

Projektowanie związków biologicznie czynnych **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
-



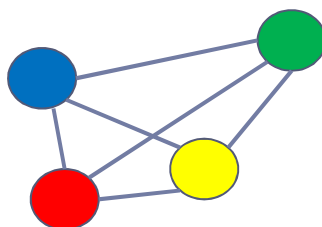
Farmakofor

- ▶ **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.



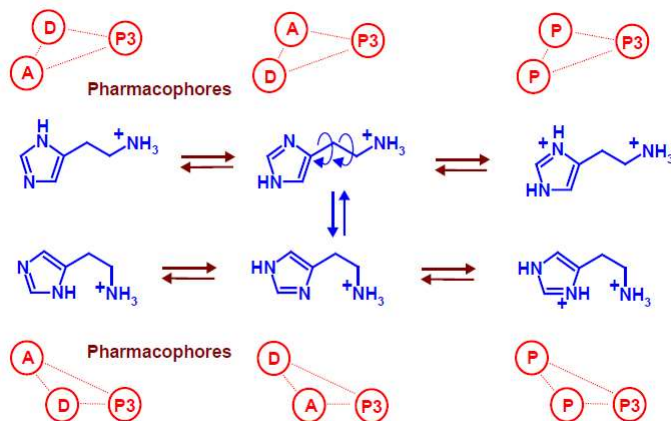
Farmakofor

- ▶ 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.



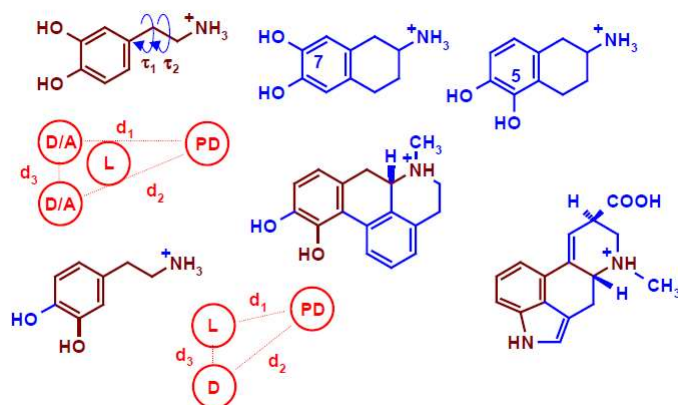
Farmakofor

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



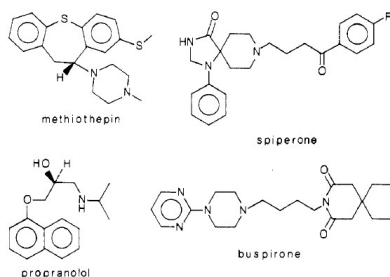
Farmakofor

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



Antagoniści receptora 5-HT_{1A}

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

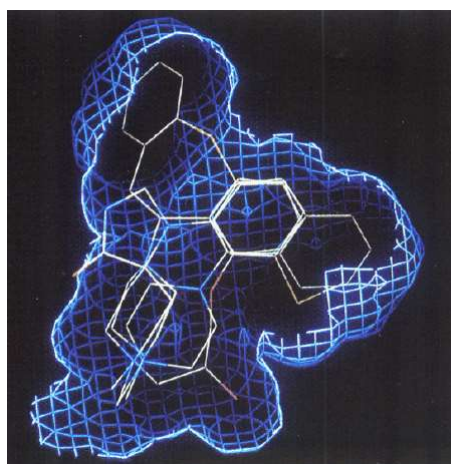
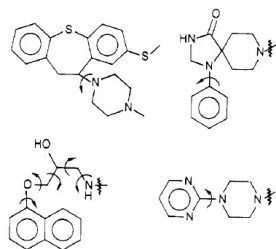


compound	pIC ₅₀		
	5-HT _{1A}	5-HT _{1B}	5-HT ₂
8-OH-DPAT	8.52	5.42	5.00
(-)-methiothepin	7.02	6.74	8.20
(+)-methiothepin	6.07	5.49	8.25
spiperone	6.91	6.00	8.67
propranolol	6.77	6.31	5.10
buspirone	7.66	4.90	5.47



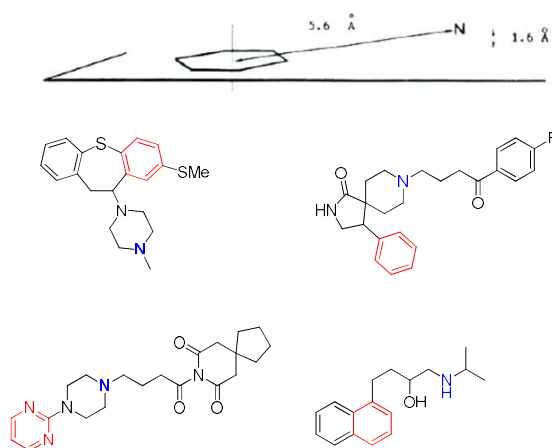
Antagoniści receptora 5-HT_{1A}

- ▶ Nakładanie związków z uwzględnieniem swobody konformacyjnej



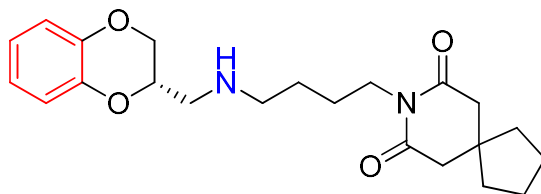
Antagoniści receptora 5-HT_{1A}

- ▶ Otrzymane farmakoforu



Antagoniści receptora 5-HT_{1A}

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

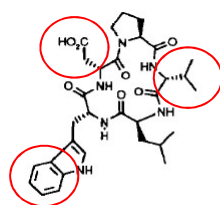


$$pIC_{50} = 9.2$$

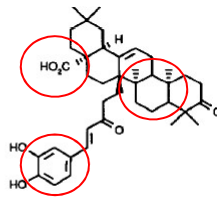


Antagoniści receptora ET_A

- ▶ 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.



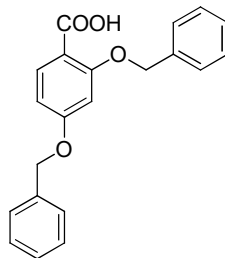
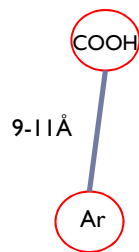
BQ 123 1



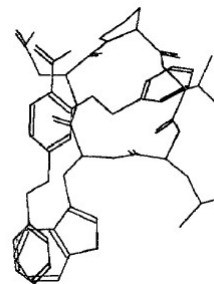
Myriceron caffeoyl ester 2

Antagoniści receptora ET_A

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

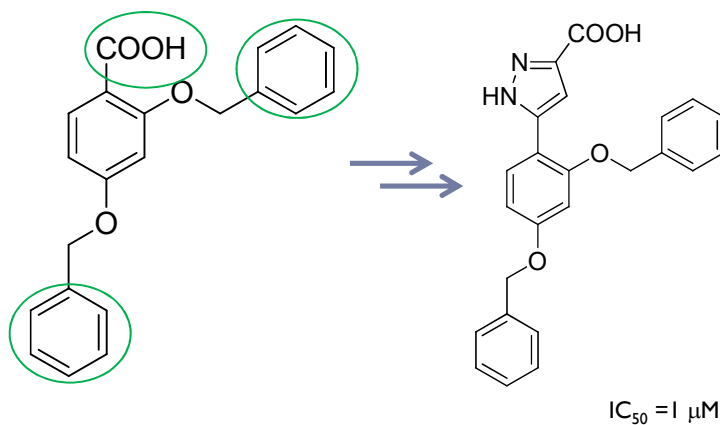


IC₅₀ = 9 μM



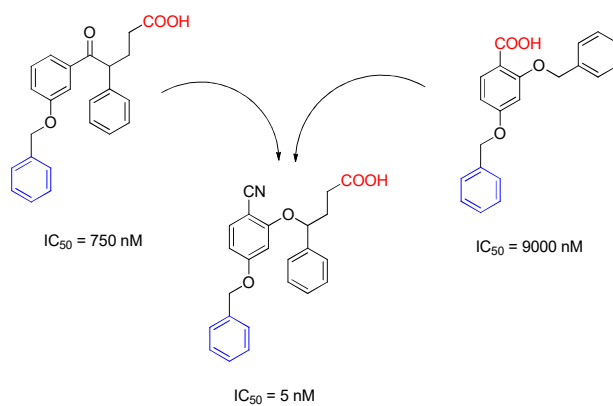
Antagoniści receptora ET_A

- ▶ Optymalizacja podstawników



Antagoniści receptora ET_A

- ▶ 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



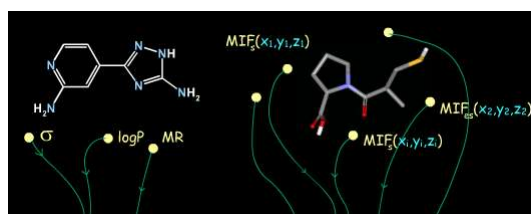
CoMFA

▶ **QSAR:**

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

▶ **3D QSAR, CoMFA**

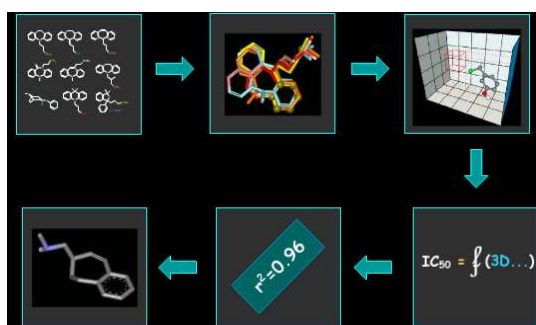
- ▶ Deskryptory zależne
- ▶ Deskryptory określają wartości pól w pobliżu związku
- ▶ Bardzo duża liczba deskryptorów



CoMFA

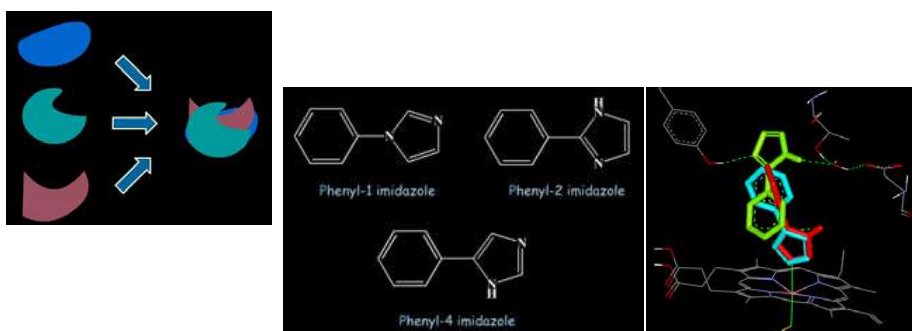
▶ Kroki procedury 3D QSAR

- ▶ 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



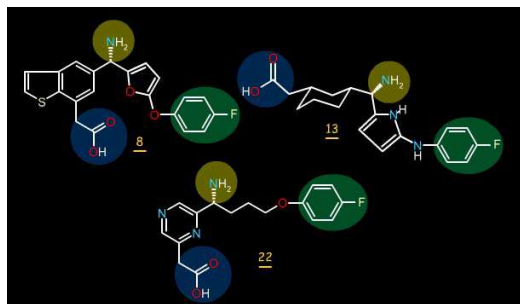
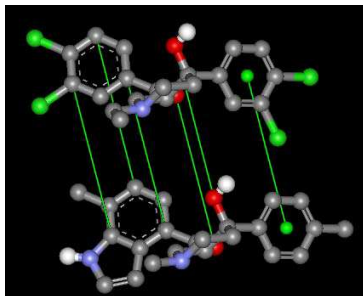
Nakładanie struktur

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



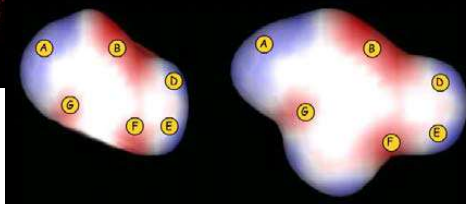
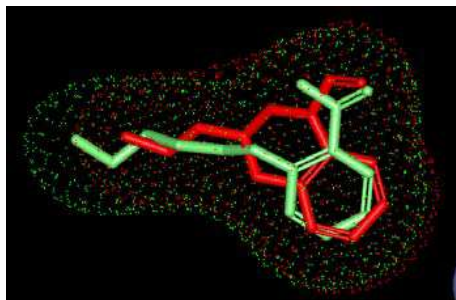
Nakładanie struktur

- ▶ Nakładanie odpowiadających sobie atomów
- ▶ Nakładanie farmakoforów



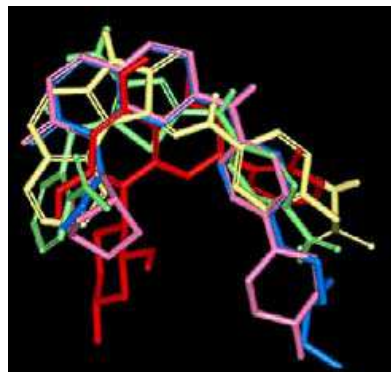
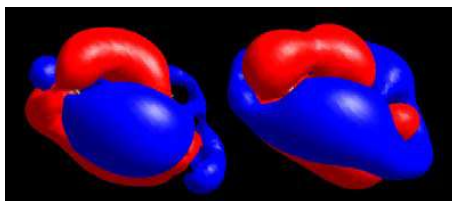
Nakładanie struktur

- ▶ Nakładanie kształtów cząsteczek
- ▶ Nakładanie według pól molekularnych



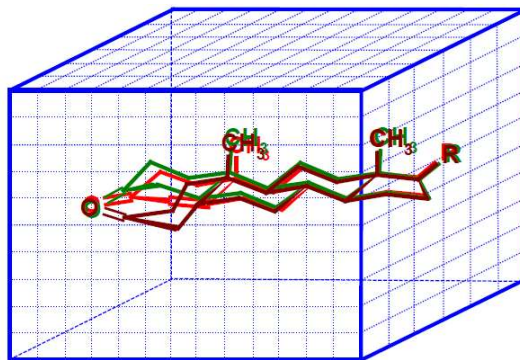
Nakładanie struktur

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



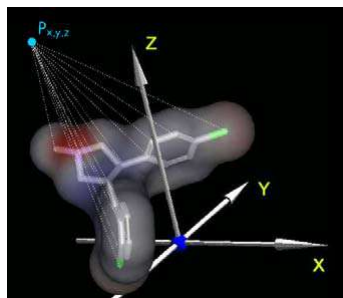
Siatka (grid)

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



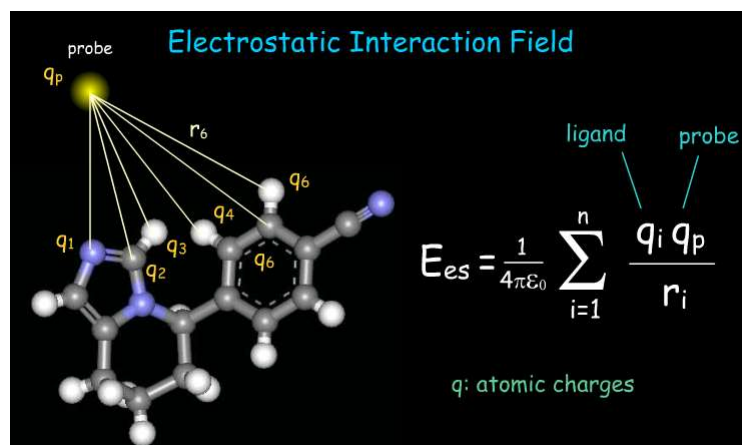
Oddziaływania z sondami molekularnymi

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

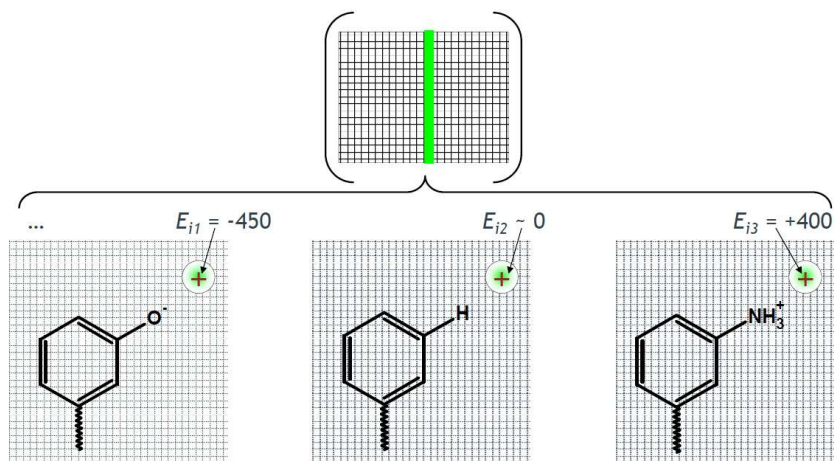


Oddziaływania elektrostatyczne

- ▶ Prawo Coulomba

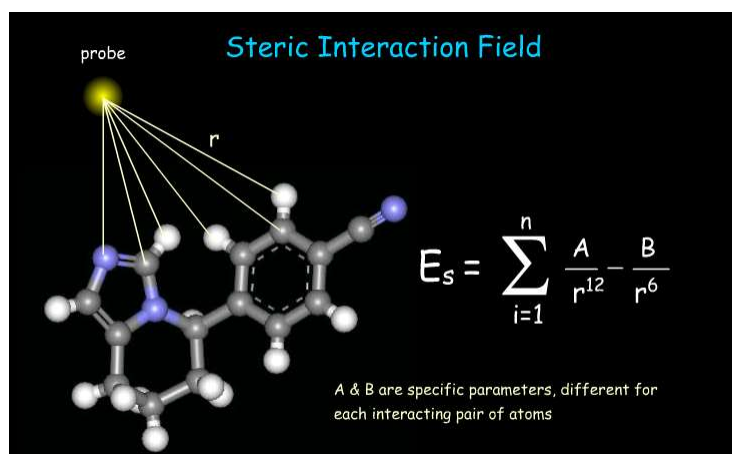


Oddziaływania elektrostatyczne



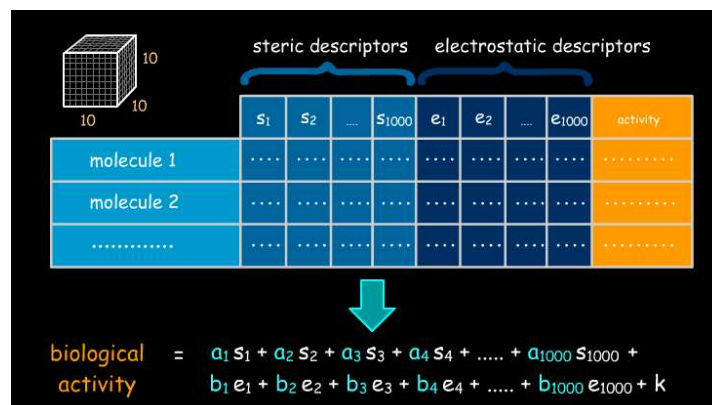
Oddziaływania hydrofobowe

► Potencjał Lenarda-Jonesa



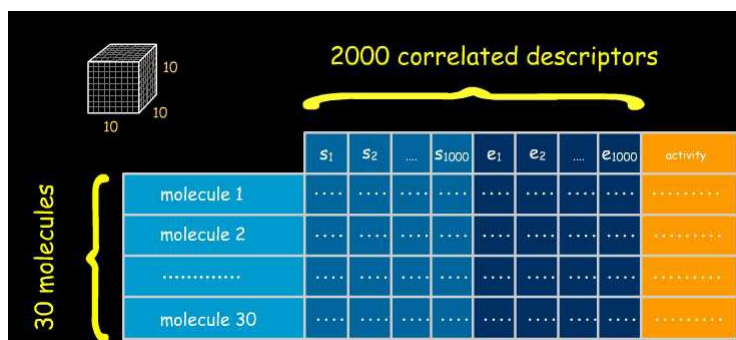
CoMFA

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



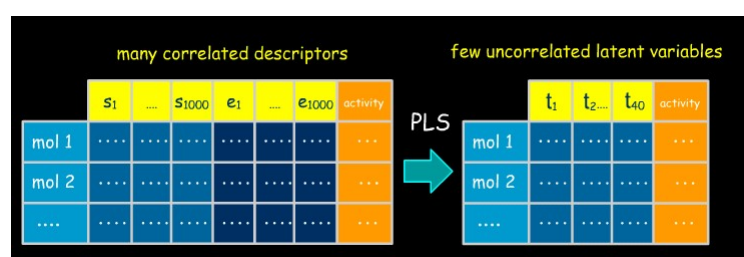
Korelacja zmiennych

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



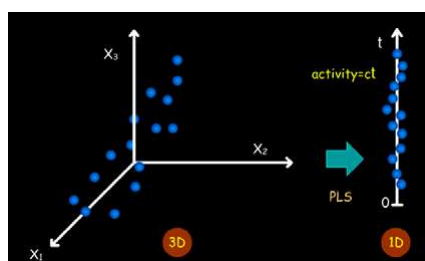
PLS

- ▶ 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)

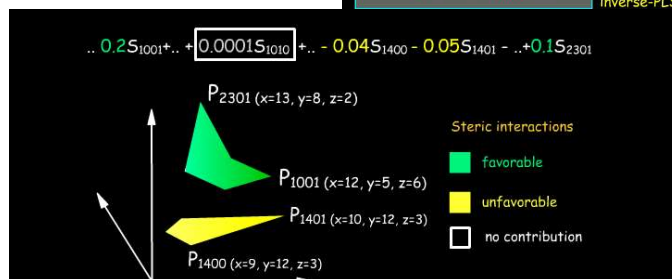
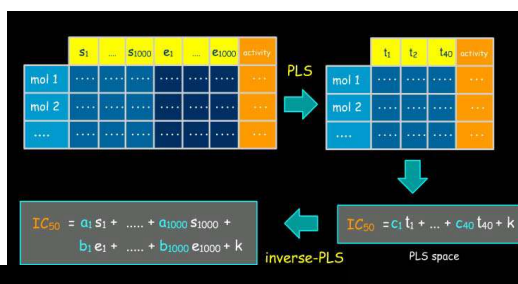
$$q^2 = 1 - \frac{PRESS}{SD} = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (Y_a - Y_p)^2}{\sum_{i=1}^n (Y_a - Y_m)^2}$$

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



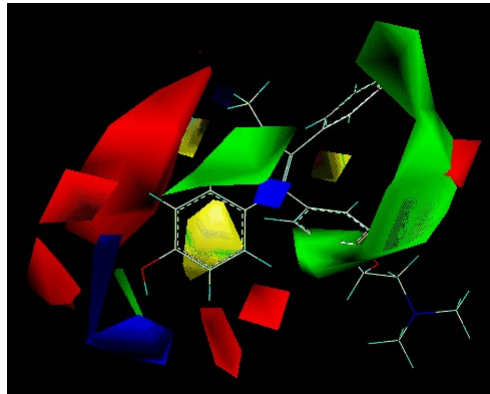
Mapy konturowe

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



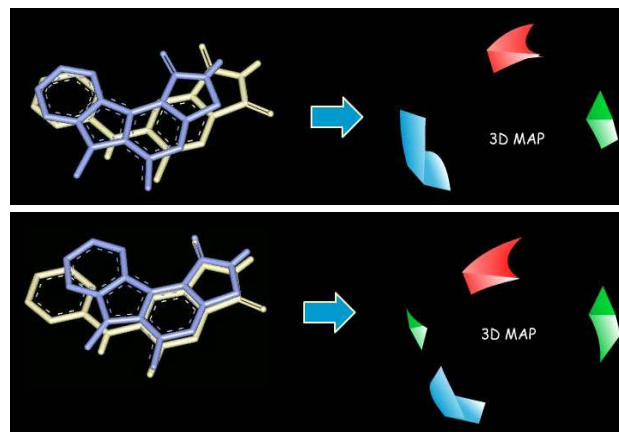
Mapy konturowe

- ▶ 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)




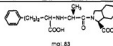

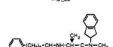



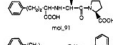

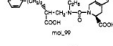

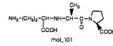

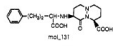

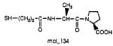

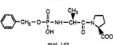

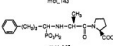

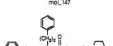
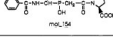
Mapy konturowe

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



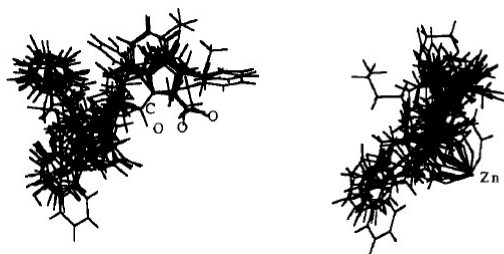
CoMFA - przykład

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

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

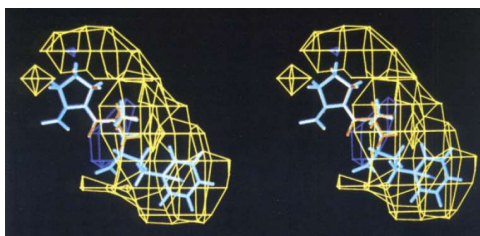
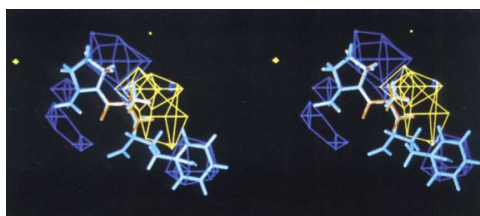
CoMFA - przykład

- ▶ 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

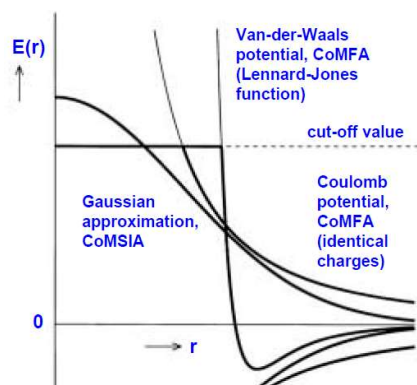
$$E_c = \sum_{i=1}^n \frac{q_i q_j}{D r_{ij}}$$

▶ 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/



Wykład 12

Następny wykład

5 stycznia 2015.



*Wesołych Świąt
i Szczęśliwego Nowego Roku*

