



AVIS DE SOUTENANCE DE THESE

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

Mme (elle) : **KASMI Rania**
Soutiendra : le **29/10/2022** à **15h00**
Lieu : Centre de Visioconférence

Une thèse intitulée

Etude computationnelle des corrélations 2D-QSAR et 3D-QSAR des composés organiques anti cancéreux

En vue d'obtenir le **Doctorat**

FD : Sciences des Matériaux et procédés industriels (SMPI)

Spécialité: Sciences des Matériaux pour l'Energie et l'Environnement

Devant le jury composé comme suit :

	NOM ET PRENOM	GRADE	ETABLISSEMENT
Président	Pr LACHKAR Mohammed	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès
Directeur de thèse	Pr OUAMMOU Abdelkrim	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès
Rapporteur	Pr MOUNIER Stéphane	HDR	Université de Toulon et du Var - France
Rapporteur	Pr KHALIL Fouad	PH	Faculté des Sciences et Techniques - Fès
Rapporteur	Pr MAGHAT Hamid	PES	Faculté des Sciences - Meknés
Examineur	Pr TOUIMI Benjelloun Adil	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès
Examineur	Pr MORADI Kamal	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès
Co-encadrant	Pr BOUACHRINE Mohammed	PES	Ecole Supérieure de Technologie - Khénifra
Invité	Pr LAKHLIFI Tahar	PES	Faculté des Sciences - Meknés

Résumé :

La conception de médicaments assistée par ordinateur (CADD) est un vaste domaine qui applique des techniques scientifiques de divers domaines pour aider à la conception et au développement de nouvelles molécules, réduisant les coûts de conception des médicaments jusqu'à 50 %. La chimie computationnelle est couramment utilisée dans la conception et le développement de nouveaux médicaments pour générer des informations et suggérer des modifications structurelles afin d'améliorer l'activité, de prédire les propriétés et d'accroître la compréhension de l'interaction ligand-récepteur, qui seraient utilisées pour les décisions de conception de nouveaux traitements. Les techniques CADD visent à faciliter ce processus en identifiant des composés in-silico actifs contre une cible macromoléculaire critique et peuvent offrir des solutions à des questions importantes que la biologie moléculaire seule ne pourrait expliquer. Le défi de ce travail de thèse est l'identification in silico de molécules hétérocycliques potentiellement intéressantes concernant le processus inhibiteur d'un ensemble de protéines kinases, à savoir, CDKs, EGFR, ainsi que l'inhibition de la voie de régulation de p53. La faculté de ces protéines à interagir dans les phénomènes de contrôle du cycle cellulaire, de prolifération et de réparation tissulaire rend leur inhibition cruciale pour les traitements contre le développement tumoral dans lequel elles sont impliquées. Cette thèse s'intéresse à plusieurs méthodes in silico pour la conception rationnelle de nouveaux inhibiteurs anticancéreux. Tout d'abord, l'analyse statistique des descripteurs moléculaires et les méthodes de validation des modèles résultants sont décrites et utilisées pour construire des modèles quantitatifs de relation structure-activité en deux et trois dimensions de quatre séries de composés hétérocycliques, Quinazoline, Coumarine, Styrylquinoline, et Benzothiazole à base de Pyrimidine, en tant qu'inhibiteurs des protéines CDK, EGFR, p53 et CDK2, respectivement. La conception de nouveaux médicaments bioactifs a été possible en utilisant les modèles les plus fiables et les plus performants sur le plan statistique. Ensuite, à la base de ce travail, nous avons utilisé de multiples structures cristallines publiées dans la base de données des protéines (PDB) pour effectuer un Docking moléculaire afin d'identifier le mode de liaison entre les composés étudiés, ainsi que des hits nouvellement conçus avec leurs cibles. Les propriétés ADMET ont constitué une partie importante du processus de développement des médicaments. L'efficacité thérapeutique des molécules permet d'exclure les propriétés ADMET non adaptées au processus de conception de médicaments avant qu'ils n'atteignent le stade final (clinique). Par ailleurs, aucune des molécules conçues ne présente de similitude chimique avec des inhibiteurs connus et étudiés de la littérature ou des bases de données. Ces molécules ouvrent la voie au développement de candidats cliniques sûrs et efficaces qui pourraient un jour être utilisés pour prévenir et traiter les maladies cancéreuses.

Mots clés: CADD, CDKs, EGFR, p53, CDK2, ADMET.

COMPUTATIONAL STUDY OF 2D-QSAR AND 3D-QSAR CORRELATIONS OF ANTI-CANCER ORGANIC COMPOUNDS.

Abstract :

Computer-aided drug design (CADD) is a broad field that applies scientific techniques from various fields to assist in the design and development of new molecules, reducing drug design costs by up to 50%. Computational chemistry is commonly used in the design and development of new drugs to generate information and suggest structural changes to improve activity, predict properties, and increase understanding of ligand-receptor interaction, which would be used for design decisions for new treatments. CADD techniques aim to facilitate this process by identifying in-silico active compounds against a critical macromolecular target and may offer solutions to important questions that molecular biology alone could not explain. The main goal of this research is the identification of innovative heterocyclic molecules concerning the mechanism of inhibition of certain protein kinases, namely CDKs, EGFR, as well as the inhibition of the p53 regulatory pathway. The ability of these proteins to interact in the phenomena of cell cycle control, proliferation and tissue reparation making their inhibition essential for therapy against development of malignancies in which they are implicated. This report focuses on various computational approaches for the rational design of novel cancer inhibitors. First, the statistical analysis of molecular descriptors and the methods for validating the resulting models were described and used to construct 2D and 3D quantitative structure-activity relationship models for four series of heterocyclic compounds, Quinazoline, Coumarin, Styrylquinoline, and Pyrimidine-based Benzothiazole, as inhibitors of CDK, EGFR, p53, and CDK2 proteins, respectively. By using the most reliable and statistically valid models, it becomes possible to design new biologically active drugs. We then used several crystal structures published in the Protein Data Bank (PDB) as the basis for this work to perform molecular docking in order to identify the binding mode between the studied compounds, as well as newly designed hits with their targets. ADMET properties have been an important part of the drug development process. The therapeutic efficacy of molecules rules out ADMET properties that are not suitable for the drug design process before they reach the final (clinical) stage. Furthermore, none of the designed molecules have any chemical similarity with known and studied inhibitors from the literature or databases.[1] These molecules pave the way for the development of safe and effective clinical candidates that could one day be used to prevent and treat cancer diseases.

Key Words : CADD, CDKs, EGFR, p53, CDK2, ADMET