

➤ Formation de l'isonitrile *in situ* :

Une version un peu particulière de la Ugi-4CR a été développée à partir d'un dérivé bromé qui est transformé *in situ* en isonitrile (Schéma I.11).^[36,37] L'utilisation et la préparation des isonitriles sont assez repoussantes pour les chimistes qui n'y sont pas familiers, principalement en raison de leur odeur, cette alternative est donc très attractive.

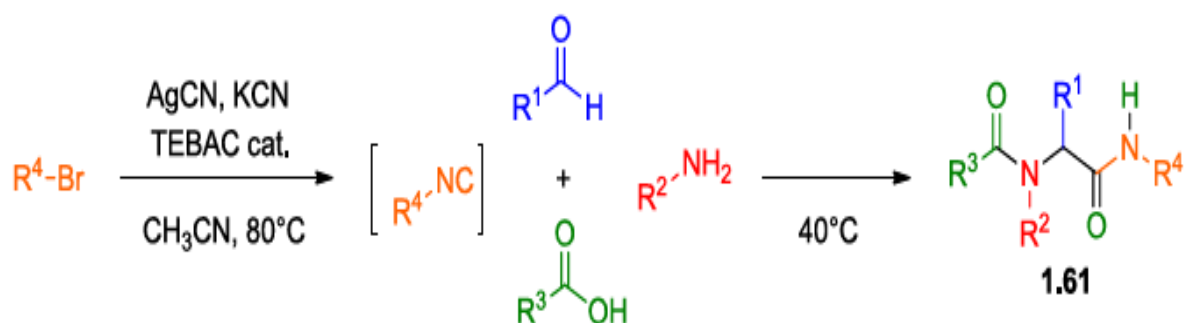


Schéma I . 11: Ugi-4CR à partir de dérivés bromés

➤ Réaction de Ugi dans des conditions oxydantes :

Une réaction de Ugi trois composants permettant de bifonctionnaliser une amine secondaire de type tétrahydroisoquinoline a été développée au laboratoire (Schéma I.12. a).^[38] La réaction a alors lieu dans des conditions oxydantes selon un processus domino mettant en jeu l'oxydation de l'amine en imine à l'aide d'IBX suivie d'une réaction de Ugi. Par la suite, des travaux ont montré qu'il était également possible d'oxyder ces tétrahydroisoquinolines ou bien la dibenzylamine à l'aide d'oxygène singulet (Schéma I.12.b).^[39] Après une simple évaporation du solvant et ajout de l'acide et de l'isonitrile, la réaction de Ugi a pu être menée pour former efficacement les composés **A** et **B**. Enfin, une dernière Ugi-3CR catalysée au cuivre a permis d'étendre l'efficacité de cette méthode aux amines tertiaires de type **C** pour conduire, selon un processus tandem oxydation/Ugi-3CR, aux composés **D** (Schéma I.12.c).^[40]

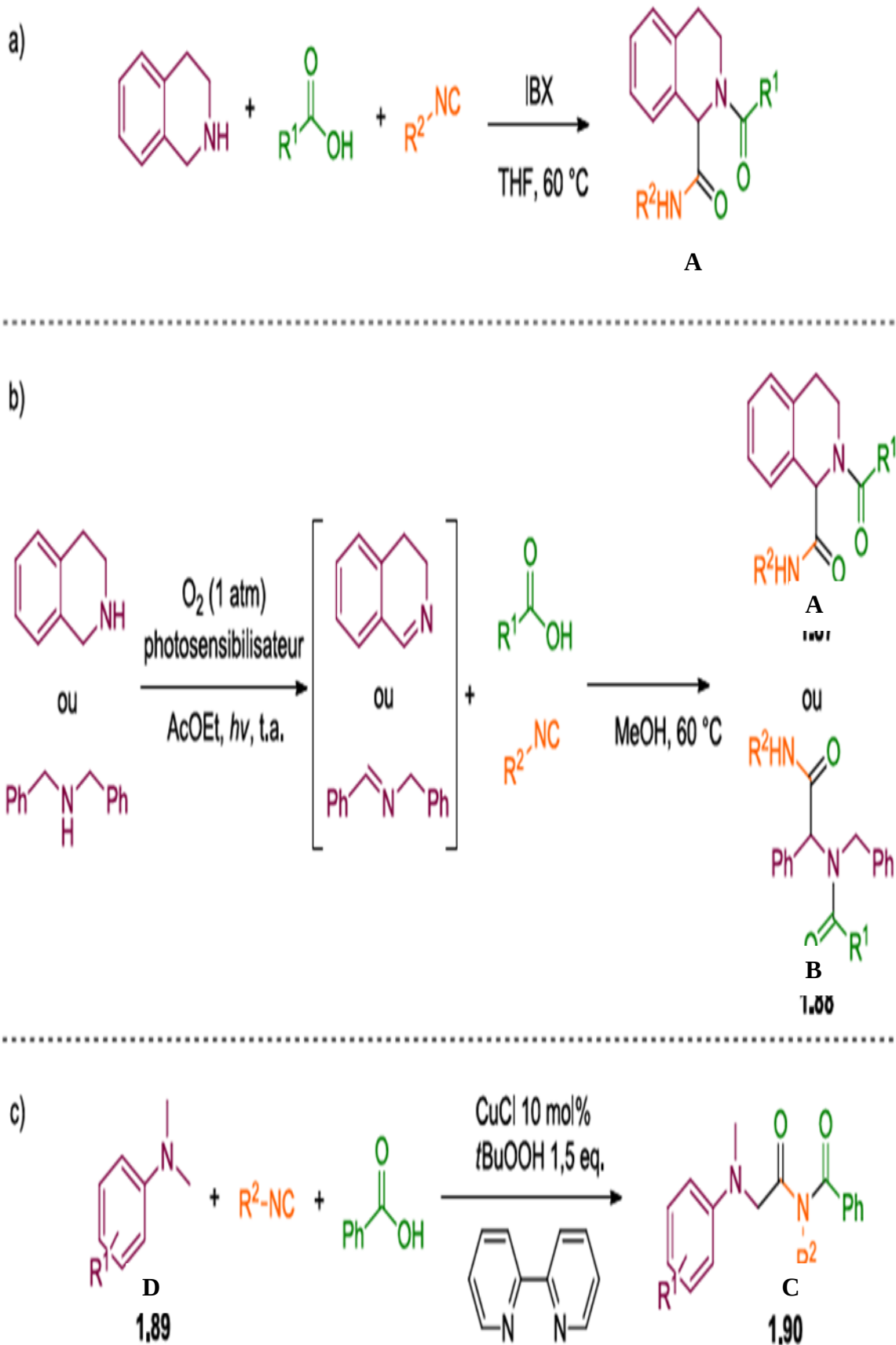


Schéma I . 12: Ugi-3CR dans des conditions oxydantes.

3. Le docking moléculaire

Le plus important dans l'étape de Docking est de parcourir le mieux possible l'espace conformationnel. La complexité dans cette mise en œuvre, réside dans le nombre de degrés de liberté, de translation, de rotation, en plus des conformations de départ possibles du ligand. Afin d'éviter des calculs que les machines ne peuvent résoudre ou seulement dans des temps bien trop importants, plusieurs approximations sont possibles. Les algorithmes de recherche de la flexibilité du ligand peuvent se classer en algorithme : combinatoire, stochastique, et déterministe.

3.1. Définition

Les interactions entre molécules sont à la base des mécanismes biologiques. Les détails de ces interactions, au niveau moléculaire sont donc d'un très grand intérêt et peuvent être étudiés par cristallographie aux rayons X ou résonance magnétique nucléaire (RMN).

Le docking moléculaire *in silico* a pour but de prédire la structure d'un complexe moléculaire à partir des molécules isolées^[41], ce qui est considérablement plus facile à mettre en œuvre, moins cher et plus rapide que l'utilisation des méthodes expérimentales. Les logiciels de docking sont donc des outils très utilisés en chimie, biologie, pharmacie et en médecine, car la plus part des principes actifs sont des petites molécules (ligands) qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique, généralement protéique (récepteur). Comprendre comment un ligand s'attache ou interagit avec une cible protéique afin de l'inhiber ou l'activer est d'une importance capitale dans la recherche et l'industrie pharmaceutique. C'est dans ce chapitre que nous allons présenter et illustrer l'état de l'art du Docking moléculaire.

3.2. Etat de l'art du Docking Moléculaire

3.2.1. Quel matériel faut-il pour le docking moléculaire ?

La première question est de savoir où se trouvent les structures chimiques des cibles visées à traiter. Afin de répondre à cette question, il est nécessaire d'aller directement à la Bank PDB ^[42] (<http://www.pdb.org>) et déterminer où sont déposées les structures de ces cibles. A présent, la PDB contient plusieurs milliers de structures protéiques obtenues soit par cristallographie aux rayons X, soit par RMN. Si la cible n'est pas encore déposée au niveau de la Bank et cette dernière contenant une protéine avec des séquences similaires, la modélisation par homologie intervient afin de construire la structure 3D de la cible souhaitée.

La deuxième question est de savoir où se trouve la structure du (ou des) ligand(s) utilisé(s) lors du docking moléculaire. Il y a deux grandes sources de structures chimiques des ligands. La première représente les programmes informatiques de modélisation moléculaire, où les différentes structures sont générées par optimisation de géométrie. Ces structures sont gouvernées par les lois de la chimie quantique. Ces structures peuvent être aussi obtenues par des langages comme SMILES ^[43] (Simplified Molecular Input line Entry System).

Nous citons comme exemple les programmes qui génèrent des SMILES :

- (a) ChemDraw Ultra™ (<http://www.cambridgesoft.com/>)
- (b) KnowITALL chemWindow™ (<http://www.biorad.com/>)
- (c) ISIS/Draw™ (<http://www.mdli.com/>)
- (d) ACD/ChemSketch™ (<http://www.acdlabs.com/>) etc.

La seconde source de structures de ligands est parfois d'aspect commercial, où on trouve des bases de données de structures chimiques reliées à des critères générés par des programmes informatiques comme l'assignement de l'état correct de protonation, les charges partielles, les formes tautomériquesetc. Nous citons des Banks comme :

- The Available Chemical director™
(http://www.mdl.com/product/experiment/available_chem_dir)
- The iResearch™ library (<http://www.chemnavigator.com/one/products/iRL.asp>)
- The national Cancer Institute Database(<http://129.43.27.140/ncidb2/download.html>)
- The ligand.Info database ^[44] (<http://blaster.docking.org/Zinc/>)

Cette dernière base de données a un accès gratuit où on peut télécharger différentes structures de ligands. Elle représente une grande importance aux scientifiques qui s'intéressent au docking et au criblage virtuel du fait que les structures trouvées au sein de cette Bank sont assignées à des propriétés physico-chimiques telles que le poids moléculaire, logP, nombre de liaisons rotatables, nombre d'atome donneurs d'hydrogène, nombre d'atomes accepteurs d'hydrogène, nombre des centres chiraux, nombre de doubles liaisons chirales (isomérisation Z/E), charges nettes, nombre de fragments rigides,...etc.

3.2.2. Comment fonctionne un programme de docking moléculaire ?

Un programme de docking moléculaire a pour but de prédire correctement le meilleur mode d'interaction entre deux entités chimiques. De ce fait, tout programme de

docking repose sur deux composantes principales et majeures: *d'une part, un algorithme de recherche ou encore heuristique d'échantillonnage*, qui soit capable de rechercher et générer toutes les conformations possibles et donc générant les modes d'interaction possibles, et *d'autre part, une fonction objective dite fonction de score capable d'identifier parmi tous les modes générés*, le mode correspondant à la vraie interaction. Cependant, chaque programme de docking diffère par rapport aux autres par la manière de recherche de l'espace conformationnel et la fonction de score qui le guide.

En analysant la structure 3D des complexes protéine-ligand plusieurs degrés de flexibilité peuvent être considérés. La première approche indique que les deux entités sont des corps rigides, et donc il n'y a aucun degré de liberté sur les liaisons. Ceci est la base de l'algorithme le plus simple de recherche conformationnelle, et de ce fait il est la base des premiers programmes de docking moléculaire^[45].

L'approche la plus récente dans le traitement de la flexibilité, considère la cible protéique comme corps rigide, tandis que le ligand est flexible. En effet elle représente l'approche la plus utilisée dans la plupart des logiciels ou programmes de docking. Néanmoins, celle-ci reste approximative, du fait que le récepteur ne doit pas être considéré comme corps rigide (au moins la flexibilité du site d'interaction doit être prise en compte).

3.3. Obtention des structures

La majorité des structures protéiques sont disponibles via la «Protein Data Bank »^[46], un grand nombre de structures d'une même molécule avec ou sans ligand permet d'avoir une information pertinente. Quand la méthode expérimentale n'est pas possible ou n'a pas été encore réalisée, la solution à envisager en premier est une approche par modélisation comparative^[47].

Il s'agit de prédire un modèle d'après d'autres molécules, le plus proche possible de celle étudiée et dont les structures sont connues expérimentalement. La conformation d'une protéine étant codée par sa séquence en aminoacides, la première étape est d'effectuer un alignement de séquence pour identifier les molécules similaires. La recherche d'homologues peut s'effectuer principalement par trois voies. En premier lieu la méthode développée par Needleman et Wunsch qui utilise un algorithme de programmation dynamique pour réaliser un alignement global puis celle de Smith et Waterman, semblable à la précédente mais qui réalise des alignements locaux et enfin au moyen de recherches par heuristique, qui permettent de travailler avec un nombre de séquences beaucoup plus grand. Parmi ces

méthodes, on peut citer les approches utilisées par les logiciels BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) ^[48] et FASTA ^[49].

Il est possible d'obtenir une structure secondaire uniquement à partir de la séquence de la molécule en étudiant la composition locale des séquences et en la comparant à des bases de données dans lesquelles sont identifiées les tendances qu'ont certains acides aminés à former des structures particulières. Mais pour une simulation de Docking, cette structure n'est pas suffisante. Une fois l'étape d'alignement effectuée, il est possible de réaliser l'étape de modélisation comparative qui doit produire une structure représentative de la séquence fournie, à l'aide d'un modèle choisi grâce aux homologues qu'il présente avec cette séquence. Plusieurs logiciels existent, nous citons par exemple les programmes Jackal ^[50] et Modeller ^[51]. Jackal est composé d'une suite de logiciels permettant la construction d'une structure basée sur une méthode d'évolution artificielle. Modeller permet une modélisation comparative par satisfaction des contraintes spatiales. La précision de la structure obtenue dépend principalement du degré de similarité avec les séquences de référence sélectionnées, ce qui peut poser des problèmes pour la structure globale de la protéine, le taux de similarité n'étant pas constant sur toute la séquence. Ces restrictions font que ces modèles ne sont pas toujours exploitables en Docking moléculaire.

3.4. Applications

Il y a deux principales applications des programmes de docking. La plus ancienne est la prédiction du mode d'interaction. La seconde consiste à optimiser des molécules ayant déjà une activité avec le récepteur. Plusieurs méthodes sont utilisées pour évaluer les performances des différents programmes de docking pour chaque application. L'aptitude d'un algorithme à trouver l'emplacement correct du ligand par rapport à son récepteur est habituellement déterminée au moyen de la déviation quadratique moyenne ou RMSD (root-mean-square deviation) du modèle conçu par le logiciel vis-à-vis de la structure du cristal. La valeur admise est une différence maximale de 2 angströms au-delà de laquelle la prédiction est considérée comme non adéquate ^[52,53].

En général, les erreurs de docking sont dues à un échantillonnage insuffisant ou à une fonction de score inadéquate. Pour savoir de quel type d'erreurs il s'agit, il faut comparer l'énergie la plus basse obtenue par docking avec le score de la structure cristalline. Si le score du complexe de docking est moins favorable à celui de la structure cristalline, il s'agit d'un problème de la partie chargée de parcourir l'espace conformationnel. L'échantillonnage dans

ce cas est incomplet et n'a pas permis de trouver le conformère correspondant au minimum global d'énergie potentielle ^[54]. Dans le cas où le score de docking serait bien plus bas que celui de la structure cristalline il s'agit d'une erreur de la fonction de score. Pour remédier à ces problèmes dans le premier cas, il faut augmenter le nombre de conformères évalués, dans le second, il faut revoir la fonction de score. Il s'agit là de cas classiques qui supposent que l'espace conformationnel autour de la structure expérimentale est parfaitement parcouru et que la structure cristalline est bien celle correspondant au minimum global d'énergie potentielle. Il faut donc l'adapter selon son propre calcul.

Pour optimiser les molécules à activité pharmacologique, le programme doit être capable de ranger correctement des molécules semblables chimiquement. Pour vérifier la capacité à différencier du logiciel, il faut disposer d'une banque expérimentale de complexes. Il convient d'avoir une structure cristallographique pour au moins un complexe protéine-ligand proche des molécules testées.

3.5. Interaction protéine-ligand

Pour attacher un ligand à une protéine (docking), le problème est de prédire la conformation et l'orientation du ligand relatif au site actif de la protéine cible. Le docking est la base de la reconnaissance moléculaire et du type de l'interaction. À chaque protéine cible de structure connue, le docking se révèle être la clé dans le design de nouveaux médicaments ^[55-58]. Le ligand est considéré comme une petite molécule organique. Les interactions qui peuvent exister entre cette petite molécule (le ligand) et la protéine sont : des interactions polaires (liaisons hydrogène, liaisons ioniques) et des interactions hydrophobiques (contact entre des groupes hydrophobes).

Les interactions entre la protéine et le ligand suivent le concept de la complémentarité stérique. Récemment d'autres algorithmes, se basant sur le « matching of interacting group », ont été développés ^[59]. Ces algorithmes sont moins performants car ils modélisent les différentes interactions de la même manière. Pour contourner cette carence, la technique utilisée considère trois niveaux de types d'interaction :

- les interactions du 3ème niveau concernent les liaisons hydrogène et les liaisons ioniques, elles sont les plus restrictives géométriquement à cause de leur courte distance H-accepteur ----- H-donneur = 1.9Å°.
- les interactions du 2ème niveau sont les interactions hydrophobiques entre le centre d'un cycle aromatique et les atomes d'un autre cycle, d'un amide ou des groupements

méthyle. La géométrie de ce type d'interaction est légèrement moins restrictive, on peut alors le séparer des interactions purement hydrophobiques. Des études sur l'interaction protéine-ligand ont montré que ce type d'interaction est le plus fréquent.

- les interactions du 1^{er} niveau sont les contacts hydrophobiques non spécifiques entre les atomes de carbone aliphatique ou aromatique. Ces interactions sont généralement sphériques avec un rayon de 4Å et elles couvrent la plus grande partie du ligand [60,61]. Pour le placement du ligand dans le site actif de la protéine, les interactions du 3^{ème} niveau sont utilisées en premier, ensuite celles du 2^{ème} niveau, et enfin celles du 1^{er} niveau.

Références bibliographiques

- [1] A. Dömling and I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed* **2000**, 39, 3168-3210.
- [2] P. A. Wender, S. T. Handy and D. L. Wright, *Chem. Ind* **1997**, 19, 765-769.
- [3] J. Zhu and H. Bienaymé, *Wiley-VCH, Weinheim* **2005**.
- [4] A. Dömling, *Chem. Rev* **2006**, 106 (1), 17-89.
- [5] E. Ruijter, R. Scheffelaar and R. V. A. Orru, *Angew. Chem. Int. Ed* **2011**, 50, 6234-6246.
- [6] P. A. Wender, *Chem. Rev* **1996**, 96 (1), 1-2.
- [7] J. Zhang, G. Rivers, Y. Zhu, A. Jacobson, J. Peyers, G. Grundstrom, P. Burch, S. Hussein, A. Marolewski, W. Herlihy and J. Rusche, *Bioorg. Med. Chem* **2001**, 9, 825-836.
- [8] A. Strecker, *Liebigs. Ann. Chem* **1850**, 75, 27-45.
- [9] A. Laurent and C. F. Gerhardt, *Ann. Chimie Phy* **1838**, 66, 181.
- [10] A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **1881**, 14, 1637-1638.
- [11] A. Hantzsch, *Ann. Chem* **1882**, 215, 1-82.
- [12] A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **1890**, 23, 1474-1476.
- [13] P. Biginelli, *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **1891**, 24, 2962-2967.
- [14] P. Biginelli, *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **1891**, 24, 447.
- [15] B. R. P. Kumar, G. Sankar, R. B. N. Baig and S. Chandrashekar, **2009**, 44, 4192-4198.
- [16] M. Matache, C. Dobrota, N. D. Bogdan and D. P. Funeriu, *Curr. Org. Synth* **2011**, 8, 356-373.
- [17] C. Mannich and W. Krösche, *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)* **1912**, 250, 647-667.
- [18] M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital* **1921**, 51, 126-129.
- [19] M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital* **1921**, 51, 181-189.
- [20] M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital* **1922**, 52, 432-435.
- [21] L. Banfi and R. Riva, *Org. React (Ed.: AB Charette)*, Wiley **2005**, 65, 1-140.
- [22] H. T. Bucherer and W. J. Steiner, *Prakt. Chem* **1934**, 140, 291.
- [23] H. Bergs and DE-B **1929**, 566, 94.
- [24] H. T. Bucherer and H. Barsch, *J. Prakt. Chem* **1934**, 140, 151.
- [25] F. L. Chubb, J. T. Edward and S. C. Wong, *J. Org. Chem* **1980**, 45 (12), 2315-2320.
- [26] F. Asinger and M. Thiel, *Angew. Chem* **1958**, 70, 667-683.
- [27] I. Ugi, *Angew. Chem., Int. Ed* **1959**, 71, 386.
- [28] I. Ugi and C. Steinbrückner, *Angew. Chem. Int. Ed* **1960**, 72, 267-268.
- [29] I. Ugi and K. Offermann, *Angew. Chem. Int. Ed* **1963**, 2, 624.
- [30] O. Mumm, *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **1910**, 43, 886-893.
- [31] O. Mumm, H. Hesse and H. Volquartz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **1915**, 48, 379-391.
- [32] T. A. Keating and R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc* **1995**, 117 (29), 7842-7843.
- [33] L. Weber, S. Wallbaum, C. Broger and K. Gubernator, *Angew. Chem. Int. Ed* **1995**, 34, 2280-2282.

- [34] L. Weber, *Drug Discov. Today* **2002**, 7, 143–147.
- [35] A. Plant, P. Thompson and D. M. Williams, *J. Org. Chem* **2009**, 74 (13), 4870–4873.
- [36] C. G. Evans, M. C. Smith, J. P. Carolan and J. E. Gestwicki, *Bioorg. Med. Chem. Lett* **2011**, 21, 2587–2590.
- [37] B. B. Touré and D. G. Hall, *Chem. Rev* **2009**, 109 (9), 4439–4486.
- [38] A. Endo, A. Yanagisawa, M. Abe, S. Tohma, T. Kan and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc* **2002**, 124 (23), 6552–6554.
- [39] I. Ugi, B. Werner and A. Dömling, *Molecules* **2003**, 8(1), 53–66.
- [40] L. E. Kaim and L. Grimaud, *Tetrahedron* **2009**, 65, 2153–2171.
- [41] L. E. KAIM and J. ZHU, Edition T. I **2010**.
- [42] S. Heck and A. Dömling, *Synlett* **2000**, 3, 424–426.
- [43] J. Kolb, B. Beck and A. Dömling, *Tetrahedron Lett* **2002**, 43, 6897–6901.
- [44] J. Kolb, B. Beck, M. Almstetter, S. Heck, E. Herdtweck and A. Dömling, *Mol. Divers* **2003**, 6, 297–313.
- [45] B. HENKEL, B. WESTNER and A. DÖMLING, *Synlett* **2003**, 15, 2410–2412.
- [46] D. Bonne, M. Dekhane and J. Zhu, *Org. Lett* **2004**, 6 (25), 4771–4774.
- [47] G. B. Giovenzana, G. C. Tron and S. D. Paola, *Angew. Chem., Int. Ed* **2006**, 45, 1099–1102.
- [48] Y. Tanaka, T. Hasui and M. Suginome, *Org. Lett* **2007**, 9 (22), 4407–4410.
- [49] S. Marcaccini, R. Pepino, C. Polo and M. Pozo, *synthesis* **2001**, 2001(1), 0085–0088.
- [50] M. Krasavin, E. Bushkova, V. Parchinsky and A. Shumsky, *Synthesis* **2010**, 2010 933–942.
- [51] S. Patel, L. Saroglou, C. D. Floyd, A. Miller and M. Whittaker, *Tetrahedron Lett* **1998**, 39, 8333–8334.
- [52] C. D. Floyd, L. A. Harnett, A. Miller, S. Patel, L. Saroglou and M. Whittaker, *Synlett* **1998**, 1998, 637–639.
- [53] U. Kazmaier and C. Hebach, *Synlett* **2003**, 11, 1591–1594.
- [54] R. Pick, M. Bauer, U. Kazmaier and C. Hebach, *Synlett* **2005**, 5, 757–760.
- [55] A. Basso, L. Banfi, G. Guanti, R. Riva and A. Riu, *tetrahedron Lett* **2004**, 45, 6109–6111.
- [56] J. M. Grassot, G. Masson and J. Zhu, *angew. Chem. Int. Ed* **2008**, 47, 947–950.
- [57] M. Bouma, G. Masson and J. Zhu, *J. Org. Chem* **2010**, 75 (8), 2748–2751.
- [58] J. Sisko, A. J. Kassick, M. Mellinger, J. J. Filan, A. Allen and M. A. Olsen, *J. Org. Chem* **2000**, 65, 1516–1524.
- [59] J. Sisko and M. Mellinger, *Pure. Appl. Chem* **2008**, 74, 1349–1357.
- [60] R. S. Bon, C. Hong, M. J. Bouma, R. F. Schmitz, F. J. J. d. Kanter, M. Lutz, A. L. Spek and R. V. A. Orru, *Org. Lett* **2003**, 5, 3759–3762.
- [61] R. S. Bon, B. V. Vliet, N. E. Sprenkels, R. F. Schmitz, F. J. J. d. Kanter, C. V. Stevens, M. Swart, F. M. Bickelhaupt, M. B. Groen and R. V. A. Orru, *J. Org. Chem* **2005**, 70, 3542–3553.

- [62] L. E. Kaim, L. Grimaud and A. Schiltz, *Org. Biomol. Chem* **2009**, 7, 3024-3026.
- [63] L. E. Kaim, L. Grimaud and A. Schiltz, *Synlett* **2009**, 9, 1401-1404.
- [64] T. Ngouansavanh and J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed* **2007**, 46, 5775-5778.
- [65] G. Jiang, J. Chen, J. S. Huang and C. M. Che, *Org. Lett* **2009**, 11 (20), 4568-4571.
- [66] X. Ye, C. Xie, Y. Pan, L. Han and T. Xie, *Org. Lett* **2010**, 12 (19), 4240-4243.
- [67] [http://en.wikipedia.org/wiki/Docking_\(molecular\)](http://en.wikipedia.org/wiki/Docking_(molecular)).
- [68] H. M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, T. N. Bhat, H. Weissig, I. N. Shindyalov and P. E. Bourne, *Nucleic Acids Res* **2000**, 28, 235-242.
- [69] D. Weininger, *J. Chem. Inf. Comput. Sci* **1988**, 28, 31-36.
- [70] M. V. Grotthuss, G. Koczyk, J. Pas, L. S. Wyrwicz and L. Rychlewski, *Comb Chem High Throughput Screen* **2004**, 7, 757-761.
- [71] I. D. Kuntz, J. M. Blaney, S. J. Oatley, R. Langridge and T. E. Ferrin, *J Mol Biol* **1982**, 161, 269-288.
- [72] B. Al-Lazikani, J. Jung, Z. Xiang and B. Honig, *Curr. Opin. Chem. Biol* **2001**, 5, 51-56.
- [73] S. F. Altschul, T. L. Madden, A. A. Schaffer, J. Zhang, Z. Zhang, W. Miller and D. J. Lipman, *Nucleic Acids Research* **1997**, 25 (17), 3389-3402.
- [74] W. R. Pearson and D. J. Lipman, *Proc Natl cad sci U S A* **1988**, 8, 2444-2448.
- [75] D. Petrey, X. Xiang, C. L. Tang, L. Xie, M. Gimpele, T. Mitros, C. S. Soto, S. Goldsmith-Fischman, A. Kernysky, A. Schlessinger, I. Y. Y. Koh, E. Alexov and B. Honig, *Proteins: Structure, Function and Genetics*, **2003**, 53, 430-435.
- [76] A. Sali and T. L. Blundell, *J. mol. bio* **1993**, 234 779-815.
- [77] M. Vieth, J. D. Hirst, A. Kolinski and C. L. Brooks, *J. Comput. Chem* **1998**, 19, 1612-1622.
- [78] J. Gabb, R. M. Jackson and M. J. E. Sternberg, *J. Mol. Biol* **1997**, 272, 106-120.
- [79] G. M. Verkhivker, D. Bouzida, D. K. Gehlhaar, P. A. Rejto, S. Arthurs, B. C. Anthony, T. F. Stephan, L. Veda, A. L. Brock, M. Tami and W. R. Peter, *J. Comput. Aid. Mol. Des* **2000**, 14, 731-751.
- [80] H. J. Böhm, *J. Comput. Aided. Mol. Des* **1994**, 8 (3), 243-256.
- [81] C. M. Oshiro and I. D. Kuntz, *Proteins : Structure, Function, and Genetics* **1998**, 30 (3) 321-336.
- [82] B. Sandak, H. J. Wolfson and R. Nussinov, *Proteins: Structure, Function, and Genetics* **1998**, 32 (2) 159-174.
- [83] J. A. Given and M. K. Gilson, *Proteins: Structure, Function, and Genetics* **1998**, 33 (4) 475-495.
- [84] M. Rarey, B. Kramer and T. Lengauer, *Bioinformatics* **1999**, 15 (3) 243-250.
- [85] M. Rarey, B. Kramer, T. Lengauer and G. Klebe, *J. Mol. Biol* **1996**, 261, 470-489.