

RDD

CADD : SB

Méthode de docking moléculaire

Méthodes géométriques

3. Les sphères représentent le V qui peut être occupé par le L
4. L'orientation du L est déterminée par un calcul des moindres carrés des positions atomiques pour les centres des sphères

SEED: Solvation Energy for Exhaustive Docking

- Il peut uniquement être utilisé pour le design fragment based
- Le programme se base essentiellement sur une approche efficace pour identifier les zones hydrophobes, la position des groupes ou fragments polaires et apolaires à la S du R et évaluer l'E de solvatation (- eau)
- La polarité peut être évaluée par les variations d'E lors de la désolvatation (- eau)
- les groupes polaires qui tapissent le site de liaison du R sont représentés par des vecteurs indiquant les donneurs et accepteurs de pt H
 - Les contraintes des ligands (p.e. polarité) sont aussi représentées par des vecteurs.
 - Le docking se fait en appariant les vecteurs du R et du fragment du L. Les fragments du L sont positionnés à une distance qui dépend du type d'at. Composants les groupes accepteurs ou donneurs.
 - Dans le cas des groupes apolaires: les points sont distribués uniformément sur la S accessible au solvant (SAS) du R et du fragment
 - Les zones hydrophobes sont identifiées en calculant une E de désolvatation favorable pour les groupes apolaires et les Aact de VDW telles que les probes et le ligand/récepteur
 - Les vecteurs des Aact apolaires pour le fragment et le R sont définis correspondant à la zone apolaire
 - Les vecteurs des Aact apolaires avec le centre de l'atome le plus proche du pt de SAS avec le centre de l'atome correspondant en fusionnant les meilleurs points de SAS
 - Le docking se fait en appariant les vecteurs du fragment et du R

RDD

C ADD : SB

Méthode docking moléculaire

Optimisation d'une fonction objective

Utilisation de l'E pour optimiser les Δ_{act} énergétiques.

1. Définition d'une fonction d'E pour le système

2. Optimisation de l'E d'interaction du complexe protéine ligand

L'optimisat° de la fonction objective se fait avec + siens minima

l'énergie des complexes est évaluée par une recherche dans l'espace conformationnel utilisant de champs de forces de mécanique moléculaire

la modélisat° des L/R est + détaillée

Utilisat° du scoring par le docking

Selon que la méthode nécessite un champs de force dérivable et continue ou non, il existe 2 classes :

- algorithme de type minimisat° d'E et/ou dynamique moléculaire
- algorithmes de Monte Carlo et algo génétiques : nécessite seulement des évaluations d'E. (fctn le mieux ds le cadre du docking)

Champs de force: permet de calculer les E potentielle des molécules ou l'E d'un système moléculaire (Δ_{act} 1/molé).

L'équation et les paramètres d'un champs de force empirique relie l'E à la structure chimique et à sa conformat°

Un champs de force très simple prend en compte les Δ_{act} covalentes (équat° vibrat°) de F d'un ressort + F est grande + courte en E), pareil pour les F dévalent? 0; liaison autour desquelles on peut tourner (Torsion) (fct périodique ~ cst de F qui influence le cst en E par passer d'un minimum à l'autre); les Δ_{act} non liées

VdW ou Lenard Jones (E potentielle en fct de la 1/d entre les atomes. Force attractive qd atome proche décrite en $\frac{1}{r^6}$, une fois les atomes très proches recourent

de leur messages électroniques et répulsion décrite en $\frac{1}{r^{12}}$. Ces 2 F vont dépendre de la valeur E = minimale d'E et de sigma qui est la valeur d'E qd la distance 1/d les atomes est minimale. + prise en compte de la charge via (Coulomb) + ajout d'un terme "improper" pour garder les atomes plans.

But : V à échantillonner pour que le programme explore efficacement les différentes positions possibles pour le L (ou fragment) dans le site du R et ensuite puisse déterminer les positions les + affines

NTB

RDD

CADD : SB

Méthodes de docking moléculaire

Optimisation d'une fonction objective

Méthodes basées sur un champs de force continu et dérivable

- MCSS : Multiple Copy Simultaneous search

Méthode d'échantillonnage stochastique.

Δ Que pour fragment based design

Détermine les positions optimales et les orientations des groupes factuels à la S de la stat 3D de la protéine.

1. Plus centaines ou milliers de copies de groupes factuels/fragment sont distribués aléatoirement dans le V à échantilloné correspond à une sphère ou une boîte dont les dimensions correspondent au site de liaison du R

2. Les copies sont soumises à une minimisat° du champs de force de la protéine (Δ les 1 act° 1e copie ne est pas prise en compte). Déplace les copies pour minimiser E.

3. La position et l'orientation des fragments sont régulièrement comparées pour éliminer les fragments dupliqués (qui convergent vers le m minimum). Fait via un calcul de rmsd 1e les point° des 2es copies

⌚ Dépend du point de départ

⌚ Ne passe jamais une grosse barrière d'E

- Méthode de Dynamique moléculaire

Résoud l'équation du mouvement de Newton

But : trouver le minimum d'E global pour un complexe L-R. Meilleure technique de minimisat° d'E mais pas top qlq m

$$F_i = m_i \ddot{a} = - \text{le gradient de l'E. Avec l'E = champs de F}$$

Pour résoudre l'équat° numériquement il faut des conditions initiales (v initiale, force au tps initiale n champs de force, point° initial) ensuite on peut calculer 2es position à diffrent temps → on se déplace sur la S d'E potentielle. L'ensemble de ces positions = trajectoire

On peut étirer la t° pour passer certaines barrières d'E (pas toutes) améliorat°

Algo de Verlet pour prédir les trajectoires. Mais cet algo nécessite de trouver pour déterminer les point° initiales. Algo n'est pas "self-started"

⌚ Assy lent on ne peut cibler de gde DB

Utile ds le cas de petit nrbe de L à tester

Méthodes de docking moléculairesOptimisation d'une fct d'E

- Méthodes basée sur un champs de force continue et dérivable

(- Relaxed Complex scheme (RCS))

Méthode hybride qui a utilisé méthode de dynamique moléculaire pour découvrir nouvel inhibiteur de l'intégrase de HIV

- Méthodes nécessitant uniquement des évaluations d'E

- Algorithmes génétiques

1. Population initiale
 2. Reproduction tel certains individus sélectionnés
2bis des transformations/mutations peuvent être ajoutées aux "enfants" obtenus.
On obtient donc une population transformée p/r à la pop initiale
 3. Sélection des "enfants" ayant le meilleur score
 4. Itération de ces étapes jusqu'à ce qu'un score seuil soit atteint
- L'algorithme est caractérisé par 5 propriétés:
- la manière dont les solutions sont représentées
 - les critères de sélection des individus pour devenir parents
 - les modifications génétiques appliquées aux individus de la population pour créer de nouveaux individus
 - l'évaluation des individus
- ⊕ Très bien pour le docking moléculaire

GOLD: Genetic Optimization Ligand Docking

- Un individu est représenté par 2 ch: une binaire: contient les informations du ligand et du R. Chaque bit code pour un angle de rotation autour d'un lien.
- Une chaîne d'entier: code pour la correspondance tel les pt H accepteur et donneur dans le R et le L
- A chaque itération on peut utiliser différents modifs génétiques pour créer de nouveaux individus. P. e. transformer un 0 en 1 ds la ch. binaire
- L'évaluation des individus (= 1 conformation proté-L) par l'E permet de voir les positions "impossibles" qui ne sont de pas à garder à la génération suivante

But: générer suffisament de solut° d'E correcte que l'on va ensuite scorer
⊕ GOLD décrit en fd des pt H dc ⊕ bon ac proté apolaires

- Algo Monte Carlo

CADD: SB

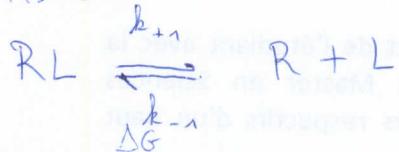
RDD

Fonction de scoring

Evaluation de l'E et classement des conformité générées

L'évaluat° d'E et le classent sont utilisés pour filtrer les nombreuses point° d'un seul ligand et évaluer le score de \approx ligands

Les réactions R-L \approx du L, du R et de la [] d'ions en solut°



Selon l'affinité on favorise l'associat° du complexe ou sa dissociat°

Le calcul du ΔG permet de savoir vers où l'E est déplacé.

La constante de dissociation décrit l'affinité du L pr le R. + petite elle est \approx + l'affinité est grande

$$K_d = \frac{[R][L]}{[RL]}$$

K_d est associée au changement d'E libre de la formation du complexe

$$\Delta G = \Delta G^\circ - RT \ln K_d = \Delta H - T \Delta S$$

enthalpie δ° entropie (ddl, désordre)

ΔH : variat° de l'E interne (liens, λ_{act} , déformat°,...)

lors de la format° du complexe on \Rightarrow ddl \Rightarrow perte d'entropie qui va à l'encontre de la format° du complexe

$$K_a = \text{ratio des [] à l'équilibre} = \frac{[RL]}{[R][L]} = \frac{1}{K_d}$$

+ $K_a \ggg$ + associat° \ggg

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K_a \Leftrightarrow K = e^{(-\Delta G^\circ / RT)}$$

ligand pharmaceutique $K_a \approx 10^9 / \text{mol}$

• \exists différentes mesures expérimentales permettent quantificat° des λ_{act} R-L

- Techniques biophysiques pour mesurer K ou ΔG : potentiométrie, spectrophotométrie, mass spectre, NMR, calorimétrie

\hookrightarrow donne aussi ΔH et ΔS (mis sur erreur)

K_i : la constante de dissociation d'un inhibiteur va dépendre de :

\propto l' IC_{50} = [] d'inhibiteur pr 50% d'inhibition

$$\frac{1}{K_i} \propto \frac{[Substrat]}{K_{dissoc S}}$$

Il existe des DB publics répertoriant les cotes d'inhibit° de \approx R et \approx L

RDD

CADD : SB

Scoring

Evaluation et classement

La + part des ΔG° protéine - ligand sont non covalentes :

- Pont H
- ΔG° ioniques
- ΔG° apolaires : VdW - Leonard Jones ; pas très fortes seules mais il y en a énormément
- autres : Cation-π ou π-π

○ à prendre en considération le rôle du solvant

- Dans le cas des ΔG° polaires : la désolvatation est défavorable mais les ΔG° polaire protéine - L sont favorables \rightarrow balance proche de zéro (ΔG)
- Dans le cas d' ΔG° hydrophobes : la désolvatation est favorable et les ΔG° polaire protéine - L sont favorables \rightarrow balance favorable (ΔG négatif)
- Les ΔG° apolaires apportent une contribut° importante de manière indirecte à la stabilité du complexe R - L
- Les ΔG° apolaires sont moins spécifiques que les ΔG° polaires.

Le scoring évalue l'E libre de liaison du complexe R - L : 3 familles de scoring :

- Fonction de scoring empirique + knowledge base
- Fonction basée sur Chps de F
- (méthodes linéaires et perturbat° de l'E libre les meilleures mais compliquées et coûteux en temps)

Fonction de scoring empirique et de "knowledge base"

Repose sur l'utilisation de DB de structure de complexes ligands - R

Fonction empirique

La DB de structure est utilisée durant le dropmt de la fit de manière à la calibra

On définit une fonction d'E qui prend en compte les types d' ΔG° L - R F_i (tels que H, ionique, hydrophobe) auquel on attribue un poids (contribution k_i au ΔG) en fonction de données expérimentales (retournées de DB)

Ce poids k_i va dépendre de la structure du complexe et du K_a

$$\Delta G \approx S = \sum_i k_i F_i$$

RDD

CADD : SB : Scoring

Evaluation d'E et classement

Fonction de scoring empirique et knowledge based

Fonction knowledge based

Principe :

- identification des Act^o les + fréquentes des DB. On estime que + une Act^o est fréquente + le ΔG associé sera faible et favorable
- la contribution de chq Act^o peut être évaluée grâce au DB mais pas besoin de calibrer avec données expérimentales, la base de donnée est au centre de la méthode d'évaluation

ΔW_{AB} = probabilité de trouver une interac^o AB à une certaine distance normalisée par à la proba de trouver n'importe quelle Act^o à cette d?

On calcule ça pour chq Act^o → permet d'établir une fonction de scoring

Fonctions basées sur le champ de force

- Basée sur des principes physiques
 - Dépend des coordonnées L/R et des paramètres des champs de force
- Le champs de force est représenté de manière classique : l'E potentielle dépend de bcp de paramètres (liaisons, torsion, π , non liée)
- Contribue à ΔH pas à ΔS

Une valeur d'E libre associée à la solvation peut être calculée par connaissance l'E de liaison en solution via cycle thermodynamique

Méthode Mécanique Moléculaire Generalized - Born Surface Area

Prend en compte E^{mole} = champs de force (MM)
 S^{mole} = champs de force (MM)

Effet électrostatique de la solvatation → terme électrostatique (GB)

Effet hydrophobe de la solvatation → terme Surface (SA)

Cette fct de scoring repose sur la décomposition des changements d'E libre qui ont lieu lors de la formation du complexe en différentes contributions qui ont une signifcat^o physique.

Comparaison entre les fonctions

Fonction empirique:

- ⊕ rapide
- ⊕ inclut implicitement de nombreux effets
- ⊖ n° de l'ensemble de données utilisé pour paramétriser l'éq de score
- ⊖ impose les ≥ 2 types d' Act^o

Knowledge based:

- ⊕ rapide
- ⊕ effets implicites inclus
- ⊖ biais possible à pd DB

- ⊖ définit les ≥ 2 types d' Act^o

Champs de force:

- ⊕ nature physique des interactions
- ⊖ coûteux

- ⊖ nécessite une connaissance des paramètres de champs de F

Conclusion : Très compliqué d'avoir une fonction de scoring correcte

RDD

Evaluation des propriétés ADME

ADME : absorption, distribution, métabolisme et exécution

= Ensemble des processus déterminant le devenir d'un drug administré

Pharmacocinétique : suivre le médicament administré

But = administrer la quantité minimale la + efficace possible

les médicaments sont transformés par les enzymes du métabolisme

- Peut y avoir plusieurs chemins de métabolisme

- Peut ne pas terminer l'act^o de la drogue voire au contraire l'activer

- Transfo pt avoir lieu n'importe où mais principalement ds foie

- Pas cst. Pt être affecté par les 1 act^o drug-drug

Métabolisme du médicament

Modifie la nature chimique de la molécule pour faciliter l'élimination

- Transformation en phase I

Réactions d'oxydation qui vont introduire des groupes fonctionnels ($\text{OH}, \text{NH}_2, \text{COOH}$)

Cytochrome P450 catalyse les oxydations pour rendre les molécules + polaires

Les médicaments peptidomimétiques (Penicilline, céphalosporines, ...) sont les substrats d'un transporteur de peptide (dpd des protéines). Mais l'affinité de ce type de molé p^r le transporteur pt être → par l'ajout d'1 second groupe négatif par l'estérification du carboxyle libre

⇒ Change ainsi la biodisponibilité du médicament qui doit être pris en compte pour calculer la dose. Relat^o drug administré - drug ds le plasma

Permeabilité des drug à travers la m^u biologique

Rôle de la m^u : séparer int et ext d'1^o

Double couche phospholipidique dans laquelle les protéines associées.

Une partie hydrophobe et une partie hydrophile

l'absorption d'un médicament est déterminée par sa capacité à traverser la bicouche lipidique. Le phénomène de diffusion = permeation (perméabilisation?) est mesurée par la perméabilité. Une qtt physique.

Également par sa solubilité

La pl^{te} part des drugs utilise la diffusion passive pour traverser la m^u (pas besoin d'E ou d'un transporteur, mais nécessite un gradient)

Les médicaments sont classifiés en différentes catégories selon leurs perméabilités et leurs solubilités

- Haute solubilité → dissolution complète du médicament

- Haute perméabilité → garanti que le médicament est entièrement absorbé durant son passage dans l'intestin

R&D

Evaluation des propriétés ADME

Pénétration des médicaments à travers les m

Peut être évalué expérimentalement ou *in silico*

Méthodes expérimentales

• Coefficient de partition ($\log P$)

Le + utilisé pour caractériser le caractère lipophile d'un médicament. Utilisé d'une solution à 2 phases : octanol / eau. On mélange avec le composé et on mesure la concentration du composé dans les 2 phases. Θ la corrélat° coef partit° et valeur de perméabilité est assez faible mais souvent utilisée en combinaison avec d'autres descriptors.

• Diffusion à travers une couche cellulaire

Utilisé de liquide cellulaire (> colon) pour modéliser transport de la molécule à travers l'intestin.

⊕ Bonne corrélat° tel pénétration à travers cette couche et l'absorption oral chez l'humain.

⊖ Pas standard → difficile comparer résultats labo & labo

Avantage méthodes expérimentales :

⊕ Bonne reproductibilité

⊕ Rapidité des tests et possible de travailler avec beaucoup de composés

⊕ Pas cher. *

Méthodes *in silico*

• Basée sur les règles de Lipinski : Pds moléculaire < 500 Daltons, nbre d'atomes pKa ≤ 5, Accepteur pKa ≤ 10, LogP ≤ 5

⊕ Facile à implémenter

⊖ Des problèmes de biodispo peuvent persister même si molécule passe le test

• Utilisé d'un modèle qualitatif dérivé de DB de ligands

Pr évaluer la pénétration à travers barrière hématoencéphalique

- le nbre de N et O (N+O) ds 1 molécule ≤ 5

- Log P - (N+O) > 0

• Méthode expérimentale : PAMPA méthode : // artificiel m pour mat assy

Utilisé d'un système synthétique composé d'un filtre hydrophobe recouvert d'une mixture de phospholipides ds un solvant organique.

⊕ Bonne reproductibilité des résultats

⊕ Rapide et OK ac nombreux composés

⊕ Peu coûteux

RDD

Evaluation des propriétés ADME

Permeabilité à travers la membrane

Méthodes in silico

Méthodes quantitatives

- Prédic^t par ordinateur basé sur la relation quantitative entre la structure et ses propriétés (QSPR)
- Utilisat^t de descripteurs pour décrire la structure chimique d'une molécule et les associés à des propriétés déterminant la perméabilité
- Elaborat^t d'une relati^t mathématique pour associer quantitativement les valeurs des descripteurs aux valeurs de perméabilité $P = f(\text{descripteurs chimiques})$
- Une fois cette relati^t identifiée on peut cibler d'autres composés chimiques et prédire leurs perméabilité

Descripteurs utilisés : (peuvent être obtenus apd stct 2D)

- caractère lipophile
- propriétés associées aux ponts hydrogènes (nbr douneurs, accepteurs)
- poids moléculaire

Désavantages de ces QSPR

- Si la relati^t mathématique est obtenue avec trop peu de données
- " " " " " " " " avec des composés transportés activement et pas passivement

D'autre descripteurs peuvent être utilisés pris en compte de la 3D
les propriétés de la surface des molécules cible en particulier la zone de surface polaire : PSA (Polar surface area) est souvent utilisé pour décrire la perméabilité des composés à travers la ph

PSA = la somme des surfaces partielles associées avec l'oxygène, l'azote et les hydrogènes polaires qui contribuent à la S totale du molécule candidat PSA est calculé en utilisant le rayon de VdW de chaque atomes et la conformat^o 3D des molécules

Volsurf : autre méthode : comprendre les info de la 3D des info 2D

facilement interprétables et compréhensible
les descripteurs les + importants les propriétés des pt H et le caractère lipophile

Impala : l'interface lipide/eau est décrite par une fact qui varie le long

de l'axe Z perpendiculairement à la ph.
On considère 2 types d'act^t:
Act^t hydrophobes qui apd de la S accessible des atomes et de l'E de transfér des atomes correspond. L'E est défavorable quand les atome hydrophile traverse les atomes correspond. L'E est favorable (< 0) qd les atomes st hydrophobes

Stimulat^t statistiques: Monte Carlo ou méthode de dynamique moléculaire pour estimer le transfér d'E libre de molécules pertinentes pharmacologiquement qui traverse la membrane - lipide - aquouse