

**CERMN, UPRES EA3915**  
**Département de modélisation moléculaire**  
**Université de Caen**

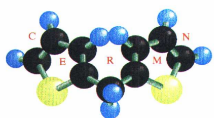
Professeur Ronan Bureau

[www.cermn.unicaen.fr](http://www.cermn.unicaen.fr)  
[ronan.bureau@unicaen.fr](mailto:ronan.bureau@unicaen.fr)  
Tel : (33)231436973



# Composition

- Pr Ronan Bureau (PU)
- Dr Jana Sopkova (MCU - HDR).
  - RX et dynamique moléculaire.
- Dr Nicolas Saettel (MCU)
  - Chemoinformatique.
- Dr Jordi Rodrigo De Losada (MCU)
  - GPCR, Docking



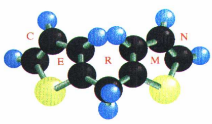
# Composition

- Un ingénieur d'étude (temps partiel).
  - M. Aurélien Lesnard.
    - Gestion de la chimiothèque.
- 2 étudiants en thèse actuellement.
  - Mme Elodie Lescot.
    - Antagonistes non peptidiques de l'urotensine.
  - M. Thibault Varin
    - Ligands des récepteurs 5-HT.
- Nomination d'un prochain MCU.
  - Environnement.
    - SAR / QSAR en relation avec REACH.



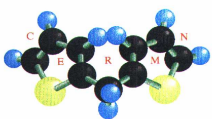
# Thématiques de recherche.

- SAR et QSAR.
  - Descripteurs classiques / topologiques / fingerprint.
  - Pharmacophores 2D et 3D.
  - Classification des composés chimiques.
  - Fouilles de données.
    - Familles chimiques et activités biologiques.

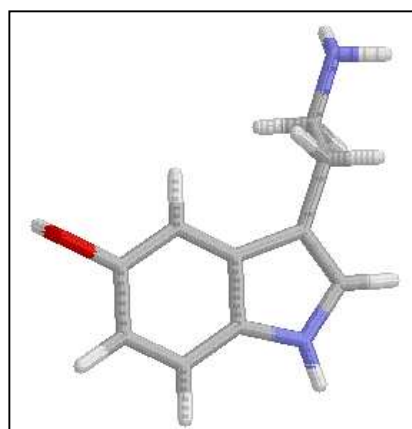


# Thématiques de recherche.

- Interactions ligand – récepteur.
  - Données cristallographiques.
    - Equipement RX (APEX 2D).
  - Modélisation des récepteurs.
    - RCPGs.
  - Méthodes de docking.
    - Classique.
    - Dynamique.
    - Accord données théoriques – expérimentales.



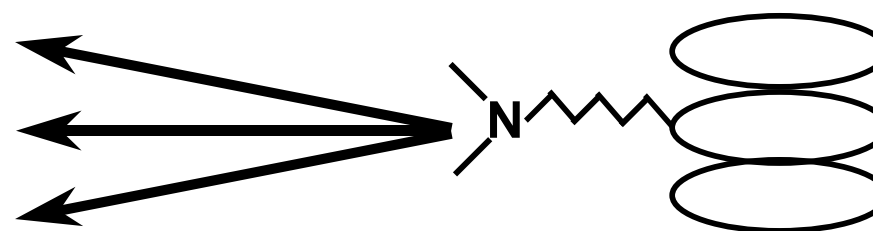
# Programme ATBI



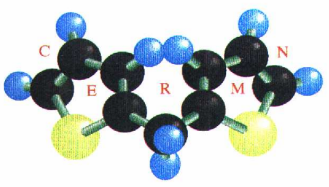
5-HT

- 5-HT1A
  - 5-HT1B
  - 5-HT1D
  - 5-HT1E
  - 5-HT1F
  - 5-HT2A
  - 5-HT2B
  - 5-HT2C
  - 5-HT3
  - 5-HT4
  - 5-HT5A
  - 5-HT5B
  - 5-HT6
  - 5-HT7
- 
- Recapture

3D QSAR studies leading to  
selective Pharmacomodulation

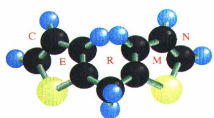


Tricyclic system



# Fouilles de données

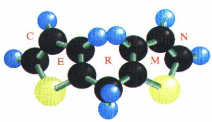
Thèse de T. Varin



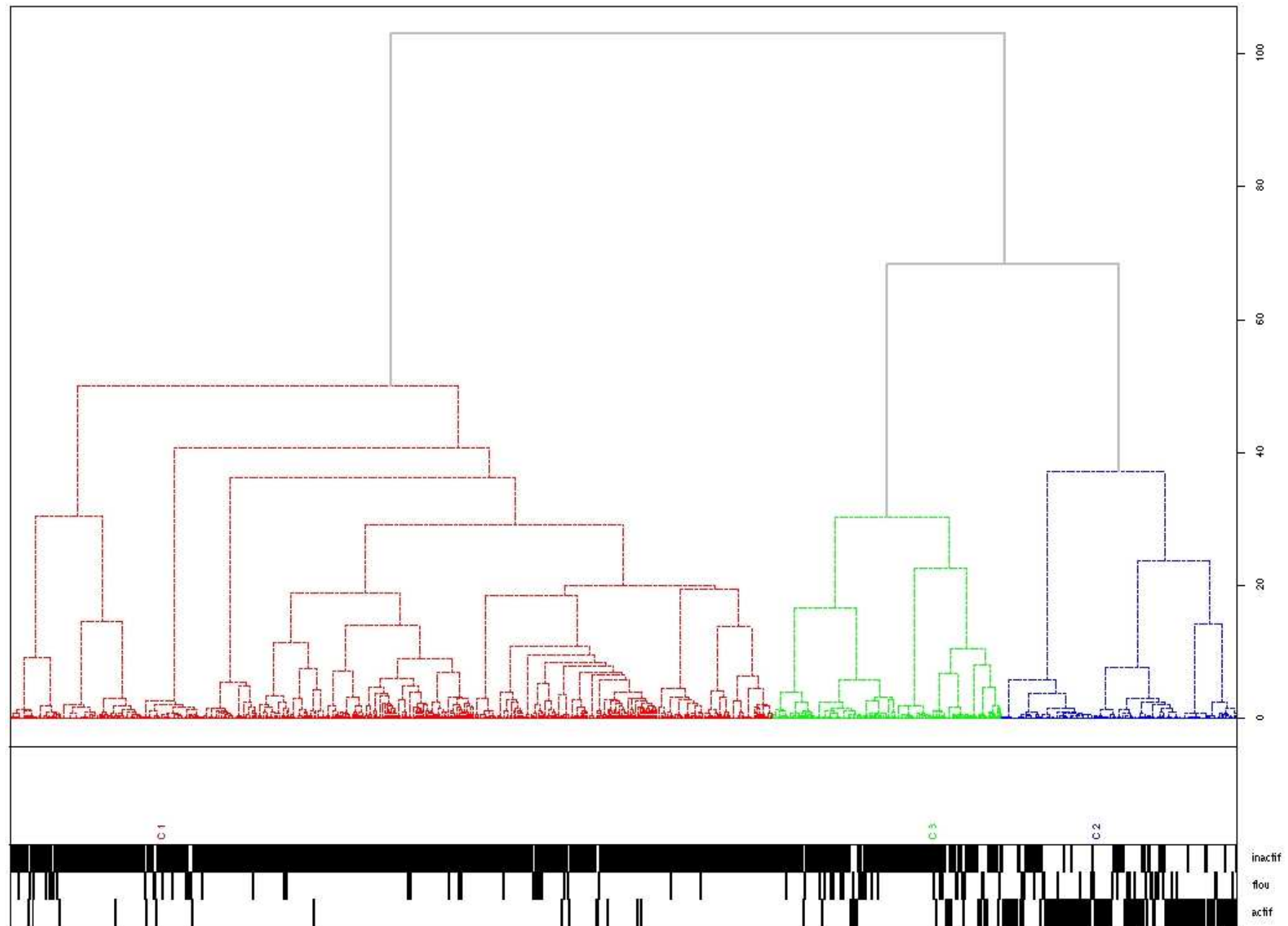
# Etude 5-HT4

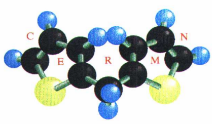
- 1036 composés testés.
  - 170 composés « affins ».
    - 70% d'inhibition à  $10^{-6}$ M.
- Classification sur une base de fingerprints.
  - Relation vis-à-vis de l'activité biologique.
    - Programmation sous R.
  - Différents fingerprints.
  - Différentes métriques.
  - Différentes méthodes de classification.
- Représentation sous forme de dendrogramme.





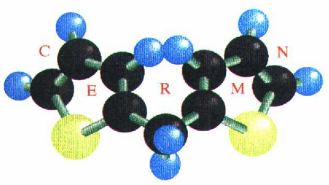
# Classement des ligands 5-HT4





# Objectifs.

- Définir une méthodologie pour les techniques de classification.
- Faire ressortir les motifs structuraux responsables d'une réponse biologique.
  - Sélectivité ou non.
- Etablir des modèles prédictifs en relation avec les techniques de classification.
  - Méthodes supervisées.
- Croiser avec les données externes.



# Screening / Pharmacophore Pharmacomodulations

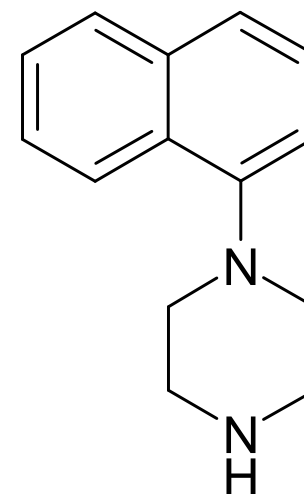
Application sur 5-HT<sub>7</sub>

Thèse de A. Lepailleur (2005)



# Screening virtuel par similarité

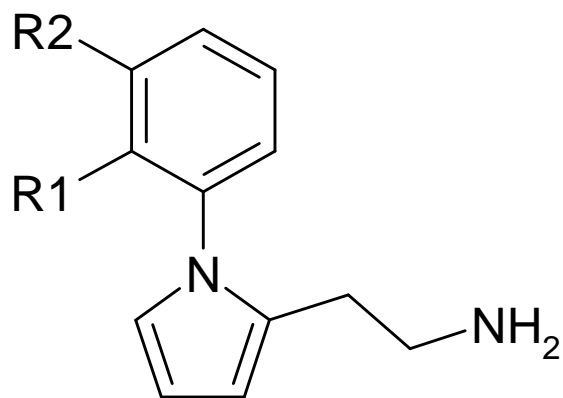
- Fingerprints : Pharmacophores 2D.
- 4595 composés dans notre banque (CERMN).
- Similarité moléculaire.
  - Métrique : coefficient de Tanimoto.
- 1 composé de référence.
  - 1-NP ( $K_i = 83$  nM pour 5-HT<sub>7</sub>).
    - Structure simple et rigide.





# Résultats du screening virtuel.

- 136 composés avec une similarité > 0,75.
- 3 composés avec une similarité > 0,9.



R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H

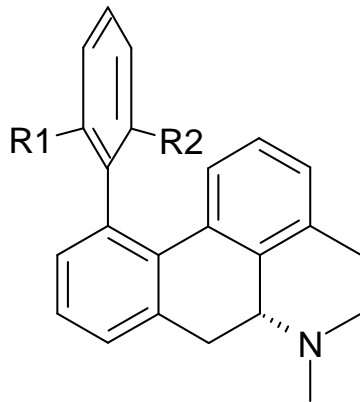
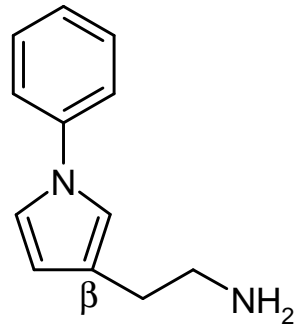
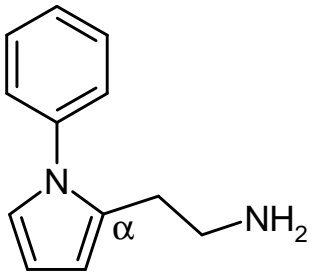
R<sub>1</sub>=Cl, R<sub>2</sub>=H

R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=Me

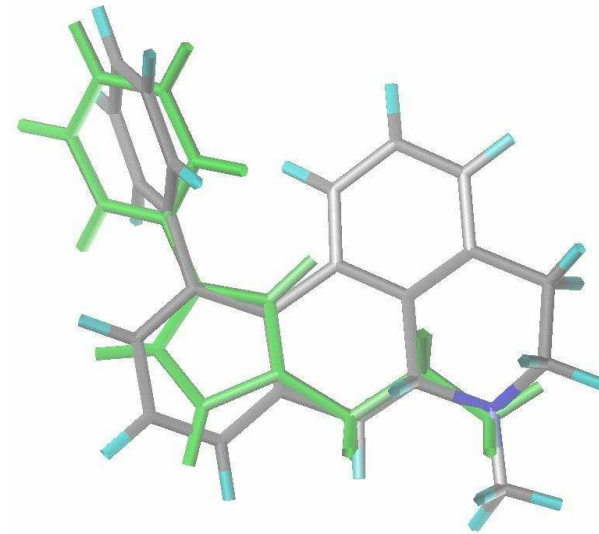
Affinité 5-HT <sub>7</sub> (% d'inhibition)	
10 <sup>-6</sup> M	10 <sup>-8</sup> M
31	0
58	0
72	0

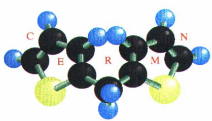


# Pharmacomodulations

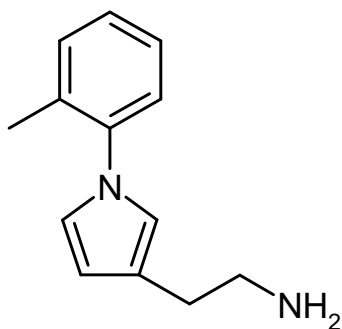


Dérivés de la phénylporphine

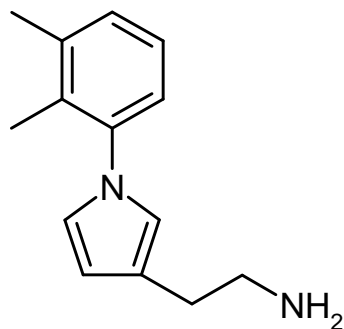




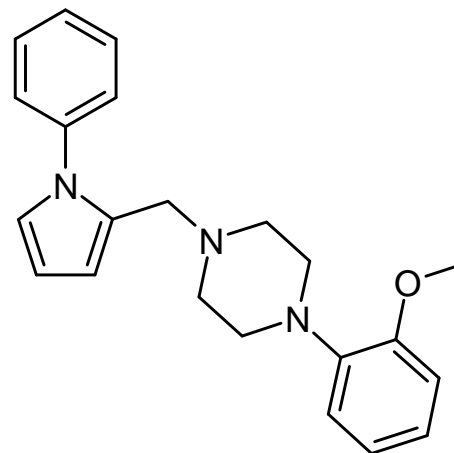
# Pharmacomodulations



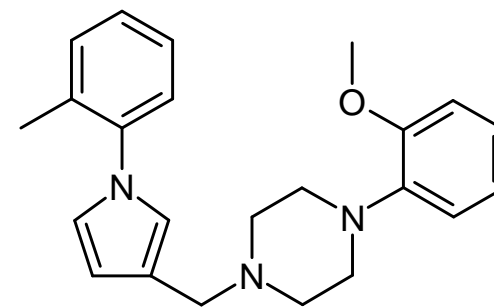
inhibition  $10^{-6}\text{M}$  62%  
 $10^{-8}\text{M}$  5%



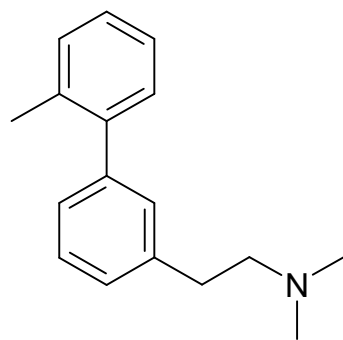
inhibition  $10^{-6}\text{M}$  48%  
 $10^{-8}\text{M}$  25%



inhibition  $10^{-6}\text{M}$  91%  
 $10^{-8}\text{M}$  0%

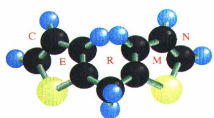


$K_i$  [5-HT<sub>7</sub>] = 4.4nM



**20** (mr25052) % inh. 5-HT<sub>7</sub> à  $10^{-6}\text{M}$  = 81%  
à  $10^{-8}\text{M}$  = 72%

$K_i$  [5-HT<sub>7</sub>] = 7 nM



# Perspectives

- Orientations actuelles.
  - Chimiothèques.
    - CERMN / Chimiothèque nationale.
    - Chimiothèque européenne.
  - Chemogénomique / chemoinformatique.
    - Descripteurs moléculaires.
      - Chemical fingerprint.
      - Pharmacophores.
      - MCS.
    - Cibles :
      - Données pharmacologiques (5-HT) / toxicologiques / ecotoxicologiques.
  - GPCR.
    - Intérêt des modèles (5-HT / GPR14 / GPR103)