

## Polypharmacologie: Règles d'association

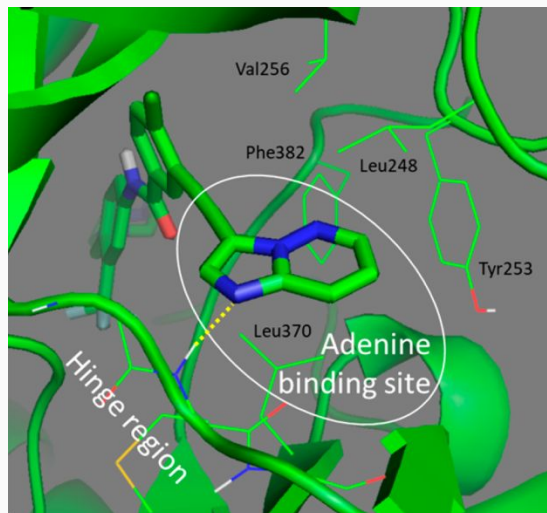
Dans le cadre du projet SCHISM\*

Hajar KARINE (née REHIOUI)  
hajar rehioui-karine@unicaen.fr

16/12/2022

## Découverte de médicament (Drug Discovery)

Pour découvrir l'impact d'un médicament sur **une cible** (proteïn responsable d'une maladie), un certain nombre de **molécules** sont utilisées (ou testées) comme **inhibiteurs** de ces **cibles**. Si l'interaction entre la molécule est **la cible** se fait, on dit que la molécule est **active** sinon elle est **inactive**

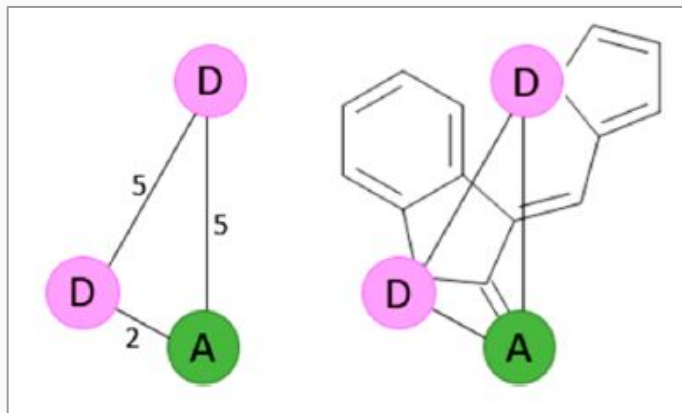


## Pharmacophore

Un **Pharmacophore** correspond à un fragment d'une molécule responsable de son **activité biologique** (**active** ou **inactive**).

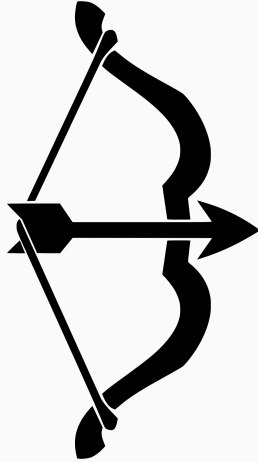
Les marqueurs pharmacophoriques sont identifiés afin de construire un graphe pharmacophorique

Une **molécule** pourra être décrite par un ensemble de **pharmacophores**

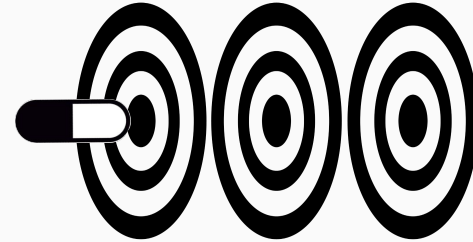


Exemple d'un pharmacophore et de son graphe

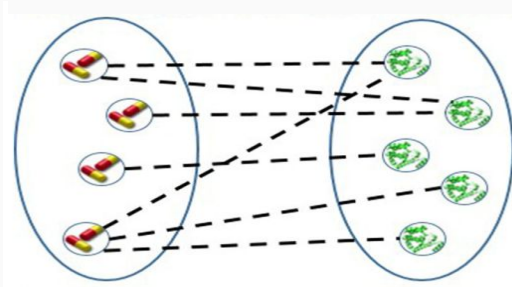
Médicament



Maladie



Réseau d'interaction ligand-cible



1)

```
ligand_1: {cible_11,cible_12,.....}  
ligand_2: {cible_21,cible_22,.....}  
.  
.  
.  
ligand_n: {cible_n1,cible_n2,.....}
```

Relation entre cibles

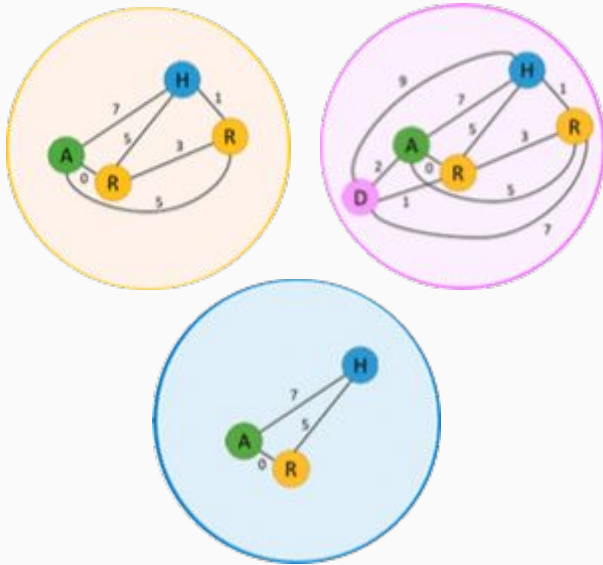
2)

```
cible_1: {ligand_11,ligand_12,.....}  
cible_2: {ligand_21,ligand_22,.....}  
.  
.  
.  
cible_r: {ligand_r1,ligand_r2,.....}
```

Relation entre familles de cibles

# Objectif

Ensemble de pharmacophores



Ensemble de cibles

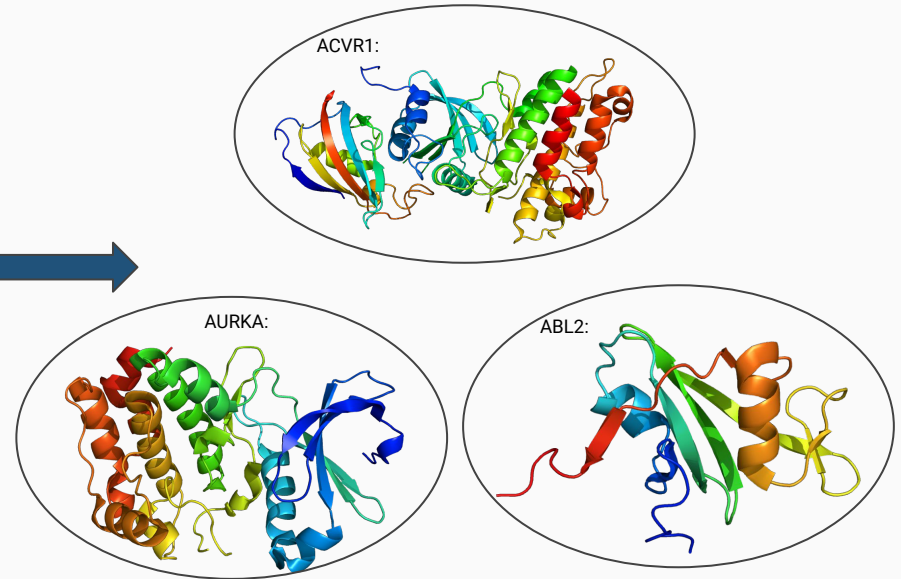
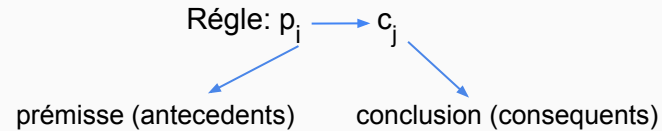


Figure: exemple de règle (3.3)

# Règles d'association

## Règles d'associations

- Soit P et C deux ensembles d'éléments (*items*) caractérisant des ligands L .
- Une règle d'association, qui peut-être vraie ou fausse, s'exprime sous la forme :  $X \rightarrow Y$  , où X et Y sont des items.





# Règles d'association: généralités

## Fréquence

- Fréquence de X est le taux d'apparition de l'item X dans l'ensemble des ligands.
- N est le nombre de lignes dans la data.

$$\text{Freq}(X,Y) = \frac{\text{nb\_apparition}(X,Y)}{N}$$

exemple:

Règle:  $\{A|A|P| |2|5|5|\}$   $\rightarrow$   $\{PAK4\}$

prémisse (antecedents)

conclusion (consequents)

$\text{nb\_apparition}(X,Y) = 9$

$N = \text{nbre\_ligands} = 645$

}

$\rightarrow \text{Freq}(X,Y) = 9 / 645 = 0,014$

# Règles d'association: généralités

## Confiance

- Taux d'apparition des items {X,Y} dans les ligands contenant X.
- Force du lien entre la prémisse X et la conclusion Y.

$$\text{confiance}(X,Y) = \frac{\text{Freq}(X,Y)}{\text{Freq}(X)}$$

exemple:

Règle:  $\{A|A|P| \ 2|5|5|\} \rightarrow \{PAK4\}$

prémisse (antecedents)

conclusion (consequents)

$$\text{nb\_apparition}(X,Y) = 9$$

$$\text{nb\_apparition}(X) = 10$$



$$\text{confiance}(X,Y) = \frac{9}{10} = 0.9$$

0.9 c'est le taux de ligands contenant pi qui sont actifs sur cj



# Règles d'association (1,1)

T1	p1	p2	...	pm
l1	0	1	...	1
l2	1	0	...	0
.	.	.	.	.
.	.	.	.	.
ln	0	0	...	1

T1: tableau des prémisses  $p_i$

T2	c1	c2	...	cr
l1	0	1	...	1
l2	1	0	...	0
.	.	.	.	.
.	.	.	.	.
ln	0	0	...	1

T2: tableau des conclusions  $c_j$

$$\text{Freq}(p_i, c_j) = \frac{\text{nb\_apparition}(p_i, c_j)}{N} = \frac{p_i \cap c_j}{N}$$

$$\text{confiance}(p_i, c_j) = \frac{\text{Freq}(p_i, c_j)}{\text{Freq}(p_i)} = \frac{p_i \cap c_j}{\text{nb\_apparition}(p_i)}$$

$$\text{lift}(p_i, c_j) = \frac{\text{Freq}(p_i, c_j)}{\text{Freq}(p_i) \times \text{Freq}(c_j)} = \frac{\text{confiance}(p_i, c_j)}{\text{Freq}(c_j)} = N \times \frac{\text{confiance}(p_i, c_j)}{\text{nb\_apparition}(c_j)}$$

# Règles d'association avec deux tableaux

T1	p1	p2	p3	p4
l1	1	1	0	1
l2	0	1	1	1
l3	1	0	0	1

T1: présence des ph4 dans les ligands  
[tableau de prémisses]

$$V\_nb\_apparition(p_i) = [2 \ 2 \ 1 \ 3]$$

T2	c1	c2	c3
l1	1	1	1
l2	1	0	1
l3	0	1	1

T2: activité des ligands sur les cibles  
[tableau de conclusions]

$$V\_nb\_apparition(c_j) = [2 \ 2 \ 3]$$

T_nb	c1	c2	c3
p1	1	2	2
p2	2	1	2
p3	1	0	1
p4	2	2	3

T\_nb: nbres d'apparitions des règles  $p_i \rightarrow c_j$

T_cf	c1	c2	c3
p1	0.5	1	1
p2	1	0.5	1
p3	1	0	1
p4	0.67	0.67	0.67

T\_cf: confiances des règles  $p_i \rightarrow c_j$

$$[T\_cf = \frac{T\_nb}{V\_nb\_apparition(p_i)}]$$

T_lift	c1	c2	c3
p1	0.75	1.5	1
p2	1.5	0.75	1
p3	1.5	0	1
p4	1.005	1.005	0.67

T\_lift: lift des règles  $p_i \rightarrow c_j$

$$[T\_lift = N \times \frac{T\_cf}{V\_nb\_apparition(c_j)}]$$

# Règles d'association (n,k)

p1: {l2,l3,...}  
p2: {l1,l2,...}  
.  
.  
.  
pm: {l1,l3,...}

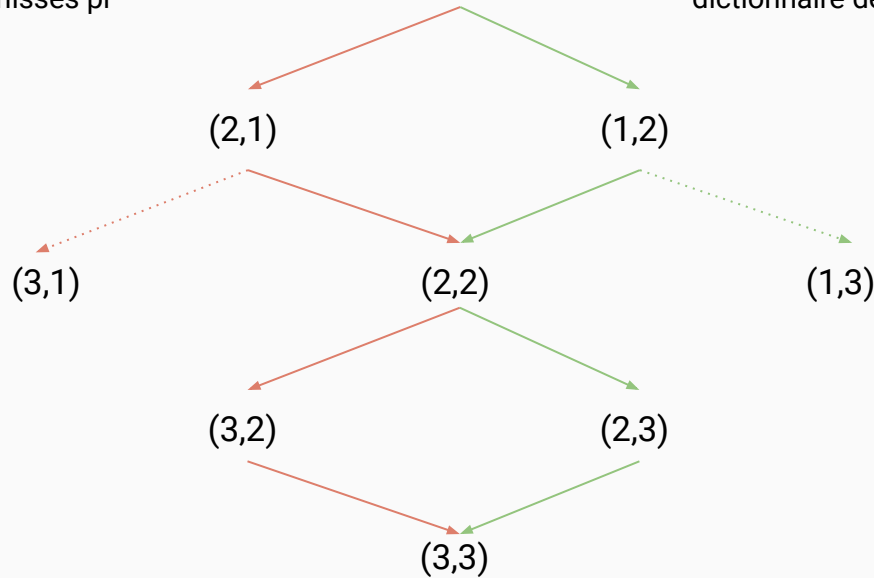
dictionnaire des prémisses pi

(1,0) op (0,1)

(1,1)

c1: {l2,l3,...}  
c2: {l1,l3,...}  
.  
.  
.  
cr: {l1,l2,...}

dictionnaire des conclusions cj



## Exemple: Règles fortes

régle	taille de l'extention	confiance	lift
{  R D P   6 9 3  }-->{AKT1}	13	0.928	22.182
{  R D P   2 5 3  }-->{AKT1}	<b>12</b>	0.923	22.051
{  R R R D P   2 1 4 5 0 0 9 1 8 11  }-->{AKT1}	<b>11</b>	0.916	21.8981
{  A A R R R D   8 2 6 5 8 4 1 0 2 2 1 4 0 0 1  }-->{AKT1}	<b>11</b>	0.857	20.476

- Affiner les résultats
- Élaguer les règles ayant les mêmes extensions