



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **5 mai 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Laura TROUSSICOT**

Titre de la thèse : « *Nouvelle approche basée sur la dynamique moléculaire et la RMN pour l'étude et l'optimisation de nouveaux inhibiteurs de peroxyrédoxines humaines impliquées dans les chocs ischémiques.* »



RÉSUMÉ DE THÈSE :

La description des interactions protéine-ligand est d'une importance capitale pour la compréhension de phénomènes biologiques de toutes sortes, et dans le procédé de conception de nouvelles molécules bioactives. Avec l'avènement de nouveaux moyens de calculs numériques, la modélisation des équilibres d'interaction utilisant la dynamique moléculaire est de plus en plus utilisée pour l'étude au niveau microscopique permettant ainsi de guider la conception et l'optimisation de nouveaux inhibiteurs biologiques.

Cette thèse est centrée sur l'utilisation de la funnel-métadynamique pour la prédiction d'affinités protéine-ligand et la description des interactions, en corrélation avec des données expérimentales de RMN et de cinétique enzymatique. Sur le modèle biologique des peroxyrédoxines humaines impliquées dans la cascade inflammatoire survenant après un choc ischémique, l'interaction et l'inhibition de composés catéchols ont été étudiées. Les données obtenues par dynamique sur l'interaction de dérivés catéchols ont été utilisées pour guider l'optimisation de cette molécule fragment pour une meilleure affinité et inhibition des peroxyrédoxines humaines. Nos résultats ont montré que la funnel-métadynamique, en plus de permettre la prédiction des affinités protéine-ligand, donnait une description réaliste de l'interaction pouvant mener à l'identification et l'optimisation de nouvelles molécules bioactives dont le potentiel inhibiteur a pu être examiné par cinétique enzymatique. Cette recherche fournit un aperçu des possibilités offertes par les nouvelles méthodes numériques, et leur application en chimie médicinale par exemple.

Mots clés : Funnel-métadynamique, Interactions, RMN, Catéchols, Peroxyrédoxines humaines, Inhibition

