

## Avis de Soutenance

Monsieur Xiaojun MAO

Chimie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Développement d'un nouvel outil de conception in silico de ligands par fragments avec une stratégie de repositionnement*

dirigés par Monsieur Pascal BONNET

Ecole doctorale : Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant - SSBCV

Unité de recherche : ICOA - Institut de Chimie Organique et Analytique

Soutenance prévue le **mercredi 16 juillet 2025** à 9h00

Lieu : 8 Rue Léonard de Vinci, 45100 Orléans

Salle : Amphi Blaise, Polytech Orléans site Vinci

### Composition du jury proposé

M. Pascal BONNET	Université d'Orléans	Directeur de thèse
M. Philippe ROCHE	Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille	Rapporteur
Mme Samia ACI-SECHE	CNRS Orléans	Co-encadrante de thèse
M. Olivier TABOUREAU	Université Paris Cité	Rapporteur
Mme Dominique DOUGUET	INSERM	Examinatrice
M. Pierre LAFITE	Université d'Orléans	Examineur

**Mots-clés :** conception de ligands basée sur des fragments, chimoinformatique, développement méthodologique, conception de médicaments basée sur la structure, protéome, apprentissage profond

### Résumé :

La conception de ligands par fragments (FBLD) est une approche largement adoptée dans les laboratoires académiques et les entreprises pharmaceutiques. Frags2Drugs (F2D), un outil in silico innovant visant à concevoir de nouveaux inhibiteurs de protéines kinases et basé sur l'information structurale de fragments, a déjà été développé. Cependant, son domaine d'application est restreint aux protéines kinases, ce qui limite sa généralisation. Cette thèse propose universal Frags2Drugs (uF2D), un générateur de molécules bioactives tenant compte des structures de protéines, ce qui étend le domaine d'application de F2D à l'ensemble du protéome. La méthodologie uF2D comprend deux composants distincts : un outil d'identification des fragments hits et un générateur de liaisons. Pour l'identification des fragment hits, un outil FBLD computationnel existant, CrystalDock, initialement conçu pour l'optimisation fragment-to-lead, a été évalué, réimplémenté et adapté. Les fragments sont identifiés en repositionnant des fragments présentant un environnement protéique local similaire, présents dans des structures co-cristallisées de complexes protéine-ligand. Plusieurs jeux de données ont été compilés afin d'évaluer systématiquement les performances de CrystalDock à différents niveaux de difficulté. DiffLinker, un générateur de liaisons (linker) basé sur l'apprentissage profond, a également été évalué. Bien que le programme nécessite encore des améliorations et une optimisation de ses paramètres, une version prototype d'uF2D a été présentée, posant les bases du développement futur de la méthodologie FBLD.