

CERMN, UPRES EA3915
Département de modélisation moléculaire
Université de Caen

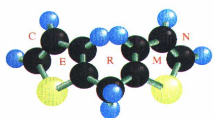
Professeur Ronan Bureau

www.cermn.unicaen.fr
ronan.bureau@unicaen.fr
Tel : (33)231436973



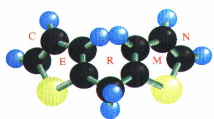
Composition

- 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



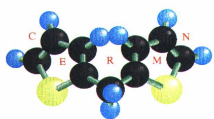
Composition

- 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.



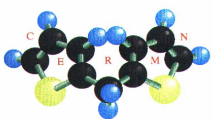
Thématiques de recherche.

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

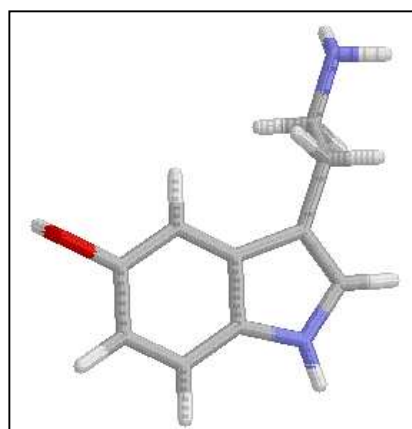


Thématiques de recherche.

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



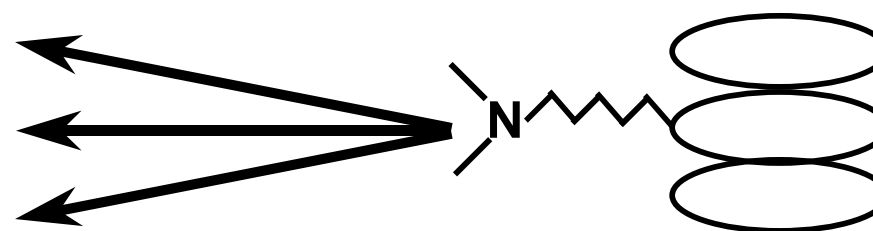
Programme ATBI



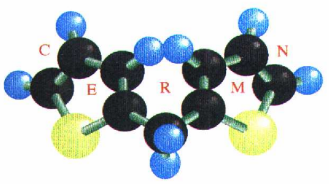
5-HT

- 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

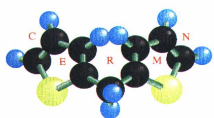


Tricyclic system



Fouilles de données

Thèse de T. Varin

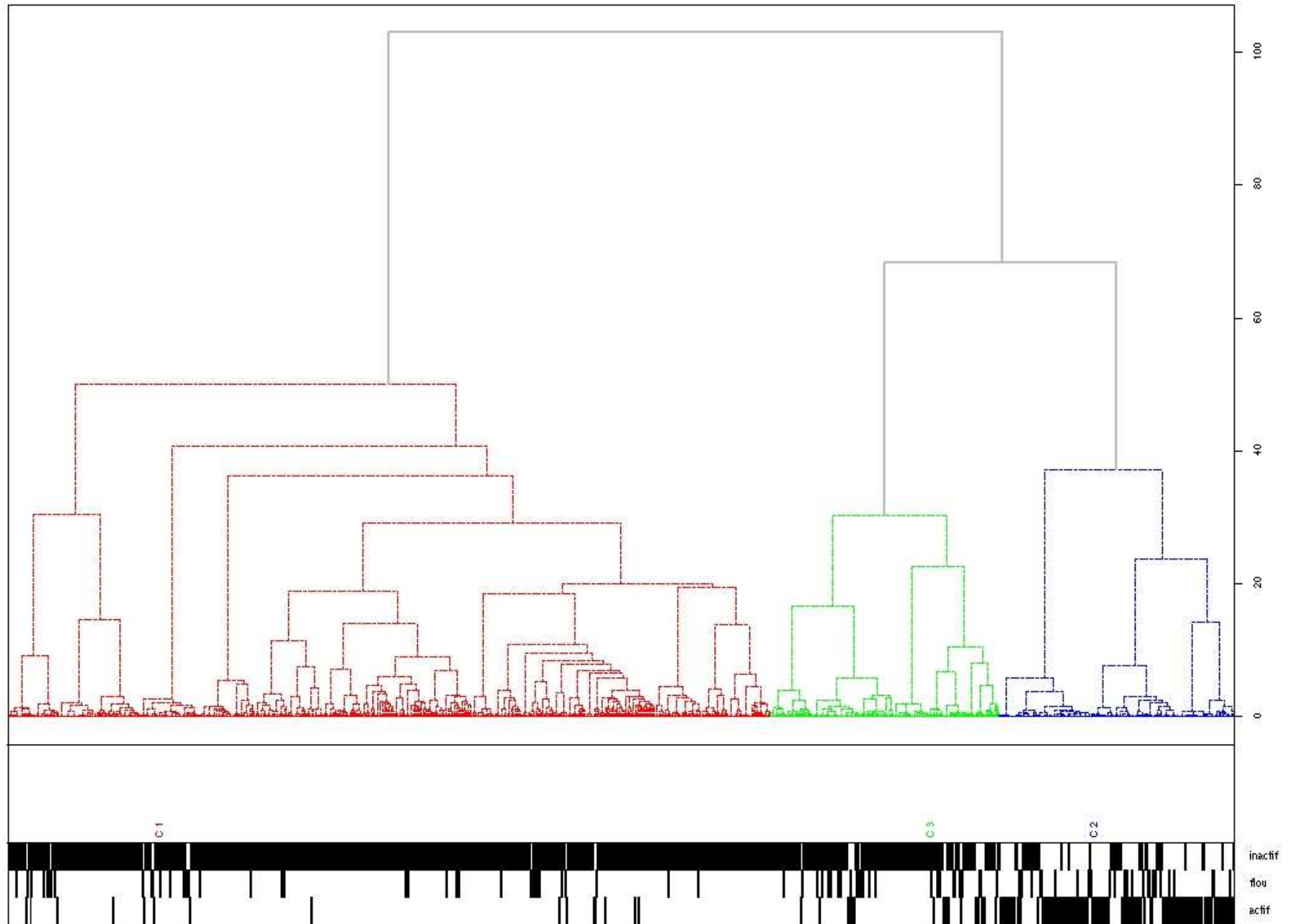


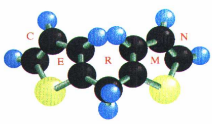
Etude 5-HT4

- 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.



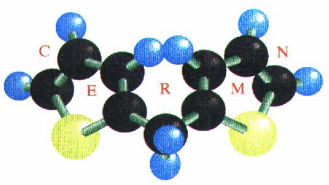
Classement des ligands 5-HT4





Objectifs.

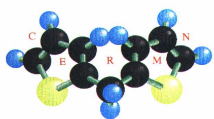
- Définir une méthodologie pour les techniques de classification.
- Faire ressortir les motifs structuraux responsables d'une réponse biologique.
 - Sélectivité ou non.
- Etablir des modèles prédictifs en relation avec les techniques de classification.
 - Méthodes supervisées.
- Croiser avec les données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



Screening / Pharmacophore Pharmacomodulations

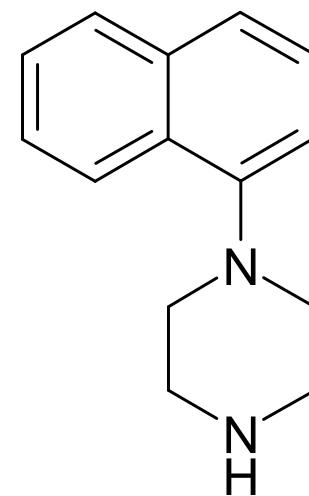
Application sur 5-HT₇

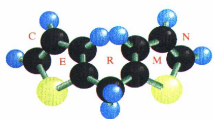
Thèse de A. Lepailleur (2005)



Screening virtuel par similarité

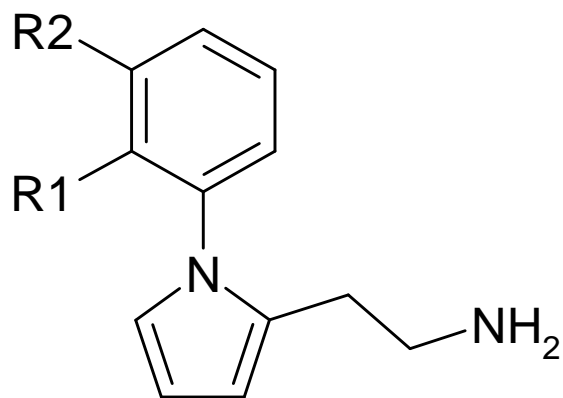
- Fingerprints : Pharmacophores 2D.
- 4595 composés dans notre banque (CERMN).
- Similarité moléculaire.
 - Métrique : coefficient de Tanimoto.
- 1 composé de référence.
 - 1-NP ($K_i = 83$ nM pour 5-HT₇).
 - Structure simple et rigide.





Résultats du screening virtuel.

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

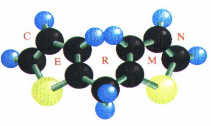


$R_1=R_2=H$

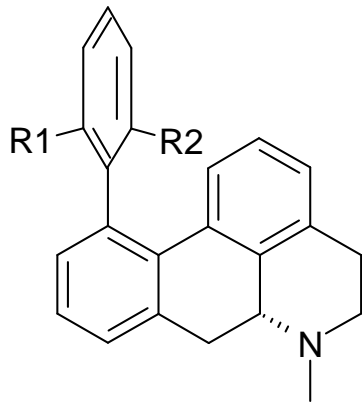
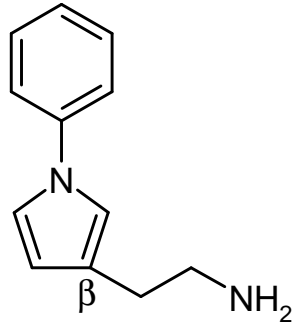
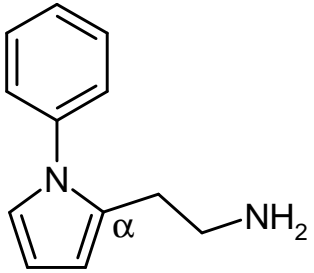
$R_1=Cl, R_2=H$

$R_1=R_2=Me$

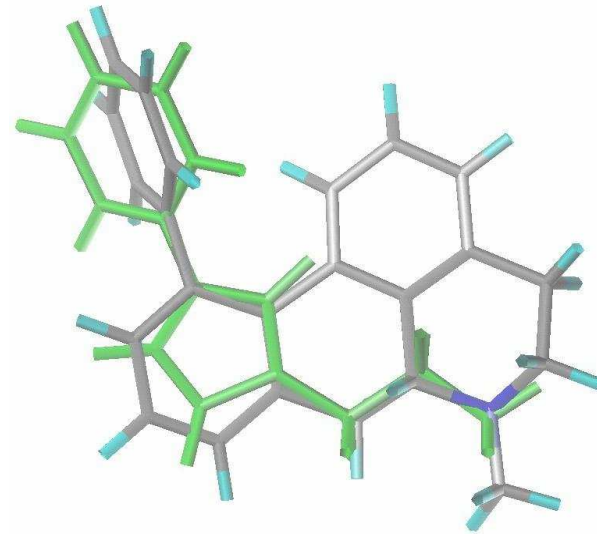
Affinité 5-HT ₇ (% d'inhibition)	
10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁸ M
31	0
58	0
72	0

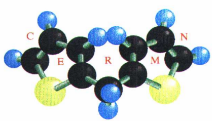


Pharmacomodulations

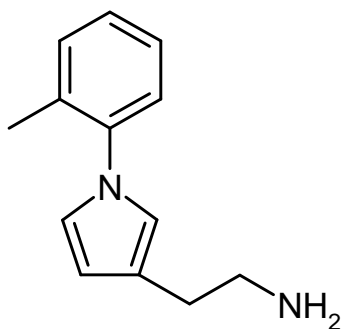


Dérivés de la phénylporphine

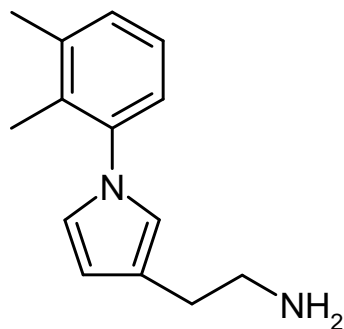




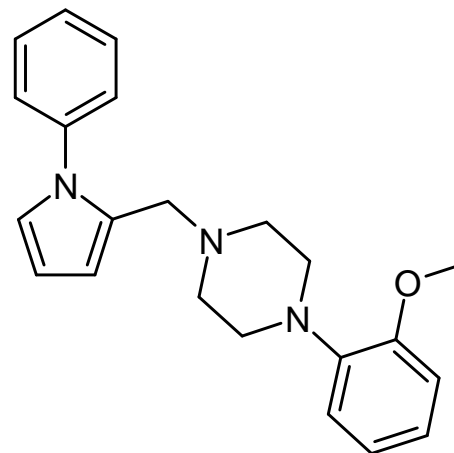
Pharmacomodulations



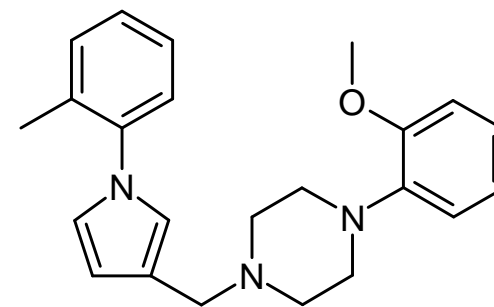
inhibition 10^{-6}M 62%
 10^{-8}M 5%



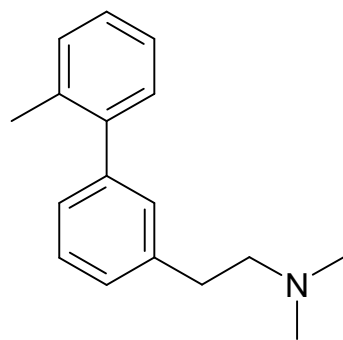
inhibition 10^{-6}M 48%
 10^{-8}M 25%



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

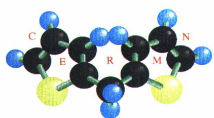


K_i [5-HT₇] = 4.4nM



20 (mr25052) % inh. 5-HT₇ à 10^{-6}M = 81%
à 10^{-8}M = 72%

K_i [5-HT₇] = 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)