

## Podstawy projektowania leków wykład 11

Łukasz Berlicki

### QSAR i 3D QSAR

---

- ▶ **1964, C. Hansch i T. Fujita:** QSAR
  - ▶ **1984, P. Andrews:** wkład grup funkcyjnych do oddziaływania z celem molekularnym
  - ▶ **1985, P. Goodford:** GRID (punkty wiążące na powierzchni białka)
  - ▶ **1988, R. Cramer:** 3D QSAR
  - ▶ **1992, H.-J. Böhm:** LUDI miejsca oddziaływanie, dokowanie, funkcje oceniające
  - ▶ **1997, C. Lipinski:** biodostępność, zasada pięciu
  - ▶ **1998, Ajay, W. P. Walters and M. A. Murcko; J. Sadowski i H. Kubinyi:** związki drug-like
- 



## Farmakofor

---

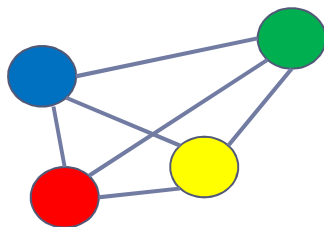
- ▶ **Farmakofor** – zbiór cech sterycznych i elektronowych, które są niezbędne dla optymalnego oddziaływania z celem molekularnym.
- ▶ Farmakofor nie jest rzeczywistą cząsteczką a czysto abstrakcyjnym tworem.
- ▶ **Deskryptory farmakoforowe** są miejscami oddziaływań hydrofobowych, elektrostatycznych i wiązań wodorowych, które są zdefiniowane jako sfery lub punkty.



## Farmakofor

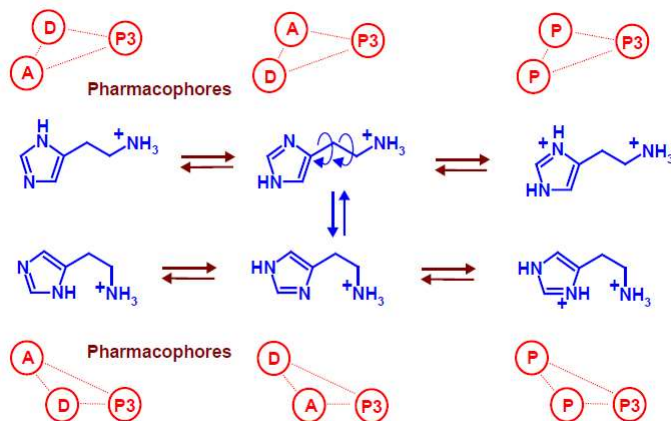
---

- ▶ Położenie poszczególnych sfer określających cechy farmakoforu jest zdefiniowane poprzez odległości pomiędzy nimi.
- ▶ Farmakofor otrzymuje się poprzez nałożenie struktur związków aktywnych i wskazanie ich wspólnych cech.
- ▶ Aktywność nowych związków ocenia się poprzez ich nałożenie na farmakofor.



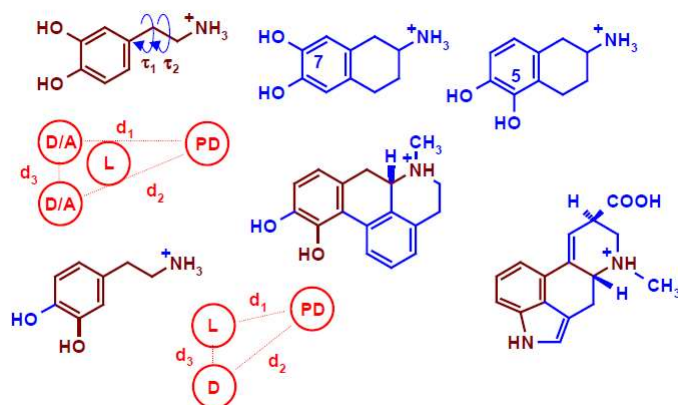
## Farmakofor

- ▶ Opracowanie farmakoforu na podstawie jednej struktury aktywnej jest niemożliwe.



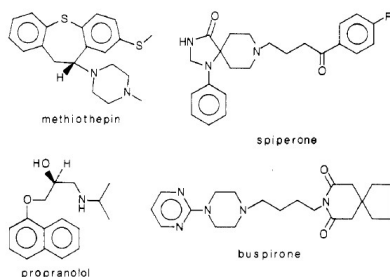
## Farmakofor

- ▶ Porównanie różnych struktur aktywnych daje możliwość skonstruowania dobrego farmakoforu.



## Antagoniści receptora 5-HT<sub>1A</sub>

- ▶ Znani antagoniści receptora serotoninowego i ich aktywności.
- ▶ Najkorzystniej użyć związków o małej swobodzie konformacyjnej

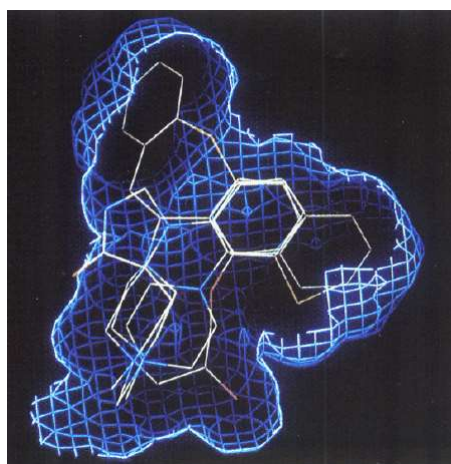
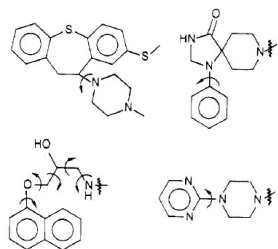


compound	pIC <sub>50</sub>		
	5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>1B</sub>	5-HT <sub>2</sub>
8-OH-DPAT	8.52	5.42	5.00
(-)-methiothepin	7.02	6.74	8.20
(+)-methiothepin	6.07	5.49	8.25
spiperone	6.91	6.00	8.67
propranolol	6.77	6.31	5.10
buspirone	7.66	4.90	5.47



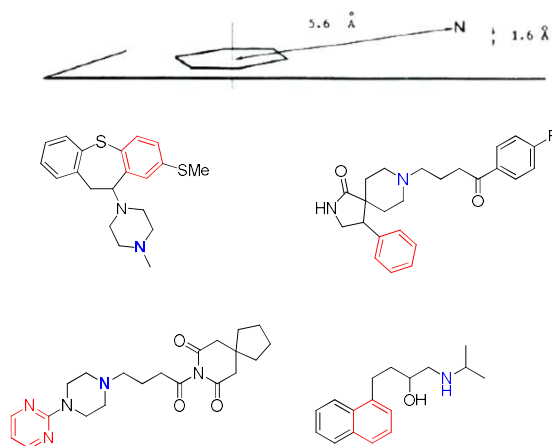
## Antagoniści receptora 5-HT<sub>1A</sub>

- ▶ Nakładanie związków z uwzględnieniem swobody konformacyjnej



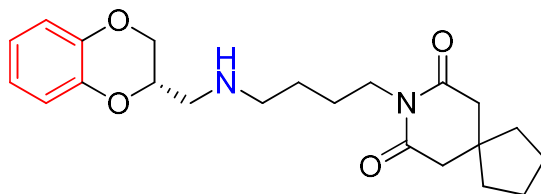
## Antagoniści receptora 5-HT<sub>1A</sub>

- ▶ Otrzymane farmakoforu



## Antagoniści receptora 5-HT<sub>1A</sub>

- ▶ Zaprojektowanie nowych związków
- ▶ Otrzymany związek jest ponad 25 razy silniejszy od najlepszego z zestawu treningowego.

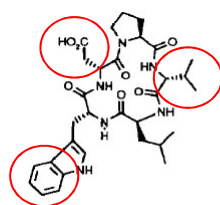


$$pIC_{50} = 9.2$$

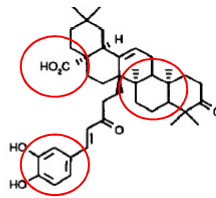


## Antagoniści receptora ET<sub>A</sub>

- ▶ Endotelina I jest peptydem o aktywności wazokonstrykcyjnej
- ▶ Antagoniści receptora endotelinowego mogą być lekami chorób układu sercowo-naczyniowego
- ▶ Projektowanie:
  - ▶ Związki o znanej aktywności antagonizyjnej względem receptora endotelinowego.
  - ▶ Nałożenie struktur związków aktywnych wskazuje ważne elementy strukturalne.



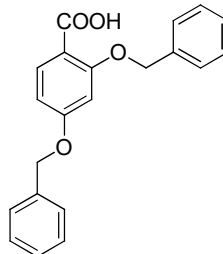
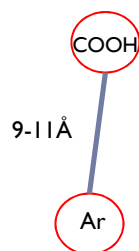
BQ 123 1



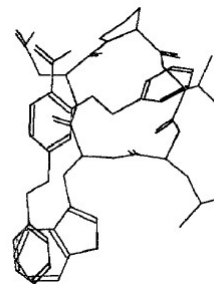
Myriceron caffeoyl ester 2

## Antagoniści receptora ET<sub>A</sub>

- ▶ Utworzenie farmakoforu.
- ▶ Przeszukanie bazy danych z użyciem farmakoforu.

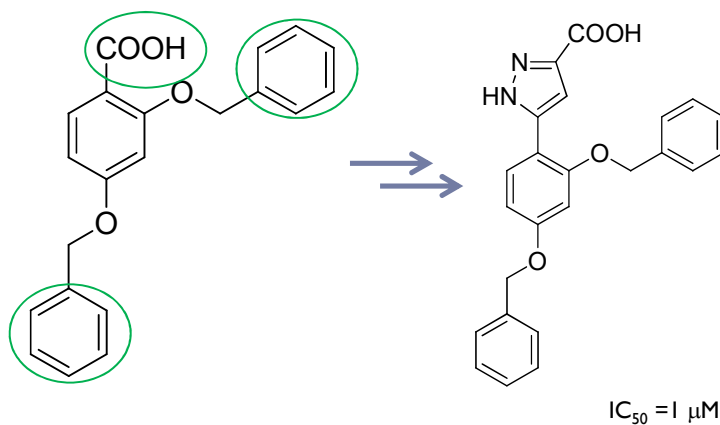


IC<sub>50</sub> = 9 μM



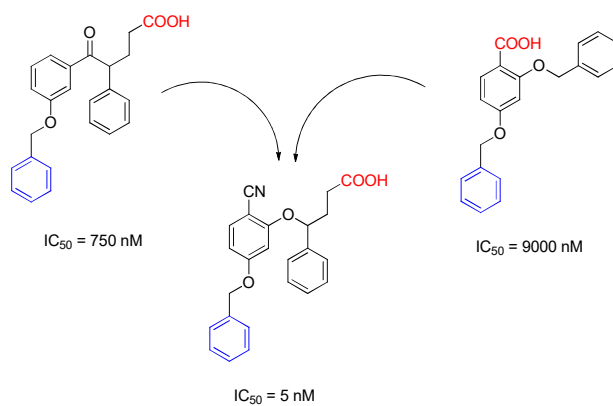
## Antagoniści receptora ET<sub>A</sub>

- ▶ Optymalizacja podstawników



## Antagoniści receptora ET<sub>A</sub>

- ▶ Połączenie struktur znalezionych związków dało ligand o bardzo wysokiej aktywności



## 3D QSAR - CoMFA

▶ **Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA)** – porównawcza analiza pola molekularnego

▶ **Założenia:**

- ▶ Aktywność bezpośrednio związana z właściwościami strukturalnymi
- ▶ Związek nie tworzy wiązania kowalencyjnego z celem molekularnym
- ▶ Taki sam mechanizm działania i sposób wiązania do celu molekularnego



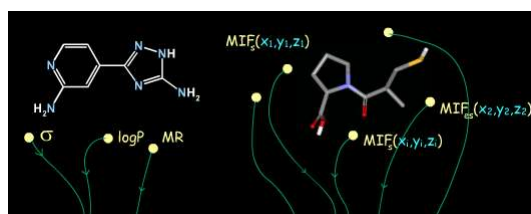
## CoMFA

▶ **QSAR:**

- ▶ Deskryptory niezależne
- ▶ Deskryptory określają właściwości związku
- ▶ Relatywnie mała liczba deskryptorów

▶ **3D QSAR, CoMFA**

- ▶ Deskryptory zależne
- ▶ Deskryptory określają wartości pól w pobliżu związku
- ▶ Bardzo duża liczba deskryptorów

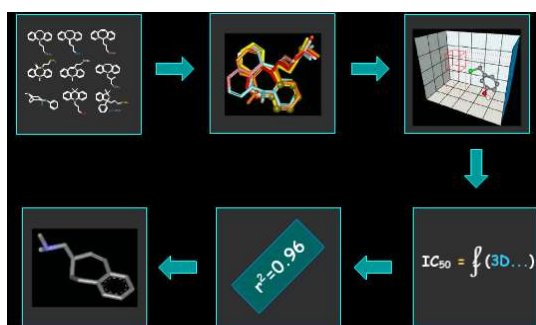




## CoMFA

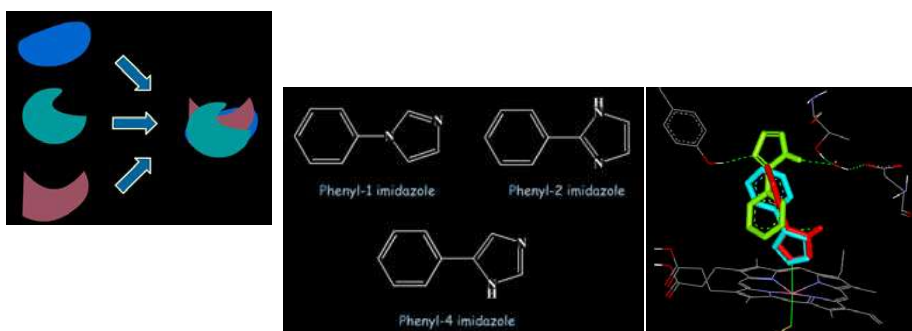
### ► Kroki procedury 3D QSAR

- Propozycja mechanizmu wiązania (struktura miejsca aktywnego?)
- Geometria związku
- Nałożenie związków na siebie i umieszczenie w siatce punktów
- Obliczenie oddziaływań cząsteczki z próbami w każdym punkcie siatki
- Regresja
- Walidacja
- Przewidywania



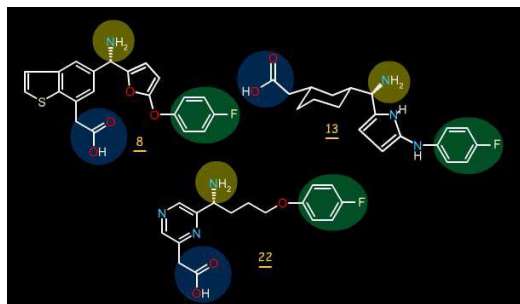
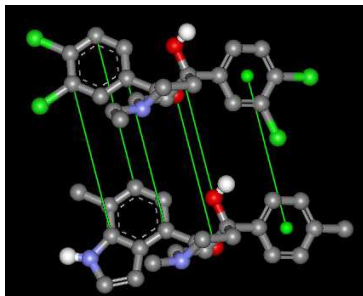
## Nakładanie struktur

- Dobre nałożenie struktur związków aktywnych jest kluczowe dla uzyskania właściwego wyniku
- Nie zawsze dobre nałożenie związków jest oczywiste.



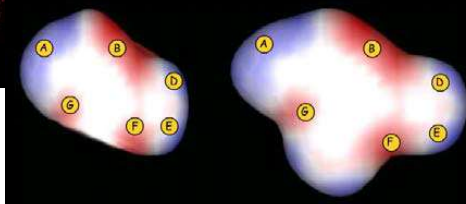
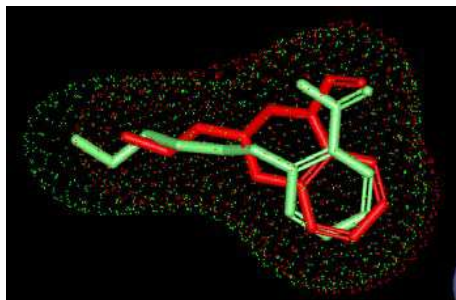
## Nakładanie struktur

- ▶ Nakładanie odpowiadających sobie atomów
- ▶ Nakładanie farmakoforów



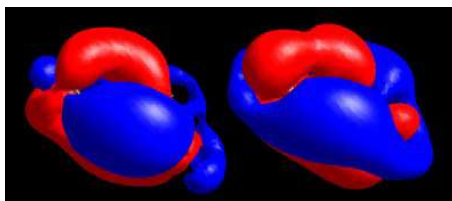
## Nakładanie struktur

- ▶ Nakładanie kształtów cząsteczek
- ▶ Nakładanie według pól molekularnych



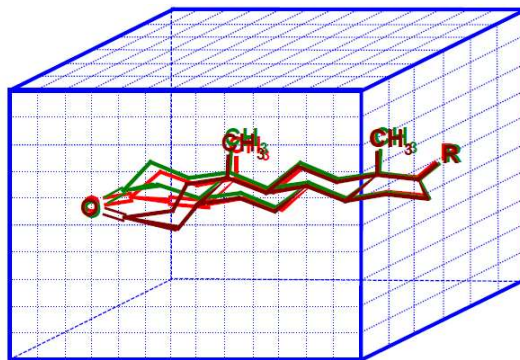
## Nakładanie struktur

- ▶ Nakładanie według potencjału elektrostatycznego
- ▶ Nakładanie według sposobu wiązania (przypadek idealny).



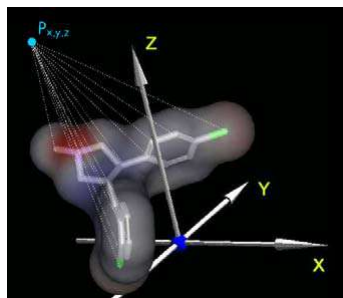
## Siatka (grid)

- ▶ Nałożone związki umieszczamy w siatce punktów o odpowiedniej wielkości
- ▶ Obliczenia prowadzi się tylko dla punktów siatki



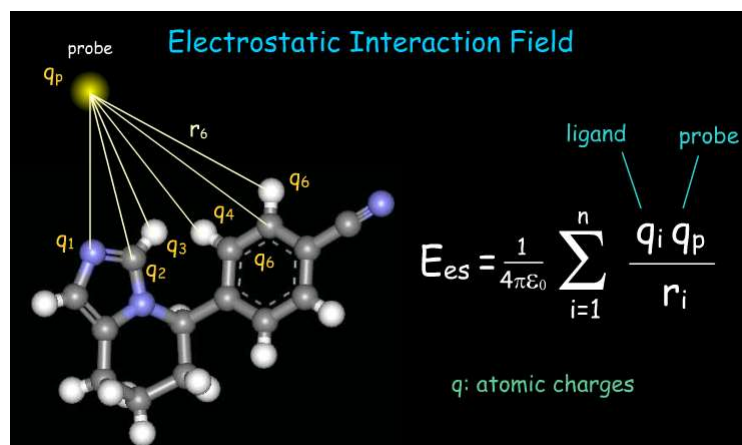
## Oddziaływania z sondami molekularnymi

- ▶ Sonda elektrostatyczna (proton,  $H^+$ ) – oddziaływania elektrostatyczne
- ▶ Sonda hydrofobowa ( $CH_3$ ) – oddziaływania Van der Waalsa
- ▶ Sondy wieloatomowe (OH,  $NH_2$ , COOH, etc)

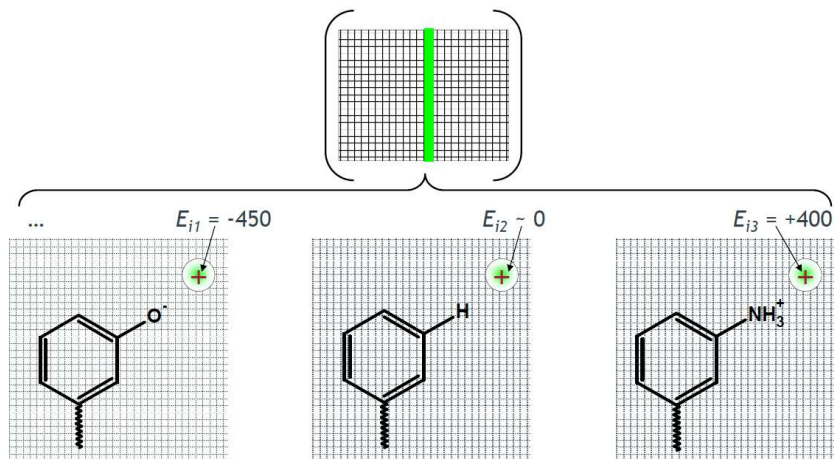


## Oddziaływania elektrostatyczne

- ▶ Prawo Coulomba

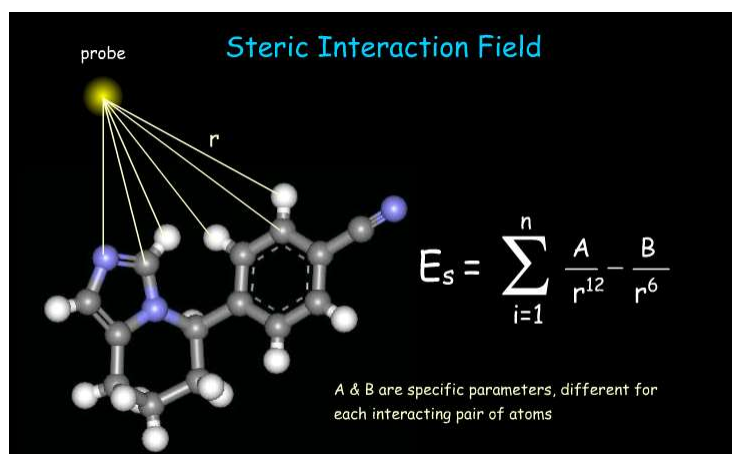


## Oddziaływania elektrostatyczne



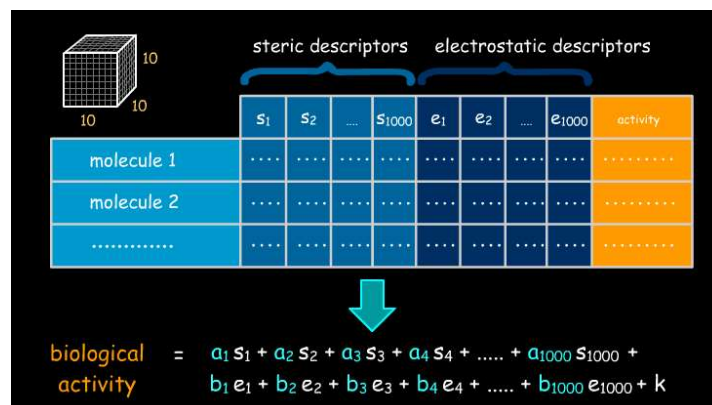
## Oddziaływania hydrofobowe

### ► Potencjał Lenarda-Jonesa



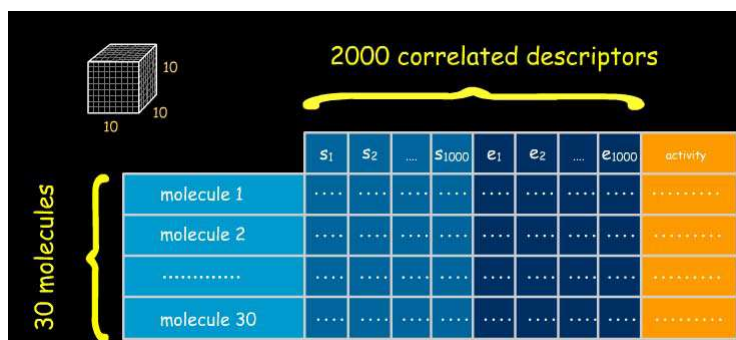
## CoMFA

- ▶ Analiza CoMFA koreluje otrzymane pole molekularne (wartości dla punktów siatki) z aktywnościami związków



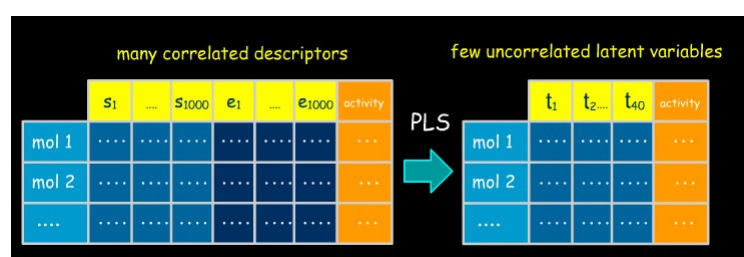
## Korelacja zmiennych

- ▶ Znaczący nadmiar deskryptorów w stosunku do liczby związków
- ▶ Liczba związków powinna być 3-5 większa niż liczba deskryptorów



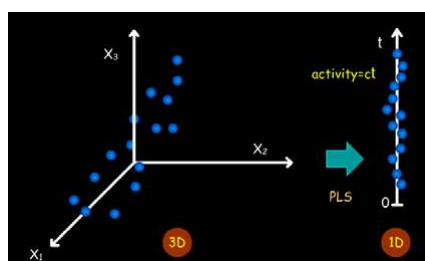
## PLS

- ▶ PLS – **partial least squares**, metoda najmniejszych kwadratów.
- ▶ Określenie małej liczby ukrytych zmiennych niezależnych  $t$  (latent variables, LV)



## PLS

- ▶ Czynniki  $t$  są określone na podstawie liniowej kombinacji deskryptorów
- ▶ Czynniki  $t$  nie mają znaczenia strukturalnego
- ▶ Równanie QSAR:
  - ▶ **Aktywność** =  $c_1 t_1 + c_2 t_2 + c_3 t_3 + \dots$



## Walidacja

- ▶ Otrzymany model QSAR należy zwalidować (ocenić), przy pomocy zestawu związków testowych (różnych od związków użytych do zbudowania modelu)

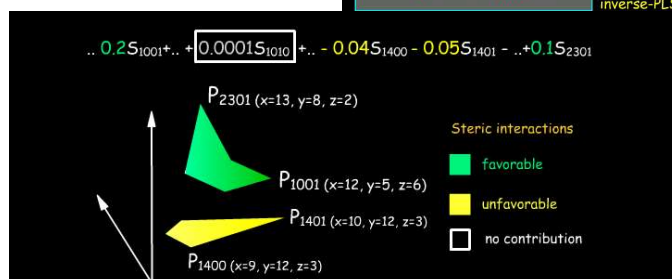
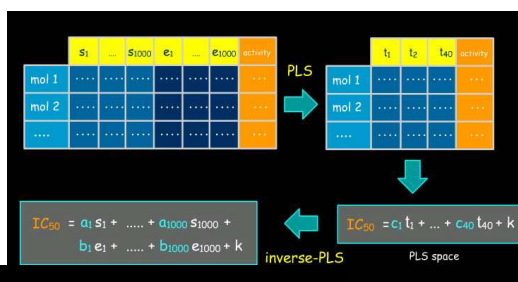
$$q^2 = 1 - \frac{PRESS}{SD} = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (Y_a - Y_p)^2}{\sum_{i=1}^n (Y_a - Y_m)^2}$$

- ▶  $Y_a$  – wartość rzeczywista,  $Y_p$  – wartość przewidywana,  $Y_m$  – średnia z obserwowanych aktywności
- ▶ PRESS = suma kwadratów różnic,
- ▶ SD = suma kwadratów odchyłeń od średniej



## Mapy konturowe

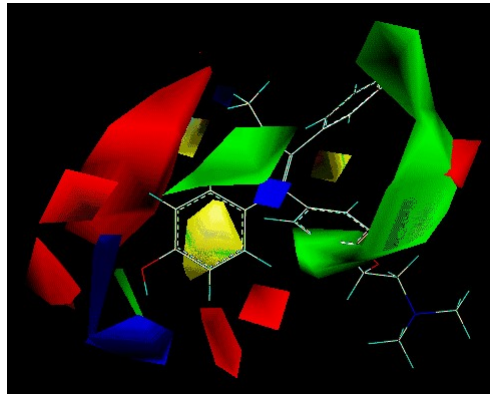
- ▶ Zależność aktywności od struktury związku jest dobrze opisana przez mapy konturowe





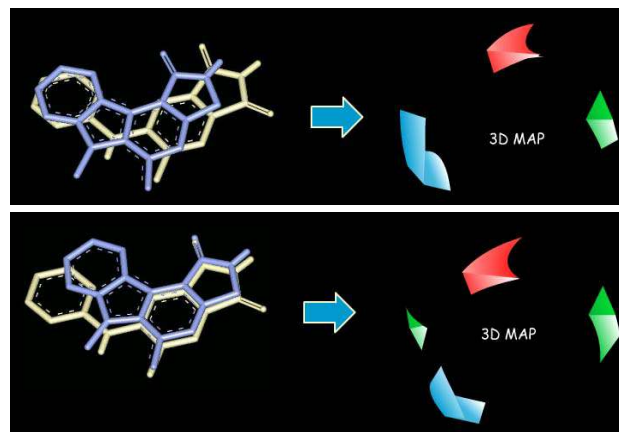
## Mapy konturowe

- ▶ Mapy konturowe pokazują regiony o korzystnym i niekorzystnym wpływie na aktywność biologiczną
- ▶ Steryczne:
  - ▶ Korzystne (zielony)
  - ▶ Niekorzystne (żółty)
- ▶ Elektrostatyczne:
  - ▶ Ładunek dodatni korzystny (niebieski)
  - ▶ Ładunek ujemny korzystny (czerwony)




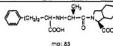

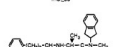



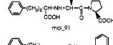

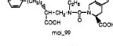

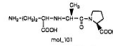

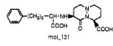

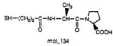

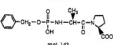

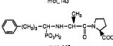

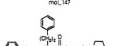
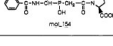
## Mapy konturowe

- ▶ Obraz otrzymany na mapach konturowych CoMFA jest zależny od dopasowania cząsteczek.



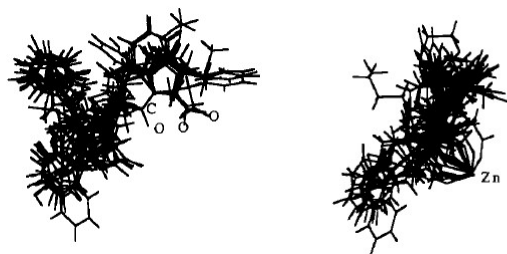
## CoMFA - przykład

- ▶ Inhibitory ACE
- ▶ 68 różnorodnych związków o znanej aktywności względem ACE w zbiorze treningowym

molecule	p <i>K</i> <sub>a</sub>	ref	molecule	p <i>K</i> <sub>a</sub>	ref
	5.59 <sup>a</sup>	19		8.66 <sup>a</sup>	19
					
	7.70	19		7.40 <sup>a</sup>	19
	7.20	19		8.66 <sup>a</sup>	19
	8.59 <sup>a</sup>	19		8.19	19
	5.24	19		6.49 <sup>a</sup>	19
	8.28 <sup>a</sup>	19		7.25 <sup>a</sup>	46
	8.32	19		5.59	19
	4.59	19		7.39	44
	6.38 <sup>a</sup>	19		7.29 <sup>a</sup>	19
	7.28 <sup>a</sup>	44		7.14 <sup>a</sup>	19
					

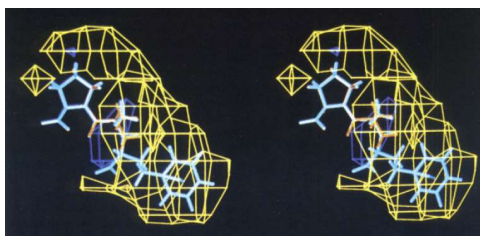
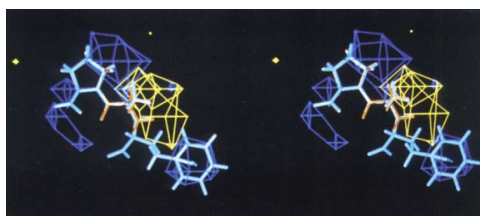
## CoMFA - przykład

- ▶ Inhibitory ACE
- ▶ Związki zostały nałożone zgodnie z proponowanym mechanizmem działania



## CoMFA - przykład

- ▶ Inhibitory ACE
- ▶ Mapy elektostatyczne:
  - ▶ Żółty (ładunek dodatni)
  - ▶ Niebieski (ładunek ujemny)
- ▶ Mapy steryczne:
  - ▶ Żółty (korzystny)
  - ▶ Niebieski (niekorzystny)



## COMSIA

- ▶ **CoMSIA - Comparative Molecular Similarity Index Analysis**
  - ▶ Sondy molekularne:
    - ▶ Elektrostatyczna
    - ▶ Hydrofobowa
    - ▶ Donor wiązania wodorowego
    - ▶ Akceptor wiązania wodorowego
  - ▶ Potencjały nie są obliczone na podstawie energii oddziaływania ale indeksów podobieństwa
  - ▶ Metoda mniej wrażliwa na złe nałożenie cząsteczek



## COMSIA

### ▶ Potencjał Coulomba

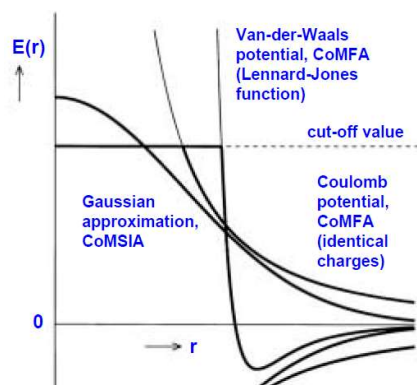
$$E_c = \sum_{i=1}^n \frac{q_i q_j}{D r_{ij}}$$

### ▶ Potencjał Lennard-Jonesa

$$E_{vdW} = \sum_{i=1}^n (A_j r_{ij}^{-12} - C_j r_{ij}^{-6})$$

### ▶ Indeksy podobieństwa

$$A_F = - \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n w_{ij} e^{-\alpha r_{ij}^2}; \quad w_{ij} = w_E q_i q_j + w_S v_i v_j + \dots$$



## 3D QSAR

### ▶ Zalety

- ▶ Uwzględniana jest struktura trójwymiarowa cząsteczek.
- ▶ Możliwe jest stworzenie modelu dla zróżnicowanych związków.
- ▶ Brane są pod uwagę właściwości steryczne, elektrostatyczne i wiązania wodorowe.
- ▶ Otrzymujemy trójwymiarowe mapy regionów korzystnych i niekorzystnych.

### ▶ Wady

- ▶ Niepewność dotyczące konformacji bioaktywnej
- ▶ Niepewność dotyczące różnego sposobu wiązania ligandów
- ▶ Duże ryzyko przypadkowych korelacji
- ▶ Stosowalne tylko dla danych *in vitro*



## Inne metody 3D QSAR

---

- ▶ **HQSAR (Hologram QSAR)**: struktury związków są zakodowane jako ciągi binarne. Metoda nie wymaga nakładania molekuł i daje szansę na analizowanie dużych zbiorów danych. Obecność grup funkcyjnych lub fragmentów molekularnych w danym miejscu tworzy deskryptor.
- ▶ **GRIND (GRid INdependent Descriptors)**. Metoda używa kombinacji kilku uproszczonych pól molekularnych. Deskryptory oparte są na strukturach trójwymiarowych ale niezależne od orientacji związków w przestrzeni.
- ▶ **QuaSAR (Quasi-atomistic SAR)**. Definiowane są pseudoreceptory, czyli powłoka pseudoatomów wokół nałożonych związków (brak siatki). Możliwe są pseudoatomy np. typu HB (wiązanie wodorowe).



## Inne metody 3D QSAR

---

- ▶ **4D,5D,6D-QSAR (wielowymiarowe QSAR)**. Metody mogą uwzględniać:
  - ▶ wiele konformacji i stanów protonacyjnych tego samego liganda (4D);
  - ▶ hipotetyczne stany dopasowania liganda i receptora (5D);
  - ▶ hipotetyczne stany liganda uwzględniające efekty rozpuszczalnikowe (6D).
- ▶ **RD-QSAR (Receptor-Dependent QSAR)**. Metoda uwzględnia strukturę receptora. Np. na podstawie struktur receptorów estrogenowego, androgenowego i cytochromu P450 możliwe jest prognozowanie toksyczności związków. Wykorzystuje metodę 5D-QSAR: efekty indukcyjne dopasowania ligand-receptor są bardziej realistyczne.



## Podsumowanie

---

- ▶ Farmakofory pokazują ważne elementy wspólne związków aktywnych.
- ▶ Modele 3DQSAR pokazują elementy zmienne ważne dla aktywności.



## Wykłady 1-14

---

- ▶ Wykłady są dostępne:

[www.bioorganic.ch.pwr.wroc.pl/](http://www.bioorganic.ch.pwr.wroc.pl/)



Wykład 12

---

Następny wykład

**5 stycznia 2015.**

---



*Wesołych Świąt  
i Szczęśliwego Nowego Roku*

---

