



AVIS DE SOUTENANCE DE THESE

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

Mme (elle) **EL KHABCHI Mouna**
Soutiendra : **le Samedi 02/12/2023 à 10H00**
Lieu : **FSDM – Centre Visioconférence**

Une thèse intitulée :

Etude théorique des conformations stables des azapeptides

En vue d'obtenir le **Doctorat**

FD : **Ressources Naturelles, Environnement et Développement Durable**

Spécialité : **Chimie-physique appliquée**

Devant le jury composé comme suit :

Nom et prénom	Etablissement	Grade	Qualité
Pr TOUIMI BENJELLOUN Adil	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès	PES	Président
Pr BOUACHRINE Mohammed	Ecole Supérieure de Technologie, Khénifra	PES	Rapporteur & Examineur
Pr SENHAJI Omar	Faculté des Sciences, Meknès	PES	Rapporteur & Examineur
Pr SFAIRA Mouhcine	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès	PES	Rapporteur & Examineur
Pr EL HALLAOUI Menana	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès	PES	Examinatrice
Pr BENZAKOUR Mohammed	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès	PES	Directeur de thèse
Pr MCHARFI Mohammed	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès	PES	Co-directeur de thèse



Résumé :

Les azapeptides ont été largement utilisés comme agents pharmacologiques en raison de leur résistance à la dégradation physiologique par les protéases et de leur longue durée d'action. Dans cette thèse, nous avons rapporté des études théoriques utilisant des méthodes de chimie quantique pour prédire le minimum d'énergie des azapeptides courts. Ainsi, les préférences conformationnelles de Ac-Pro-azaXaa-NHMe [Xaa= Asn, Asp, Ala] ont été étudiées au niveau théorique B3LYP/6-311++G (d, p) en phase gazeuse et en solution (eau). Les résultats ont montré que la structure secondaire adoptée par ces azapeptides est la β II -tour. De plus, la liaison amide trans est préférée à la liaison amide cis. Un autre résultat à souligner est l'importance des HBs dans la stabilisation de ces structures.

Nous avons également étudié les préférences conformationnelles de Ac-azaXaa-Pro-NHMe [Xaa= Asn, Asp, Ala] pour rendre compte de l'effet de l'inversion de la séquence sur les schémas de repliement des azapeptides. Les calculs ont été effectués au niveau B3LYP/6-311++G(d, p) et B3LYP-D3/6-311++G(d, p) dans les états gazeux et en solution. Les résultats ont montré des différences par rapport à ceux trouvés avec la séquence précédente puisque le β I -turn est la structure secondaire adoptée par ces trois composants.

Afin d'évaluer la capacité des fonctionnelles DFT de dispersion, nous avons rapporté une étude théorique utilisant 11 fonctionnelles DFT avec et sans effet de correction de dispersion pour prédire le minimum d'énergie de la séquence Ac-Pro-azaAsn-NHMe. Les résultats indiquent que les fonctionnelles corrigées de la dispersion ne peuvent pas prédire le minimum énergétique de la séquence Ac-Pro-azaAsn-NHMe par rapport aux fonctionnelles DFT conventionnelles. Il semble que les fonctionnelles corrigées de la dispersion prédisent le minimum d'énergie le plus bas avec les interactions faibles les plus élevées. Les résultats de cette thèse prouvent que la position du résidu d'acide azaamino dans la séquence affecte largement les schémas de pliage et la stabilité de ces composés.

Mots clés : Azapeptides ; mimes peptidiques ; liaison hydrogène ; analyse conformationnelle.



THEORETICAL STUDY OF THE MOST STABLE CONFORMATIONS OF AZAPEPTIDES.

Abstract :

Azapeptides have widely used as pharmacological agents due to their resistance to physiological degradation by proteases and their long duration of action. In this thesis we have reported theoretical studies using quantum chemistry methods to predict the lowest energy minimum of short azapeptides. Thus, conformational preferences of Ac-Pro-azaXaa-NHMe [Xaa= Asn, Asp, Ala] was investigated at the B3LYP/6-311++G (d, p) level of theory in gas phase and solution (water) states. Results have shown the β II -turn as the secondary structure adopted by these azapeptides. Also, the trans amid bond is preferred over cis amid bond. Another finding to highlight is the importance of HBs in the stabilization of these structures.

We have also investigated the conformational preferences of Ac-azaXaa-Pro-NHMe [Xaa= Asn, Asp, Ala] to report the effect of the inversion of the sequence on the folding patterns of azapeptides. Calculations were performed at the B3LYP/6-311++G(d, p) and B3LYP-D3/6-311++G(d, p) level of theories in gas and solution states. Results showed differences from those found with the previous sequence since the β I -turn is the secondary structure adopted by these three components.

In order to evaluate the ability of DFT dispersion functionals, we have reported theoretical investigation using 11 DFT functionals with and without dispersion-corrected effect in predicting the energy minimum of Ac-Pro-azaAsn-NHMe sequence. Results indicated that dispersion-corrected functionals cannot predict the energy minimum of Ac-Pro-azaAsn-NHMe compared to conventional DFT functionals. It seems that dispersion-corrected functionals predict the lowest energy minimum with the highest weak interactions. The findings of this thesis prove that the position of the azaamino acid residue in the sequence largely affects the folding patterns and stability of these compounds.

Keywords: Azapeptides ; peptidomimetics ; hydrogen bond ; conformational preferences.