

Centre des Etudes Doctorales Sciences et Techniques et Sciences Médicales
Formation Doctorale : Sciences et Techniques de l'Ingénieur
Etablissement : Ecole Nationale des Sciences Appliquées de Tanger

Nom et Prénom : Yassir BOULAAMANE

Date de la soutenance : 27/06/2024

Directeur de Thèse : Pr. Amal MAURADY

Structure de recherche : Laboratoire des Technologies Innovantes, ENSAT

Intitulé de la thèse : Découverte basée sur les données de produits naturels bioactifs : Application aux maladies neurodégénératives et infectieuses

Résumé

Les troubles neurodégénératifs et les maladies infectieuses sont des défis majeurs en santé publique, nécessitant des approches innovantes pour découvrir de nouvelles thérapies. Les produits naturels, riches en diversité structurelle et en propriétés biologiques bénéfiques telles que les activités antioxydantes, anti-inflammatoires et antibactériennes, ont été exploités dans le traitement de diverses affections. Cependant, malgré leur potentiel, l'intégralité de l'espace chimique des produits naturels reste inexplorée. Cette thèse propose une méthodologie basée sur les données, combinant l'apprentissage automatique et la modélisation moléculaire, pour identifier et prioriser les composés prometteurs pour les maladies neurodégénératives et infectieuses. Dans le cas des maladies neurodégénératives, nous avons exploré les ligands multi-cibles qui modulent les protéines impliquées dans les mécanismes physiopathologiques de la maladie de Parkinson, telles que les monoamines oxydases, l'acétylcholinestérase, les récepteurs A2A de l'adénosine et l' α -synucléine. Grâce à des modèles de relation quantitative structure-activité (QSAR), à la modélisation de pharmacophores et à l'amarrage moléculaire, nous avons identifié une activité potentielle contre le stress oxydatif dans les dérivés naturels de la coumarine, les diarylheptanoïdes et les dihydrochalcones. En outre, un dérivé de l'acide cinnamique s'avère prometteur pour moduler l'agrégation de l' α -synucléine en stabilisant ses monomères. Concernant les maladies infectieuses causées par *Acinetobacter baumannii*, une stratégie de criblage virtuel intégrée combinant la modélisation QSAR et l'amarrage moléculaire sur la protéine de la membrane externe, OmpW, a permis d'identifier la déméthoxycurcumine, un produit naturel curcuminoïde. Des études de validation expérimentale ont montré que la déméthoxycurcumine présentait une activité antibactérienne puissante contre les souches d'*Acinetobacter baumannii* résistantes aux antibiotiques. La découverte de ces nouvelles biomolécules prometteuses démontre le potentiel des approches basées sur les données pour accélérer la découverte de produits naturels bioactifs, offrant un cadre polyvalent pour explorer divers contextes pathologiques et développer des thérapies innovantes.

Mots-clés : Produits naturels, maladie de Parkinson, stress oxydatif, monoamine oxydase B, acétylcholinestérase, récepteurs d'adénosine A2A, récepteurs de glutamate, α -synucléine, *Acinetobacter baumannii*, protéine de membrane externe W, relations quantitatives de structure-activité, simulations de dynamique moléculaire, pharmacocinétique, toxicité, prédiction, activité antibactérienne.