

Modélisation de complexes d'inhibiteurs à visée thérapeutique. Applications à l'intégrase du VIH-1, la nucléocapside du VIH-1 et à des kinases (Cdk5) impliquées dans des cancers.

Le projet de Thèse de Mlle. El Hage recourra aux méthodes contemporaines de la chimie théorique et informatique. Il portera sur l'application de cette discipline émergente à la modélisation de complexes entre des inhibiteurs à visée thérapeutique et des cibles protéiques impliquées dans des pathologies. Ainsi, pour une protéine ciblée, et pour une série d'inhibiteurs, nous comparerons d'abord le classement des affinités déduites de bilans d'énergies issus des calculs théoriques, avec les affinités mesurées expérimentalement. Une telle comparaison devra permettre de valider les calculs de modélisation. Nous tenterons ensuite, sur la base des modèles théoriques, de concevoir de nouvelles molécules d'affinité renforcée, destinées à être alors synthétisées et testées par les chimistes organiciens et les biochimistes du Laboratoire ou des Laboratoires avec lesquels nous collaborons.

La conception rationnelle de médicaments bénéficie des avancées de la biologie structurale (Résonance Magnétique Nucléaire et diffraction des rayons X), qui permet de connaître la structure à haute résolution des protéines cibles et celles de leurs complexes avec certains inhibiteurs. Elle bénéficie également des progrès considérables de l'informatique et des avancées de la chimie théorique. Un exemple notoire est celui du Gleevec, une molécule anti-leucémie qui a été découverte par la firme Novartis grâce aux efforts conjugués de la biologie structurale, de la modélisation moléculaire, de la chimie de synthèse, de la biochimie et de la pharmacologie [1].

Nous modélisons au Laboratoire les complexes d'inhibiteurs avec plusieurs cibles. Il s'agit principalement de: a) kinases impliquées dans des cancers, la maladie d'Alzheimer, ou l'arthrite rhumatoïde; et b) de métalloprotéines à Zinc: -métallo enzymes telles que la  $\beta$ -lactamase, responsable de la résistance bactérienne aux antibiotiques, ou la phosphomannosomérase, impliquée dans des maladies parasitaires (leishmaniose) ou infectieuses ; -doigts à Zinc de protéines virales, indispensables pour la réplication (protéines du VIH).