



Vue d'ensemble du laboratoire de modélisation moléculaire.

Chercher une aiguille dans une meule d'aiguilles ou comment trouver

▶ UN NOUVEAU MÉDICAMENT ?

L'équipe de modélisation moléculaire de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA - UMR 6005 CNRS / Université d'Orléans et laboratoire correspondant du CEA) développe actuellement des méthodes pour accélérer la découverte de nouveaux médicaments en s'appuyant sur des chimiothèques et de puissants outils informatiques.

▶ La chimie organique est la chimie de la vie

Les organismes vivants sont constitués quasi exclusivement de quelques atomes : carbone, oxygène, hydrogène et azote sont les plus importants. A l'aide de ces atomes on peut créer un grand nombre de molécules diverses ; certaines seront les bases de la matière vivante (l'eau et les protéines par exemple), d'autres interviendront dans les mécanismes biologiques (enzymes, médiateurs chimiques, médicaments...). Trouver un nouveau médicament c'est d'abord imaginer sa composition moléculaire (quels sont les atomes qui le constituent ? Comment sont-ils reliés entre eux ?). Une fois achetée ou synthétisée, la molécule choisie sera d'abord testée in vitro (dans des éprouvettes par exemple) puis in vivo sur des cellules, ensuite sur

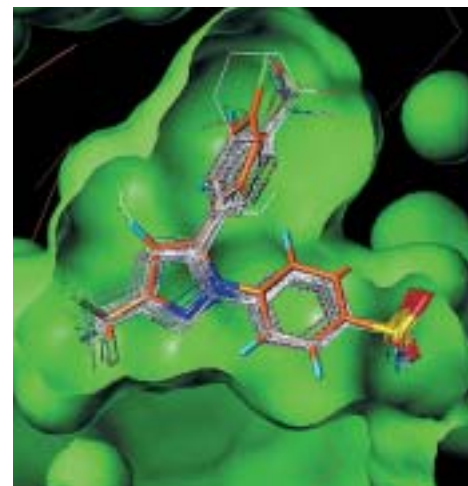
des organismes vivants et enfin chez l'homme. L'ensemble de ce processus est un mécanisme très long et très coûteux - la durée des études pour mettre un nouveau médicament sur le marché est en moyenne de 10 ans et le coût se chiffre autour du milliard d'Euros. Tout au long de ces tests de nombreuses molécules seront éliminées et il faudra de dizaines de milliers de molécules au départ pour obtenir un médicament.

▶ Des millions de produits chimiques commercialisés

Revenons à ces molécules constituées des quelques briques différentes que sont les atomes. On peut se demander combien de molécules diverses seront capables de devenir un nouveau médicament. Il est actuellement estimé que l'ensemble des médicaments utilisés

sur la planète sont basés sur environ 2000 molécules différentes. Le nombre de produits chimiques commercialisés dans le monde est de l'ordre de 6 millions et celui connu des chimistes (produits synthétisés ou extraits) est actuellement d'environ 22 millions ;

Molécules positionnées dans la structure tridimensionnelle de l'enzyme cyclooxygénase par docking.

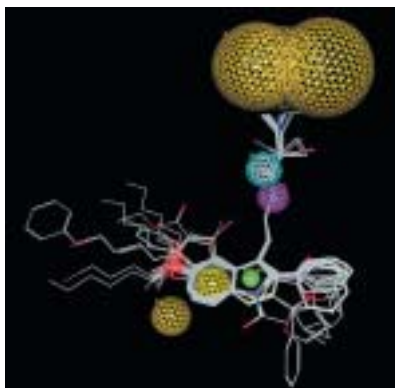


chaque jour la communauté scientifique mondiale en crée environ 4000 nouveaux. Jusqu'où peut-on aller ainsi ? Difficile à dire puisque les estimations sur le nombre de composés que l'on pourrait théoriquement synthétiser varient de 10^{40} à 10^{120} ! Que peut-on conclure de ces chiffres ? Premièrement il n'est pas envisageable de synthétiser toutes les molécules possibles (Il n'existe pas assez de carbone sur terre pour pouvoir fabriquer un tel nombre de molécules !). Deuxièmement l'énorme rapport entre les 2000 molécules utilisées et les 22 millions connues laisse penser que parmi ces molécules certaines sont potentiellement intéressantes. Il est impossible actuellement de réaliser les tests *in vitro* de ces molécules sur les différentes cibles connues ou sur celles qui vont apparaître, et ce pour des raisons de coût et de temps. De surcroît, ce type de test systématique (screening à haut débit) conduit à un très faible taux de molécules se révélant actives. Mais est-ce une raison pour ne pas utiliser ces produits ? Non, car les approches mettant en œuvre des outils informatiques permettent de diminuer le nombre de produits à tester en sélectionnant un sous-ensemble de composés possédant une plus forte probabilité de se révéler actifs.

► Une bibliothèques pour molécules

La solution est donc d'essayer d'utiliser des approches de modélisation et de bioinformatique pour diminuer le nombre de molécules à tester. Dans notre équipe nous utilisons deux méthodes, les modèles QSAR et le docking, qui sont appliquées sur une chimiothèque d'environ 3 millions de molécules. On pourrait être tenté de dire qu'une chimiothèque est aux produits chimiques ce qu'une bibliothèque est aux livres. Cette comparaison est en partie exacte et correspond aux chimiothèques de laboratoires qui associent, à des produits chimiques stockés dans des piluliers regroupés en boîtes, une base de données contenant les informations sur ces produits ; ce type de chimiothèque est sou-

vent qualifié de "Chimiothèque réelle". Mais on parle aussi de chimiothèque pour la simple base de données contenant les structures de produits que l'on ne possède pas, soit ce sont des produits déjà connus que l'on peut se procurer, soit ce sont des produits qui n'ont pas encore été synthétisés, qui n'existent pas ; dans ce dernier cas on parle souvent de chimiothèque virtuelle. L'ICOA utilise une chimiothèque d'environ 3 millions de produits de 16 provenances différentes : notre chimiothèque réelle d'environ 2300 produits (qui entre dans le projet du Groupement De Service de la chimiothèque nationale), des produits commercialisés et des molécules



du "National Cancer Institute" (NCI). Plusieurs étapes sont nécessaires pour obtenir une chimiothèque utilisable ; il faut éliminer les doublons, les molécules peu stables, trop réactives, contenant des atomes incompatibles avec les besoins d'un médicament. Lors de cette phase environ 30% des produits sont perdus. La gestion de telles bases nécessite des outils informatiques de pointe. Cette chimiothèque ainsi constituée va être utilisée via deux approches différentes pour en extraire des molécules potentiellement intéressantes :

• Les méthodes de docking

Très souvent un médicament va agir en se fixant à une macromolécule cible, une protéine par exemple. Lorsque la structure tridimensionnelle de cette cible est connue, grâce aux travaux de biologistes et de biophysiciens, on peut essayer successivement de faire interagir les molécules de la chimiothèque

sur le modèle de cette cible (comme un serrurier essaye successivement les clés d'un trousseau sur une serrure inconnue). Ce sont des logiciels de docking qui, pour chaque produit, calculent l'énergie d'interaction entre ce ligand potentiel et la macromolécule cible. Les molécules qui présentent des interactions favorables seront alors étudiées expérimentalement après avoir été achetées ou synthétisées. Ce type de méthode permet de "tester" quelques dizaines de milliers de molécules par jour sur un ordinateur standard actuel.

• Les approches de QSAR

Lorsque la structure tridimensionnelle de la cible n'est pas possible à obtenir, une autre approche est utilisée, qui nécessite par contre de connaître déjà un certain nombre de produits actifs sur cette cible. Ces molécules sont issues des approches classiques de chimie médicinale. Des approches statistiques établiront une relation quantitative entre leur structure et leur activité. Cette relation, matérialisée par une équation mathématique, sera alors appliquée à l'ensemble des produits de la chimiothèque. Les molécules qui présentent une activité calculée intéressante passent alors aux étapes suivantes.

L'ICOA utilise ces approches sur différentes cibles, de l'enzyme cyclooxygénase qui intervient dans les mécanismes de la douleur, de l'inflammation, ... aux récepteurs mélatoninergiques (sommeil, anxiété ...) et s'intéresse tout particulièrement à la combinaison des différentes approches citées ci-dessus et à l'optimisation des chimiothèques. Ce travail est indispensable pour faire face à la multitude de nouvelles cibles qui vont apparaître suite au décodage du génome humain. Mais, discerner parmi les milliards de milliards de molécules potentielles celle qui sera spécifiquement active sur une cible biologique reste encore actuellement comparable à trouver une aiguille dans une meule d'aiguilles ! ■

Contact : Luc MORIN-ALLORY

Modèle des interactions de la mélatonine et de ses analogues avec un récepteur mélatoninergique.