

# Simuler des systèmes biologiques: Tester intensivement des molécules d'intérêt pharmaceutique

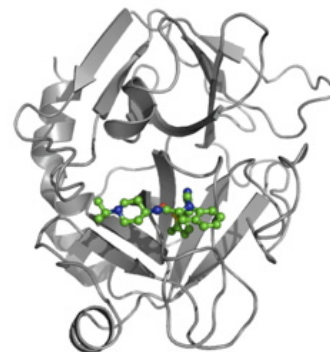
Septembre 2011

Deux grandes familles de méthodes théoriques sont employées pour simuler des systèmes moléculaires à l'échelle atomique: les méthodes quantiques, basées sur l'équation de Schrödinger, et les méthodes de modélisation moléculaire, basées sur un formalisme classique. Ces dernières sont plus efficaces d'un facteur  $10^3$  par rapport aux méthodes quantiques. Elles sont donc largement employées, en particulier, pour calculer les différences d'énergie libre,  $\Delta\Delta G$ 's, une quantité permettant une comparaison directe avec l'expérience. Par exemple, pour évaluer théoriquement les affinités relatives de deux molécules pour une cible biologique, il suffit de calculer le coût énergétique  $\Delta\Delta G$  pour transformer de manière alchimique l'une de ces molécules en l'autre.

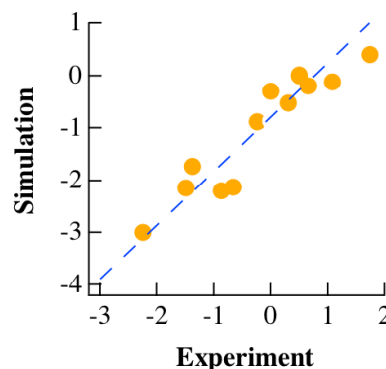
Le calcul de  $\Delta\Delta G$ 's nécessite de simuler à l'échelle atomique un certain nombre de systèmes moléculaires virtuels, « intermédiaires » entre les deux systèmes réels d'intérêt. Notre équipe développe de nouvelles approches polarisables de modélisation moléculaire, pouvant être couplées facilement à des approches de solvant « gros-grains »<sup>1</sup>. Ce type d'approches multi-échelle sont bien adaptées aux calculs de  $\Delta\Delta G$ 's: elles ne nécessitent que des ressources informatiques réduites pour simuler chacun de ces systèmes virtuels.

L'objectif de ce « Grand Challenge » est d'évaluer grâce à notre approche multi-échelle, les  $\Delta\Delta G$ 's correspondant à l'interaction de deux séries de 14 molécules (ligands) différentes avec la protéine facteur Xa impliquée dans la cascade de réactions caractérisant le processus de coagulation du sang. Elle constitue donc une cible d'intérêt dans les recherches de traitements des accidents vasculaires. Tous ces ligands ont été développés et testés expérimentalement par le groupe Sanofi-Aventis<sup>2</sup>.

Pour chaque  $\Delta\Delta G$ , nous avons simulé 40 systèmes virtuels intermédiaires plongés dans des boîtes d'eau. Les 28x40 simulations ont été réalisées en 32h sur le super ordinateur TERA100, en employant seulement 4480 cœurs. Les résultats sont particulièrement encourageants: une véritable corrélation linéaire existe entre nos résultats théoriques et ceux expérimentaux.



La protéine facteur Xa (représentée en gris) en interaction avec un des ligands développé par le groupe Sanofi-Aventis<sup>2</sup>.



Comparaison des  $\Delta\Delta G$ 's théoriques et expérimentaux (exprimés in kcal mol<sup>-1</sup>)

Ce travail constitue une étape importante dans le développement de méthodes de docking à haut débit, dont l'objectif est de générer « *in silico* » de nouvelles familles de molécules d'intérêt thérapeutique, en ne connaissant que leurs cibles biologiques. Ce type de méthodes aura une incidence importante dans le domaine pharmaceutique: elles permettront d'explorer de nouvelles approches thérapeutiques et de réduire et les coûts de développement et le recours à l'expérimentation animale. De plus, elles permettront aussi de tester intensivement l'affinité de larges familles de molécules vis-à-vis de variants d'une même protéine, et donc de favoriser l'émergence d'approches thérapeutiques personnalisées.

Contact : [michel.masella@cea.fr](mailto:michel.masella@cea.fr)

[1] Michel Masella et al., "Combining a Polarizable force-field and a coarse grained solvent model", J. Comput. Chem., **29** (2008) 1707 ; *ibid* , **32** (2011) 2664

[2] Marc Nazaré et al., "Probing the subpockets of factor Xa reveals two binding modes for inhibitors based on a 2-carboxyindole scaffold", J. Med. Chem., **48** (2005) 451