

**UNIVERSITE SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH
FACULTE DES SCIENCES DHAR EL MAHRAZ
FES**



AVIS DE SOUTENANCE DE THESE

Le Doyen de la Faculté des Sciences Dhar El Mahraz –Fès – annonce que

M^r : **HADNI Hanine**

Soutiendra : **le samedi 04/05/2019** à **09H 30** Lieu : **Salle de Réunion de Géologie**

une thèse intitulée :

«Modélisation moléculaire des séries d'hybrides hétérocycliques comme agents antipaludiques, par des méthodes QSAR et Docking moléculaire vis -à-vis du récepteur PF-DHFR dans ses deux formes sauvage et mutante»

En vue d'obtenir le Doctorat

FD : Ressources Naturelles, Environnement et Développement Durable (RNE2D)

Spécialité : Chimie - Physique Appliquée

Devant le jury composé comme suit :

	NOM ET PRENOM	GRADE	ETABLISSEMENT
Président	Pr. TAOUFIK Hamid	PES	Faculté Polydisciplinaire - Taza
Directeur de thèse	Pr. EL HALLAOUI Menana	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès
Rapporteurs	Pr. ZAHOUILY Mohammed	PES	FSTM- Université Hassan II -Mohammedia
	Pr. FAHIM Mohamed	PES	Faculté des Sciences - Meknès
	Pr. TOUIMI BENJELLOUN Adil	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès
Membres	Pr. LAMCHOURI Fatima	PES	Faculté Polydisciplinaire - Taza
	Pr. SFAIRA Mohcine	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès
	Pr. BENZAKOUR Mohamed	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès

Résumé :

Les travaux de recherche présentés dans cette thèse portent sur l'exploitation de différentes techniques de modélisation moléculaire de trois séries de molécules hybrides agissant comme agents antipaludiques, via les méthodes QSAR et le Docking moléculaire. L'objectif principal est de contribuer à mettre au point de nouveaux médicaments antipaludiques, capables d'agir comme inhibiteurs du dihydrofolate réductase (DHFR) récepteur responsable du paludisme. Ainsi, trois séries de molécules hybrides à base de quinoléine-triazine testées par leur activité antipaludique vis-à-vis du récepteur DHFR sous leurs deux formes: sauvage et mutante, ont été étudiées. En fait, cette étude est une tentative de la découverte de nouveaux médicaments capables de surmonter la résistance du paludisme constituant un problème majeur face à la santé humaine, via la détermination des caractéristiques structurales des molécules hybrides cibles. Pour cela, un certain nombre de descripteurs moléculaires multidimensionnels (1D, 2D, 3D) ont été choisis pour identifier les régions de l'espace qui sont corrélées avec l'activité biologique. Pour le calcul de ces descripteurs nous avons utilisé la méthode DFT avec la fonction hybride à trois paramètres de Becke (Lee-Yang-Parr) (B3LYP) avec la base 6-31G dans le cas des descripteurs électroniques, et la mécanique moléculaire MM2 pour les autres descripteurs. Les modèles QSAR ont été générés à l'aide des méthodes statistiques, à savoir : L'analyse en Régression Linéaire Multiple (MLR) et les Réseaux de Neurones Artificiels (ANN). La fiabilité et la capacité des modèles établis ont été testés par des techniques de validation, telles que: La validation interne, la validation externe et la méthode de Y-randomisation. La méthode du Docking moléculaire a permis d'une part de mettre en évidence les caractéristiques structurales des molécules étudiées. D'autre part, de visualiser et de comprendre les modes des interactions des pharmacophores qui comportent les dérivés de la quinoléine-triazine avec la protéine DHFR. Les résultats obtenus dans cette étude, pourraient être efficacement utilisés dans des projets de recherche d'avenir dédiés à la conception de nouvelles molécules ayant une activité plus élevée.

Mots clés : Quinoléine-triazine, activité antipaludique, *Dihydrofolate Réductase (DHFR)*, QSAR, Docking moléculaire.

Molecular modeling of heterocyclic hybrid series as antimalarial agents, by QSAR and molecular docking methods with the PF-DHFR receptor in both its wild and mutant forms

Abstract :

The research presented in this thesis focuses on the exploitation of different molecular modelling techniques of three series of hybrid molecules acting as antimalarial agents, using QSAR methods and molecular docking. The main objective is to contribute to the development of new antimalarial drugs able of acting as inhibitors of the *dihydrofolate reductase* (DHFR) receptor which is responsible of malaria decease. This objective is a part of the strategy to control drug-resistant malaria parasites. Thus, three series of hybrid molecules based on quinolin-triazine tested for their antimalarial activity towards the DHFR receptor in both wild and mutant forms were studied. In fact, this study is a contribution to discovery of new drugs able to overcome malaria resistance, through the determination of the structural characteristics of targeted hybrid molecules. For this purpose, a number of multidimensional molecular descriptors (1D, 2D, 3D) were chosen to identify the regions of space that are correlated with biological activity. For the calculation of these descriptors, we used the DFT method with Becke's three-parameter hybrid function (Lee-Yang-Paar) (B3LYP) with 6-31G base, in the case of electronic descriptors, and MM2 molecular mechanics for the other descriptors. The QSAR models were generated using statistical methods, mainly: Multiple Linear Regression Analysis (MLR) and Artificial Neural Networks (ANN). The reliability and capacity of the established models have been tested by validation techniques, such as: Internal validation, external validation and Y-randomization method. The Molecular Docking method allowed us to highlight the structural characteristics of the studied molecules on one hand, and on the other to visualize and understand the interactions and bonding modes, this established with pharmacophores of quinoline triazine derivatives and the DHFR protein. The outcomes obtained in this study could be effectively used in future research projects dedicated to develop [novel molecules](#) that have high activity.

Key Words : Quinoline-triazine, antimalarial activity, *Dihydrofolate Reductase* (DHFR), QSAR, Molecular docking.-