



**Centre d'Etudes Doctorales : Sciences et Techniques et Sciences Médicales**

## Avis de Soutenance

# THESE DE DOCTORAT

Présentée par

**Monsieur OSSAMA DAOUI**

Discipline : Chimie

Spécialité : Chimie Physique et Modélisation

Sujet de la thèse

**Approche hybride pour la conception de médicaments assistée par ordinateur: Développement et applications *in silico***

Formation Doctorale " Sciences et Génie de la Matière, de la Terre et de la Vie "

Thèse présentée et soutenue **le samedi 27 avril 2024 à 10h** à l'Ecole Nationale des Sciences Appliquées de Fès, devant le jury composé de :

NOM ET PRÉNOM	TITRE	ÉTABLISSEMENT	
Adil BENJELLOUN TOUIMI	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mehraz de Fès	Président
Mohammed BOUACHERINE	PES	Faculté des Sciences de Meknès	Rapporteur
Hamid TOUFIK	PES	Faculté Polydisciplinaire de Taza	Rapporteur
Fouad KHALIL	PES	Faculté des Sciences et techniques de Fès	Rapporteur
Samir CHTITA	PH	Faculté des Sciences Ben M'Sick de Casablanca	Examineur
Abdelkbir ERROUGUI	PH	Faculté des Sciences Ben M'Sick de Casablanca	Examineur
Hayat BENMOUSSA	PH	Cité d'Innovation de Fès	Examineur
Abdelmoula EL ABOUCHI	PA	Université Euromed de Fès	Invité
Souad EL KHATTABI	PH	Ecole Nationale des Sciences Appliquées de Fès	Directeur de Thèse

Laboratoire de recherche : Laboratoire d'Ingénieur, Systèmes et applications

Etablissement : Ecole Nationale des Sciences Appliquées de Fès



**Centre d'Etudes Doctorales : Sciences et Techniques et Sciences Médicales**

## **Résumé de la thèse**

Les travaux présentés dans cette thèse se focalisent sur l'exploitation et l'application des approches avancées de la modélisation moléculaire et des simulations bio-informatique et biostatistique à la conception et au développement de nouveaux médicaments. Cela en vue de contribuer à l'amélioration de la performance et de la rentabilité de modèles traditionnels de conception médicamenteuse. Les contributions de cette thèse sont scindées en trois principaux volets. Dans le premier volet, nous avons présenté un aperçu général sur les principaux aspects méthodologiques appliqués à la thérapie. Dans ce cadre, la stratégie moderne de thérapie ciblée qui repose sur le ciblage moléculaire a constitué la pierre angulaire des recherches menées dans cette thèse. Dans le deuxième volet, nous avons décrit les fondements théoriques relatifs aux différentes méthodes et outils que nous avons adoptés pour développer une stratégie de conception rationnelle de médicaments assistée par ordinateur. Cette stratégie intègre à la fois des méthodes de conception basées sur le ligand et celles basées sur la structure. À cet égard, sur la base des approches 2D/3D-QSAR et du criblage virtuel *in silico* de propriétés similaires à des médicaments, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des molécules, nous avons développé des modèles prédictifs de haute précision pour décoder les relations structure-activité et identifier les ligands candidats en tant que têtes de la série. Parallèlement, pour étudier la stabilité et la compatibilité des systèmes biomoléculaires complexes de type Récepteur-ligand, nous avons élaboré des modèles de simulation rigoureux basés sur des approches de Docking moléculaire semi-flexible et/ou flexible, MolCAD, MM-GBSA et la dynamique moléculaire. Nous avons consacré le troisième volet aux applications *in silico* des modèles proposés, particulièrement par le criblage de petites molécules organiques de produits synthétiques et/ou naturels. Grâce à cette approche computationnelle, nous avons réussi à concevoir, optimiser et identifier un arsenal de nouveaux candidats ligands bioactifs ayant un potentiel thérapeutique en tant qu'inhibiteurs non covalents capables de lutter contre le cancer et les infections virales de type SARS-CoV-2 en tant que modèles d'application.

**Mots clés :** CADD, *in silico*, 2D/3D-QSAR, DFT, RNA, MolCAD, MM-GBSA, Docking moléculaire, Dynamique moléculaire, Drug-like/ADME-Tox.