



AVIS DE SOUTENANCE DE THESE

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

Mr EL FADILI Mohamed

Soutiendra : le Vendredi 12/01/2024 à 15H00

Lieu : Centre des Etudes Doctorales - USMBA - Amphi 2

Une thèse intitulée :

Modélisation moléculaire d'inhibiteurs du récepteur NMDA en utilisant les techniques in-silico: 2D/3D QSAR, ADME-Tox, docking moléculaire et dynamique moléculaire

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
Pr SENHAJI Omar	Faculté des Sciences, Meknès	PES	Rapporteur
Pr ELKHATTABI Souad	Ecole Nationale des Sciences Appliquées, Fès	PH	Rapporteuse
Pr SFAIRA Mouhcine	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès	PES	Examineur
Pr BENZAKOUR Mohammed	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès	PES	Examineur
Pr EL HALLAOUI Menana	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès	PES	Directrice de thèse



Résumé :

Les récepteurs ionotropiques de type NMDA, constituent une famille de neurotransmetteurs excitateurs majeurs dans le cerveau humain, en raison de leur implication significative dans la transmission synaptique et la plasticité neuronale au sein du système nerveux central (SNC), comme dans le processus d'excitotoxicité responsable de la physiopathologie de diverses maladies telles que la schizophrénie, l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer, la douleur neuropathique, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), et les perturbations de la mémoire. La glycine et le glutamate plasmatique agissent en tant qu'agonistes clés, qui se fixent spontanément à différents sites de liaison, pour contrôler l'activité biologique des récepteurs NMDA dans les érythrocytes humains responsables de la survie de la cellule. Cependant, de nombreuses perturbations neurodégénératives se produisent à la suite de leur activation incontrôlée, qui affecte davantage les cellules âgées que les jeunes. Par conséquent, les chimistes et les biologistes travaillent continuellement à la conception et à l'évaluation de centaines d'inhibiteurs compétitifs et non compétitifs qui affectent tous les récepteurs NMDA disponibles, et d'autres qui agissent de manière sélective et spécifique sur les transporteurs de glycine de type I (GlyT1), grâce aux tests expérimentaux In-vivo et/ou In-vitro, sur lesquels on s'est basé pour réaliser des évaluations In-silico, en exploitant les techniques de modélisation moléculaire dans le but de proposer des modèles 2D et 3D. Ainsi, pour atteindre cet objectif, un certain nombre de descripteurs moléculaires physico-chimiques, topologiques et électroniques ont été déterminés avec les méthodes MM2 et DFT, ainsi que les champs d'interaction moléculaire, afin d'explorer les relations quantitatives potentielles entre la structure moléculaire d'inhibiteurs étudiés et leurs activités biologiques envers des récepteurs NMDA. Ensuite, on a examiné les propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques en vue de découvrir des molécules bioactives prédites avec des profils ADMET normalisées à des médicaments-candidats. Le mécanisme d'inhibition des molécules candidates vis-à-vis la cible protéique a été étudié en détectant les types d'interactions intermoléculaires résultant des complexes (ligands-protéine) au moyen de la technique du Docking moléculaire. Enfin, la stabilité des complexes produits au cours du temps de simulation moléculaire estimé en nanosecondes, a été examinée et analysée en utilisant la technique de la dynamique moléculaire couplée aux calculs MM-GBSA.

Mots clés : NMDA ; GlyT1 ; Modélisation moléculaire ; ADMET ; Docking moléculaire ; Dynamique moléculaire.



Abstract:

Ionotropic receptors of the N-Methyl-D-Aspartate type, represent a family of major excitatory neurotransmitters in the human brain, due to their significant involvement in synaptic transmission and neuronal plasticity within the central nervous system, as well as in the process of excitotoxicity responsible for the pathophysiology of various diseases such as Schizophrenia, Epilepsy, Alzheimer, Neuropathic pain, Strokes, and Memory disorders.

Glycine and plasmatic glutamate act as key agonists, spontaneously fixing to different binding sites, to control the biological activity of NMDA receptors in human erythrocytes responsible for cell survival. However, many neurodegenerative disorders occur as a result of their uncontrolled activation, which affects older cells more than younger ones. Consequently, chemists and biologists are continuously working on the design and evaluation of hundreds of competitive and non-competitive inhibitors that act universally on all NMDA receptors and selectively on the glycine type 1 transporters (GlyT1), through experimental In-vivo and/or In-vitro tests, on which we based to carry out In-silico evaluations, exploiting molecular modeling techniques to propose 2D and 3D models. To achieve this objective, several physicochemical, topological, and electronic molecular descriptors were calculated using MM2 and DFT methods, as well as molecular interaction fields, to explore the potential quantitative relationships between the molecular structure of the studied inhibitors and their biological activities towards NMDA receptors. Next, physicochemical and pharmacokinetic properties were examined to discover predicted bioactive molecules with ADMET profiles normalized to drug candidates. The mechanism of inhibition of the candidate molecules towards the protein target was studied by detecting the types of intermolecular interactions resulting in complexes (ligands-protein) using the molecular docking technique. Finally, the stability of the complexes produced over the molecular simulation time, estimated in nanoseconds, was examined and analyzed using the molecular dynamics technique combined with MM-GBSA calculations.

Keywords: NMDA receptors; GlyT1; Molecular modeling; ADMET; Molecular docking; Molecular dynamics.



ملخص الأطروحة

تشكل المستقبلات الأيونية من صنف NMDA، عائلة من الناقلات العصبية المثيرة والرئيسية في دماغ الإنسان، نظراً لتأثيرها الكبير على النقل التشابكي واللدونة العصبية في الجهاز العصبي المركزي، وكذلك في عملية السمية المثيرة المسؤولة عن الفيزيولوجيا المرضية لاضطرابات عقلية مختلفة مثل الفصام، الصرع، مرض الزهايمر، آلام الأعصاب، السكتات الدماغية، واضطرابات الذاكرة.

يعمل الجليسين والغلوتامات في البلازما كمنبهات رئيسية، ترتبط تلقائياً بمواقع ربط مختلفة للتحكم في النشاط البيولوجي لمستقبلات NMDA في كريات الدم الحمراء البشرية المسؤولة عن حياة الخلية، ومع ذلك فإن العديد من الاضطرابات العصبية تحدث نتيجة لنشاطها المضطرب، مما يؤثر بشكل كبير على الخلايا المسنة أكثر من الخلايا الشابة. لذلك يعمل الكيميائيون وعلماء الأحياء بشكل مستمر على تصميم وتقييم مئات المثبطات التنافسية وغير التنافسية والتي من شأنها أن تؤثر على جميع مستقبلات NMDA المتاحة، وأخرى تعمل بشكل انتقائي على ناقلات الجليسين من النوع الأول، وذلك بفضل الاختبارات التجريبية In-vivo و/أو In-vitro، والتي اعتمدنا عليها لإجراء التقييمات السيليكونية In-silico من خلال استغلال تقنيات النمذجة الجزيئية في اقتراح نماذج ثنائية وثلاثية الأبعاد. ولتحقيق هذا المبتغى، قمنا في بادئ الأمر بحساب عدد من الأوصاف الجزيئية الفيزيائية والكيميائية، الطوبولوجية، والإلكترونية باستخدام تقنيات MM2 وDFT، بالإضافة إلى حقول التفاعل الجزيئي، لاستكشاف العلاقات الكمية المحتملة بين البنية الجزيئية للمثبطات المدروسة ونشاطها البيولوجي تجاه مستقبلات NMDA. بعد ذلك، تم فحص الخصائص الفيزيائية والكيميائية والحركية الدوائية لاكتشاف الجزيئات النشطة بيولوجياً المتوقعة ذات ملفات تعريف ADMET مرغوب فيها والتي تشبه الأدوية المرشحة، ثم دراسة آلية تثبيط الجزيئات المرشحة فيما يتعلق بالهدف البروتيني من خلال الكشف عن أنواع التفاعلات بين الجزيئات الناتجة عن المجمعات (ligands-بروتين) باستخدام تقنية الالتحام الجزيئي. ختاماً، تم فحص وتحليل استقرار المجمعات الناتجة خلال وقت المحاكاة الجزيئية المقدر بالنانو ثانية باستخدام تقنية الديناميكيات الجزيئية المقترنة بحسابات MM-GBSA.

الكلمات المفتاح : مستقبلات NMDA ؛ ناقلات الجليسين من النوع الأول ؛ النمذجة الجزيئية ؛ ADMET ؛ الالتحام الجزيئي ؛ الديناميكيات الجزيئية.