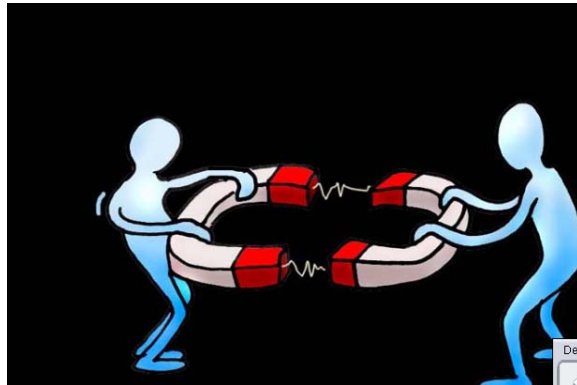




La reconnaissance moléculaire: la base du design rationnel

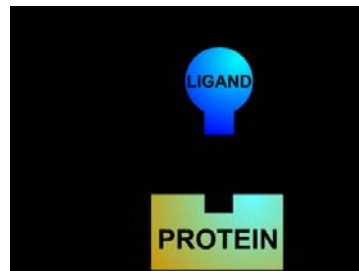


Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



En 1890 Emil Fisher a proposé le modèle "serrure et clé" pour expliquer la façon de fonctionner des systèmes biologiques. Un substrat rentre et est reconnu par le site actif d'une enzyme comme une clé dans sa serrure. Les "serrures" biologiques ont une stéréochimie précise nécessaire à leur fonction.



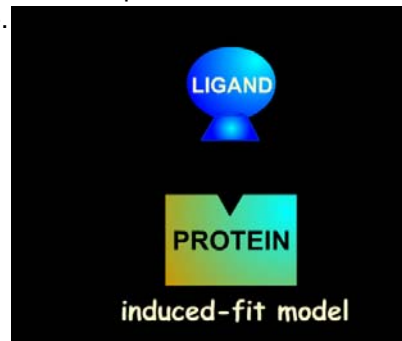
Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Modèle de la conformation induite

Le modèle "clé et serrure" ne tient pas compte des changements conformationnels qui peuvent avoir lieu aussi bien pour le ligand que pour la cible macromoléculaire. Une extension de ce modèle a été proposée par Daniel Koshland en 1958 par la théorie "de la conformation induite". Cette théorie propose que durant la processus de reconnaissance le ligand et la cible peuvent mutuellement adopter des changements conformationnels pour arriver à une complémentarité optimale.



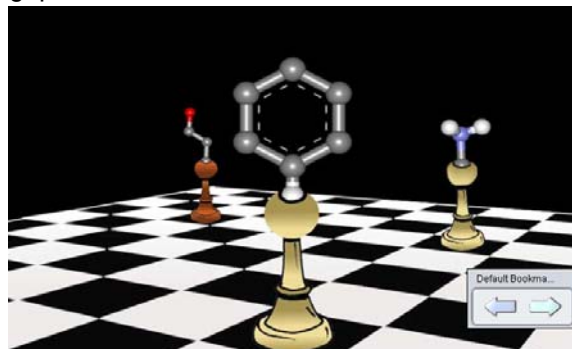
Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Design rationnel

Le design rationnel exploite les détails de reconnaissance et de discrimination associés à un arrangement des groupements fonctionnels dans le site actif d'une cible macromoléculaire. De nouvelles molécules qui peuvent interagir de manière optimale avec la protéine peuvent être conçues afin de bloquer ou d'initier une fonction biologique.



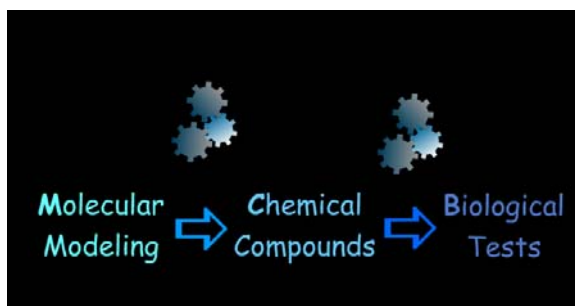
Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Le processus de design rationnel

Le processus de design rationnel de médicaments a lieu en 3 étapes: il commence par le design des composés qui répondent à un critère spécifique; ensuite les molécules sont synthétisées et testées. Des rondes de refinement supplémentaires conduisent à l'optimisation d'un échaffaudage.



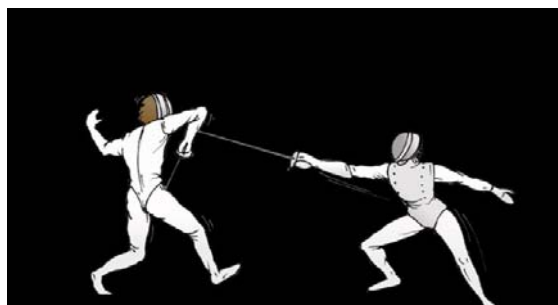
Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Le processus de design rationnel

Le processus de design rationnel de médicaments a lieu en 3 étapes: il commence par le design des composés qui répondent à un critère spécifique; ensuite les molécules sont synthétisées et testées. Des rondes de refinement supplémentaires conduisent à l'optimisation d'un échaffaudage.



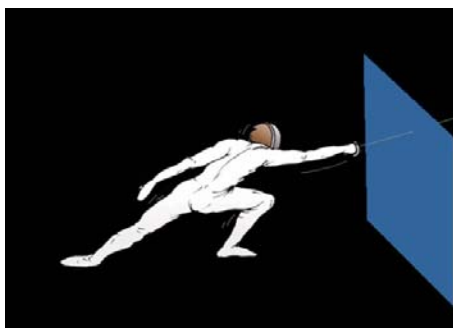
Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Design basé sur le pharmacophore

Quand la structure 3D de la protéine cible n'est pas connue, l'information apportée par la structure des molécules bio-actives peut être utilisée pour le développement des nouveaux médicaments. L'interaction avec la protéine reste l'aspect central du processus, mais le design est fait indirectement. Cette approche est connue sous le nom de design basé sur le pharmacophore, sur la ligand ou design indirect.



Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Design basé sur le pharmacophore

- commence avec la structure connue des composés actifs/inactifs
- il est basé sur les caractéristiques stéréochimiques et physico-chimiques des composés de référence



Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Concepts de similarité et de mimique moléculaire

Dans le design indirect, l'analyse des molécules actives et inactives donne une piste de départ pour introduire des variations structurales et pour générer des hypothèses quant aux interactions développées entre les ligands et le récepteur. Cette stratégie consiste à positionner les éléments de reconnaissance des molécules actives vis-à-vis de la cible macromoléculaire dans la même orientation. Elle est appelée mimique moléculaire.



Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006

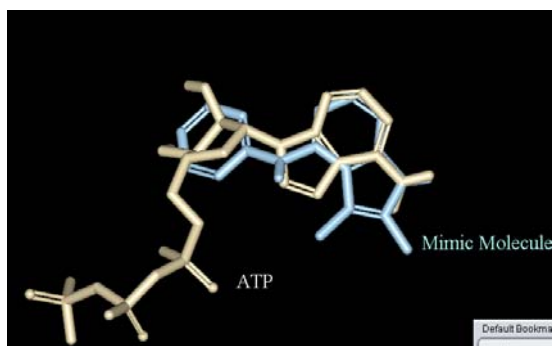


Quelques exemples.....



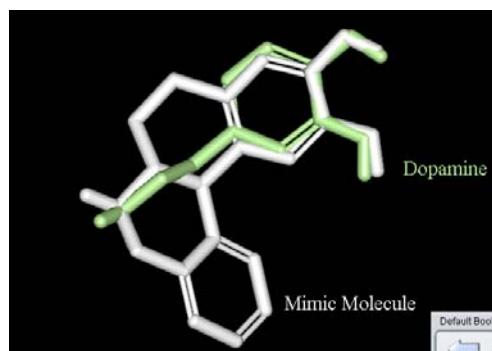
Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



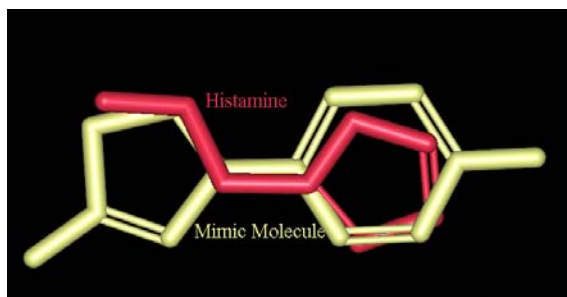
Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



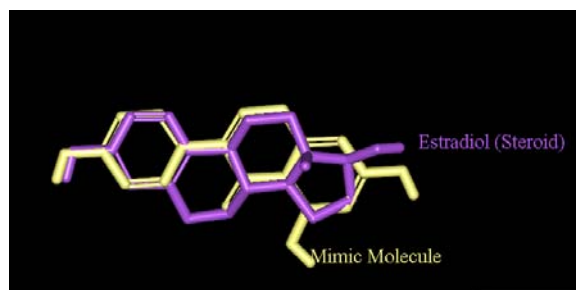
Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006

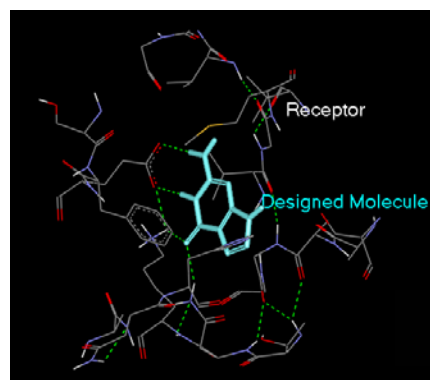


Design basé sur l'interaction directe avec le site du récepteur

Le design basé sur le récepteur (design direct) exploite la capacité de reconnaissance et de discrimination du récepteur pour créer de nouveaux composés qui peuvent interagir directement avec les groupements fonctionnels des macromolécules (protéines, acides nucléiques).



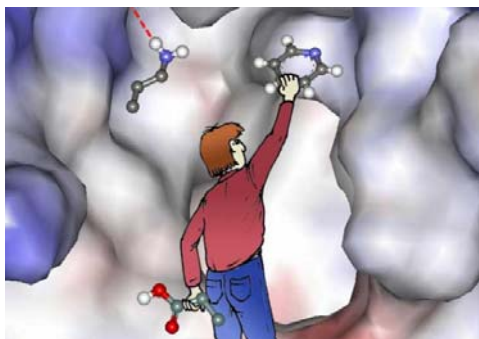
La structure cristalline révèle les caractéristiques structurales des sites actifs. Elles sont utilisées pour générer des nouveaux prototypes de molécules. Les interactions intermoléculaires spécifiques peuvent être incorporées dans le ligand afin d'augmenter sa liaison dans le site actif.





Avantages du design direct

Le design direct possède l'avantage de visualiser les nouvelles molécules. Il permet d'utiliser les caractéristiques 3D détaillées d'un site actif en introduisant les fonctionnalités dans le ligand de manière appropriée.



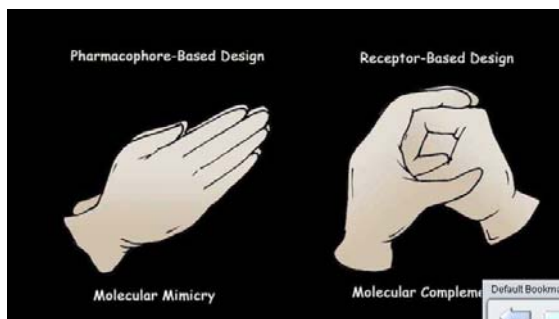
Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Exploiter les 2 méthodes de manière indépendante

Si l'information est disponible, les 2 approches de design peuvent être utilisées indépendamment.

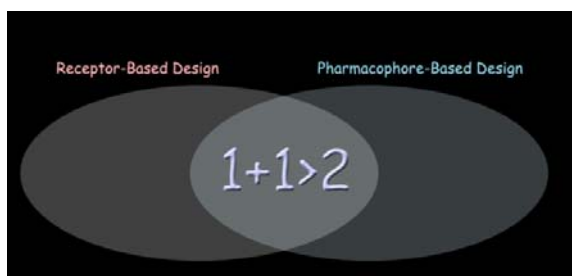


Modélisation moléculaire: Introduction

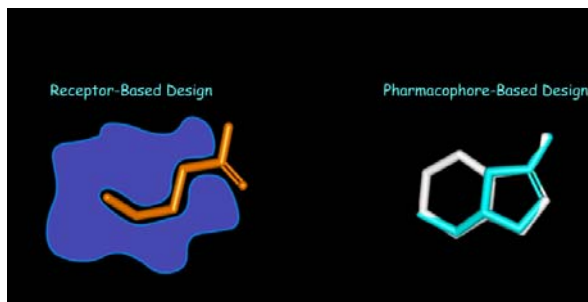
Hiver 2006



Synergie des deux méthodes: le cas idéal!



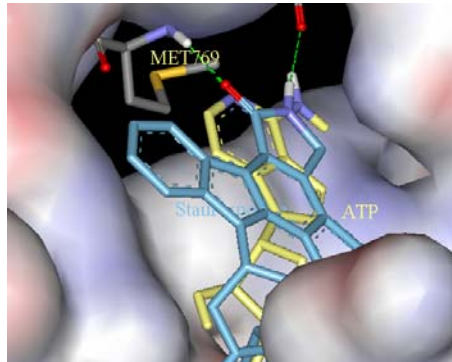
Par exemple, une molécule obtenue par le design direct est comparée par la suite avec les structures connues des molécules actives. De même, un composé obtenu comme mime moléculaire est placé par la suite dans le site actif de la protéine pour évaluer sa liaison.





Le cas idéal: posséder la structure cristalline des protéines possédant les composés actifs liés dans le site actif.

Si la structure cristalline n'est pas connue nous pouvons prédire et construire des modèles de liaison des ligands par des techniques de modélisation moléculaire.



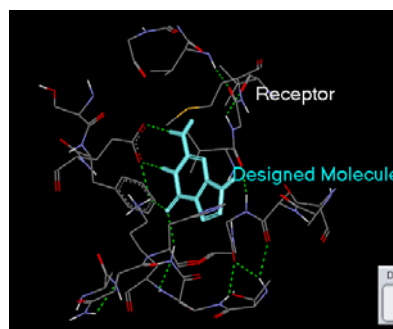
Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



DESIGN BASÉ SUR LE RECEPTEUR

Le but du design basé sur le récepteur est de développer de nouvelles molécules possédant une haute affinité envers un récepteur macromoléculaire dont la structure 3D est connue. Les molécules sont conçues de manière à augmenter leur complémentarité 3D avec celle de la cible.



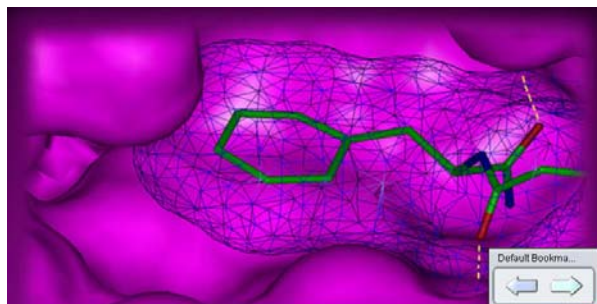
Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Stratégie opérationnelle: L'amarrage moléculaire

L'amarrage moléculaire est une technique basée sur l'énergie pour explorer le mode de liaison entre 2 molécules en interaction. Le docking est utilisé comme guide pour identifier une orientation préférentielle d'un ligand dans le récepteur.



Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Le processus d'analyse

Le design basé sur le récepteur se fait en 3 étapes: ramassage de toutes les données pertinentes, analyse des informations re-cueillies et design de nouvelles molécules.

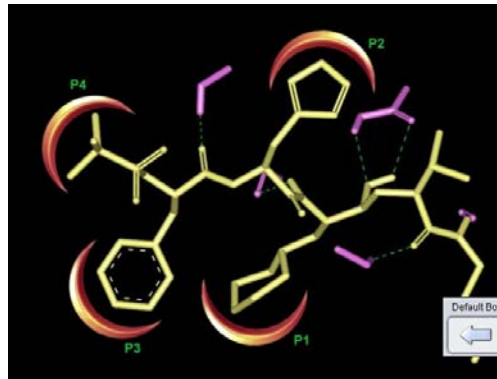


Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



L'étape de design peut être lancée quand suffisamment d'éléments rationnels ont été établis. Le but de cette étape est de créer de nouvelles entités moléculaires possédants des capacités élevées de liaison.



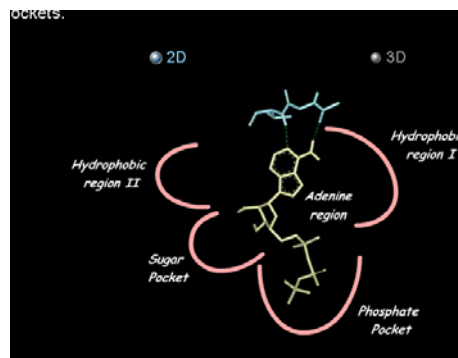
Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Analyse de la morphologie du site actif

Dans le site actif de la kinase nous pouvons distinguer plusieurs poches de liaison. Les régions I et II varient en fonction de la kinase considérée.

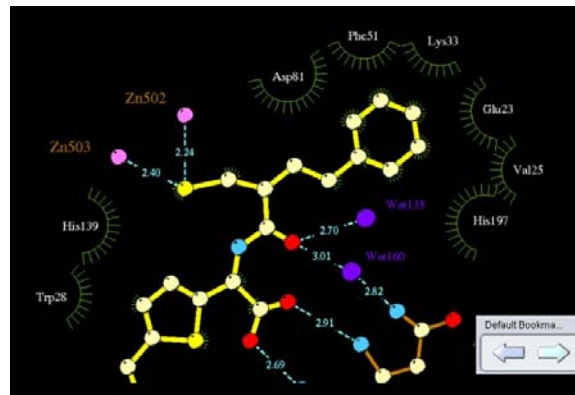


Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



A partir des données cristallines des complexes protéine: ligand, les interactions développées peuvent être examinées en détail.



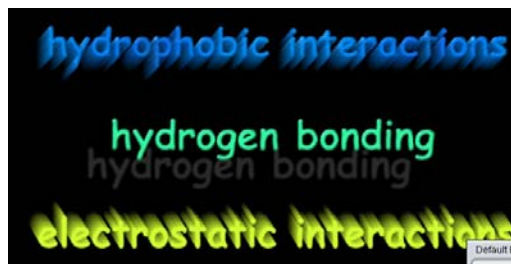
Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Forces qui contribuent à la liaison

Les interactions moléculaires sont contrôlées par différentes forces. Les principales forces impliquées dans la liaison du ligand sont les interactions hydrophobes, les liaisons hydrogène et les forces électrostatiques. Il a été proposé que la composante hydrophobe contribue premièrement à l'affinité, tandis que les liaisons hydrogène et les interactions électrostatiques contribuent principalement à la spécificité.

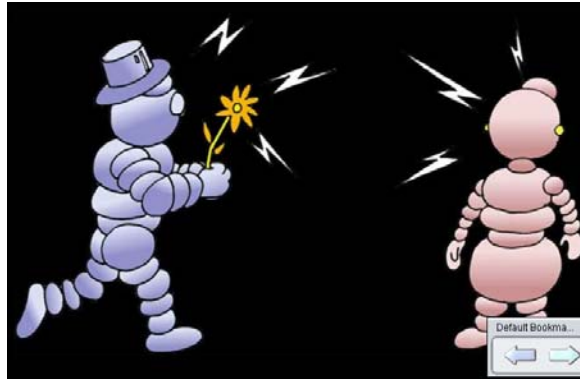


Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Les forces électrostatiques sont les forces qui dominent et contrôlent à longue distance l'approche du ligand au site actif de la macromolécule.



Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Les liaisons hydrogène: à des distances moyennes, en plus des forces électrostatiques, elles commencent à se former. Par leurs biais, le ligand commence à former des points d'encrage et à se positionner plus précisément.



Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



A des distances courtes, et comme dernière étape du positionnement du ligand, les forces hydrophobes sont les forces dominantes.

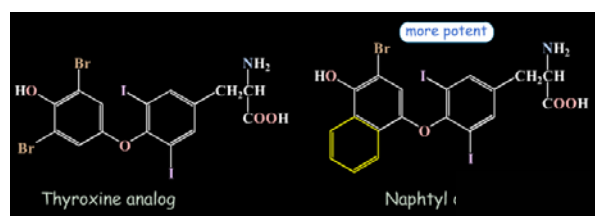


Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Exemple de liaison hydrophobe.....



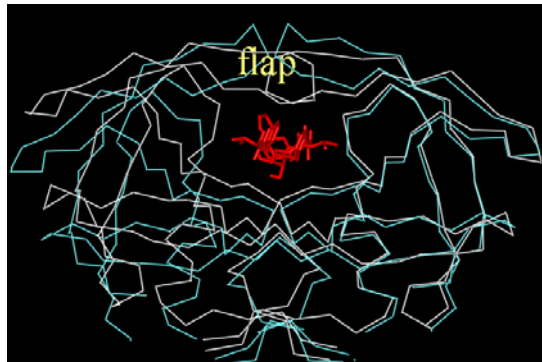
Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



La flexibilité du récepteur

Dans le cas de la protéase VIH-1, la macromolécule est capable d'effectuer un rabat de 7Å entre la forme libre et le complexe avec le substrat.



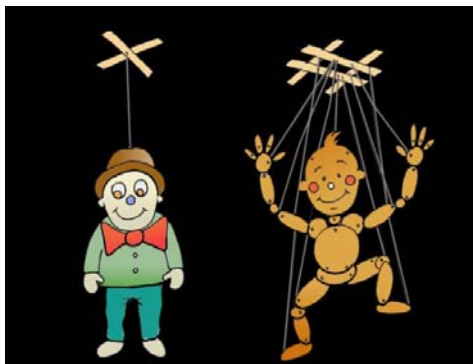
Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



La flexibilité du ligand

La flexibilité du ligand a des conséquences directes sur la capacité de liaison des molécules et sur leur activité biologique. Pensez à la conformation bioactive et à la probabilité qu'elle existe! Rendre une molécule rigide est une des stratégies utilisées.



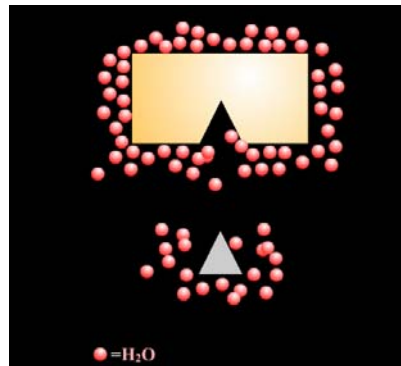
Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Solvatation et dé-solvatation

La liaison d'un ligand à une protéine est un processus complexe dans lequel les entités qui réagissent deviennent partiellement désolvatées. Cette chaîne de réactions conduit à la formation d'interactions favorables entre le ligand et la protéine. Par exemple, après la liaison, les parties hydrophobes du ligand entrent dans les poches hydrophobes du récepteur afin de minimiser leur contact avec l'eau.



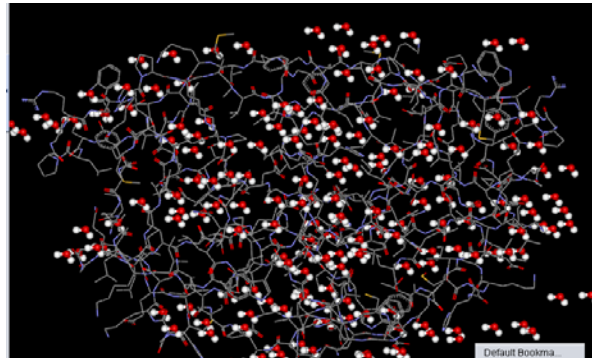
Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Rôle du solvant

Le solvant aqueux joue un rôle crucial dans la détermination des préférences conformationnelles et les forces d'interaction entre le ligand et la protéine. En particulier, l'effet hydrophobe est causé par l'interaction non-favorable entre les groupement non-polaires et les molécules d'eau.



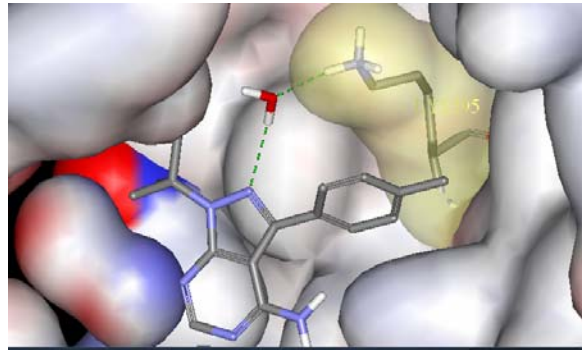
Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



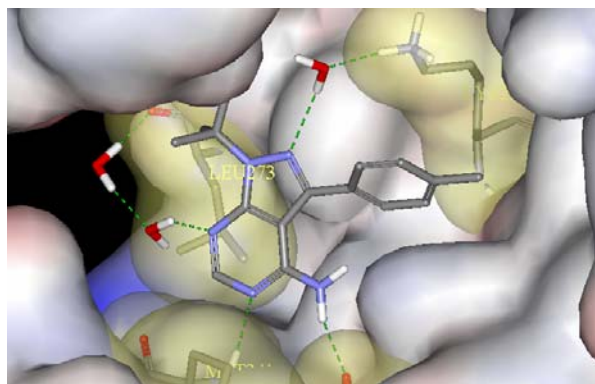
Liaison par le biais d'une molécule d'eau

Un ligand peut se lier directement à un récepteur ou indirectement à travers des molécules d'eau positionnées entre le ligand et la protéine.



Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



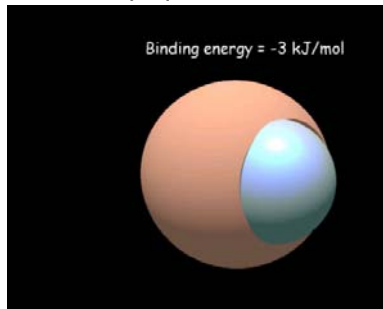
Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Analyse de la liaison ligand-récepteur

La graphique computationnelle est un outil très important dans l'analyse de la liaison d'un ligand. De plus nous pouvons calculer l'énergie d'interaction impliquée dans la liaison d'une molécule.



Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Prédiction de la liaison

La prédiction précise et rapide de l'énergie de liaison d'un complexe protéine:ligand est très importante pour le design et l'optimisation des composés d'intérêt. Cependant ce n'est pas une tâche facile.



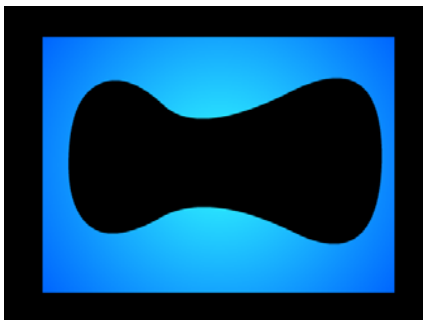
Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006

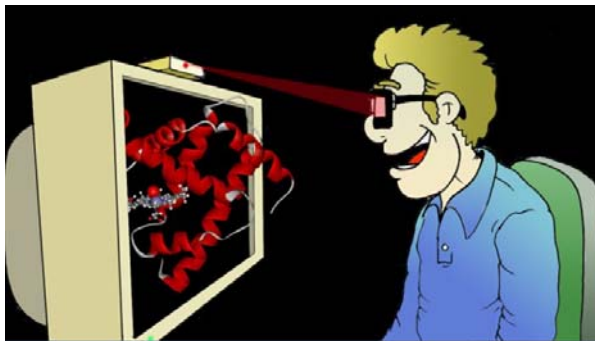


Analyses d'amarrage

Il y a beaucoup de forces impliquées dans l'association intermoléculaire ou la liaison de 2 molécules. La procédure guidée par l'énergie prend en compte les interactions VdW, les ponts H, les forces électrostatiques et permet de positionner un ligand dans un site de liaison en optimisant l'interaction de ce ligand avec le récepteur.

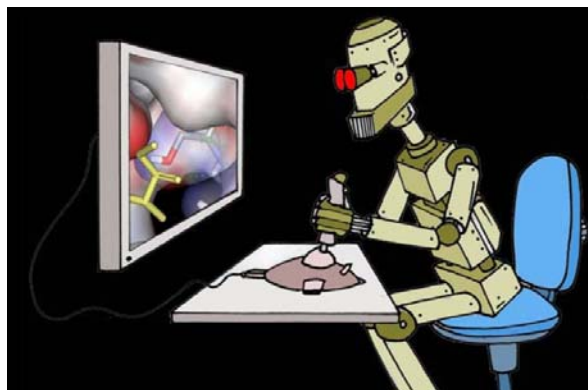


Dans les méthodes manuelles les ligands sont construits de manière interactive dans le site actif de la macromolécule cible en utilisant les systèmes graphiques et ensuite le complexe est minimisé. Cependant, il n'est pas facile de trouver le minimum global d'énergie de la structure car beaucoup de conformations alternatives doivent être explorées afin d'identifier le mode de liaison idéal.





Les méthodes automatiques permettent d'explorer un certain nombre de possibilités de manière plus systématique. Elles permettent d'explorer différents modes de liaison comparé au docking manuel.



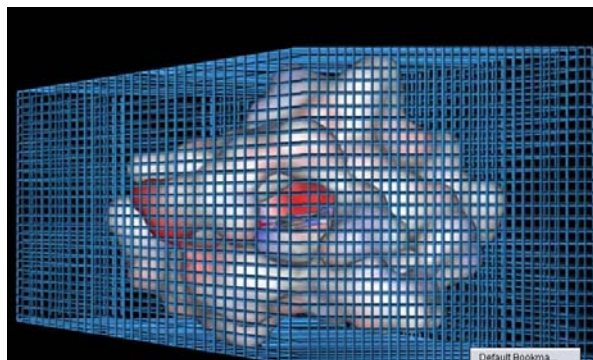
Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Calcul des énergies de liaison

La prédiction précise et rapide des constantes de liaison d'un complexe protéine-ligand est très importante. Goodford a proposé d'évaluer l'énergie d'interaction suivant une grille de points autour de la cible. Cette exploration révèle des "aires plus chaudes" où les interactions favorables peuvent avoir lieu.



Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Energies calculées par des champs de force

La constante de liaison peut être calculée en utilisant la loi de Gibbs.
L'énergie peut être calculée comme somme de toutes les interactions

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

$$\Delta H = -RT \ln K$$

Complex X2243/FCT

	Energy (kJ)
Stretching	916.3
Bending	1724.4
Torsion	10218.4
Electrostatic	-37726.2
Van der Waals	-7130.5
Imp. Torsion	464.8
Solvation	0.0
Total Energy	-31532.8

Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Receptor-Based Drug Design an Approach

Ligand-Receptor Complementarity a Concept

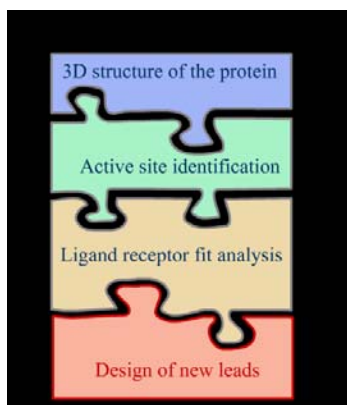
Docking Treatments a Technique

Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Étapes dans le design basé sur la structure



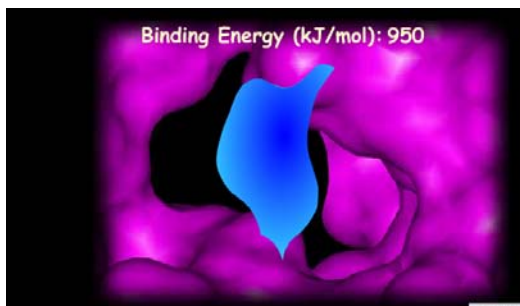
Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Définition du docking

Les composés peuvent être dockés dans le site de liaison de la cible en fonction de la structure 3D de la cible. En partant avec une orientation approximative du ligand dans le site actif, le processus de docking modifie sa position et sa conformation afin de maximiser les interactions intermoléculaires. Ce traitement se termine quand le minimum d'énergie du complexe est atteint.

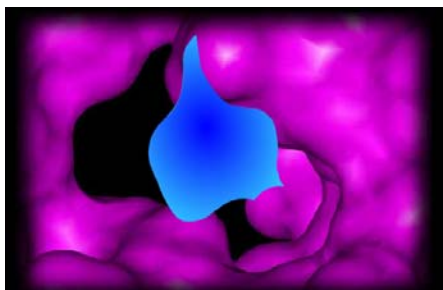


Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006

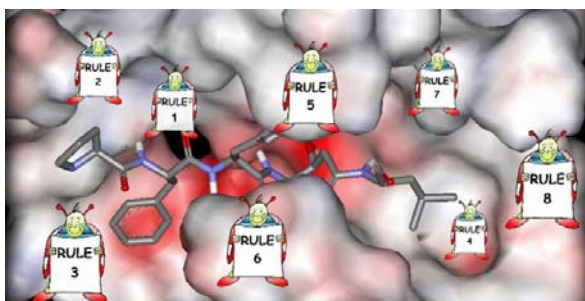


Le docking est utile pour vérifier la qualité de nouveaux composés. Si le ligand est connu comme une molécule active, les simulations de docking fournissent des informations quant à la conformation bioactive. Si le ligand est un nouveau candidat, le docking permet d'analyser son mode de liaison au récepteur. Les composés qui donnent les meilleurs résultats de docking peuvent être utilisés pour le design et l'optimisation.



Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



1. Identifier les éléments clés du site actif
2. Exploiter les interactions hydrophobes
3. Exploiter et favoriser la formations des ponts H
4. Exploiter les interactions électrostatiques
5. Favoriser la conformation bioactive
6. Optimiser les interactions van der Waals et éviter les encombrements stériques
7. Tenir compte de la présence des molécules d'eau
8. Considérer l'effet entropique

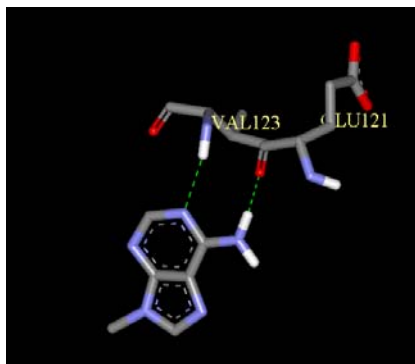
Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Règle no.1: coordination aux sites d'ancrage clé

- identifier les éléments clé d'un site actif



L'ancrage ne fait pas que positionner le ligand, mais neutralise également l'effet de de-solvatation des 2 composants quand la liaison se produit.

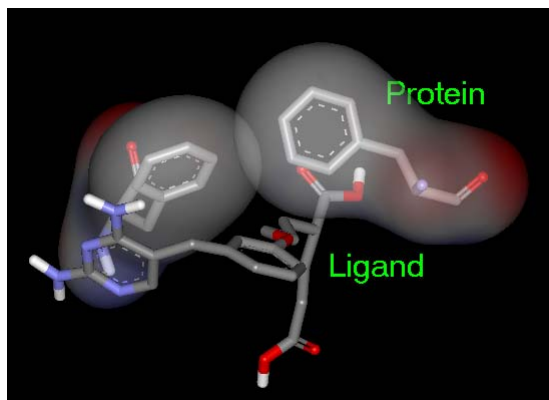
Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Règle no.2: exploiter les interactions hydrophobes

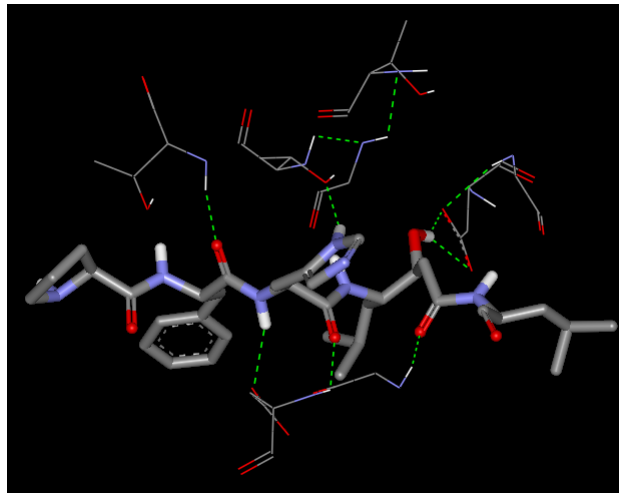
Le fait de placer la surface hydrophobe d'un ligand dans une poche hydrophobe constitue la force motrice de la formation du complexe car cela conduit à la réduction de la surface non-polaire exposée aux molécules d'eau. Plus il y a des molécules d'eau libérées durant la liaison, plus il y a du gain dans l'entropie et donc plus l'affinité du ligand est grande.



Hiver 2006



Règle no.3: exploiter les possibilités de former des ponts hydrogène

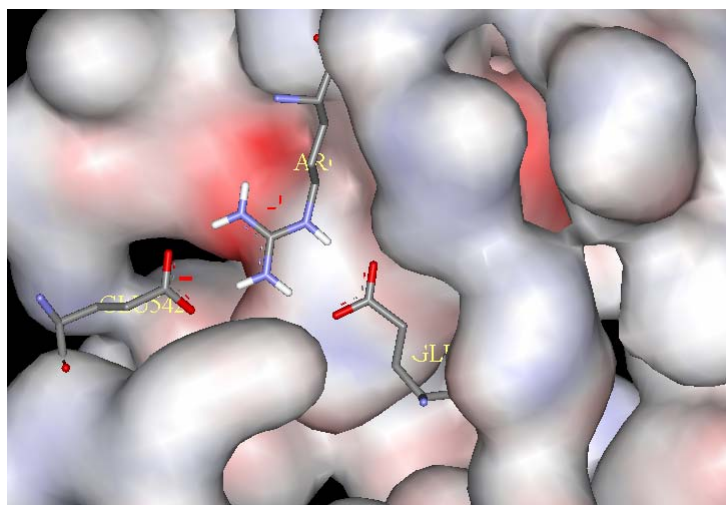


Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Règle no.4: exploiter les interactions électrostatiques



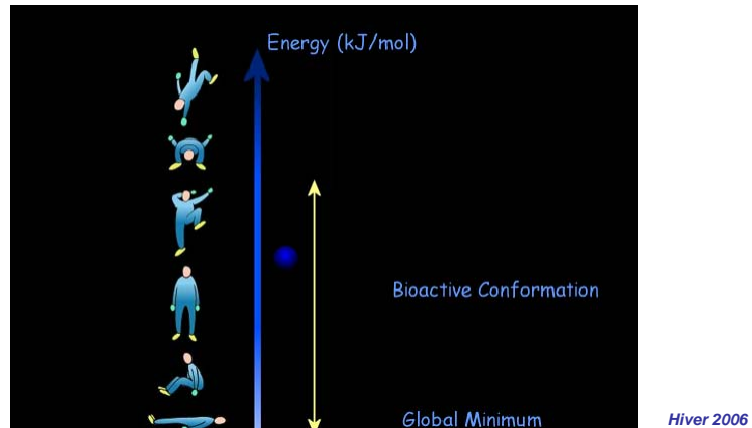
Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



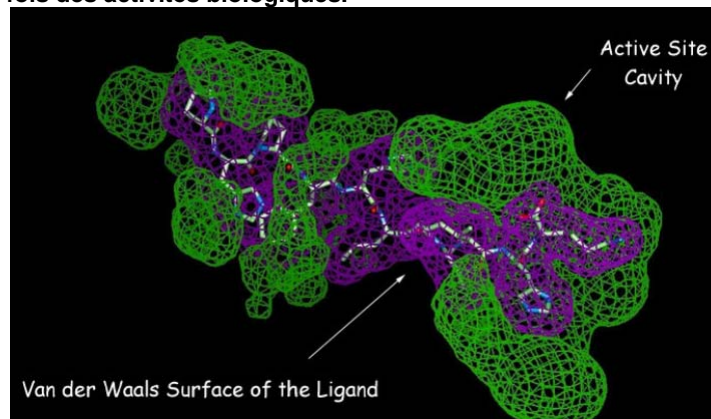
Règle no.5: favoriser la conformation bioactive et éviter la tension

Les calculs d'énergie conformationnelle sont réalisés afin de déterminer le coût d'un nouveau ligand pour atteindre sa conformation bioactive dans la protéine. L'énergie interne nécessaire pour la molécule pour atteindre sa conformation de liaison est une perte d'énergie.



Règle no.6: optimiser les interactions VdW et éviter les impacts

Les interactions VdW opèrent sur une courte distance. L'optimisation des attractions VdW a lieu en fonction de la forme complémentaire des sites de liaison et du ligand. Une différence de 6.3 kJ/mol correspond à une différence de 10 fois des activités biologiques.

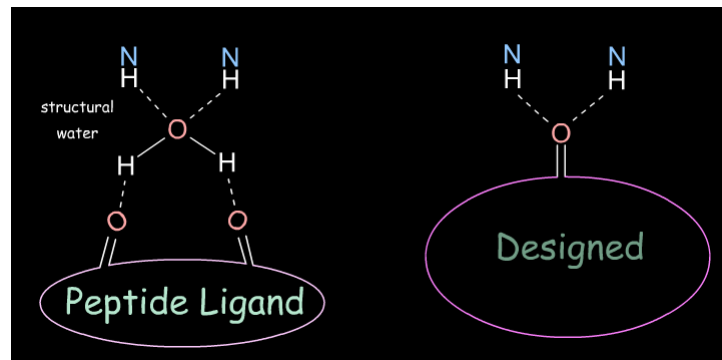


Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Règle no.7: Molécules d'eau et solvation



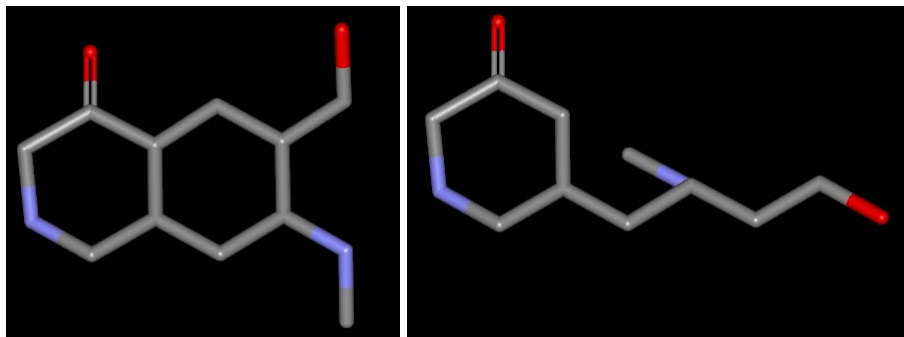
Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Règle no.8: considérer l'effet entropique

Une molécule flexible a plus de chances de trouver une forme complémentaire au récepteur, mais ceci est réalisé avec le coût d'une entropie conformationnelle élevée. Une rigidité conformationnelle suffisante est essentielle pour s'assurer que la perte d'entropie après la liaison du ligand soit acceptable.



Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Les méthodes de design:

- design par analogie
- recherche dans les bases de données
- design de novo
- design manuel



Modélisation moléculaire: Introduction

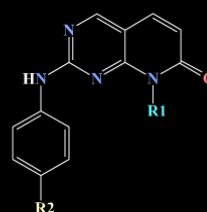
Hiver 2006



Principes du design par analogie

- synthèse des molécules analogues et interprétation en fonction de la relation structure-activité.

R ₁	R ₂	Activity μ M
ethyl	H	0.62
ethyl		0.16
ethyl		0.085
cyclopentyl	H	0.210
cyclopentyl		0.0007
cyclopentyl		0.009
cyclohexyl	H	0.047
cyclohexyl		0.004
cyclohexyl		0.011



Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Recherches dans les bases de données 3D

Recherche parmi les composés naturels et synthétiques d'une base de données et test en solution. Dans ce processus chaque molécule candidate est automatiquement insérée, orientée et minimisée dans le site actif.



Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Le résultat de ce traitement est une liste de composés chacun avec un score basé sur la complémentarité globale avec le récepteur.

Hit	Score
Hit 1	9.25
Hit 2	8.13
Hit 3	7.42
Hit 4	7.12
Hit 5	7.07
.	
.	
.	
.	
Hit 125	5.04

Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006

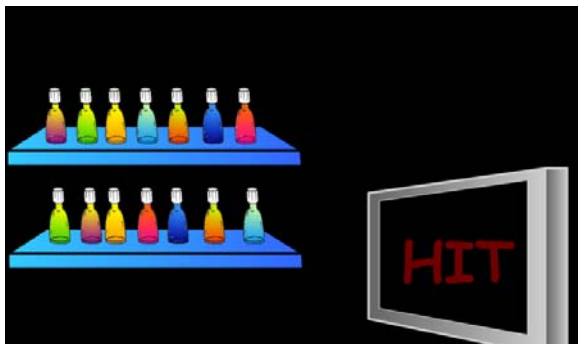


Avantage de la recherche

- Ne nécessite pas d'efforts synthétiques

Désavantage:

- biaisée par le contenu de la base de données



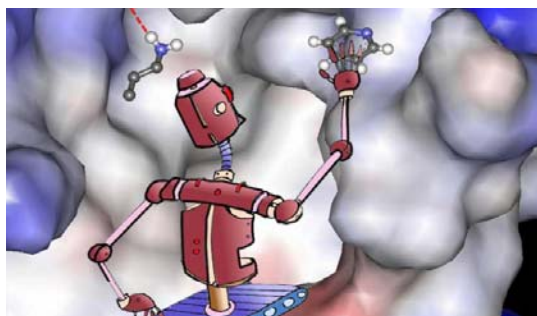
Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Méthodes de design automatique

Le but des programmes de construction est la découverte de nouvelles structures chimiques complémentaires au site de liaison. Certaines méthodes sont basées sur des fragments existant et de nouveaux fragments sont rajoutés étape par étape. D'autres méthodes consistent en l'assemblage de nouvelles molécules à partir des morceaux qui sont positionnés de manière optimale dans le site actif.



Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Méthodes de design manuelles



Dans le design manuel la visualisation joue un rôle important. Elle aide à identifier les caractéristiques clé de la poche du récepteur ou des molécules.





Outils: - rotations en temps réel, fonction d'édition moléculaire, angles de torsions, superpositions, couleurs

- niveau plus élevé: calcul et minimisation d'énergie

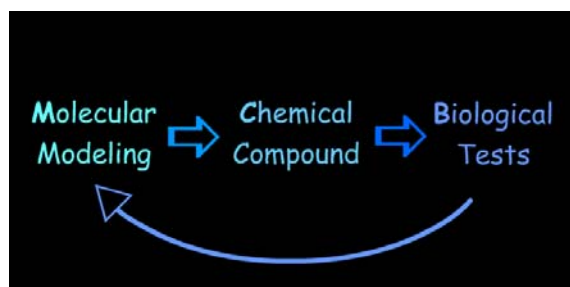


Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006



Design répétitif



Modélisation moléculaire: Introduction

Hiver 2006