



# Avis de Soutenance

## Monsieur Colin BOURNEZ

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Conception d'un logiciel pour la recherche de nouvelles molécules bioactives.

dirigés par Monsieur Pascal BONNET

Soutenance prévue le mercredi 04 décembre 2019 à 10h00

Lieu : CNRS-Délégation régionale Centre, Limousin et Poitou-Charentes 3E avenue de la Recherche Scientifique CS 10 065  
45071 ORLEANS

Salle : Amphithéâtre Charles Sadron

### Composition du jury proposé

Mme Esther KELLENBERGER	Université de Strasbourg; CNRS UMR7200	Rapporteur
M. Xavier MORELLI	Université Aix-Marseille; CNRS UMR7258; INSERM U 1068	Rapporteur
M. Thierry BESSON	Université de Rouen; CNRS UMR6014	Examineur
Mme Samia ACI-SÈCHE	CNRS UMR7311	Examineur
M. Pascal BONNET	Université d'Orléans; CNRS UMR7311	Directeur de thèse
M. Philippe BERNARD	Greenpharma S.A.S	Co-directeur de thèse

Mots-clés : Chémo-informatique, Recherche pharmaceutiques, Fragment, Protéine kinase, Fouille de données, Parcours de graphe

### Résumé :

La famille des protéines kinase est impliquée dans plusieurs processus de contrôle des cellules, comme la division ou la signalisation cellulaire. Elle est souvent associée à des pathologies graves, dont le cancer, et représente ainsi une famille de cibles thérapeutiques importantes en chimie médicinale. A l'heure actuelle, il est difficile de concevoir des inhibiteurs de protéines kinase novateurs, notamment par manque de sélectivité du fait de la grande similarité existant entre les sites actifs de ces protéines. Une méthode expérimentale ayant fait ses preuves et aujourd'hui largement utilisée dans la conception de composés innovants est l'approche par fragments. Nous avons donc développé notre propre logiciel, Frags2Drugs, qui utilise cette approche pour construire des molécules bioactives. Frags2Drugs repose sur les données expérimentales disponibles publiquement, plus particulièrement sur les structures des ligands co-cristallisés avec des protéines kinase. Nous avons tout d'abord élaboré une méthode de fragmentation de ces ligands afin d'obtenir une librairie de plusieurs milliers de fragments tridimensionnels. Cette librairie est alors stockée sous la forme d'un graphe où chaque fragment est modélisé par un nœud et chaque relation entre deux fragments, représentant une liaison chimique possible entre eux, par une arête. Nous avons ensuite développé un algorithme permettant de calculer toutes les combinaisons possibles de tous les fragments disponibles, et ce directement dans le site actif de la cible. Notre programme Frags2Drugs peut créer rapidement des milliers de molécules à partir d'un fragment initial défini par l'utilisateur. De plus, de nombreuses méthodes ont été implémentées pour filtrer les résultats afin de ne conserver que les composés les plus prometteurs. Le logiciel a été validé sur trois protéines kinase impliquées dans différents cancers. Les molécules proposées ont ensuite été synthétisées et ont montré d'excellentes activités in vitro.