

*UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-*

ANNEE: 2018

THESE N°: 54

DRUG DESIGN

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Abdeljalil RAGHANI

Né le 25 Novembre 1991 à Nador

Pharmacien Interne du CHU Ibn Sina Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Modélisation moléculaire – Pharmacophore – Docking –
Criblage virtuel – Bibliothèque des composés.

JURY

Mr. A. IBRAHIMI

Professeur de Biotechnologie

PRESIDENT

Mr. J. EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

RAPPORTEUR

Mr. My. A. FAOUZI

Professeur de Pharmacologie

Mr. M. ANSAR

Professeur de Chimie Organique et Pharmacie Chimique

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – ***Clinique Royale***
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie



Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat

Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie

Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie

Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhousain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation ***Directeur ERSM***
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie



Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie

Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie biologique
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie



Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie

Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines



Dedicaces



A Allah

Tout puissant qui m'a inspiré, qui m'a choisi et guidé au bon chemin. Je vous dois ce que je suis devenue.

Louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.

A ma chère mère Fatiha

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu m'as appris à être celui

que je suis aujourd'hui. Tu étais prête à faire l'impossible

pour moi. Ma Maman, mon amie si chère, tu es une mère unique et exceptionnelle.

Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait.

J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondés en moi.

En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A mon cher père Mimoun

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée.

J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

Vous résumez si bien le mot parents qu'il serait superflu d'y ajouter quelque chose.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

A mon très cher frère Ilyas

En plus de mon cher frère, tu es aussi un ami éternel. Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi.

Puisse Dieu tout puissant jouir votre vie, vous combler d'avantage, t'apporter bonheur, et t'aider à réaliser tous tes rêves.

A ma très chère sœur Jalila, son mari Khamiss et leurs enfants (Marouan, Rayan, Yassine)

Votre aide, votre générosité, votre soutien ont été pour moi une source de courage et de confiance.

Qu'il me soit permis aujourd'hui de vous assurer mon profond amour et ma grande reconnaissance.

J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur, et vous aide à réaliser tous vos vœux.

A la mémoire de mes grands-pères

Je vous remercie pour tout le soutien exemplaire et l'amour exceptionnel que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours. Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble et de vous exprimer tout mon respect. Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence, sa miséricorde et vous accueillir dans son paradis....

A ma chère fiancée Amal

Tes encouragements, ton soutien et ta gentillesse sans égal m'ont permis de réussir mes études.

Merci d'être toujours à mes côtés, par ta présence, par ton amour dévoué et ta tendresse.

En témoignage de mon amour, de mon admiration et de ma grande affection, je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon sincère attachement.

Merci d'être toujours là pour moi.

A Toute la famille Raghani

J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail, le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.

Puisse Dieu, tout puissant vous rétablir, vous procurer santé et jouissance.

A Tous mes Amis et collègues

Qui font partie de ces personnes rares par leur gentillesse et leur amitié.

Qu'ils trouvent ici, le témoignage de tout mon amour et toute ma reconnaissance pour leur infatigable soutien.

Je vous souhaite une vie pleine de réussite, de santé et de bonheur.

À tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

À Tous Mes enseignants tout au long de mes études.

À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

À tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager les gens et diminuer leurs souffrances.

Remerciements



A notre Maitre et président de thèse,

Monsieur Ibrahimi Azeddine.

Professeur de Biologie moléculaire.

Grande a été notre joie et profonde notre gratitude lorsque vous avez accepté de présider le jury de notre thèse en mettant votre confiance en notre travail.

Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites.

Nous vous présentons tout notre respect devant vos compétences professionnelles, vos qualités humaines et votre disponibilité.

Veillez agréer, cher maître, l'expression de notre vive reconnaissance, notre profond respect et notre respectueuse considération.

Que cette thèse soit l'expression de notre plus grande estime à votre égard.

A notre maitre et rapporteur de thèse,

Monsieur El Harti Jaouad

Professeur de Chimie thérapeutique.

Nous vous remercions pour la confiance que vous nous avez témoignée, d'avoir accepté de diriger ce travail et avoir veiller à son élaboration.

Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse imposent le respect et représentent le model que nous serons toujours heureux de suivre. Mais au-delà de tous les mots de remerciements que nous vous devons, nous voudrions louer en vous votre amabilité, votre courtoisie et votre générosité.

Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous m'avez accordée.

A Notre maitre et juge de thèse,

Monsieur M'hammed Ansar,

Professeur de Chimie organique.

Pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse et pour votre disponibilité. Nous avons eu de la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter de l'étendue de votre savoir et vos précieux enseignements, que vous trouvez ici l'expression de notre profonde gratitude.

*A Notre maitre et juge de thèse,
Monsieur My El Abbès Faouzi,
Professeur de Pharmacologie.*

Nous avons été touchés par la grande amabilité avec laquelle vous avez accepté de siéger parmi notre jury.

Cet honneur que vous nous faites est pour nous l'occasion de vous témoigner respect et considération. Nous avons eu de la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter de l'étendue de votre savoir et vos précieux enseignements.

Soyez assuré de nos remerciements sincères.



*Liste
des abreviations*

Abreviations

ACP	: Analyses en composantes partielles
ADME	: Absorption-distribution-métabolisme-excrétion
ARNm	: L'acide ribonucléique messenger
AVC	: Accident vasculaire cérébral
BPL	: Bonnes pratiques de laboratoire
CADD	: Computer-Aided Drug Design
CN	: Chimiothèque nationale
CNRS	: Centre national de recherche scientifique
COX	: Cyclo-oxygenase
ECA	: enzyme de conversion de l'angiotensine
EPO	: Erythropoïétine
FDA	: Food and Drug Administration
FGF	: Fibroblastes growth factor
GABA	: L'acide γ -aminobutyrique
GIS	: Groupe d'intérêt scientifique
GMPC	: Guanosine monophosphate cyclique
GPCR	: Récepteur couplé au protéine G
HTA	: Hypertension artérielle
HTS	: High throughput screening
IEC	: Inhibiteur de l'enzyme de conversion

JAK : Janus kinase

LBDD : Ligand-Based Drug Design

M : Médicament

MLR : Régression lineaire multivariables

MTS : Medium throughput screening

MW : Masse moléculaire

NO : Monoxyde d'azote

ORL : Oto rhino laryngologiste

Pgp : P-glycoprotéine

PSA : Surface polaire

QPCR : Quantitative polymerase chain reaction

QSAR : Quantitative Structure-Activity Relationship

R : Récepteur

RMN : Resonance magnetique nucleaire

RSA : Relation structure activité

SBDD : Structure-Based Drug Design

SBVS : Structure based virtual screening

SNC : Système nerveux central

TKR : Récepteurs à la tyrosine kinase

TNF : Facteur de Nécrose Tumorale



*Liste
des illustrations*

Liste des figures

Figure 1 :The full framework of pharmacophore architecture.....	11
Figure 2 : Chimiothèque de molécules utilisées dans la découverte des médicaments	12
Figure 3 : Place de « Computer-Aided Drug Design » dans le processus de Design des nouveaux médicaments.....	14
Figure 4 : Historique des approches utilisées pour la conception de nouveaux médicaments	14
Figure 5 : Mécanisme d'action de la Trinitrine sur les cellules musculaires lisses.....	16
Figure 6 : Réaction de synthèse de l'aspirine à partir de l'acide salicylique.....	17
Figure 7 : Conception rationnelle à partir d'un ligand naturel.....	19
Figure 8 : de l'Isoprénaline aux bêta bloquants	19
Figure 9 : Les interactions entre l'ECA et la partie C-terminale de l'angiotensine I.....	20
Figure 10 : Conception d'un inhibiteur compétitif de l'ECA	21
Figure 11 : Modélisation moléculaire de l'inhibiteur de l'ECA	21
Figure 12 : Fixation du captopril dans le site actif de l'ECA	22
Figure 13 : Structure chimique de sulfamido-chrysoïdine.....	23
Figure 14 : Du sulfanilamide aux sulfamides diurétiques	23
Figure 15 :Le développement de médicaments est une aventure très risquée	25
Figure 16 : Etapes avant la mise sur le marché d'un nouveau médicament.....	26
Figure 17 : Intéraction ligand récepteur.....	32
Figure 18 : Mécanismes d'activation des synapses.....	34
Figure 19 :Three-dimensional model of a GPCR interacting simultaneously with a protein agonist and a G-protein trimer. The separate parts of the protein complex displayed in the image are coloured differently and labelled. The lipid bilayer of the cell membrane is, for	

simplicity, shown as a green surface. The image was produced using ALTER and POVRAY	37
Figure 20 : Basée sur la structure 3D réelle du récepteur neuromusculaire nicotinique de l'acétylcholine qui appartient à la superfamille des récepteurs couplés aux canaux ioniques ..	39
Figure 21 : Structure of the agonist binding domain of the ionotropic glutamate	40
Figure 22 : Schéma du récepteur à la tyrosine kinase	42
Figure 23 : Structural studies of membrane proteins.	47
Figure 24 : Représentation schématique du fragment d'anticorps Fv-clasp (à gauche) et sa structure 3D obtenue par cristallographie à rayons X (à droite).....	48
Figure 25 : Illustration des différentes stratégies utilisées pour l'étude cristallographique des RCPG. A. Structure du β 1-AR thermostable de la dinde (2VT4) lié à l'antagoniste cyanopindolol (vert). Les mutations thermostabilisantes sont représentées en violet. B. Structure du β 2-AR-T4L complexé à l'antagoniste carazolol (jaune) (2RH1). La protéine T4L (cyan) a été fusionnée aux extrémités intracellulaires des hélices 5 et 6. C. Structure du β 2-AR-T4L lié à l'agoniste BI-167107 en complexe avec un anticorps de lama nb80 (bleu marine) (3POG). D. Structure du β 2-AR-T4L lié à l'agoniste BI-167107 (jaune) en complexe avec la protéine G trimérique (α en rouge, β en jaune et γ en rose) (3NS6). L'anticorps de lama nb35 (violet) stabilise la sous-unité Gas. La protéine de fusion T4L (cyan) a été introduite à l'extrémité amino-terminale du récepteur.....	49
Figure 26 : The Hierarchical GPCR Modeling Protocol	51
Figure 27 : GPCR modélisation en Drug Design.....	52
Figure 28 : Organigramme de gestion du cycle de conception.....	55
Figure 29 : Evolution de la résolution des récepteurs au cours de l'avancement du projet.....	56
Figure 30 : Compound Library unit for Drug discovery	58
Figure 31 : Isomères	62
Figure 32 : Schéma représentatif du modèle clé-serrure	64

Figure 33 : La théorie des récepteurs en trois points.....	65
Figure 34 : Les présentations S et R du propranolol	67
Figure 35 : Quantitative structure-activity relationship.....	75
Figure 35' : Place de « Hit to Lead » dans le processus de Drug Design.....	80
Figure 36 : Principe de criblage à haut débit (HTS)	81
Figure 37 : The Design cycle describes the optimization of a lead structure to one or several.....	82
development candidates.....	82
Figure 38 : Design cycle for lead optimization.....	83
Figure 39 : Le processus de design des molécules Drug-Like.....	85
Figure 40 : Distribution de PSA pour 776 médicaments de SNC administrés par voie orale (barres noires) et les médicaments non-SNC (barres blanches) et ayant atteint les essais cliniques de la phase II	88
Figure 41 : Structure Based Drug Design / Ligand Based Drug Design.....	92
Figure 42 : Structure-based Drug Design	93
Figure 43 : Représentation de structure-based Drug design.....	94
Figure 44 : Détermination de structure de protéines par cristallographie aux rayons X.....	95
Figure 45 : Détermination de la structure 3D de la cible par « Homology modeling »	96
Figure 46 : Illustration schématique de l'ancrage d'une petite molécule ligand (vert) à une cible protéique (noir) produisant un complexe stable	98
Figure 47 : Illustration schématique des deux types de docking : Docking et reverse docking	99
Figure 48 : Vue de l'ensemble de l'organigramme de docking.....	102
Figure 49 : Scoring function in Drug Design.....	104

Figure 50 : Criblage virtuel en Drug Design	105
Figure 51 : Structure-based Virtual screening workflow.....	106
Figure 52 : Schéma illustratif de l'interaction ligand-récepteur après l'identification des sites de liaisons.....	107
Figure 53 : Virtual screening selection of compounds.....	109
Figure 54 : Ligand-Based Drug Design : A partir d'un ligand connu (A), est une base de données (B), on obtient des ligand sélectionnés en fonction de leurs scoring.....	110
Figure 55 :Typical workflow of QSAR methods.....	112
Figure 56 :The full framework of pharmacophore architecture.....	119
Figure 57 : Ligand-Based pharmacophore.....	120
Figure 58 : Structure-Based pharmacophore.....	120
Figure 59 : Empreinte de pharmacophore.....	122
Figure 60 : Pharmacophore requête.....	124
Figure 61 :Quatre situations différentes pour la recherche pharmacophore.....	126
Figure 62 : La place de la chimie combinatoire en Drug Design	134
Figure 63 : Principe de la méthode « pool and split ».....	136
Figure 64 : Le principe de la synthèse parallèle (Parallel synthesis).....	137

Liste des tableaux

Tableau I : Les effets liés aux différents sous-types des récepteurs Bêta	18
Tableau II : Sequence-based groupings withing the G-protein-coupled receptors.....	37
Tableau III : Exemples de médicaments commercialisés agissant sur les GPCR tirés des 100 produits pharmaceutiques les plus vendus dans le monde en 2001.	44
Tableau IV : Intervalle typiques pour les paramètres liés à la similarité médicamenteuse (Drug Likeness).....	89
Tableau V : Effet de la filtration paramétrique sur les bases de données de médicaments.....	90



Sommaire

Introduction	1
Perspective Historique	3
Chapitre I : Généralités sur le médicament – Drug Design	6
1. Définition du médicament	7
2. Définition d'une cible	8
3. Que ce que « Drug design ? ».....	9
4. Définition de pharmacophore	10
5. Définition de la chimiothèque	12
6. Méthodologies en Drug Design	13
7. Les stratégies de découverte de nouvelles molécules	15
7.1. Découverte par hasard ou à partir de données empiriques	15
7.1.1. Découverte par hasard (exemple de Trinitrine)	15
7.1.2. Découverte empirique (exemple de l'Aspirine)	16
7.2. Découverte à partir de connaissances d'un processus physiologique ou d'une cible moléculaire	18
7.2.1. Utilisation de modèles (exemple des bêta-1 bloquants)	18
7.2.2. Modélisation moléculaire (exemple des IEC)	20
7.2.3. Découverte à partir d'une molécule déjà existante « RSA » (exemple des diurétiques)	22
7.2.4. Processus de criblage (screening) et de sélection des nouvelles molécules	24
8. Les phases de développement du médicament	24
Chapitre II : La réceptologie et le Drug Design	31
1. Introduction	32

2. La transmission synaptique	33
3. Classification des récepteurs	35
3.1. Récepteurs couplés aux protéines G.....	35
3.1.1. Intérêt en Drug design	35
3.1.2. Structure et différentes familles des RCPG.....	36
3.1.3. Mécanisme de fonctionnement des RCPG.....	38
3.2. Les récepteurs couplés aux canaux ioniques.....	38
3.2.1. Structure.....	38
3.2.2. Les canaux ioniques comme récepteurs pharmacologiques.....	40
3.2.2.1. Propriétés des récepteurs aux canaux ioniques	40
3.2.2.2. Sites multiples pour l'action des médicaments	41
3.3. Les récepteurs à la tyrosine kinase.....	41
4. Application de la réceptologie en Drug design : Exemples des récepteurs couplés aux protéinesG	42
4.1. Les RCPG et le design des nouveaux médicaments.....	43
4.2. Etude structurale.....	44
4.2.1. Analyses des séquences.....	44
4.2.2. Etudes expérimentales.....	45
4.2.3. La modélisation.....	50
4.3. Utilisation des GPCR-modèles en Drug design	52
4.3.1. Le rôle des études de mutagenèse	53
4.3.2. La résolution et le modèle en évolution	56
4.3.3. Compound Library.....	57
Chapitre III : La stéréochimie et relation structure activité en Drug Design	59

1. L'importance de la stéréochimie en Drug design	60
1.1. Généralités.....	60
1.2. Définition des stéréoisomères	61
1.3. L'origine de stéréospécificité dans les reconnaissances moléculaires	63
1.4. La stéréochimie en Drug Design	66
1.4.1. Le distomère est inactive (high eudismic ratio).....	67
1.4.2. Les deux énantiomères ont des bénéfices thérapeutiques indépendants	68
1.4.3. Le distomère possède des effets néfastes	68
1.4.4. L'eutomère et le distomère ont des activités biologiques opposées	68
1.5. Préoccupations pratiques de la stéréochimie en Drug Design	69
1.5.1. Examen de la sélectivité chirale avec des méthodes physiques.....	70
1.5.2. Examen de la sélectivité chirale avec des méthodes de computationnelles	71
1.5.2.1. Caractéristiques des bibliothèques de structure chimique	72
1.5.2.2. Les effets de des stéréoisomères sur la gestion des des chimiothèques	73
1.5.2.3. Les effets d'introduction des enantiomères dans le criblage virtuel.....	74
2. Quantitative structure-activity relation (QSAR).....	74
2.1. Définition	74
2.2. Analyse de Hansch	75
2.2.1. Correlation hydrophobique.....	75
2.2.2. Corrélations multifactorielles	76
Chapitre IV : Les différentes étapes et approches en Drug Design	77
1. Différentes étapes de la découverte et design des nouveaux médicaments	78
1.1. Identification des cibles	78

1.2. Validation des cibles biologiques	79
1.3. Hit to lead (H2L)	79
1.4. Recherche de tête de série (Lead compound)	81
1.5. Optimisation des têtes de série	82
2. Critères de sélection des substances candidats	83
2.1. Définition du concept « Drug-Like ».....	83
2.2. La règle des cinq de Lipinski	86
3. Les approches de Drug Design	91
3.1. Définition	91
3.2. Structure-based Drug design	92
3.2.1. Détermination de la structure de la protéine	94
3.2.1.1. Modélisation d'homologie (Homology modeling)	95
3.2.1.2. Folding recognition	97
3.2.1.3. Ab initio protein modeling	97
3.2.2. Moléculaire docking	97
3.2.2.1. Les approches utilisées en Docking	99
A. Forme complémentarité	99
B. Simulation.....	100
3.2.2.2. Les mécaniques de docking	101
A. Algorithme de recherche	102
B. Scoring function.....	103
3.2.3. Criblage virtuel en Structure-based Drug design	104
3.2.3.1. Identification des sites de liaisons	106

3.2.3.2. Préparation de la base de données des composés.....	107
3.2.3.3. Docking et scoring	108
3.2.3.4. Amélioration de sélections des composés en post-docking	108
3.2.3.5. Synthèse et tests expérimentales	108
3.3. Ligand based drug design	109
3.3.1. Définition	109
3.3.2. Quantitative structure activity relation.....	111
3.3.2.1. Principe	111
3.3.2.2. Outils statistiques pour le développement et la validation de modèles	113
3.3.2.3. QSAR classique ou 2D QSAR	116
3.3.2.4. 3D QSAR	117
3.3.3. La modélisation du pharmacophore	117
3.3.3.1. Définition du pharmacophore.....	117
3.3.3.2. Développement d'un modèle pharmacophore	121
3.3.3.3. Empreinte de Pharmacophore.....	122
3.3.3.4. Modèle de pharmacophore ou requête.....	123
3.3.3.5. Modélisation de pharmacophore dans le criblage virtuel	125
A. Aucune structure de protéine et aucune structure de ligand n'est connue.....	127
B. Aucune structure protéique, mais des structures ligand actives sont connues.	127
C. Les structures de protéines et de ligands sont connues	128
D. Seule la structure des protéines est connue	129
3.3.3.6. Méthodes pharmacophores dans les simulations d'amarrage (docking simulations).....	129
3.3.3.7. Identification de la cible médicamenteuse guidée par le pharmacophore ..	130

3.3.3.8. Limites des méthodes pharmacophores	131
3.3.3.9. Perspectives d'avenir sur la modélisation du pharmacophore (Fragment-based Drug design).....	132
3.4. Chimie combinatoire en Drug Design	133
3.4.1. Définition.....	133
3.4.2. Les bibliothèques combinatoires.....	134
3.4.3. Les approches de la chimie combinatoire.....	135
3.4.3.1. La méthode de « pool and split ».....	135
3.4.3.2. Parallel Synthesis.....	136
3.4.4. Criblage des bibliothèques combinatoires.....	137
Conclusion	138
Résumés	1
Bibliographie	5



Introduction

Les médicaments sont des produits chimiques qui préviennent la maladie ou aident à rétablir la santé des personnes malades. En tant que tels, ils jouent un rôle indispensable dans la médecine moderne. La chimie médicinale est cette branche de la science qui fournit ces médicaments soit par la découverte ou à travers la conception (Le design). Les drogues classiques de l'antiquité ont été découvertes principalement par observation empirique en utilisant des substances présentes naturellement dans l'environnement. Au cours des deux derniers siècles, de plus en plus de médicaments ont été préparés par altération chimique de substances naturelles. Au cours du siècle dernier, de nombreux nouveaux médicaments ont été entièrement découverts par synthèse chimique. Une compréhension toujours croissante de la nature de la maladie, du fonctionnement des cellules et de la façon dont les médicaments influencent ces processus a conduit de plus en plus, au cours des deux dernières décennies, à concevoir, synthétiser et évaluer délibérément des molécules médicamenteuses candidates.

Au troisième millénaire, toutes ces techniques sont encore utilisées et les chercheurs en design et développement de médicaments doivent apprécier leur valeur relative. À cette image s'ajoutent de nouvelles possibilités rendues possibles par une meilleure compréhension de la biologie cellulaire et de la génétique. La chimie médicinale contemporaine s'inspire de nombreuses disciplines pour que ses chercheurs et praticiens aient une connaissance approfondie de la chimie organique, mais aussi des éléments importants de la biochimie, de la biologie moléculaire, de la pharmacologie, de la neurobiologie, de la toxicologie, de la génétique, la biologie cellulaire, la biophysique, la mécanique quantique, l'anatomie, la physiologie, la pathologie, la médecine clinique, la technologie informatique, etc. C'est un ordre grand mais gérable. L'objectif central de chaque branche de la chimie est de posséder une telle compréhension de la relation entre la structure chimique et les propriétés moléculaires que, étant donné un ensemble de caractéristiques souhaitées, une molécule peut être proposée et préparée qui devrait être proche de les posséder. Suivant devrait, sans expérimentation excessive, un cycle d'essai et d'affinage moléculaire jusqu'à ce qu'une solution moléculaire satisfaisante au problème soit à portée de main. Une science chimique mature est efficace pour atteindre ces caractéristiques. [1]



Perspective Historique

De la préhistoire jusqu'au début du XXe siècle, la grande majorité des médicaments biologiques provenaient de matériaux naturels, souvent en mélanges bruts. Dans les premiers temps, il n'y avait aucune possibilité de comprendre la nature de la maladie. Plutôt, les découvertes ont été faites et conservées sur la base d'observations de phénomènes naturels et des conséquences de la consommation de matériaux qui ont atténué la détresse. Par nécessité, le progrès était disjoint et empirique. L'utilisation de l'opium, de la réglisse, de l'éphèdre, de la marijuana, du camélia, de l'alcool, de la digitale, de la coca, de la quinine et de bien d'autres encore longtemps avant l'avènement de la médecine moderne. Il est intéressant de noter que les utilisations de ces matériaux concernent souvent des maladies chroniques et prévalentes et sont basées sur des réponses observables chez des individus en bonne santé. Ces produits naturels ne sont certainement pas élaborés par les plantes pour notre commodité thérapeutique. Nous croyons qu'ils ont une valeur de survie pour les plantes face à leurs propres défis écologiques et que seul un petit sous-groupe possède une activité qui peut être cooptée pour la chimiothérapie humaine ou animale.

Il y a une centaine d'années, le mystère de savoir pourquoi seules certaines molécules produisaient une réponse thérapeutique spécifique était raisonnablement rationalisée par l'idée de Langley et Ehrlich que seules certaines cellules contenaient des molécules réceptrices qui servaient d'hôtes pour les médicaments. La combinaison résultante a créé une nouvelle super molécule qui avait des propriétés caractéristiques nouvelles produisant une réponse de valeur thérapeutique. Une extension de ce point de vue était que le médicament était une clé qui correspondait à la cible de manière spécifique et productive comme une serrure correspondante. Lorsque l'ajustement était approprié, une action pharmacologique positive (agoniste) était analogue à l'ouverture d'une porte. Dans d'autres cas, un ajustement différent a bloqué la clé de telle sorte que la clé prévue naturellement n'a pas pu être insérée et qu'une action antagoniste s'est produite, de sorte que la porte figurative n'a pas pu être ouverte. Ainsi, si l'on avait trouvé accidentellement un ligand pour un récepteur, on pourrait raffiner son ajustement par une modification opportuniste et systématique de la structure chimique du médicament jusqu'à ce qu'il fonctionne très bien. Cette idée productive a aidé à la préparation de nombreux médicaments utiles. Un corollaire moins heureux de cette image utile est qu'elle a conduit à une certaine restriction de l'imagination en Drug design. [1]


L'industrie pharmaceutique a commencé au cours de 1880-1930 période où les entreprises chimiques ont établi des recherches laboratoires pour développer de nouveaux médicaments, des produits chimiques actifs isolés à partir de produits naturels, et les a testés pour l'activité biologique [10].

La première utilisation du concept de pharmacophore va remonter à la fin du XIXe siècle ; Paul Ehrlich pendant sa thèse de M.D., a découvert que le bleu de méthylène sélectivement attaché aux fibres nerveuses (il essayait de se colorer bactéries pour les rendre visibles au microscope). Suivant avec cette observation, Ehrlich a développé les idées pour thérapies expérimentales (infectant les animaux de laboratoire et étudier systématiquement les effets de divers produits chimiques substances) et la chimiothérapie (le processus de synthèse et tester autant de dérivés de produits chimiques prometteurs possible pour l'effet biologique) [10].

La recherche de l'effet biologique marque le début de l'utilisation de concept pharmacophore : un cadre moléculaire qui porte (phoros) les caractéristiques essentielles responsables de la drogue d'un (pharmakon) activité biologique [11]. Par conséquent, Paul Ehrlich est crédité d'être le premier scientifique à conceptualiser les pharmacophores [12].

La première définition d'Ehrlich du concept pharmacophore est remarquablement imperturbable depuis plus d'un siècle. Hoechst a parrainé certaines des études d'Ehrlich qui ont culminé avec la découverte et le développement d'un remède contre la syphilis, drogue libérée en 1910 sous le nom commercial Salvarsan.

Avec ce succès Ehrlich a atteint la crédibilité de ses idées sur thérapies expérimentales et la chimiothérapie, qui ont formé la base de l'étude scientifique et systématique des drogues candidats [13]



*Chapitre I : Généralités
sur le médicament –
Drug Design*

1. Définition du médicament :

Définition selon la loi Marocaine :

Loi n° 17-04 : On entend par « médicament », au sens de la présente loi, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques [3].

Définition selon la loi Française :

Loi n°2007-248 : On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.

Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments.

Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament [4].

2. Définition d'une cible :

Les récepteurs ou cibles sont des composantes cellulaires (macromolécules protéiques, acides nucléiques ou complexes protéo-phospholipides) situées dans des membranes cellulaires et qui reconnaissent et se lient spécifiquement aux ligands, elles interagissent de façon spécifique ou non spécifique avec des substances endogènes (neuromédiateurs, hormones...) ou exogènes (médicaments).

Cette liaison initie un changement conformationnel de la protéine réceptrice conduisant à une série d'événements biochimiques à l'intérieur de la cellule («transduction du signal»), impliquant souvent la génération de «messagers secondaires» qui se traduisent finalement par une réponse biologique (contraction musculaire, sécrétion d'hormone).

Bien que les ligands d'intérêt pour les prescripteurs soient des composés exogènes (c'est-à-dire des médicaments), les récepteurs dans les tissus humains ont évolué pour lier les ligands endogènes tels que les neurotransmetteurs, les hormones et les facteurs de croissance. La formation du complexe médicament-récepteur est généralement réversible et la proportion de récepteurs occupées (et donc la réponse) est directement liée à la concentration du médicament. La réversibilité permet de moduler les réponses biologiques et signifie que des ligands similaires peuvent entrer en compétition pour l'accès au récepteur. Le terme «récepteur» se limite généralement à décrire des protéines dont la seule fonction est de lier un ligand, mais il est parfois utilisé plus largement en pharmacologie pour inclure d'autres types de cibles médicamenteuses comme les canaux ioniques sensibles à la tension, les enzymes et les protéines transporteurs.

3. Que ce que « Drug design ? »

La conception de médicaments ou le « DRUG DESIGN » est le processus inventif de trouver de nouveaux médicaments basés sur la connaissance d'une cible biologique. Un médicament est le plus souvent une petite molécule organique qui active ou inhibe la fonction d'une biomolécule telle qu'une protéine, ce qui entraîne à son tour un bénéfice thérapeutique pour l'organisme. Au sens le plus élémentaire, le Drug design implique la conception de petites molécules de forme et de charge complémentaires à la cible biomoléculaire avec lesquelles elles interagissent et qui se lieront donc à celle-ci. Bien que des recherches approfondies aient été effectuées sur la chimie médicinale ou la conception de médicaments depuis de nombreuses années, il reste un besoin profond de comprendre les interactions des médicaments candidats avec les biomolécules. [5]

Drug Design repose fréquemment mais pas nécessairement sur des techniques de modélisation informatique. Ce type de modélisation est souvent appelé conception de médicaments assistée par ordinateur (Computer-Aided Drug Design ou CADD). La conception de médicaments qui repose sur la connaissance de la structure tridimensionnelle de la cible biomoléculaire est connue sous le nom de conception de médicament basée sur la structure (Structure-Based Drug Design ou SBDD), et la conception basée sur la connaissance d'autres molécules est connue sous le nom de conception de médicament basée sur le ligand (Ligand-Based Drug Design ou LBDD).

L'expression «Drug Design» est dans une certaine mesure un abus de langage. Ce qui est vraiment signifié par la conception de drogue est conception de ligand. Bien que les techniques de modélisation pour prédire l'affinité de liaison soient raisonnablement efficaces, il existe de nombreuses autres propriétés, comme la biodisponibilité, la demi-vie métabolique, l'absence d'effets secondaires, etc. qui doivent d'abord être optimisées avant qu'un ligand puisse devenir un médicament sûr et efficace. Ces autres caractéristiques sont souvent difficiles à optimiser en utilisant des techniques rationnelles de conception de médicaments (Rational Drug Design techniques).

4. Définition de pharmacophore :

Le concept de pharmacophore a été introduit en 1909 par Ehrlich [72], qui a défini le pharmacophore comme «un cadre moléculaire qui porte (phoros) les caractéristiques essentielles responsables de l'activité biologique (pharmacon) d'un médicament». Après un siècle de développement, le concept de pharmacophore de base reste inchangé, mais sa signification intentionnelle et son champ d'application ont été considérablement élargis. Selon la définition très récente de l'UICPA [73], un modèle pharmacophore est «un ensemble de caractéristiques stériques et électroniques nécessaire pour assurer les interactions supramoléculaires optimales avec une cible biologique spécifique et pour déclencher (ou bloquer) sa réponse biologique». En dehors de cette définition officielle, d'autres définitions similaires, ainsi que des remarques, ont été décrites dans la littérature [74-76]. Le développement global et l'histoire du concept pharmacophore à travers le siècle passé a été passé en revue par Gund [74] et Wermuth [75]

Un modèle pharmacophore peut être établi soit de manière ligand, en superposant un ensemble de molécules actives et en extrayant des caractéristiques chimiques communes essentielles à leur bioactivité, soit de manière structurée, en sondant les points d'interactions possibles entre la cible macromoléculaire et les ligands.

Les approches pharmacophores ont été largement utilisées dans le dépistage virtuel, le design de novo et d'autres applications telles que l'optimisation des sondes et le design de médicaments multi-cibles (figure 1).

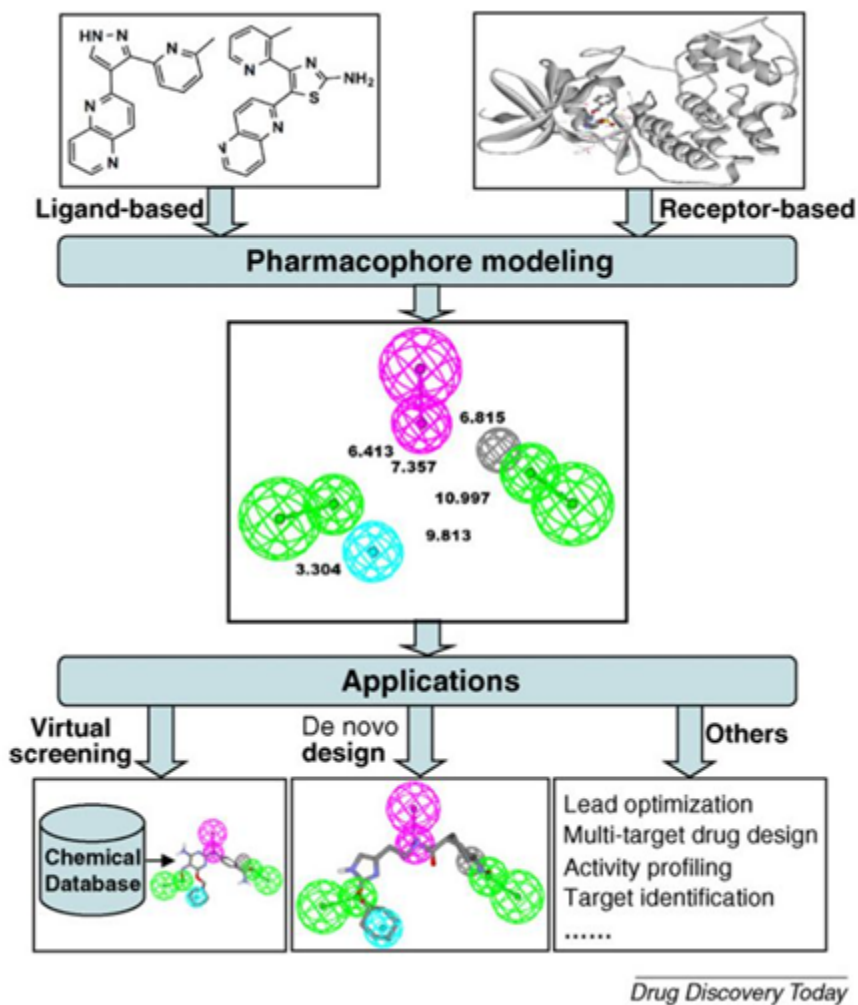


Figure 1 :The full framework of pharmacophore architecture.

Une variété d'outils automatisés pour la modélisation et les applications pharmacophores est apparue en permanence après les progrès de la chimie computationnelle au cours des 20 dernières années ; ces outils de modélisation du pharmacophore, ainsi que leurs inventeurs et leurs caractéristiques typiques. Beaucoup d'histoires réussies d'approches de pharmacophore dans la facilitation de la découverte de médicaments ont été rapportées ces dernières années [77,78]. L'approche pharmacophore, cependant, fait face à de nombreux défis qui limitent sa capacité à atteindre son potentiel attendu, en particulier avec la demande pour réduire les coûts élevés actuels associés à la découverte et au développement d'un nouveau médicament. [79]

5. Définition de la chimiothèque :

La chimiothèque est une banque de données de molécules. Elle peut contenir de plusieurs dizaines à plusieurs millions de composés chimiques.



Figure 2 : Chimiothèque de molécules utilisées dans la découverte des médicaments

Selon leur contenu (chémotype, série chimique, etc.) leur mode de stockage et leur provenance, il est possible de classer les chimiothèques en différentes catégories. On distingue, par exemple :

- ✓ Les chimiothèques virtuelles, où les composés chimiques sont entreposés sous forme de données électroniques ;
- ✓ Les chimiothèques focalisées sur un type de substance, lorsque le contenu ne se préoccupe que d'un espace chimique restreint.

Les chimiothèques sont dites combinatoires lorsqu'elles sont issues de la synthèse combinatoire *in silico* ou non.

La Chimiothèque Nationale [CN] française est un consortium national de près de 40 laboratoires appartenant à 30 universités et instituts différents. La mission de ce consortium est de collecter des molécules et extraits naturels disponibles en France dans les laboratoires académiques et de gérer et de promouvoir leur exploitation scientifique et industrielle. Initié par des scientifiques en 2000, elle a été officiellement structurée en 2003 par les instituts nationaux de recherche (CNRS) comme un « Groupement de Recherche (RDA) » et en 2007 comme un « Groupement d'Intérêt Scientifique (GIS) ».

6. Méthodologies en Drug Design :

Les méthodologies couramment utilisées en Drug Design :

- **Ligand-Based Drug Design (ou indirect Drug Design)** : Elle repose sur la connaissance d'autres molécules qui se lient à la cible biologique d'intérêt, qui peut être utilisée pour dériver un modèle pharmacophore qui définira les caractéristiques structurales minimales nécessaires qu'une molécule doit posséder afin de lier à la cible.

- **Structure-Based Drug Design (ou direct Drug Design)** : Elle repose sur la connaissance de la structure tridimensionnelle de la cible biologique obtenue par des méthodes telles que la cristallographie aux rayons X ou la spectroscopie RMN. En utilisant la structure de la cible biologique, on prévoit des médicaments candidats qui se lieront avec une affinité et une sélectivité élevées à la cible. Les graphiques interactifs et l'intuition d'un chimiste médicinal sont également utilisés dans ce processus de conception.

- **Rational Drug Design** : Il part d'une hypothèse selon laquelle la modulation d'une cible biologique spécifique peut avoir une valeur thérapeutique par rapport au design traditionnel qui repose sur des essais-erreurs.

- **Computer-Assisted Drug Design** : Cette méthodologie utilise la chimie computationnelle (Ligand-Based et Structure-Based Drug Design) pour découvrir, améliorer ou étudier des médicaments et des molécules biologiquement actives connexes. L'objectif le plus fondamental de cette méthodologie est de prédire l'affinité de liaison d'une molécule donnée à une cible et la cinétique de liaison associée.

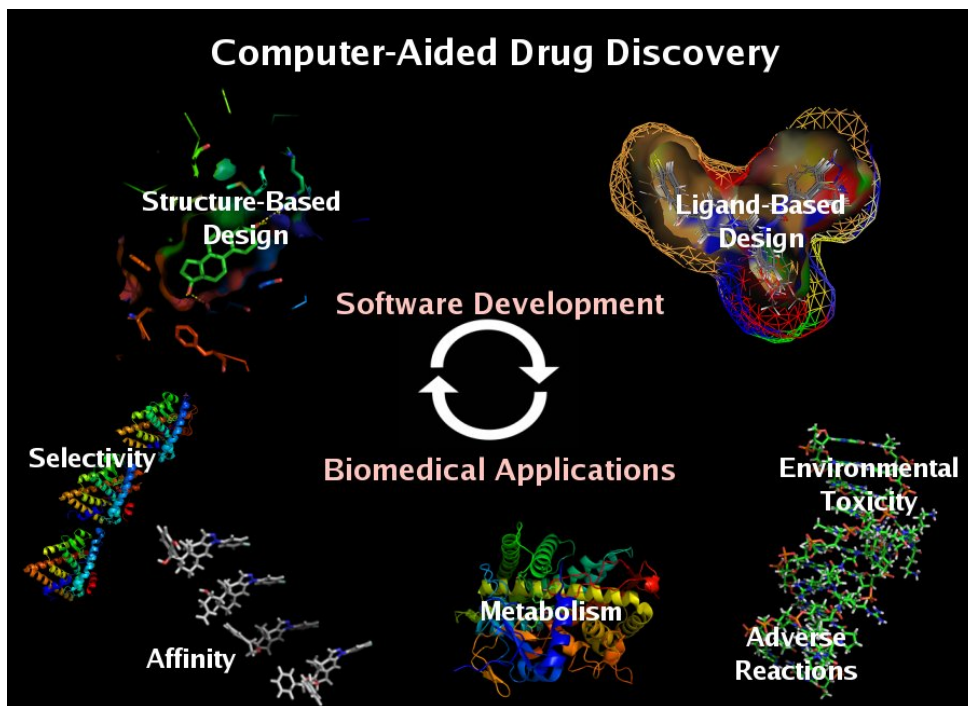


Figure 3 : Place de « Computer-Aided Drug Design » dans le processus de Design des nouveaux médicaments

• Chimie combinatoire : C'est une nouvelle méthode dont le but est de réduire le temps et le coût de la recherche et de production de nouveaux médicaments efficaces, les scientifiques utilisent la chimie combinatoire pour créer un grand nombre de molécules qui peuvent être détectées efficacement, qui seront criblés et optimisés par la suite afin d'obtenir la molécule la plus efficace.

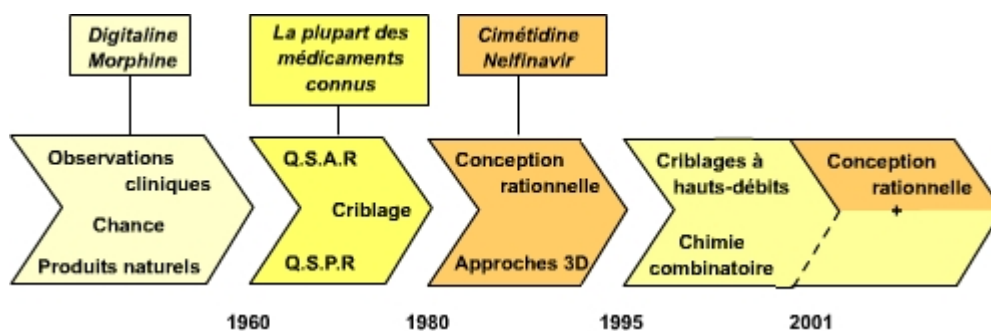


Figure 4 : Historique des approches utilisées pour la conception de nouveaux médicaments

7. Les stratégies de découverte de nouvelles molécules :

7.1. Découverte par hasard ou à partir de données empiriques :

7.1.1. Découverte par hasard (exemple de Trinitrine) :

• La Trinitrine est un médicament indiqué dans l'insuffisance coronaire, pathologie due à un déséquilibre entre « besoins en O₂ » et « apports en O₂ », Limitation des apports par sténose d'une artère coronaire.

• Déséquilibre :

- ✓ En cas d'augmentation des besoins (consommation d'oxygène), par ex. en réponse à l'exercice physique
- ✓ Survient alors une ischémie du myocarde, qui entraîne le plus souvent une douleur, décrite comme « angor » ou angine de poitrine

1846, synthèse de la nitroglycérine (Ascanio Sobrero)

1867, Alfred Nobel stabilise la molécule avec des kieselguhrs (poudre fossile de diatomées), production de dynamite.

1879, William Murrell utilise la nitroglycérine pour la première fois dans le traitement de l'angine de poitrine (angor) par voie sublinguale : « trinitrine »

1977, Ferid Murad (prix Nobel 1998), ses effets sont dus au monoxyde d'azote (NO.).

1979, Louis Ignarro, (prix Nobel 1998), montre que le NO provoque une relaxation des muscles lisses des artères

1985 : La trinitrine est commercialisée sous forme de patch (voie percutanée)

La puissante action vasodilatatrice de la trinitrine explique sa capacité à déclencher des céphalées (vascularisation du cuir chevelu)

• Pharmacologie :

La trinitrine et les dérivés nitrés sont « donneurs de NO » et augmentent la production de GMPc. Ce sont des vasodilatateurs artériels et veineux, Ils agissent à plusieurs niveaux pour

traiter l'insuffisance coronaire par diminution des besoins en O₂ en réponse à la vasodilatation veineuse et augmentation des apports en O₂ par vasodilatation des artères coronaires

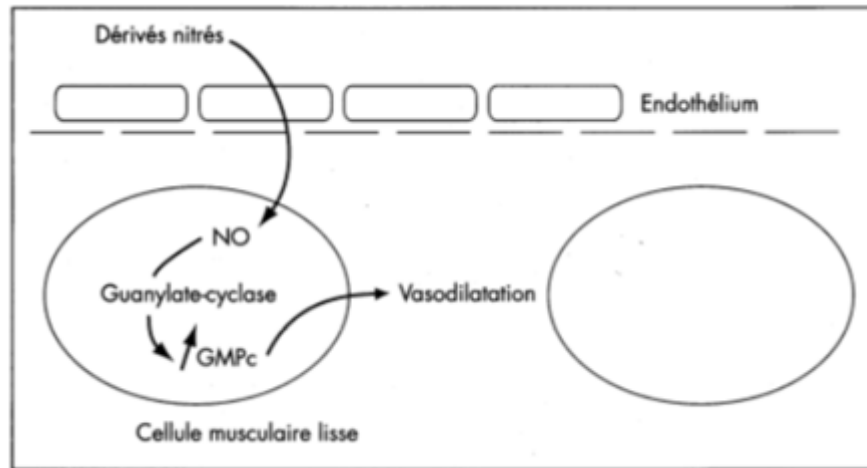


Figure 5 : Mécanisme d'action de la Trinitrine sur les cellules musculaires lisses

7.1.2. Découverte empirique (exemple de l'Aspirine) :

L'aspirine est le médicament le plus consommé dans le monde. Elle a 4 propriétés :Antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire et anti-agrégante plaquettaire (l'aspirine est utilisée en prévention cardiovasculaire secondaire, c'est-à-dire pour éviter un deuxième accident coronaire ou vasculaire cérébral (AVC) chez ceux qui en ont déjà été victimes).

L'aspirine inhibe Les cyclo-oxygénases (COX) qui sont des enzymes qui permettent la formation de prostaglandine et de thromboxane, et jouent ainsi un rôle majeur dans les mécanismes de la douleur, la production de fièvre, l'inflammation et l'agrégation des plaquettes

- Feuilles de saule en décoction utilisée par les Sumériens comme anti-douleur (5000 à 1750 av J.-C.)

• 1763 : E. Stone présente les propriétés antipyrétiques de l'infusion de feuilles de saule (Royal Society, Londres). « Son écorce doit être utile contre les rhumatismes », selon la « théorie de la signature des plantes »

• 19^{ème} siècle (1825 – 1893) :

- ✓ Isolation de la salicyline, appelée ultérieurement acide salicylique.
- ✓ première synthèse de l'acide acétylsalicylique (à Montpellier, par Charles Gerhardt).
- ✓ F. Hoffman (Bayer) soigne les rhumatismes de son père.
- ✓ Commercialisation de l'Aspirine, recommandée pour les douleurs rhumatismales et le lumbago.

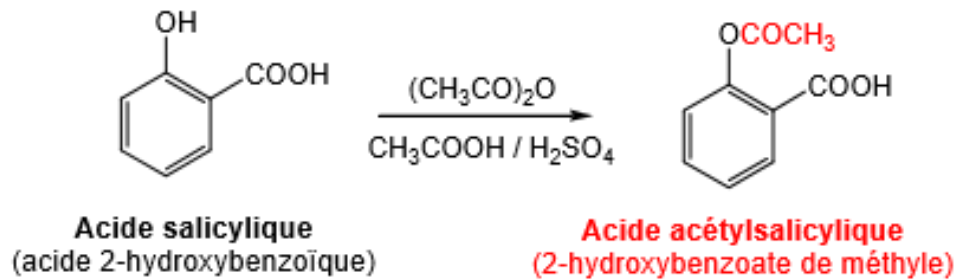


Figure 6 : Réaction de synthèse de l'aspirine à partir de l'acide salicylique

• 20^{ème} siècle :

- ✓ Découverte des propriétés antiagrégantes par un ORL aux USA en 1948
- ✓ Prévention du risque cardiovasculaire en 1950

7.2. Découverte à partir de connaissances d'un processus physiologique ou d'une cible moléculaire :

7.2.1. Utilisation de modèles (exemple des bêta-1 bloquants) :

Les Bêta-1 bloquants sont des antagonistes compétitifs des récepteurs bêta 1 indiqués dans l'hypertension artérielle, insuffisance coronaire et insuffisance cardiaque.

- Vers 1900 : Mise en évidence d'une substance à effet vasoconstricteur dans un extrait de surrénale.
- Découverte des catécholamines : noradrénaline, adrénaline et dopamine, médiateurs du système nerveux autonome
- 1906 : Dale montre que les alcaloïdes de l'ergot de seigle peuvent bloquer les effets « excitants » mais pas les effets « inhibiteurs » de l'adrénaline : Hypothèse de deux types de récepteurs de l'adrénaline
- 1948 : Ahlquist observe que bien que les effets des catécholamines ne sont pas les mêmes au niveau des différents organes, leur ordre de puissance est toujours le même : récepteurs différents, alpha et bêta, indépendamment de leur effet «excitant» ou «inhibiteur»
- Aujourd'hui : Classification en trois grands groupes de récepteurs : beta, alpha-1 et alpha-2, chacun composé de 3 sous-groupes

Tableau I : Les effets liés aux différents sous-types des récepteurs Bêta

Type	Tissu	Action
Bêta 1	Cœur	Augmentent la force et la fréquence des contractions cardiaques
Bêta 2	Respiratoire, utérus, vaisseaux	Relaxation des muscles lisses
	Muscle strié	Captation du potassium
Bêta 3	Foie	Activent la glycogénolyse
	Adipocytes	Activent la lipolyse

**Médiateurs du système adrénergique
(ligands naturels)**

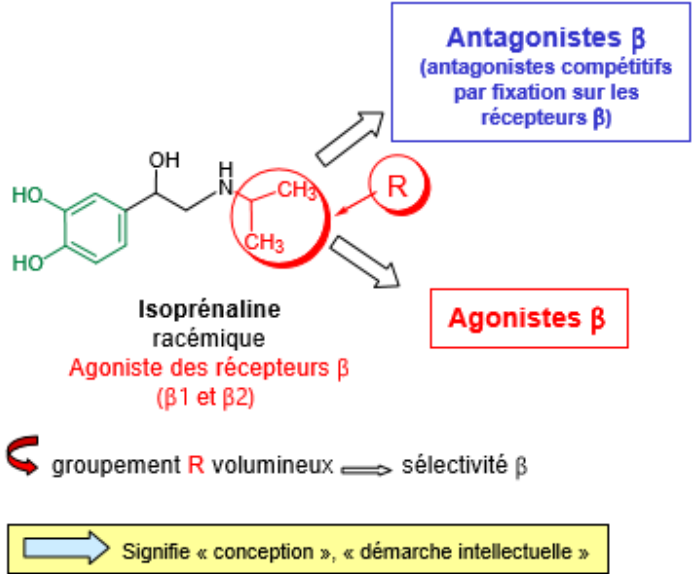
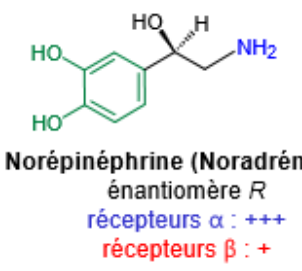
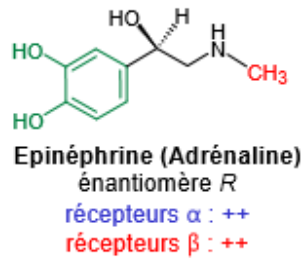


Figure 7 : Conception rationnelle à partir d'un ligand naturel

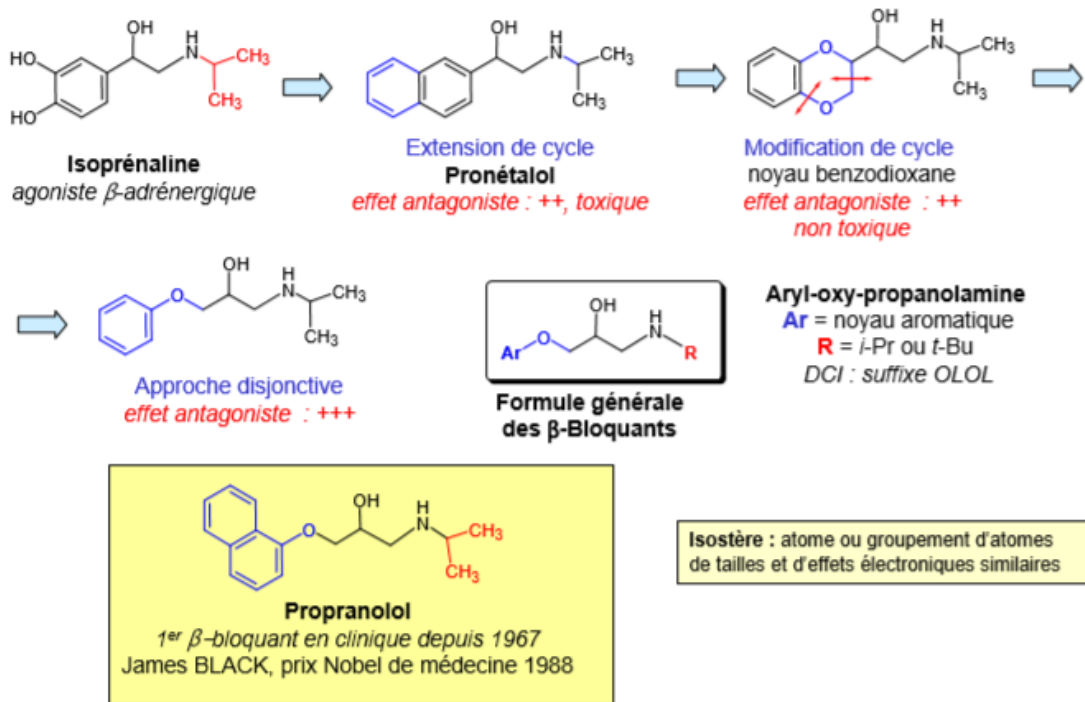


Figure 8 : de l'Isoprénaline aux bêta bloquants

7.2.2. Modélisation moléculaire (exemple des IEC) :

L'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA) transforme l'angiotensine I en angiotensine II. L'angiotensine II exerce des effets vasoconstricteurs directs.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) empêchent la formation d'angiotensine II, ce sont des vasodilatateurs artériels, qui baissent la pression artérielle (et traitent ainsi l'HTA) et la résistance à l'éjection du ventricule gauche (et traitent ainsi l'insuffisance cardiaque).

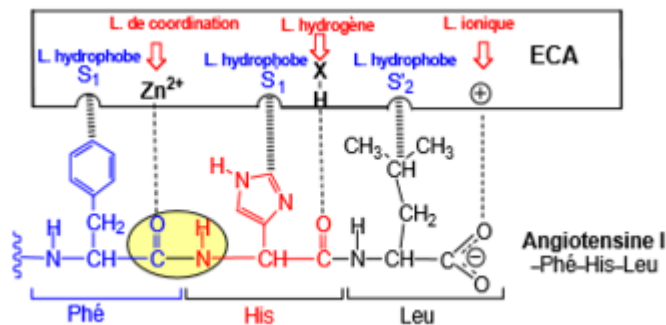


Figure 9 : Les interactions entre l'ECA et la partie C-terminale de l'angiotensine I

Interactions fortes :

- ✓ Liaison ionique entre un centre cationique et la fonction acide de la leucine 10 (sous forme de carboxylate au pH physiologique)
- ✓ Liaison hydrogène entre un résidu à hydrogène mobile de l'enzyme et l'oxygène de la liaison His-Leu
- ✓ Liaison de coordination entre le Zn^{2+} de l'enzyme et l'oxygène de la liaison amide Phé-His. La liaison amide ainsi fragilisée, est facilement hydrolysée

Interactions faibles : 3 liaisons hydrophobes entre les chaînes latérales des acides aminés et des poches hydrophobes S1, S1' et S2 de l'enzyme

Conditions de conception des inhibiteurs compétitifs de l'ECA :

- ✓ Fonction acide terminale pour interaction ionique
- ✓ Proline par analogie avec le TEPROTIDE (partie terminale Glu-Ile-Pro-Pro)
- ✓ Dérivé non hydrolysable → Pas de liaison amide donc pseudo-peptide (NH → CH₂)
- ✓ Interaction avec le Zn²⁺ → Hétéroatome chargé négativement au pH physiologique positionné en face du Zn²⁺

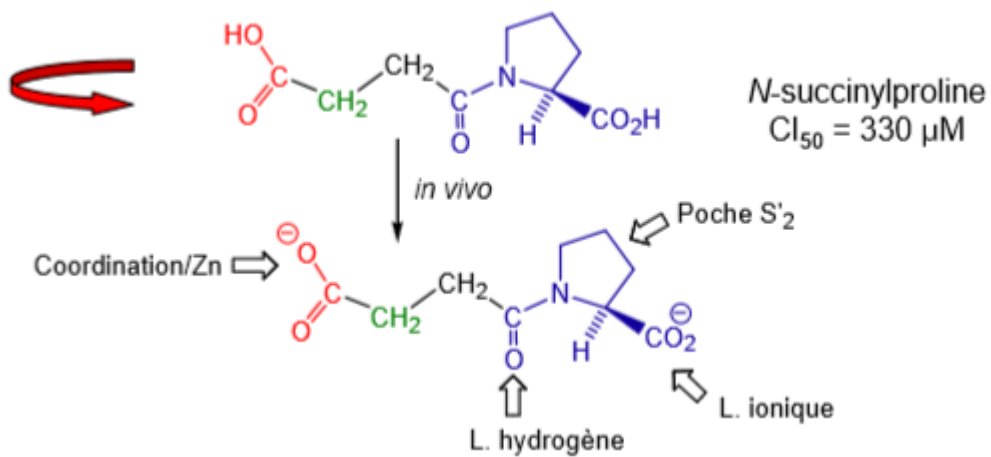


Figure 10 : Conception d'un inhibiteur compétitif de l'ECA

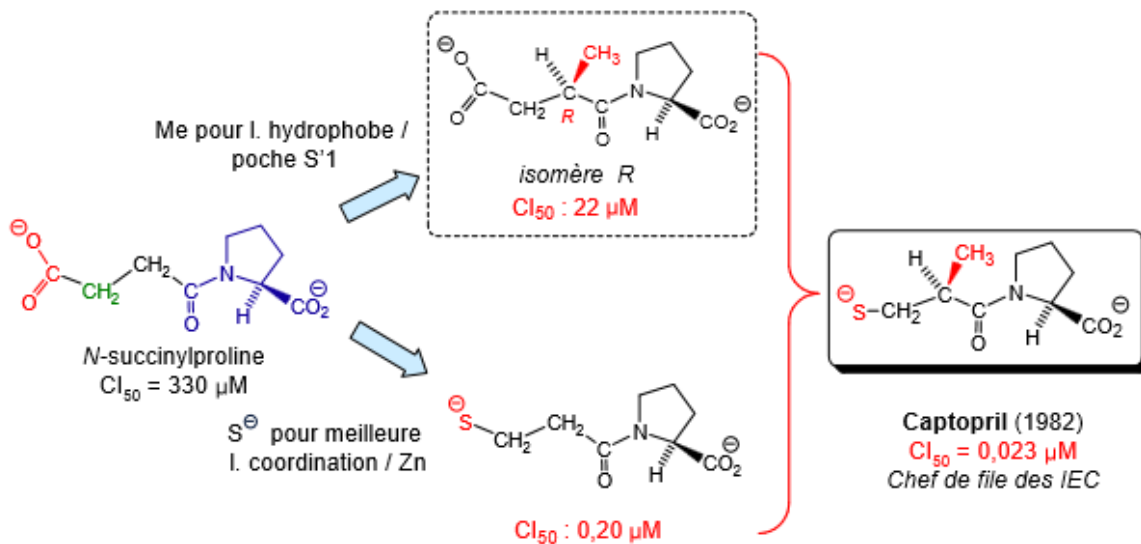


Figure 11 : Modélisation moléculaire de l'inhibiteur de l'ECA

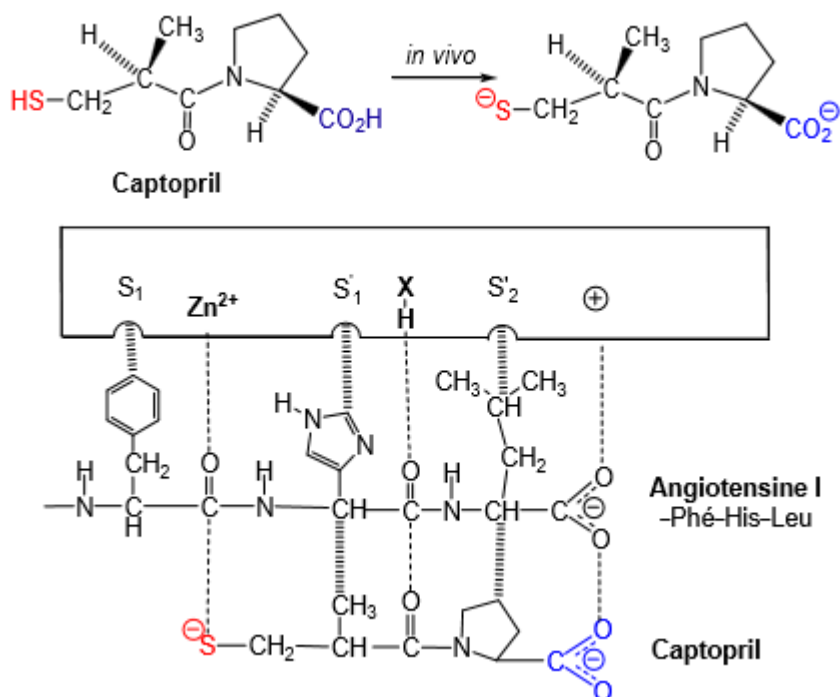


Figure 12 : Fixation du captopril dans le site actif de l'ECA

7.2.3. Découverte à partir d'une molécule déjà existante « RSA » (exemple des diurétiques) :

Les diurétiques représentent une des classes de médicaments les plus prescrites. Leurs indications principales concernent l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque mais il existe d'autres indications telles que le traitement de l'hypokaliémie, des oedèmes, de l'hypertension portale. Les diurétiques sont des substances qui inhibent la réabsorption rénale du sodium et provoquent donc une élimination urinaire d'eau et de chlorure de sodium.

Découverte des sulfamides antibactériens :

Des colorants azoïques, synthétisés pour leurs propriétés de colorants, ont montrés des propriétés antibactériennes (septicémie à streptocoques de la souris), ils sont actifs uniquement in vivo.

Sulfamido-chrysoïdine : 1er médicament pour le traitement des infections bactériennes actif par voie orale.

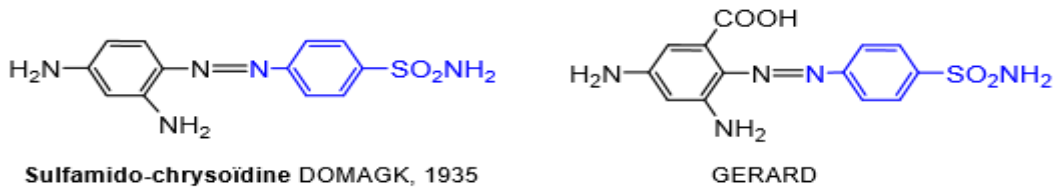


Figure 13 : Structure chimique de sulfamido-chrysoïdine

Etude du mécanisme d'action en 1937 par TREFOUEL, NITTI, BOVET

- ✓ In vivo : Coupure réductrice de la liaison azoïque par des enzymes intestinales
- ✓ Seule la partie benzènesulfamide est active

Utilisation d'un effet indésirable pour la conception d'une nouvelle série thérapeutique dont les objectifs sont :

- ✓ Transformer l'effet indésirable (Effets diurétiques) en effet principal
- ✓ Réduire ou supprimer l'activité pharmacologique initiale

En 1945, les Sulfanilamide utilisé comme diurétique avaient trop d'effets indésirables dus aux propriétés antibactériennes → Synthèse de nouvelles molécules (pharmacomodulation) pour une bonne activité diurétique et peu ou pas d'effet antibactérien.

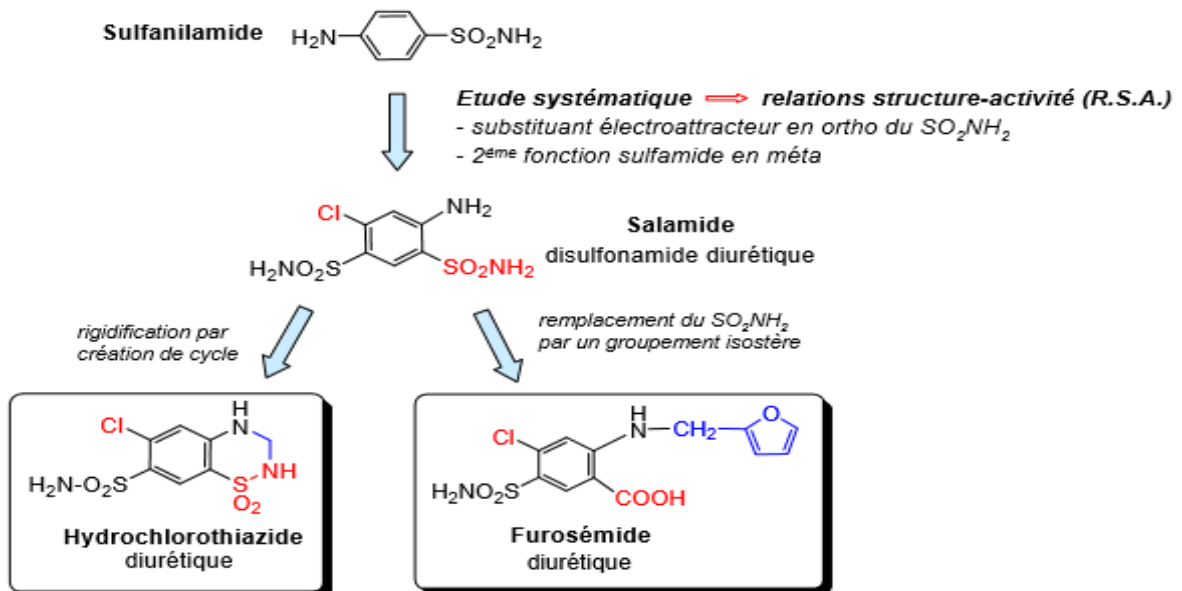


Figure 14 : Du sulfanilamide aux sulfamides diurétiques

7.2.4. Processus de criblage (screening) et de sélection des nouvelles molécules :

Le criblage (screening) désigne dans le domaine pharmaceutique, les techniques automatisées visant à étudier et à identifier des molécules originales biologiquement actives (« hits ») dans des chimiothèques sur des cibles moléculaires ou systèmes biologiques les mettant en jeu. Ces molécules serviront de modèle de base pour la sélection pharmacochimique et l'optimisation du chef de file (« lead »).

Le criblage à haut débit (High Throughput Screening, HTS) est réalisé grâce à des robots sophistiqués associant les techniques de robotique et de bio-informatique ; la capacité de criblage se situe entre 50 000 et 100 000 molécules par semaine ou plus.

Le criblage à moyen débit (Medium Throughput Screening, MTS) est réalisé grâce à des stations semi-automatisées ; le débit est plus modeste : en moyenne 10 000 molécules par semaine. Quel que soit le choix du type de criblage il convient dès le début du projet d'avoir une réflexion sur la stratégie générale, notamment sur les objectifs tant chimiques que biologiques à l'issue du criblage.

Le choix de la chimiothèque, l'analyse des touches, la recherche ou la synthèse d'analogues des touches relèvent des compétences de la chimie ou de la pharmacochimie. Si ces compétences ne sont pas présentes en interne, il est important d'identifier très tôt les acteurs dans ce domaine qui seront associés au projet. A l'issue de criblage, la validation implique un ensemble de tests complémentaires destinés à éliminer les faux positifs et les faux négatifs, à valider le mécanisme d'action, etc...

Il est important d'anticiper le choix de ces tests. Leur coût et la difficulté de leur réalisation peuvent en effet avoir un impact sur le choix initial et sur le bon déroulement du projet [6][7][8][9].

8. Les phases de développement du médicament :

Le processus de développement des médicaments est un effort prolongé, à haut risque et coûteux. Bien que les détails et la durée de chaque étape dépendent de l'indication de la cible

ainsi que la classe de médicaments, en général, le développement clinique (de la nouvelle drogue d'investigation à l'autorisation réglementaire) prend environ 10 ans. Les taux d'attrition sont élevés, avec seulement un composé sur cinq qui passe de développement clinique à l'approbation. [14]

D'ailleurs, en dépit de l'investissement considérablement accru, le taux d'introduction de nouveaux médicaments a resté relativement constant au cours des 30 dernières années, avec seulement deux à trois agents par classe thérapeutique passent au marché [15] [16].

En effet, les coûts estimés de l'arrivée d'un nouveau médicament potentiel à la fin des essais de phase III ont augmenté d'environ 2,5 fois entre 1991 et 2001, passant de 318 millions de dollars à 802 millions de dollars. [14][17], et comme les essais impliquent l'exposition de patient, un cout élevé et une longue durée d'étude (figure 15), des nouvelles stratégies qui facilitent la sélection tôt des molécules candidats et élimination des molécules avec peu d'effet, pourrait améliorer de manière significative le processus de développement de médicament, L'imagerie moléculaire et fonctionnelle appliquée aux stades initiaux du développement du médicament peut fournir des preuves de l'activité biologique, confirmer les effets médicamenteux cibles et identifier les patients les plus susceptibles d'en bénéficier. Ainsi, il y a des attentes considérables que les investissements dans la technologie d'imagerie moléculaire permettront d'améliorer le développement de médicaments [18].

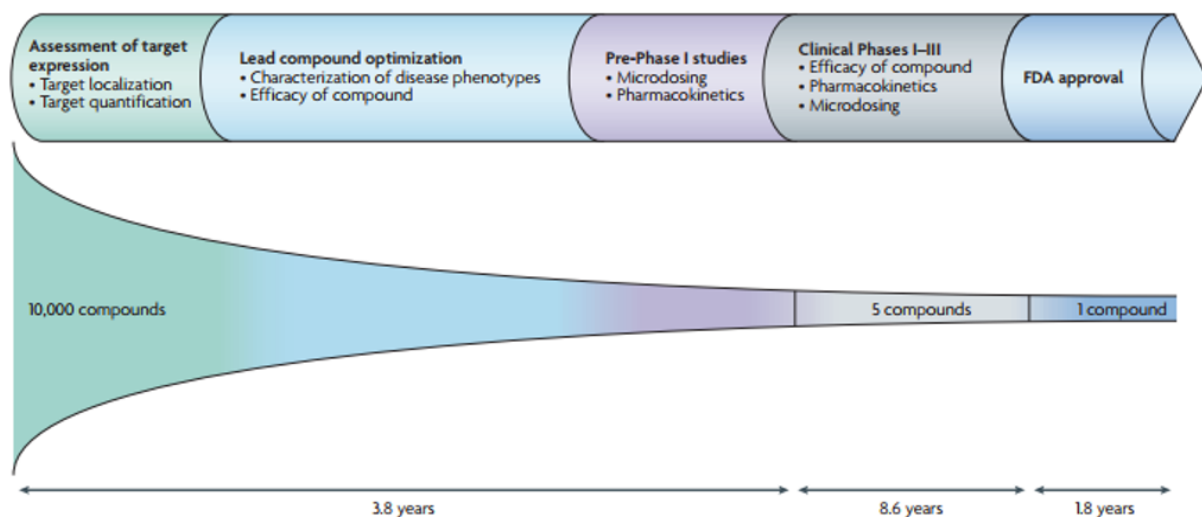


Figure 15 :Le développement de médicaments est une aventure très risquée :

- Près de 98 % des médicaments qui font l'objet d'un processus de développement n'atteignent pas l'étape de la commercialisation.

- Dans la plupart des cas, les bénéfices et les risques mis en évidence durant la phase de développement sont moins favorables que ceux de médicaments déjà commercialisés

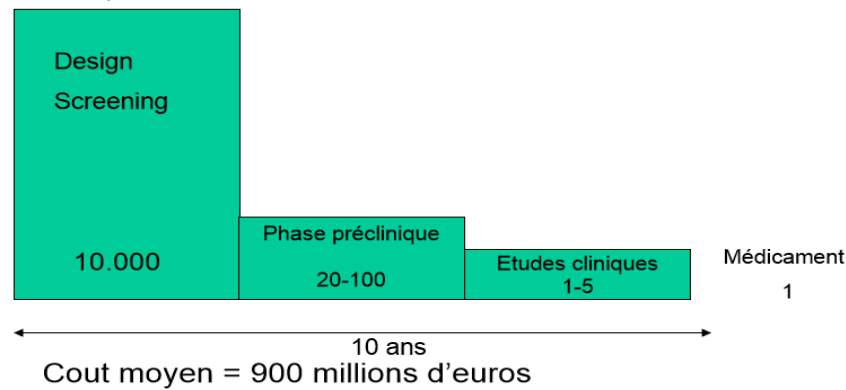


Figure 16 : Etapes avant la mise sur le marché d'un nouveau médicament

Les étapes communes à la recherche des nouvelles molécules :

Etape 1 : La découverte

- Pré-recherche et détermination de l'existence d'un besoin non satisfait.
 - ✓ Des chercheurs universitaires et industriels (laboratoires pharmaceutiques) collaborent avant la découverte afin de comprendre la maladie.
- La notion de besoin non satisfait fait référence à une maladie pour laquelle, soit :
 - ✓ Il n'existe pas de médicament adéquat ou ;
 - ✓ Il existe un médicament, mais certains patients risquent de développer des effets secondaires inacceptables et ne peuvent pas le prendre.

Etape 2 : Sélection de la cible thérapeutique :

Les maladies se développent lorsque les fonctions de l'organisme sont altérées ou ne répondent pas correctement. Pour développer un médicament, il est important de comprendre en détail (au niveau des cellules) ce qui ne va pas, afin de pouvoir cibler le processus anormal. La cible thérapeutique peut être :

- Une molécule produite en trop grandes quantités qui perturbe de ce fait le fonctionnement normal de l'organisme
- Une molécule produite en trop faibles quantités
- Une molécule dont la structure est anormale

Il est essentiel, pour la réussite d'un projet, de déterminer la meilleure cible à étudier.

Etape 3 : Génération de « têtes » de séries :

Cette étape consiste à trouver une molécule qui interagira avec la cible. Ce type de molécule est appelé « tête de série » ou « lead-compound », ces têtes de série peuvent être des molécules naturelles ou des molécules synthétisées (chimiques).

Les têtes de série peuvent également être des molécules de grande taille ou des protéines. Ces molécules sont appelées « substances biologiques ».

Les tests réalisés sur les têtes de série sont appelés processus de criblage (screening).

Les techniques robotisées offrent des possibilités de criblage « à haut débit », qui permettent de tester rapidement des millions de molécules. Une fois les têtes de série générées ou trouvées, le processus peut être poursuivi à l'étape suivante.

Etape 4 : Optimisation des « têtes » de séries :

Il arrive qu'une tête de série qui a été sélectionnée n'ait qu'un effet très faible sur la cible thérapeutique. Les chimistes doivent alors modifier la molécule sélectionnée afin d'augmenter son effet sur la cible.

Des éléments sont ajoutés ou supprimés de la tête de série originale afin d'augmenter son effet, ce qui produit une gamme de molécules légèrement différentes.

Ces molécules modifiées sont ensuite testées afin de déterminer la structure la plus efficace et la mieux tolérée par l'organisme (sécurité). Les molécules les plus efficaces et les plus sûres peuvent faire l'objet de tests complémentaires en tant que « médicaments candidats ».

C'est à ce stade que les données scientifiques et techniques sur le composé candidat, telles que sa structure moléculaire et ses effets, sont généralement enregistrées ou brevetées, afin que le composé soit protégé en tant que propriété intellectuelle.

Etape 5 : Tests de sécurité non cliniques :

L'étape suivante du processus de développement nécessite de conduire des tests de sécurité sur l'animal, qui sont régis par des règles et des réglementations bien précises de Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL). Ces réglementations précisent quelles études doivent être réalisées et quel type d'animaux doit être utilisé pour obtenir des informations raisonnables.

Selon les BPL et les réglementations non cliniques, des informations doivent être rassemblées sur les effets du médicament :

- Sur l'animal globalement ;
- Sur tous les tissus et organes des animaux (études de toxicologiques systémiques) ;
- Sur la capacité des animaux à se reproduire et à se développer normalement (études toxicologiques sur la reproduction) ;
- Sur la peau ou les yeux (études de toxicité locale) ;
- Sur les chromosomes et les gènes (études de génotoxicité) ;
- Sur la génération de cancers (études de carcinogénicité).

Ces études permettent non seulement de déterminer le profil de sécurité chez l'animal, mais elles fournissent également des informations importantes sur :

- La façon dont la substance pénètre dans l'organisme (Absorption) ;
- La distribution de la substance dans l'organisme (Distribution) ;
- La décomposition de la substance par l'organisme (Métabolisme) ;
- La façon dont la substance est éliminée de l'organisme (Excrétion).

Ces différentes étapes sont parfois abrégées en « ADME ».

Phase 6 : Preuve de concept du mécanisme d'action – Études cliniques de phase I

Avant de débiter une étude clinique, une demande d'autorisation d'essai clinique doit être déposée auprès de l'autorité nationale compétence. L'avis du comité d'éthique doit également être sollicité, la sécurité est la priorité absolue ; aucune étude ne peut commencer chez l'homme sans l'approbation du comité d'éthique interne, externe et l'autorité réglementaire externe.

Les études sur des volontaires (également appelées études cliniques de phase I) permettent aux médecins et aux scientifiques de tester la sécurité du médicament chez l'homme. Ce sont les études de preuve de concept du mécanisme d'action. Les études cliniques de phase I évaluent si le médicament agit de la même façon chez les humains que chez les animaux. Toutes les informations provenant de l'étude sont recueillies dans un document appelé cahier d'observation (CRF).

Les résultats de l'étude sont ensuite analysés et toutes les mesures de sécurité sont évaluées, notamment les études pharmacocinétiques et les données pharmacodynamiques.

Etape 7 : Preuve de concept – Études cliniques de phase II

Si les résultats des études de phase I montrent que le processus de développement peut être poursuivi sans danger, l'étape suivante consiste à débiter des essais cliniques chez des patients atteints de la maladie que l'on souhaite traiter.

Deux groupes de traitement sont généralement constitués : Un groupe recevant le médicament actif, et un groupe recevant un placebo.

Ces essais sont habituellement conduits chez 100 à 500 patients. Ils sont conçus pour rassembler des données concernant l'effet du médicament sur la maladie réelle (« validation de principe »).

À la fin des études de phase II, le programme aura durée en moyenne 8,5 ans avec un coût de 1 milliard d'euros, en moyenne.

Sur 10 médicaments testés en phases I et II, seuls 2 en moyenne atteindront la phase suivante.

Phase 8 : Etudes de confirmations – Études cliniques de phase III

Les études de phase III (études de confirmation) visent à confirmer l'efficacité et la sécurité d'un médicament dans une population étendue de patients.

Toutes les informations recueillies au cours des précédentes étapes sont utilisées dans la prise de décisions importantes, parmi lesquelles la formulation finale du médicament et la dose qui sera testée.

Phase 9 : Soumission réglementaire

Si les résultats des études cliniques de phase III montrent un rapport bénéfices-risques acceptable, une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) peut être préparée.

Toutes les informations sur le médicament (non cliniques, cliniques et de fabrication) sont regroupées et organisées dans un dossier au format prédéterminé. Le dossier est envoyé aux autorités réglementaires.

Etape 10 : Pharmacovigilance (Suivi sécurité) pour la mise sur le marché et après la commercialisation

Le processus de mise sur le marché nécessite la communication des informations recueillies sur le nouveau médicament aux médecins et autres professionnels de santé, afin qu'ils soient informés de ses effets et puissent le prescrire dans les cas qu'ils estiment adaptés.

Toutefois, il faut encore recueillir et analyser les informations concernant la sécurité du médicament après sa commercialisation, c'est-à-dire en situation réelle. C'est ce qu'on appelle la pharmacovigilance.

Les données des essais cliniques et de la pharmacovigilance sont nécessaires pour bien comprendre le rapport bénéfices-risques réel du médicament.

Lorsqu'un médicament est mis sur le marché pour la première fois, il est protégé par un brevet. Ce brevet empêche les autres laboratoires de commercialiser un médicament similaire. À l'expiration du brevet ou de protection des données du médicament, d'autres laboratoires pharmaceutiques fabriqueront et commercialiseront le même produit. Ce produit est alors appelé « générique ».



*Chapitre II :
La réceptologie
et le Drug Design*

1. Introduction :

« Les substances n'agissent pas si elles ne sont pas fixées. » Paul Ehrlich (1854-1915)

La communication entre les cellules est médiée par des composés tels que les neurotransmetteurs et les hormones qui, lors de la libération, activeront un récepteur dans les cellules cibles. Cette communication est d'une importance cruciale pour de nombreuses fonctions physiologiques et un dysfonctionnement des voies de communication cellulaire a souvent des conséquences graves. De nombreuses maladies sont ainsi provoquées par un dysfonctionnement des voies et dans ces cas, les médicaments conçus pour agir sur les récepteurs ont des effets bénéfiques, les récepteurs sont donc des cibles médicamenteuses très importantes. [1]

Cette liaison, ou interaction entre le médicament et sa cible, implique une reconnaissance mutuelle des deux partenaires, une affinité réciproque, cette affinité est quantifiée à l'aide d'un modèle mathématique simple dit loi d'action de masse.

L'action pharmacologique est une conséquence biologique d'événements cellulaires, que l'on peut schématiser ainsi : $M + R \rightarrow MR \rightarrow$ Action pharmacodynamique \rightarrow Effet thérapeutique

Il peut exister plusieurs types de récepteurs dans une seule cellule. La liaison du M au R peut être spécifique ou non et celle-ci initie une série d'événements biochimiques conduisant à la production d'un effet biologique (Figure 17).

L'effet est une conséquence chimique réversible. C'est une réaction entre le médicament et l'entité réactive dans l'organisme (R). L'effet d'un nouveau M se mesure toujours en l'évaluant par rapport à un M de référence [19].

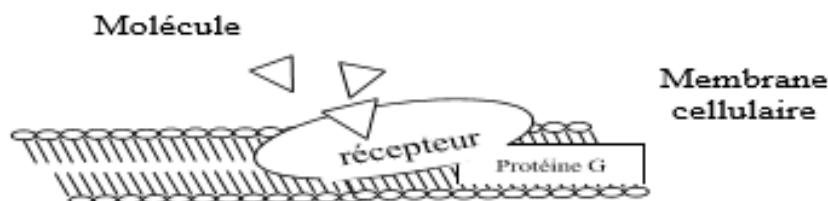


Figure 17 : Intéraction ligand récepteur

L'étude et la compréhension des mécanismes d'action des différents types des récepteurs constituent une étape primordiale en Drug design.

2. La transmission synaptique :

Les récepteurs sont situés dans un environnement complexe, intégré et hautement interactif qui peut être davantage illustré par les processus et les mécanismes des synapses [1].

La communication entre les neurones est nécessaire pour la fonction cérébrale, et la qualité de cette communication permet aux réseaux neuronaux câblés d'agir de manière dynamique. Les interactions fonctionnelles entre les neurones se produisent dans des régions cellulaires identifiables anatomiquement appelées synapses. Bien que la nature de la transmission synaptique ait fait l'objet d'une controverse énorme, deux principales modalités de transmission synaptique à savoir, chimique et électrique sont maintenant reconnues. Aux synapses chimiques, l'information est transmise par la libération d'un neurotransmetteur d'un neurone et la détection du neurotransmetteur par une cellule adjacente [20].

Chaque système de neurotransmetteurs fonctionne à travers un ensemble caractéristique de processus et de mécanismes synaptiques (Figure 18), qui sont hautement régulés et avec des exigences distinctes pour l'activation. En principe, chacune des étapes du processus de neurotransmission est susceptible d'une intervention pharmacologique spécifique

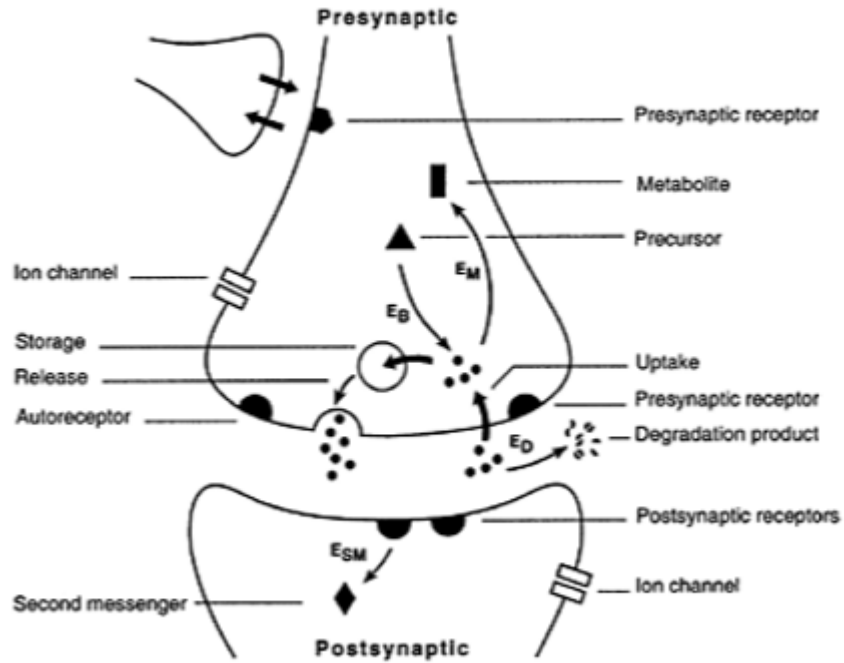


Figure 18 : Mécanismes d'activation des synapses

La pharmacologie de la transmission synaptique chimique a pour but de manipuler, à des fins expérimentales ou thérapeutiques, les systèmes de neurotransmission chimique afin d'en augmenter ou d'en diminuer l'efficacité. Sur des récepteurs, on peut utiliser, en compétition avec une molécule naturelle (endogène), des molécules exogènes soit agonistes, pour obtenir un effet comparable à celui du transmetteur, soit antagonistes, pour obtenir un blocage de l'activité des récepteurs. Les récepteurs pour un même neurotransmetteur sont classés en fonction de leurs propriétés pharmacologiques. Celles-ci ne sont pas homogènes, c'est pourquoi les molécules exogènes sont plus ou moins spécifiques de l'une ou l'autre des classes ainsi définies, ce principe peut s'appliquer aux récepteurs pré- et post-synaptiques ainsi qu'aux canaux ioniques associés ou indépendants des récepteurs [21].

Il a été montré dans un certain nombre de cas que la fonction des neurotransmetteurs peut être stimulée d'une manière thérapeutiquement bénéfique par stimulation de la libération de neurotransmetteurs ou par inhibition des systèmes de transport neuronaux. Il est possible que les mécanismes de transport dans les vésicules de stockage synaptique soient également des sites potentiels pour une intervention pharmacologique efficace [22].

L'activation directe des récepteurs par des agonistes complets peut entraîner une désensibilisation rapide des récepteurs (insensible à l'activation). Les agonistes partiels sont beaucoup moins susceptibles d'induire la désensibilisation du récepteur et peuvent donc être particulièrement intéressants pour les thérapies de remplacement des neurotransmetteurs. Alors que la désensibilisation peut être un problème plus ou moins prononcé associé à l'utilisation pharmacologique ou thérapeutique d'agonistes des récepteurs, les antagonistes des récepteurs, qui dans de nombreux cas se sont révélés être des agents thérapeutiques utiles, peuvent provoquer une hypersensibilité des récepteurs. La présence de sites de liaison allostérique à certains complexes récepteurs, qui peuvent fonctionner comme des mécanismes modulateurs physiologiques, offre des perspectives uniques de manipulation pharmacologique sélective et flexible du complexe récepteur concerné.

Il existe un besoin urgent de nouveaux médicaments psychoactifs avec des actions spécifiques. Cette demande est particulièrement prononcée dans le domaine des troubles neurologiques, où des médicaments efficaces dans de nombreux cas ne sont pas encore disponibles, même pour les traitements symptomatiques. En termes de récepteurs, l'hétérogénéité offre des opportunités de développer de nouveaux ligands avec une sélectivité accrue des sous-types de récepteurs et une diminution correspondante des effets secondaires. D'un autre côté, il devient simultanément un défi de générer des ligands avec une sélectivité pour l'une des nombreuses cibles proches. [1].

3. Classification des récepteurs

3.1. Récepteurs couplés aux protéines G

3.1.1. Intérêt en Drug design

Les GPCR sont la plus grande famille de protéines membranaires dont la fonction principale est la transduction des stimuli extracellulaires en signaux intracellulaires intervenant dans la plupart des réponses cellulaires aux hormones et aux neurotransmetteurs, il est prévu qu'ils contiennent sept hélices couvrant la membrane, une extrémité N-terminale extracellulaire et une extrémité C-terminale intracellulaire. Cela donne lieu à leurs autres noms, les récepteurs 7-TM ou les récepteurs heptahéliques. [1][23][24]

Ces récepteurs sont responsables de la vision, de l'olfaction et du goût, qui ne présentent pas un intérêt immédiat pour l'industrie pharmaceutique mais qui présentent un intérêt dans la parfumerie. Néanmoins, on estime que 50% de tous les médicaments actuellement commercialisés agissent sur les GPCR et la superfamille reste donc une cible très importante pour la recherche et le design des nouveaux médicaments [1][23][24]

Exemples des récepteurs couplés aux protéines G :

Le récepteur muscarinique de l'acétylcholine, les récepteurs à d'autres amines (dopamine, sérotonine, histamine et mélatonine), les récepteurs de la FSH, LH et TSH, les récepteurs des prostaglandines et leucotriènes, récepteur de l'apeline.

Les dernières années ont vu des progrès remarquables dans la biologie structurale des récepteurs couplés aux protéines G (GPCR). Ces succès ont été le fruit de décennies d'efforts déployés par de nombreux laboratoires à travers le monde et sont d'un grand intérêt du point de vue de la biologie cellulaire, de la physiologie et de la découverte et le design de médicaments [23].

3.1.2. Structure et différentes familles des RCPG

Au niveau le plus basique, tous les GPCR sont caractérisés par la présence de sept segments α -hélicoïdaux à étalement de membranes séparés par des régions de boucles intracellulaires et extracellulaires alternées. Les RCPG chez les vertébrés sont généralement divisés en cinq familles sur la base de leur séquence et de leur similarité structurale : rhodopsine (famille A), sécrétine (famille B), glutamate (famille C), adhérence et Frizzled / Taste2. [24]

Le dérèglement d'un ou plusieurs de ces récepteurs a déjà été associé à de nombreuses maladies telles que le diabète, le cancer ou la schizophrénie. Pas moins de 40% des médicaments actuellement mis sur le marché ciblent un de ces récepteurs. On sait aujourd'hui que les RCPG ne fonctionnent jamais seuls : comme leur nom l'indique, ils sont couplés sur la face intracellulaire de la membrane plasmique à de grosses protéines partenaires, également associées à la membrane : les protéines-G

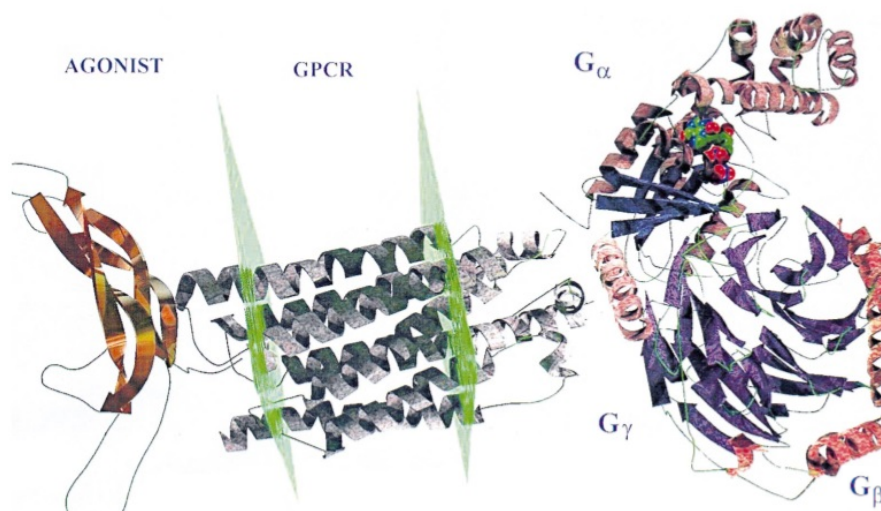


Figure 19 :Three-dimensional model of a GPCR interacting simultaneously with a protein agonist and a G-protein trimer. The separate parts of the protein complex displayed in the image are coloured differently and labelled. The lipid bilayer of the cell membrane is, for simplicity, shown as a green surface. The image was produced using ALTER and POVRAY. [31].

Tableau II : Sequence-based groupings withing the G-protein-coupled receptors

Clan A: rhodopsin-like receptors	
Family I	Olfactory receptors, adenosine receptors, melanocortin receptors, and others
Family II	Biogenic amine receptors
Family III	Vertebrate opsins and neuropeptide receptors
Family IV	Invertebrate opsins
Family V	Chemokine, chemotactic, somatostatin, opioids and others
Family VI	Melatonin receptors and others
Clan B: calcitonin and related receptors	
Family I	Calcitonin, calcitonin-like, and CRF receptors
Family II	PTH/PTHrP receptors
Family III	Glucagon, secretin receptors and others
Family IV	Latrotoxin receptors and others
Clan C: metabotropic glutamate and related receptors	
Family I	Metabotropic glutamate receptors
Family II	Calcium receptors
Family III	GABA-B receptors
Family IV	Putative pheromone receptors
Clan D: STE2 pheromone receptors	
Clan E: STE3 pheromone receptors	
Clan F: cAMP receptors	

3.1.3. Mécanisme de fonctionnement des RCPG

La première étape de la transduction du signal est la liaison du ligand. La nature des sites de liaison au ligand GPCR est mieux étudiée par une combinaison de mutagenèse dirigée, de modélisation moléculaire des récepteurs et de criblage d'un grand nombre de ligands potentiels (exemple : high throughput screening...).

La liaison agoniste est suivie par une modification de la conformation du récepteur qui peut entraîner la perturbation d'une forte interaction ionique entre les troisième et sixième hélices transmembranaires [25] [26] ce qui facilite l'activation de la Hétérotrimère de protéine G. Selon le type de protéine G auquel le récepteur est couplé, une variété de voies de signalisation en aval peut être activée [27] [28]. La signalisation est ensuite atténuée (désensibilisée) par internalisation GPCR, ce qui est facilité par la liaison à l'arrestine [29]. La signalisation, la désensibilisation et la resensibilisation éventuelle sont régulées par des interactions complexes de divers domaines intracellulaires des GPCR avec de nombreuses protéines intracellulaires [30].

3.2. Les récepteurs couplés aux canaux ioniques

3.2.1. Structure

Les récepteurs couplés aux canaux ioniques peuvent être excitateurs (par exemple récepteurs ionotropiques du glutamate et récepteurs nicotiques de l'acétylcholine) ou inhibiteurs (par exemple glycine et récepteurs GABAA) par conduction des ions Na^+ / Ca^{2+} ou Cl^- qui vont hypo ou hyperpolariser la cellule, respectivement. Le récepteur nicotique de l'acétylcholine, au niveau de la synapse nerf-muscle, est le canal ionique ligand le mieux compris qui, lors de la liaison à l'acétylcholine, laisse passer jusqu'à 10 000 ions potassium et sodium par milliseconde dans le canal. Comme le montre la figure 20, le récepteur est constitué de deux sous-unités $\alpha 1$ de liaison à l'acétylcholine et de trois autres sous-unités ($\beta 1$, γ et δ) qui forment un pore pentamérique dans la membrane cellulaire [1].

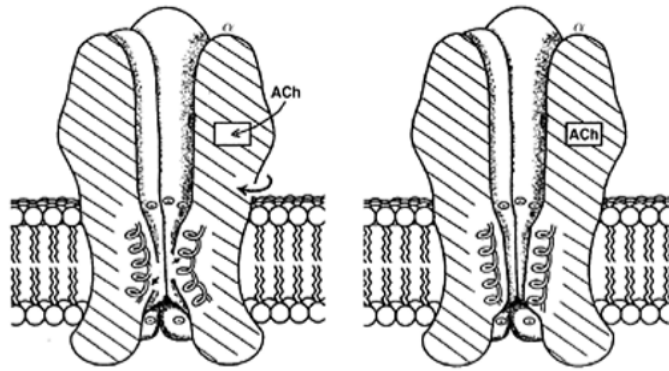


Figure 20 : Basée sur la structure 3D réelle du récepteur neuromusculaire nicotinique de l'acétylcholine qui appartient à la superfamille des récepteurs couplés aux canaux ioniques

Une structure 3D à basse résolution du récepteur nicotinique de l'acétylcholine a été déterminée en l'absence et en présence d'acétylcholine (Figure 20). Le pore lui-même est garni de cinq hélices α , une de chacune des cinq sous-unités du récepteur, qui ont un pli au milieu de la partie couvrant la membrane. Ce coude est la porte du récepteur qui, à l'état fermé, pointe vers le canal. La liaison de l'agoniste à la partie extracellulaire des sous-unités a induit des changements conformationnels locaux qui sont ensuite relayés aux trois sous-unités additionnelles et finalement conduisent à la rotation des hélices α de revêtement de pores grâce à quoi les canaux s'ouvrent.

Les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine sont également présents dans le SNC. Chez l'homme, ces récepteurs consistent en au moins l'un des cinq sous-unités α de liaison à l'acétylcholine différentes ($\alpha 2$ - $\alpha 6$) et au moins l'une des trois sous-unités β différentes ($\beta 2$ - $\beta 4$).

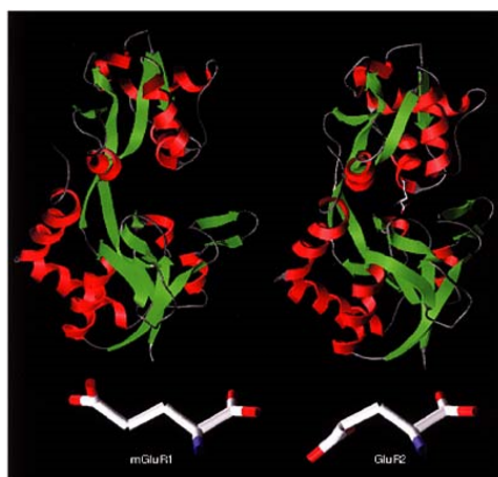


Figure 21 : Structure of the agonist binding domain of the ionotropic glutamate

La conformation du glutamate lié à GluR2 et à mGluR1 est assez différente, comme l'illustre la figure 21. Une telle information est très utile dans le design des composés sélectifs du sous-type du récepteur du glutamate [1].

3.2.2. Les canaux ioniques comme récepteurs pharmacologiques

3.2.2.1. Propriétés des récepteurs aux canaux ioniques

Les propriétés pharmacologiques des canaux ioniques indiquent qu'ils peuvent être considérés comme des récepteurs pharmacologiques possédant les propriétés globales suivantes :

- Les canaux devraient exister en tant que familles de protéines homologues.
- Les canaux doivent posséder des sites de liaison de médicament spécifiques qui présentent des relations de structure-activité définies, y compris une stéréosélectivité, pour les ligands interagissant.
- Les médicaments activateurs et antagonistes doivent exister.
- Les canaux doivent être régulés par l'action de la drogue et de l'hormone et par les états pathologiques.
- Les canaux devraient contribuer à des états pathologiques moléculaires spécifiques en vertu d'une expression aberrante ou d'une structure de canal mutée.

3.2.2.2. Sites multiples pour l'action des médicaments

Une caractéristique principale des canaux ioniques et de l'action des médicaments est la présence de multiples sites d'action discrets. Ces sites ou récepteurs sont fréquemment liés les uns aux autres et à la machinerie fonctionnelle du canal par des interactions allostériques complexes. Ainsi, la liaison d'un médicament à un site récepteur d'un canal peut modifier non seulement les caractéristiques de perméation d'ions, mais peut également modifier simultanément les interactions de médicaments à d'autres sites de récepteurs liés de manière allostérique. Ces interactions rendent complexe l'interprétation des actions des médicaments aux canaux ioniques (canaux Na⁺, Ca⁺⁺, K⁺)

3.3. Les récepteurs à la tyrosine kinase

Les récepteurs de tyrosine kinase (TKR) ont un grand domaine de liaison agoniste extracellulaire, un segment transmembranaire et un domaine intracellulaire.

L'insuline, les facteurs de croissance et les neurotrophines agissent sur ce type des récepteurs. Ils peuvent être divisés en deux groupes : Ceux qui contiennent la tyrosine kinase en tant que partie intégrante du domaine intracellulaire ; et ceux qui sont associés à une Janus kinase (JAK).

Des exemples du premier groupe sont la famille des récepteurs de l'insuline, la famille des récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGF) et des exemples de ces derniers sont la famille des récepteurs des cytokines comme le récepteur de l'érythropoïétine (EPO) et le récepteur de la thrombopoïétine (TPO).

Cependant, les deux groupes partagent le même mécanisme d'activation : Lors de la liaison de l'agoniste, deux kinases intracellulaires sont réunies qui vont initier l'autophosphorylation des résidus de tyrosine du domaine de la tyrosine kinase intracellulaire. Ceci attirera d'autres protéines qui sont également phosphorylées, ce qui déclenchera des cascades de protéines qui aboutiront finalement à la régulation des facteurs transcriptionnels et donc la régulation des gènes impliqués dans par exemple prolifération cellulaire et différenciation. Comme décrit pour les récepteurs couplés à la protéine G, toutes les protéines

dans les cascades d'activation intracellulaire sont hétérogènes conduisant à des réponses individuelles dans des types cellulaires individuels.

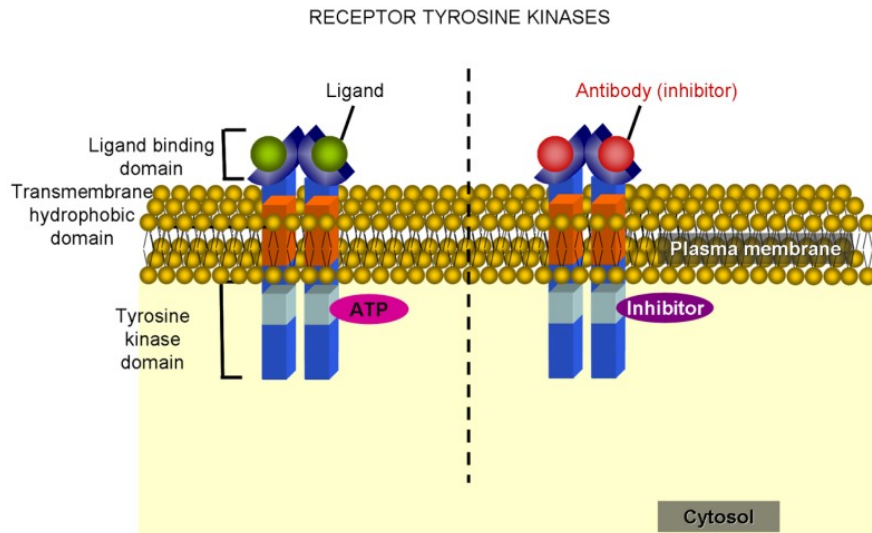


Figure 22 : Schéma du récepteur à la tyrosine kinase

4. Application de la réceptologie en Drug design : Exemples des récepteurs couplés aux protéines G

Parmi les nombreux récepteurs qui jouent un rôle dans la communication cellulaires, les récepteurs couplés aux protéines G constituent la plus grande famille de récepteurs membranaires de mammifères puisqu'elle représente 3,4% du génome (environ 800 gènes codent pour des RCPG), [80] et plus que 50% de tous les médicaments actuellement commercialisés agissent sur les GPCR. Ils représentent donc des cibles thérapeutiques très intéressantes pour le traitement des maladies cardiaques, des désordres inflammatoires ou du système nerveux central. Cette superfamille reste donc une cible très importante pour la recherche et le design des nouveaux médicaments, ils sont donc une classe de protéines d'importance thérapeutique majeure [81][82].

Dans cette partie, on va comprendre l'application de Drug design sur l'étude des récepteurs à travers l'exemple des récepteurs couplés aux protéines G.

4.1. Les RCPG et le design des nouveaux médicaments

Alors que la découverte de médicaments fonctionnant aux GPCR a eu un passé distingué, il y a de nombreuses preuves pour suggérer qu'il a un avenir tout aussi brillant. En excluant les RCPG impliqués dans l'olfaction, dont il y a probablement $1000 \wedge 2000$ chez l'homme, le séquençage du génome humain a révélé plusieurs centaines de membres de la superfamille GPCR, beaucoup d'entre eux sont ce qu'on appelle des «récepteurs orphelins» sans fonctions assignées. Même parmi les récepteurs dont les ligands sont connus, il existe encore de nombreux récepteurs pour lesquels il manque des agonistes ou des antagonistes de petites molécules [32].

Sur la base de la proportion du génome humain séquencé qui sont des RCPG par rapport à la proportion de gènes totaux encore non séquencés, on peut estimer que peut-être jusqu'à 80% des RCPG restent non découverts [33]. Prendre ces deux points ensemble indique le potentiel énorme et encore inexploité pour la découverte des nouveaux médicaments basée sur GPCR. Les médicaments agissant sur les GPCR sont extrêmement importants pour l'industrie pharmaceutique, et la recherche orientée GPCR est un aspect omniprésent des programmes d'identification des cibles et de conception de médicaments dans la plupart des grandes sociétés pharmaceutiques. Il s'est avéré approprié, pendant de nombreuses années, d'utiliser la modélisation moléculaire pour dériver un modèle du site de liaison du ligand GPCR capable de faciliter la réflexion sur la liaison du médicament et de faciliter le design du médicament. L'objectif de cette partie est de montrer comment une compréhension de l'interaction des RCPG et de leurs ligands, principalement à travers des études de modélisation et de mutagenèse, peut contribuer à la conception de médicaments [32].

Tableau III : Exemples de médicaments commercialisés agissant sur les GPCR tirés des 100 produits pharmaceutiques les plus vendus dans le monde en 2001.

Atrovent	Ipratropium	Mixed muscarinic antagonist
Axid	Nizatidine	H ₂ antagonist
Betaloc	Metoprolol	β ₁ antagonist
Buspar	Buspirone	5-HT _{1a} agonist
Cardura	Doxazosin	α ₁ antagonist
Claritin	Loratadine	Antihistamine H ₁ antagonist
Cozaar	Losartan	AT ₁ antagonist
Gaster	Famotidine	H ₂ antagonist
Heitrin	Terazosin	α ₁ antagonist
Imigran	Sumatriptan	5-HT ₁ agonist
Lupron	Leuprolide	LH-RH agonist
Pepcidine	Famotidine	H ₂ antagonist
Prepulsid	Cisapride	5-HT ₄ ligand
Prostap SR	Leuprorelin	LH-RH agonist
Risperdal	Risperidone	Mixed D ₂ /5-HT ₂ antagonist
Serevent	Salmeterol	β ₂ agonist
Tagamet	Cimetidine	H ₂ antagonist
Tenormin	Atenolol	β ₂ antagonist
Ventolin	Salbutamol	β ₂ agonist
Zantac	Ranitidine	H ₂ antagonist
Zoladex	Goserelin	LH-RH agonist
Zyprexa	Olanzapine	Mixed D ₂ /D ₁ /5-HT ₂ antagonist
Zyrtec	Cetirizine	Antihistamine H ₁ antagonist

4.2. Etude structurale

4.2.1. Analyses des séquences

Compte tenu du grand nombre de séquences GPCR connues, la caractérisation des membres de la famille devrait, en principe, devenir plus directe ; mais la croissance des bases de données sources et la croissance concomitante du bruit ont fait qu'il devient de plus en plus difficile d'identifier et de classer les membres de cette grande superfamille. De plus, il n'est plus suffisant de dire qu'une séquence nouvellement déterminée est un GPCR : c'est une des 50 familles possibles. Idéalement, c'est d'identifier la famille de récepteurs spécifiques et la sous-famille à laquelle elle appartient, et commencer à dire quelque chose de significatif sur la liaison du ligand. Cela a conduit au développement du 'outil de reconnaissance des formes GPCR' (GPCR-specific subset of the PRINTS database) [34] [35].

La richesse des informations sur les séquences disponibles pour les GPCR a permis l'application de méthodes sophistiquées, telles que l'analyse de mutation corrélée, pour étudier les relations structure-activité au sein de la superfamille. Singer et al. [55] ont appliqué la technique pour identifier les résidus liant le ligand dans les récepteurs olfactifs, tandis que Horn et al. l'ont utilisé pour examiner la liaison de l'agoniste dans les GPCR de classe B [37]. C'est une méthode puissante avec un grand potentiel pour l'analyse des RCPG et d'autres familles de protéines. [32].

En raison de son importance pour la bioinformatique et le monde scientifique en général, le GPCR est bien servi par un nombre croissant d'excellentes ressources Web. Ces banques de données GPCR ont pour but de fournir des documentations textuelles complètes sur tous les récepteurs, les ligands qu'elles lient, leurs mutations connues, les maladies qu'elles véhiculent, etc., associées à une table de consultation de membres connus de la famille [32].

4.2.2. Etudes expérimentales

Les GPCR sont des protéines membranaires et, en tant que telles, posent des problèmes particuliers en ce qui concerne l'étude expérimentale directe de leur structure. Seules quelques protéines membranaires ont vu leur structure tridimensionnelle à la résolution atomique, et bien que ce nombre ait commencé à augmenter significativement ces dernières années, il reste encore en retard par rapport au nombre de structures résolues pour des protéines globulaires au même degré que solubles.

Contrairement à la liste des structures de résolution atomique qui est petite mais en pleine croissance, il existe de nombreux exemples de structures tridimensionnelles à basse résolution. La résolution de telles structures est généralement bien supérieure à 10Å°, et bien qu'elles puissent fournir des informations biologiques utiles (état oligomérique, différence de conformation entre les pores ouverts et fermés, etc.), elles sont trop faibles pour fournir des informations chimiques utiles. Cela peut être utilisé dans le Design de nouveaux médicaments.

Il faut également distinguer les protéines membranaires polytopiques et monotopiques: il est souvent possible de cliver une protéine monotopique de chaque côté de la région couvrant la membrane, ou bien exprimer un mutant de troncature correspondant à tout ou partie de la région extra-membranaire, et le peptide résultant peut alors être traité comme une protéine soluble dont la structure est susceptible de solution par cristallographie aux rayons X ou par RMN [32].

Des exemples de telles études incluent le récepteur du facteur de croissance humain [38] et le récepteur du TNF [39]. Parce que les protéines membranaires intégrales sont généralement grandes et forment souvent des complexes multimériques, ainsi que les problèmes pratiques associés à la préparation d'échantillons contenant des membranes biologiques, il n'a pas été possible de les étudier avec succès en utilisant la RMN multidimensionnelle. Par conséquent, la plupart des informations structurales proviennent de techniques cristallographiques: cristallographie aux rayons X pour les cas où il a été possible de produire de véritables cristaux tridimensionnels, par exemple le centre de réaction photosynthétique [40] ou la porine [41] qui combine l'analyse d'image de la microscopie électronique avec des données de diélectrons électroniques pour étudier les réseaux cristallins bidimensionnels. Cette technique a été utilisée pour résoudre la structure de la bactériorhodopsine à 3,5 Å [42], qui a longtemps servi de base à la modélisation des GPCR, bien qu'une structure cristalline aux rayons X de plus haute résolution de cette protéine naturellement abondante ait été récemment déterminée [43].

STRUCTURAL STUDIES OF MEMBRANE PROTEINS

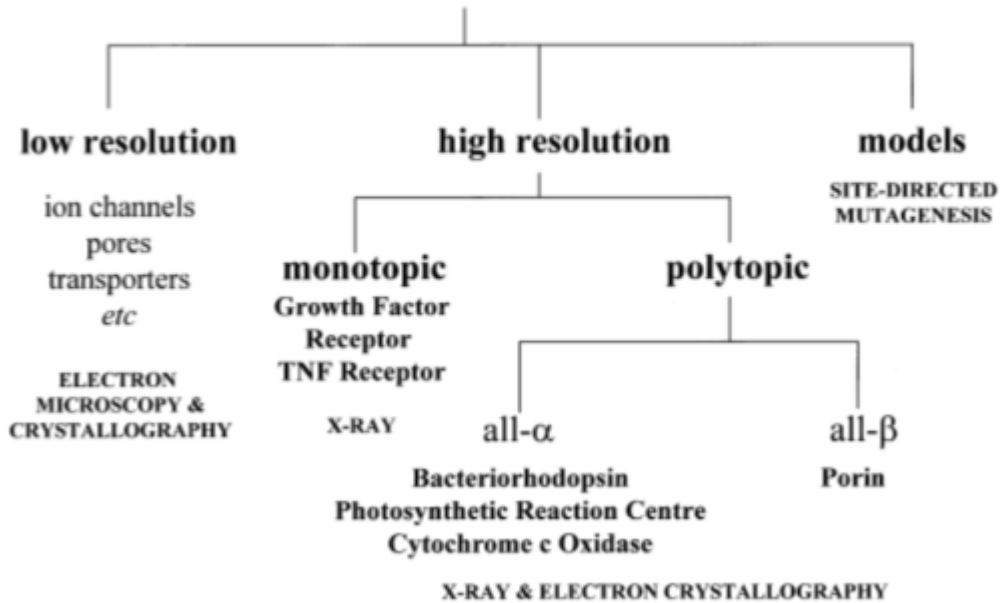


Figure 23 : Structural studies of membrane proteins.

Les plus grands obstacles à la détermination réussie des structures protéiques membranaires restent essentiellement techniques : problèmes de surexpression, purification et concentration des protéines membranaires [44] et avec la préparation de cristaux 3D pour les études Xray ou la cristallographie électronique 2D [45].

Il est peut-être utile de faire un parallèle avec la cristallographie aux rayons X : il y a 20 ans, la structure d'une protéine soluble était un événement rare et majeur, le nombre de cristallographes macromoléculaires qualifiés était limité et le nombre de laboratoires correctement équipés était faible. Aujourd'hui, plusieurs structures cristallines à rayons X sont résolues chaque jour dans l'une des centaines de laboratoires du monde entier par une grande communauté de cristallographes formés.

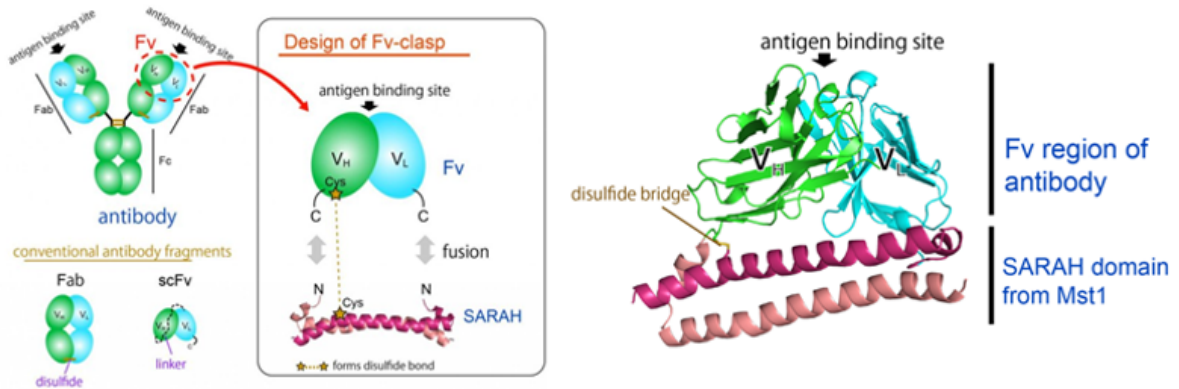


Figure 24 :Représentation schématique du fragment d'anticorps Fv-clasp (à gauche) et sa structure 3D obtenue par cristallographie à rayons X (à droite).

Malgré la nature capricieuse de la cristallisation de la protéine, la solution de structure est devenue presque banale et la cristallographie aux rayons X est devenue une activité importante.

Comme les problèmes techniques sont résolus et que les compétences nécessaires deviennent plus répandues, depuis 2007, l'étude structurale par cristallographie aux rayons X des RCPG connaît un essor formidable, avec des autres techniques comme la microscopie à force atomique [46].

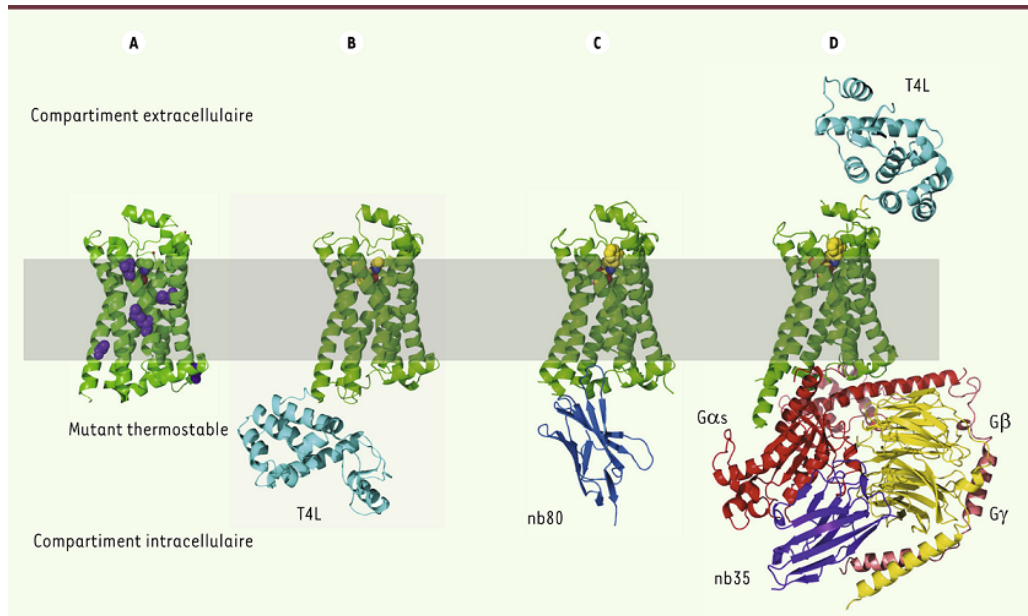


Figure 25 : Illustration des différentes stratégies utilisées pour l'étude cristallographique des RCPG. A. Structure du $\beta 1$ -AR thermostable de la dinde (2VT4) lié à l'antagoniste cyanopindolol (vert). Les mutations thermostabilisantes sont représentées en violet. B. Structure du $\beta 2$ -AR-T4L complexé à l'antagoniste carazolol (jaune) (2RH1). La protéine T4L (cyan) a été fusionnée aux extrémités intracellulaires des hélices 5 et 6. C. Structure du $\beta 2$ -AR-T4L lié à l'agoniste BI-167107 en complexe avec un anticorps de lama nb80 (bleu marine) (3POG). D. Structure du $\beta 2$ -AR-T4L lié à l'agoniste BI-167107 (jaune) en complexe avec la protéine G trimérique (α en rouge, β en jaune et γ en rose) (3NS6). L'anticorps de lama nb35 (violet) stabilise la sous-unité *Gas*. La protéine de fusion T4L (cyan) a été introduite à l'extrémité amino-terminale du récepteur.

Les structures de plusieurs rhodopsines sont maintenant disponibles à résolution intermédiaire [47] en utilisant ces techniques. Bien qu'elles ne soient pas encore à la résolution atomique, ces structures de projection de la région transmembranaire de la protéine ont à la fois renforcé et révolutionné notre compréhension de la structure GPCR.

4.2.3. La modélisation

Bien que le travail décrit ci-dessus fasse des progrès significatifs vers la détermination expérimentale d'une structure GPCR à haute résolution, un modèle atomistique complet d'un tel récepteur reste insaisissable. En conséquence, des techniques de modélisation moléculaire ont été utilisées afin d'éclairer la nature de la liaison du ligand-GPCR et ainsi faciliter le Drug Design. [32]

Au cours des années, de nombreux modèles ont été générés couvrant toute une gamme de récepteurs différents, et les publications basées sur ces modèles, à la fois par des groupes industriels et académiques, sont devenues une partie de l'industrie en croissance.

Il est possible de distinguer plusieurs tendances dans la modélisation des GPCR. Les premières tentatives se sont concentrées sur la bactériorhodopsine comme modèle pour la modélisation de la structure du récepteur [48-50].

Comme il n'y a pas de similarité de séquence significative entre les BR et les GPCR, les techniques classiques de modélisation d'homologie ne peuvent être appliquées à ce problème avec aucune confiance. De nombreux alignements spéculatifs ont été publiés pour le récepteur L2-adrénérgique, entre autres, et utilisés pour construire divers "modèles d'homologie" approximatifs basés sur la structure de BR. D'autres modèles ont été construits en prenant les séquences des sept sections les plus hydrophobes de cette séquence, qui correspondent aux régions transmembranaires du récepteur, et en les construisant comme des K-hélices idéales. Cet ensemble d'hélices amphipathiques est ensuite amarré, en utilisant la structure du BR comme étant un sceau, de sorte que leurs faces hydrophobes sont orientées dans la phase membranaire et leurs faces hydrophiles et leurs résidus fonctionnellement importants pointent dans la lumière de la protéine [32].

Plus récemment, il a été possible d'incorporer des preuves structurelles plus directes dans nos modèles, sous la forme d'une structure à basse résolution pour la rhodopsine [55] [56]. Ceci suggère que le pli du GPCR est quelque peu différent de celui de BR, mais, heureusement, il confirme un degré rassurant de similarité globale. L'opinion porte sur l'utilité des modèles GPCR de première génération ou de bactériorhodopsine [51-54].

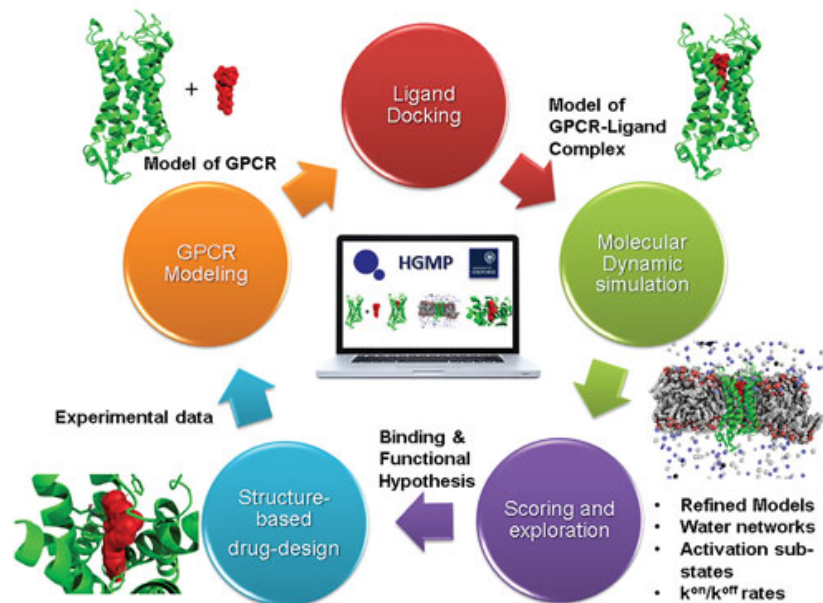


Figure 26 :The Hierarchical GPCR Modeling Protocol

D'autres groupes ont évité des approches comme celles-ci, basées sur une forme quelconque de données expérimentales, et ont choisi de s'appuyer plutôt sur la modélisation de novo basée sur la simulation [57-59]. Comme un modèle GPCR contient en son sein la structure conservée commune à toute la famille, nous sommes, du moins pour une première approximation, en train de modéliser le repli GPCR autant que nous modélisons un récepteur individuel. Ainsi, il est possible d'utiliser simultanément des données provenant de divers types de récepteurs différents pour entreprendre cette procédure de réparation et de validation.

Baldwin a utilisé cette approche pour produire d'abord une structure globale schématique [60] et, par la suite, en combinant ceci avec les idées de la structure de la rhodopsine, un modèle atomistique approximatif de la rhodopsine [61]. Un certain nombre de groupes ont maintenant étendu cette approche afin de développer des techniques automatisées de construction de modèles GPCR capables de satisfaire sans supervision un ensemble de contraintes expérimentales éclectiques [62-64]. Ces modèles, et ceux de Baldwin, représentent probablement les meilleurs modèles GPCR, du moins en termes de véracité en tant que modèles généraux.

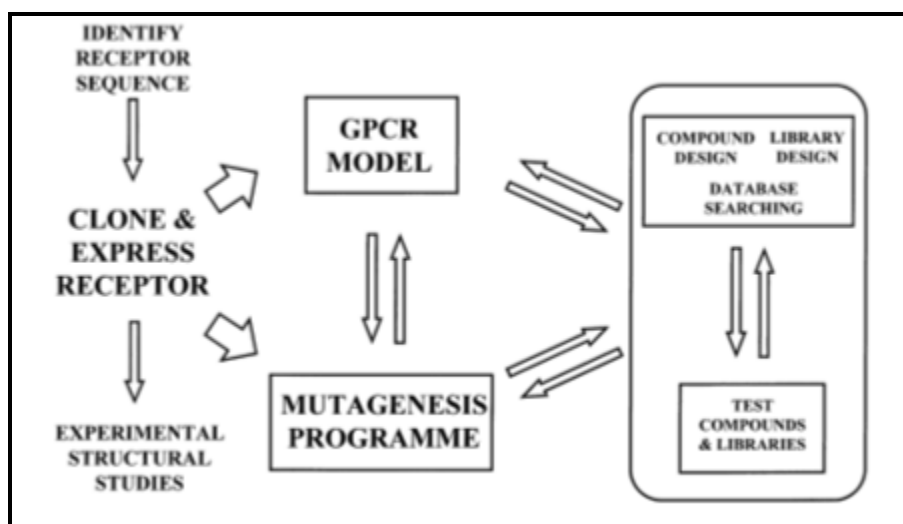


Figure 27 : GPCR modélisation en Drug Design

Les problèmes particuliers associés à la modélisation des GPCR ont conduit au développement de logiciels spécialisés. Viseur est un environnement de visualisation et de modélisation développé spécifiquement pour aider à raisonner sur la structure GPCR [65]. Bundle [66] et Panda [67] sont des programmes conçus pour faciliter la construction automatisée ou non de modèles tridimensionnels basés sur différents types de contraintes expérimentales ; et il existe une version spécialement développée de SWISS-MODEL pour traiter le problème particulier de la modélisation GPCR [68]. Malheureusement, les nombreuses approximations inévitables nécessaires à leur construction limitent finalement la précision de tous les modèles GPCR ; ils n'ont pas la précision d'une structure de rayons X ou de RMN, ni même la réalité apparente d'un modèle d'homologie bien fondé. Bien que les modèles GPCR actuels doivent, en général, être considérés un peu spéculatif et réfléchissant, ils se sont néanmoins révélés être de puissants outils conceptuels et des aides utiles en Drug design [32].

4.3. Utilisation des GPCR-modèles en Drug design :

Les études existantes sur les RCPG ont établi une tendance que tout nouveau projet de découverte de médicaments pourrait raisonnablement suivre. Etant donné la séquence connue d'un récepteur cible, qu'il s'agisse du nouveau produit du séquençage génomique ou d'un

récepteur déjà caractérisé, et en supposant qu'il peut être apparenté par similarité de séquence discernable, modèle de récepteur peut être généré rapidement à partir d'un modèle GPCR générique ou spécifique existant. L'examen de ce modèle de récepteur initial devrait permettre d'identifier les caractéristiques générales du site de liaison. En l'absence des lead compounds existants, ou de coups « hits » provenant d'un crible à haut débit (HTS), cette information peut être utilisée pour suggérer le type de molécules à fabriquer ou sélectionner à partir d'une banque de composés [32].

Cette étude peut être utilisée pour guider l'effort synthétique initial dans l'optimisation des composés : il devrait être possible d'utiliser le modèle pour suggérer le bon type de molécule pour sonder le récepteur et détecter les interactions supplémentaires bénéfiques à la liaison, c.-à-d. caractéristiques structurelles qu'une molécule devrait posséder pour une activité améliorée.

En couplant la mutagenèse dirigée du récepteur avec des tests de liaison pour des ligands structurellement distincts, il devrait être possible de déduire le rôle, dans la liaison du ligand, des résidus individuels et des groupes fonctionnels des ligands. A mesure que le modèle s'améliore, il deviendra de plus en plus utile comme outil intégré dans le cycle de Drug design : ses prédictions spécifiques conduisant à des améliorations rapides de l'activité des composés. [32].

4.3.1. Le rôle des études de mutagenèse :

La mutagenèse dirigée ou aléatoire est aussi une approche utilisée par le génie génétique et la biologie pour comprendre la fonction des gènes ; elle consiste en l'introduction volontaire de mutations par l'action d'agents mutagènes chimiques ou physiques dans une séquence ADN afin de déduire des informations sur le rôle des gènes, à partir de l'analyse des effets de ces mutations. La modification in vitro de la séquence en acides aminés d'une protéine permet d'évaluer l'importance de ces acides aminés dans la fonction de la protéine. Le but est donc de muter le gène et de produire la protéine. Cette technique est aussi utilisée en production de variétés nouvelles.

Différents types de données n'ont pas la même capacité de distinguer les modèles, et ils ne sont pas tous disponibles en quantité égale. On peut soutenir que la meilleure façon d'améliorer la précision d'un modèle GPCR est d'entreprendre un programme de mutagenèse. Un travail de ce type est fondamental pour maximiser la qualité d'un modèle GPCR. Une étude typique pourrait commencer avec un petit nombre de mutants ponctuels (10^5), identifiés à partir d'un modèle de récepteur initial, ou éventuellement à partir d'un alignement de séquences multiples de récepteurs apparentés, lorsque l'on commence à sélectionner un ensemble de mutants, il y a un choix à faire parmi les résidus à muter et quel type de mutation est approprié.

L'un des principaux avantages potentiels de la mutagenèse en tant qu'outil dans un programme de Drug design, est sa capacité à distinguer entre différentes séries chimiques avec des modes de liaison distincts. Des composés apparemment similaires, se liant de manière inattendue, peuvent obscurcir et confondre le raisonnement de la chimie médicinale. Avec les complexes enzyme-inhibiteur, on a recours à la cristallographie pour identifier ces différences. Les données de liaison d'une série de mutants est l'analogie la plus proche dans le monde des GPCR. Une telle différenciation des séries chimiques peut être très bénéfique, même en l'absence d'un modèle de récepteur.

Quoi qu'il en soit, une étude de mutagenèse GPCR peut faciliter une unification synergique de l'effort de recherche, favorisant des collaborations intimes entre la modélisation, la biologie moléculaire, la chimie médicinale et la pharmacologie. Nous pouvons visualiser comment une telle collaboration fonctionne en référence à la figure x, qui montre une série de cycles de conception imbriqués.

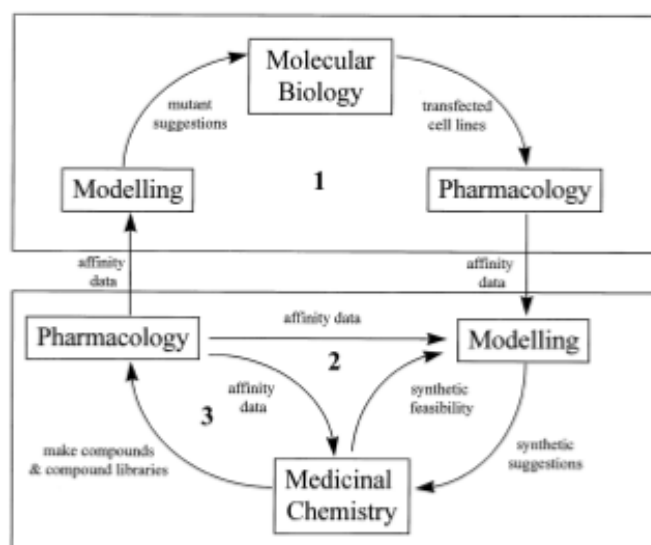


Figure 28 : Organigramme de gestion du cycle de conception

Commençant par le cycle le plus à l'extérieur, un modèle GPCR est utilisé pour sélectionner un ensemble initial de mutants à réaliser par la biologie moléculaire. Une fois l'ensemble de mutants a été construit, ils sont testés pharmacologiquement contre une série d'antagonistes. La matrice de données provenant d'une série de mutants et de composés passe dans un cycle de conception interne. Les données sont analysées en termes d'un modèle émergent du complexe récepteur-ligand, et des suggestions synthétiques pour des modifications à des séries chimiques existantes sont faites à la chimie médicinale. Les composés et les banques de composés synthétisés en conséquence retournent à la pharmacologie, où ils sont testés contre les récepteurs sauvages et mutants. Les résultats de ce retour à la modélisation pour une interprétation ultérieure. Dans ce cycle interne, le flux d'informations est bidirectionnel, et il y a un retour d'information à chaque étape entre chimiste et modélisateur, pharmacologue et modélisateur, chimiste et pharmacologue. En effet, le dernier d'entre eux est équivalent à la boucle la plus interne qui est le cycle de conception familial des décennies de la chimie médicinale traditionnelle. Le produit du cycle 2 peut inclure des suggestions pour d'autres mutants à réaliser, bien qu'il soit probable que l'on répète plusieurs fois autour de ce cycle pour chaque répétition du cycle externe [32].

4.3.2. La résolution et le modèle en évolution

Au début d'un nouveau projet GPCR, le modèle récepteur sera, en général, relativement pauvre et imprécis. Au fur et à mesure que de plus en plus de données provenant de mutagenèse deviennent disponibles pour un GPCR donné, le modèle de récepteur correspondant peut, potentiellement, grandement améliorer la précision et le pouvoir prédictif. Nous commençons par tirer des conclusions sur les propriétés globales des molécules et finissons par faire des prédictions quantitatives très précises sur les effets des changements synthétiques individuels.

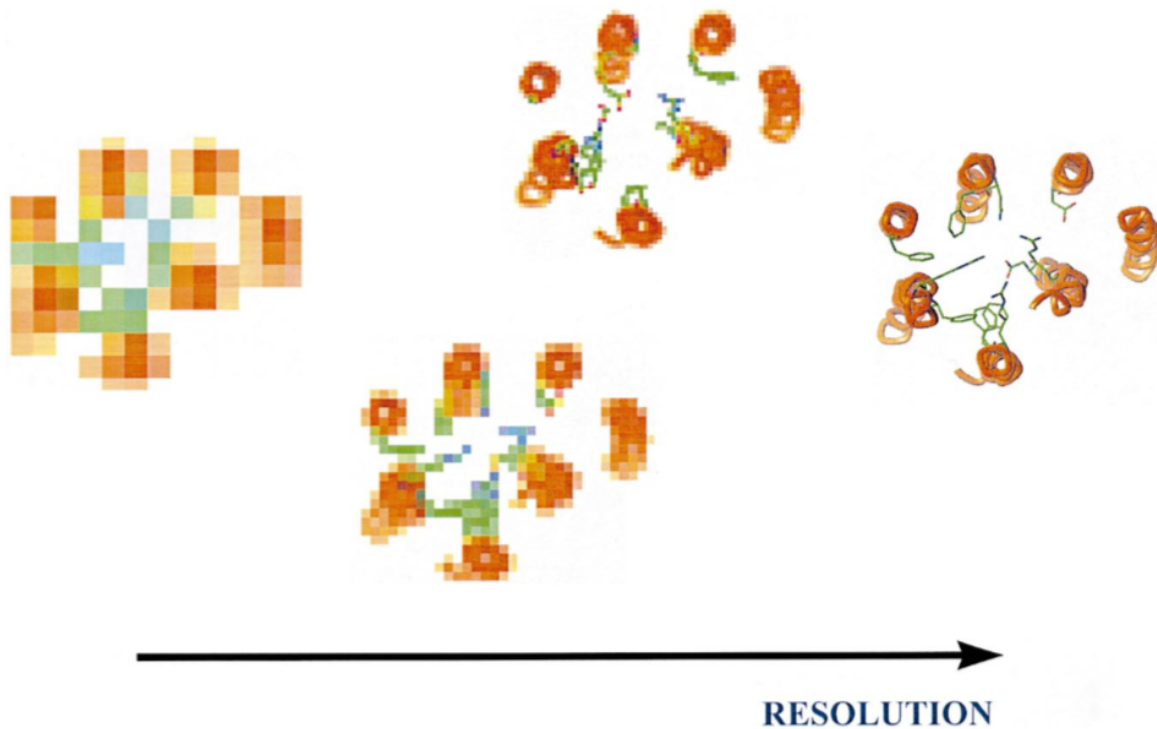


Figure 29 : Evolution de la résolution des récepteurs au cours de l'avancement du projet

L'utilisation d'informations appropriées, de manière appropriée et au moment opportun, nous permet de tirer le meilleur parti de notre modèle. Une surinterprétation à un stade précoce peut être trompeuse. À chaque étape, c'est la validation expérimentale qui détermine le processus de raffinement du modèle.

Il y a deux parties au processus de raffinement du modèle. La première partie reflète une amélioration générale de notre compréhension de la structure GPCR. Comme de plus en plus de détails sur la structure de la rhodopsine deviennent disponibles et que la mutagenèse, les modèles devraient, en général, subir une amélioration significative de la qualité qui complète le travail effectué pour résoudre les récepteurs individuels dans le cadre d'un programme de découverte de médicaments.

L'autre partie du processus se produit à mesure qu'un modèle devient moins général, plus spécifique ; beaucoup plus une représentation unique d'un récepteur individuel. À son tour, cela est en partie une compréhension de quels résidus sont impliqués dans la liaison, et la nature de leurs interactions. Il aide également à comprendre les différences conformationnelles entre les différents récepteurs [32].

4.3.3. Compound Library

Des innovations techniques dans le domaine de la synthèse parallèle (parallel synthesis) et de la chimie combinatoire ont permis au chimiste médicinal de compléter la synthèse de composés individuels par l'utilisation de la bibliothèque de composés (Compound Library) comme outil de découverte de médicaments. Conjointement avec les méthodes de dépistage automatisées, l'utilisation des bibliothèques présente de grands avantages potentiels et a, par conséquent, suscité beaucoup d'intérêt et d'enthousiasme au sein de l'industrie pharmaceutique. La capacité à tester un grand nombre de composés rapidement et relativement pas cher, suggère un moyen d'accélérer considérablement la découverte et le design de nouveaux médicaments.

Les méthodes de chimie combinatoire sont capables de générer un grand nombre de composés. Cela peut être orienté vers la génération de grandes bibliothèques généralisées de divers composés, ou vers des bibliothèques plus petites et plus ciblées de structures similaires.

La conception du premier de ces types est bien remplie par les méthodes d'analyse de la diversité chimique [69]. Le second a besoin de connaître les exigences structurelles pour l'activité sur un ou plusieurs récepteurs particuliers. Cela peut provenir des relations structure-activité, ou provenir d'une compréhension de la structure du récepteur lui-même [70] [71].

Entre les bibliothèques universelles et celles qui visent un seul récepteur se trouve l'idée de la bibliothèque ciblée, dirigée contre une classe définie de cibles biologiques. Les bibliothèques ciblées contre les RCPG de type rhodopsine se sont révélées prototypiques dans cette entreprise. Il existe un grand nombre de composés commercialement efficaces qui agissent au niveau des GPCR ; pour chacun d'entre eux, il y a beaucoup plus de composés qui, bien qu'ils soient de puissants agonistes ou antagonistes, n'ont jamais été commercialisés. Le résultat est une mine de connaissances en chimie médicinale concernant les caractéristiques structurales inhérentes aux ligands GPCR à petites molécules.



Figure 30 : Compound Library unit for Drug discovery

En plus d'un rôle dans la conception de la bibliothèque, les modèles GPCR et les idées qu'ils offrent sont aussi utiles dans le domaine connexe de la sélection des composés. Des décennies de projets de chimie médicinale ont donné naissance à des banques composées de grandes dimensions, la chimie combinatoire peut maintenant fabriquer des bibliothèques de taille similaire en une fraction du temps, des fournisseurs de produits chimiques ou des catalogues de composés à acheter et des entreprises spécialisées grandes bibliothèques disponibles dans le commerce pour le dépistage. Le nombre de molécules disponibles pour le dépistage est vaste. [32].



*Chapitre III :
La stéréochimie et relation
structure activité en Drug
Design*

1. L'importance de la stéréochimie en Drug design

1.1. Généralités

La proportion de médicaments commercialisés sous forme de stéréoisomères individuels a explosé au cours de la dernière décennie, ce qui renforce l'importance du lien entre la chiralité et le design et le développement des médicaments. [83]

Les médicaments chiraux continuent d'être une force importante sur le marché pharmaceutique mondial car la chiralité influence de manière significative les propriétés biologiques et pharmacologiques d'un médicament. La stéréochimie influe sur les décisions prises en matière d'absorption, de distribution, de métabolisme, d'excrétion et de toxicité lors de la découverte de médicaments [87]. Des méthodes stéréosélectives ont été employées pour étudier le profil métabolique énantiosélectif des composants actifs de Herbal Medicines in vitro et in vivo ces dernières années [88]. Les médicaments chiraux représentent 40 à 50% du marché aujourd'hui. L'extension de la protection par brevet pour les médicaments fabriqués à partir d'énantiomères est un facteur important qui stimule la croissance des intermédiaires chiraux dans les produits pharmaceutiques. Pour certains médicaments, un seul énantiomère est efficace et ne nécessiterait en théorie que la moitié de la dose efficace d'un mélange racémique à 50/50.

Dans ce contexte, la chiralité est devenue un thème majeur dans le design, la découverte, le développement et la commercialisation de nouveaux médicaments [89-91]. Les énantiomères d'un médicament chiral peuvent fonctionner différemment dans l'organisme [92]. L'antioxydant différentiel observé, mais des activités anti-inflammatoires comparables peuvent expliquer les activités anti-ischémiques stéréospécifiques et les différentes fenêtres temporelles thérapeutiques des trans et cis-hinokiresinols qui possèdent des activités anti-oxydantes, anti-inflammatoires et œstrogéniques. En outre, trans-hinokiresinol possède des profils étendus dans l'activité antioxydante que l'isomère cis tandis que les deux hinokiresinols peuvent moduler la réponse inflammatoire [93]. Le choix entre des stéréoisomères uniques (médicaments homochiraux) et des médicaments chiraux composites (mélanges de stéréoisomères) dépend des avantages thérapeutiques, des effets secondaires

indésirables possibles et des coûts de développement. La plupart des drogues illicites sont des composés chiraux. Il existe un besoin d'évaluation continue des médicaments chiraux composites existants et nouveaux [96].

Les médicaments sont classés en médicaments achiraux, racémiques et monoénantiomères (énantiopurs) avec un centre chiral unique ou des centres multi-chiraux. Un médicament énantiopur est un produit pharmaceutique qui est disponible sous une forme énantiomère spécifique purifiée. Le plus souvent, les médicaments contenant un seul atome de carbone asymétrique existent sous deux formes énantiomères, désignées par eutomer (le plus puissant) et distomer (le moins puissant). Les organismes vivants sont constitués de composés chiraux, énantiomériquement purs. Les énantiomères des médicaments ont souvent des affinités très différentes au niveau des sites récepteurs, sont métabolisés à des vitesses différentes et ont des affinités différentes pour les sites de fixation des tissus et des protéines [92]. Malgré cette connaissance, de nombreux médicaments sont administrés sous la forme de leurs racémates. "Chiral switch" utilisé pour transformer un ancien médicament racémique en son énantiomère actif unique peut être utilisé pour prolonger la durée de vie d'un médicament et attribuer un nouveau nom générique ou dans le développement de nouveaux pour les sociétés pharmaceutiques. Les sociétés pharmaceutiques développent également des moyens de purifier un énantiomère et de fournir un médicament en utilisant seulement cet énantiomère. Les médicaments à stéréoisomères uniques permettraient une thérapie supérieure en permettant des réductions du dosage, une réduction de la variabilité du métabolisme et de la réponse, des relations dose-réponse plus simples et une tolérabilité améliorée [94]. De nombreux médicaments énantiopurs offrent des avantages cliniques sur les formes racémiques. Un énantiomère d'un médicament chiral peut avoir un effet bénéfique désiré tandis que l'autre peut être inactif, ou provoquer des effets secondaires graves et indésirables, ou parfois même des effets totalement différents [95].

1.2. Définition des stéréoisomères :

Les isomères sont des composés ayant la même formule moléculaire mais différentes formules structurales [96].

La chiralité peut être définie comme le potentiel d'une molécule à se produire sous deux formes asymétriques qui sont des images miroir non superposables l'une de l'autre sans modifier la composition atomique, les connexions atome-atome ou les ordres de liaison (figure 31a). Ce phénomène se produit généralement en raison d'une différence dans l'orientation tridimensionnelle de quatre substituants différents attachés à un seul atome central, créant ce qui peut être considéré comme des versions de gauche et de droite de la même molécule. Ces deux versions de la molécule sont appelées énantiomères. Lorsque vous tentez de superposer ces versions, il y aura toujours au moins un substituant attaché à l'atome chiral qui ne peut pas être superposé. Afin de différencier les deux énantiomères, on utilise le système de Cahn-Ingold-Prelog, ou simplement la notation R / S, comme recommandé par l'Union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA) [84] Fig. (31b).

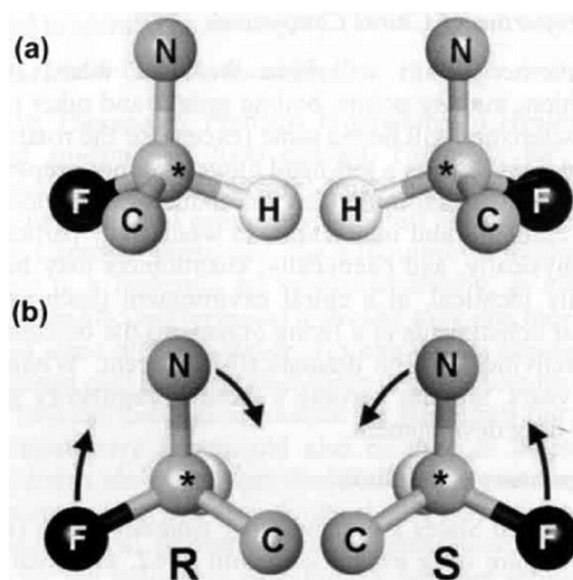


Figure 31 : Isomères

La notation D / L utilisée pour les acides aminés et les sucres est limitée à ces deux types moléculaires avec la notation D / L pour la rotation optique dextrogyre (sens horaire) et lévogyre (sens anti-horaire) de la lumière polarisée. Cette convention n'est pas d'usage général maintenant, ayant été remplacée par la notation R / S pour la chiralité et la notation +/- pour la rotation optique [85]. Les énantiomères sont habituellement décrits comme ayant des propriétés physiques identiques dans des environnements achiraux à l'exception de la rotation

de la lumière polarisée plane. En fait, la lumière polarisée plane est constituée de composants gauchers et droits de lumière polarisée circulairement qui est chirale et le phénomène de rotation optique est dû à de légères différences dans la façon dont les molécules chirales interagissent avec ces composants.

Lorsque les deux énantiomères d'un composé sont présents à des concentrations égales dans un échantillon, on parle de racémate ou de mélange racémique. La résolution cinétique et thermodynamique peut être employée pour séparer les énantiomères comme le peuvent les méthodes chromatographiques chirales. Les processus chimiques stéréosélectifs comme la synthèse asymétrique (parfois appelée synthèse chirale) ou les enzymes stéréosélectives peuvent favoriser un énantiomère par rapport à l'autre [86].

Comme des molécules plus complexes sont considérées, la chiralité peut toujours se produire, avec des substituants plus complexes attachés à un centre chiral ou plusieurs centres chiraux. Ces molécules, lorsqu'elles ne sont pas des énantiomères l'une de l'autre, sont appelées diastéréoisomères. De même, de telles molécules peuvent avoir différentes propriétés physiques comme des points d'ébullition, des points de fusion, etc.

Quand un centre chiral potentiel a deux atomes identiques attachés à lui, le prochain "niveau" d'atomes doit être considéré afin d'établir la priorité et donc la nomenclature [86].

1.3. L'origine de stéréospécificité dans les reconnaissances moléculaires :

En 1896, Emil Fischer a proposé que les substrats d'une enzyme doivent avoir une forme complémentaire au site actif, cette théorie étant connue sous le nom d'hypothèse de verrouillage et de clé (figure 32).

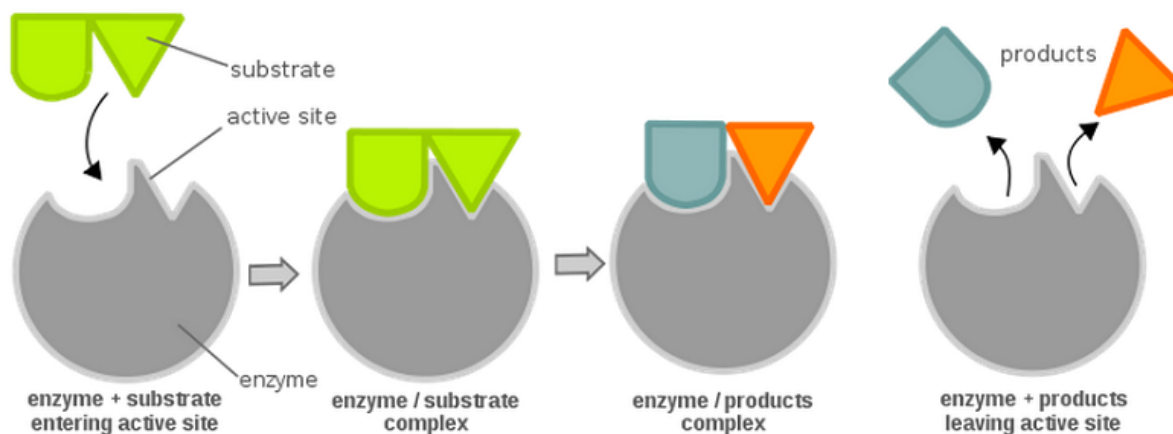


Figure 32 : Schéma représentatif du modèle clé-serrure

C'était la première tentative pour expliquer la spécificité de l'action enzymatique. Cependant, cette théorie était erronée car elle suggérait que les enzymes ne possèdent qu'un seul substrat optimal et que tous les autres s'adaptent moins bien et que, par conséquent, la réaction catalysée est moins efficace. Ce n'est pas le cas car certaines enzymes peuvent catalyser des réactions sur une gamme de substrats différents. Afin de prendre en compte cette observation, Koshland a proposé plus tard que l'enzyme soit obligée de changer de forme dans une certaine mesure afin de prendre la forme optimale pour accommoder la liaison des substrats au site actif. Ce modèle d'ajustement induit explique pourquoi les enzymes peuvent s'adapter à une gamme de substrats. Cependant, on pense maintenant que non seulement l'enzyme peut changer de forme, mais que le substrat peut également modifier sa forme pour la fixer dans la conformation optimale pour la réaction catalysée par l'enzyme [83].

Bien que le modèle d'ajustement induit ait été proposé pour les enzymes, il a également été proposé qu'il puisse également expliquer les interactions médicament-récepteur. Les récepteurs sont constitués de blocs de construction chiraux et sont eux-mêmes chiraux et devraient donc être énantiométriques dans leurs interactions avec les médicaments chiraux. Afin d'expliquer l'action stéréosélective des médicaments sur les récepteurs, la théorie des récepteurs à trois points a été proposée.

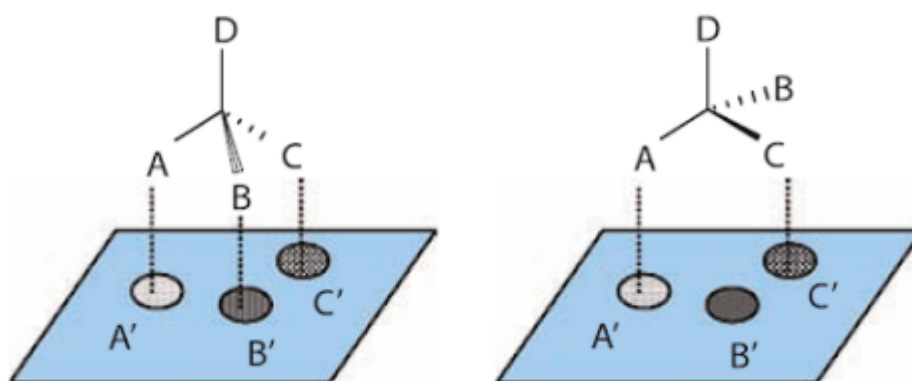


Figure 33 : La théorie des récepteurs en trois points

Dans cette théorie, un seul énantiomère a la disposition spatiale optimale des trois groupes A, B et C pour interagir avec les sites complémentaires sur le récepteur. L'énantiomère moins actif se lie moins efficacement avec le récepteur, car les groupes sur le ligand ne peuvent pas s'aligner favorablement avec les sites correspondants sur le récepteur. Cette théorie réussit à expliquer la stéréosélectivité de l'action du médicament, bien qu'il faille garder à l'esprit qu'il peut y avoir plus de trois interactions d'un médicament avec un récepteur. De plus, ces interactions ne sont pas nécessairement toutes des liaisons ioniques ou hydrogènes ; des interactions hydrophobes ou stériques peuvent également suffire. La théorie des récepteurs en trois points a été utile pour comprendre le mécanisme de l'action des enzymes et également pour la conception rationnelle des inhibiteurs. Un exemple d'un inhibiteur conçu par une telle conception de médicament rationnelle est l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) captopril, qui est commercialisé comme médicament antihypertenseur [83].

Le captopril a été mis au point en tenant compte d'un modèle du mécanisme par lequel l'ECA convertit l'angiotensine I en angiotensine II. Il convient de noter que le captopril a deux centres stéréogènes et, malgré cela, a été développé et commercialisé sous la forme d'un énantiomère unique. Un seul des quatre isomères possibles du captopril peut se lier de façon optimale au site actif, ce qui illustre l'utilité de la théorie des récepteurs à trois points (notez

cependant que le captopril a quatre zones de contact avec le site actif). La théorie des récepteurs en trois points a également été utilisée pour comprendre la résolution chromatographique de mélanges d'énantiomères sur des phases stationnaires chirales, que l'on peut considérer comme des récepteurs artificiels [83].

1.4. La stéréochimie en Drug Design

Les médicaments chiraux, vendus sous forme d'énantiomères uniques, soit pour des raisons économiques ou réglementaires, sont susceptibles de dominer les marchés de la drogue dans un proche avenir. Les compagnies pharmaceutiques voient leurs énantiomères comme un moyen de prolonger la durée de vie des brevets de leurs médicaments traditionnels en déposant un brevet, puis en commercialisant l'énantiomère actif, réduisant ainsi la concurrence des ventes de médicaments génériques.

En outre, certaines entreprises voient ce passage du racémate à l'énantiomère actif unique comme un moyen de pénétrer le marché des médicaments. Toutefois, ce ne sont pas les seules raisons pour tester les énantiomères individuels des médicaments chiraux. Les leçons tirées des erreurs commises par la commercialisation des drogues racémiques jouent également un rôle, comme le tragique cas de la thalidomide. La thalidomide racémique a été développée dans les années 1950 et était utilisée comme somnifère et pour traiter les nausées matinales. Malheureusement, le médicament a eu des effets secondaires graves, car il a été trouvé tératogène provoquant des anomalies fœtales. Il a été découvert plus tard dans des tests avec des souris que le (S) -énantiomère possédait l'activité tératogène tandis que le (R) -énantiomère possédait l'activité sédatrice. Toutefois, des études ultérieures ont révélé que les énantiomères se racémaient dans des conditions physiologiques.

Malgré cela, la thalidomide a mis en lumière le rôle de la chiralité dans le développement de médicaments. Récemment, la thalidomide a de nouveau fait les gros titres, car l'utilisation du racémate pour le traitement de la lèpre a été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA), mais seulement sous la plus stricte des directives. Il semble que la thalidomide puisse également avoir une utilité thérapeutique dans le traitement des troubles liés au SIDA et de la tuberculose. La FDA exhorte les entreprises à évaluer les racémates et les énantiomères individuels correspondants comme de nouveaux médicaments. Ainsi, même

si un médicament doit être vendu sous la forme d'un racémate, les énantiomères individuels doivent être évalués, ce qui augmente le coût et la durée du développement du médicament. Par conséquent, la synthèse de médicaments énantiomériques uniques devient une priorité. Il convient de noter que non seulement les aspects pharmacodynamiques sont importants dans la discussion de l'activité des médicaments chiraux. La pharmacocinétique est également affectée car l'absorption et la clairance des médicaments impliquent une interaction avec les enzymes et les protéines de transport. Ainsi, les énantiomères individuels d'un médicament chiral peuvent être métabolisés par des enzymes à des vitesses différentes et peuvent être transformés en différentes entités chimiques. En conséquence de ces considérations, il est très important que les énantiomères individuels des médicaments chiraux soient testés en clinique.

1.4.1. Le distomère est inactive (**high eudismic ratio**)

Dans ce cas, le distomère est soit inactif, soit ne présente aucun effet secondaire indésirable. Dans le cas de l'agent antihypertenseur (α -bloquant) propranolol (figure 34), le (S)-nantionère est 130 fois plus puissant que l'énantiomère (R) en tant qu'antagoniste de β -adrénorécepteur (c'est-à-dire $ER = 130$).

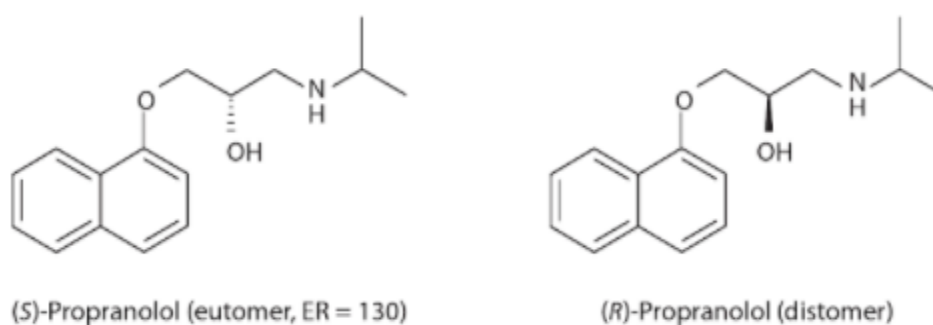


Figure 34 : Les présentations S et R du propranolol

Un certain nombre d'autres β -bloquants basés sur cette structure montrent des RE élevés. Ces médicaments sont donc commercialisés sous forme de racémates car le distomère ne présente aucun effet secondaire. Malgré cela, il aurait été avantageux de commercialiser le (S)-nantionère si ce n'est que pour prolonger la durée de vie du brevet.

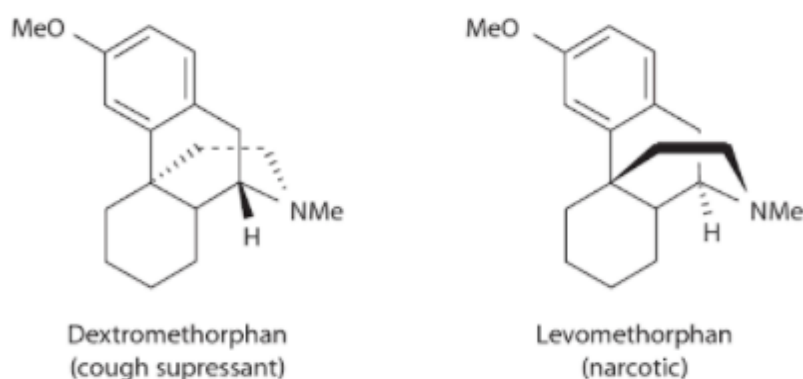
1.4.2. Les deux énantiomères ont des bénéfices thérapeutiques indépendants

Dans certains cas, les deux énantiomères d'un médicament peuvent avoir des valeurs thérapeutiques différentes. L'exemple classique de ce comportement est celui des diastéréoisomères quinine et quinidine. La quinine, obtenue à partir de l'écorce de quinquina, fut pendant des siècles le seul traitement du paludisme. Quinidine.

D'autre part, est utilisé comme un agent antiarythmique de classe IA et agit en augmentant la durée du potentiel d'action.

1.4.3. Le distomère possède des effets néfastes

Dans certains cas, il est connu que le distomère produit des effets secondaires nuisibles ou indésirables. Ainsi, le dextrométhorphan est utilisé comme antitussif, tandis que le lévométhorphan a des propriétés antitussives, mais il est également un narcotique opioïde.



1.4.4. L'eutomère et le distomère ont des activités biologiques opposées

On observe parfois que les énantiomères d'un médicament chiral peuvent avoir une activité biologique opposée. Un exemple de ceci est la (-) dobutamine, qui est un agoniste des adrénocéphes tandis que la (+) dobutamine est un antagoniste. Cependant, la (+) dobutamine est 10 fois plus puissante que l'isomère (-) en tant qu'agoniste des récepteurs b-adrénergiques et est utilisée pour traiter le choc cardiogénique.

1.5. Préoccupations pratiques de la stéréochimie en Drug Design

Un thème commun des lignes directrices réglementaires est que les questions de stéréochimie devraient être traitées tôt dans un projet de découverte de médicaments. Au cours du processus d'approbation, des justifications devront être fournies en ce qui concerne le développement d'un mélange racémique ou d'un composé énantiomériquement pur. Une analyse de la sélectivité chirale de la protéine cible peut aider à guider cette décision. À cette fin, la cristallographie et la modélisation moléculaire peuvent jouer un rôle clé dans la déduction de ce comportement.

La cristallographie a été utilisée pour examiner les effets de la chiralité dans la fixation de médicaments et de ces trois scénarios différents ont été proposés [97]. Le résultat généralement attendu serait pour un seul membre d'une paire énantiomérique de se lier avec succès dans un site. De plus, il est possible que les partenaires énantiomériques partagent un site de liaison ou adoptent des poses de liaison radicalement différentes qui empêchent le partenaire opposé de se lier [97, 98]. Curieusement, ce même rapport démontre une situation extraordinaire où les deux énantiomères peuvent occuper simultanément le même site de liaison [97]. Bien que les différences de liaison puissent être légères, les effets sur l'affinité de liaison peuvent être dramatiques. Par exemple, lorsque Fokkens et al., Ont examiné la liaison de leur composé dans la thrombine en utilisant la modélisation alors que l'énantiomère (-) ne présentait qu'une légère accumulation stérique dans le site de liaison, cela semblait expliquer une perte d'affinité de liaison supérieure à 800 fois dans le test physique [98].

La modélisation moléculaire et le criblage virtuel peuvent bien servir dans les premières étapes d'un projet de découverte de médicaments avec un dépistage initial et un design de novo. Lors de la poursuite de la modélisation moléculaire, l'investigateur s'appuie sur la présence de structures 3D de la protéine et des composés en question, soit de nouvelles structures, soit de bibliothèques existantes. Cependant, comme cela a été démontré dans des études cristallographiques et des études de criblage physique, le comportement des diastéréoisomères dans leur liaison aux protéines cibles peut différer considérablement. Ces différences peuvent être démontrées en cristallographie et en modélisation.

Des deux, le criblage physique et le criblage virtuel, la modélisation moléculaire combinée avec le criblage virtuel est plus facile à réaliser dans les premières étapes d'une campagne de découverte de médicaments et peut bien compléter le criblage physique des banques de composés. De plus, le criblage virtuel et la modélisation peuvent être effectués même si aucun composé principal n'est connu.

1.5.1. Examen de la sélectivité chirale avec des méthodes physiques

Dans certaines situations, une enzyme peut être capable de manipuler l'un ou l'autre des énantiomères, mais utilise un moyen spatial tout à fait différent de loger chaque énantiomère. Mentel et al. (2009) ont pu obtenir des structures de l'enzyme PhzA / B de *Burkholderia cepacia* R18194 co-cristallisé avec la forme R seule, la forme S seule, ou avec le racémate d'un composé [97]. Ils ont découvert que différents résidus étaient impliqués dans le site actif lors de l'accostage de la forme R par rapport à la forme S. Aux concentrations saturantes du racémate, ils ont trouvé que la forme R et la forme S étaient logées dans le site actif, avec la forme R dans la même pose que la forme R et la forme S adoptant une pose et une localisation différentes dans le site de la forme S seul. Les valeurs de K_D étaient dans le faible μM pour la forme R seule, la forme S seule, et le racémate [97]. Ceci suggère que l'énantiomère ou les deux pourraient potentiellement servir d'échafaudages de départ pour le développement d'inhibiteurs.

Aller, et al. (2009) ont également présenté des données de co-cristallisation dans lesquelles une protéine exportatrice, la P-glycoprotéine (Pgp), a une flexibilité conformationnelle suffisante pour s'adapter à une large gamme de tailles de ligands. Il a co-cristallisé avec une molécule de tris- (R) -valineselenazole cyclique (QZ59-RRR) mais co-cristallisé avec deux molécules du partenaire énantiomère, le cyclique-tris- (S) -valineselenazole (QZ59-SSS) [99]. Ainsi, l'un ou l'autre des énantiomères pourrait servir de base au développement de médicaments, mais l'un (la forme S) étant davantage un échafaudage dimérique que l'autre. Dans les cas où les deux énantiomères lient le site actif mais avec des modes et / ou affinités différents, on peut s'attendre à voir émerger expérimentalement une courbe biphasique lorsque des concentrations croissantes de racémate sont utilisées. En dessous de la concentration de saturation du racémate, les deux

énantiomères peuvent se lier librement. Lorsque la concentration de saturation est approchée, l'énantiomère le plus fort se liera plus longtemps. Plus la différence entre les énantiomères dans leur force de liaison est grande, plus tôt le point d'inflexion sera observé dans la courbe [98].

1.5.2. Examen de la sélectivité chirale avec des méthodes de computationnelles

Dans les programmes de découverte de médicaments, le dépistage virtuel est en train de devenir un outil puissant [100]. Plusieurs applications logicielles sont disponibles qui effectueront un filtrage virtuel, notamment : GLIDE [101], Autodock [102] et Gold [103]. Essentiellement, le criblage virtuel examine le «ajustement» géométrique et de charge d'une petite molécule pour un site de liaison désigné sur une protéine cible. Une fois lié, une énergie libre approximative de liaison peut être calculée. Lorsqu'elle est appliquée à une bibliothèque de petites molécules, la bibliothèque peut être réorganisée de telle sorte que les partenaires de liaison «les plus probables» passent en tête de liste. Le résultat est un sous-ensemble identifié de la bibliothèque qui est enrichie en partenaires de liaison potentiels pour la protéine. Le criblage virtuel est également utile lorsque le criblage physique est difficile, coûteux et / ou inefficace pour les grandes bibliothèques. Un tel exemple était le criblage des inhibiteurs de la S-adénosylméthionine décarboxylase (AdoMetDC) [104]. Le criblage physique d'AdoMetDC nécessite un dosage radioactif, mesurant la libération de CO₂ radiomarqué lorsque SAM (AdoMet) est converti en SAM décarboxylé. En utilisant le criblage virtuel, seul un sous-ensemble (133 sélectionnés parmi les 300 meilleurs composés) des 1 990 que comportait l'ensemble NCI Diversity nécessitait un criblage physique et les résultats de cet écran donnaient un composé actif [104]. Cette campagne particulière a démontré l'efficacité et l'utilité du dépistage virtuel en tant que dispositif de travail, de coût et de gain de temps dans un projet de découverte de médicaments.

Cependant, les projets de criblage virtuels peuvent fournir des résultats trompeurs si une bibliothèque contient des erreurs ou ne représente pas entièrement l'espace chimique occupé par les molécules individuelles. Par exemple, un seul composé avec des groupes ionisables potentiels (dans une plage de pH raisonnable) devrait être représenté dans une bibliothèque

sous la forme de plusieurs structures différentes. Chacune des structures posséderait un état d'ionisation différent. Un composé avec un seul groupe carboxyle, par exemple, qui est sensiblement ionisé au voisinage de pH 7,0, devrait être représenté dans la bibliothèque sous la forme protonée et déprotonée du composé. De même, les tautomères devraient être considérés ainsi que d'autres conformations d'anneau, le cas échéant. Les stéréoisomères sont particulièrement intéressants. Pour la plupart, les programmes de préparation de banques de composés (par exemple Ligprep application de Schrödinger [101], Corina [105] et Concord [106] peuvent énumérer des structures alternatives pour les états d'ionisation, les tautomères et les conformations des anneaux. Cependant, une question se pose en ce qui concerne la stéréochimie.

1.5.2.1. Caractéristiques des bibliothèques de structure chimique

En raison des coûts et de la difficulté de la synthèse sélective chirale, les composés optiquement actifs sont souvent synthétisés sous forme de racémates. Lorsque la stéréochimie relative d'un composé est fournie, l'énantiomère est généralement impliqué comme étant également présent dans le mélange. Cependant, les bases de données à structure composée contiennent souvent une seule structure stéréoisomère particulière, si elles contiennent des informations tridimensionnelles. Généralement, les fichiers de bibliothèque sont fournis en tant que fichiers SDL MDL [30]. Ces types de fichiers peuvent contenir ou non des informations 3D. Même si le fichier contient des informations stéréochimiques, cette information est susceptible d'être pour un diastéréoisomère et peut ne pas tenir compte des diastéréoisomères du mélange trouvé dans la bibliothèque de composés physiques, en supposant que l'échantillon n'est pas énantiomériquement pur. Certainement, une entrée donnée dans un fichier SD ne peut pas représenter plus d'une structure. De plus, dans le cas de molécules à centres chiraux multiples, si des informations stéréochimiques sont fournies, elles doivent être considérées comme une notation stéréochimique relative et non comme une notation stéréochimique absolue. L'existence de l'énantiomère est typiquement impliquée dans des cas tels que l'énantiomère est peu susceptible d'être littéralement répertorié dans le fichier et les diastéréoisomères peuvent également devoir être ajoutés

1.5.2.2. Les effets de des stéréoisomères sur la gestion des des chimiothèques :

L'absence d'informations stéréochimiques et de stéréoisomères alternatifs ne sont pas un raccourci de ces bases de données. Pour inclure tous les membres possibles d'un ensemble de stéréoisomères, nécessaire pour explorer complètement l'espace chiral potentiel, augmente la taille de la bibliothèque par molécule à un taux de 2^n , où n est le nombre de stéréocentres présents dans la molécule. Dans certains cas, cela peut entraîner une augmentation considérable de la taille de la bibliothèque de structure. Par exemple, le médicament furorate de fluticasone possède neuf carbones chiraux [107]. L'ajout de tous les stéréoisomères possibles pour cette molécule pourrait augmenter le nombre de structures à 512.

Bien que tous les stéréoisomères ne soient pas nécessairement chimiquement réalisables, cette approche de «force brute» pour l'exploration de l'espace chiral peut entraîner une augmentation considérable de la taille de la bibliothèque. La bibliothèque de structure SDfile NCI Diversity Set II contient 1 364 structures. Si cette bibliothèque est préparée pour l'accostage (c'est-à-dire en utilisant l'application Ligprep de Schrodinger) et que chaque structure chimiquement réalisable est générée pour chaque molécule, le nombre de structures final s'élève à 17 571. Cela se décompose en: 1 364 structures originales (~8% de la taille de la nouvelle bibliothèque), 652 structures représentant des tautomères et des états d'ionisation alternatifs (~4% de la taille de la nouvelle bibliothèque), et 15555 stéréoisomères alternatifs (~88 % de la taille de la nouvelle bibliothèque). En termes de stockage de données, un fichier de 7.0 mégaoctets augmente à 28,1 mégaoctets. Dans la même veine, la préparation du dossier entièrement énuméré a nécessité 14 heures. Alors que l'énumération simple (pas de stéréoisomères supplémentaires générés) a nécessité 23 minutes. Clairement, dans les grandes bibliothèques, ce problème sera plus prononcé même si les augmentations spécifiques de temps requises pour la préparation varient d'un ordinateur à l'autre [86].

1.5.2.3. Les effets d'introduction des énantiomères dans le criblage virtuel

En l'absence de connaissance a priori des composés qui pourraient servir d'actifs à partir d'une bibliothèque, une campagne de criblage virtuel repose sur une exploration approfondie de l'espace chimique représenté par la base de données de structure. Cela inclut les tautomères alternés, les états d'ionisation et les stéréoisomères. Cependant, une exploration complète de tous les stéréoisomères potentiels dans une bibliothèque peut être prohibitive en termes de temps, de stockage de données et de gestion de bibliothèque. Ainsi, il est approprié de trouver un "terrain d'entente". Alors que la situation idéale consiste à inclure tous les stéréoisomères réalisables, l'analyse des effets des structures de stéréoisomères sur les poses d'amarrage suggère que les paires énantiomériques sont suffisantes pour l'exploration de l'espace chimique [108]. La capacité à inclure uniquement des paires énantiomériques dépend de la qualité de la bibliothèque de structure [108]. Si la bibliothèque ne possède aucune information stéréochimique, la méthode de la «force brute» sera nécessaire pour explorer suffisamment l'espace chimique. Cependant, une bibliothèque qui possède des informations stéréochimiques, bien que stéréochimiques relatives, est plus appropriée à l'extrapolation énantiomérique et la confiance peut être maintenue que les diastéréoisomères supplémentaires ne sont pas pertinents pour la bibliothèque de structure. Ceci fournit un compromis entre l'exploration complète de l'espace chimique et le maintien des bibliothèques de structures gérables en termes de nombre de structures, de stockage de données et de temps requis pour les préparations et les amarrages. [86].

2. Quantitative structure-activity relation (QSAR)

2.1. Définition

QSAR est le procédé par lequel une structure chimique est corrélée avec un effet bien déterminé comme l'activité biologique ou la réactivité chimique. Le nombre de composés nécessaires à la synthèse pour placer 10 groupes différents dans 4 positions de benzène est de 10^4 , la solution donc c'est de synthétiser un petit nombre de composés et de leurs données on va dériver des règles pour prédire l'activité biologique d'autres composés.

Quantitative structure-activity relationships est une relation mathématique entre une activité biologique d'un système moléculaire et ses caractéristiques géométriques et chimiques. QSAR tente de trouver une relation cohérente entre l'activité biologique et les propriétés moléculaires, de sorte que ces règles peuvent être utilisées pour évaluer l'activité de nouveaux composés

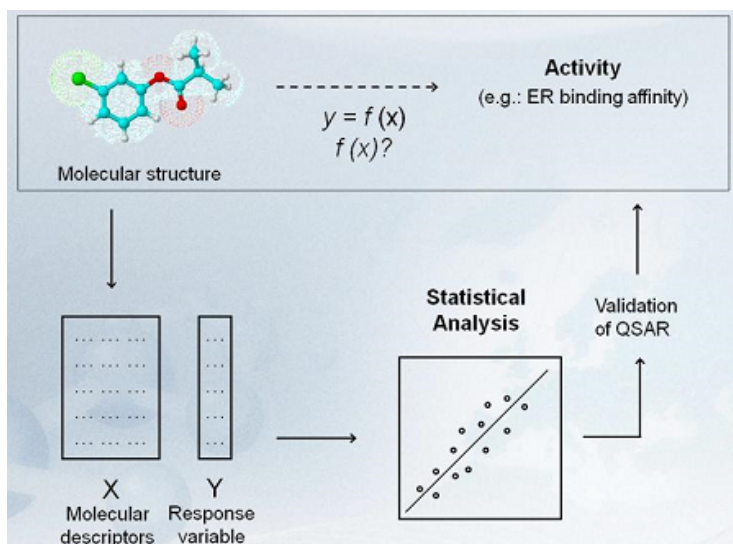


Figure 35 : Quantitative structure-activity relationship

2.2. Analyse de Hansch

2.2.1. Correlation hydrophobique

L'activité biologique peut être considérée comme une fonction des propriétés physico-chimiques et structurales du ligand. Déjà au début du siècle, Meyer et Overton observaient indépendamment l'un de l'autre que la puissance anesthésique de molécules organiques simples augmentait linéairement avec leurs coefficients de partage huile / eau (P). Quatre décennies plus tard, Ferguson reliait l'activité narcotique et les coefficients de partage aux principes thermodynamiques. Il a déclaré que dans des conditions d'équilibre, l'activité narcotique était corrélée à la saturation relative des membranes par la substance narcotique gazeuse.

Cependant, Hansch a pensé que des molécules trop lipophiles se répartiraient dans la première ligne de membranes lipidiques et y seraient retenues. De même, des molécules trop hydrophiles ne se sépareront pas facilement du premier compartiment aqueux dans le lipide d'une membrane. En conséquence, Hansch et ses collègues ont observé dans les années 1960 que l'activité biologique de plusieurs groupes de congénères se conforme à une dépendance parabolique de la lipophilie ($\log P$) selon l'équation :

$$\text{biological activity} \left(\log \frac{1}{C} \right) = a \log P - b(\log P)^2 + c$$


. Ainsi, une valeur $\log P$ optimale correspondrait à la probabilité maximale d'un composé d'atteindre une protéine réceptrice sur une marche aléatoire entre divers compartiments lipophiles et hydrophiles. La valeur lipophile optimale, $\log P_o = a / 2b$, est obtenue à partir de la dérivée $d(\log 1 / C) / d \log P$ étant égale à zéro. L'activité biologique est habituellement exprimée en tant que logarithme de la concentration ou de la dose inverse [$\log(1 / C)$ ou pC] qui produit une réponse standard. Les phénomènes impliqués dans le transport du ligand vers son site d'action et les interactions hydrophobes avec le récepteur sont principalement déterminés par cette équation.

2.2.2. Corrélations multifactorielles

Afin de prendre en compte d'autres types d'interactions moléculaires, Hansch et Fujita ont inclus des descripteurs de propriétés stériques, électroniques et hydrophobes (= lipophiles) dans l'équation QSAR, Basée sur le fait que les variables peuvent être liées à des énergies dans une relation d'énergie libre linéaire (LFER)

$$\log \left(\frac{1}{C} \right) = a(\text{parameter}) + b(\text{electronic parameter}) \\ + c(\text{steric parameter}) + d(\text{other descriptor}) + e$$

Où a , b , c , d et e sont les coefficients de régression déterminés par une analyse de régression (régression linéaire multiple, MLR), souvent appelée analyse de Hansch.

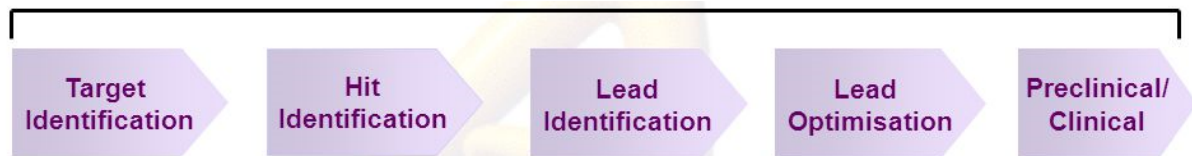


*Chapitre IV :
Les différentes étapes
et approches en
Drug Design*

1. Différentes étapes de la découverte et design des nouveaux médicaments :

Le processus de découverte et de design des médicaments est essentiellement une science axée sur le patient, où les chercheurs s'efforcent d'améliorer les médicaments existants ou inventer une molécule chimique totalement nouvelle, qui devrait être idéalement plus puissante que tout médicament existant dans une catégorie similaire. Si non, alors au moins, elle devrait être plus sûre que ceux existants. Ce processus est une activité très longue et coûteuse qui nécessite l'expertise de nombreux chercheurs éminents. Il faut près de 12-14 ans de recherche exhaustive et un énorme investissement financier pour la découverte d'un seul médicament. Dès la synthèse chimique jusqu'à son développement clinique et enfin en le formulant sous une forme appropriée. Un échec à n'importe quel stade signifierait une perte énorme pour l'entreprise. Par conséquent, beaucoup de planification est nécessaire avant même que le projet soit en cours. Récemment, avec l'utilisation de la technologie, le processus devient une activité moins risquée, en raison de la capacité des ordinateurs à prédire les résultats possibles [111].

Différentes étapes de Drug design



1.1. Identification des cibles :

Le corps humain fonctionne normalement par la vertu du processus biochimique qui continue, produisant tous les produits chimiques nécessaires pour que de nombreuses fonctions puissent se dérouler harmonieusement dans le corps. Beaucoup de ces processus sont régulés par les enzymes et les molécules effectrices endogènes via leurs récepteurs respectifs. Un état pathologique, peut donc être identifié par, soit le fonctionnement biochimique anormal ou, sur ou sous-production de certains des intermédiaires. Par conséquent, les cibles biologiques les plus importantes et les plus communes pour la

découverte de médicaments sont les enzymes régulant la biochimie ou les récepteurs à travers lesquels de nombreuses hormones et effecteurs endogènes montrent leur réponse. Par exemple, l'inhibition de la dihydrofolate réductase humaine par le méthotrexate a permis de maîtriser la croissance de la tumeur chez l'homme (Borsa et Whitmore, 1969). De même, le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques dans les muscles cardiaques s'est révélé réduire l'état d'hypertension (Pearson et al. 1989). Un autre type de cibles biologiques sont les acides nucléiques. Bien qu'ils soient rarement ciblés par rapport à ceux mentionnés ci-dessus, ils sont pourtant des cibles importantes.

1.2. Validation des cibles biologiques :

Une fois la cible identifiée, il devient absolument nécessaire de confirmer que la bonne cible a été identifiée. L'utilisation de modèles animaux fiables et adaptés et les techniques les plus récentes en matière de ciblage et d'expression des gènes sont tous essentiels au processus de validation. (Abuin et al. 2002). La validation aide également les chercheurs à identifier toute cible secondaire à laquelle le médicament peut se lier, ce qui peut entraîner toute réaction indésirable. Idéalement, le candidat médicament doit être tel qu'il ne se lie qu'à une seule cible, mais cela arrive rarement. Ainsi, la liaison à d'autres cibles, en dehors de la cible correcte, conduit à des actions pharmacologiques indésirables. Ceux-ci ne peuvent pas être complètement évités. Il peut être minimisé dans une mesure négligeable. Les récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) sont les plus communs et les principales cibles où un médicament se lie, ainsi, plus de 30% des médicaments sur le marché sont des modulateurs de GPCR. L'analyse quantitative de la réaction en chaîne de la polymérase (qPCR) est l'une des techniques utilisées pour mesurer l'expression de l'ARNm sur le récepteur.

1.3. Hit to lead (H2L)

Hit to lead (H2L) également connu sous le nom de génération des têtes de série (Lead compounds) est une étape dans la découverte précoce de médicaments où les petites molécules provenant d'un criblage à haut débit (HTS) sont évaluées et subissent une optimisation limitée pour identifier les composés prometteurs [109] [110].

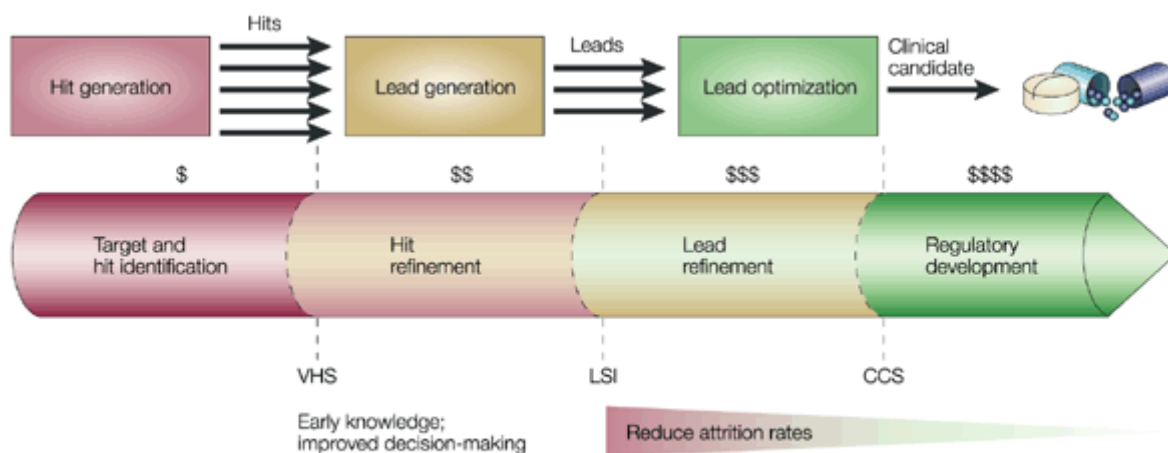


Figure 35' : Place de « Hit to Lead » dans le processus de Drug Design

Les « hits » sont les premières molécules qui sont susceptibles d'agir avec le récepteur, et modifiera sa fonction. Puisque la plupart des « hits » initiaux ont généralement une faible affinité avec leur cible, ils doivent être modifiés pour augmenter leur affinité envers la protéine en question et optimiser d'autres propriétés, comme la solubilité, la toxicité, etc. Apparemment, nous avons également besoin d'un test d'activité, nous permettra d'étudier l'effet des composés sur l'activité protéique ainsi que son activité dans les cultures cellulaires. Dans un projet de découverte de médicaments traditionnels, elle est utilisée souvent la méthode du criblage à haut débit (HTS), quand des banques de composés ressemblant à des médicaments, qui peuvent être des centaines de milliers, voire des millions de composés, sont criblées contre la protéine cible. Un tel criblage peut identifier un ou plusieurs composés ayant la capacité d'inhiber l'activité de la cible du médicament. Si la structure tridimensionnelle de la protéine en question et les conditions de cristallisation sont disponibles, le ou les composés, si plus d'un a été identifié, peuvent être co-cristallisés avec la protéine pour obtenir la structure du complexe protéine-ligand. Cela aidera à cartographier la structure du site de liaison et fournira les informations requises pour l'optimisation du composé identifié. Ce sera le début d'un projet de design de médicaments basé sur la structure [112].

1.4. Recherche de tête de série (Lead compound) :

Une tête de série (Lead compound) est celui qui a des exigences structurales de base pour présenter l'action souhaitée. Cela signifie que, une tête de série a de nombreux espaces structuraux pour le développement ultérieur de la structure, pour donner un composé avec une action renforcée. Le criblage à haut débit (HTS) est une technique qui aide à identifier le composé principal parmi les nombreux composés synthétisés ou les composés qui sont recueillis à partir de la source naturelle.

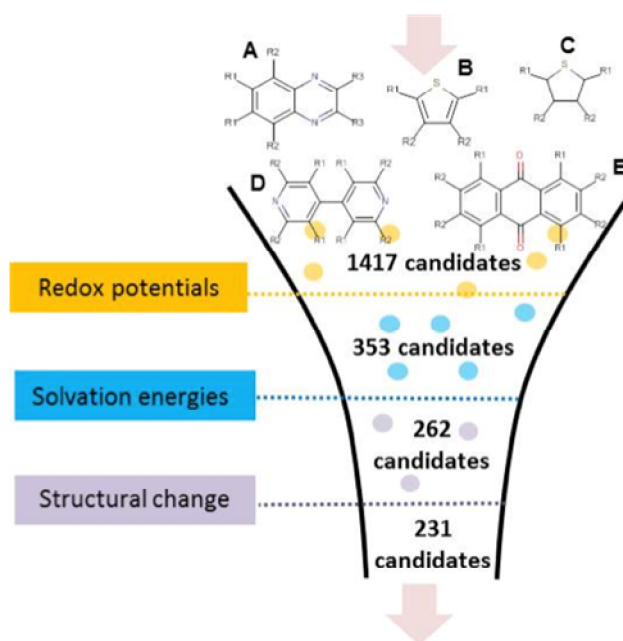


Figure 36 : Principe de criblage à haut débit (HTS)

Par conséquent, il devient extrêmement important d'identifier le composé principal, car cela constitue la base pour le développement ultérieur de la molécule. La figure (37) illustre le cycle de conception de la recherche de la tête de série. Les diverses autres techniques impliquées dans l'identification des sondes sont le criblage virtuel, l'informatique, la cartographie des pharmacophores, et la génétique chimique.

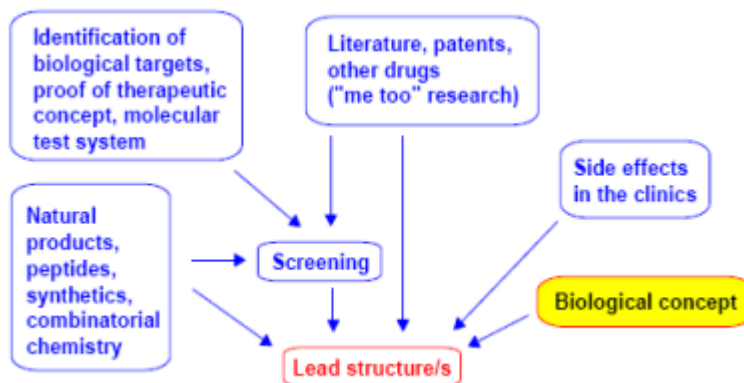


Figure 37 : The Design cycle describes the optimization of a lead structure to one or several development candidates.

1.5. Optimisation des têtes de série :

Dès que la structure de la tête de série est identifiée, l'étape suivante consiste à l'optimiser. Ici, les chimistes, en étroite collaboration avec les pharmacologues, étudieront soigneusement la relation structure-activité et synthétiseront ces autres dérivés, de manière à obtenir un composé ayant la meilleure activité désirée. Les diverses autres approches pour l'optimisation des protéines sont la conception de médicaments basée sur la structure (Structure-based drug design), le ligand (Ligand-based drug design), la relation structure-activité quantitative (QSAR) et la conception assistée par ordinateur (Computer-aided drug design). Toutes ces approches génèrent une énorme quantité de données, de manière à aider le chimiste à optimiser la mise en place de la meilleure structure possible, avec la meilleure action possible. Ces approches mentionnées ci-dessus seront traitées en détail dans la dernière partie de ce chapitre. La figure 38 représente le cycle de conception pour l'optimisation du lead et le développement de médicaments. [111]

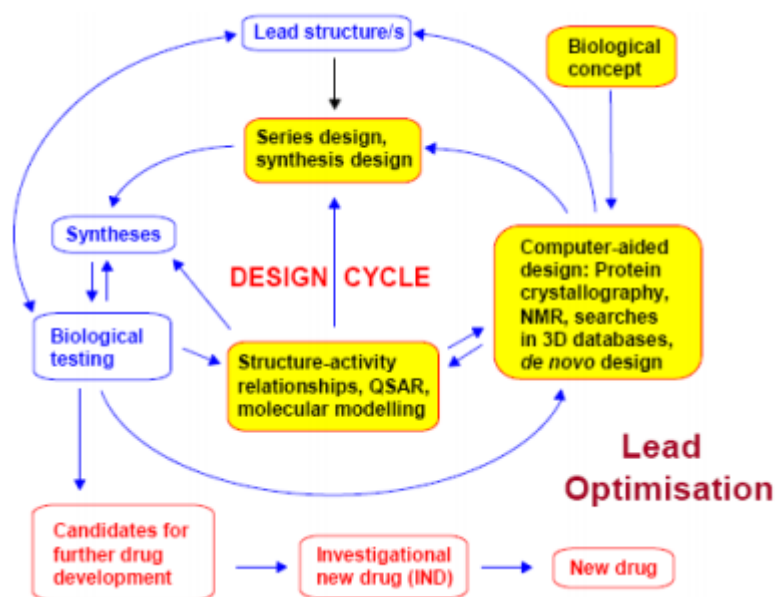


Figure 38 : Design cycle for lead optimization

2. Critères de sélection des substances candidats :

2.1. Définition du concept « Drug-Like »

La similarité médicamenteuse ou « Druglikeness » est un concept qualitatif utilisé en Drug Design pour estimer combien une molécule est « Drug-Like » en ce qui concerne des facteurs comme la biodisponibilité. Il est estimé à partir de la structure moléculaire avant même que la substance soit synthétisée et testée.

Druglikeness peut être défini aussi comme un équilibre complexe de diverses propriétés moléculaires et caractéristiques de structure qui déterminent si une molécule particulière est similaire aux médicaments connus. Ces propriétés, principalement l'hydrophobicité, la distribution électronique, les caractéristiques de liaison hydrogène, la taille et la flexibilité des molécules, et la présence de diverses caractéristiques pharmacophoriques influent sur le comportement de la molécule dans un organisme vivant, notamment sa biodisponibilité, ses propriétés de transport, sa réactivité, sa toxicité la stabilité et beaucoup d'autres.

Les espoirs d'augmenter les rendements des « composés candidats » à partir des bibliothèques combinatoires conçues au hasard (randomly designed combinatorial libraries) ont diminué ces dernières années. Pour combler cette lacune, la conception de bibliothèques de criblage à haut débit (HTS), de bibliothèques combinatoires et de bibliothèques virtuelles s'est davantage focalisée sur le concept de « drug-like » des composés [121] [122]. Différents auteurs utilisent le terme « drug-like » légèrement différemment [123, 126]. Walters et Murcko définissent des composés « drug-like » comme des molécules qui contiennent des groupes fonctionnels et / ou qui ont des propriétés physiques compatibles avec la majorité des médicaments connus. [126]

De nombreux paramètres des propriétés « drug-like » des molécules sont en effet dérivés de bases de données de médicaments connus. Il convient toutefois de garder à l'esprit que les bases de données sur les médicaments ne contiennent pas tous les types de médicaments possibles. Il existe des estimations selon lesquelles les bases de données actuelles sur les médicaments ne contiennent qu'environ 80% des types de médicaments possibles en fonction de considérations topologiques [127]. En plus des propriétés physiques favorables qui devraient se traduire par une bonne absorption, distribution, métabolisme, excrétion (ADME) et des profils de toxicité de molécules médicamenteuses, l'accessibilité synthétique du composé et de ses analogues est également considérée comme un aspect important des molécules « drug-like » [128].

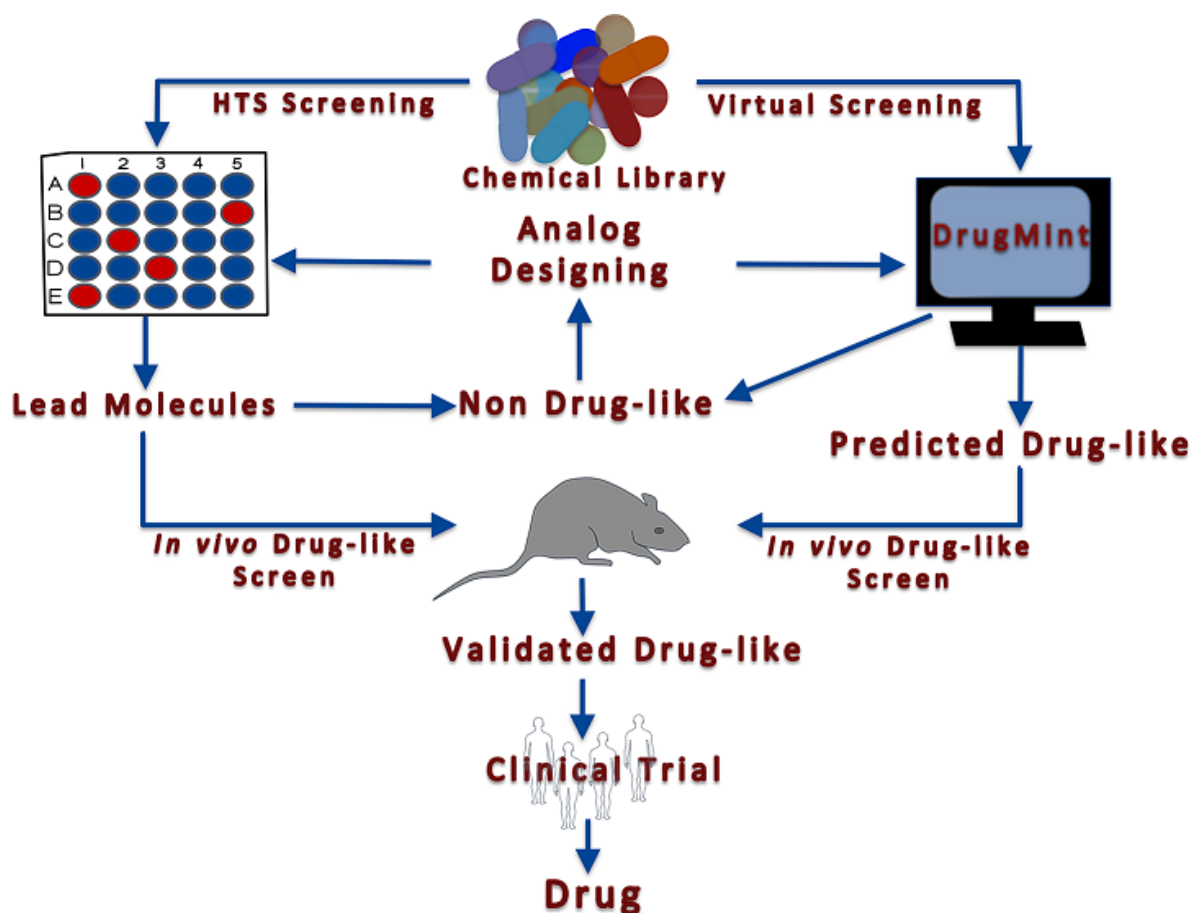


Figure 39 : Le processus de design des molécules Drug-Like

Lipinski définit des médicaments comme des composés qui ont des propriétés ADME et des propriétés de toxicité suffisamment acceptables pour survivre à l'achèvement des essais cliniques humains de phase I [123]. Cette définition inclue plus de composés que celle de Walters et Murcko.

Néanmoins, les médicaments ainsi que les composés « drug-like » sont distribués de manière extrêmement éparsée à travers l'espace chimique, qui est estimé contenir entre (10^{40}) et (10^{100}) molécules. [129] [130]

Lipinski souligne que la probabilité de trouver un « hit » pour une cible, dans le cas où toutes les cibles disponibles dans le corps humain sont contrôlées simultanément, est inférieure à 1 sur 10^{14} . La taille énorme de l'espace chimique explique le concept défailant

de la diversité maximale dans les bibliothèques de criblage générales. La raison pour laquelle nous voyons encore un nombre raisonnable de « hits » dans HTS [131] pour de nombreuses classes cibles importantes, telles que les GPCR et les kinases, qui est liée au fait que les collections historiques de composés dans l'industrie pharmaceutique ne sont pas du tout diversifiées. Par la nature de leur patrimoine, ils sont typiquement orientés vers des applications pharmaceutiques ou agrochimiques. Pour saisir *in silico* (en silice) ce qui rend certaines bibliothèques plus susceptibles de générer des « hits » dans HTS, les chercheurs se tournent vers des paramètres tels que la « drug-likeness » pour évaluer et / ou comparer le contenu des bibliothèques de composés.

Le concept de « drug-likeness » d'une molécule est un descripteur qui n'a pas été conçu pour classer de manière robuste un seul composé. Réduit à une liste de propriétés, telles que la présence ou l'absence de certains groupes fonctionnels ou propriétés physiques dans certaines limites, les prédicteurs de « drug-likeness » se dégradent souvent vis-à-vis des classes importantes de médicaments tels que les macrolides, les anticancéreux, les antifongiques ou certains médicaments actifs sur le système nerveux central (SNC). Il est important de comprendre le concept de « drug-likeness » dans le contexte des bases de données dont il a été principalement dérivé. Drug-likeness est principalement un descripteur statistique dérivé des bases de données d'autres composés. Il doit donc être utilisé pour évaluer drug-likeness d'autres sélections de composés telles que les banques de criblage, les banques combinatoires ou les bibliothèques virtuelles plutôt que celle d'un seul composé [113].

2.2. La règle des cinq de Lipinski :

L'identification rapide de la qualité des « Lead compounds » dans l'industrie pharmaceutique par une combinaison de synthèse à haute débit (high throughput synthesis) et de criblage (screening) est devenue un défi majeur ces dernières années. Bien que le nombre de composés disponibles pour le criblage à haut débit (HTS) ait augmenté de façon dramatique. Les bibliothèques combinatoires aléatoires à grande échelle (large-scale random combinatorial libraries) sont aujourd'hui moins contributives dans l'identification de nouveaux composés pour des projets de découverte de médicaments. Par conséquent, le concept de similarité médicamenteuse (drug-likeness) de sélections de composés est devenu un objectif

ces dernières années. En parallèle, le faible taux de réussite de la conversion des composés dites « Lead-compounds » en médicaments souvent en raison de paramètres pharmacocinétiques défavorables a déclenché un regain d'intérêt pour comprendre plus clairement ce qui rend un composé drug-like. Diverses approches ont été imaginées pour traiter drug-likeness des molécules en utilisant des analyses rétrospectives de collections de médicaments connues ainsi que pour essayer de capturer la «sagesse chimique» dans des algorithmes. Par exemple, des schémas simples de comptage des propriétés, des méthodes d'apprentissage automatique, des modèles de régression et des méthodes de regroupement ont été utilisés pour faire la distinction entre les médicaments et les non-médicaments [113].

Il est essentiel d'avoir une bonne idée du type de molécules susceptibles de devenir des médicaments efficaces avant de commencer. Le moyen normalement préféré d'administration de médicaments est oral. Alors qu'il n'y a pas de garanties, et de nombreuses exceptions. La majorité des médicaments oraux efficaces obéissent à la règle des cinq Lipinski. Les données sur lesquelles cette règle repose sont tirées de 2500 entrées extraites des noms adoptés aux États-Unis, des listes mondiales de médicaments et des collections internes de composés de Pfizer [1].

Les propriétés implicites de la drug-likeness de molécules telles que la biodisponibilité orale ou la perméabilité membranaire ont souvent été associées à des simples paramètres moléculaires, comme la logP, la masse moléculaire (MW) et le nombre d'accepteurs et donneurs de liaisons hydrogène dans une molécule. Les bases de données pharmaceutiques telles que la chimie médicinale globale (CMC) [114], WDI [115] ou MDDR [116] ont été utilisés pour établir des intervalles d'acceptabilité pour ces paramètres contenant la majorité des médicaments connus. L'analyse de 2245 composé par WDI, Lipinski et.al [117] ont limité la masse moléculaire ($MW < 500$), le coefficient de partition calculé eau-octanol ($ClogP < 5$), donneurs et accepteurs des liaisons hydrogènes ($OH's + NH's < 5$; $N's + O's < 10$). Opera et al. [118] utilise des composés à partir de MDDR, CMC et ACD pour limiter le nombre de liaisons de rotation ($RB < 8$) et le nombre de cycles dans une molécule ($cycles < 4$).

Ghose et al. [119] analyse 6304 composés à partir de CMC, pour établir des limites d'acceptabilité pour AlogP, masse moléculaire (MW). L'analyse de 776 médicaments de système nerveux central et 1590 médicaments non-SNC, Kilder et al. a trouvé que 90% des composés prise par voie orale ont une surface polaire (PSA) inférieure à 120 Å².

La figure 40 montre la distribution de PSA pour 776 médicaments de système nerveux central administrés par voie orale (barres en noires) et les médicaments non-SNC (barres en blanc) et ayant atteint les essais cliniques de la phase II [120].

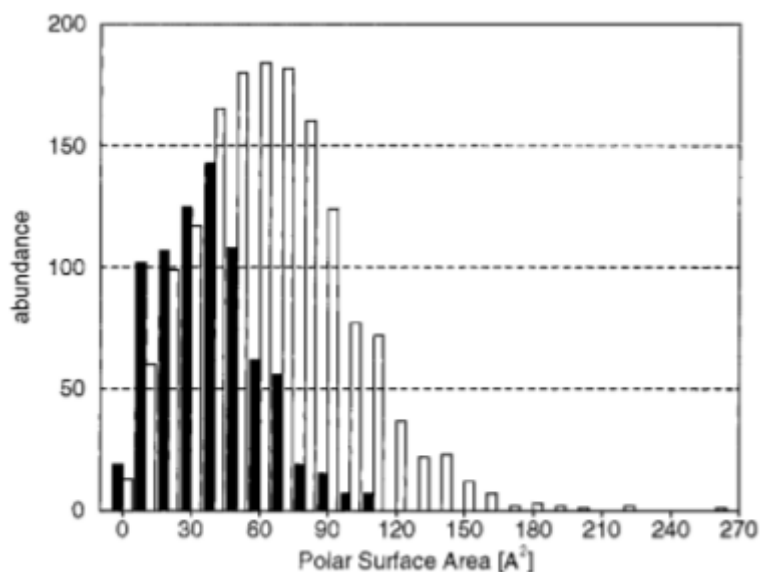


Figure 40 : Distribution de PSA pour 776 médicaments de SNC administrés par voie orale (barres noires) et les médicaments non-SNC (barres blanches) et ayant atteint les essais cliniques de la phase II

Il est possible que les médicaments ayant une PSA > 120 Å², MW > 500kDa, ou ClogP > 5 sont encore biodisponibles par voie orale ou pénétrer la membrane cellulaire. Cependant, plus ces paramètres sont en dehors des limites acceptables, moins ils sont probable de devenir des futur médicaments. Il est donc raisonnable d'écarter les composés ayant plus de deux paramètres en dehors des limites acceptables (exemple : MW > 500, ClogP > 5, PSA > 120 Å²).

Un autre critère simple de la propriété « drug-likeness » et le filtre atomique, les composés avec des atomes autres que C, N, O, S, H, P, Cl, Br, F, I, Na, K, Mg, Ca, Li sont éliminés de la sélection des composés, Ce critère distingue, par exemple, les antinéoplasiques, les antiacides ou les vitamines qui contiennent du Pt, As, Al, Si, Fe ou Co. [113].

<i>Parameter</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
LogP	-2	5
Molecular weight (MW)	200	500
Hydrogen bond acceptors	0	10
Hydrogen bond donors	0	5
Molar refractivity	40	130
Rotatable bonds	0	8
Heavy atoms	20	70
Polar surface area (PSA) [Å ²]	0	120
Net charge	-2	+2

Tableau IV : Intervalle typiques pour les paramètres liés à la similarité médicamenteuse (Drug Likeness)

Le Tableau II montre pour une base de données de médicaments et une base de données de réactifs comment ces règles réduisent le nombre de composés. Comme on pouvait s'y attendre, la base de données de réactifs contient des composés plus réactifs et des composés avec des atomes inappropriés, il montre encore que la règle des cinq ne peut pas être utilisée pour faire la distinction entre les médicaments et les non-médicaments car les réactifs dans l'ACD sont plus petits que les médicaments, ils ont en moyenne une MW plus faible, moins de donneurs et d'accepteurs de liaisons hydrogène et, et aussi un coefficient de partage octanol-eau plus faible. Cet exemple montre que seuls les paramètres physico-chimiques ne définissent pas une molécule de médicament. Ils peuvent être des propriétés nécessaires mais non suffisantes [113].

<i>Filter</i>	<i>Number of compounds</i>	
	<i>MDDR</i>	<i>ACD</i>
Initial	101,338	280,093
Remove salt, compounds with atoms other than C,N,O,S,H,P,Si,Cl,Br,F,I, false entries, entries without structure	97,114	205,049
Remove reactive and unsuited compounds (% survived from initial)	81,688 (80.6%)	171,192 (61.1%)
Remove self-duplicates	78,018	157,280
Remove duplicates with MDDR and CMC	N/A	155,402
MW ≤ 500	60,097 (77.1%)	146,897 (94.5%)
HBD ≤ 5; HBA ≤ 10	65,354 (83.8%)	146,442 (94.2%)
ClogP ≤ 5	55,064 (70.6%)	120,629 (77.6%)
Total rule of five survivors (MW, HB, ClogP) (% survived from removed self-duplicates)	43,590 (55.9%)	114,388 (73.6%)

Tableau V : Effet de la filtration paramétrique sur les bases de données de médicaments

Ainsi à partir de ces données, un système expert pour le calcul du score de « drug-likeness » vis-à-vis des ligands-récepteur. Plus la valeur du score est grande, plus la probabilité que la molécule particulière soit active est élevée.

En bref, le composé doit avoir un poids moléculaire comparativement bas, être relativement non polaire et se répartir entre une phase aqueuse et une phase lipidique particulière en faveur de la phase lipidique mais, en même temps, posséder une solubilité dans l'eau perceptible. Il existe de nombreux composés biologiquement actifs qui répondent à ces critères qui ne sont pas devenus des médicaments, mais il y a relativement peu de médicaments actifs par voie orale qui ne réussissent pas à s'adapter (Lipinski et al. 2001). Ainsi, c'est un guide utile mais pas une loi de la nature. Ces critères mettent en termes semi-quantitatifs beaucoup d'observations accumulées et de rationalisations. Pour l'absorption et la distribution tissulaire, un médicament doit être absorbé par une succession de bicouches lipidiques avant d'atteindre sa cible. Les médicaments doivent pouvoir traverser ces barrières assez rapidement pour permettre l'accumulation de concentrations thérapeutiques. Comme la diffusion est une fonction logarithmique de taille et de forme, des molécules relativement compactes de poids moléculaire modeste sont les plus appropriées. De plus, il doit y avoir une solubilité dans l'eau suffisante pour que la dissolution et le transport aient lieu. Cela correspond raisonnablement bien à la capacité de faire un don et d'accepter un nombre modéré

de liaisons hydrogène. Il doit également y avoir une solubilité suffisante des lipides pour permettre au médicament d'entrer et de sortir d'un environnement lipidique. Les aspects semi-quantitatifs des règles de Lipinski répondent à la question de savoir combien est suffisant. En ce sens, les règles incorporent des aspects utiles des équations de structure-activité quantitatives de Hansch. Il est également évident que le pKa de la molécule en question est également critique parce qu'il reflète la polarité d'une substance une fonction du pH de son environnement. Les acides, les bases et les molécules amphotères ont de fortes polarités, d'où un comportement de partition fortement influencé par celui-ci. Plus ils s'appauvrissent, plus ils sont pauvres, c'est leur capacité à être absorbés par les bicouches lipidiques. De même, s'ils sont trop polaires, ils se dissoudront dans les bicouches lipidiques et y resteront [1].

3. Les approches de Drug Design

3.1. Définition :

La conception de médicaments basée sur la structure (Structure-based Drug design) par l'utilisation de la biologie structurale reste l'une des approches les plus logiques dans la découverte de médicaments. Il combine des informations issues de plusieurs domaines : cristallographie aux rayons X et / ou RMN, modélisation moléculaire, chimie organique de synthèse, QSAR et évaluation biologique [111].

Beaucoup de molécules d'origine naturelle se révèlent très puissantes, et les molécules chimiques endogènes fournissent également beaucoup d'informations pour la conception de médicaments. L'utilisation de tels ligands pour générer et concevoir de nouveaux ligands est appelée conception de médicament à base de ligand (Ligand-based Drug design). De nombreux processus de conception simples commencent à partir de ligands de récepteurs naturels restreints conformationnellement, tels que des polypeptides ou des protéines. Certaines des applications de structure et de conception de médicament à base de ligand sont les inhibiteurs de la rénine et de la protéase, les inhibiteurs de la β -lactamase, les inhibiteurs de la transcriptase inverse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et bien d'autres [111].

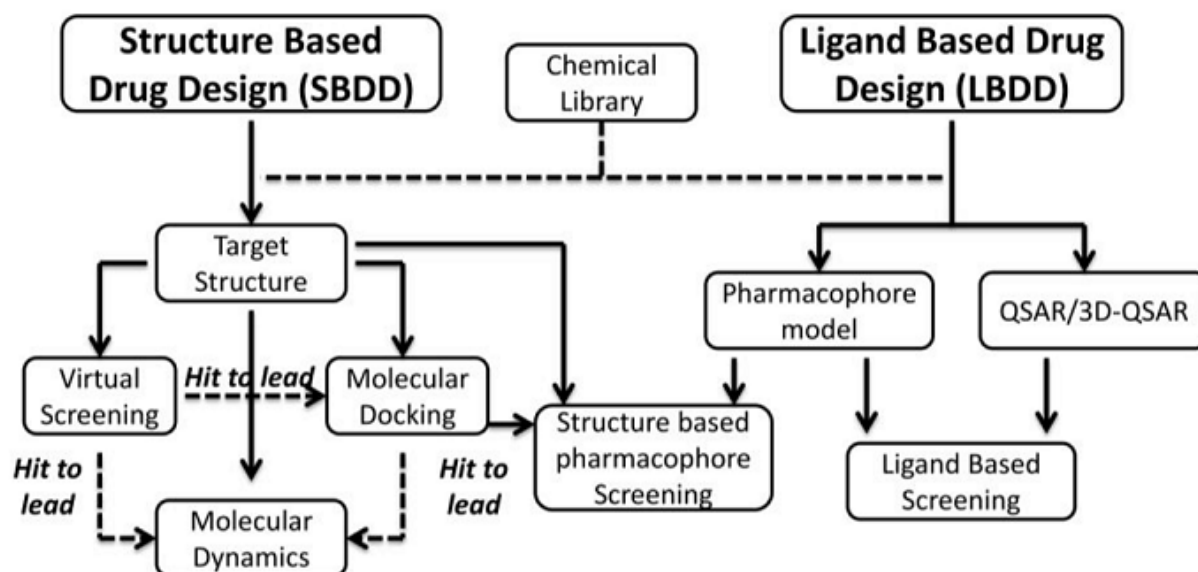


Figure 41 : Structure Based Drug Design / Ligand Based Drug Design

3.2. Structure-based Drug design

Pour concevoir un médicament destiné à traiter une maladie ou à soulager un symptôme, une compréhension claire de la voie de la maladie et des processus pertinents est cruciale pour la sélection d'une cible thérapeutique. Ainsi, dans le passé, nous avons utilisé des programmes tels que GeneGo et KEGG pour construire des cartes pathologiques du facteur inductible par l'hypoxie dans la lésion cérébrale, pour identifier les voies critiques de signal ou de transcription, les interactions spécifiques protéine-protéine, et les relations entre les protéines en amont et en aval. Cette connaissance de base s'est avérée utile pour la sélection de cibles thérapeutiques clés [132].

La conception de médicaments à base de structure (ou la conception directe de médicaments) repose sur la connaissance de la structure tridimensionnelle de la cible biologique obtenue par des méthodes telles que la cristallographie aux rayons X ou la spectroscopie RMN. Si une structure expérimentale d'une cible n'est pas disponible, il peut être possible de créer un modèle d'homologie de la cible basé sur la structure expérimentale d'une protéine apparentée. En utilisant la structure de la cible biologique, des médicaments candidats qui sont supposés se lier avec une haute affinité et sélectivité à la cible peuvent être

conçus en utilisant des graphiques interactifs et l'intuition d'un chimiste médical. Alternativement, diverses procédures de calcul automatisées peuvent être utilisées pour suggérer de nouveaux candidats médicaments.

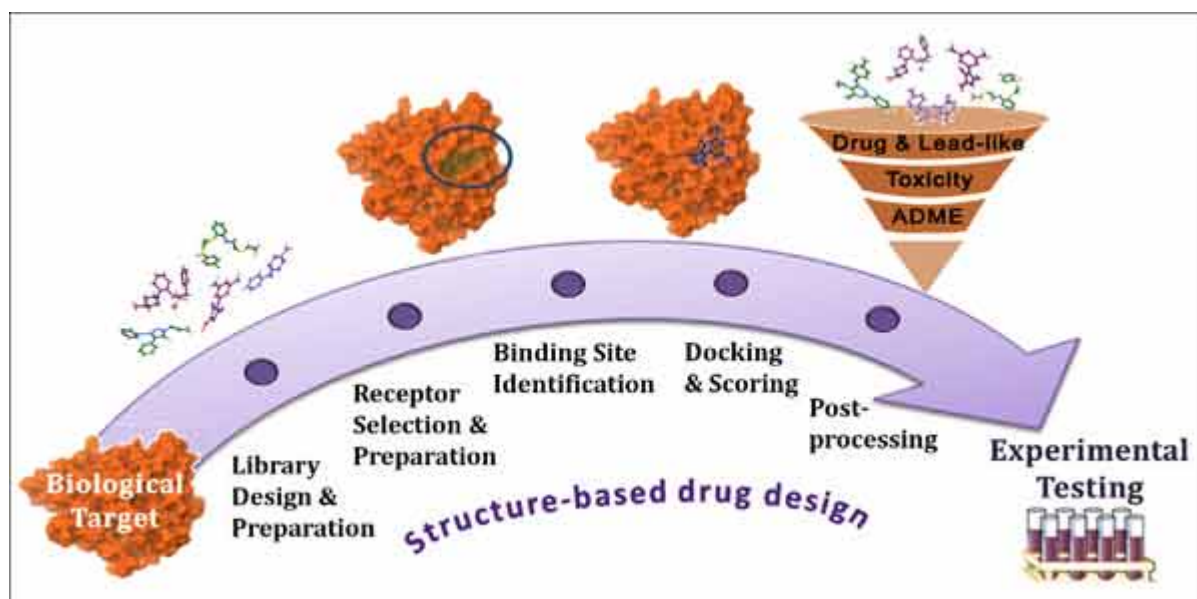


Figure 42 : Structure-based Drug Design

Les méthodes actuelles de conception de médicaments à base de structure peuvent être divisées en trois grandes catégories. La première méthode est l'identification de nouveaux ligands pour un récepteur donné en recherchant de grandes bases de données de structures 3D de petites molécules pour trouver celles qui correspondent à la poche de liaison du récepteur en utilisant des programmes d'accostage approximatifs rapides. Cette méthode est connue sous le nom de criblage virtuel. Une deuxième catégorie est la conception de novo de nouveaux ligands. Dans cette méthode, les molécules de ligand sont construites dans les limites de la poche de liaison en assemblant les petites pièces par étapes. Ces pièces peuvent être des atomes individuels ou des fragments moléculaires. L'avantage clé d'une telle méthode est que de nouvelles structures, qui ne sont contenues dans aucune base de données, peuvent être suggérées. Une troisième méthode est l'optimisation des ligands connus en évaluant les analogues proposés dans la cavité de liaison.



Figure 43 : Représentation de structure-based Drug design

3.2.1. Détermination de la structure de la protéine :

Il existe deux méthodes principales pour la détermination de la structure des protéines par des mesures physiques, la diffraction des rayons X et la RMN (Marti-Renom et al. 2000). Les structures protéiques dissoutes peuvent être trouvées dans la banque de données de protéines ([www.rcsb.org /](http://www.rcsb.org/)) ; cependant, pour les protéines qui n'ont pas été résolues ou qui sont difficiles à isoler, une approche de modélisation peut être utilisée [132].

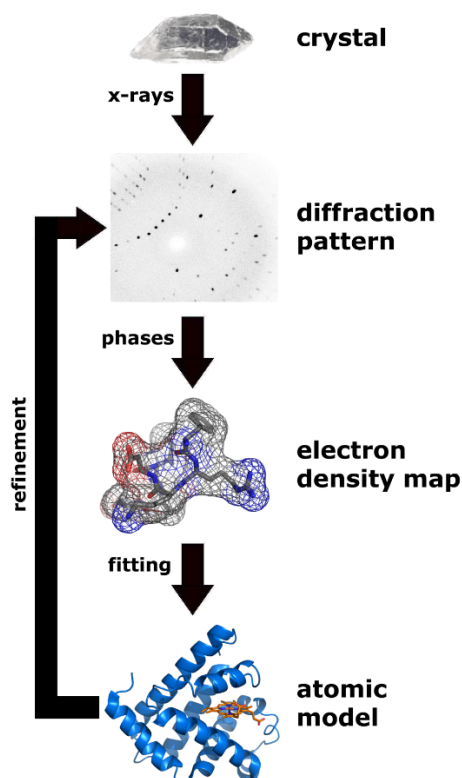


Figure 44 : Détermination de structure de protéines par cristallographie aux rayons X

3.2.1.1. Modélisation d'homologie (Homology modeling) :

La modélisation homologique est une méthode rapide pour obtenir des structures protéiques qui peuvent non seulement être utilisées dans l'étude de la conception rationnelle des médicaments, mais aussi pour l'interaction protéine-protéine et la mutagenèse dirigée. Des protéines dépourvues d'informations structurales pourraient être construites si elles ont plus de 30% de séquences identifiées avec leurs protéines homologues apparentées (modèles) [132].

Les structures modélisées peuvent être encore modifiées dans l'affinement du modèle pour être cohérentes avec les données expérimentales dans les liaisons covalentes, la géométrie et la configuration d'énergie. Les champs de force, tels que CHARMM, AMBER,

CVFF, CFF et GROMOS peuvent également être appliqués à des molécules pour calculer la minimisation d'énergie, qui utilise la fonction montrée ci-dessous :

$$E \text{ (totale)} = E \text{ (stretching)} + E \text{ (bending)} + E \text{ (dihedral)} + E \text{ (out-of-plane)} + E \text{ (crossterms)} + E(\text{VdW}) + E \text{ (coulombic)}$$

HOMOLOGY MODELLING CONCEPT

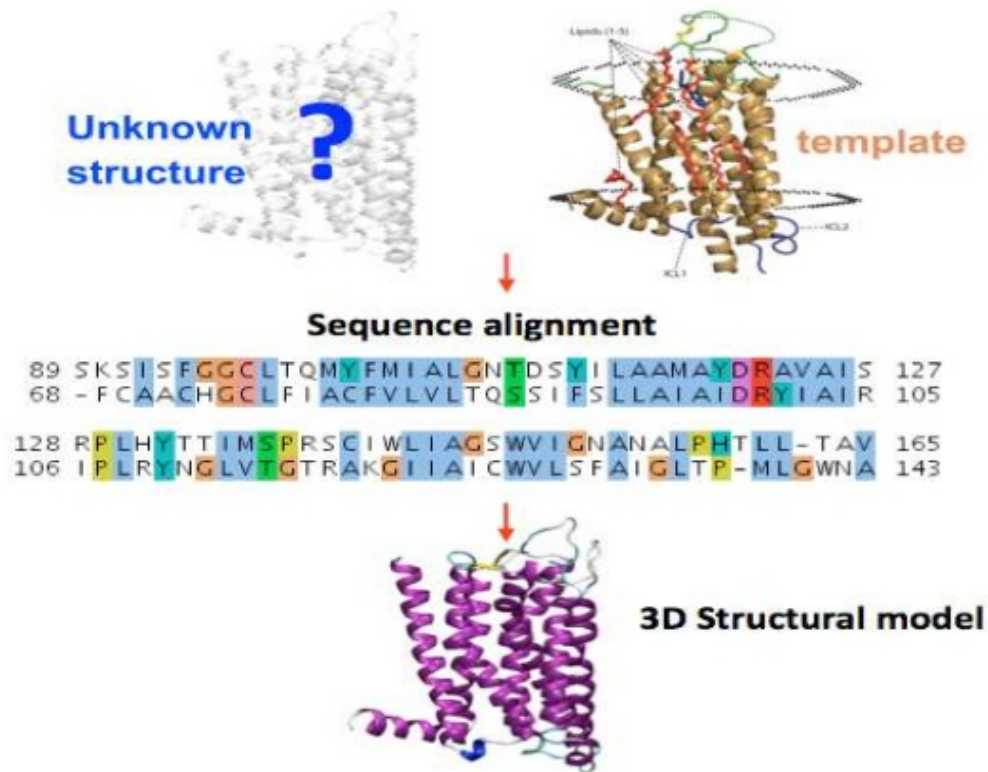


Figure 45 : Détermination de la structure 3D de la cible par « Homology medeling »

Pour assurer la rationalité des structures modélisées, des contrôles sur la stéréochimie, le profil énergétique, l'environnement des résidus et la similarité des structures sont souvent nécessaires. La stéréochimie considère les angles et les longueurs des liaisons, les angles dièdres des chaînes majeures et les liaisons non covalentes des résidus d'acides aminés dans une protéine [132].

3.2.1.2. Folding recognition :

Bowie et ses collègues ont évoqué la reconnaissance du pliage en 1991 en utilisant cette méthode pour décrire l'environnement des interactions entre les résidus. La reconnaissance de pliage calcule les probabilités de formation de structures 3D par des séquences protéiques données. Les deux l'environnement des interactions des résidus et la surface de la protéine sont pris en compte. La structure avec la probabilité la plus élevée est recommandée pour construire le modèle de protéine [132].

3.2.1.3. Ab initio protein modeling :

La méthode ab initio est basée sur les principes physiques, le centre d'interaction des résidus et la représentation d'une protéine pour construire la cible.

Cette méthode est extrêmement utile lorsque les autres protocoles ne permettent pas de prédire une structure protéique inconnue. Cependant, l'identité et l'exactitude données par la modélisation ab initio pourraient être inférieures à d'autres approches. Le repliement des protéines n'est pas seulement une action physique, mais implique également de nombreuses actions biochimiques provenant de l'interaction des résidus inhérents. Sur la base de ce concept, la méthode ab initio suppose que : lorsqu'une protéine se replie, elle tend à atteindre l'état le plus énergétiquement favorable [132].

3.2.2. Moléculaire docking :

Dans le domaine de la modélisation moléculaire, docking est une méthode qui prédit l'orientation préférée d'une molécule à une autre lorsqu'elle est liée l'une à l'autre pour former un complexe stable [133]. La connaissance de l'orientation préférée à son tour peut être utilisée pour prédire la force de l'association ou l'affinité de liaison entre deux molécules.

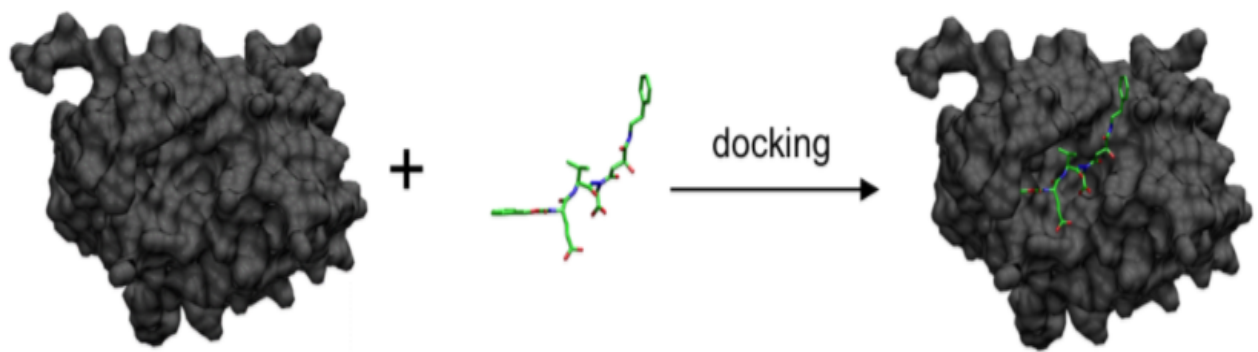


Figure 46 :Illustration schématique de l'ancrage d'une petite molécule ligand (vert) à une cible protéique (noir) produisant un complexe stable

Les associations entre des molécules biologiquement pertinentes telles que les protéines, les acides nucléiques, les hydrates de carbone et les lipides jouent un rôle central dans la transduction du signal. En outre, l'orientation relative des deux partenaires en interaction peut affecter le type de signal produit (par exemple, l'agonisme par rapport à l'antagonisme). Par conséquent, docking est utile pour prédire à la fois la force et le type de signal produit.

Molecular docking est l'une des méthodes les plus fréquemment utilisées dans la conception de médicaments à base de structure (Structure-based Drug Design), en raison de sa capacité à prédire la liaison-conformation des ligands de petites molécules au site de liaison cible approprié. La caractérisation du comportement de liaison joue un rôle important dans la conception rationnelle des médicaments ainsi que pour élucider les processus biochimiques fondamentaux [134].

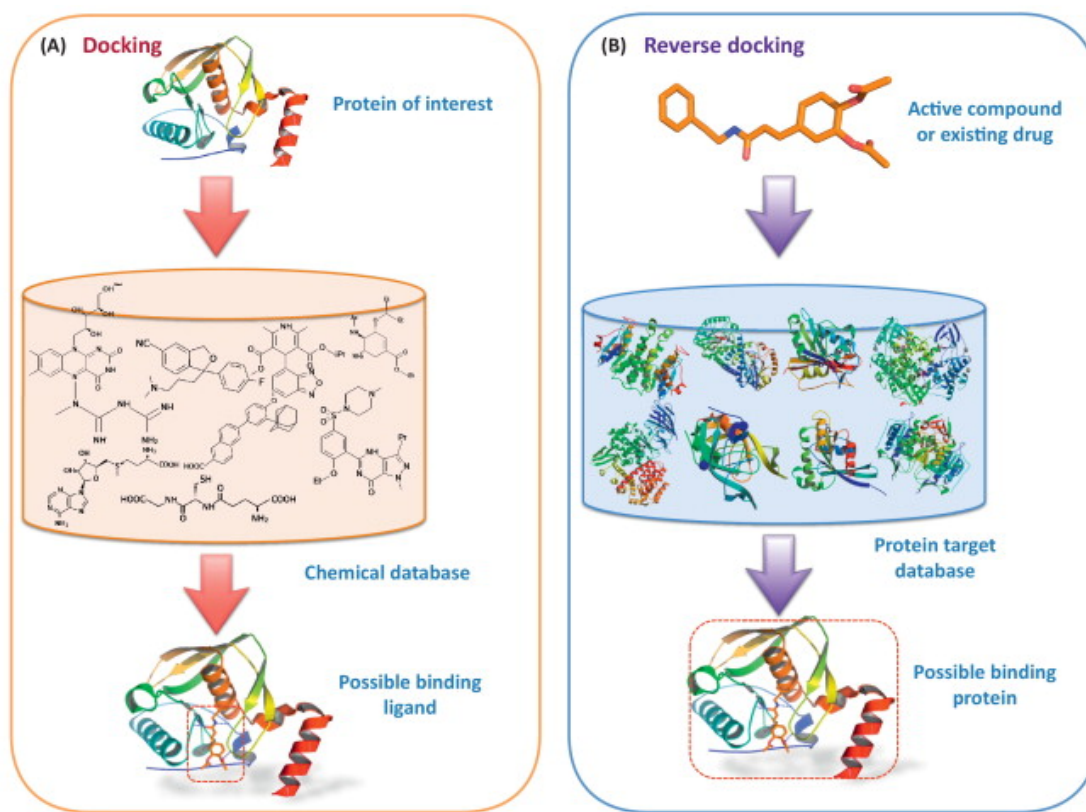


Figure 47 : Illustration schématique des deux types de docking : Docking et reverse docking

3.2.2.1. Les approches utilisées en Docking :

Deux approches sont particulièrement populaires en docking moléculaires. Une approche utilise une technique d'appariement qui décrit la protéine et le ligand comme des surfaces complémentaires [135] [136] [137]. La deuxième approche simule le processus d'amarrage réel dans lequel les énergies d'interaction ligand-protéine par paires sont calculées [138].

A. Forme complémentarité :

Les méthodes d'appariement géométrique et de complémentarité de forme décrivent la protéine et le ligand comme un ensemble de caractéristiques qui les rendent amarrables (dockable) [139]. Ces caractéristiques peuvent inclure des descripteurs de surface moléculaires / complémentaires de surface. Dans ce cas, la surface moléculaire du récepteur

est décrite en termes de surface accessible au solvant et la surface moléculaire du ligand est décrite en termes de description de surface correspondante. La complémentarité entre les deux surfaces équivaut à la description de correspondance de forme qui peut aider à trouver la pose complémentaire d'ancrage de la cible et des molécules de ligand.

Une autre approche consiste à décrire les caractéristiques hydrophobes de la protéine en utilisant des spires dans les atomes de la chaîne principale. Une autre approche consiste à utiliser une technique de descripteur de la forme de Fourier [140], [141], [142]. Alors que les approches basées sur la complémentarité de forme sont typiquement rapides et robustes, elles ne peuvent généralement pas modéliser avec précision les mouvements ou les changements dynamiques des conformations ligand / protéine, bien que des développements récents permettent à ces méthodes d'étudier la flexibilité des ligands. Les méthodes de complémentarité de forme peuvent rapidement parcourir plusieurs milliers de ligands en quelques secondes et déterminer si elles peuvent se lier au site actif de la protéine, et sont généralement évolutives pour permettre même des interactions protéine-protéine. Ils sont également beaucoup plus favorables aux approches basées sur les pharmacophores, car ils utilisent des descriptions géométriques des ligands pour trouver une liaison optimale.

B. Simulation

Simuler le processus de docking est beaucoup plus compliqué. Dans cette approche, la protéine et le ligand sont séparés par une certaine distance physique, et le ligand trouve sa position dans le site actif de la protéine après un certain nombre de "mouvements" dans son espace conformationnel. Les mouvements incorporent des transformations corporelles rigides telles que des translations et des rotations, ainsi que des changements internes à la structure du ligand, y compris des rotations d'angle de torsion. Chacun de ces mouvements dans l'espace de conformation du ligand induit un coût énergétique total du système. Par conséquent, l'énergie totale du système est calculée après chaque déplacement.

L'avantage évident de la simulation de docking est que la flexibilité du ligand est facilement incorporée, alors que les techniques de complémentarité de forme doivent utiliser des méthodes ingénieuses pour incorporer la flexibilité dans les ligands. En outre, il modélise

plus précisément la réalité, alors que les techniques complémentaires de forme sont plus d'une abstraction.

De toute évidence, la simulation est coûteuse en termes de calcul, car elle nécessite d'explorer un vaste paysage énergétique. Les techniques basées sur la grille, les méthodes d'optimisation et la vitesse accrue de l'ordinateur ont rendu la simulation d'amarrage plus réaliste.

3.2.2.2. Les mécaniques de docking :

Pour effectuer un docking, la première exigence est une structure de la protéine d'intérêt comme décrit précédemment dans ce chapitre. Cette structure protéique et une base de données de ligands potentiels servent d'entrées à un programme de docking. Le succès d'un programme de docking dépend de deux composants : l'algorithme de recherche (Search algorithm) et la fonction de scoring (scoring function)

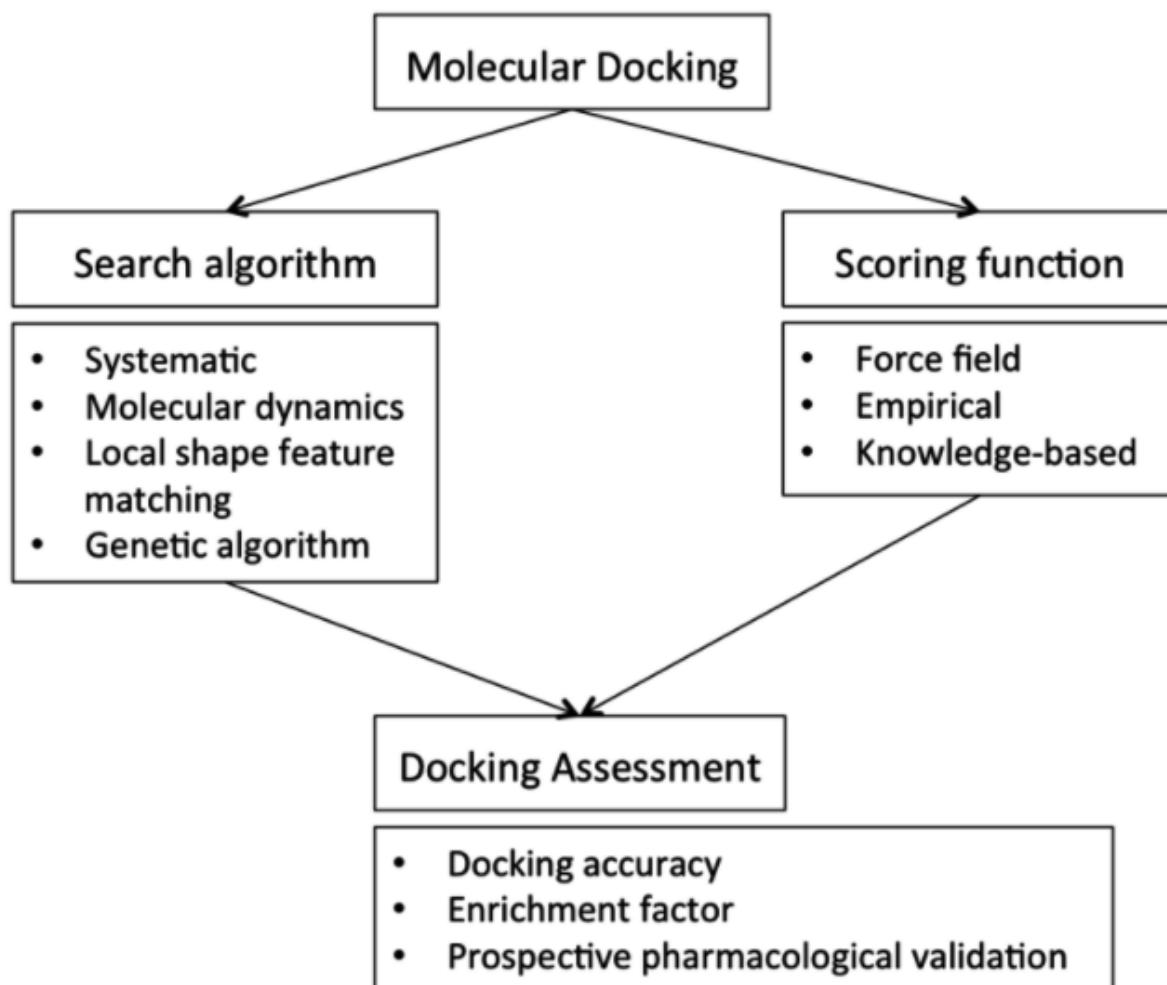


Figure 48 : Vue de l'ensemble de l'organigramme de docking

A. Algorithme de recherche :

L'espace de recherche en théorie consiste en toutes les orientations et conformations possibles de la protéine appariée avec le ligand. Cependant, en pratique avec les ressources de calcul actuelles, il est impossible d'explorer exhaustivement l'espace de recherche, il faudrait énumérer toutes les distorsions possibles de chaque molécule (les molécules sont dynamiques et existent dans un ensemble d'états conformationnels) et toutes les orientations rotationnelles et translationnelles possibles de ligand par rapport à la protéine à un niveau donné de granularité. La plupart des programmes de docking utilisés pour l'ensemble de l'espace

conformationnel du ligand (ligand flexible), et plusieurs tentent de modéliser un récepteur de protéines flexible.

B. Scoring function

Les programmes de docking génèrent un grand nombre des interactions de ligands-récepteur potentiels, dont certains peuvent être immédiatement rejetés en raison d'affrontements avec la protéine. Les autres sont évalués en utilisant une fonction de scoring, qui prend une « pose » en entrée et renvoie un nombre indiquant la probabilité que la « pose » représente une interaction de liaison favorable et classe un ligand par rapport à un autre.

La plupart des fonctions de scoring sont des champs de force de mécanique moléculaire basés sur la physique qui estiment l'énergie de la pose dans le site de liaison. Les différentes contributions à la liaison peuvent être écrites comme une équation additive :

$$\Delta G_{bind} = \Delta G_{solvent} + \Delta G_{conf} + \Delta G_{int} + \Delta G_{rot} + \Delta G_{t/t} + \Delta G_{vib}$$

Les composants comprennent des effets de solvant, changements de conformation dans la protéine et le ligand, l'énergie libre due aux interactions protéine-ligand, rotations internes, énergie d'association du ligand et du récepteur pour former un seul complexe et de l'énergie libre en raison des changements dans les modes de vibration. Une énergie faible (négative) indique un système stable et donc une interaction de liaison probable.

Une approche alternative consiste à dériver un potentiel statistique basé sur la connaissance pour les interactions à partir d'une grande base de données de complexes protéine-ligand, tels que la Banque de Données sur les Protéines, et évaluer l'ajustement de la pose selon ce potentiel déduit.

Il existe un grand nombre de structures de cristallographie aux rayons X pour les complexes entre les protéines et les ligands de haute affinité, mais relativement moins pour les ligands de faible affinité car les complexes ultérieurs tendent à être moins stables et donc plus difficiles à cristalliser.

Une façon de réduire le nombre de faux positifs consiste à recalculer l'énergie des meilleures poses en utilisant des techniques potentiellement plus précises mais plus intensives en termes de calcul, telles que les méthodes généralisées Born ou Poisson-Boltzmann [138].

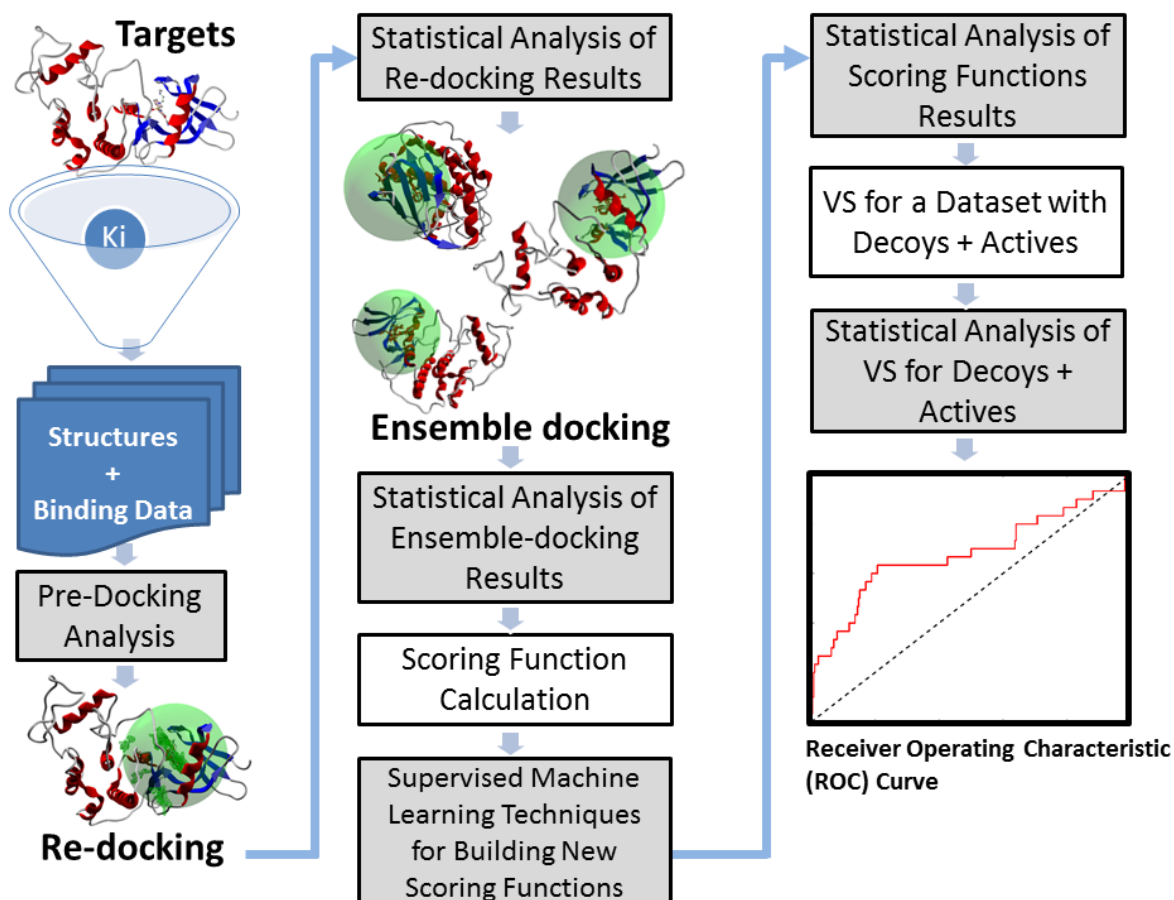


Figure 49 : Scoring function in Drug Design

3.2.3. Criblage virtuel en Structure-based Drug design :

Le criblage virtuel (SV) est une technique de calcul utilisée dans la découverte de médicaments pour rechercher dans des banques de petites molécules afin d'identifier les structures les plus susceptibles de se lier à une cible médicamenteuse, typiquement un récepteur protéique ou une enzyme [144][145].

Le criblage virtuel a été défini comme "l'évaluation automatique de très grandes bibliothèques de composés" en utilisant des programmes informatiques [146]. Comme cette définition le suggère, VS a largement été un jeu de nombres se concentrant sur la façon dont l'énorme espace chimique de plus de 1060 composés concevables [147] peut être filtré à un nombre gérable qui peut être synthétisé, acheté et testé.

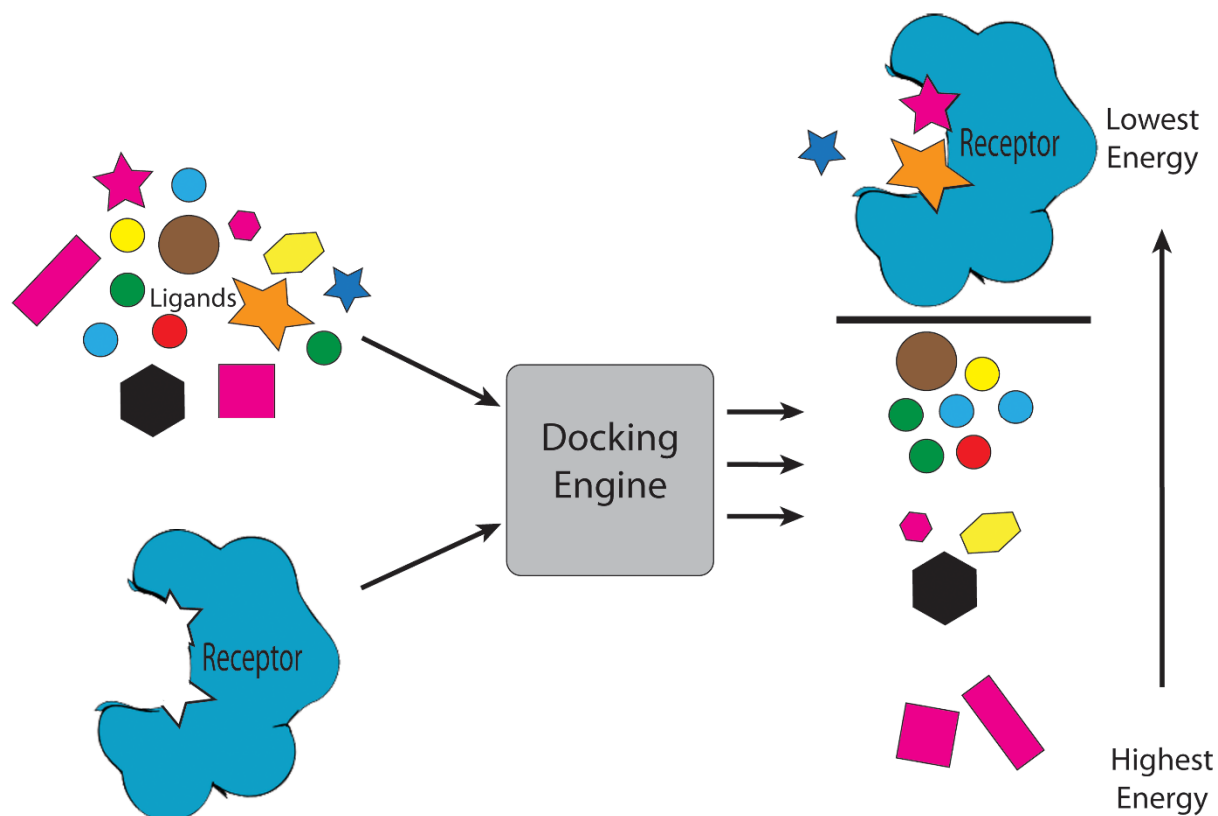


Figure 50 : Criblage virtuel en Drug Design

L'identification des têtes de série (Lead compound) montrant l'activité pharmacologique contre une cible biologique et l'optimisation progressive des propriétés pharmacologiques et de la puissance de ces composés sont les points focaux de la découverte de médicaments au stade précoce. À cette fin, l'industrie pharmaceutique a adopté le dépistage expérimental de grandes banques de produits chimiques contre une cible thérapeutiquement pertinente (criblage à haut débit ou HTS) comme un moyen d'identifier de nouveaux composés. Grâce au HTS, des composés actifs, des anticorps ou des gènes, qui modulent une voie

biomoléculaire particulière, peuvent être identifiés ; ceux-ci fournissent des points de départ pour la découverte de médicaments et pour comprendre le rôle d'un processus biochimique particulier en biologie. Bien que le HTS reste la méthode de choix pour la découverte de médicaments dans l'industrie pharmaceutique, les divers inconvénients de cette méthode, à savoir le coût élevé, le caractère exigeant en temps du procédé ainsi que l'incertitude du mécanisme d'action de l'ingrédient actif ont conduit à l'utilisation croissante de la conception rationnelle, basée sur la structure des médicaments (Structure-Based Drug Design) [143].

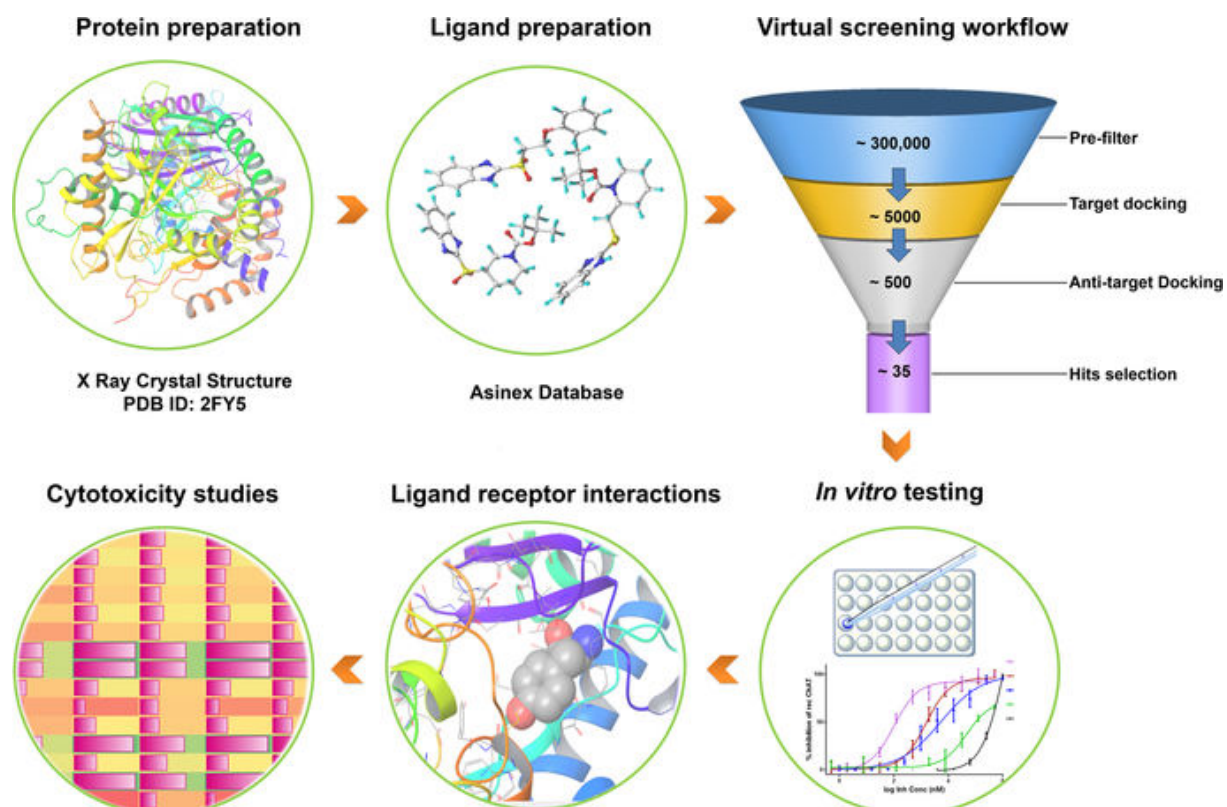


Figure 51 : Structure-based Virtual screening workflow

3.2.3.1. Identification des sites de liaisons :

L'identification du site de liaison est souvent une condition préalable supplémentaire pour effectuer le SBVS, lorsque le site de liaison n'est pas connu ou lorsqu'il est nouveau, des modulateurs allostériques de la fonction de la protéine sont recherchés. Idéalement, le site de

liaison cible est une poche, typiquement concave, ayant une variété de donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène probables et des caractéristiques hydrophobes [143].

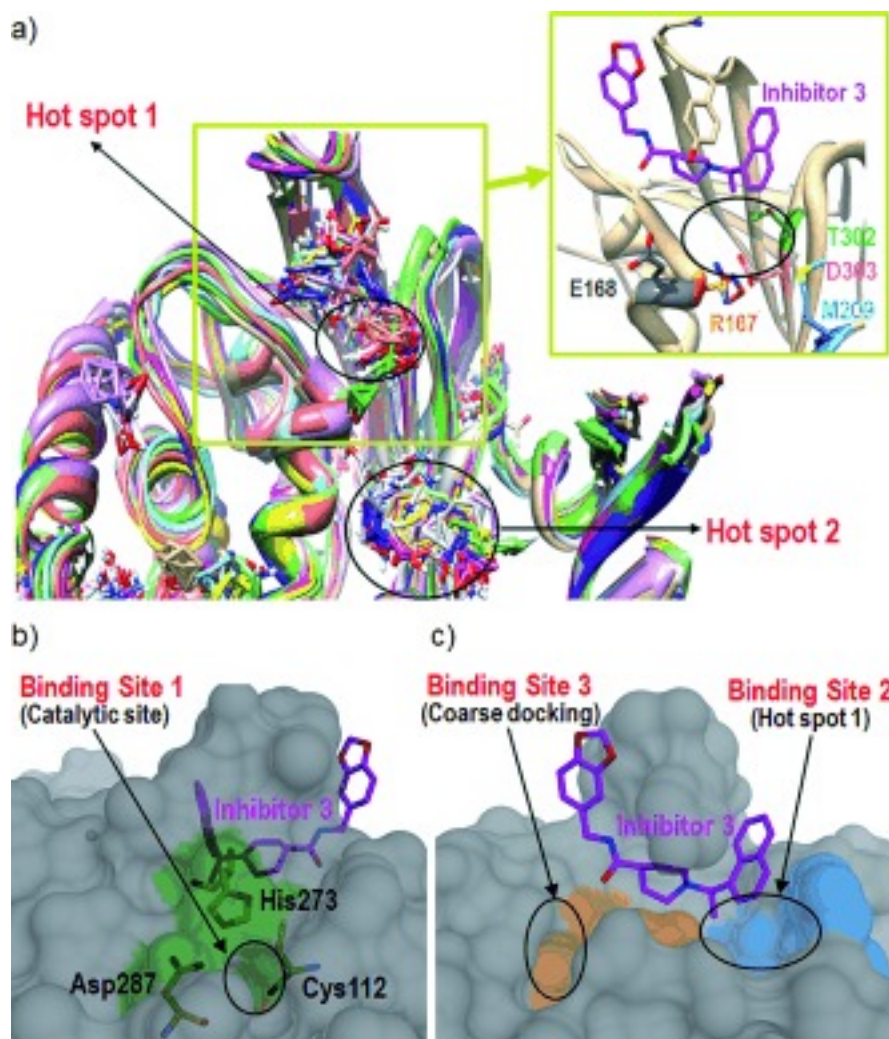


Figure 52 : Schéma illustratif de l'interaction ligand-récepteur après l'identification des sites de liaisons

3.2.3.2. Préparation de la base de données des composés

La construction de bases de données des composées est la prochaine étape importante du processus SBVS. Les bases de données pour SBVS contiennent de petites molécules assimilables à des médicaments, souvent disponibles ou disponibles par achat ou synthèse, possédant des caractéristiques souhaitables telles que stabilité et solubilité dans les milieux

aqueux, existence de groupes fonctionnels appropriés pour interagir avec des cibles biologiques et absence de groupements toxiques et indésirables. Plusieurs règles ont été appliquées pour assurer la «similitude avec les médicaments», la plus populaire étant la «règle des cinq Lipinski» [148] comme décrit précédemment dans ce chapitre.

3.2.3.3. Docking et scoring :

Cette étape consiste par la méthode de docking de déterminer le complexe ligand-récepteur le plus stable.

Un grand nombre de programmes de docking ont été développés récemment, y compris AutoDock [149], Dock [150], FlexX [151], Glide [152], Or [153], Surflex [154], ICM [155], LigandFit [156], Drugster [157] et eHiTS [158].

3.2.3.4. Amélioration de sélections des composés en post-docking :

Une étape limitante dans le SBVS est souvent la nécessité pour un chimiste computationnel de post-traiter les composés qui résultent d'un exercice VS-docking avant de sélectionner ceux qui passeront à la phase de test expérimental. La mise en œuvre des fonctions de notation simplifiées et parfois l'échantillonnage inadéquat de l'espace conformationnel du ligand peuvent conduire à des poses irréalistes, des collisions stériques intra-ligand, des amides torsadés, un réseau de liaison hydrogène imparfait et des poses basées sur la forme complémentarité. Ces poses peuvent entraîner un score déraisonnablement élevé et doivent être rejetées. Par conséquent, l'inspection visuelle de milliers de poses d'arrimage est normalement nécessaire par le chimiste médicinal afin de sélectionner l'ensemble de composés approprié pour le dosage. À cette fin, des efforts importants ont été consacrés à l'amélioration de l'efficacité et de la qualité de la sélection des composés [159, 160].

3.2.3.5. Synthèse et tests expérimentales :

A l'issue du criblage virtuel, enfin on obtient des molécules qui sont prêtent a êtres synthétisées et introduites dans les essais expérimentales.

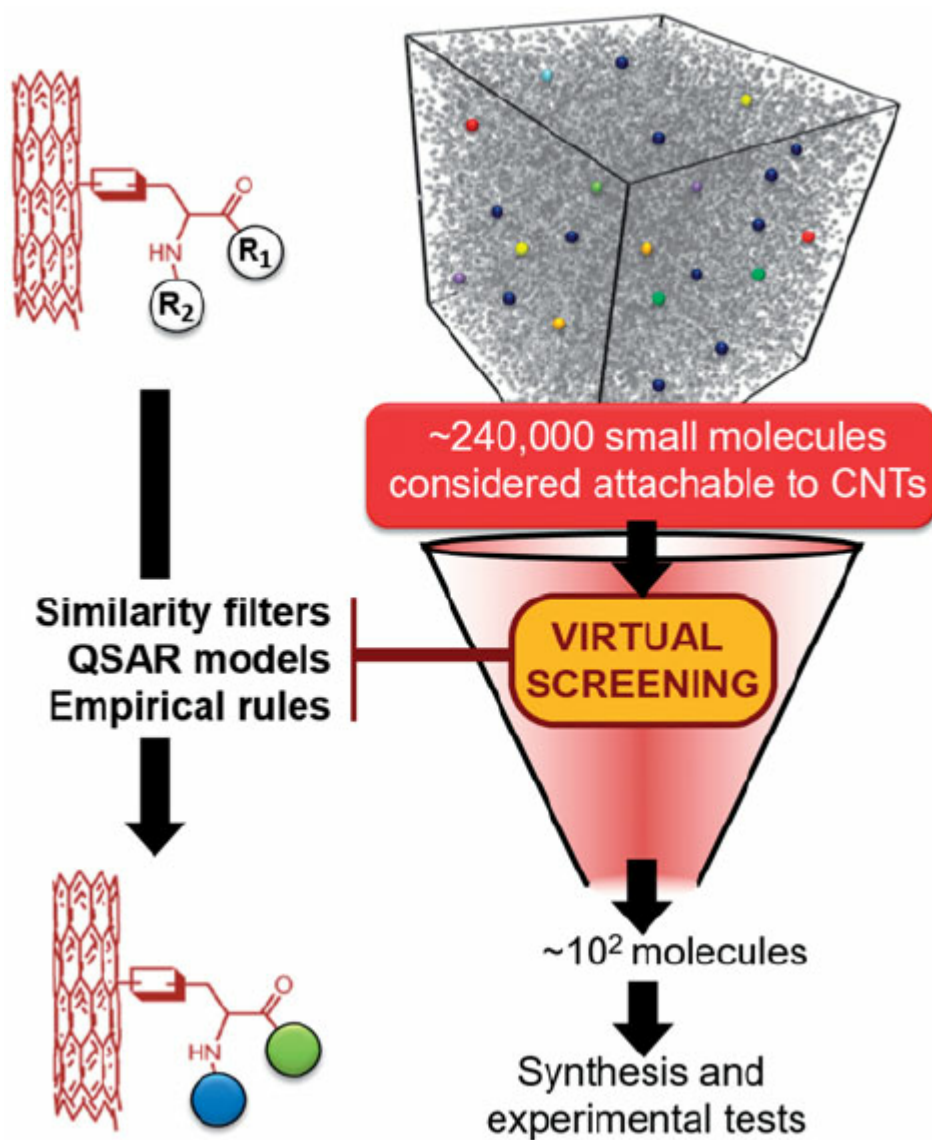


Figure 53 : Virtual screening selection of compounds

3.3. Ligand based drug design

3.3.1. Définition :

La conception de médicaments à base de ligands (ou la conception indirecte de médicaments) repose sur la connaissance d'autres molécules qui se lient à la cible biologique d'intérêt [163]. Ces autres molécules peuvent être utilisées pour dériver un modèle de

pharmacophore qui définit les caractéristiques structurales minimales nécessaires qu'une molécule doit posséder pour se lier à la cible [161].

En l'absence de structures tridimensionnelles (3D) de cibles médicamenteuses potentielles, la conception de médicaments à base de ligands est l'une des approches les plus populaires pour la découverte de médicaments et l'optimisation des protéines. Les relations structure-activité 3D (QSAR 3D) et la modélisation pharmacophore sont les outils les plus importants et largement utilisés dans la conception de médicaments à base de ligands qui peuvent fournir des informations cruciales sur la nature des interactions entre la molécule et la cible et fournir des modèles prédictifs appropriés pour l'optimisation des têtes de séries [173].

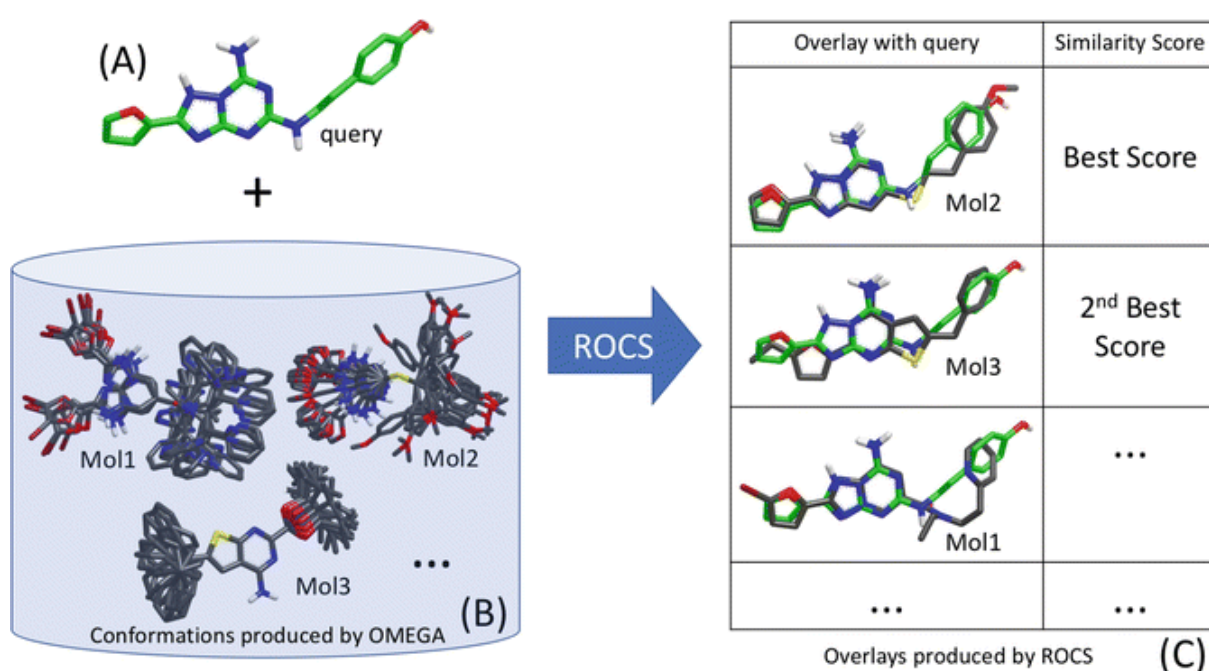


Figure 54 : Ligand-Based Drug Design : A partir d'un ligand connu (A), est une base de données (B), on obtient des ligand sélectionnés en fonction de leurs scoring.

Les méthodes de conception de médicaments à base de ligand (Ligand-based drug design) sont utiles en l'absence de structure 3D expérimentale [164-167]. En raison de l'absence de structure expérimentale, les molécules de ligands connues qui se lient à la cible du médicament sont étudiées pour comprendre les propriétés structurales et physico-chimiques des ligands qui sont en corrélation avec l'activité pharmacologique souhaitée de ces

ligands [163]. En plus des molécules de ligand connues, les méthodes à base de ligand peuvent également inclure des produits naturels ou des analogues de substrats qui interagissent avec la molécule cible produisant l'effet pharmacologique désiré [168-172].

En d'autres termes, un modèle de la cible biologique peut être construit sur la base de la connaissance de ce qui s'y rattache, et ce modèle peut à son tour être utilisé pour concevoir de nouvelles entités moléculaires qui interagissent avec la cible. Alternativement, une relation quantitative structure-activité (QSAR), dans laquelle une corrélation entre les propriétés calculées des molécules et leur activité biologique déterminée expérimentalement, peut être dérivée. Ces relations QSAR peuvent à leur tour être utilisées pour prédire l'activité de nouveaux analogues [162].

3.3.2. Quantitative structure activity relation

3.3.2.1. Principe

Les approches les plus populaires pour la conception de médicaments à base de ligands sont la méthode QSAR et la modélisation du pharmacophore. QSAR est une méthode computationnelle pour quantifier la corrélation entre les structures chimiques d'une série de composés et un processus chimique ou biologique particulier. L'hypothèse sous-jacente à la méthode QSAR est que des propriétés structurales ou physicochimiques similaires produisent une activité similaire [174, 175]. Initialement, un groupe d'entités chimiques ou de têtes de série sont identifiées qui montrent l'activité biologique désirée. Une relation quantitative est établie entre les caractéristiques physico-chimiques des molécules actives et l'activité biologique. Le modèle QSAR développé est ensuite utilisé pour optimiser les composés actifs afin de maximiser l'activité biologique pertinente. Les composés prédits sont ensuite testés expérimentalement pour l'activité souhaitée. La méthode QSAR peut donc être utilisée comme un outil de guidage pour l'identification de modifications de composés avec une activité améliorée [173].

La méthodologie générale de QSAR est construite sur une série d'étapes consécutives :

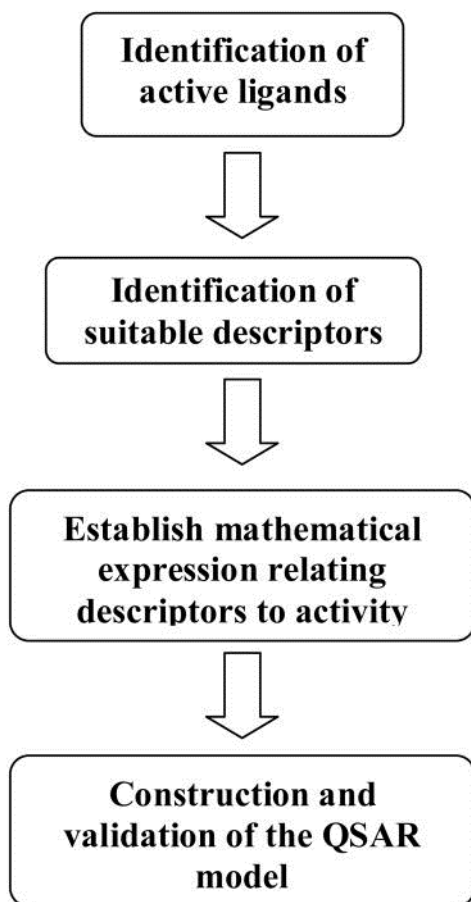


Figure 55: Typical workflow of QSAR methods

- Identifier les ligands avec des valeurs mesurées expérimentalement de l'activité biologique désirée. Idéalement, ces ligands sont d'une série congénérique, mais doivent présenter une diversité chimique adéquate pour avoir une grande variation d'activité.
- Identifier et déterminer les descripteurs moléculaires associés aux diverses propriétés structurales et physico-chimiques des molécules étudiées.
- Découvrir les corrélations entre les descripteurs moléculaires et l'activité biologique pouvant expliquer la variation de l'activité dans l'ensemble de données.
- Tester la stabilité statistique et la puissance prédictive du modèle QSAR.

Selon l'objectif de l'étude, l'activité biologique appropriée est mesurée expérimentalement pour une série de composés et cette donnée sert de variable dépendante dans la modélisation QSAR. Une fois les molécules sélectionnées pour l'étude, elles sont modélisées *in silico* et leur énergie minimisée en utilisant la mécanique moléculaire ou les méthodes de la mécanique quantique [176-179].

Ensuite, des descripteurs moléculaires pertinents sont générés pour l'ensemble des molécules afin de décrire les caractéristiques chimiques des molécules requises pour leur activité biologique. Les descripteurs moléculaires peuvent être structurels aussi bien que physico-chimiques. Le but ici est de créer une "empreinte" moléculaire pour chaque molécule qui se rapporte à son activité. Selon la méthode QSAR, des outils basés sur la connaissance, la mécanique moléculaire ou la chimie quantique peuvent être utilisés pour générer les descripteurs moléculaires. Des descripteurs moléculaires sont ensuite utilisés pour développer une relation mathématique pouvant expliquer la variabilité de l'activité biologique des molécules. Dans la dernière étape, les modèles développés sont soumis à diverses procédures de validation internes et externes pour tester leur signification statistique, leur robustesse et leur puissance prédictive [173].

3.3.2.2. Outils statistiques pour le développement et la validation de modèles

Le succès de tout modèle QSAR dépend grandement du choix des descripteurs moléculaires et de la capacité de générer la relation mathématique appropriée entre les descripteurs et l'activité biologique d'intérêt. Depuis les premiers jours de QSAR, il était clair que la définition des descripteurs moléculaires est la partie cruciale de la méthode [180, 181]. Des développements logiciels récents permettent maintenant de générer un grand nombre de descripteurs moléculaires pouvant être utilisés pour les méthodes QSAR [182, 183]. Cela pose également un nouveau problème dans la sélection des descripteurs appropriés pour expliquer les données d'activité [181, 184]. Il existe trois méthodes statistiques majeures traditionnellement appliquées dans les méthodes QSAR linéaires pour sélectionner les caractéristiques moléculaires importantes pour l'activité :

- Analyse de régression linéaire multivariée (MLR)

L'analyse MLR est la méthode la plus simple pour quantifier le descripteur moléculaire ayant une bonne corrélation avec la variation de l'activité. Le développement de modèle MLR peut impliquer une régression pas à pas vers l'avant ou vers l'arrière selon un test statistique pour trouver le meilleur modèle (c'est-à-dire ajouter ou éliminer systématiquement des descripteurs moléculaires, respectivement, pour déterminer le modèle idéal). Cependant, pour un grand nombre de descripteurs, la méthode MLR peut prendre beaucoup de temps et l'utilisateur doit veiller à exclure les combinaisons de variables ayant une corrélation interne élevée. Néanmoins, ce problème peut être résolu en utilisant un logiciel statistique (tel que MATLAB [185], R [186]) où l'utilisateur peut automatiser le processus MLR avec des conditions adéquates.

- Analyse en composantes principales (ACP)

La méthode PCA a été conçue pour surmonter les problèmes de l'analyse MLR en extrayant des informations de multiples variables, éventuellement redondantes, dans un plus petit nombre de variables non corrélées [187, 188]. Ainsi, l'ACP fournit un moyen efficace de réduire le nombre de variables indépendantes utilisées dans les modèles QSAR. Cette méthode est très utile pour les systèmes ayant un plus grand nombre de descripteurs moléculaires que le nombre d'observations. Cependant, les résultats de l'ACP sont souvent difficiles à analyser en ce qui concerne l'identification des caractéristiques structurelles ou physicochimiques particulières importantes pour l'activité.

- Analyse des moindres carrés partiels (PLS)

PLS est une combinaison de techniques MLR et PCA où la variable dépendante (par exemple l'activité biologique) est également extraite en nouveaux composants pour optimiser la corrélation. PLS est avantageux pour les systèmes avec plus d'une variable dépendante.

Il existe également d'autres méthodes de sélection de variables disponibles telles que les algorithmes génétiques et les méthodes bayésiennes utilisées dans les modèles QSAR linéaires. [173].

Les systèmes biologiques présentent souvent une relation non linéaire entre les descripteurs moléculaires et l'activité [189-193]. Le réseau de neurones est l'une des méthodes de régression non linéaire les plus utilisées pour développer des modèles QSAR pour de tels systèmes [194-200]. La modélisation QSAR supportée par un réseau neuronal est basée sur la propriété d'auto-apprentissage du réseau de neurones. Dans cette méthode, le réseau apprend l'association entre les descripteurs moléculaires et l'activité biologique associée basée sur l'ensemble d'apprentissage des molécules de ligand. Un réseau de neurones «formés» est également capable d'effectuer une rétro-propagation pour prédire l'activité d'une nouvelle molécule compte tenu de ses propriétés structurelles et physico-chimiques. Comme toute méthode de régression, les réseaux neuronaux sont également susceptibles de surapprentissage et peuvent entraîner des modèles avec un faible pouvoir prédictif. La détection de l'architecture optimisée du réseau de neurones peut également être subjective et longue [181]. Une variante du réseau neuronal est la méthode du réseau neuronal régularisé bayésien qui peut être utilisée pour modéliser des données QSAR non linéaires [191, 173]. Cette méthode est avantageuse par rapport au réseau neuronal habituel, car elle permet de surmonter le problème de sur-apprentissage et d'optimiser automatiquement l'architecture neurale [173]. Récemment, un réseau neuronal artificiel bayésien modifié (BRANN) avec un a priori laplacien a également été rapporté. Il est capable d'optimiser le nombre de descripteurs utilisés dans les modèles QSAR en éliminant les descripteurs inefficaces [201].

Une fois qu'un modèle QSAR initial a été développé, il doit être validé. Il y a principalement deux types de validation requis pour établir un modèle QSAR : La validation interne et la validation externe. La méthode de validation interne la plus populaire est la validation croisée «leave-one-out» [202]. Dans cette méthode, l'une des observations est conservée en tant que donnée de validation tandis que le reste des données comprend l'ensemble d'apprentissage pour estimer les coefficients du modèle QSAR. L'activité du composé d'essai est ensuite prédite en utilisant le modèle basé sur les composés de l'ensemble d'entraînement. Cette procédure est répétée pour tous les autres composés jusqu'à ce que chacun d'eux ait servi une fois comme composé d'essai. Le pouvoir prédictif du modèle est ensuite évalué en calculant la valeur r^2 ou Q^2 validée de manière croisée en utilisant l'équation suivante :

$$Q^2 = 1 - \frac{\sum(y_{pred} - y_{obs})^2}{\sum(y_{obs} - y_{mean})^2}$$

3.3.2.3. QSAR classique ou 2D QSAR :

Dans la méthode QSAR classique, également appelée approche Hansch-Fujita, diverses caractéristiques électroniques, hydrophobes et stériques sont corrélées avec l'activité biologique d'une série de composés congéniques. Un exemple typique d'équation reliant l'activité aux propriétés physiques est montré dans l'équation suivante :

$$\log\left(\frac{1}{C}\right) = k_1\pi - k_2\pi^2 + k_3\sigma + k_4E_s + k_5$$

Où C est la concentration du composé nécessaire pour produire l'activité biologique, π est la constante du substituant hydrophobe (c'est-à-dire le coefficient de partage), σ est la constante du substituant électronique de Hammett et E_s est la constante du substituant stérique. L'analyse de Hansch est également connue sous le nom de QSAR 2D car elle implique généralement des descripteurs moléculaires 2D. En 1964, Free-Wilson a développé indépendamment un modèle mathématique reliant la présence de divers substituants chimiques à l'activité biologique. Chaque type de groupe chimique a reçu une contribution d'activité, selon le type et l'emplacement d'un substituant (tel que méta ou para) et l'impact connexe sur l'activité biologique. L'activité biologique d'un composé substitué a ensuite été estimée comme une sommation de l'activité de la molécule parente, μ , et la contribution des substituants individuels

$$\log\left(\frac{1}{C}\right) = \sum_{ij} a_{ij} + \mu$$

Où a_{ij} représente la contribution d'activité de la substitution i à l'emplacement j . Les approches Hansch et Free-Wilson ont servi d'outils prédictifs dans les études QSAR classiques pendant de nombreuses années. Plus tard, une méthode combinée Hansch / Free-Wilson a été développée où les équations 2 et 3 ont été combinées linéairement pour décrire l'activité biologique. La force du QSAR classique est qu'en utilisant des relations mathématiques très simplistes impliquant diverses propriétés physico-chimiques et des substituants chimiques, il est capable d'expliquer et de prédire l'activité biologique d'une série de molécules similaires [173].

3.3.2.4. 3D QSAR

Comme son nom l'indique, la méthode QSAR 3D inclut des descripteurs qui décrivent les caractéristiques 3D d'une molécule pour développer un modèle QSAR. Diverses caractéristiques géométriques et physiques et des descripteurs chimiques quantiques peuvent être utilisés pour décrire les caractéristiques 3D des ligands dans la méthode QSAR 3D. De tels descripteurs moléculaires sont ensuite combinés pour créer un pharmacophore capable d'expliquer l'activité biologique des ligands. Un pharmacophore est défini comme l'orientation spatiale 3D de diverses caractéristiques, telles que les donneurs de liaisons hydrogène ou les accepteurs, qui sont essentiels pour l'activité biologique désirée [203]. Le modèle développé pharmacophore est testé pour la stabilité et la signification statistique pour obtenir le modèle final QSAR 3D.

Il existe plusieurs méthodes d'application de la QSAR 3D à savoir à titre d'exemples : CoMFA, CoMSIA, CATALYST

3.3.3. La modélisation du pharmacophore :

3.3.3.1. Définition du pharmacophore

Le concept de pharmacophore a été introduit en 1909 par Ehrlich [91], qui a défini le pharmacophore comme «un cadre moléculaire qui porte (phoros) les caractéristiques essentielles responsables de l'activité biologique (pharmacon) d'un médicament». Après un siècle de développement, le concept de pharmacophore de base reste inchangé, mais sa signification intentionnelle et son champ d'application ont été considérablement élargis. Selon

la définition très récente de l'UICPA [92], un modèle pharmacophore est «un ensemble de caractéristiques stériques et électroniques nécessaire pour assurer les interactions supramoléculaires optimales avec une cible biologique spécifique et pour déclencher (ou bloquer) sa réponse biologique». En dehors de cette définition officielle, d'autres définitions similaires, ainsi que des remarques, ont été décrites dans la littérature [93-95]. Le développement global et l'histoire du concept pharmacophore à travers le siècle passé a été passé en revue par Gund [93] et Wermuth [94]

Un modèle pharmacophore peut être établi soit de manière ligand, en superposant un ensemble de molécules actives et en extrayant des caractéristiques chimiques communes essentielles à leur bioactivité, soit de manière structurée, en sondant les points d'interactions possibles entre la cible macromoléculaire et les ligands.

Les approches pharmacophores ont été largement utilisées dans le dépistage virtuel, le design de novo et d'autres applications telles que l'optimisation des sondes et le design de médicaments multi-cibles (figure 56).

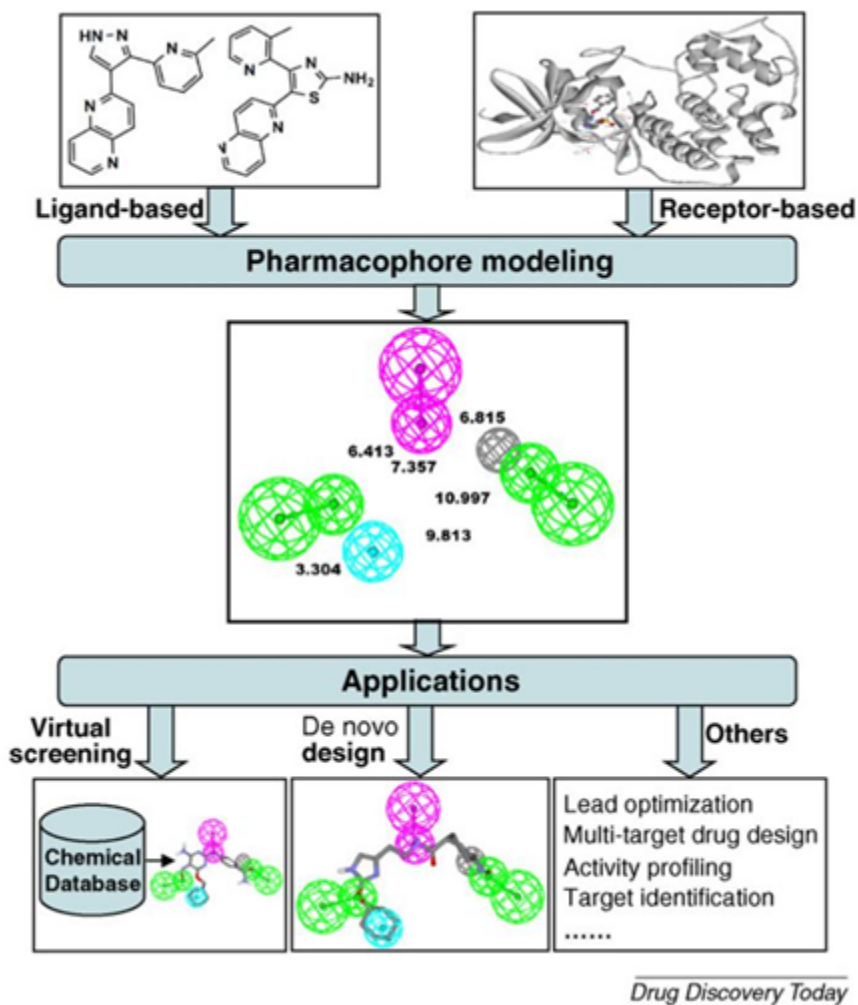


Figure 56 :The full framework of pharmacophore architecture.

Une variété d'outils automatisés pour la modélisation et les applications pharmacophores est apparue en permanence après les progrès de la chimie computationnelle au cours des 20 dernières années ; ces outils de modélisation du pharmacophore, ainsi que leurs inventeurs et leurs caractéristiques typiques. Beaucoup d'histoires réussies d'approches de pharmacophore dans la facilitation de la découverte de médicaments ont été rapportées ces dernières années [96,97]. L'approche pharmacophore, cependant, fait face à de nombreux défis qui limitent sa capacité à atteindre son potentiel attendu, en particulier avec la demande pour réduire les coûts élevés actuels associés à la découverte et au développement d'un nouveau médicament [98].

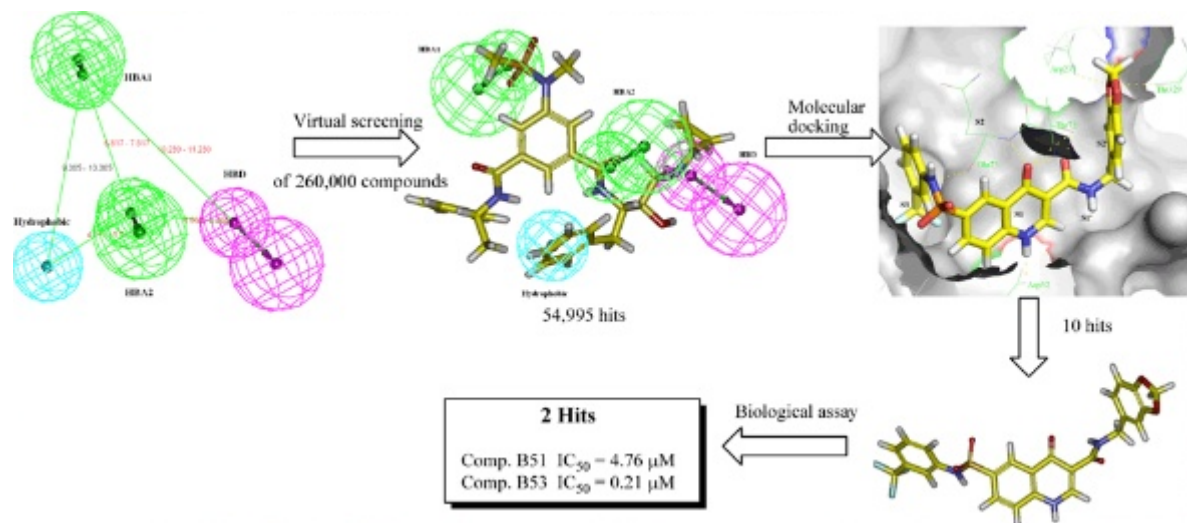


Figure 57 : Ligand-Based pharmacophore

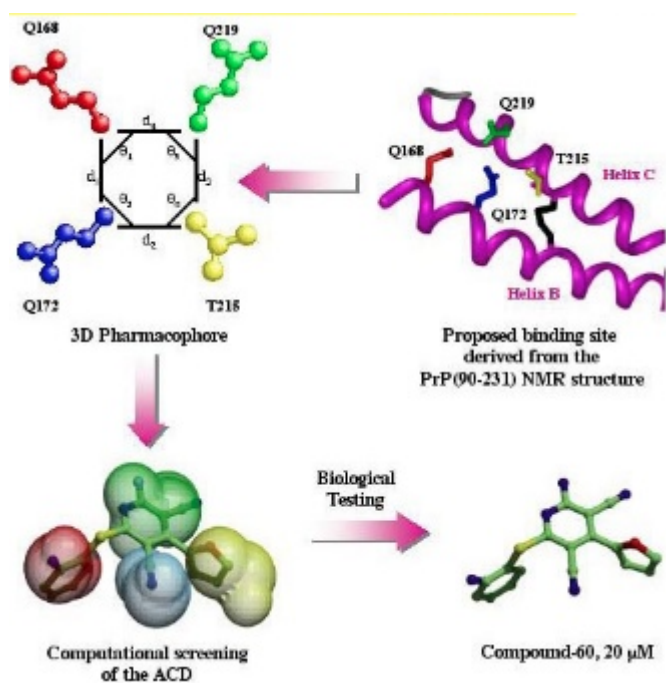


Figure 58 : Structure-Based pharmacophore

3.3.3.2. Développement d'un modèle pharmacophore

Le processus de développement d'un modèle de pharmacophore implique généralement les étapes suivantes :

1. Choisissez un ensemble de molécules structurellement différentes qui seront utilisées pour développer le modèle pharmacophore. Comme un modèle pharmacophore devrait être capable de discriminer entre des molécules avec et sans bioactivité, l'ensemble des molécules devrait inclure à la fois des composés actifs et inactifs.

2. Analyse conformationnelle : Génère un ensemble de conformations à basse énergie qui est susceptible de contenir la conformation bioactive pour chacune des molécules sélectionnées.

3. Superposition moléculaire : Superposer ("ajuster") toutes les combinaisons des conformations à basse énergie des molécules. Des groupes fonctionnels (bioisostériques) similaires communs à toutes les molécules de l'ensemble peuvent être adaptés (par exemple, des cycles phényle ou des groupes acide carboxylique). L'ensemble des conformations (une conformation de chaque molécule active) qui donne le meilleur ajustement est présumé être la conformation active.

4. Abstraction : Transformer les molécules superposées en une représentation abstraite. Par exemple, des noyaux phényle superposés pourraient être désignés de manière plus conceptuelle comme un élément pharmacophore 'à cycle aromatique'. De même, les groupes hydroxy peuvent être désignés comme élément pharmacophore «donneur / accepteur de liaison hydrogène».

5. Validation : Un modèle de pharmacophore est une hypothèse qui tient compte des activités biologiques observées d'un ensemble de molécules qui se lient à une cible biologique commune. Le modèle n'est valable que dans la mesure où il est capable de prendre en compte les différences d'activité biologique d'une gamme de molécules.

Au fur et à mesure que les activités biologiques des nouvelles molécules deviennent disponibles, le modèle pharmacophore peut être mis à jour pour l'affiner davantage.

3.3.3.3. Empreinte de Pharmacophore

Alors que les molécules sont des entités 3D, la représentation pharmacophore réduit une molécule à un ensemble de caractéristiques au niveau 2D ou 3D [204,205]. Une empreinte pharmacophore est une extension de ce concept, et annote typiquement une molécule comme une chaîne de données unique. Tous les ensembles d'éléments pharmacophores (points) en trois ou quatre points possibles sont énumérés pour chaque ligand [206]. La distance entre les points caractéristiques est comptée en liens (pour les empreintes topologiques), ou par regroupement à distance lors de l'utilisation d'empreintes 3D (Figure 59). L'empreinte résultante est une chaîne décrivant la fréquence de chaque combinaison possible à des positions prédéfinies dans la chaîne. Plusieurs variantes d'empreintes pharmacophores ont été conçues et sont fréquemment utilisées [207].

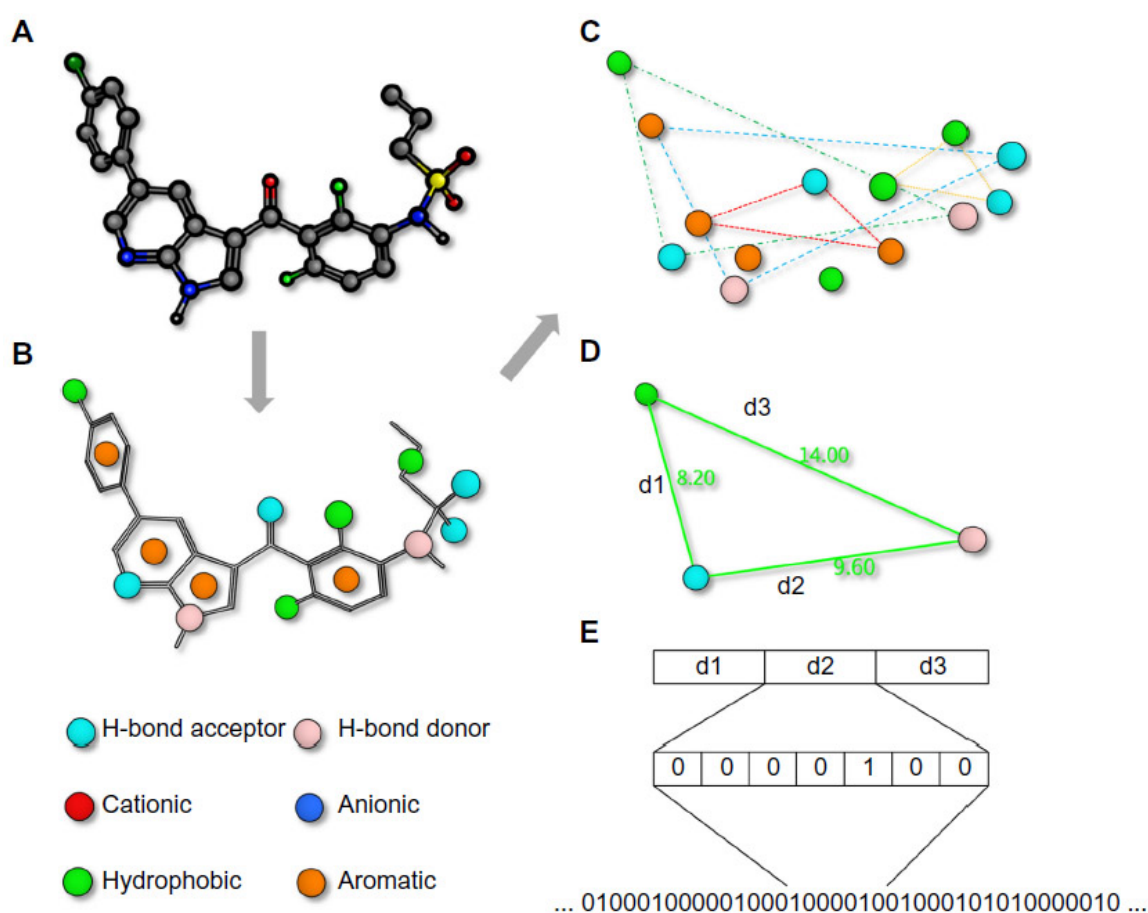


Figure 59 : Empreinte de pharmacophore

Une empreinte de pharmacophore est la représentation d'un petit ligand de molécule (A) annoté avec des caractéristiques d'interaction moléculaire (B) dans une chaîne. Typiquement, chaque combinaison possible de trois (ou quatre) points d'éléments d'interaction moléculaire (C), avec différentes distances entre les caractéristiques, calculée soit par l'espace, soit par le nombre de longueurs de liaison (D), est calculée et la fréquence d'occurrence est stocké dans une chaîne (E). De telles chaînes sont utiles pour la comparaison facile de la similarité entre plusieurs molécules [207].

Une telle empreinte digitale peut être utilisée pour analyser la similarité entre molécules ou entre une bibliothèque de molécules. Alternativement, un modèle d'empreintes digitales peut être utilisé pour analyser les éléments communs des ligands actifs afin d'identifier les principales caractéristiques contribuant à la fonction biologique [207].

3.3.3.4. Modèle de pharmacophore ou requête

Un modèle pharmacophore se compose de quelques entités organisées dans un modèle 3D spécifique [208]. Chaque entité est généralement représentée sous forme de sphère (bien que des variantes existent) avec un rayon déterminant la tolérance sur l'écart par rapport à la position exacte (Figure 2). Les entités peuvent être étiquetées comme une entité unique ou une combinaison logique composée de « ET », « OU » et « NON » pour combiner différents modèles d'interaction dans une même étiquette. Des caractéristiques supplémentaires peuvent décrire des interactions de volume interdites (typiquement pour représenter la limite du récepteur).

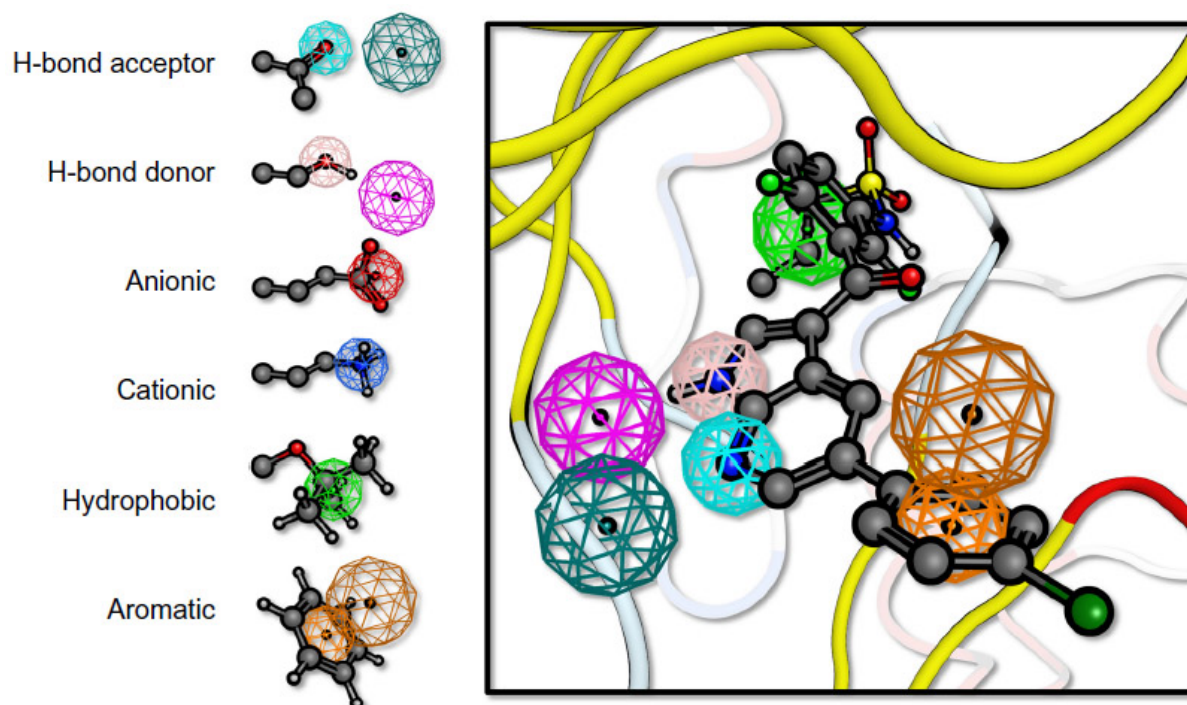


Figure 60 : Pharmacophore requête

Une requête pharmacophore est composée de différentes caractéristiques. Les caractéristiques représentent des motifs de reconnaissance moléculaire tels que des accepteurs de liaison hydrogène ou des donneurs, des groupes anioniques, cationiques, hydrophobes et aromatiques. Le rayon de la sphère détermine la rigueur de la contrainte géométrique. Pour les caractéristiques où l'orientation correcte de l'interaction est importante en tant que liaison hydrogène et le plan aromatique, une deuxième caractéristique peut être utilisée pour indiquer le vecteur de l'interaction (ou la normale du plan). Une requête pharmacophore peut combiner n'importe laquelle de ces caractéristiques, avec différentes opérations de radiologie et de logique telles que "ET", "OU" et "NON". A gauche, un pharmacophore hypothétique pour la BRAF kinase est donné [207].

De telles caractéristiques pharmacophores sont typiquement utilisées comme requêtes pour cribler des banques de petites molécules de composés [209]. Dans ces banques, tous les composés sont présents dans leurs conformations bioréactives à basse énergie. Chacune de ces conformations est ajustée à la requête pharmacophore en alignant les caractéristiques

pharmacophores de la molécule et la requête est composée. Si une molécule peut être insérée à l'intérieur des sphères représentant les caractéristiques de la requête, elle est considérée comme une molécule hit. Souvent, l'interrogation pharmacophore peut être trop complexe pour trouver des molécules touchées dans une bibliothèque donnée, et l'appariement partiel peut être autorisé. Dans de tels cas, seules certaines caractéristiques jugées essentielles pour l'activité sont appariées. D'autres utilisations de ces modèles sont d'aligner des molécules ou de faciliter les simulations d'amarrage moléculaire [210-212].

Selon la situation et le type d'expérience, plusieurs stratégies sont disponibles pour construire des modèles de pharmacophores, soit manuellement, soit en utilisant des algorithmes automatisés [207].

3.3.3.5. Modélisation de pharmacophore dans le criblage virtuel

La modélisation du pharmacophore est le plus souvent appliquée au criblage virtuel afin d'identifier les molécules déclenchant l'effet biologique recherché. À cette fin, les chercheurs créent un modèle de pharmacophore (requête) qui code très probablement l'organisation 3D correcte du modèle d'interaction requis. En fonction de ce que l'on sait de la cible protéique particulière, différentes options sont disponibles pour construire une telle requête [207].


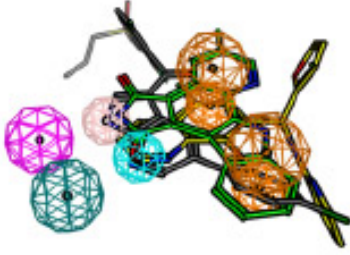
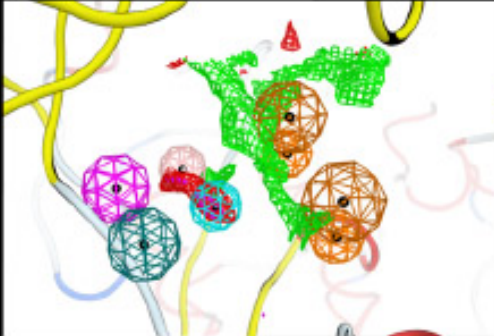
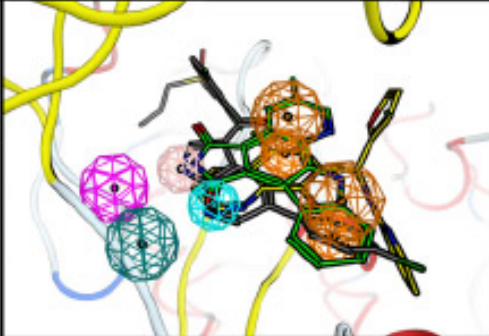
Prior data	Active ligand known?	
	No	Yes
Protein structure known? No		
Protein structure known? Yes		

Figure 61:Quatre situations différentes pour la recherche pharmacophore.

La figure montre les quatre situations différentes qui peuvent être rencontrées lors du démarrage d'une projection virtuelle. Les situations comprennent l'absence de l'information sur la structure du ligand et de la protéine, où, à l'exception de la divination, le dépistage expérimental est la seule option. La deuxième option est la présence de ligands actifs, mais la structure de la protéine est inconnue, où pharmacophores peuvent être utilisés pour le dépistage virtuel à base de ligand. La meilleure situation est lorsque le ligand de liaison et l'information structurale est présente. L'option la plus difficile est quand seulement une structure de protéine est disponible.

En général, il est recommandé de diviser les données de ligand en deux ensembles, une formation et un ensemble d'évaluation pour valider la requête de pharmacophore générée, lorsque plusieurs ligands actifs (et dérivés inactifs) sont connus [213].

Alors que dans tous ces cas, les demandes de pharmacophore sont considérées comme des filtres positifs pour identifier les composés, elles peuvent en fait être également utilisées comme filtres négatifs pour éviter également les effets secondaires [214, 215].

A. Aucune structure de protéine et aucune structure de ligand n'est connue

Si la structure cible et tous ses ligands sont inconnus, la modélisation du pharmacophore est impossible. La seule option pour utiliser le principe pharmacophore consisterait à concevoir une bibliothèque diversifiée utilisant une métrique de diversité basée sur les empreintes pharmacophores pour assurer une diversité optimale de la bibliothèque, contenant une grande variété de molécules avec différentes compositions pharmacophores. En effet, compte tenu du grand nombre de composés disponibles et potentiels, la tendance est de concevoir très soigneusement les bibliothèques afin de couvrir efficacement l'espace chimique dans tout processus de recherche [207].

B. Aucune structure protéique, mais des structures ligand actives sont connues

C'est fréquemment le cas dans la découverte de médicaments. Si une seule molécule active est connue, il est alors impossible de cartographier les principales caractéristiques pharmacophores contribuant à la molécule, et la seule option possible consiste à utiliser des recherches de similarité (comme l'utilisation d'empreintes digitales pharmacophores) pour récupérer des molécules similaires [216]. Après avoir été testé, un ensemble de plusieurs composés actifs et inactifs peut être connu et une modélisation pharmacophore plus avancée peut être utilisée. [207].

Quand un ensemble de ligands actifs de structure connue, avec des échafaudages similaires ou différents, est disponible, il est alors possible d'utiliser la modélisation de pharmacophores à base de ligands [217].

L'élucidation du pharmacophore putatif implique deux étapes. Tout d'abord, l'espace conformationnel des molécules flexibles doit être largement couvert puisque les conformations bioactives sont inconnues. Deuxièmement, les molécules doivent être alignées

par des caractéristiques pharmacophores communes, qui peuvent être conservées dans un modèle 3D. En utilisant des dérivés inactifs, l'essence des caractéristiques ainsi que l'arrangement stérique autorisé des ligands peuvent également être cartographiés. L'algorithme Catalyst-HypoGen se démarque notamment de la variété des outils disponibles à cet effet [218]. Il s'agit d'une combinaison de QSAR et de la méthode pharmacophore. Il tente de corréler les valeurs de structure et d'activité (K_i ou concentration maximale inhibitrice maximale [IC50]) en construisant un modèle pharmacophore. Ainsi, HypoGen non seulement identifie un composé de requête comme «actif» ou «inactif» dans la fonction traditionnelle d'un modèle de pharmacophore, mais prédit également la valeur de l'activité basée sur la régression de l'ensemble de données d'apprentissage.

C. Les structures de protéines et de ligands sont connues

Dans le troisième cas, l'information structurale est présente à la fois pour les ligands et la protéine réceptrice. Habituellement, un modèle de pharmacophore représente les principales caractéristiques d'une petite molécule qui lui permet de se lier à une molécule réceptrice, mais cette idée peut être inversée et les pharmacophores peuvent être construits à partir des caractéristiques d'un site protéique actif [219] et ses ligands, et peuvent être cartographiés sur la conformation bioactive du ligand. Idéalement, le modèle structural est dérivé de données de résonance magnétique cristallographique ou nucléaire, mais des modèles d'homologie ou d'autres données structurales peuvent également être utilisés. Bien qu'une structure pour un ligand puisse suffire, il est avantageux d'avoir des informations 3D pour plusieurs ligands afin d'identifier les interactions communes. Bien que cette approche soit compatible avec la majorité des méthodes de modélisation du pharmacophore, LigandScout est le premier logiciel capable de construire automatiquement une requête à partir d'un ou de plusieurs fichiers de banque de données de protéines (PDP) basés sur des interactions protéine-ligand [220].

De telles requêtes de pharmacophore basées sur la structure ont de multiples applications. Ils peuvent être utilisés pour le criblage virtuel, la prédiction de pose de ligands et la comparaison des sites de liaison [207].

D. Seule la structure des protéines est connue

Dans de cas on procède par la méthode de structure based Drug design.

3.3.3.6. Méthodes pharmacophores dans les simulations d'amarrage (docking simulations)

Les modèles pharmacophores sont très appropriés en tant que requêtes pour le criblage virtuel des bases de données. Néanmoins, l'une des approches les plus courantes dans le criblage virtuel est une approche dite hiérarchique dans laquelle différentes méthodes sont combinées de manière consécutive. Ceci est également connu sous le nom de principe de l'entonnoir, où les composés les moins susceptibles d'être actifs sont éliminés à chaque étape consécutive, laissant les composés les plus prometteurs pour le criblage virtuel [62].

Typiquement, chaque étape de l'approche hiérarchique consiste en une étape plus complexe, exigeante en termes de calculs que la précédente. En tant que tels, les modèles pharmacophores sont souvent utilisés comme un filtre pour identifier les composés qui remplissent les exigences de la géométrie et de la fonctionnalité chimique simples de la requête, avant des approches plus compliquées et exigeantes en termes de calcul comme le docking moléculaire.

Les simulations de docking moléculaire sont des méthodes computationnelles qui visent à prédire le mode de liaison d'un ligand pour un récepteur donné ainsi que la qualité de l'interaction, souvent en tentant de prédire l'affinité (énergie libre de liaison) en utilisant les fonctiond de scoring [221].

Souvent, des simulations d'amarrage moléculaire sont utilisées pour cribler de grands ensembles de données de composés pour une cible donnée, et les composés sont classés en fonction de leur affinité prédite. En raison du nombre élevé et de la diversité des composés de criblage, ainsi que de la connaissance que la plupart des composés criblés sont probablement inactifs, les composés les plus performants sont très probablement inactifs et les meilleurs composés sont classés en dessous d'eux. Bien que ce classement puisse toujours être meilleur que le classement aléatoire, seuls quelques composés sont choisis parmi ceux qui obtiennent les meilleurs scores, et beaucoup d'entre eux se révèlent souvent inactifs [223] [224].

Plusieurs options sont disponibles pour combiner le criblage virtuel basé sur l'ancrage avec le criblage virtuel pharmacophore :

- La base de données de ligands peut être préfiltrée en utilisant une requête pharmacophore, avant l'évaluation en utilisant des simulations de docking [222].

- Les simulations de docking peuvent être post-filtrées en utilisant une requête pharmacophore pour éliminer tous les composés qui ne se lient pas selon la requête pharmacophore. La méthode peut également rejeter des composés qui auraient obtenu de bons scores dans une recherche pharmacophore pure, mais qui ne se lient pas selon certaines hypothèses en tenant compte de plus d'informations, comme l'incompatibilité de la structure globale du ligand avec le site récepteur. Dans un tel cas, les ligands sont évalués en conformation absolue et ne devraient pas être autorisés à s'aligner sur les caractéristiques du pharmacophore [225].

- Une autre alternative est d'utiliser l'alignement pharmacophore pour guider le placement pendant les simulations d'amarrage [226] [227]. Le modèle pharmacophore peut dans ce cas être utilisé pour la mise en place du ligand, de manière similaire à l'ajustement d'une molécule dans la requête pharmacophore ; ou pour guider le placement en utilisant une contrainte tout en marquant les différentes poses d'ancrage. La requête pharmacophore peut provenir d'une requête définie par l'utilisateur ou d'une requête pharmacophore basée sur le récepteur générée automatiquement [207].

3.3.3.7. Identification de la cible médicamenteuse guidée par le pharmacophore :

Alors que typiquement le but de CADD est d'identifier et d'optimiser des molécules de type médicament pour une cible donnée, la situation inverse existe également. Souvent, les molécules médicamenteuses sont connues, mais le mécanisme d'action n'est pas clair. Ces composés sont souvent dérivés de la phytothérapie, ou des médicaments phénotypiquement développés. Dans de tels cas, CADD peut aider à identifier la cible. Des outils de similarité chimio-formels basés sur les empreintes digitales sont utilisés pour identifier des composés analogues proches avec un mécanisme d'action connu [228,229] Néanmoins, la modélisation

pharmacophore peut également être une option, plutôt que de cribler des composés avec une requête pharmacophore. La molécule elle-même peut devenir la requête et le but est d'identifier le modèle de pharmacophore le plus probable qui correspond à la molécule. De telles collections de modèles pharmacophores peuvent être construites manuellement ou automatiquement à partir de la base de données PDB [230]. De même, cette approche peut également être utilisée pour pêcher une cible pour un composé donné avec une activité encore inconnue.

Un exemple d'une telle approche a été rapporté par Rollinger et al. [232]. En utilisant LigandScout, plusieurs métabolites végétaux ont été étudiés et de multiples cibles médicamenteuses potentielles ont été identifiées pour ces composés. Des tests expérimentaux des composés pour les cibles données ont validé l'applicabilité de cette méthode. On peut s'attendre à ce que les modèles pharmacophores jouent un rôle important dans l'avenir, à mesure que la polypharmacologie ou le repositionnement des médicaments se généralisera [231]. Cette approche peut également aider à prédire les effets secondaires possibles ou non ciblés en compte pour le design des composés plus spécifiques [207].

3.3.3.8. Limites des méthodes pharmacophores

Malgré l'abondance de cas réussis de conception de médicaments reposant sur la modélisation du pharmacophore, comme pour toute méthode, il n'est pas fiable et il faut être prudent quant aux limites de cette technique [233].

+ La principale limitation du criblage virtuel par pharmacophore est l'absence de bonnes mesures de scoring. Alors que les simulations de docking sont basées sur des fonctions de scoring essayant de prédire l'affinité, et que les recherches de similarité utilisent des métriques de similarité, les requêtes pharmacophores n'ont pas de métrique de notation générale fiable. Le plus souvent, la qualité de l'ajustement du ligand dans une requête pharmacophore est exprimée par l'écart quadratique moyen entre les caractéristiques de la requête et les atomes de la molécule. Cette métrique, cependant, est incapable de prendre en compte les similarités avec les inhibiteurs connus. Il est également impossible de prédire la compatibilité globale avec la protéine réceptrice, et donc les molécules qui répondent à une requête pharmacophore peuvent être très différentes des autres inhibiteurs et possèdent des groupes fonctionnels qui ne

sont pas complémentaires du site de liaison au récepteur, les rendant inactifs bien qu'ils correspondent parfaitement [207].

+ Une deuxième limitation est la dépendance d'un écran virtuel pharmacophore sur une base de données de conformation pré-calculée. Ces bases de données ne contiennent qu'un nombre limité de conformations de faible énergie par molécule [234,235]. Il est possible qu'une molécule active ne puisse pas être identifiée car la conformation est absente. Ceci est particulièrement le cas pour les nombreuses conformations différentes des liaisons rotatives de petites fonctionnalités moléculaires telles que les groupes hydroxyle. Différentes rotations seraient très difficiles à distinguer au cours de la génération de conformation en termes de différences de déviation quadratique moyenne, et pourraient donc ne pas être échantillonnées en profondeur. Souvent, les outils de recherche de pharmacophores sont capables de faire tourner de telles liaisons pendant le processus d'ajustement pour obtenir des conformations avec des directions correctes sur les petits groupes polaires flexibles [207].

3.3.3.9. Perspectives d'avenir sur la modélisation du pharmacophore (Fragment-based Drug design)

Au cours des deux dernières décennies, la conception de médicaments à base de fragments est devenue une méthode bien établie pour le développement rationnel de nouveaux médicaments. Plutôt que de cribler des molécules ressemblant à des médicaments (avec des poids moléculaires d'environ 500 Da), des molécules plus petites jusqu'à 350 Da (appelés fragments) sont recherchés pour l'affinité avec un récepteur en utilisant des méthodes biophysiques hautement sensibles. Les fragments présentant une certaine affinité pour la cible sont cultivés en composés plus gros et plus puissants, et des fragments se liant à des zones adjacentes peuvent également être liés.

Étant donné que la diversité des fragments de petites molécules peut facilement être échantillonnée avec quelques centaines de composés, les méthodes de criblage *in silico* conviennent parfaitement à la conception de fragments. Des méthodes CADD telles que l'amarrage et la modélisation pharmacophore ont donc également été utilisées pour identifier des composés de type fragment *in silico* avant de les tester *in vitro* ; la recombinaison

subséquente des fragments peut être utilisée pour la conception de novo des inhibiteurs. [236,237].

Dans une première approche, le point de départ est une requête pharmacophore unique qui couvre deux sous-poches (ou plus) dans le site de liaison au récepteur. Une caractéristique pharmacophore supplémentaire est ajoutée qui ne représente pas une caractéristique de reconnaissance moléculaire, mais représente un atome dans les fragments, où les deux fragments des différentes poches peuvent se chevaucher et seront liés les uns aux autres [207].

Ensuite, des fragments sont identifiés qui remplissent les caractéristiques présentes dans une sous-poches de la requête pharmacophore, ainsi que sur la fonction de liaison. Ensuite, la compatibilité des hits de fragment pour les sous-poches respectives est évaluée en termes de possibilité de maintenir la conformation correcte après la liaison des deux fragments. Par la suite, les composés conçus de novo peuvent être synthétisés et évalués [207].

3.4. Chimie combinatoire en Drug Design

3.4.1. Définition

La chimie combinatoire est une nouvelle méthode mise au point par des universitaires et des chercheurs pour réduire le temps et le coût de la recherche et de production de nouveaux médicaments efficaces, les scientifiques utilisent la chimie combinatoire pour créer un grand nombre de molécules qui peuvent être détectées efficacement, cette technique a attiré l'attention de nombreux domaines tels que la chimie pharmaceutique, la biotechnologie et l'agrochimie.

La chimie combinatoire est la branche de la chimie dans laquelle quelques molécules de base sont combinées de diverses manières pour donner un grand nombre de composés différents ; souvent entrepris dans la recherche pharmaceutique.

L'idée de base de la chimie combinatoire :

- Préparation d'un grand nombre de composés différents en même temps
- Le criblage à haut débit fournit les substances les plus prometteuses

Conventional Reaction: $A + B \longrightarrow A-B$

Combinatorial Chemistry: $A(1-n) + B(1-n) \longrightarrow A(1-n) - B(1-n)$

Les médicaments développés par la chimie de synthèse traditionnelle nécessitent une moyenne de 12 ans pour être identifiés, tandis que les composés combinatoires d'intérêt potentiel peuvent être identifiés en un mois. Dans l'industrie pharmaceutique, des "bibliothèques" combinatoires de millions de composés peuvent être produites par de plus petites sociétés de biotechnologie, qui peuvent être achetées en partie ou en totalité par de plus grandes sociétés cherchant des pistes pour de nouveaux agents thérapeutiques.

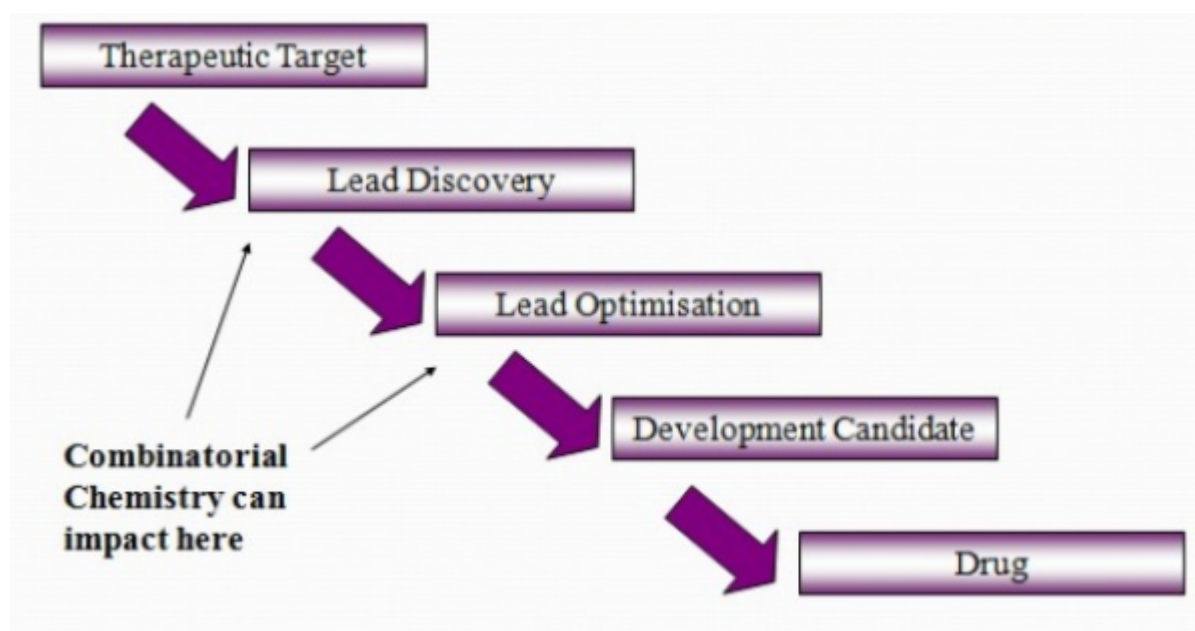
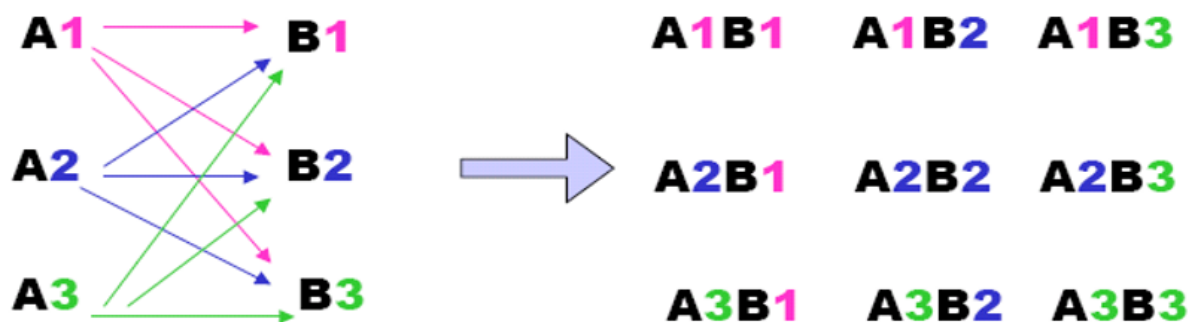


Figure 62 : La place de la chimie combinatoire en Drug Design

3.4.2. Les bibliothèques combinatoires

Les bibliothèques combinatoires (combinatorial Library) sont des collections de composés chimiques synthétisés par la technique de chimie combinatoire. La taille de des bibliothèques combinatoires dépend du nombre de blocs de construction utilisés par réaction et du nombre d'étapes de réaction, au cours desquelles un nouveau bloc de construction est introduit.



La bibliothèque est construite en effectuant un certain nombre de réactions chimiques parallèles dans des conditions nominalement identiques, chacune d'elles ne différant que par un ou un petit nombre de paramètres variables. La bibliothèque peut être constituée des produits de réaction eux-mêmes, ce qui les rend disponibles pour des tests supplémentaires, ou bien les bibliothèques virtuelles, constituée uniquement de jeux de données numériques. Les données sont nécessaires dans les deux cas, car elles sont utilisées comme entrées dans des algorithmes mathématiques de recherche optimale, parfois très sophistiqués, donnant comme résultat la valeur optimale du paramètre variable.

3.4.3. Les approches de la chimie combinatoire

3.4.3.1. La méthode de « pool and split »

Afin de générer efficacement un grand nombre de composés en phase solide, la synthèse split-and-pool est souvent utilisée comme stratégie générale. Comme le montre la figure, les perles de tentagel sont d'abord divisées en trois parties. Chaque portion est mise à réagir avec un réactif différent, générant le premier résidu sur des billes. Après la première réaction, les trois parties sont regroupées, mélangées et ensuite divisées en trois parties. Chaque portion réagira à nouveau avec un réactif différent, générant le second résidu sur les billes. Après deux étapes de split-and-pool, neuf composés sont générés [238].

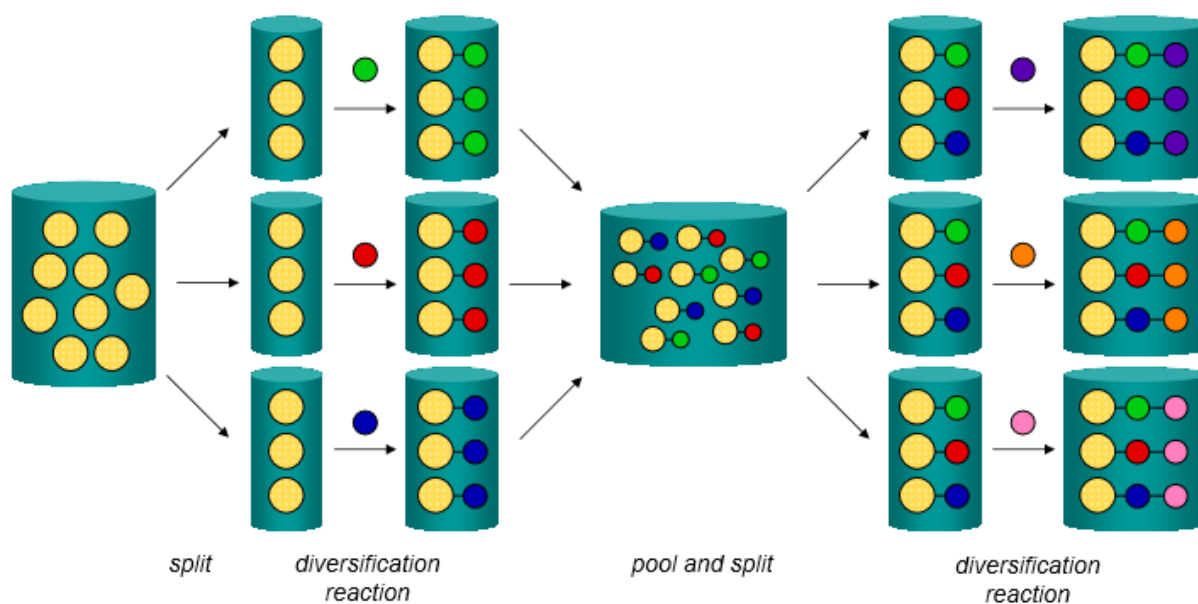


Figure 63 : Principe de la méthode « pool and split »

3.4.3.2. Parallel Synthesis

Les perles de tentagel sont d'abord divisées en trois parties. Chaque portion est mise à réagir avec un réactif différent, générant le premier résidu sur des billes. Après la première réaction, les trois parties sont divisées en trois sous parties. Chaque portion réagira à nouveau avec un réactif différent, générant le second résidu sur les billes. Après deux étapes de 12 réactions, neuf composés sont générés.

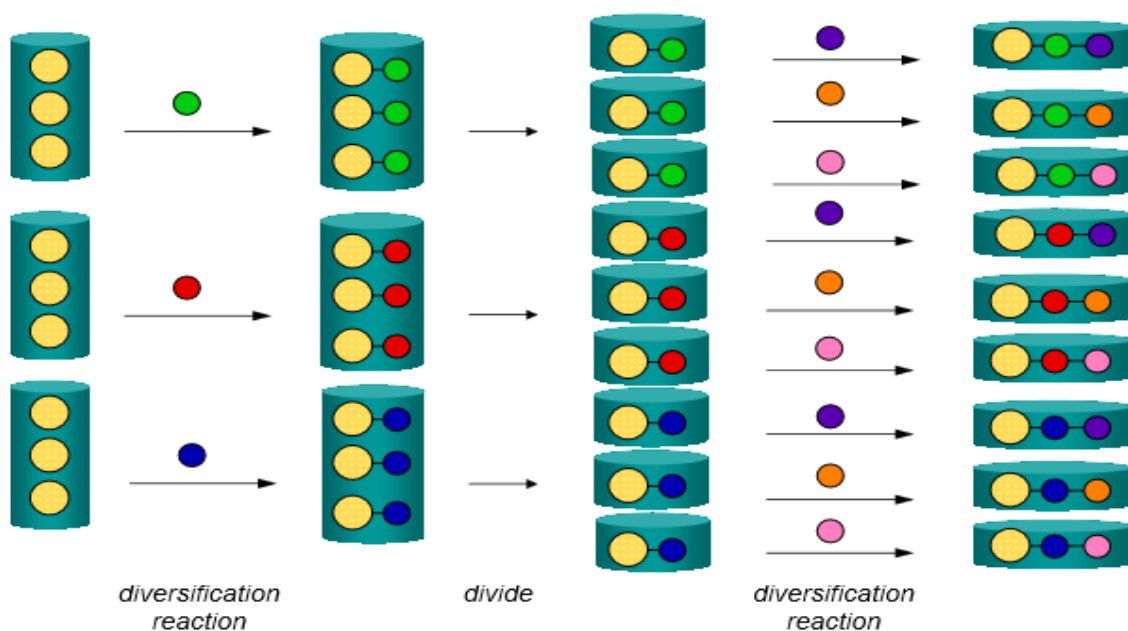


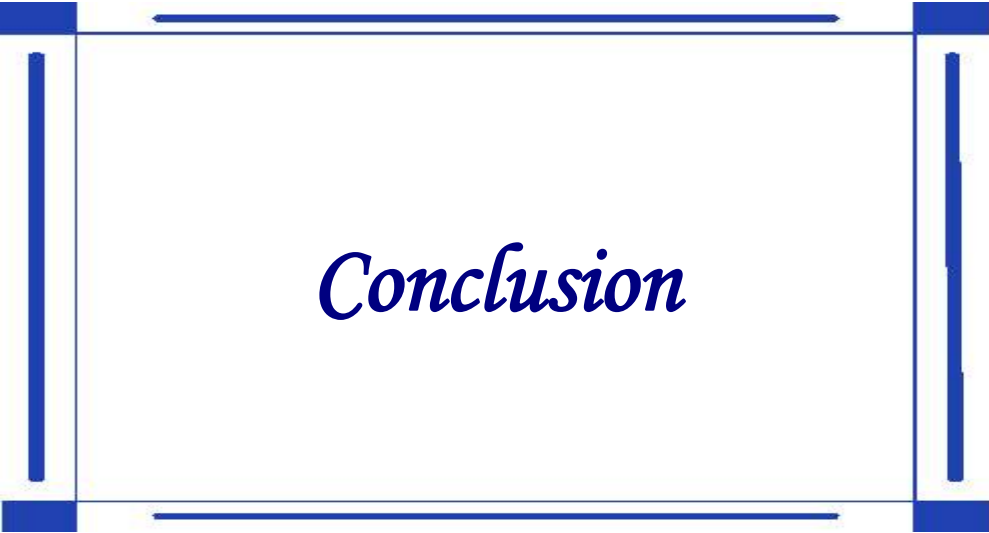
Figure 64 : Le principe de la synthèse parallèle (Parallel synthesis)

3.4.4. Criblage des bibliothèques combinatoires

Afin de chercher et concevoir un nouveau médicament, les bibliothèques combinatoires peuvent être utilisées comme bases de données pour chercher des nouveaux composés candidats, cette recherche est réalisée par un criblage de ces bibliothèques [239].

Le criblage d'une bibliothèque combinatoire peut être divisé en deux catégories : le criblage virtuel et le criblage réel expérimental. Le criblage virtuel utilise des méthodes de calcul pour prédire ou simuler la façon dont un composé particulier interagit avec une protéine cible donnée. Les trois méthodes de criblage virtuel utilisées dans la découverte de médicaments modernes comprennent le docking moléculaire, la cartographie de la pharmacopée et les relations quantitatives structure-activité (QSAR).

Les inconvénients du criblage virtuel sont qu'il ne peut pas remplacer le criblage réel, et les composés générés peuvent être très difficiles à synthétiser chimiquement. Des approches de criblage réelles, telles que le criblage à haut débit (HTS), permettent de tester expérimentalement l'activité de centaines de milliers de composés, fournissant des résultats réels ; Cependant, ces méthodes sont beaucoup plus coûteuses et plus lentes que les méthodes de criblage virtuel [239].



Au cours des 30 dernières années, la pratique de la découverte de médicaments a connu un changement de paradigme, vers 1975, la découverte de médicaments impliquait principalement la synthèse d'échantillons importants de nouveaux composés chimiques (2-5 g) et de vastes tests pharmacologiques sur des modèles animaux représentant un état pathologique d'intérêt médical et commercial. Les chimistes médicinaux ont généralement préparé de nouveaux composés avec des structures ressemblant à celles de médicaments connus, de produits naturels bioactifs ou de médiateurs biologiques, appuyés sur une synthèse efficace, étant donné la quantité de composé d'essai nécessaire au départ, sur des modèles pharmacologiques prédictifs *in vivo* et sur l'identification et l'optimisation de sondes à petites molécules par un test phénotypique *in vivo*.

Cependant, la décennie des années 1980 a inauguré une révolution majeure. En tant que cibles moléculaires discrètes, les chimistes se sont concentrés sur la recherche d'entités chimiques avec une action directe et une bonne sélectivité. Ainsi, les agents multi-ciblés issus des essais pharmacologiques *in vivo* étaient généralement en voie de disparition et, au fur et à mesure que les structures des cibles médicamenteuses macromoléculaires (en particulier les enzymes) devenaient disponibles dans les années 1990, la découverte de médicaments à base de structure (Structure based drug design) a proliféré. Dans ce nouveau monde, les chimistes médicinaux identifient et optimisent les composés « têtes de séries » non seulement pour la puissance, mais aussi en évitant les effets secondaires potentiels (pour la sécurité des médicaments) et en contrôlant *in vivo* l'absorption, la distribution, le métabolisme et les propriétés d'excrétion. Ils sont responsables de générer des composés plus puissants et plus faciles à administrer en ajustant une myriade de propriétés, souvent orthogonales. Qui plus est, de nombreux progrès technologiques ont été réalisés dans des domaines connexes, tels que la biologie moléculaire, la synthèse à haut débit, le HTS, la génomique, la chimie computationnelle et la biologie structurale. Compte tenu de cette situation, le chimiste médicinal opère maintenant dans le cadre d'une équipe multidisciplinaire de chercheurs désireux de découvrir un candidat médicament pour une cible moléculaire spécifique et un point final thérapeutique spécifique.

La chimie médicinale en tant que discipline est vivante dans les milieux universitaires et industriels. Cependant, fait-il le même genre d'impact que celui qui a été observé à l'âge d'or

de la découverte de médicaments, estimé entre 1975 et 2000. Au cours de la première moitié de cette période, la collaboration entre un chimiste médicinale et un pharmacologue a été un élément clé d'un projet de recherche, conduisant souvent à de nouveaux médicaments utiles. La prouesse scientifique, la créativité, la perspicacité et l'intuition de ces chercheurs étaient des attributs cruciaux pour le succès. À mesure que le processus de découverte de médicaments devenait de plus en plus complexe et pesant, et que de nouvelles technologies entraient en scène, l'axe chimiste-pharmacologue, pour ainsi dire, se diluait de plus en plus. C'est-à-dire que ce partenariat de base a abandonné son rôle central dans la détermination de la production d'agents cliniques viables. La découverte et le développement de médicaments se font maintenant dans le cadre d'une organisation matricielle complexe et interdépendante, impliquant un large éventail de disciplines et de fonctions scientifiques. En raison des nombreuses exigences pour atteindre un candidat clinique ou une nouvelle entité moléculaire, il est étonnant que l'équation complexe, multivariée et non linéaire qui sert à définir un vrai médicament ne puisse jamais être effectivement satisfaite. Paradoxalement, alors que les nouvelles technologies habilitantes accélèrent le processus de R & D des médicaments, la constellation de fonctionnalités nécessaires pour soutenir un candidat clinique ralentit le processus.

Ne serait-il pas formidable de pouvoir compter sur les progrès technologiques récents, comme ceux qui ont été énumérés plus tôt, pour offrir des candidats cliniques qui atteignent finalement le marché ? Malheureusement, malgré les énormes investissements de l'industrie dans la découverte de médicaments de haute technologie au cours des 10-15 dernières années, la production de produits pharmaceutiques a fortement diminué au cours de la présente décennie.

Fondamentalement, les nouvelles technologies créeront de nouveaux problèmes en essayant de résoudre les anciennes, alors que nous sommes submergés par une panoplie d'outils et d'approches modernes et passionnants, les méthodes démodées et à la fine pointe de la technologie qui ont soutenu l'âge d'or méritent encore d'être sérieusement prises en considération. L'évaluation phénotypique, sous la forme de pharmacologie animale, de biologie systémique et d'imagerie cellulaire, doit aujourd'hui jouer un rôle de premier plan dans la découverte de médicaments, en partenariat avec la chimie médicinale.



Résumés

RESUME

Titre : Drug Design.

Auteur : RAGHANI Abdeljalil.

Rapporteur : Pr. EL HARTI Jaouad.

Mots clés : Modélisation moléculaire, Pharmacophore, Docking, Criblage virtuel, Bibliothèques des composés.

Les approches actuelles de Drug Design sont basées sur les méthodes rationnelles ou combinatoires, dans les méthodes rationnelles, la conception de médicament basée sur le ligand est adoptée lorsque les ligands de la cible sont connus, dont on peut en synthétiser des analogues afin de tester leur activité, en corrélant leur activité biologique avec leur structure, on peut alors établir des règles pour améliorer les molécules testées et obtenir des médicaments. En revanche, la conception de médicament basée sur la structure repose sur la connaissance de la structure tridimensionnelle de la cible biologique obtenue par des méthodes telles que la cristallographie aux rayons X ou la spectroscopie RMN.

Tandis que les approches combinatoires consistent à tester des composés chimiques préalablement synthétisé un très grand nombre, dont on mesure par la suite l'effet de ce mélange sur l'activité biologique, et s'il s'avère qu'un effet est observé, un processus de déconvolution permettra alors de remonter au composé responsable de cette activité.

Diverses méthodes, dont le criblage virtuel, Docking, la conception pharmacophore et la simulation d'énergie libre, sont appliquées à la conception de molécules candidates et à leur affinité pour la cible.

Les approches de la conception tiennent également compte de la spécificité, des interactions entre les cibles, de la règle des cinq de Lipinski sur la « drug-likeness », de l'ADME et des propriétés de toxicité des molécules candidates. Les prédictions sont testées en laboratoire à l'aide de diverses méthodes de dépistage expérimentales. Le criblage à haut débit (HTS) peut être utilisé pour examiner les activités des bibliothèques de molécules par rapport à une cible.

ABSTRACT

Title : Drug Design

Author : RAGHANI Abdeljalil

Rapporteur : EL HARTI Jaouad

Keywords : Molecular modeling, Pharmacophore , Docking, Virtuel screening, Compound library

Current Drug Design approaches are based on rational or combinatorial methods, in rational methods, ligand-based drug design is adopted when receptor targets are known, analogs can be synthesized for testing purposes, by correlating their biological activity with their structure, we can then establish rules to improve the molecules tested and obtain drugs. In contrast, the structure-based drug design relies on knowledge of the three-dimensional structure of the biological target obtained by methods such as X-ray crystallography or NMR spectroscopy.

While the combinatorial approaches consist in testing a large number of previously synthesized chemical compounds, the effect of this mixture on the biological activity is then measured, and if it turns out that an effect is observed, a process of deconvolution will then define the compound responsible for this activity.

Various methods, including virtual screening, docking, pharmacophore design, and free energy simulation, are applied to the design of candidate molecules and their affinity for the target.

These approaches to design also take into account specificity, cross-target interactions, Lipinski's rule of 5 on druglikeness, ADME and toxicity properties of candidate molecules. Predictions are tested in the laboratory using a variety of experimental screening methods. High Throughput Screening (HTS) can be used to examine the activities of libraries of molecules against a target.

ملخص

العنوان : التصميم الدوائي

الكاتب : ركاني عبد الجليل

المشرف : الحارثي جواد

الكلمات الأساسية : النمذجة الجزيئية، الفارماكوفور، الرسو الجزيئي، الغريلة الافتراضية ، مكتبة المركبات

تعتمد مناهج تصميم الدواء الحالية على طرق عقلانية أو تركيبية ، في الأساليب العقلانية ، يتم اعتماد تصميم الأدوية المبني على الربيطه عندما تكون أهداف المستقبل معروفة ، ويمكن تصنيع النظر لأغراض الاختبار ، من خلال ربط نشاطها البيولوجي مع بنيتها ، يمكننا عندئذ إنشاء قواعد لتحسين الجزيئات التي تم اختبارها والحصول على الادوية. في المقابل ، يعتمد تصميم الأدوية القائم على بنية المستقبل على معرفة البنية الثلاثية الأبعاد للهدف البيولوجي الذي تم الحصول عليه بواسطة طرق مثل البلوريات بالأشعة السينية أو التحليل الطيفي للأشعة دون الحمراء

في حين أن النهج التركيبي يتكون من اختبار عدد كبير من المركبات الكيميائية المركبة سابقاً ، يتم بعد ذلك قياس تأثير هذا المزيج على النشاط البيولوجي ، وإذا تبين أنه قد لوحظ تأثير ، فإن عملية إزالة الالتفاف ستحدد بعد ذلك المركب المسؤول لهذا النشاط

يتم تطبيق طرق متنوعة ، بما في ذلك الغريلة الافتراضية ، الرسو الجزيئي، وتصميم الفارماكوفور ، ومحاكاة الطاقة الحرة ، لتصميم الجزيئات المرشحة، وتقاربها للهدف

كما تأخذ هذه الطرق للتصميم بعين الاعتبار خصوصية التفاعلات بين المستقبلات ، وقاعدة ليبينسكي الخماسية على التشبيه الدوائي، وخصائص (الامتصاص، التوزيع، الاستقلاب، الطرح) والخصائص السمية للجزيئات المرشحة

يتم اختبار التنبؤات في المختبر باستخدام مجموعة متنوعة من طرق الفحص التجريبية. يمكن استخدام فحص عالي الإنتاجية (HTS) لفحص أنشطة مكتبات الجزيئات على الهدف.



Bibliographie

- [1] Povl Krogsgaard, T.L. (2005). Textbook of drug design and discovery. New York : Taylor & Francis.
- [2] Deniz Ekinci. (2012). Medicinal chemistry and drug design. Rijeka, Croatia : InTech.
- [3] Dahir n° 1-06-151 du 30 chaoual 1427 (22 novembre 2006) portant promulgation de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie.
- [4] Loi n°2007-248 du 26 février 2007 - art. 3 JORF 27 février 2007
- [5] Madsen U, Krogsgaard-Larsen P, Liljefors T (2002). Textbook of Drug Design and Discovery. Washington, DC: Taylor & Francis. ISBN 0-415-28288-8.
- [6] Jamieson A. et al (2013) Peptide Scanning for Studying Structure-Activity Relationships in Drug Discovery Chem. Biol. Drug. Des. 81:148-165
- [7] Keserü G.M. et al (2006) Hit discovery and hit-to-lead approaches Drug Disc. today 11:741-748
- [8] Moffat J.G. et al (2014) Nat. Drug Discov. 13:588-602
- [9] Macarron R. et al (2011) Nat. Drug Discov. 10:188-195
- [10] Achilladelis, B. "Innovation in the Pharmaceutical Industry," in Pharmaceutical Innovation, Landau, R.; Achilladelis, B.; Scriabine, A. Eds.; Chemical Heritage Foundation, Philadelphia, 1999, pp 40-41.
- [11] Pharmacophore Perception, Development, and Use in Drug Design; Güner, O. F. Ed.; UIL Biotechnology Series: La Jolla, 2000
- [12] Allen, F. H.; Davies, J. E.; Galloy, J. J.; Johnson, O.; Kennard, O.; Macrae, C. F.; Mitchell, E. M.; Mitchell, G. F.; Smith, J. M.; Watson, D. G. "The development of versions 3 and 4 of the Cambridge Structural Database system," J. Chem. Inf. Comput. Sci. 1991, 31, 187-204.

- [13] Guner , O. F. (2003). History and evolution of the pharmacophore concept in computer-aided drug design. *Current topics in medicinal chemistry*.
- [14] DiMasi, J. A., Hansen, R. W. & Grabowski, H. G. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J. Health Econ.* 22, 151–185 (2003). Gives a cost estimation for development of future drugs.
- [15] Lindsay, M. A. Target discovery. *Nature Rev. Drug Discov.* 2, 831–838 (2003).
- [16] Zambrowicz, B. P. & Sands, A. T. Knockouts model the 100 best-selling drugs — will they model the next 100? *Nature Rev. Drug Discov.* 2, 38–51 (2003).
- [17] DiMasi, J. A., Hansen, R. W., Grabowski, H. G. & Lasagna, L. Cost of innovation in the pharmaceutical industry. *J. Health Econ.* 10, 107–142 (1991).
- [18] industry. *J. Health Econ.* 10, 107–142 (1991). 5. Rudin, M. *Imaging in Drug Discovery and Early Clinical Trials (Progress in Drug Research) Vol. 62 Foreword (Birkhauser, Switzerland, 2005)*.
- [19] Yves Landry, *Initiation à la connaissance de médicament, 2^{ème} édition (2010)*
- [20] Sheng, M., Sabatini, B. L. & Sudhof, T. C. (eds) *The Synapse (Cold Spring Harbor Laboratory, 2012)*.
- [21] Jean-Paul Rivot Bernard Calvino Marc Peschanski, *ml s n° 7 vol. 5, septembre 89*
- [22] Zoli, M. et al. The emergence of the volume transmission concept. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 26, 136–147 (1998).
- [23] Daniel M. Rosenbaum, Søren G. F. Rasmussen & Brian K. Kobilka, The structure and function of G-protein-coupled receptors, insight review, *NATURE*|Vol 459|21 May 2009

- [24] Palczewski, K., Kumasaka, T., Hori, T., Behnke, C. A., Motoshima, H., Fox, B. A., Le Trong, I., Teller, D. C., Okada, T., Stenkamp, R. E., Yamamoto, M. and Miyano, M. (2000). Crystal structure of rhodopsin: a G protein-coupled receptor. *Science* 289, 739-745.
- [25] Ballesteros, J. A., Jensen, A. D., Liapakis, G., Rasmussen, S. G., Shi, L., Gether, U. and Javitch, J. A. (2001). Activation of the beta 2-adrenergic receptor involves disruption of an ionic lock between the cytoplasmic ends of transmembrane segments 3 and 6. *J. Biol. Chem.* 276, 29171-29177
- [26] Shapiro, D. A., Kristiansen, K., Weiner, D. M., Kroeze, W. K. and Roth, B. L. (2002). Evidence for a model of agonist-induced activation of 5-hydroxytryptamine 2A serotonin receptors that involves the disruption of a strong ionic interaction between helices 3 and 6. *J Biol Chem* 277, 11441-11449
- [27] Marinissen, M. J. and Gutkind, J. S. (2001). G-protein-coupled receptors and signaling networks: emerging paradigms. *Trends Pharmacol. Sci.* 22, 368-375
- [28] Neves, S. R., Ram, P. T. and Iyengar, R. (2002). G protein pathways. *Science* 296, 1636-1639
- [29] Ferguson, S. S. G. (2001). Evolving concepts in G protein-coupled receptor endocytosis: the role in receptor desensitization and signaling. *Pharmacol. Rev.* 53, 1-24
- [30] Bockaert, J., Marin, P., Dumuis, A. and Fagni, L. (2003). The 'magic tail' of G protein-coupled receptors: an anchorage for functional protein networks. *FEBS Lett.* 546, 65-72
- [31] D.R. Flower, ALTER: eclectic management of molecular structure data, *J. Mol. Graphics Model.* 15 (1997) 161-169.

- [32] Darren R. Flower, Modelling G-protein-coupled receptors for drug design, 23 March 1999
- [33] J.M. Stadel, S. Wilson, D.J. Bergsma, G. Orphan, Proteincoupled receptors: a neglected opportunity for pioneer drug discovery, *Trends Pharmacol. Sci.* 18 (1997) 430-437.
- [34] T.K. Attwood, M.E. Beck, D.R. Flower, P. Scordis, J. Selley, The PRINTS protein fingerprint database in its fifth year, *Nucleic Acids Res.* 26 (1998) 304-308.
- [35] T.K. Attwood, H. Avison, M.E. Beck, M. Bewley, A.J. Bleasby, F. Brewster, P. Cooper, K. Degtyarenko, A.J. Geddes, D.R. Flower, M.P. Kelly, S. Lott, K.M. Measures, D.J. Parry-Smith, D.N. Perkins, P. Scordis, D. Scott, C. Worledge, The PRINTS database of protein fingerprints: a novel information resource for computational molecular biology, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 37 (1997) 417-424.
- [36] M.S. Singer, L. Oliveira, G. Vriend, G.M. Shepherd, Potential ligand-binding residues in rat olfactory receptors identified by correlated mutation analysis, *Recept. Channels* 3 (1995) 89-95.
- [37] F. Horn, R. Bywater, G. Krause, W. Kuipers, L. Oliviera, A.C.M. Paiva, C. Sander, G. Vriend, The interaction of class B G protein-coupled receptors with their hormones, *Recept. Channels* 5 (1996) 305-314.
- [38] A.M. De Vos, M. Ultsch, A.A. Kossiakoj, Human growth hormone and extracellular domain of its receptor: crystal structure of the complex, *Science* 255 (1992) 306.
- [39] J.H. Naismith, T.Q. Devine, T. Kohno, S.R. Sprang, Structures of the extracellular domain of the type I tumor necrosis factor receptor, *Structure* 4 (1996) 1251-1262.

- [40] J. Deisenhofer, O. Epp, K. Miki, R. Huber, H. Michel, Structure of the protein subunits in the photosynthetic reaction centre of *Rhodospseudomonas viridis* at 3 angstroms resolution, *Nature* 318 (1985) 618.
- [41] M.S. Weiss, G.E. Schulz, Structure of porin reϕned at 1.8 angstroms resolution, *J. Mol. Biol.* 227 (1992) 493.
- [42] R. Henderson, J.M. Baldwin, T.A. Ceska, F. Zemlin, E. Beckmann, K.H. Downing, Model for the structure of bacteriorhodopsin based on high-resolution electron cryomicroscopy, *J. Mol. Biol.* 213 (1990) 899.
- [43] E. Pebay-Peyroula, G. Rummel, J.P. Rosenbusch, E.M. Landau, X-ray structure of bacteriorhodopsin at 2.5 angstroms from microcrystals grown in lipidic cubic phases, *Science* 277 (1997) 1676-1681
- [44] R. Grisshammer, C.G. Tate, Overexpression of integral membrane proteins for structural studies, *Q. Rev. Biophys.* 28 (1995) 315-422.
- [45] W. Kuhlbrandt, Two-dimensional crystallization of membrane proteins, *Q. Rev. Biophys.* 25 (1992) 1-49.
- [46] D. Czajkowsky, Z. Shao, Submolecular resolution of single macromolecules with atomic force microscopy, *FEBS Lett.* 430 (1998) 51-54.
- [47] V.M. Unger, G.F. Schertler, Low resolution structure of bovine rhodopsin determined by electron cryo-microscopy, *Biophys. J.* 68 (1995) 1776-1786.
- [48] J.B.C. Findlay, E.E. Eliopoulos, Three-dimensional modelling of G protein-linked receptors, *Trends Pharmacol. Sci.* 11 (1991) 492-499.
- [49] M.F. Hibert, S. Trumpp-Kallmeyer, A. Bruinvels, J. Hořack, Three-dimensional models of neurotransmitter G binding protein-coupled receptors, *Mol. Pharmacol.* 40 (1991) 8-15.

- [50] X.Q. Lewell, A model of the adrenergic beta-2 receptor and binding sites for agonist and antagonist, *Drug Des. Discov.* 9 (1992) 29-48.
- [51] J. Hořack, S. Trumpp-Kallmeyer, M. Hibert, Re-evaluation of bacteriorhodopsin as a model for G protein-coupled receptors, *Trends Pharmacol. Sci.* 15 (1994) 7-9.
- [52] M.F. Hibert, S. Trumpp-Kallmeyer, J. Hořack, A. Bruinvels, This is not a G protein-coupled receptor, *Trends Pharmacol. Sci.* 14 (1993) 7-12.
- [53] L. Pardo, J.A. Ballesteros, R. Osman, H. Weinstein, On the use of the transmembrane domain of bacteriorhodopsin as a template for modelling the three-dimensional structure of guanine nucleotide-binding regulatory protein-coupled receptors, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89 (1992) 4009- 4012.
- [54] T.G. Metzger, M.G. Paterlini, P.S. Portoghese, D.M. Ferguson, An analysis of the conserved residues between halobacterial retinal proteins and G-protein coupled receptors: implications for GPCR modelling, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 36 (1996) 857-861.
- [55] V.M. Unger, G.F. Schertler, Low resolution structure of bovine rhodopsin determined by electron cryo-microscopy, *Biophys. J.* 68 (1995) 1776-1786.
- [56] G.F. Schertler, P.A. Hargrave, Projection structure of frog rhodopsin in two crystal forms, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92 (1995) 11578-11582.
- [57] S.G. Dahl, O. Edvardsen, I. Sylte, Molecular dynamics of dopamine at the D2 receptor, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88 (1991) 8111-81115.
- [58] K.-C. Chou, L. Carlacci, G.M. Maggiora, L.A. Parodi, M.W. Schulz, An energy-based approach to packing the 7helix bundle of bacteriorhodopsin, *Protein Sci.* 1 (1992) 810.

- [59] P.R. Gouldson, C.R. Snell, C.A. Reynolds, A new approach to docking in the beta 2-adrenergic receptor that exploits the domain structure of G-protein-coupled receptors, *J. Med. Chem.* 40 (1997) 3871-3886.
- [60] J.M. Baldwin, The probable arrangement of the helices in G protein-coupled receptors, *EMBO J.* 12 (1993) 1693-1703.
- [61] S. Suryanarayana, B.K. Kobilka, Amino acid substitutions at position 312 in the seventh hydrophobic segment of the beta 2-adrenergic receptor modify ligand-binding specificity, *Mol. Pharmacol.* 44 (1993) 111-114.
- [62] I.D. Pogozheva, A.L. Lomize, H.I. Mosberg, The transmembrane 7-alpha-bundle of rhodopsin: distance geometry calculations with hydrogen bonding constraints, *Biophys. J.* 72 (1997) 1963.
- [63] P. Herzyk, R.E. Hubbard, Combined biophysical and biochemical information confirms arrangement of transmembrane helices visible from the three-dimensional map of frog rhodopsin, *J. Mol. Biol.* 281 (1998) 741-754.
- [64] J.J. Perez, M. Filizola, M.A. Caritenifarina, General procedure for building the transmembrane domains of G-protein coupled receptors, *J. Math. Chem.* 23 (1998) 229-238.
- [65] <http://www.lctn.u-nancy.fr/viseur/viseur.html>; F. Campagne, J.M. Bernassau, B. Maigret.
- [66] M. Filizola, J.J. Perez, M. Cartenifarina, Bundle ^ a program for building the transmembrane domains of G-proteincoupled receptors, *J. Computer-Aided Mol. Design* 12 (1998) 111-118.
- [67] P. Herzyk, R.E. Hubbard, Automated method for modelling seven-helix transmembrane receptors from experimental data, *Biophys. J.* 69 (1995) 2419-2442.

- [68] M.C. Peitsch, P. Herzyk, T.N. Wells, R.E. Hubbard, Automated modelling of the transmembrane region of G-protein coupled receptor by Swiss-model, *Recept. Channels* 4 (1996) 161-164.
- [69] E.J. Martin, J.M. Blaney, M.A. Siani, D.C. Spellmeyer, A.K. Wong, W.H. Moos, Measuring diversity ^ experimental-design of combinatorial libraries for drug discovery, *J. Med. Chem.* 1431-1436.
- [70] N.F. Sepetov, V. Krchnak, M. Stankova, S. Wade, K.S. Lam, M. Lebl, Library of libraries: approach to synthetic combinatorial library design and screening of 'pharmacophore' motifs, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 5426-5430
- [71] F.R. Salemme, J. Spurlino, R. Bone, Serendipity meets precision: the integration of structure-based drug design and combinatorial chemistry for efficient drug discovery, *Structure* 5 319-324.
- [72] Ehrlich, P. (1909) Ueber den jetzigen Stand der Chemotherapie. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 42, 17-47
- [73] Wermuth, C.G. et al. (1998) Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1997). *Annu. Rep. Med. Chem.* 33, 385-395
- [74] Guñd, P. (2000) Evolution of the pharmacophore concept in pharmaceutical research. In *Pharmacophore Perception, Development, and Use in Drug Design* (Guñner, O.F., ed.), pp. 171-189, International University Line (IUL)
- [75] Wermuth, C.G. (2006) Pharmacophores: historical perspective and viewpoint from a medicinal chemist. In *Pharmacophores and Pharmacophore Searches* (Langer, T. and Hoffmann, R.D., eds), pp. 3-13, Wiley-VCH
- [76] Dror, O. et al. (2006) Predicting molecular interactions in silico. I. An updated guide to pharmacophore identification and its applications to drug design. *Front. Med. Chem.* 3, 551-584

- [77] Kubinyi, H. (2006) Success stories of computer-aided design. In *Computer Applications in Pharmaceutical Research and Development* (Ekins, S., ed.), pp. 377–424, Wiley–Interscience
- [78] Mustata, G. et al. (2009) Discovery of novel Myc-Max heterodimer disruptors with a three-dimensional pharmacophore model. *J. Med. Chem.* 52, 1247–1250
- [79] Sheng-yong yang , *Pharmacophore modeling and application in drug discovery : challenges and recent advances* 2010
- [80] Gloriam DE, Fredriksson R, Schioth HB. The G protein-coupled receptor subset of the rat genome. *BMC Genomics* 2007 ; 8 : 338.
- [81] DeWire SM, Ahn S, Lefkowitz RJ, Shenoy SK. Beta-arrestins and cell signaling. *Annu Rev Physiol* 2007 ; 69 : 483–510.
- [82] Kobilka BK, Deupi X. Conformational complexity of G-protein-coupled receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2007 ; 28 : 397–406.
- [83] Povl krogsgaard, T.L., *textbook of Drug Design*, fourth edition (2010)
- [84] Nic M, Jirat J, Kosata B. IUPAC Gold Book Compendium of chemical terminology. 2005 [cited 2010 April 26]
- [85] Caldwell J, Wainer IW. Stereochemistry: definitions and a note on nomenclature. *Hum Psvchopharmacol.* 2001;16(S2):S105–S107.
- [86] W.H. Brooks, W.C. Guida, K.G. Daniel ; *The Significance of Chirality in Drug Design and Development*, *Curr top med chem*, 2011
- [87] Jozwiak K, Lough WJ, Wainer IW, Eds. *Drug stereochemistry: Analytical methods and pharmacology (Drugs and the pharmaceutical sciences)*, CRC Press, 3rd ed. 2012.

- [88] Xiaowen W, Su Z. Stereoselective metabolic and pharmacokinetic Analysis of the chiral active components from herbal medicines. *Curr Pharm Anal* 2010; 6(1): 39-52.
- [89] Lin GQ, You QD, Jie-Fei Cheng JF, Eds. *Chiral drugs: Chemistry and biological action*, Wiley; 1st ed. 2011.
- [90] Caner H, Groner E, Levy L, Agranat I. Trends in the development of chiral drugs. *Drug Discov Today* 2004; 9(3): 105-10.
- [91] Stinson SC. Chiral pharmaceuticals. *Chem Eng News* 2001; 79(40): 79-97.
- [92] Gulati V. Differential properties of enantiomers of commercially available racemates. *J Indian Med Assoc* 2007; 105(4): 173-74, 176.
- [93] Ju C, Hwang S, Cho GS, Kondaji G, Song S, Prather PL, et al. Differential anti-ischemic efficacy and therapeutic time window of trans- and cis-hinokiresinols: Stereospecific antioxidant and anti-inflammatory activities. *Neuropharmacology* 2013; 67: 465-75.
- [94] Patocka J, Dvorak A. Biomedical aspects of chiral molecules. *J Appl Biomed* 2004; 2(2): 95-100.
- [95] Ariëns EJ. Stereochemistry, a basis for sophisticated nonsense in pharmacokinetics and clinical pharmacology *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 26: 663-68.
- [96] Bhupinder Singh Sekhon, *Exploiting the Power of Stereochemistry in Drugs: An Overview of Racemic and Enantiopure Drugs*, *Journal of Modern Medicinal Chemistry*, 2013
- [97] Mentel M, Blankenfeldt W, Breinbauer R. The active site of an enzyme can host both enantiomers of a racemic ligand simultaneously. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2009;48:9084–9087.

- [98] Fokkens J, Klebe G. A simple protocol to estimate differences in protein binding affinity for enantiomers without prior resolution of racemates. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2006;45(6):985–989.
- [99] Aller SG, Yu J, Ward A, Weng Y, Chittaboina S, Zhuo R, Harrell PM, Trinh YT, Zhang Q, Urbatsch IL, Chang G. Structure of P-glycoprotein reveals a molecular basis for poly-specific drug binding. *Science.* 2009;323(5922):1718–1722. [PMC free article] [PubMed]
- [100] Ghosh S, Nie A, An J, Huang Z. Structure-based virtual screening of chemical libraries for drug discovery. *Curr Opin Chem Biol.* 2006;70(3):194–202.
- [101] Schrodinger. Schrodinger Software Suite. Schrodinger LLC; New York: 2006.
- [102] Morris GM, Huey R, Lindstrom W, Sanner MF, Belew RK, Goodsell DS, Olson AJ. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *J Comput Chem.* 2009;50(16):2785–2791.
- [103] Verdonk ML, Chessari G, Cole JC, Hartshorn MJ, Murray CW, Nissink JW, Taylor RD, Taylor R. Modeling water molecules in protein-ligand docking using GOLD. *J Med Chem.* 2005;48(20):6504–6515.
- [104] Brooks WH, Mc Closkey DE, Daniel KG, Ealick SE, Secrist JA, 3rd, Waud WR, Pegg AE, Guida WC. In silico chemical library screening and experimental validation of a novel 9-aminoacridine based lead-inhibitor of human S-adenosylmethionine decarboxylase. *J Chem Inf Model.* 2007;47(5):1897–1905.
- [105] Sadowski J, Gasteiger J, Klebe G. Comparison of automatic three-dimensional model builders using 639 x-ray structures. *J Chem Inf Comput Sci.* 1994;54(4):1000–1008.
- [106] Pearlman R. Rapid generation of high quality approximate 3-dimensional molecular structures. *Chem Des Auto News.* 1987;2(1):5–6.

- [107] Biggadike K, Bledsoe RK, Hassell AM, Kirk BE, McLay IM, Shewchuk LM, Stewart EL. X-ray crystal structure of the novel enhanced-affinity glucocorticoid agonist fluticasone furoate in the glucocorticoid receptor-ligand binding domain. *J Med Chem.* 2008;57(12):3349–3352.
- [108] Brooks WH, Daniel KG, Sung SS, Guida WC. Computational validation of the importance of absolute stereochemistry in virtual screening. *J Chem Inf Model.* 2008;48(3):639–645.
- [109] Deprez-Poulain R, Deprez B (2004). "Facts, figures and trends in lead generation". *Current Topics in Medicinal Chemistry.* 4 (6): 569–80
- [110] Fruber M, Narjes F, Steele J (2013). "Lead Generation". In Davis A, Ward SE. *Handbook of Medicinal Chemistry: Principles and Practice.* RSC Books. pp. 505–528.
- [111] Elvis A. Martis, Rakesh R. Somani, *Drug Designing, Discovery and Development Techniques,* 2011
- [112] *Getting started in Structure-Based Drug Design, structure and ligand based drug design,* 2011
- [113] Muegg I. (2003). Selection criteria for Drug-Like compounds. Bayer Research Center
- [114] Comprehensive Medical Chemistry is available from MDL Information Systems Inc., San Leandro, CA, 94577 and contains drugs already on the market.
- [115] World Drug Index is available from Derwent Information, London, UK. Website www.derwent.com
- [116] MACCS-II Drug Data Report is available from MDL Information Systems Inc., San Leandro, CA, 94577 and contains biologically active compounds in the early stages of drug development.

- [117] Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews* 1997;23:3–25.
- [118] Oprea TI. Property distribution of drug-related chemical databases. *J Comput Aided Mol Des* 2000;14: 251–264.
- [119] Ghose AK, Viswanadhan VN, Wendoloski JJ. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *J Comb Chem* 1999;1:55–68.
- [120] Kelder J, Grootenhuis PDJ, Bayada DM, Delbressinc LPC, Ploemen JP. Polar molecular surface as a dominating determinant for oral absorption and brain penetration of drugs. *Pharm Res* 1999;16:1514– 1519.
- [121] Martin EJ, Critchlow RE. Beyond mere diversity: Tailoring combinatorial libraries for drug discovery. *J Comb Chem* 1999;1:32–45.
- [122] Barn D, Caulfield W, Cowley R, Dickins R, Bakker WI, McGuire R, Morphy JR, Rankovic Z, Thorn M. Design and synthesis of a maximally diverse and drug like screening library using REM resin methodology. *J Comb Chem* 2001;3:534–541.
- [123] Lipinski CA. Drug-like properties and the cause of poor solubility and poor permeability. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2000;44:235–249.
- [124] Clark DE, Pickett SD. Computational methods for the prediction of ‘drug-likeness’. *Drug Discovery Today* 2000;5:49–58.
- [125] Walters WP, Ajay, Murcko MA. Recognizing molecules with drug-like properties. *Curr Opin Chem Biol* 1999;3:384–387.
- [126] Walters WP, Murcko MA. Prediction of ‘drug-likeness’. *Advanced Drug Deliv Rev* 2002;54:255–271

- [127] Wang J, Ramnarayan K. Toward designing drug-like libraries: A novel computational approach for prediction of drug feasibility of compounds. *J Comb Chem* 1999;1:524–533.
- [128] Lewell XQ, Judd DB, Watson SP, Hann MM. RECAP-retrosynthetic combinatorial analysis procedure: A powerful new technique for identifying privileged molecular fragments with useful applications in combinatorial chemistry. *J Chem Inf Comput Sci* 1998;38:511–522.
- [129] Martin YC. Challenges and prospects for computational aids to molecular diversity. *Perspectives in Drug Discovery and Design* 1997;7/8:159–172.
- [130] Walters WP, Stahl MT, Murcko MA. Virtual screening—an overview. *Drug Discovery Today* 1998;3:160–178.
- [131] Spencer RW. High-throughput screening of historic collections: Observations on file size, biological targets, and file diversity. *Biotechnol Bioeng* 1998;61:61–67.
- [132] Hung-Jin Huang, Hsin Wei Yua, Chien-Yu Chena, Chih-Ho Hsua, Hsin-Yi Chena, Kuei-Jen Leeb, Fuu-Jen Tsai, Calvin Yu-Chian Chena, Current developments of computer-aided drug design, *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers* (2010), 623-653
- [133] Lengauer T, Rarey M (Jun 1996). "Computational methods for biomolecular docking". *Current Opinion in Structural Biology*. 6 (3): 402–6
- [134] Morris GM, Goodsell DS, Halliday RS, Huey R, Hart WE, Belew RK, Olson AJ (1998). "Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function". *Journal of Computational Chemistry*. 19 (14): 1639–1662.
- [135] Goldman BB, Wipke WT (2000). "QSD quadratic shape descriptors. 2. Molecular docking using quadratic shape descriptors (QSDock)". *Proteins*. 38 (1): 79–94.

- [136] Meng EC, Shoichet BK, Kuntz ID (1992). "Automated docking with grid-based energy evaluation". *Journal of Computational Chemistry*. 13 (4): 505–524.
- [137] Morris GM, Goodsell DS, Halliday RS, Huey R, Hart WE, Belew RK, Olson AJ (1998). "Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function". *Journal of Computational Chemistry*. 19 (14): 1639–1662.
- [138] Feig M, Onufriev A, Lee MS, Im W, Case DA, Brooks CL (Jan 2004). "Performance comparison of generalized born and Poisson methods in the calculation of electrostatic solvation energies for protein structures". *Journal of Computational Chemistry*. 25 (2): 265–84.
- [139] Shoichet BK, Kuntz ID, Bodian DL (2004). "Molecular docking using shape descriptors". *Journal of Computational Chemistry*. 13 (3): 380–397
- [140] Cai W, Shao X, Maigret B (Jan 2002). "Protein-ligand recognition using spherical harmonic molecular surfaces: towards a fast and efficient filter for large virtual throughput screening". *Journal of Molecular Graphics & Modelling*. 20 (4): 313–28.
- [141] Morris RJ, Najmanovich RJ, Kahraman A, Thornton JM (May 2005). "Real spherical harmonic expansion coefficients as 3D shape descriptors for protein binding pocket and ligand comparisons". *Bioinformatics*. 21 (10)
- [142] Kahraman A, Morris RJ, Laskowski RA, Thornton JM (Apr 2007). "Shape variation in protein binding pockets and their ligands". *Journal of Molecular Biology*. 368 (1): 283–301.
- [143] Evanthia Liota, George Spyrou, Demetrios K. Vassilatis, and Zoe Cournia, *Structure-Based Virtual Screening for Drug Discovery: Principles, Applications and Recent Advances*, *Curr Top Med Chem*. 2014 Aug; 14(16): 1923–1938.

- [144] Rester U (July 2008). "From virtuality to reality - Virtual screening in lead discovery and lead optimization: a medicinal chemistry perspective". *Current Opinion in Drug Discovery & Development*.
- [145] Jump up^ Rollinger JM, Stuppner H, Langer T (2008). "Virtual screening for the discovery of bioactive natural products". *Progress in Drug Research*. *Progress in Drug Research*.
- [146] Walters WP, Stahl MT, Murcko MA (1998). "Virtual screening – an overview". *Drug Discov. Today*. 3 (4): 160–178
- [147] Bohacek RS, McMartin C, Guida WC (1996). "The art and practice of structure-based drug design: a molecular modeling perspective". *Med. Res. Rev.* 16: 3–50.
- [148] Lipinski C.A, Lombardo F, Dominy B.W, Feeney P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001;46(1-3):3–26.
- [149] Morris G.M, Huey R, Lindstrom W, Sanner M.F, Belew R.K, Goodsell D.S, Olson A.J. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *J. Comput. Chem.* 2009;30(16):2785–2791
- [150] Ewing T.J, Makino S, Skillman A.G, Kuntz I.D. DOCK 4.0: search strategies for automated molecular docking of flexible molecule databases. *J. Comput. Aided Mol. Des.* 2001;15(5):411–428.
- [151] Rarey M, Kramer B, Lengauer T, Klebe G. A fast flexible docking method using an incremental construction algorithm. *J. Mol. Biol.* 1996;261(3):470–489.
- [152] Friesner R.A, Banks J.L, Murphy R.B, Halgren T.A, Klicic J.J, Mainz D.T, Repasky M.P, Knoll E.H, Shelley M, Perry J.K, Shaw D.E, Francis P, Shenkin P.S. Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring. 1. Method and assessment of docking accuracy. *J. Med. Chem.* 2004;47(7):1739–1749.

- [153] Jones G, Willett P, Glen R.C, Leach A.R, Taylor R. Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. *J. Mol. Biol.* 1997;267(3):727–748.
- [154] Jain A.N. Surflex: fully automatic flexible molecular docking using a molecular similarity-based search engine. *J. Med. Chem.* 2003;46(4):499–511.
- [155] Abagyan R, Totrov M, Kuznetsov D. ICM: a new method for protein modeling and design: applications to docking and structure prediction from the distorted native conformation. *J. Comput. Chem.* 1994;15:488–506.
- [156] Venkatachalam C.M, Jiang X, Oldfield T, Waldman M. LigandFit: a novel method for the shape-directed rapid docking of ligands to protein active sites. *J. Mol. Graph. Model.* 2003;21(4):289–307.
- [157] Vlachakis D, Tsagrasoulis D, Megalooikonomou V, Kossida S. Introducing Drugster: a comprehensive and fully integrated drug design, lead and structure optimization toolkit. *Bioinformatics.* 2013;29(1):126–128.
- [158] Zsoldos Z, Szabo I, Szabo Z. A.P.J. Software tools for structure based rational drug design. *J. Mol. Struct. THEOCHEM.* 2003;666-667:659–665.
- [159] Athanasiadis E, Cournia Z, Spyrou G. ChemBioServer: a web-based pipeline for filtering, clustering and visualization of chemical compounds used in drug discovery. *Bioinformatics.* 2012;28(22):3002–3003.
- [160] Waszkowycz B. Towards improving compound selection in structure-based virtual screening. *Drug Discov. Today.* 2008;13(5-6):219–226
- [161] Guner OF (2000). *Pharmacophore Perception, Development, and use in Drug Design.* La Jolla, Calif: International University Line.
- [162] Tropsha A (2010). "QSAR in Drug Discovery". In Reynolds CH, Merz KM, Ringe D. *Drug Design: Structure- and Ligand-Based Approaches* (1 ed.). Cambridge, UK: Cambridge University Press. pp. 151–164

- [163] Kurogi Y, Guner OF. Pharmacophore Modeling and Three-dimensional Database Searching for Drug Design using Catalyst. *Curr. Med. Chem.* 2001;8:1035–1055
- [164] Mason JS, Good AC, Martin EJ. 3-D Pharmacophores in Drug Discovery. *Curr. Pharm. Des.* 2001;7:567–597.
- [165] González PM, Acharya C, MacKerell AD, Jr., Polli JE. Inhibition Requirements of the human Apical Sodium-dependent Bile acid Transporter (hASBT) using Aminopiperidine Conjugates of glutamyl-Bile Acids. *Pharm. Res.* 2009;26(7):1665–1678.
- [166] Bernard D, Coop A, MacKerell AD., Jr. Conformationally sampled pharmacophore for peptidic delta opioid ligands. *J. Med. Chem.* 2005;48(24):7773–80.
- [167] Loew GH, Villar HO, Alkorta I. Strategies for indirect computer-aided drug design. *Pharm. Res.* 1993;10(4):475–86.
- [168] Koehn FE, Carter GT. The evolving role of natural products in drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2005;4(3):206–20.
- [169] Lee KH. Anticancer drug design based on plant-derived natural products. *J. Biomed. Sci.* 1999;6(4):236–50.
- [170] Lee KH, Huang BR, Tzeng CC. Synthesis and anticancer evaluation of certain alpha-methylene-gamma-(4-substituted phenyl)-gamma-butyrolactone bearing thymine, uracil, and 5-bromouracil. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999;9(2):241–4.
- [171] Kuntz ID. Structure-based strategies for drug design and discovery. *Science.* 1992;257(5073):1078–82.
- [172] Guner OF. Pharmacophore perception, development, and use in drug design. 1999

- [173] Chayan Acharya, Andrew Coop, James E. Polli, Alexander D. MacKerell, Jr, Recent Advances in Ligand-Based Drug Design: Relevance and Utility of the Conformationally Sampled Pharmacophore Approach, pubmed, 2011
- [174] Akamatsu M. Current State and Perspectives of 3D-QSAR. *Curr. Top. Med. Chem.* 2002;2:1381–1394.
- [175] Verma RP, Hansch C. Camptothecins: A SAR/QSAR Study. *Chem. Rev.* 2009;109:213–235.
- [176] Duchowicz PR, Castro EA, Fernandez FM, Gonzalez MP. A new search algorithm for QSPR/QSAR theories: Normal boiling points of some organic molecules. *Chem Phys Lett.* 2005;412:376–380.
- [177] Wade RC, Henrich S, Wang T. Using 3D protein structures to derive 3D-QSARs. *Drug Discovery Today: Technologies.* 2004;1(3):241–246.
- [178] Halloway MK. A priori prediction of ligand affinity by energy minimization. *Perspectives in Drug Discovery and Design.* 1998;9(11):63–84.
- [179] Bohl CE, Chang C, Mohler ML, Chen J, Miller DD, Swaan PW, Dalton JT. A ligand-based approach to identify quantitative structure-activity relationships for the androgen receptor. *J. Med. Chem.* 2004;47(15):3765–76.
- [180] Akamatsu M. Current State and Perspectives of 3D-QSAR. *Curr. Top. Med. Chem.* 2002;2:1381–1394.
- [181] Winkler DA, Rapley R, Harbron S, editors. *Overview of Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) Molecular Analysis and Genome Discovery.* 2004
- [182] Discovery Studio . Accelrys Inc.; (<http://www.accelrys.com/dstudio>)
- [183] Molecular Operating Environment, Chemical Computing Group. Montreal, Quebec, Canada:

- [184] Topliss JG, Edwards RP. Chance factors in studies of quantitative structure-activity relationships. *J. Med. Chem.* 1979;22(10):1238–44.
- [185] MATLAB . The MathWorks, Inc.; (<http://www.mathworks.com/matlabcentral>)
- [186] Ihaka R, Gentleman R. R: A Language for Data Analysis and Graphics. *Journal of Computational and Graphical Statistics.* 1996;5(3):299–314.
- [187] Wold S. Principal component analysis. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 1987;2:37–52.
- [188] Kubinyi H. QSAR and 3D QSAR in drug design Part 1: methodology. *Drug Discov. Today.* 1997;2(11):457–467.
- [189] Bultinck P, Winter HD, Langenaeker W, Tollenaere JP. *Computational medicinal chemistry for drug discovery.* 2004
- [190] Fernandez M, Caballero J, Tundidor-Camba A. Linear and nonlinear QSAR study of N-hydroxy-2-[(phenylsulfonyl)amino]acetamide derivatives as matrix metalloproteinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 2006;14(12):4137–50.
- [191] Caballero J, Fernandez M. Linear and nonlinear modeling of antifungal activity of some heterocyclic ring derivatives using multiple linear regression and Bayesian-regularized neural networks. *J Mol Model.* 2006;12(2):168–81.
- [192] Karelson M, Sild S, Maran U. Non-Linear QSAR Treatment of Genotoxicity. *Mol. Simul.* 2000;24(4):229–242.
- [193] Devillers J. Linear versus nonlinear QSAR modeling of the toxicity of phenol derivatives to *Tetrahymena pyriformis*. *SAR QSAR Environ. Res.* 2004;15(4):237–49.
- [194] Salt DW, Yildiz N, Livingstone DJ, Tinsley CJ. The use of artificial neural networks in QSAR. *Pestic. Sci.* 1992;36(2):161–170.

- [195] Jalali-Heravi M, Parastar F. Use of Artificial Neural Networks in a QSAR Study of Anti-HIV Activity for a Large Group of HEPT Derivatives. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2000;40(1):147–154.
- [196] Agrafiotis DK, Cedeno W, Lobanov VS. On the use of neural network ensembles in QSAR and QSPR. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2002;42(4):903–911.
- [197] Manallack DT, Ellis DD, Livingstone DJ. Analysis of linear and nonlinear QSAR data using neural networks. *J. Med. Chem.* 1994;37(22):3758–67.
- [198] Manallack DT, Tehan BG, Gancia E, Hudson BD, Ford MG, Livingstone DJ, Whitley DC, Pitt WR. A consensus neural network-based technique for discriminating soluble and poorly soluble compounds. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2003;43(2):674–9.
- [199] Douali L, Villemin D, Cherqaoui D. Comparative QSAR based on neural networks for the anti-HIV activity of HEPT derivatives. *Curr. Pharm. Des.* 2003;9(22):1817–26.
- [200] Douali L, Villemin D, Cherqaoui D. Neural networks: Accurate nonlinear QSAR model for HEPT derivatives. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2003;43(4):1200–7.
- [201] Burden FR, Winkler DA. An Optimal Self-Pruning Neural Network and Nonlinear Descriptor Selection in QSAR. *QSAR Comb. Sci.* 2009;28(10):1092–1097.
- [202] Kohavi R. A study of cross-validation and bootstrap for accuracy estimation and model selection. *Proceedings of the Fourteenth International Joint Conference on Artificial Intelligence.* 1995;2(12):1137–1143.
- [203] Chang C, Swaan PW. Computational approaches to modeling drug transporters. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2006;27(5):411–24.
- [204] McGregor MJ, Muskal SM. Pharmacophore fingerprinting. 1. Application to QSAR and focused library design. *J Chem Inf Comput Sci.* 1999;39(3):569–574.

- [205] McGregor MJ, Muskal SM. Pharmacophore fingerprinting. 2. Application to primary library design. *J Chem Inf Comput Sci.* 2000;40(1):117–125.
- [206] Mason JS, Morize I, Menard PR, Cheney DL, Hulme C, Labaudiniere RF. New 4-point pharmacophore method for molecular similarity and diversity applications: overview of the method and applications, including a novel approach to the design of combinatorial libraries containing privileged substructures. *J Med Chem.* 1999;42(17):3251–3264.
- [207] Qing X, Lee XY, De Raeymaecker J, Tame J, Zhang K, De Maeyer M, Voet A, Pharmacophore modeling: advances, limitations, and current utility in drug discovery, *Journal of Receptor, Ligand and Channel Research*, 14 August 2014
- [208] Geppert TD, Lipsky PE. Antigen presentation at the inflammatory site. *Crit Rev Immunol.* 1989;9(4):313–362.
- [209] Sheridan RP, Rusinko A 3rd, Nilakantan R, Venkataraghavan R. Searching for pharmacophores in large coordinate data bases and its use in drug design. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86(20):8165–8169.
- [210] Jones G, Willett P, Glen RC. A genetic algorithm for flexible molecular overlay and pharmacophore elucidation. *J Comput Aided Mol Des.* 1995;9(6):532–549.
- [211] Goto J, Kataoka R, Hirayama N. Ph4Dock: pharmacophore-based protein-ligand docking. *J Med Chem.* 2004;47(27):6804–6811.
- [212] Wolber G, Seidel T, Bendix F, Langer T. Molecule-pharmacophore superpositioning and pattern matching in computational drug design. *Drug Discov Today.* 2008;13(1–2):23–29.
- [213] Langer T, Hoffman RD. *Pharmacophores and Pharmacophore Searches.* Mannhold R, Kubinyi H, Folkers G, editors. Hoboken: John Wiley & Sons; 2006:395.

- [214] Liu X, Zhu F, Ma XH, et al. Predicting targeted polypharmacology for drug repositioning and multi-target drug discovery. *Curr Med Chem.* 2013;20(13):1646–1661.
- [215] Thai KM, Ngo TD, Tran TD, Le MT. Pharmacophore modeling for antitargets. *Curr Top Med Chem.* 2013;13(9):1002–1014.
- [216] Voet AR, Kumar A, Berenger F, Zhang KY. Combining in silico and in cerebro approaches for virtual screening and pose prediction in SAMPL4. *J Comput Aided Mol Des.* 2014;28(4):363–373.
- [217] Hähnke V, Schneider G. Pharmacophore alignment search tool: influence of scoring systems on text-based similarity searching. *J Comput Chem.* 2011;32(8):1635–1647.
- [218] Catalyst (r). Vol San Diego: Accelrys, Inc.; 2014. Available from: <http://accelrys.com/products/discovery-studio/pharmacophore-ligand-based-design.html>. Accessed September 5, 2014.
- [219] Sanders MPA, McGuire R, Roumen L, et al. From the protein's perspective: the benefits and challenges of protein structure-based pharmacophore modeling. *Med Chem Commun.* 2012;3:28–38.
- [220] Wolber G, Langer T. LigandScout: 3-D pharmacophores derived from protein-bound ligands and their use as virtual screening filters. *J Chem Inf Model.* 2005;45(1):160–169.
- [221] Kitchen DB, Decornez H, Furr JR, Bajorath J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3(11):935–949.
- [222] Kumar A, Zhang KYJ. Hierarchical virtual screening approaches in small molecule drug discovery. *Methods.* Epub July 27, 2014.

- [223] Dunbar JB Jr, Smith RD, Yang CY, et al. CSAR benchmark exercise of 2010: selection of the protein-ligand complexes. *J Chem Inf Model*. 2011;51(9):2036–2046.
- [224] Damm-Ganamet KL, Smith RD, Dunbar JB Jr, Stuckey JA, Carlson HA. CSAR benchmark exercise 2011-2012: evaluation of results from docking and relative ranking of blinded congeneric series. *J Chem Inf Model*. 2013;53(8):1853–1870.
- [225] Hindle SA, Rarey M, Buning C, Lengau T. Flexible docking under pharmacophore type constraints. *J Comput Aided Mol Des*. 2002;16(2):129–149.
- [226] Hu B, Lill MA. Protein pharmacophore selection using hydration-site analysis. *J Chem Inf Model*. 2012;52(4):1046–1060.
- [227] Hu B, Lill MA. PharmDock: a pharmacophore-based docking program. *J Cheminform*. 2014;6:14.
- [228] Keiser MJ, Roth BL, Armbruster BN, Ernsberger P, Irwin JJ, Shoichet BK. Relating protein pharmacology by ligand chemistry. *Nat Biotechnol*. 2007;25(2):197–206.
- [229] Koutsoukas A, Simms B, Kirchmair J, et al. From in silico target prediction to multi-target drug design: current databases, methods and applications. *J Proteomics*. 2011;74(12):2554–2574.
- [230] Wolber G, Langer T. LigandScout: 3-D pharmacophores derived from protein-bound ligands and their use as virtual screening filters. *J Chem Inf Model*. 2005;45(1):160–169.
- [231] Hu Y, Bajorath J. Polypharmacology directed compound data mining: identification of promiscuous chemotypes with different activity profiles and comparison to approved drugs. *J Chem Inf Model*. 2010;50(12):2112–2118.

- [232] Rollinger JM, Schuster D, Danzl B, et al. In silico target fishing for rationalized ligand discovery exemplified on constituents of *Ruta graveolens*. *Planta Med.* 2009;75(3):195–204.
- [233] Scior T, Bender A, Tresadern G, et al. Recognizing pitfalls in virtual screening: a critical review. *J Chem Inf Model.* 2012;52(4):867–881.
- [234] Damm-Ganamet KL, Smith RD, Dunbar JB Jr, Stuckey JA, Carlson HA. CSAR benchmark exercise 2011-2012: evaluation of results from docking and relative ranking of blinded congeneric series. *J Chem Inf Model.* 2013;53(8):1853–1870.
- [235] Hindle SA, Rarey M, Buning C, Lengau T. Flexible docking under pharmacophore type constraints. *J Comput Aided Mol Des.* 2002;16(2):129–149.
- [236] Böhm HJ. A novel computational tool for automated structure-based drug design. *J Mol Recognit.* 1993;6(3):131–137.
- [237] Lippert T, Schulz-Gasch T, Roche O, Guba W, Rarey M. De novo design by pharmacophore-based searches in fragment spaces. *J Comput Aided Mol Des.* 2011;25(10):931–945.
- [238] Yu Gao, Thomas Kodadek, Split-and-pool Synthesis and Characterization of Peptide Tertiary Amide Library, *journal of visualized experiments* (2014)
- [239] Ruiwu liu, xiaocen li, kit s lam, *Combinatorial chemistry in drug discovery*, sciencedirect 2014

Serment de Galien



Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرياض -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَحْسِنُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 54

سنة : 2018

التصميم الدوائي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: عبد الجليل ركاني

المزاد في: 25 نونبر 1991 بالناظور

صيدلاني داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: النمذجة الجزيئية – الفارماكوفور – الرسو الجزيئي –
الغربة الافتراضية – مكتبة المركبات.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عز الدين إبراهيمي

أستاذ في التكنولوجيا الحيوية

مشرف

السيد: جواد الحارثي

أستاذ في الكيمياء العلاجية

أعضاء

السيد: مولاي العباس فوزي

أستاذ في علم الصيدلة

السيد: محمد أنصار

أستاذ في الكيمياء العضوية والصيدلة الكيميائية