UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie et de médecine

Soutenance de thèse

Mathilde Goullieux

Master chimie moléculaire et supramoléculaire
Université de Strasbourg, France

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de
Doctorat ès sciences de la vie (PhD)
de l'Université de Lausanne

sa thèse intitulée :

Covalent ligand-protein docking with attracting cavities

(présentation en français)

Directeur·trice de thèse
Dre Ute Friederike Röhrig

Co-directeur·trice de thèse
Prof. Vincent Zoete

Cette soutenance aura lieu

Vendredi 1er mars 2024 à 14h00

Auditoire B, Génopode, quartier UNIL-Sorge, 1015 Lausanne

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'École Doctorale

15.02.24

Docking Covalent de Complexes Ligand-Protéine avec Attracting Cavities

Mathilde Goullieux, SIB Swiss Institute of Bioinformatics

La conception de nouveaux médicaments est un processus long et coûteux, souvent pavé d'échecs. Pour accélérer ce processus et diminuer les coûts de la recherche, de nombreux outils informatiques peuvent être utilisés. C'est le cas des algorithmes de *docking* moléculaire, qui visent à prédire la géométrie d'une petite molécule, appelée ligand, dans une cavité de la protéine cible. Les ligands pouvant se lier à des protéines d'intérêt, par exemple impliquées dans une maladie, ont le potentiel de l'inhiber ou de l'activer, créant ainsi une réponse thérapeutique possible. Il est donc primordial d'avoir à disposition des outils de pointe pour la prédiction des interactions ligand-protéines.

Au cours des dernières années, un grand nombre de médicaments conçus pour inhiber des protéines visent à former une liaison covalente avec leur cible. En d'autres termes, contrairement à la plupart des autres médicaments qui se lient uniquement *physiquement* à la protéine cible, les médicaments covalents se lient *chimiquement* à celle-ci, de façon à renforcer l'intensité et la durée de l'inhibition qu'ils produisent. Ces inhibiteurs covalents requièrent une attention particulière pour inclure une contribution correcte de la liaison chimique dans le score des algorithmes de *docking*. De nombreux algorithmes de *docking* ont donc été développés pour affiner le classement des poses de ligands covalents. Toutefois, beaucoup négligent les contributions quantiques liées à la formation de la liaison covalente. Il est possible de prendre ces interactions en compte en utilisant une approche hybride combinant la mécanique quantique et la mécanique moléculaire (MQ/MM). Cette approche consiste à utiliser la MQ pour modéliser le site actif de la protéine et le ligand, tout en utilisant une approche MM, moins coûteuse en temps de calcul, pour le reste du complexe.

Un but de la présente thèse était d'inclure une approche covalente dans l'algorithme de *docking* Attracting Cavities (AC), développé par le groupe de modélisation moléculaire de l'Institut Suisse de Bioinformatique. La première étape de ce projet a été de concevoir une méthode de *docking* covalent basé sur la mécanique moléculaire classique. Notre approche a donné des taux de réussite extrêmement prometteurs, atteignant 78% de probabilité de reproduire la conformation expérimentale du ligand dans un test portant sur 304 complexes covalents ligand-protéine. AC a surpassé les deux outils de *docking* GOLD (66%) et AutoDock (35%), sur cet ensemble de structures.

Une procédure de *docking* utilisant la MQ/MM a été implémentée dans AC. L'approche a été testée sur un ensemble de structures expérimentales de référence de haute qualité, comprenant 56 complexes ligand-protéine covalents. De manière surprenante, l'algorithme MQ/MM donne un taux de réussite plus faible (70%) que l'approche classique (86%). Cependant, nous sommes convaincus qu'une analyse plus poussée des résultats, ainsi qu'une amélioration de la méthode conduiront à une meilleure représentation des systèmes biologiques complexes et sera bénéfique dans les cas où les approches classiques échouent.