



HAL
open science

Tri des ligands d'un récepteur multi-site à l'aide d'une approche pharmacophore 3D-QSAR

Anne Tromelin, Elisabeth Guichard

► **To cite this version:**

Anne Tromelin, Elisabeth Guichard. Tri des ligands d'un récepteur multi-site à l'aide d'une approche pharmacophore 3D-QSAR. SFCI2017 - 8e journées de la Société française de chemoinformatique, Oct 2017, Orléans, France. 1 p., 2017. hal-02790333

HAL Id: hal-02790333

<https://hal.inrae.fr/hal-02790333v1>

Submitted on 5 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Tri des ligands d'un récepteur multi-site à l'aide d'une approche pharmacophore 3D-QSAR

Anne Tromelin, Elisabeth Guichard

Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation, AgroSup Dijon, CNRS, INRA, Univ. Bourgogne Franche-Comté, F-21000 Dijon, France

Contexte Scientifique

Identifier les caractéristiques moléculaires impliquées dans la reconnaissance des ligands par un récepteur biologique :

- ❖ Etape décisive dans la conception des médicaments
- ❖ Problème complexe en raison de l'existence de plusieurs sites de liaison

➤ **Intérêt majeur : générer des pharmacophores spécifiques des modes de liaison**

Etudes antérieures

- ❖ Module HypoGen implémenté dans l'environnement Catalyst (Accelrys Inc)
 - ⇒ un des premiers algorithmes associant les approches pharmacophore et 3D-QSAR (Barnum et al. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1996, 36, 563)
- ❖ Génération de modèles HypoGen fiables :
 - ⇒ seulement si tous les ligands testés se lient de la même manière au même site actif
- ❖ Cette limite peut être mise à profit pour identifier des sous-groupes de ligands
 - ⇒ cas de ligands d'un même GPCR (récepteur olfactif humain) (Sanz et al. *Chem. Senses* 2008, 33, 639)

But de l'étude

Etape cruciale de la procédure

- identifier un « groupe-noyau » de 5 à 10 ligands permettant d'obtenir des modèles de bonne qualité
- les résultats peuvent différer selon la version du logiciel et le système d'exploitation utilisé (Kristam et al. *J. Chem. Inf. Model.* 2005, 45, 461)

Résultat antérieurs obtenus avec la version 4.9 de Catalyst sous Unix

- ⇒ tester la capacité du nouvel environnement DS 2017 sous Windows 7 (Gao et al. *Curr. Comput.-Aided Drug Des.* 2010, 6, 37)

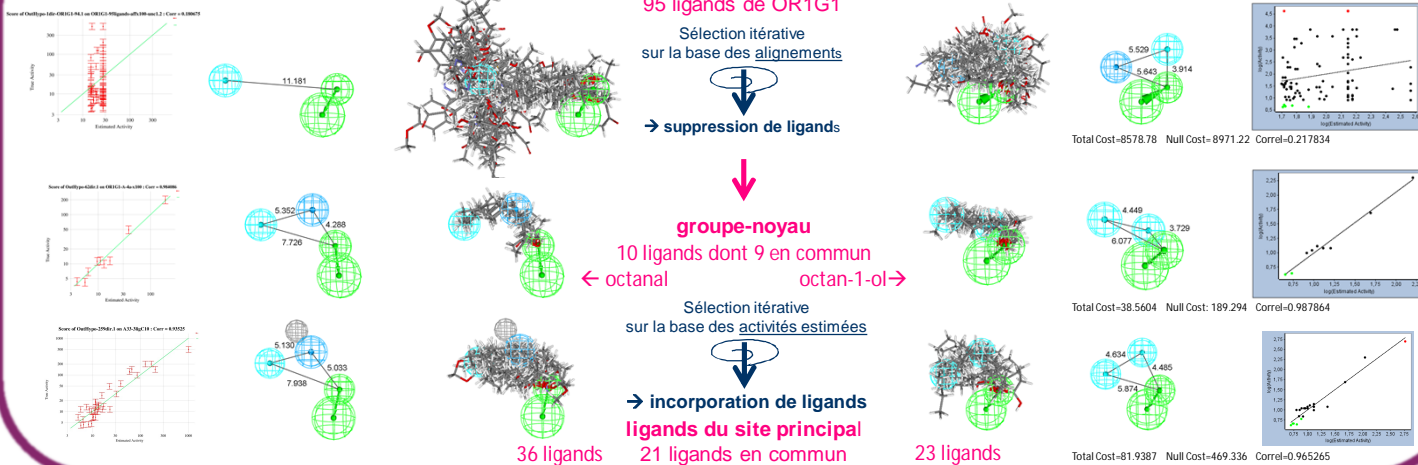
(Dassault Systèmes BIOVIA, Discovery Studio Modeling Environment 4.51)

Catalyst 4.9

Génération des pharmacophores

Conformation generation method : BEST ; Energy well of 20 kcal/mol ; Maximum of 255 conformations ; Minimum length between centers = 3 Å

DS 2017



Conclusion and perspectives

- ❖ Groupes-noyau quasiment identiques (octanal vs octanol)
- ❖ Modèles beaucoup plus compact avec DS 2017 et groupe des ligands du site principal plus restreint avec DS 2017

Cohérence globale des résultats entre les versions Catalyst 4.9 et Discovery Studio 2017 ⇒ valide la démarche élaborée

- ⇒ Identifier les ligands du site secondaire
- ⇒ Transposer aux ligands d'autres récepteurs (Tromelin and Guichard 45th RICT, Drug Discovery and Selection, 2009, Orléans, France)