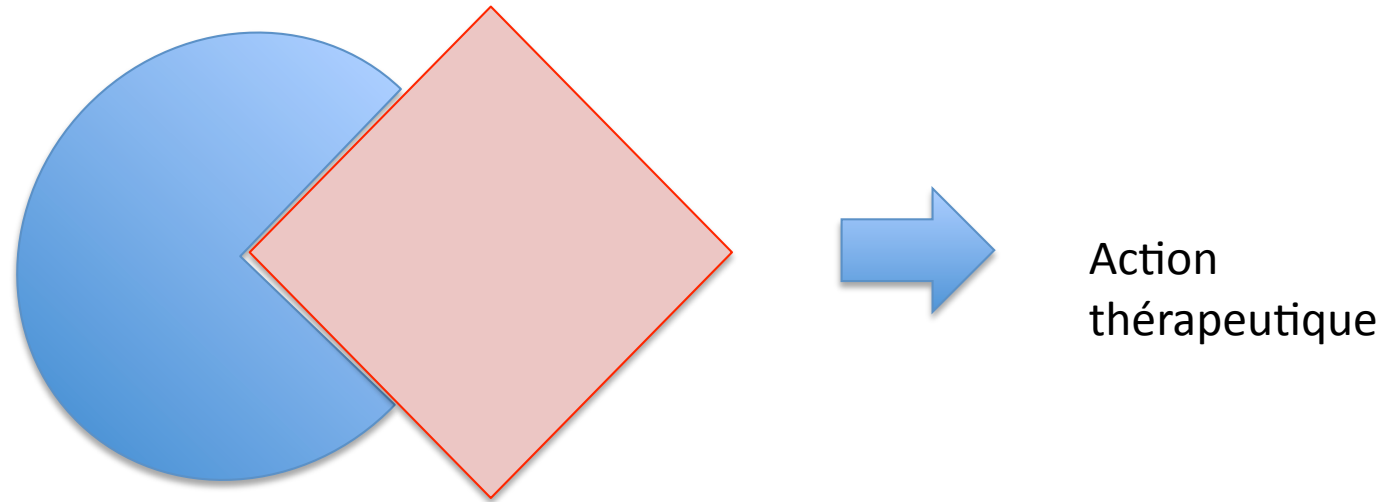


DRUG DESIGN

Le principe du *drug design* : « serrure – clé »



« Serrure »

Cible thérapeutique
(récepteur de liaison ou site
actif d'une macromolécule)

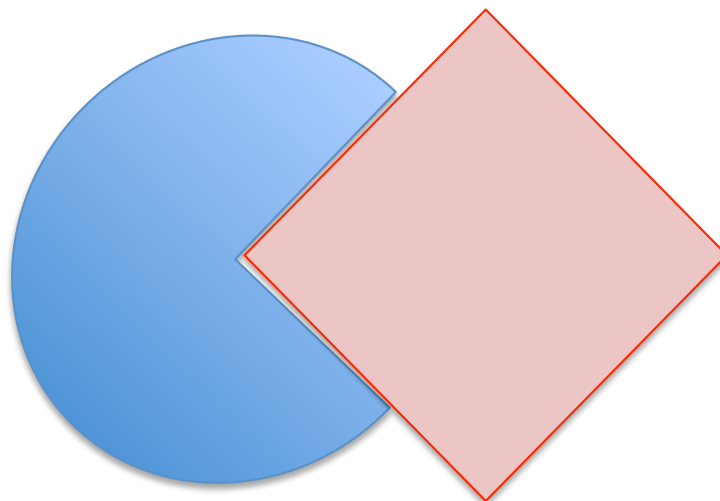
Plusieurs milliers de cibles.

« Clé »

Ligand de la molécule qui
va agir spécifiquement sur
la cible.

Plusieurs millions de
molécules à tester.

DRUG DESIGN PAR BIOINFORMATIQUE (*Rational drug design*)



Identifier, parmi des millions de possibilités, la molécule ayant un effet thérapeutique

- Prédire son efficacité à se lier à la cible.
- Simuler l'effet chimique de la cible.
- Sélectionner et tester cette molécule pour voir si elle peut devenir un médicament :
 - synthèse par les chimistes
 - essais expérimentaux (toxicologie, pharmacologie).



ETAPE 1 : IDENTIFICATION DE LA CIBLE

Etape 1 : Identifier **une cible d'intérêt thérapeutique**
(enzymes, récepteurs nucléaires, récepteurs transmembranaires, canaux ioniques, transporteurs, récepteurs de petites molécules, acides nucléiques)

Cette cible est impliquée dans un processus physiopathologique sur lequel on veut agir :

- Augmentation d'action,
- Diminution d'action,
- Remplacement d'une fonction déficitaire.

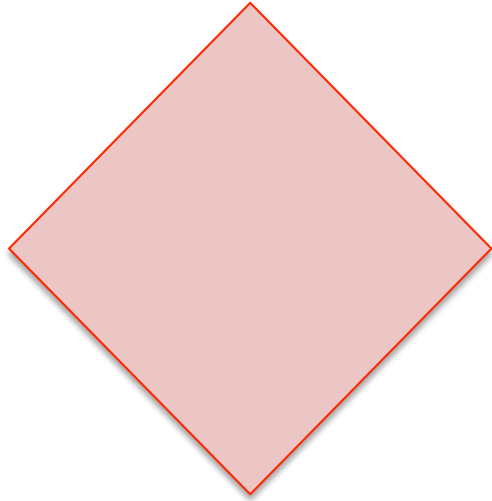


ETAPE 2 : STRUCTURE DE LA CIBLE

Etape 2 : Définir la structure de la cible.

Méthodes bioinformatiques :

- Méthode de comparaison de séquences d'ADN ou de protéines
- Méthodes expérimentales structurales : construction de la structure tridimensionnelle de la cible à partir de RMN ou de cristallographie à rayons X.



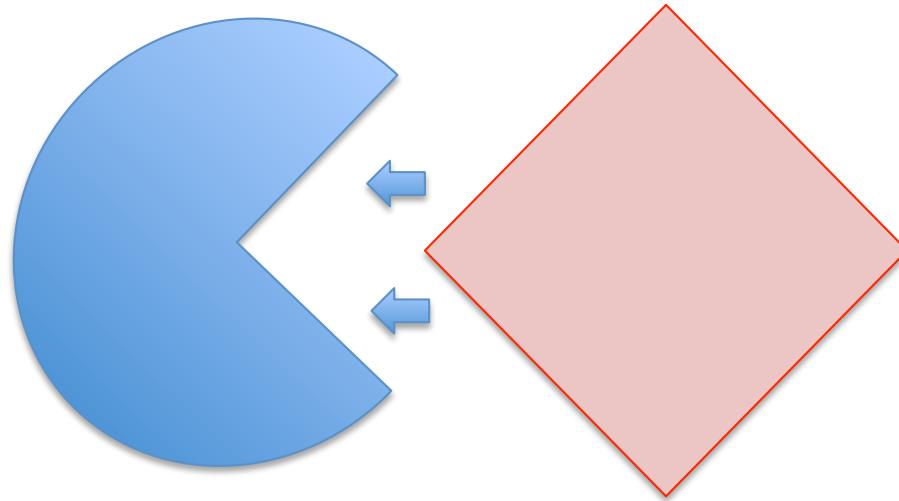
ETAPE 3 : IDENTIFIER UN LIGAND

Méthode de **screening** (criblage à haut débit, HTS *high throughput screening*) sur des **chimiothèques** de molécules (millions de molécules). Les molécules sont sélectionnées pour leurs caractéristiques :

- réactivité chimique,
- propriétés physico-chimiques,
- propriétés pharmacocinétiques,
- innocuité ou toxicité

Ce criblage est itératif.

ETAPE 4 : INTERACTION CIBLE - LIGAND

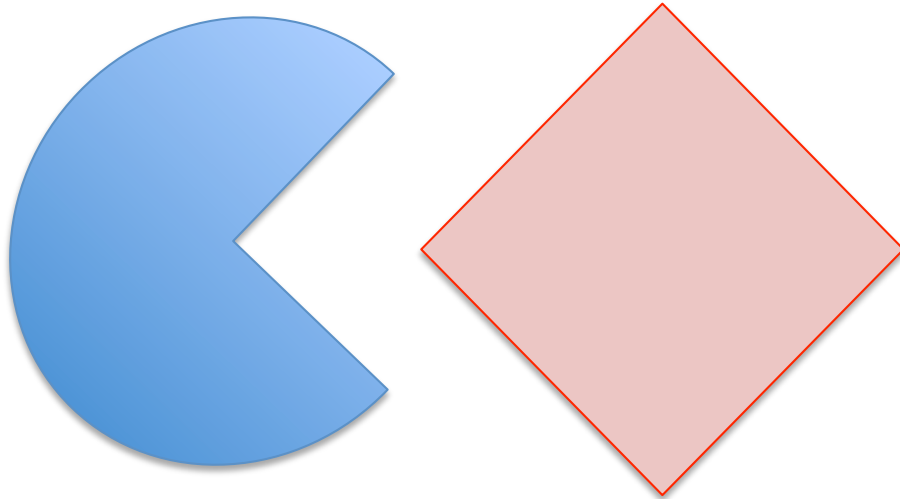


Fixation de la molécule « hit » sur la cible :

Etude des techniques de « *docking* » ou simulation d'amarrage moléculaire.

Problème : des millions de conformations (positions) sont possibles, car la structure de chacun des acteurs est flexible. C'est l'ordinateur qui intervient et des criblages haut débit sont réalisés.

ETAPE 5 :MODIFICATION DU LIGAND



Des programmes informatiques permettent la modification du ligand afin d'obtenir la meilleure action pharmacologique.

Modification par simulation statique (chimie quantique) afin d'obtenir l'affinité la plus forte et la spécificité optimale.

Simulation dynamique : prise en compte du milieu aqueux de l'organisme afin de prédire les changements conformationnels liés au milieu.

Simulation de toxicité : prédiction par toxicité *in silico*

Résultats : molécules prototypes « lead » ou tête de série ».