

# INVOLVD

## Pharmacophores Activity Delta

**Etienne Lehembre<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Normandie Univ, UNICAEN, ENSICAEN, CNRS, GREYC, Caen, FRANCE

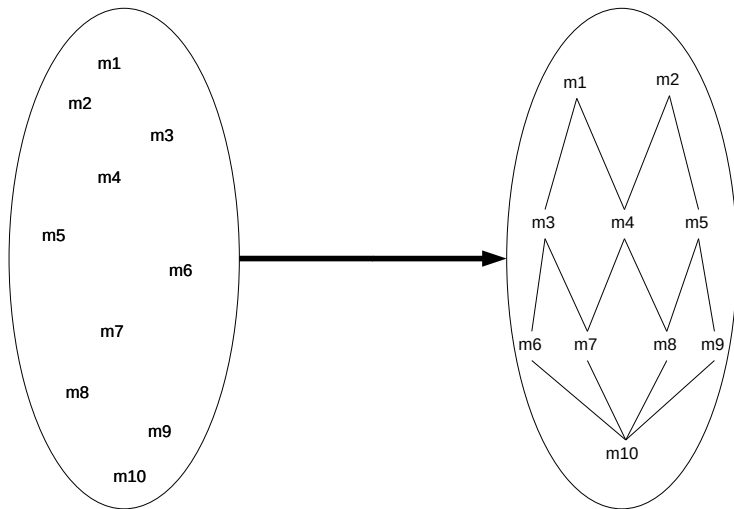
[etienne.lehembre@unicaen.fr](mailto:etienne.lehembre@unicaen.fr)



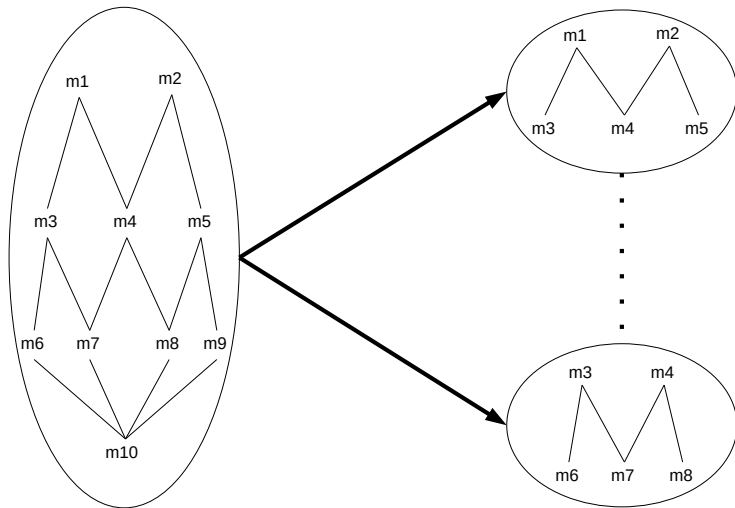
# Plan de l'exposé

# Table of Contents

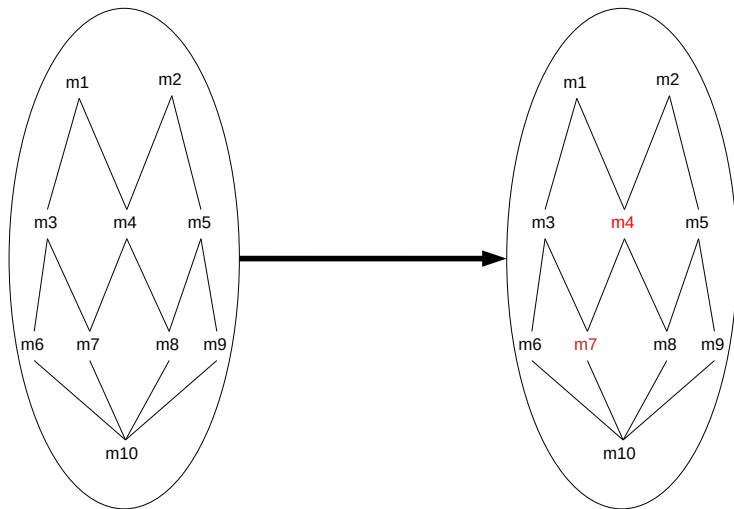
# Structuration des données



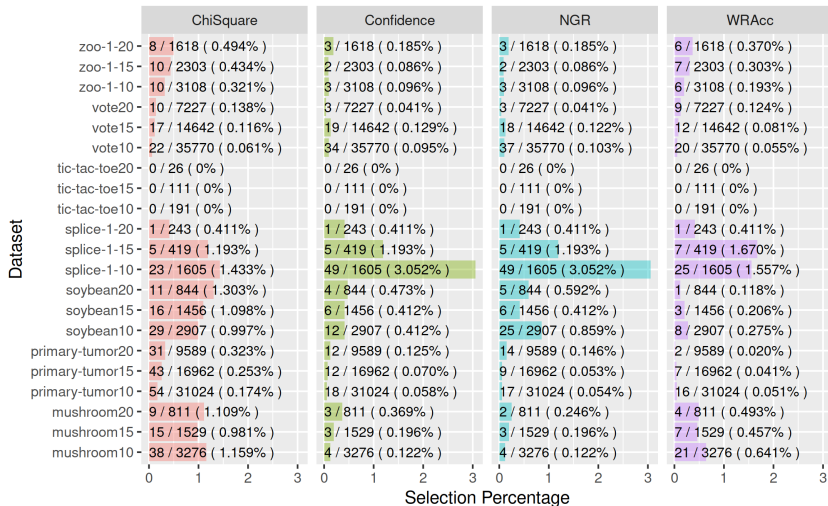
# Exploration locale



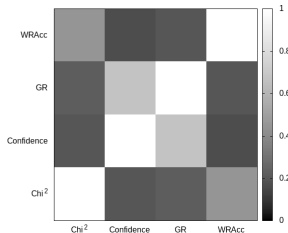
# Sélection des éléments d'intérêts



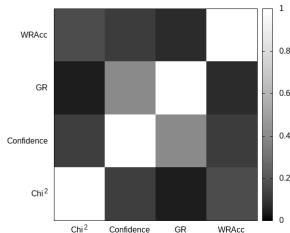
# Application aux itemsets



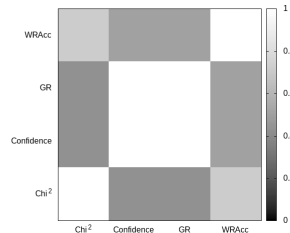
# Application aux itemsets



*mushroom10*



*primary-tumor15*

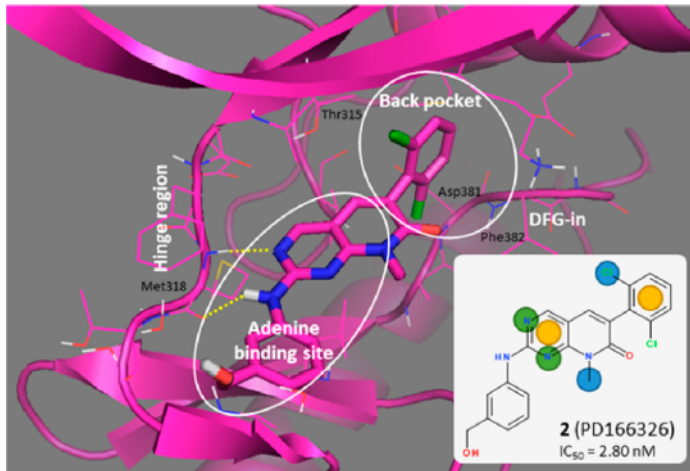


*soybean15*



# Table of Contents

# La chimoinformatique

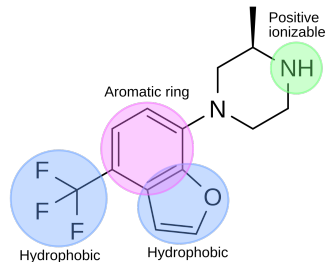


*J.-P. METIVIER, B. CUISSART, R. BUREAU, and A. LEPAILLEUR.*

# Des molécules aux pharmacophores

Une molécule est :

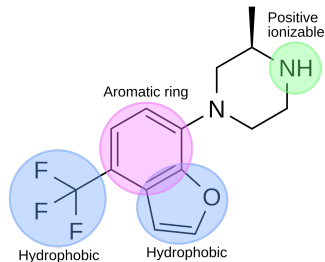
- Un ensemble d'atomes.
- Relié par des liaisons.



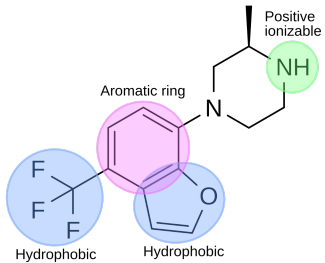
# Des molécules aux pharmacophores

## Graphe pharmacophorique :

- Une molécule.
- Marqueurs pharmacophoriques identifiés.



# Des molécules aux pharmacophores



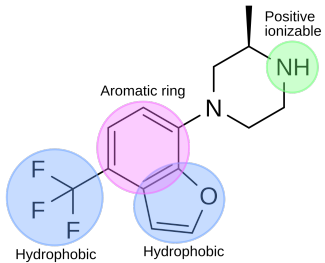
1

2

3

4

# Des molécules aux pharmacophores



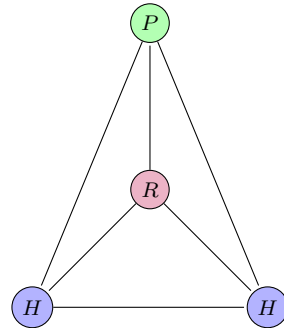
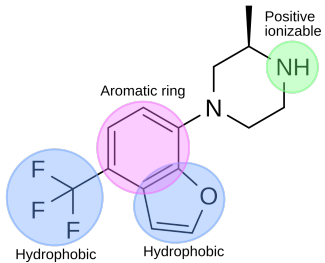
*P*

*R*

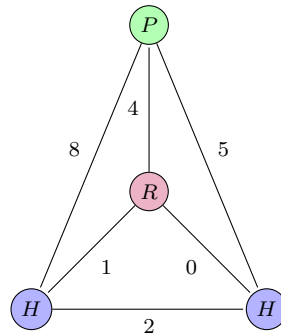
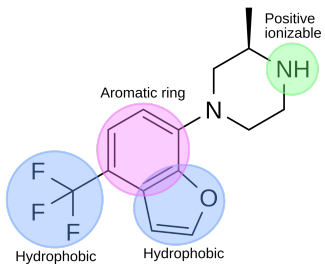
*H*

*H*

# Des molécules aux pharmacophores

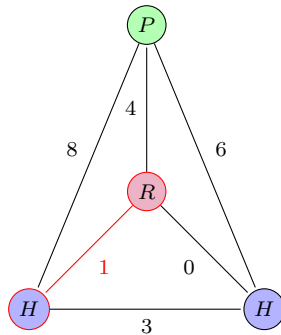
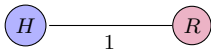


# Des molécules aux pharmacophores

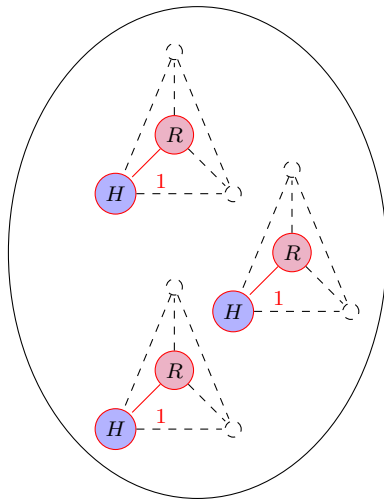
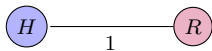




# Pharmacophores et molécules



# Pharmacophore fréquent

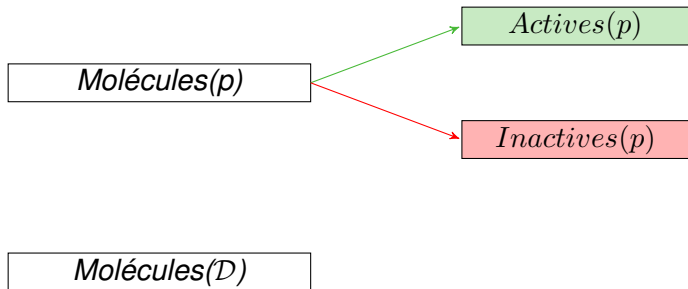


# Les pharmacophores et le taux de croissance

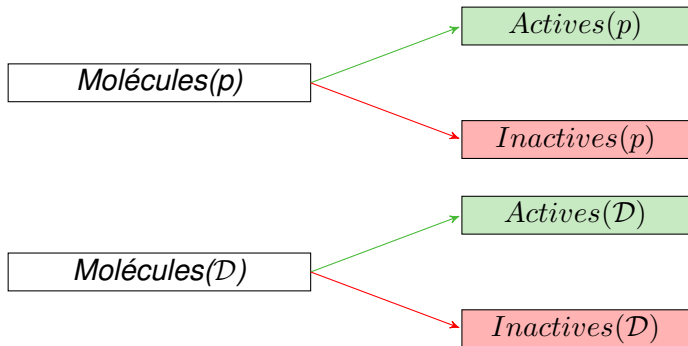
*Molécules(p)*

*Molécules( $\mathcal{D}$ )*

# Les pharmacophores et le taux de croissance



# Les pharmacophores et le taux de croissance

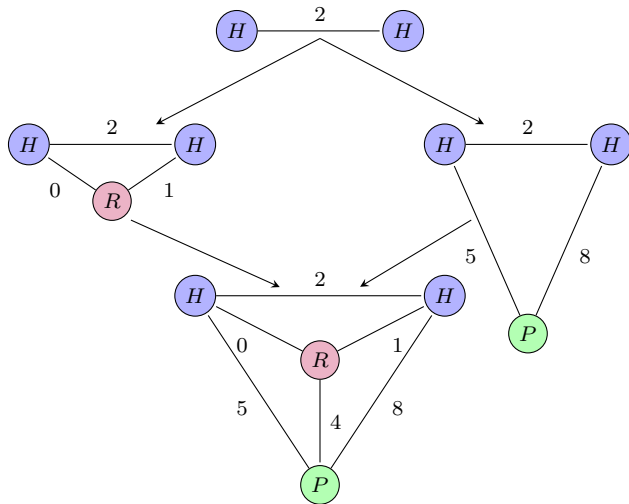


# Les pharmacophores et le taux de croissance

$$GR(p, \mathcal{D}) = \frac{Actives(p) / Actives(\mathcal{D})}{Inactives(p) / Inactives(\mathcal{D})}$$

# Table of Contents

# Inclusion des pharmacophores

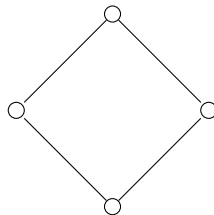




# Introduction aux treillis

## Un treillis est :

- ▶ Ensemble de couples : *(objets, attributs)*.
- ▶ Avec un ordre partiel sur l'ensemble :  $<$ .
- ▶ Chaque paire de couples admet une borne supérieure et une borne inférieure.

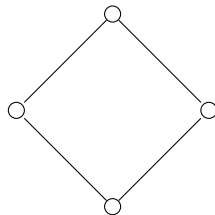


# Introduction aux treillis

Correspondance des  
(*objets*, *attributs*) :

- *Objets* = pharmacophores
- *Attributs* = molécules

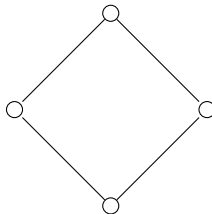
| $O/A$ | $M_1$ | $M_2$ |
|-------|-------|-------|
| $P_1$ | ×     | —     |
| $P_2$ | —     | ×     |



# Introduction aux treillis

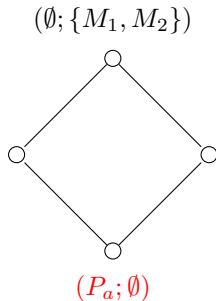
| $O/A$ | $M_1$    | $M_2$    |
|-------|----------|----------|
| $P_1$ | $\times$ | $-$      |
| $P_2$ | $-$      | $\times$ |

$(\emptyset; \{M_1, M_2\})$



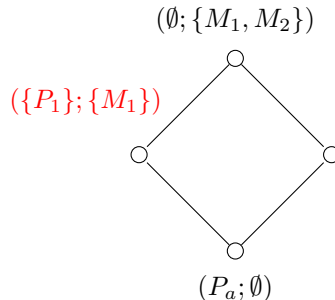
# Introduction aux treillis

| $O/A$ | $M_1$    | $M_2$    |
|-------|----------|----------|
| $P_1$ | $\times$ | $-$      |
| $P_2$ | $-$      | $\times$ |



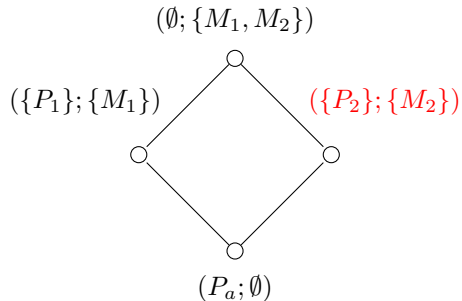
# Introduction aux treillis

| $O/A$ | $M_1$    | $M_2$    |
|-------|----------|----------|
| $P_1$ | $\times$ | $-$      |
| $P_2$ | $-$      | $\times$ |



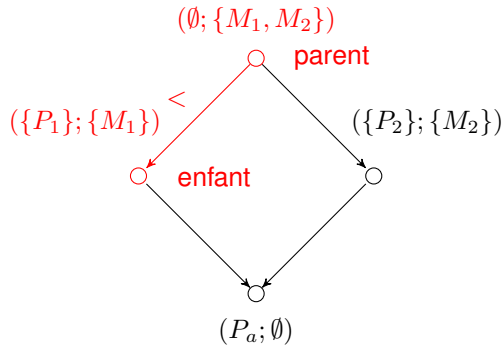
# Introduction aux treillis

| $O/A$ | $M_1$    | $M_2$    |
|-------|----------|----------|
| $P_1$ | $\times$ | $-$      |
| $P_2$ | $-$      | $\times$ |

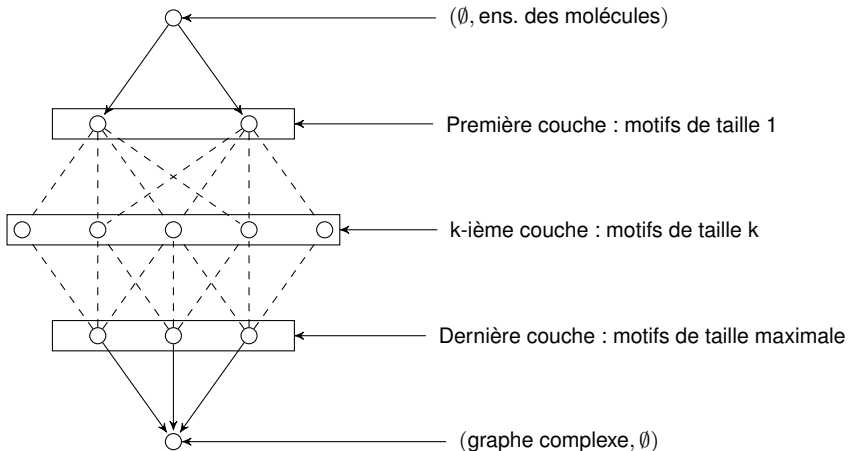


# Introduction aux treillis

| $O/A$ | $M_1$    | $M_2$    |
|-------|----------|----------|
| $P_1$ | $\times$ | $-$      |
| $P_2$ | $-$      | $\times$ |



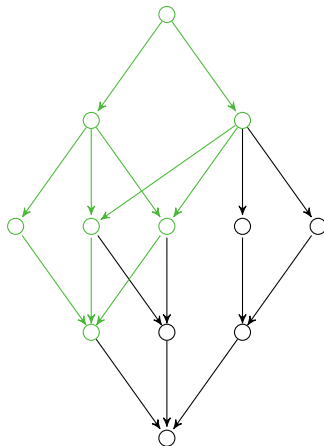
# Norns\_Lattice





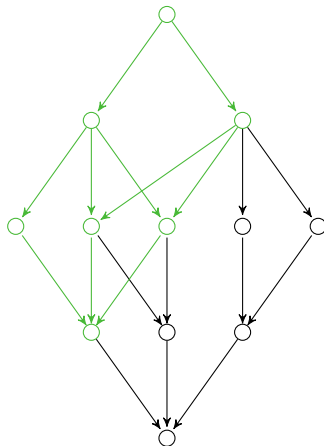
## Avantages :

Mise en avant d'un chemin d'analyse pour l'utilisateur.



## Problèmes :

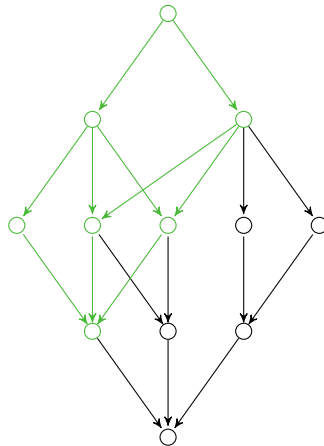
On a toujours trop de noeuds :  
112,363 pour notre jeu d'étude.



# Norns\_Lattice

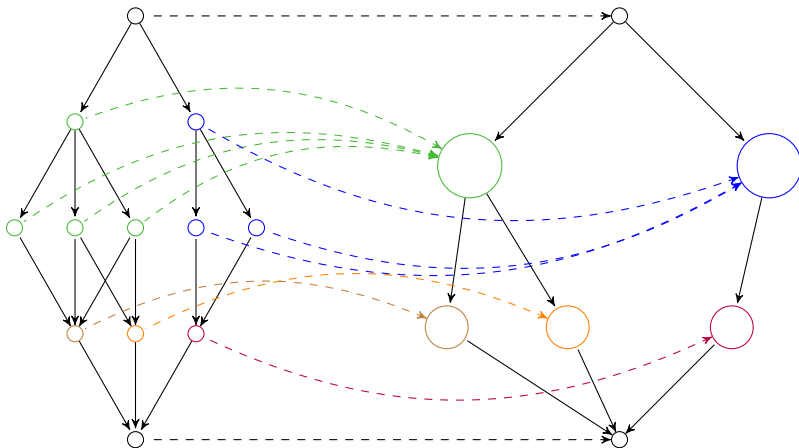
## Solutions :

Rassembler les noeuds par attributs (molécules).

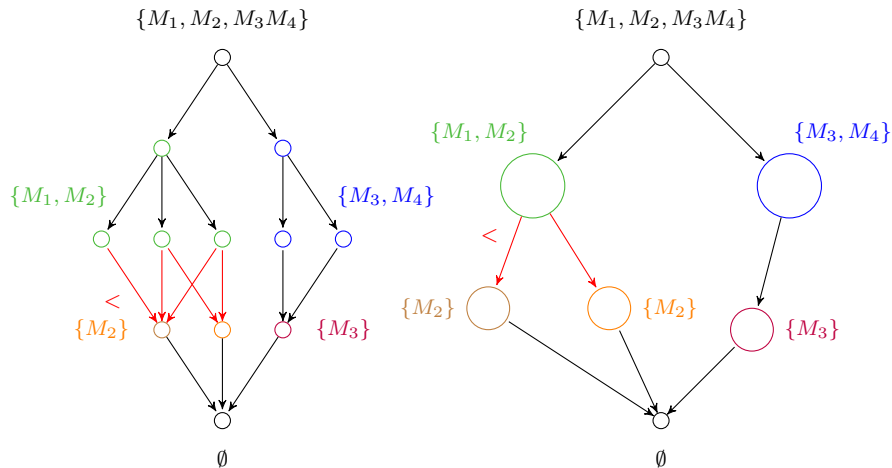


# Table of Contents

# Définition des classes d'équivalence

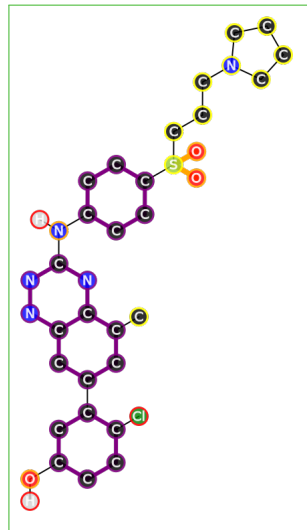
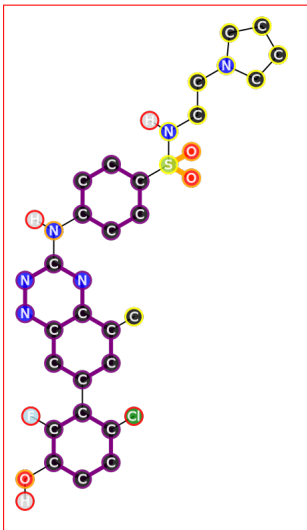


# Définition des classes d'équivalence



# Table of Contents

# Inspiration : Activity Cliffs

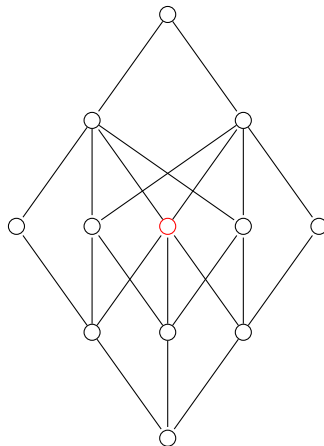




# Pharmacophores Activity Delta (PAD)

Étape 1 :

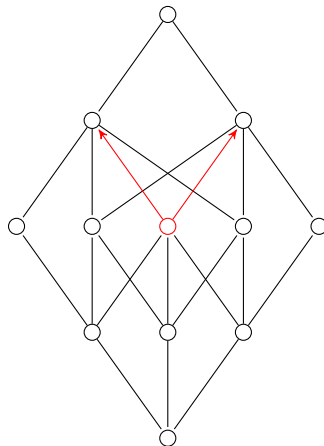
Choisir un noeuds de départ.



# Pharmacophores Activity Delta (PAD)

Étape 2 :

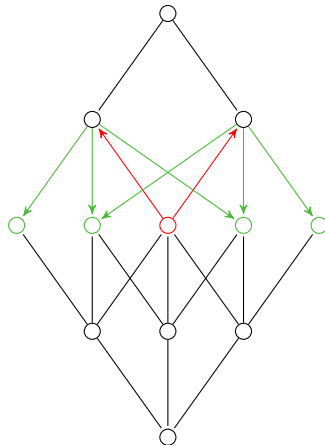
Remonter vers ses parents.



## Pharmacophores Activity Delta (PAD)

### Étape 3 :

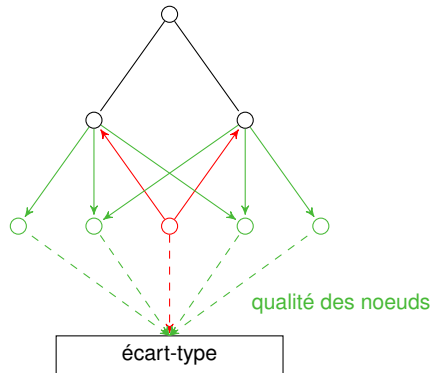
Récupérer tous les enfants de ses parents, ses frères.



# Pharmacophores Activity Delta (PAD)

## Étape 4 :

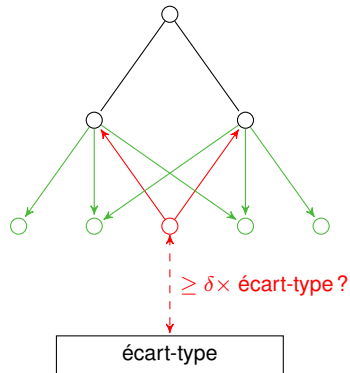
Calculer l'écart-type à partir de la fratrie (contenant du noeud de départ).



# Pharmacophores Activity Delta (PAD)

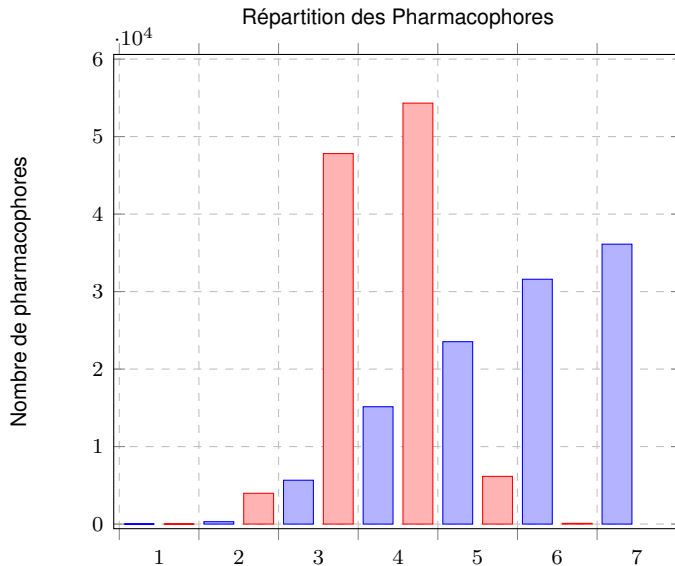
## Étape 5 :

Vérifier si le noeud de départ est marginal par rapport à sa fratrie.

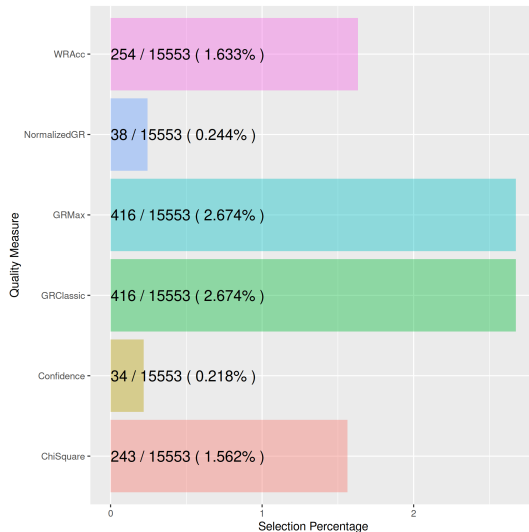


# Table of Contents

# Application à BCR-ABL : overview

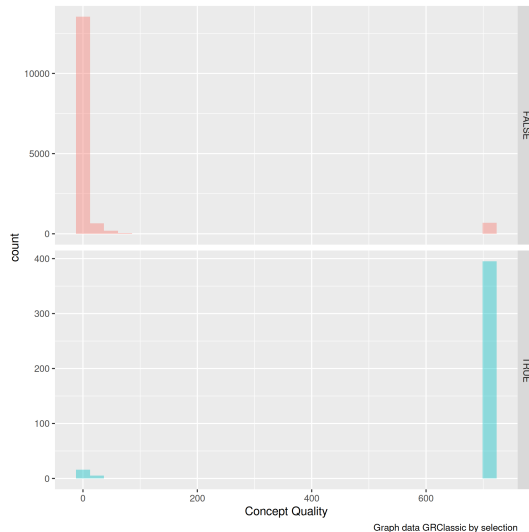


# Application à BCR-ABL : overview

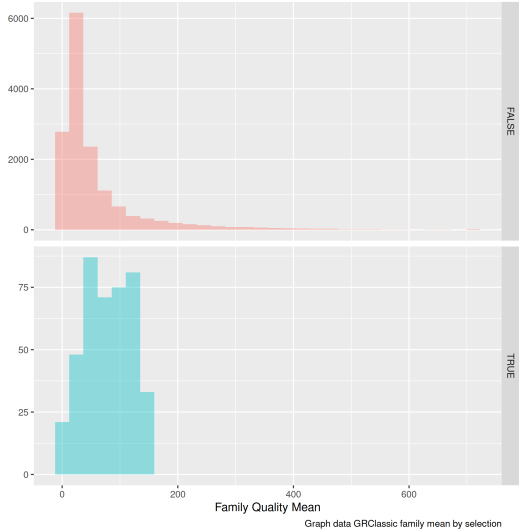




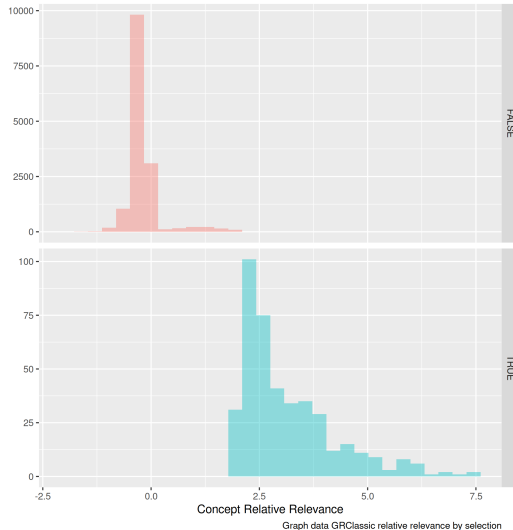
# Application à BCR-ABL : GR classique



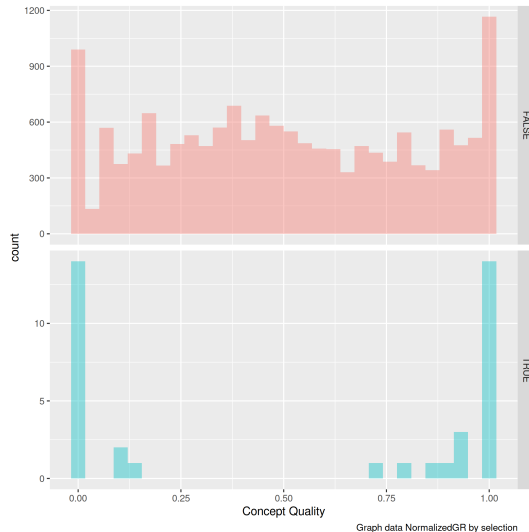
# Application à BCR-ABL : GR classique



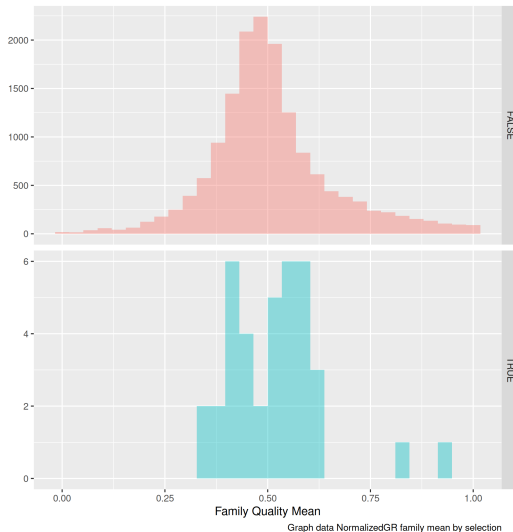
# Application à BCR-ABL : GR classique



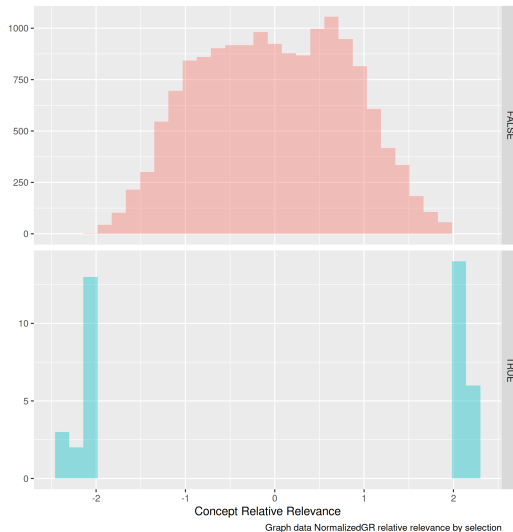
# Application à BCR-ABL : GR normalisé



# Application à BCR-ABL : GR normalisé

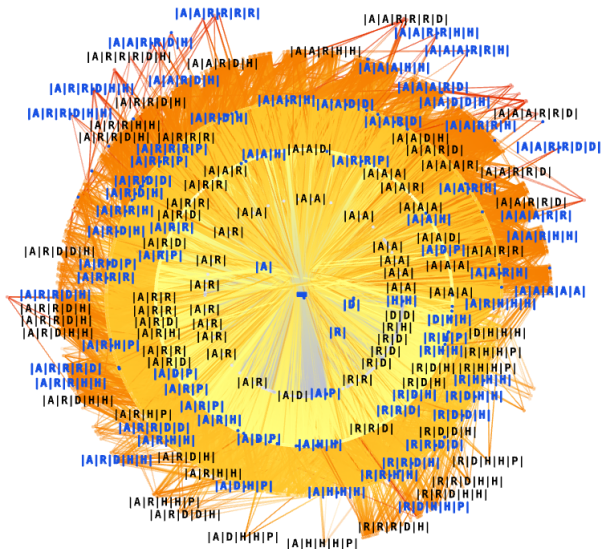


# Application à BCR-ABL : GR normalisé



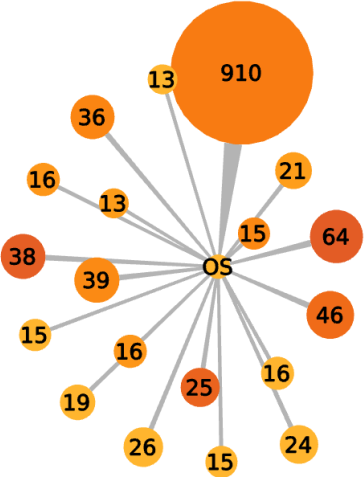
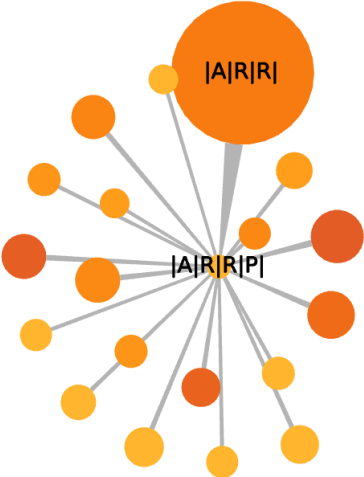
# Table of Contents

## Représentation du réseau des pharmacophores

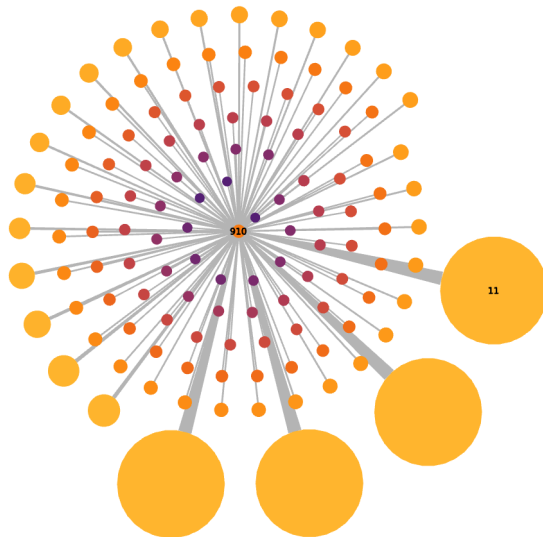




# Représentation d'un pharmacophore et ses parents



# Représentation d'un père et ses enfants



# Table of Contents

# Conclusion

## Résultats

- ▶ Treillis condensé pour la visualisation.
- ▶ Nouveau sélecteur.

## Communication

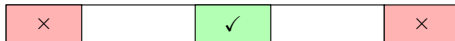
- ▶ Posters : SFCI et EGC
- ▶ Soumission : IDA

## Ouvertures :

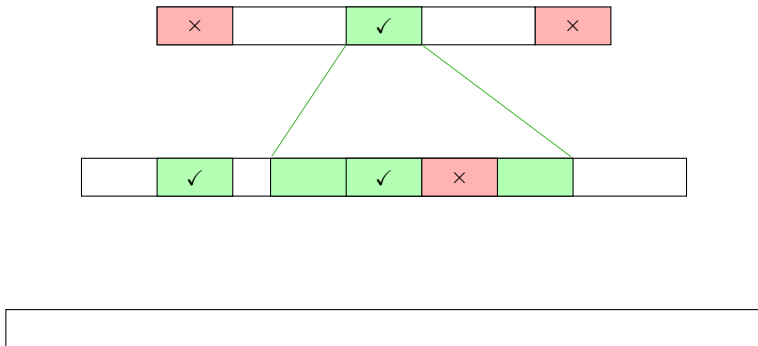
- ▶ Affichage des molécules.
- ▶ Extraction et visualisation des familles.
- ▶ Passage à une méthode dynamique.

# Table of Contents

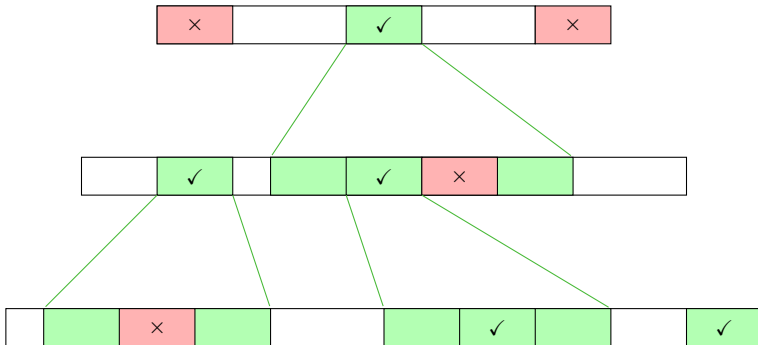
# Wave k-Top Family Search (WTFS) : principes



# Wave k-Top Family Search (WTFS) : principes

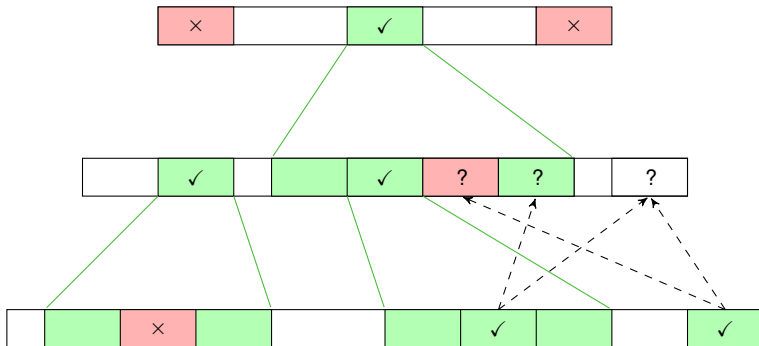


# Wave k-Top Family Search (WTFS) : principes

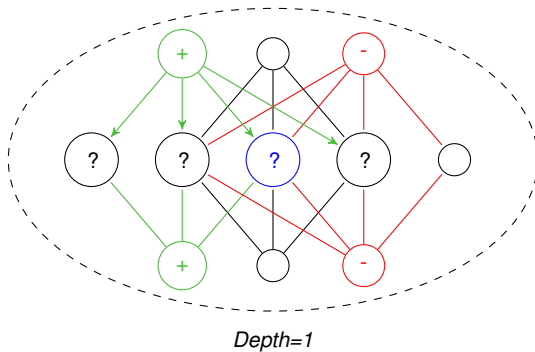




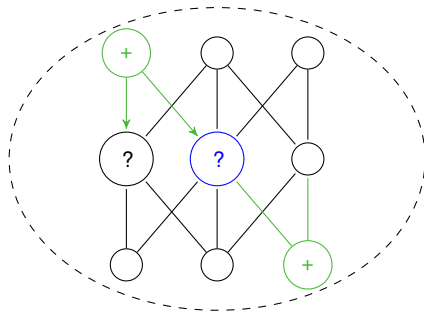
# Wave k-Top Family Search (WTFS) : principes



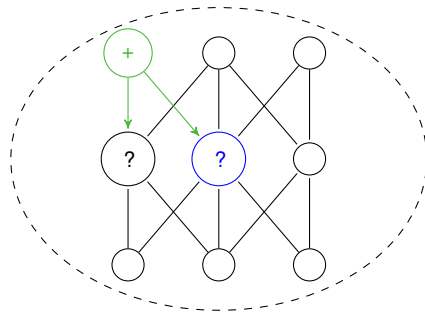
# WTFS : impact du voisinage sur l'intérêt



# WTFS : impact du voisinage sur l'intérêt



*Depth=1*



*Depth=1*

# WTFS : impact du voisinage sur l'intérêt

Mise en avant des éléments d'intérêts :

$$\frac{\#(F(X)^+)}{\#(F(X))}$$

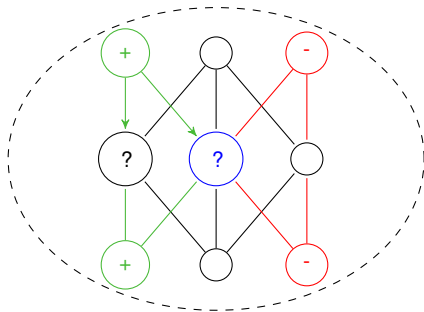
Avec  $F(X)$  l'ensemble des parents et enfants de  $X$  (sa lignée).

Mise en avant des éléments sans priori :

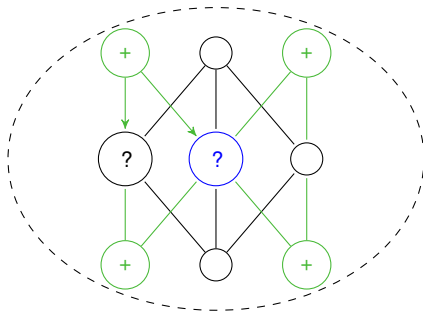
$$\frac{\#(F(X)^?) }{\#(F(X))}$$

Avec  $F(X)$  l'ensemble des parents et enfants de  $X$  (sa lignée).

# WTFS : impact du voisinage sur l'intérêt



*Depth=1*



*Depth=1*

# WTFS : impact du voisinage sur l'intérêt

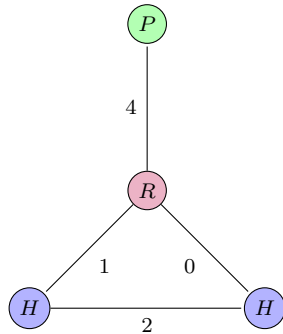
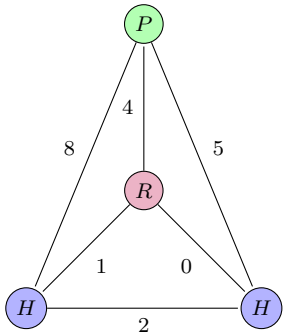
Mise en avant des éléments contradictoires :

$$\frac{\#(F(X)) - \#(F(X)^?) - |\#(F(X)^+) - \#(F(X)^-)|}{\#(F(X)) - \#(F(X)^?)}$$

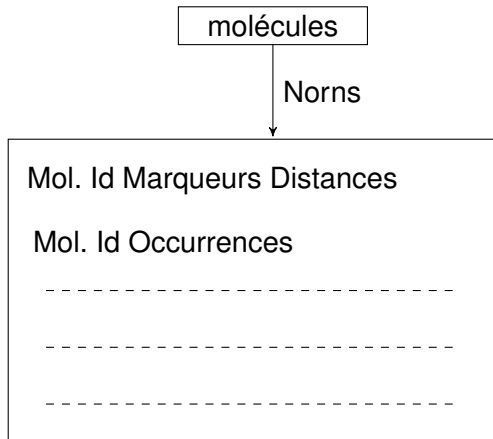
Avec  $F(X)$  l'ensemble des parents et enfants de  $X$  (sa lignée).

- ▶ On ne regarde que les éléments déjà proposés :  $\#(F(X)) - \#(F(X)^?)$
- ▶ On cherche la contradiction :  $|\#(F(X)^+) - \#(F(X)^-)|$

# Graphes complets et non-complets

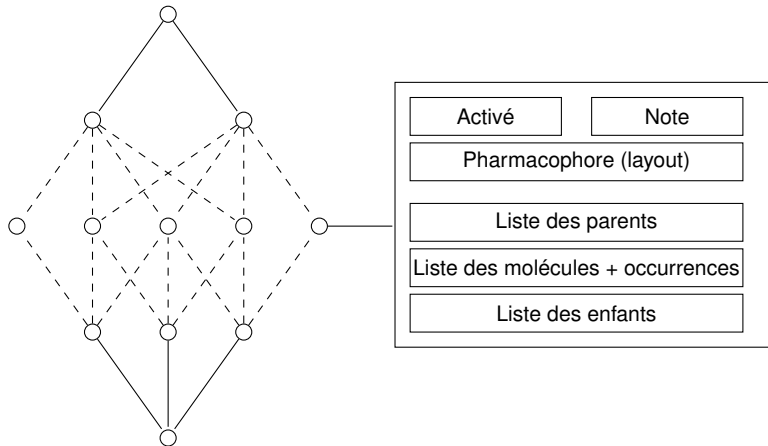


# Norns : fouille de pharmacophores

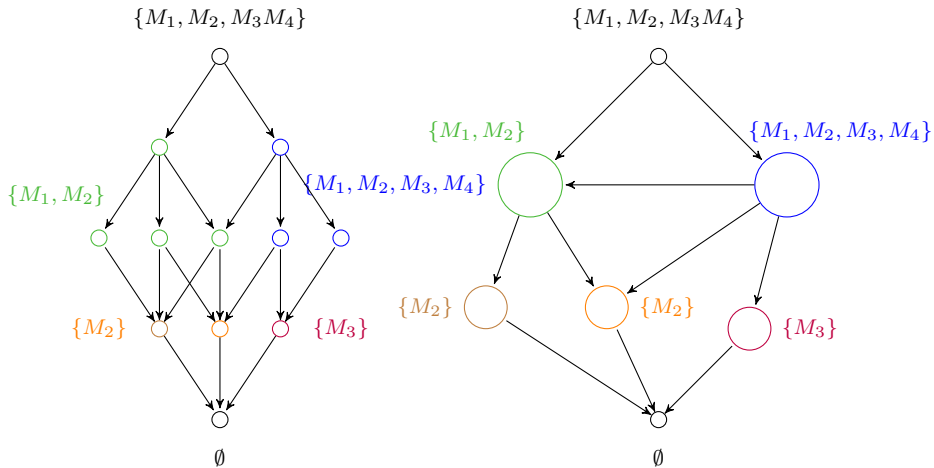




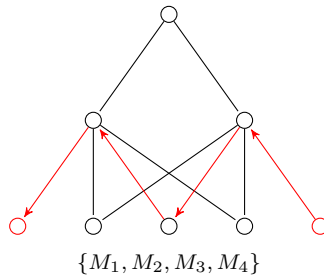
# Norns\_Lattice



# Structured Equivalence Classes(SEC)



# Structured Equivalence Classes(SEC)



# Les différentes classes d'équivalence

| GEC                | DEC                            | SEC                 |
|--------------------|--------------------------------|---------------------|
| molécules communes | molécules communes             | molécules communes  |
| -                  | pharmacophores de mêmes ordres | structures communes |

# WTFS : fonction d'acceptation

Fonction d'acceptation :

$$\begin{aligned} f(X) = & \frac{1}{\alpha+\beta+\gamma} \left( \alpha \frac{\#(F(X)^+)}{\#(F(X))} \right. \\ & + \beta \frac{\#(F(X)^?) }{\#(F(X))} \\ & + \gamma \frac{\#(F(X)) - \#(F(X)^?) - |\#(F(X)^+) - \#(F(X)^-)|}{\#(F(X)) - \#(F(X)^?) } \Big) \end{aligned}$$

Avec  $F(X)$  l'ensemble des parents et enfants de  $X$  (sa lignée).

# WTFS : fonction d'acceptation

## Probabilité d'acceptation

Probabilités de sélection d'un motif  $X$  (possible) :

- ▶  $P(X|layer^n) = \frac{1}{e^{1-f(X)}}$
- ▶  $P(X|layer^n) = \frac{1}{1+e^{-f(X)}}$