adoptée dans ce travail et est connu sous le nom de 1FIK ou HUMAN PLATELET PROFILIN I CRYSTALLIZED IN LOW SALT.

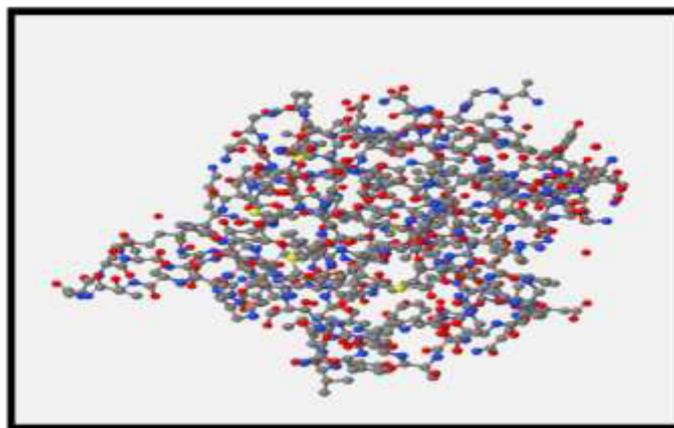


Figure1.1: HUMAN PLATELET PROFILIN I CRYSTALLIZED IN LOW SALT.

### **2.1 La modélisation moléculaire :**

Est un ensemble de techniques pour modéliser ou simuler le comportement de molécules. Elle est utilisée pour reconstruire la structure tridimensionnelle de molécules, en particulier en biologie structurale, à partir de données expérimentales comme la cristallographie aux rayons X. Elle permet aussi de simuler le comportement dynamique des molécules et leurs mouvements internes. On l'utilise enfin pour concevoir de nouveaux médicaments.

Comme il s'agit d'un outil utilisé par les chercheurs Ceux qui s'intéressent aux structures et aux interactions des molécules.

Cette méthode nous permet de connaître la structure des édifices moléculaires permet de comprendre ce qu'est Elle est obtenue par une transformation physique, chimique ou biologique. Peut aussi permettre prévoir de telles transformations. Compréhension et prédiction C'est grandement facilité quand on peut imaginer les structures .La molécule est correctement décrite par sa géométrie et ses propriétés Thermodynamique. La visualisation doit refléter toutes ces caractéristiques. La question principale est la représentation de la molécule à l'écran principalement Au plus près de la "réalité".

La modélisation de base de la molécule consiste à déterminer, par des calculs, la position des atomes qui la composent, dans l'espace et à calculer l'énergie de la structure ainsi générée. La représentation "au plus près de la réalité" correspondra à la structure basse énergie.

### **2.2 La dynamique moléculaire :**

Il s'agit d'une technique de simulation basée principalement sur des équations de mouvement, créées en mécanique classique pour faire des prédictions de l'évolution d'un système physique dans le temps en tant qu'ensemble d'atomes en interaction.[12]

Cela dépend de l'application des équations de mouvement de Newton à tous les atomes en interaction dans le système moléculaire. La force qui travaille sur chaque atome est définie comme incluant l'énergie latente des interactions avec les atomes adjacents. L'accélération peut être calculée à partir d'équations de mouvement. [13]

Il existe de nombreux domaines où la dynamique moléculaire peut être utilisée, par exemple, dans la modélisation technologique à plusieurs niveaux pour prédire les effets du rayonnement physique dans les centrales électriques (modèle moléculaire), nous pouvons prédire les molécules dans toute interaction (protéine) sans avoir à utiliser ou à gaspiller des appareils ou de l'équipement.

Alors que l'efficacité de la méthode de dynamique moléculaire (MD) a été améliorée par l'introduction d'algorithmes plus stables pour l'intégration numérique des équations motrices. De nombreux algorithmes d'intégration MD ont été proposés. Le plus simple et le plus couramment utilisé est De Störmer-Verlet<sup>7</sup>, méthode Express [14]

Lorsque la dynamique moléculaire est basée sur l'équation de Newton, il est possible d'utiliser la simulation de la dynamique moléculaire dans d'autres domaines tels que la biologie des matériaux pour comparer la théorie moléculaire et l'expertise en mécanique des neutrons pour simuler le mouvement double Style N prend la réaction de chaque atome par ses voisins[15]

### 2.3 Principe :

Chaque atome de la molécule est considéré comme une masse ponctuelle

Obéissant à la loi d'action de masse dont le mouvement est déterminé par l'ensemble

Des forces exercées sur lui par les autres atomes en fonction du temps.

$$\vec{F}_i = m_i \vec{a}_i = m_i \frac{d^2 \vec{n}(t)}{dt^2} \quad (1)$$

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

$M_i$ : Masse de l'atome i.

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

$\vec{r}_i$ : La position de l'atome i.

Grâce aux vitesses et aux positions de chaque atome dans le temps, il est possible

D'évaluer les données macroscopiques, comme l'énergie cinétique et la température.

L'énergie cinétique se calcule selon la formule :

$$E_c = \sum_{i=1}^N \frac{[P_i]^2}{2m_i} \quad (2)$$

Où  $P_i$  est la quantité de mouvement de l'atome i.

La température s'obtient à partir de l'énergie cinétique par :

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

$K_b$ : Constante de Boltzmann

$N_c$  : Nombre de contrainte

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

La force qui s'exerce sur un atome i se trouvant en position est déterminée par

Dérivation de la fonction potentielle :

$$\vec{F}_i = - \frac{d\vec{E}(r_1, \dots, r_n)}{d_n(t)} \quad (4)$$

E : fonction de l'énergie potentielle totale d'interaction.

$r_i$ : Coordonnées cartésiennes de l'atome i.

Les vitesses de chaque atome sont calculées à partir de la connaissance des

Accélération atomiques :

$$\vec{a}_i = \frac{d\vec{v}_i}{dt} \quad (5)$$

Et les positions des atomes sont calculées à partir des vitesses atomiques par la

Relation :

$$\vec{v}_i = \frac{d\vec{r}_i}{dt} \quad (6)$$

L'intégration de ces équations se fait en subdivisant la trajectoire en une série d'états

Séparés par des intervalles de temps très courts dont la longueur définit le pas

D'intégration  $t$ , ce qui conduit à une trajectoire en fonction du temps. Connaissant la

vitesse et l'accélération de l'atome i à l'instant  $t$ , on peut connaître sa position à

L'instant  $t+\Delta t$  :

$$r_i(t + \Delta t) = r_i(t) + v_i \Delta t + \frac{1}{2} a_i \Delta t^2 \quad (7)$$

## 2.4 Champ de force :

### 2.4.1 Expression :

Nous avons effectué l'ensemble des calculs de Mécanique et Dynamique Moléculaires (MM et DM) avec le logiciel AMBER 4.1 [16] et 5.0 [17] modifié au laboratoire MSM. Il utilise une représentation empirique de l'énergie potentielle dont l'expression la plus simple est :

$$u = \sum_{liaisons} k_b (b - b_0)^2 + \sum_{angles} k_\theta (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{diedres} \sum_n v_n (1 + \cos(n - \gamma)) + \sum_{i < j} \left[ \frac{q_i q_j}{R_{ij}} - 2\varepsilon_{ij} \left(\frac{R_{ij}^*}{R_{ij}}\right)^6 + \varepsilon_{ij} \left(\frac{R_{ij}^*}{R_{ij}}\right)^{12} \right] \quad (1)$$

Cette énergie se décompose en contributions intra et intermoléculaire.

#### 2.4.2 Interactions intramoléculaires – "liées" :

Les déformations des liaisons et des angles sont représentées par un oscillateur harmonique avec une sommation sur toutes les liaisons covalentes ou sur tous les angles entre atomes liés par liaisons "covalentes"

Expression pour la déformation des liaisons

$$\sum_{liaisons} k_b (b - b_0)^2 \quad (2)$$

où  $b$  est la longueur de liaison instantanée (en Å),  $b_0$  la valeur de liaison à l'équilibre et  $k_b$  la constante de force (en kcal.mol<sup>-1</sup>.Å<sup>-1</sup>)

Expression pour la déformation des angles

$$\sum_{angles} k_\theta (\theta - \theta_0)^2 \quad (3)$$

Où  $\theta_0$  est l'angle instantané (en °),  $\theta_0$  la valeur à l'équilibre (en °) et  $k_\theta$  la constante de force associée (en kcal/mol).

### Déformation des dièdres

Le terme énergétique de déformation des dièdres  $\phi$  concerne trois liaisons et donc quatre atomes A, B, C et D consécutifs. L'angle dièdre  $\phi$  correspond à l'angle entre les liaisons AB et CD, donc à la rotation autour de la liaison BC. Ce terme contribue à la barrière d'énergie lors de la rotation d'une liaison. Dans AMBER, le terme de torsion est défini de la manière suivante :

$$\sum_{dièdres} \sum_n v_n (1 + \cos(n - \gamma)) \quad (4)$$

Où  $V_n$  est la valeur de la barrière de rotation d'ordre n (en kcal/mol) la phase (en °) et  $\phi$  la valeur instantanée du dièdre (en °).

Chaque terme correspondant à un angle dièdre  $\phi$  contient plusieurs termes en  $V_i$  le terme en  $V_1$  correspond à une rotation complète autour de la liaison, le terme en  $V_2$  à un demi tour etc. En général, dans AMBER, on utilise uniquement le terme prépondérant, par exemple le terme en  $V_3$  dans le cas d'une barrière d'ordre 3.

#### 2.4.2 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 LENNARD-JONES, aussi appelé terme de VAN DER WAALS et un terme électrostatique.

#### 2.4.3 Interactions de VAN DER WAALS

Les interactions de VAN DER WAALS sont représentées par un potentiel en 6-12 dont l'expression est la suivante

$$\sum_{i < j} \left[ -2\varepsilon_{ij} \left( \frac{R_{ij}^*}{R_{ij}} \right)^6 + \varepsilon_{ij} \left( \frac{R_{ij}^*}{R_{ij}} \right)^{12} \right] \quad (5)$$

Où  $\varepsilon_{ij}$  et  $R_{ij}^*$  sont les paramètres de LENNARD-JONES pour les interactions entre les atomes  $i$  et  $j$ , et  $\varepsilon_{ij}$  représente la profondeur du puits de VAN DER WAALS à la distance  $R_{ij}^*$  (voir FIGURE 1). Le terme en  $-R_{ij}^6$  représente la dispersion attractive de LONDON entre deux atomes et celui en  $R_{ij}^{12}$  la répulsion due à l'exclusion de PAULI [18]

Pour deux atomes  $i$  et  $j$  différents, on applique les règles de mélange de LORENTZBERTHELOT :

$$\varepsilon_{ij} = \sqrt{\varepsilon_{ii} \times \varepsilon_{jj}} \quad (6)$$

$$R_{ij}^* = R_{ii}^* + R_{jj}^* \quad (7)$$

### 2.5 Matériel et méthode :

#### 2.5.1 Champ de force CHARMM (Chemistry in Harvard Macromolecular Mechanics) :

est le nom d'un groupe de champs de force largement utilisé en dynamique moléculaire ainsi que le nom du programme de simulation et d'analyse de la mécanique moléculaire associé [19][20]. Il existe de nombreux types de champ de force, où chaque type est caractérisé par un domaine spécial dans lequel il est utilisé, et les types les plus importants utilisés sont :

Où le champ de force atomique normalisé Charmm19 est utilisé pour les protéines [21] avec Champ de force Charmm22 incluant les 4 atomes et version

Charmm22/CMAP incluant des corrections supplémentaires pour les potentiels d'angle dièdre [22]

En ce qui concerne l'ADN, l'ARN et les lipides, le champ de force CHARMM 27[23] est le mieux adapté à de tels cas C'est ce qui a été utilisé dans ce travail et Parfois, certains champs de force, par exemple Charmm22 et Charmm27, peuvent être combinés pour simuler des complexes de protéines et d'ADN

### 2.5.2 Gromacs :

Dans le domaine de amarrage moléculaire, plusieurs logiciels ont été utilisés pour étudier les différentes interactions et les conformations les plus favorables du ligand au sein de son récepteur. Actuellement, un grand nombre de logiciels de amarrage moléculaire sont disponibles tels que : Gold, Autodock, Autodock-Vina, Flexx, Surflex, Molegro Virtual Docker, UcsfChimera. Où nous avons utilisé le programme GROMACS en raison de sa réputation de fournir des résultats précis.

GROMACS (GRONingen MACHine for Chemical Simulation) est un programme de simulation de dynamique moléculaire développé à l'origine par l'Université de Groningue. Lancé en 1991, il a été développé à l'origine dans le département de chimie biophysique de cette université et est maintenant géré par des contributeurs d'universités et de centres de recherche du monde entier. [24] [25] [26] y compris l'Université d'Uppsala, l'Université de Stockholm et l'Institut Max Planck pour la recherche sur les polymères.

GROMACS est l'un des progiciels les plus rapides et les plus populaires disponibles [27][28] et peut fonctionner sur des processeurs ainsi que sur des GPU. [29] Il est gratuit et open source et publié sous la licence publique générale GNU [30]

Parmi ses applications les plus notables sous une licence non GPL, GROMACS est largement utilisé dans le projet informatique distribué Folding@home pour simuler le repliement des protéines, où les centres de calcul les plus courants sont dans le projet. [31][32] EvoGrid, un projet informatique distribué pour développer la vie artificielle, utilise également GROMACS. [33]

### 3.1 Simulation :

#### 3.1.1 définition de la structure moléculaire :

- Nous avons utilisé Avogadro pour dessiner les structures des dérivées de l'edaravone.
- Nous avons utilisé GAUSSIAN 16 pour effectuer les calculs d'optimisation par la méthode DFT et la base 6-311G++(d,p) des dérivées de l'edaravone, suivi par calculs des fréquences afin d'obtenir les structures optimales de ces ligands.
- Nous avons utilisé le Site web **RCSBPDB** pour télécharger la structure de protéine 1FIK ou HUMAN PLATELET PROFILIN I CRYSTALLIZED IN LOW SALT sous forme d'un fichier pdb
- Après le téléchargement de la cible (PDB), nous utilisons le logiciel de visualisation comme VMD et PYMOL pour voir avec quels ligands protéine est Co- cristallisé (eau, ligands, ion,...), nous utilisant la commande :

```
grep -v HOH 1FIK.pdb >1FIK_clean.pdb
```

Pour supprimer les molécules d'eau.

#### 3.1.2 Champ de force et topologie :

- Dans cet étape le champ de forces CHARMM (Chemistry in HARvard Macromolecular Mechanics) a été utilisé avec la commande pdb2gmx afin d'appliquer le champ de force approprié pour ce cas étudié (CHARMM 27)
- Après avoir appliqué le champ de force, nous avons utilisé site web swissparam <https://www.swissparam.ch> pour créer le fichier .itp de ligand

#### 3.1.3 La boîte de simulation et la solvatisation de système :

- Nous avons créé une boîte cubique 5 nm où la protéine est située au centre entourée par des molécules de solvant (eau) et nous choisissons le type de solvant approprié pour cette étape (TIP4P).
- Après avoir ajouté le solvant, nous ajoutons des ions afin de maintenir la charge du milieu neutre ou si la charge est négative, nous ajoutons des ions Sodium Na<sup>+</sup> et si elle est négative, nous ajoutons des ions Chlore Cl<sup>-</sup>
- Après avoir suivi ces étapes, nous utilisons le programme VMD ou Pymol pour visualiser vérifier les structures des complexes obtenues..

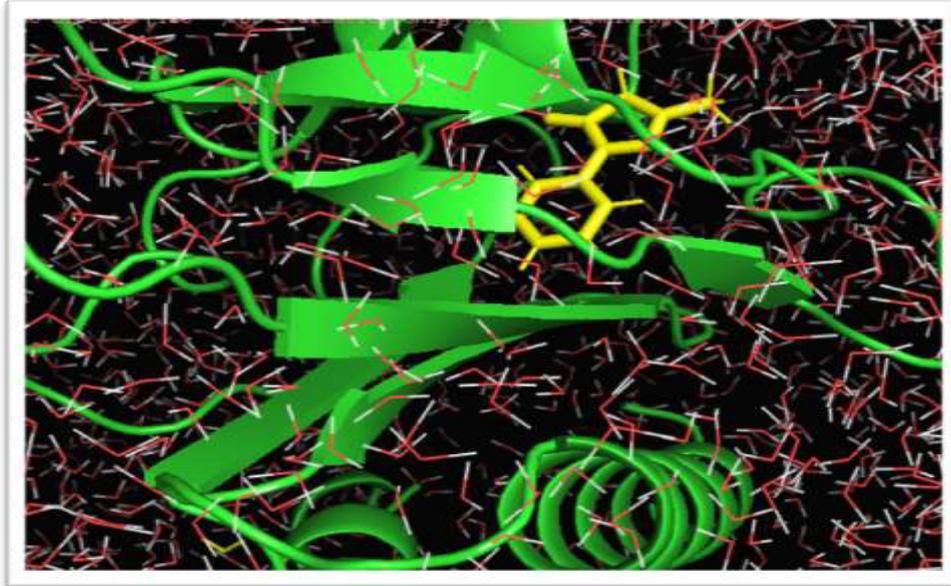


Figure 3.1 : démonstration de la position de l'edaravone avec la protéine dans la boit

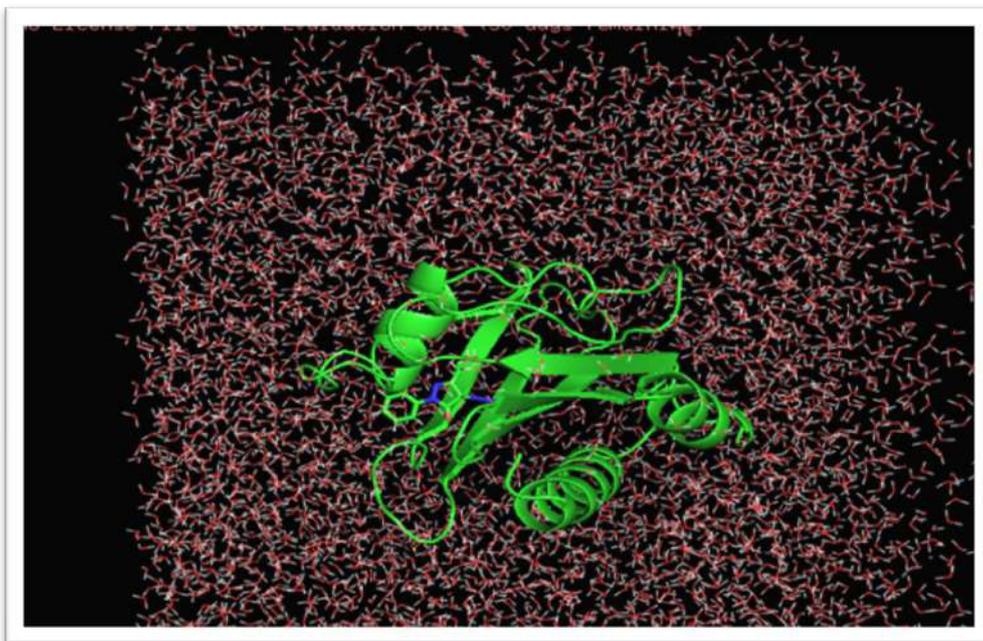


FIGURE3.2 : démonstration de la position de la dérivé A avec le protéine dans la boit

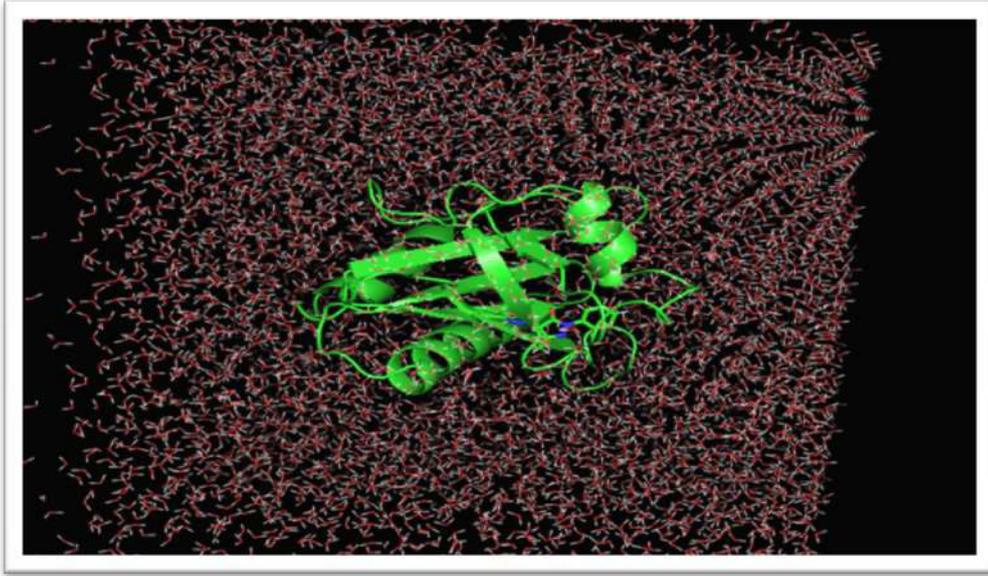


FIGURE3.3 : démonstration de la position de dereve B avec la protéine dans la boit

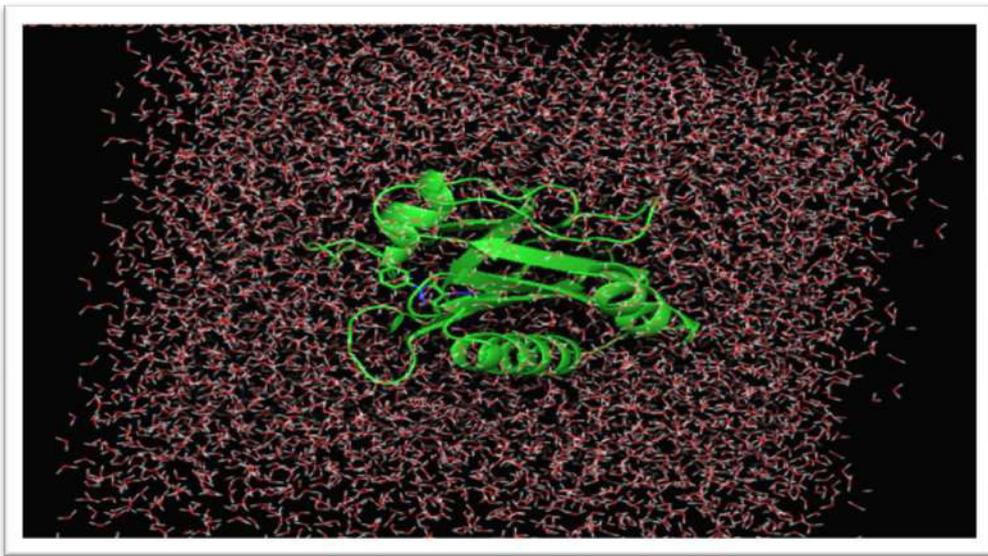


FIGURE3.4 : démonstration de la position de dereve C avec la protéine dans la boit

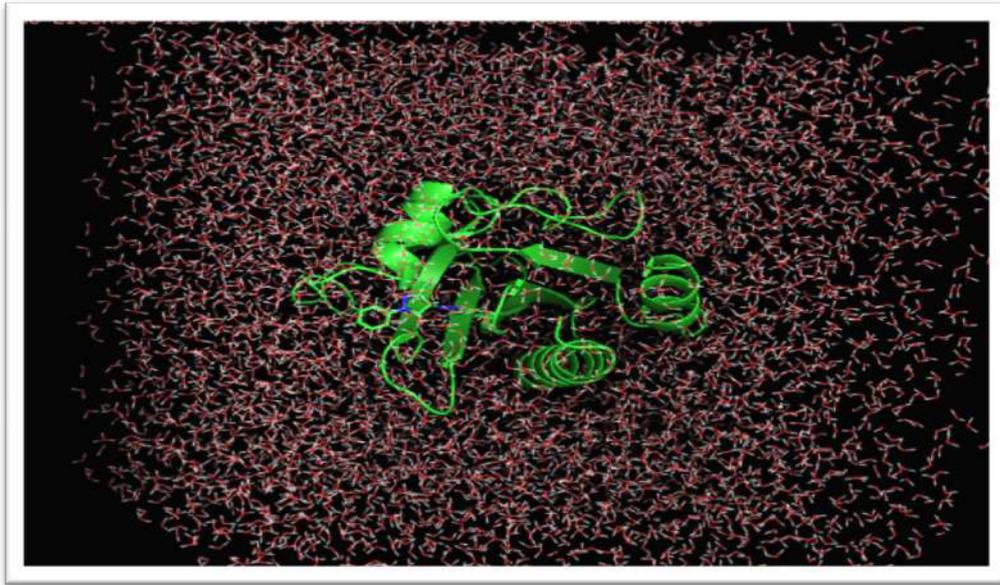


FIGURE3.5 : démonstration de la position de dereve D avec la protéine dans la boîte

#### 3.1.4 Minimisation d'énergie :

- 1) Dans un premier point nous avons réalisé pré-minimisation avec (algorithme sptepwise em.log) simulation dynamique moléculaire '5000 steps'. Chaque pas équivalent à 2fs

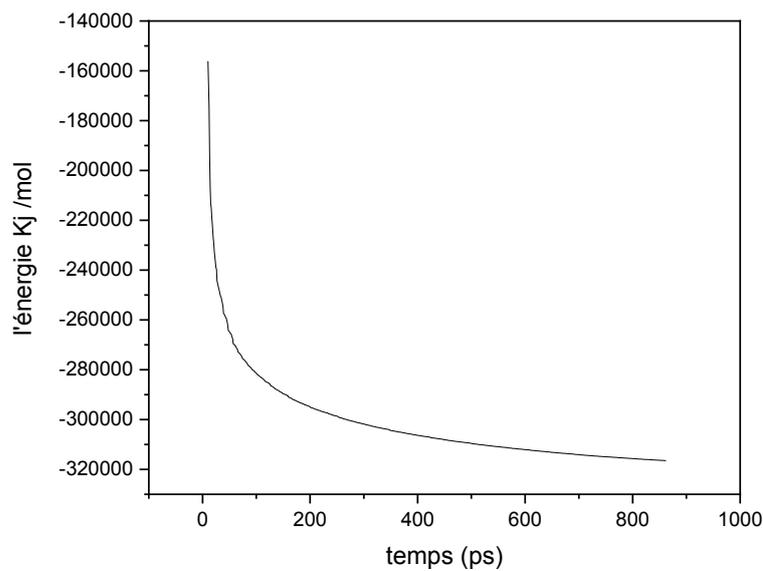


Figure3.6 : la minimisation d'énergie

### 3.1.5 Prédire le mouvement de la particule :

Une simulation de 500 000 pas a été réalisée à l'aide d'un thermostat Berendsen.

Thermostat Berendsen : Cet algorithme permet de garder la température constante, qu'elle soit montante ou descendante, il la maintient dans des conditions régulières [34] à 298 K

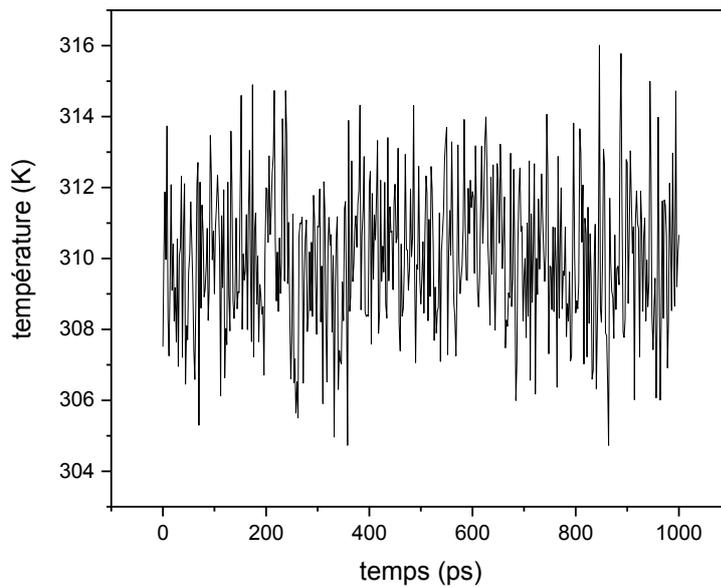


Figure3.7 : l'équilibration de la température.

Les vitesses ont été maintenues et le système a été développé pour (500 000 étapes) en utilisant NPT en appliquant un système de couplage de pression Berendsen et un thermostat Nose-Hoover avant d'étendre 5 ns pour simuler la production de couplage de pression Parrinello-Rahman où cet algorithme maintient la pression à 1 bar s'il augmente la pression ou manque

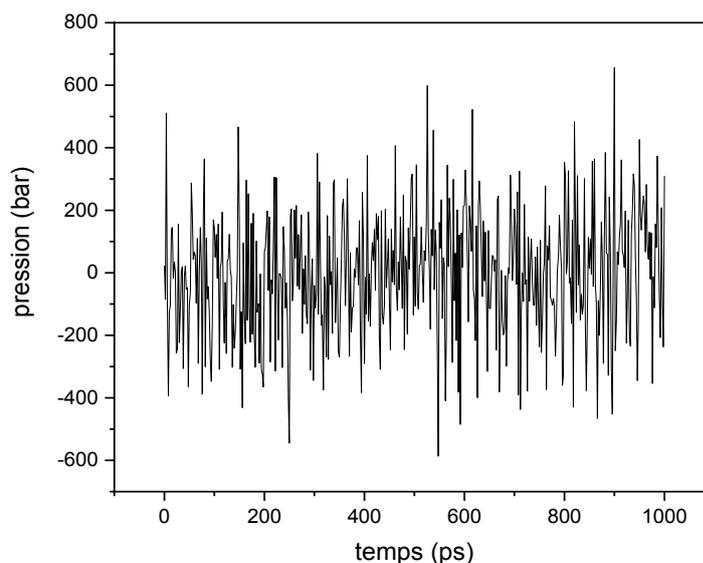


Figure3.8 :l'équilibration de la pression

### 3.2 L'Amarrage moléculaire : (Docking)

Dans le domaine de la modélisation moléculaire, le Docking moléculaire connu aussi sous le nom « amarrage moléculaire ». Le docking reste une étape importante dans la compréhension des réactions biologiques et par suite la conception de médicaments, est un processus de simulation qui prédit de la structure et la conformation d'un complexe moléculaire récepteur-ligand. Le récepteur macromoléculaire étant généralement une protéine et le ligand est soit une petite molécule soit une autre protéine [34].Le Docking moléculaire est également un outil important dans la conception de médicaments où on utilise une simulation assistée par ordinateur.

Le Docking moléculaire a pour but de prédire la conformation et l'orientation d'un ligand dans le site actif de la protéine, ainsi que la détermination de mode d'interaction des liaisons probables, et énergétiquement, en prédisant l'affinité de liaison.

### 3.2.1 Les étapes de Docking moléculaire :

Quatre étapes sont principalement employées pour la modélisation du système protéine - ligand.

### 3.2.2 Détermination des structures

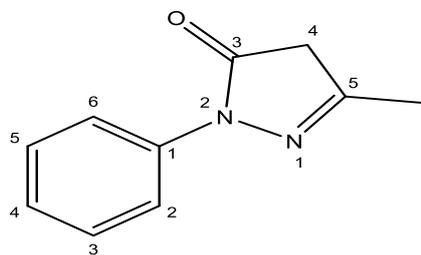
1) Cette étape préliminaire du docking moléculaire est consistée au téléchargement des structures chimiques. La plupart des structures sont Disponibles via la «Protéine Data Bank » (<http://www.pdb.org>) et téléchargés sous forme PDB.

Protéine Data Bank ou PDB : est une collection mondiale de données sur la structure Tridimensionnelle (structure 3D) de macromolécules biologiques

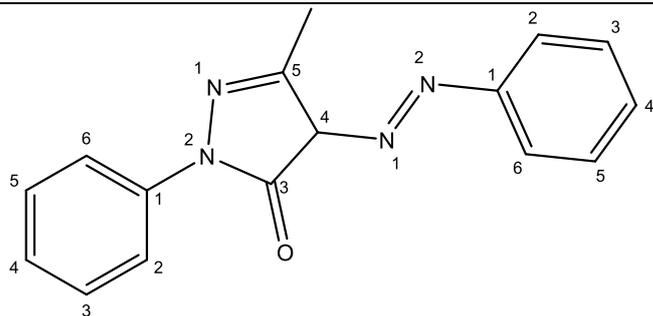
Les ligands étudiés :

Les molécules utilisées dans ce travail sont des dérivés des edaravone :

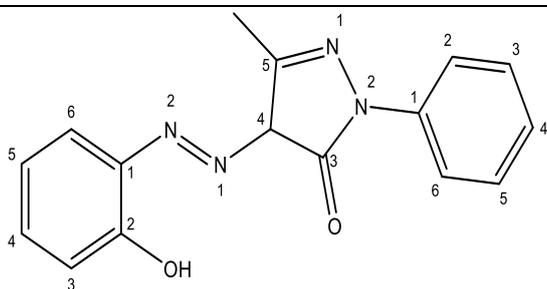
## Chapitre III : résultat et discussions



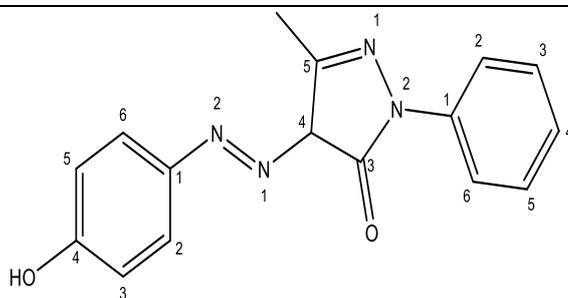
5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one



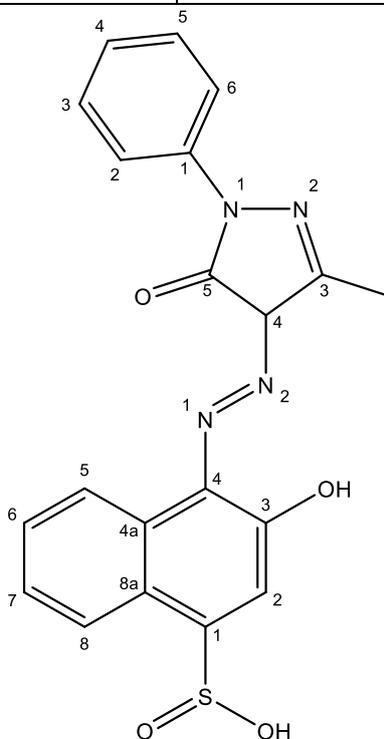
(E)-5-methyl-2-phenyl-4-(phenyldiazenyl)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one



(E)-4-((2-hydroxyphenyl)diazenyl)-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one



(E)-4-((4-hydroxyphenyl)diazenyl)-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one



(E)-3-hydroxy-4-((3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)diazenyl)naphthalene-1-sulfonic acid

### 3.2.3 Préparation des structures:

La préparation de la protéine en vue du Docking ne peut être réalisée qu'une fois les structures mises en jeu sont identifiées. Après le téléchargement de la cible (PDB), nous utilisons un logiciel de visualisation comme VMD ou PYMOL pour voir avec quels ligands protéine est Co- cristallisé (eau, ligands, ion,...), Suppression de toutes molécule ligands et Co-cristallisé situées à la surface de la protéine dans le cas de la simulation

### 3.2.4 Procédure de docking moléculaire

Dans le domaine de la modélisation moléculaire, le Docking est une méthode qui calcule l'orientation préférée d'une molécule vers une seconde lorsqu'elles sont liées pour former un complexe stable,

Les paramètres du calcul de Docking sont :

1. L'état initial du ligand (position, orientation et conformation aléatoire ou précise)
2. Dimensions de la grille à utiliser
3. Lancement du processus de Docking
4. A la fin de chaque cycle d'exploration, logiciel de Docking va enregistrer la meilleure interaction avec le ligand.

### 3.2.5 Prédiction et évaluation :

Une fois les paramètres du Docking moléculaire sont établis, le programme passe à l'étape de prédiction et d'évaluation. Celle-ci permet la mise au point des modes d'interactions potentiels

### 3.2.6 Matériels et méthodes utilisés pour l'étude de docking :

Dans le but de développer de nouveaux médicaments de la maladie SLA, nous avons entrepris dans cette partie une étude de la modélisation par Docking des structures de cette protéine

#### 3.3 Logiciels de simulation moléculaire

Notre étude portera sur l'interaction entre les sites actifs de la protéine et les dérivés de l'edaravone pour former des complexes stables réalisés à l'aide du programme **GROMACS-4 modifier 2020-2** comme logiciel d'amarrage avec algorithme évolutionnaire :

Ce programme est un outil bioinformatique utilisé pour effectuer le Docking et prédire le mode d'interaction ligand-protéine, ainsi que pour calculer des surfaces moléculaires, afficher des rubans de structure secondaire, calculer des liaisons hydrogène

#### 3.4 RMSD et RMSF

Le RMSD (Root Mean Square Deviation, écart quadratique moyen) permet de mesurer la différence entre deux structures S0 et S1 préalablement superposées au mieux, d'une molécule de n atomes :

Avec  $r_{i,0}$  et  $r_{i,1}$  les vecteurs positions respectifs de l'atome i dans S0 et S1. 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 S0.

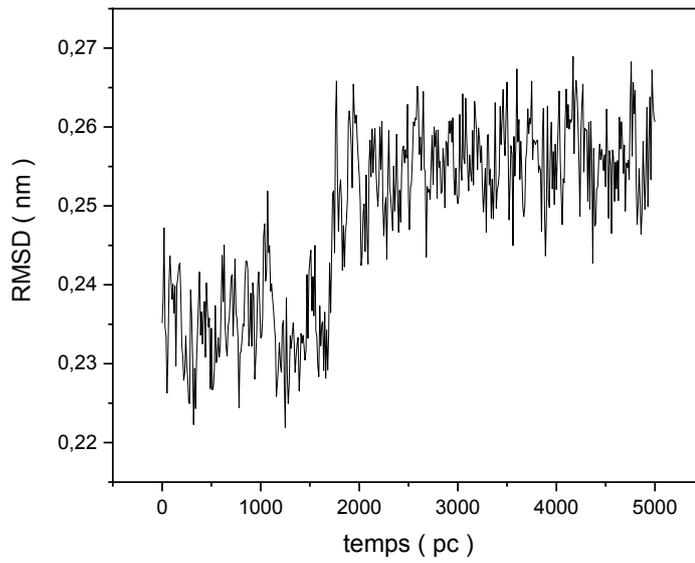


Figure3.9 : affiche la RMSD pour l'edaravone Étudié pendant 5000 ps

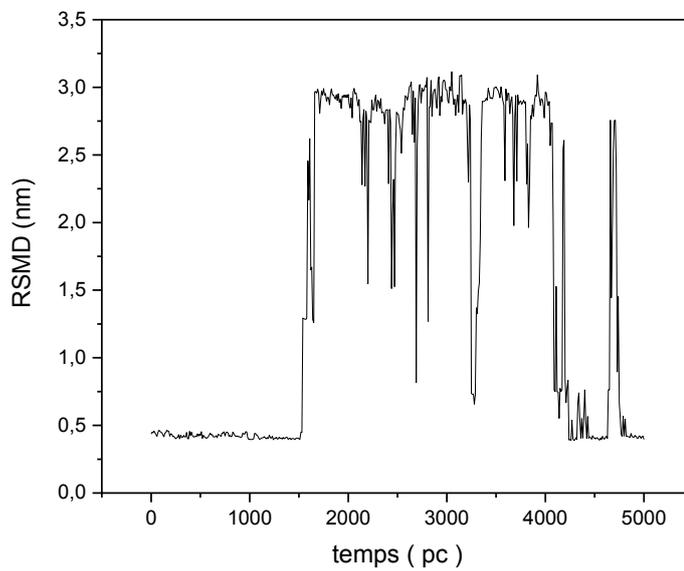


Figure3.10: affiche la RMSD pour la dérivés A Étudié pendant 5000 ps

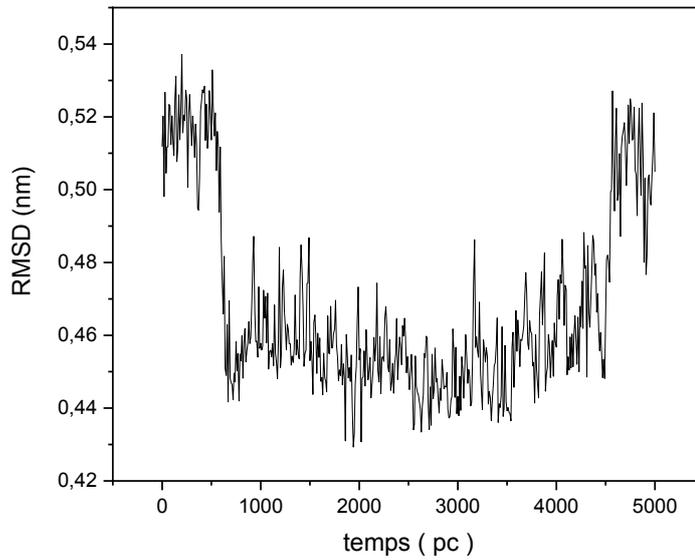


Figure3.11: affiche la RMSD pour la dérivé B Étudié pendant 5000 ps

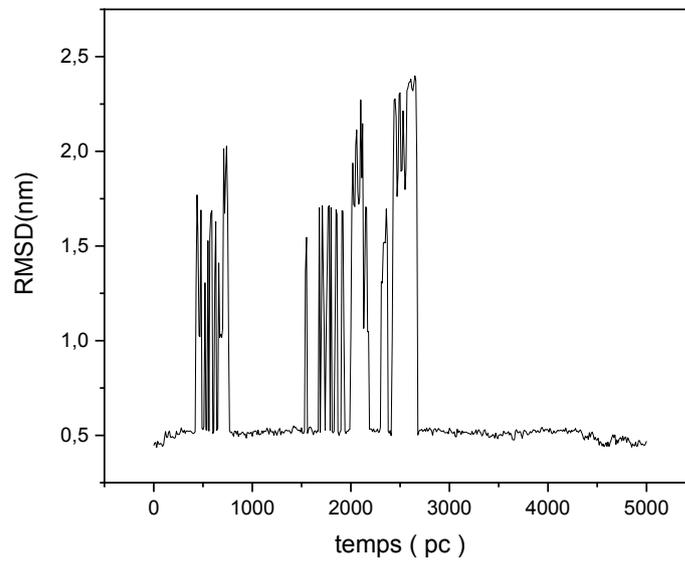


Figure 3.12: affiche la RMSD pour la dérivé C Étudié pendant 5000 ps

### Chapitre III : résultat et discussions

---

<b>CPU</b>	2 64 2.25-3.40 GHz	AMD cores per CPU,	EPYC 128 cores per node	7742 cores per node	<b>CPU</b> s
<b>RAM</b>	256GB				
	V100 GPU				

# Conclusion générale

---

## Conclusion générale

L'objectif de ce travail l'étude de l'interaction de l'édaravone avec une protéine en utilise la dynamique moléculaire.

Notre étude à été réalisée par une recherche bibliographique approfondie sur Etude théorique de la stabilité de composes d'intérêt biologique a base d'edaravone.

Nous pouvons conclure que les résultats de l'amarrage moléculaire indiquent que les liaisons hydrogène ont été formées avec succès ente le ligand et le protéine.

Le calcul de RMSD a montre des résultats raisonnablement bons que les ligands ont atteint l'équilibre à une valeur RMSD inférieure, indiquant la bonne stabilité du système.

## References

- <sup>1</sup>Akio ,F, Yorihiro, Y.(2016).Edaravone, a potent free radical scavenger, reacts with peroxynitrite to produce predominantly 4- NO-edaravone .Redox Report
- <sup>2</sup>Yamamoto, Yorihiro (2017). Plasma marker of tissue oxidative damage and edaravone as a scavenger drug against peroxy radicals and peroxynitrite. Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, 60(1), 49–54.
- <sup>3</sup>Kuźma-Kozakiewicz, Magdalena (2018). Edaravone in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. Neurologia i Neurochirurgia Polska, 52(2), 124–128.
- <sup>4</sup>Mohammad Amin Davasaz Rabbani, Behzad Khalili and Hamid Saeidian .Novel edaravone-based azodyes: efficient synthesis, characterization, antibacterial activity, DFT calculations and comprehensive investigation of the solvent effect on the absorption spectra .
- <sup>5</sup>Toshiaki Watanabe; Munenori Tahara; Satoru Todo (2008). The Novel Antioxidant Edaravone: From Bench to Bedside. , 26(2), 101–114.
- <sup>6</sup>RABHI, I, ADDADI, R.(2021), Synthèse, caractérisation et évaluation biologique des dérivés pyrazolones, université de Saida
- <sup>7</sup>MacKerell, Jr., A.D.; M. Feig, and C.L. Brooks, III (2004). "Extending the Treatment of Backbone Energetics in Protein Force Fields: Limitations of Gas-Phase Quantum Mechanics in Reproducing Protein Conformational Distributions in Molecular Dynamics Simulations". J. Comput. Chem. 25: 1400-1415.
- <sup>8</sup>Rachel ,S. (2001). Simulations par dynamique moléculaire de la solvation et du comportement interfacial d'espèces hydrophobes. Un mémoire, Université de Louis Pasteur, Strasbourg.

<sup>9</sup>Janezic, Dusanka; Orel, Bojan (1993). Implicit Runge-Kuttamethod for molecular dynamics integration. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 33(2), 252–257.

<sup>10</sup>Wu, Xinghui; Yang, Zhen; Duan, Yuanyuan (2020). Molecular dynamics simulations of nanodroplet evaporation of refrigerants. *International Journal of Refrigeration*, (), S0140700720304242–.

<sup>11</sup>Brooks, B.R.; Bruccoleri, R. E.; Olafson, B.D.; States, D.J.; Swaminathan, S.; Karplus, M. (1983). "CHARMM: A program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations". *J. Comp. Chem.* 4: 187–217

<sup>12</sup> MacKerell, A.D., Jr.; Brooks, B.; Brooks, C. L., III; Nilsson, L.; Roux, B.; Won, Y.; Karplus, M. (1998). "CHARMM: The Energy Function and Its Parameterization with an Overview of the Program". *The Encyclopedia of Computational Chemistry* 1: 271-277. Ed. Schleyer, P.v.R.; et al. Chichester: John Wiley & Sons

<sup>13</sup>Reiher, III, W.H. (1985). "Theoretical Studies of Hydrogen Bonding". PhD Thesis at Harvard University

<sup>14</sup>Chauhan, Dheeraj Singh; Quraishi, M.A.; Srivastava, Vandana; Haque, Jiyaul; Ebrahimi, Brahim El (2020). Virgin and chemically functionalized amino acids as green corrosion inhibitors: Influence of molecular structure through experimental and in silico studies. *Journal of Molecular Structure*, (), 129259–

<sup>15</sup>MacKerell, Jr., A.; A., N. Banavali, and N. Foloppe (2001). "Development and current status of the CHARMM force field for nucleic acids". *Biopolymers* 56: 257-265.

<sup>16</sup>"People — Gromacs". [gromacs.org](http://gromacs.org). March 14, 2012. Retrieved June 26, 2012

- <sup>17</sup>Van Der Spoel D, Lindahl E, Hess B, Groenhof G, Mark AE, Berendsen HJ (2005). "GROMACS:fast, flexible, and free". *J Comput Chem* 26 (16): 1701–18
- <sup>18</sup>Hess B, Kutzner C, Van Der Spoel D, Lindahl E (2008). "GROMACS 4:Algorithms for Highly Efficient, Load-Balanced, and ScalableMolecular Simulation". *J ChemTheory Comput* 4 (2): 435.
- <sup>19</sup> Carsten Kutzner, David Van Der Spoel, Martin Fechner, Erik Lindahl, Udo W. Schmitt, Bert L. De Groot, and Helmut Grubmüller (2007). "Speeding up parallel GROMACS on high-latency networks". *Journal of ComputationalChemistry* 28 (12): 2075–2084
- <sup>20</sup> Berk Hess, Carsten Kutzner, David van der Spoel, and Erik Lindahl (2008). "GROMACS 4:Algorithms for Highly Efficient, Load-Balanced, and ScalableMolecular Simulation". *Journal of ChemicalTheory and Computation* 4 (3): 435–447
- <sup>21</sup>GPUs — Gromacs". [gromacs.org](http://gromacs.org). January 20, 2012. Retrieved June 26, 2012
- <sup>22a b c</sup> "About Gromacs". [gromacs.org](http://gromacs.org). August 16, 2010. Retrieved June 26, 2012.
- <sup>23</sup>-Pandelab (June 11, 2012). "Folding@home Open Source FAQ" (FAQ). [Folding@home](http://Folding@home). StanfordUniversity. Retrieved June 26, 2012
- <sup>24</sup>AdamBeberg, Daniel Ensign, GuhaJayachandran, SirajKhaliq, VijayPande (2009). "Folding@home:LessonsFromEightYears of VolunteerDistributedComputing". *Parallel&DistributedProcessing, IEEE International Symposium*: 1–8
- <sup>25</sup>Markoff, John (2009-09-29). "Wanted: Home Computers to Join in Research on Artificial Life". *The New York Times*. Retrieved June 26, 2012
- <sup>26</sup>Brooijmans, N. and I. D. Kuntz (2003). "Molecular recognition and docking algorithms." *Annual review of biophysics and biomolecularstructure* 32(1): 335-373
- <sup>27</sup> Heberlé, G. and W. F de Azevedo (2011). "Bio-inspired algorithms applied to

molecular docking simulations." *Current medicinal chemistry* 18(9): 1339-1352

<sup>29</sup> Duhovny, D., R. Nussinov, et al. (2002). Efficient unbound docking of rigid

molecules. *International workshop on algorithms in bioinformatics*, Springer.

<sup>30</sup> Morris, G. M. and M. Lim-Wilby (2008). Molecular docking. *Molecular modeling of*

proteins, Springer: 365-382

<sup>31</sup> Morris, G. M. and M. Lim-Wilby (2008). Molecular docking. *Molecular modeling of*

proteins, Springer: 365-382

<sup>32</sup> Cardon, N., C. Vaillant, et al. (2005). Intoxication aiguë au pesticide

organophosphoré et activités des cholinestérases. *Annales de Biologie Clinique*

<sup>33</sup> Nash, Anthony; Collier, Thomas; Birch, Helen L.; de Leeuw, Nora H. (2018). ForceGen: atomic covalent bond value derivation for Gromacs. *Journal of Molecular Modeling*, 24(1), 5–.

<sup>34</sup> MEHOUEL, S.(). ' Etude par dynamique moléculaire du piégeage de l'oxygène atomique par les micro-cavités dans le nickel massif. Mémoire, Université de Tizi-ouzou