

Kinetic target-guided synthesis et acides hydroxamiques des outils efficaces pour la drug-discovery ciblant les metalloproteases.

Pr Rebecca Deprez-Poulain

Inserm, Institut Pasteur de Lille, U1177 Drugs & Molecules for Living Systems, Université de Lille, F-59000 Lille, France

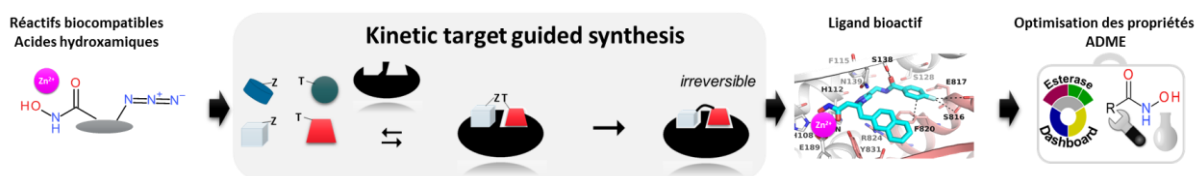
rebecca.deprez@univ-lille.fr

<https://www.deprezlab.fr/>

La synthèse guidée par la cible est une stratégie élégante et efficace de découverte de molécules bioactives. Utiliser la protéine d'intérêt comme support pour catalyser la formation de ses propres ligands est un concept récent, utilisé au départ par les biochimistes, et qui trouve des applications pour la découverte de médicaments depuis une dizaine d'années.

Dans la KTGS (kinetic target guided synthesis), une des stratégies de synthèses guidées par la cible (1), la protéine d'intérêt accélère une réaction irréversible entre une paire de réactifs biocompatibles en stabilisant une configuration du complexe ternaire protéine/réactifs. Si le produit est structurellement similaire à l'état de transition, son affinité pour la protéine est considérablement améliorée par rapport à l'affinité des réactifs seuls. La chimie click *in situ* est la réaction KTGS la plus utilisée.

Après avoir décrit l'historique de l'utilisation de la KTGS, nous illustrerons, à partir d'études de cas, les succès et les défis de cette stratégie, tant du point de vue conceptuel que pratique. Nos travaux sur la découverte de modulateurs de l'enzyme de dégradation de l'insuline (2) et de la famille M1 des metalloprotéases, seront présentés. Ces travaux ont en commun d'utiliser les précurseurs biocompatibles ayant une fonction acide hydroxamique pour cibler l'ion Zn^{2+} catalytique. L'optimisation multiparamétrique de ce type de ligands nécessite également de maîtriser leur pharmacocinétique (3).



- (1) Bosc, D., Camberlein, V., Gealageas, R., Castillo-Aguilera, O., Deprez, B., & Deprez-Poulain, R. Kinetic Target-Guided Synthesis: reaching the age of maturity. *J. Med. Chem.*, **2020**, 63(8): 3817–3833.
- (2) Deprez-Poulain R, Nathalie H, Bosc D et al.: Catalytic site inhibition of insulin-degrading enzyme by a small molecule induces glucose intolerance in mice. *Nature Communications* **2015** 6(Article number: 8250).
- (3) Hermant, P., Bosc, D., Piveteau, C., Gealageas, R., Lam, B. V., Ronco, C., Roignant, M., Tolajanhary, H., Jean, L., Renard, P.-Y., Lemdani, M., Bourotte, M., Herledan, A., Bedart, C., Biela, A., Leroux, F., Deprez, B., & Deprez-Poulain, R. Controlling Plasma Stability of Hydroxamic Acids: A MedChem Toolbox. *J. Med. Chem.*, **2017**, 60(21): 9067–9089.