



Résumé :

La conception de médicaments assistée par ordinateur joue un rôle essentiel dans le processus de découverte de médicaments en prédisant des composés médicamenteux dont les activités biologiques sont intéressantes à un stade précoce, réduisant ainsi le temps et le coût du processus. Ce travail est basé essentiellement sur l'utilisation des méthodes in-silico pour prédire de nouveaux composés médicamenteux. Les méthodes utilisées sont le QSAR-3D (les relations quantitatives structure-activité), le Docking Moléculaire, ADMET et la Dynamique Moléculaire.

Une étude de nouveaux inhibiteurs anticancéreux, les phosphoinositide3-kinases alpha (PI3K α) et la Tripartite motif-containing protein 24 bromodomain (TRIM24) en élaborant des modèles quantitatifs de relation structure-activité QSAR-3D respectivement à partir des deux séries de dérivés de la 4- méthyl quinazoline et dérivés de N-benzyl-3,6-diméthylbenzo[d]-isoxazol-5-amine, a été réalisée. Les modèles les plus fiables nous ont permis la conception de nouveaux médicaments avec des activités biologiques élevés, les méthodes de validation in-silico sont utilisées pour confirmer l'efficacité de ces nouveaux composés en déterminant les modes de liaison avec les protéines (Docking Moléculaire), les propriétés pharmacocinétique (ADMET) et l'étude de stabilité du système biomoléculaire du complexe ligand-protéine (Dynamique Moléculaire).

Le deuxième volet concerne une étude similaire à la précédente pour la conception de nouveaux inhibiteurs de la protéase dimérique de type chymotrypsine (3CL_{pro}) du SRAS-CoV pour la prédiction des nouveaux composés avec des activités inhibitrices théoriquement plus puissantes que celles observées dans la série étudiée.

Mots clés : Conception de Médicaments, QSAR-3D, ADMET prédiction, Dynamique Moléculaire, Docking Moléculaire, PI3K α , TRIM24, SARS-CoV 3CL_{pro}, Modélisation Moléculaire



IN-SILICO DESIGN OF NEW MOLECULES ACTING ON ANTI-CANCER AND ANTI-SARS-COV DRUG TARGETS

Abstract :

The design of computer assisted drugs plays an essential role in the process of drug discovery through the prediction of drug compounds with an interesting biological activity; thereafter, minimizing the time and cost of the process. This research is fundamentally based on the utilization of in-silico methods to predict new drug compounds. The methods employed in the study are 3D-QSAR (three-dimensional quantitative structure-activity relationships), molecular docking, ADMET, and molecular dynamics.

A study of new anticancer inhibitors, notably phosphoinositide 3-kinases alpha (PI3K α) and the tripartite motif-containing protein 24 bromodomain (TRIM24), was conducted by developing quantitative structure-activity relationship (QSAR-3D) models respectively, from two series of derivatives of 4-methyl quinazoline and N-benzyl-3,6-dimethylbenzo[d]-isoxazole-5-amine. The most reliable models laid the ground for the design of new drugs with a high biological activity, with in-silico validation methods utilized to verify the efficacy of these novel compounds by determining their binding modes with proteins (molecular docking), pharmacokinetic properties (ADMET), and the stability study of the biomolecular system of the protein-ligand complex (molecular dynamics).

The second part of this research tackles the design of new inhibitors of the chymotrypsin-like protease dimer (3CLpro) of SARS-CoV in order to facilitate the prediction of novel compounds with theoretically more potent inhibitory activities than those observed in the studied series.

Keywords: Drug design, 3D-QSAR, ADMET prediction, Molecular dynamics, Molecular Docking, Molecular modeling, PI3K α , TRIM24, SARS-CoV 3CLpro