



Avis de Soutenance

Monsieur Gautier PEYRAT

Chimie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

conception d'inhibiteurs de protéines kinases à partir de méthodes in silico basées sur les fragments

dirigés par Monsieur Pascal BONNET

Ecole doctorale : Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant - SSBCV

Unité de recherche : ICOA - Institut de Chimie Organique et Analytique

Soutenance prévue le **vendredi 26 novembre 2021** à 10h00

Lieu : Centre National de la Recherche Scientifique 3 Avenue de la Recherche Scientifique 45100, Orléans

Salle : Amphithéâtre Charles Sadron

Composition du jury proposé

M. Pascal BONNET	Université d'Orléans	Directeur de thèse
M. Ronan BUREAU	Université de Caen Normandie	Rapporteur
M. Laurent CHALOIN	CNRS Montpellier	Rapporteur
Mme Sandrine RUCHAUD	CNRS Sorbonne Université	Examinatrice
Mme Caroline DENEVAULT-SABOURIN	Université de Tours	Examinatrice
Mme Samia ACI-SÈCHE	CNRS Orléans	Co-encadrante de thèse

Mots-clés : Chémoïnformatique, Chimie-informatique, Conception de médicament, Fragment, Macrocycle, Protéine kinase

Résumé :

Les protéines kinases sont une famille de protéines ayant des rôles clés dans la régulation de fonctions cellulaires. Ce sont des cibles thérapeutiques majeures étudiées principalement en oncologie et plus récemment dans d'autres pathologies. Cette famille de protéines est composée de plus de 500 membres qui présentent une grande similarité tridimensionnelle entre eux, ce qui complique leur inhibition spécifique. Les macrocycles sont une classe de molécules qui par leur rigidité peuvent apporter cette sélectivité. Frags2Drugs est un outil in silico qui a été récemment développé afin de concevoir des inhibiteurs de protéines kinases à partir de fragments moléculaires, composés organiques de faible poids moléculaire. Au cours de cette thèse, cet outil a été analysé et amélioré pour l'appliquer dans quatre projets de recherche d'inhibiteurs de protéines kinases. Ainsi, en collaboration avec des équipes de chimistes et biologistes, de nouveaux inhibiteurs et macrocycles ont été conçus sur des cibles impliquées en oncologie. Pour cela, Frags2drugs a été combiné à d'autres méthodes pour la sélection des meilleurs inhibiteurs. Plusieurs molécules et macrocycles obtenus sont en cours de synthèse et seront ensuite évalués biologiquement. Un site internet (<http://frags2drugs.icoa.fr>) a été développé pour rendre accessible l'outil Frags2drugs à la communauté scientifique. Les travaux de thèse ont aussi consisté à mettre en place deux autres outils, MolDesc (<http://moldesc.icoa.fr>) pour le calcul de descripteurs moléculaires et KinoMine (<http://kinomine.icoa.fr>) pour l'exploration du kinome humain.