

TABLE DES MATIÈRES

Préface	1
----------------------	----------

Introduction	3
---------------------------	----------

PREMIÈRE PARTIE

LE CRIBLAGE PHARMACOLOGIQUE AUTOMATISÉ

Chapitre 1 - Le processus de criblage pharmacologique : la petite molécule, la cible biologique, l'automate, le signal et l'information	7
1.1. Introduction.....	7
1.2. Le processus de criblage : aperçu technologique	8
1.2.1. Plaques multipuits, automate et détecteurs	8
1.2.2. Consommables, répliques de chimiothèques et stockages	10
1.2.3. Conception du test, criblage primaire, hit-picking, criblage secondaire	10
1.3. La petite molécule : aperçu sur les différents types de chimiothèques.....	12
1.3.1. La petite molécule.....	12
1.3.2. Le DMSO, solvant pour les chimiothèques	12
1.3.3. Les collections de substances naturelles	12
1.3.4. Les chimiothèques commerciales et académiques.....	14
1.4. La cible, une ontologie à construire	14
1.4.1. La définition de la cible dépend de celle de la bio-activité	14
1.4.2. Dualité de la cible : entité moléculaire et fonction biologique.....	15
1.4.3. Une ontologie à construire.....	16
1.5. Les contrôles	17
1.6. Une nouvelle discipline au pivot de la biologie, la chimie et l'informatique : la chemogénomique	18
1.7. Conclusion	20
1.8. Références.....	20

Chapitre 2 - Les collections de molécules pour le criblage : exemple de la Chimiothèque Nationale	23
2.1. Introduction.....	23
2.2. Où trouver les molécules ?	25
2.3. Etat d'avancement de la Chimiothèque Nationale	27
2.4. Perspectives.....	28
2.5. Références.....	28

Chapitre 3 - L'essai biologique miniaturisé : contraintes et limites.....	29
3.1. Introduction.....	29
3.2. Démarche générale pour la conception et la validation d'un essai.....	30
3.2.1. Choix de l'essai	31
3.2.2. Mise au point de l'essai	33
3.2.3. Validation de l'essai et automatisation	35
3.3. Les méthodes classiques de détection.....	36
3.4. Les résultats	37
3.4.1. Le signal mesuré : croissance ou décroissance ?	37
3.4.2. Les informations du criblage se gèrent à trois niveaux.	37
3.4.3. La validation pharmacologique	40
3.5. Discussion et conclusion	40
3.6. Références.....	41
Chapitre 4 - Le signal : aspects statistiques, normalisation, analyse élémentaire	45
4.1. Introduction.....	45
4.2. Normalisation des signaux à base de contrôles	46
4.2.1. Normalisation par le pourcentage d'inhibition.....	46
4.2.2. Résolution de la normalisation.....	47
4.2.3. Les valeurs aberrantes.....	47
4.3. Détection et correction d'erreurs de mesures	50
4.4. Identification automatique d'artefacts potentiels	52
4.4.1. Les singularités	52
4.4.2. Détection automatique d'artefacts potentiels	54
4.5. Conclusion	55
4.6. Références.....	55
Chapitre 5 - La mesure de la bio-activité : Ki, IC50 et EC50.....	57
5.1. Introduction.....	57
5.2. Prérequis pour doser la bio-activité éventuelle d'une molécule : la cible doit être un facteur limitant	57
5.3. Doser l'action d'un inhibiteur sur une enzyme dans les conditions michaeliennes : le Ki	58
5.3.1. Une enzyme est un catalyseur biologique.....	59
5.3.2. Les catalyses enzymatiques sont réversibles	59
5.3.3. La vitesse initiale, un moyen de caractériser une réaction	61
5.3.4. Les conditions michaeliennes.....	61
5.3.5. La signification du Km et de la Vmax pour qualifier le fonctionnement d'une enzyme	62
5.3.6. L'enzyme inhibée : le Ki	62
5.4. Doser l'action d'un inhibiteur compétitif sur un récepteur : l'IC50	64
5.5. Relation entre le Ki et l'IC50 : la relation de CHENG-PRUSOFF	65

5.6.L'EC50 : une généralisation à tout molécule générant un effet biologique (une bio-activité).....	66
5.7. Conclusion	66
5.8. Références.....	67

Chapitre 6 - La modélisation du criblage pharmacologique :

maîtrise des processus et des informations chimiques, biologiques et expérimentales... 69

6.1. Introduction.....	69
6.2. L'analyse des besoins par une modélisation.....	70
6.3. Capture des besoins	71
6.4. Définition des besoins et nécessité d'un lexique commun aux biologistes, chimistes et informaticiens.....	71
6.5. Spécification des besoins.....	72
6.5.1. Les cas d'utilisation et leurs diagrammes	72
6.5.2. Les diagrammes d'activités	74
6.5.3. Les diagrammes de classes et le modèle du domaine.....	75
6.6. Conclusion	80
6.7. Références.....	80

Chapitre 7 - La démarche qualité pour le criblage automatisé 81

7.1. Introduction.....	81
7.2. Les enjeux de la démarche qualité	82
7.3. Un référentiel : la norme ISO 9001 version 2000	83
7.3. La démarche qualité en cinq étapes	84
7.3.1. Etat des lieux.....	84
7.3.2. Plan d'action-planification	85
7.3.3. Préparation	85
7.3.4. Réalisation.....	85
7.3.5. Suivi.....	87
7.4. Conclusion	87
7.5. Références.....	87

DEUXIÈME PARTIE

LE CRIBLAGE À HAUT CONTENU D'INFORMATION ET LES STRATÉGIES POUR LA GÉNÉTIQUE CHIMIQUE

Chapitre 8 - Le criblage phénotypique sur cellules

et les stratégies de génétique chimique directe 91

8.1. Introduction.....	91
8.2. L'approche génétique traditionnelle :	
du phénotype au gène et du gène au phénotype	92
8.2.1. Le phénotype.....	92
8.2.2. Génétique directe et génétique indirecte	93

8.3. La génétique chimique.....	93
8.4. Les chimiothèques pour la génétique chimique.....	94
8.4.1. Taille des chimiothèques	95
8.4.2. Concentration des molécules	95
8.4.3. La diversité de structure chimique	96
8.4.4. La complexité des molécules.....	98
8.4.5. L'accessibilité des molécules aux divers compartiments cellulaires	98
8.4.6. Les règles de Lipinski ou règles des 5	98
8.5. Les tests phénotypiques sur cellules	99
8.6. Les méthodes pour identifier la cible.....	102
8.7. Conclusions.....	103
8.8. Références.....	104

Chapitre 9 - Le criblage à haut contenu d'information pour la génétique chimique directe (criblage phénotypique sur organismes) et inverse (criblage structural par RMN)..... 109

9.1. Introduction.....	109
9.2. Intérêts du criblage à haut contenu en information	110
9.2.1. Comparaison sommaire du criblage à haut débit et du criblage à haut contenu d'information	110
9.2.2. Atouts du criblage à haut contenu pour la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques.....	111
9.2.3. Le nématode <i>Caenorhabditis elegans</i> : un organisme modèle pour le criblage à haut contenu	112
9.2.4. Atouts du criblage à haut contenu pour la génétique chimique inverse et la découverte de nouvelles molécules bio-actives	114
9.3. Les contraintes liées au débit et aux grands nombres.....	116
9.3.1. Le savoir faire	116
9.3.2. La miniaturisation, la cadence et la robustesse des tests	116
9.3.3. Le nombre, la concentration et les propriétés physico-chimiques des petites molécules	117
9.4. Les types de mesures pour le criblage à haut contenu d'information.....	117
9.4.1. L'information critique pour pouvoir cribler.....	117
9.4.2. Les résultats numériques bruts	118
9.4.3. Les résultats issus d'analyses expertes.....	118
9.5. Conclusion	118
9.6. Références.....	119

Chapitre 10 - Quelques principes sur la Synthèse Orientée vers la Diversité..... 121

10.1. Introduction.....	121
10.2. Portrait-robot de la petite molécule en DOS	122
10.3. Définition du degré de diversité (dd).....	124
10.3.1. Le degré de diversité du bloc constructif.....	124
10.3.2. Le degré de diversité stéréochimique.....	126

10.3.3. Le degré de diversité régiochimique	127
10.3.4. Le degré de diversité du squelette	129
10.4. DOS divergente multi-étapes par combinaisons des éléments de diversité ...	132
10.5. DOS convergente : condensation entre petites molécules distinctes	136
10.6. Conclusion	138
10.7. Références.....	138

TROISIÈME PARTIE

VERS UNE EXPLORATION *IN SILICO* DES ESPACES CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE

Chapitre 11 - Descripteurs moléculaires et indices de similarité.....	143
11.1. Introduction.....	143
11.2. Formules chimiques et représentation informatique	144
11.2.1. Formule chimique : une représentation à plusieurs dimensions	145
11.2.2. Le contenu en information moléculaire	145
11.2.3. Graphe moléculaire et matrice de connectivité	147
11.3. Les descripteurs moléculaires	148
11.3.1. Les descripteurs 1D	149
11.3.2. Les descripteurs 2D	149
11.3.3. Les descripteurs 3D	152
11.3.4. Descripteurs 3D <i>versus</i> descripteurs 2D ?	154
11.4. Similarité moléculaire	155
11.4.1. Un bref historique	155
11.4.2. Propriétés des coefficients de similarité et des indices de distance ...	155
11.4.3. Quelques coefficients de similarité	156
11.5. Conclusion	156
11.6. Références.....	158
Chapitre 12 - La lipophilie des molécules : un descripteur prépondérant pour la QSAR	161
12.1. Introduction.....	161
12.2. Historique	162
12.3. Fondements théoriques et principes de la relation entre structure d'une petite molécule et bio-activité	162
12.3.1. QSAR, QPAR et QSPR	162
12.3.2. Equation de base d'une étude QSAR.....	163
12.4. Généralités sur les descripteurs de lipophilie	164
12.4.1. La solubilité dans l'eau et dans les phases lipidiques : conditions pour la bio-disponibilité	164
12.4.2. Les coefficients de partage	164
12.4.3. Le coefficient de partage est lié au potentiel chimique	165
12.4.4. Aspects thermodynamiques de la lipophilie	165
12.5. Mesures et estimation du coefficient de partage octanol/eau	167
12.5.1. Méthodes de mesure	167

12.5.2. Méthodes de prédiction	168
12.5.3. Relation entre la lipophilie et l'énergie de solvation : la LSER.....	172
12.5.4. Estimation indirecte des coefficients de partage à partir de grandeurs corrélées avec la lipophilie moléculaire	172
12.5.5. Approche tridimensionnelle de la lipophilie.....	174
12.6. Systèmes de solvant autres que octanol/eau	175
12.7. Paramètres électroniques.....	176
12.7.1. Le paramètre σ de HAMMETT	176
12.7.2. Les paramètres de SWAIN et LUPTON	177
12.8. Descripteurs stériques	178
12.9. Conclusion	178
12.10. Références	178

Chapitre 13 - L'annotation et la classification de l'espace chimique pour la chemogénomique	181
13.1. Introduction.....	181
13.2. De l'intuition du chimiste médicinal vers un traitement formel de l'information structurale	181
13.3. La cartographie de l'espace structural : modèles prédictifs.....	184
13.3.1. Cartographie de l'espace structural	184
13.3.2. Modèles de voisinage (similitude)	185
13.3.3. Modèles empiriques linéaires et non-linéaires	188
13.4. Le filtrage empirique des candidats médicamenteux	191
13.5. Conclusion	192
13.6. Références.....	192

Chapitre 14 - L'annotation et la classification de l'espace biologique pour la chemogénomique	195
14.1. Introduction.....	195
14.2. Les récepteurs	196
14.2.1. Définitions.....	196
14.2.2. Mise en place de la nomenclature "RC"	197
14.2.3. Les récepteurs canaux.....	198
14.2.4. Les récepteurs couplés aux protéines G.....	199
14.2.5. Les récepteurs enzymes.....	200
14.2.6. Les récepteurs nucléaires.....	201
14.3. Les enzymes	202
14.3.1. Définitions.....	202
14.3.2. La nomenclature "EC".....	202
14.3.3. Les nomenclatures spécialisées.....	203
14.4. Conclusion	203
14.5. Références.....	205

Chapitre 15 - Apprentissage artificiel et données de criblage.....	207
15.1. Introduction.....	207
15.2. Apprentissage et criblage.....	209
15.3. Les étapes du processus d'apprentissage.....	213
15.3.1. Langage de représentation.....	213
15.3.2. Constitution de l'ensemble d'apprentissage.....	215
15.3.3. Construction des modèles.....	216
15.3.4. Validation et révision.....	218
15.4. Conclusion.....	219
15.5. Références et sites internet.....	220
Chapitre 16 - Criblage virtuel par docking moléculaire.....	225
16.1. Introduction.....	225
16.2. Les 3 étapes d'un criblage virtuel.....	225
16.2.1. Préparation de la chimiothèque.....	226
16.2.2. Criblage par docking à haut débit.....	228
16.2.3. Post-traitement des données.....	231
16.3. Quelques succès du criblage virtuel par docking.....	233
16.4. Conclusion.....	234
16.5. Références.....	234
Glossaire.....	237
Table des matières.....	251