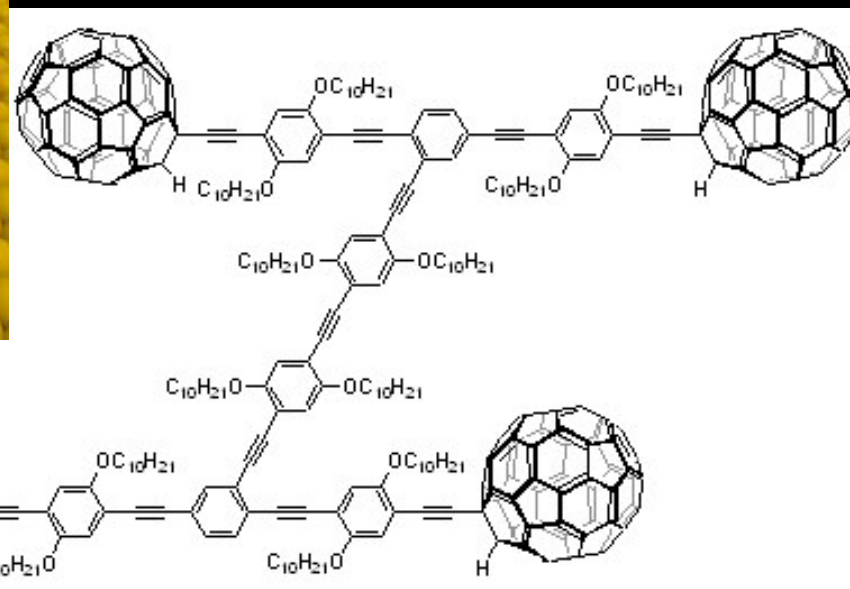
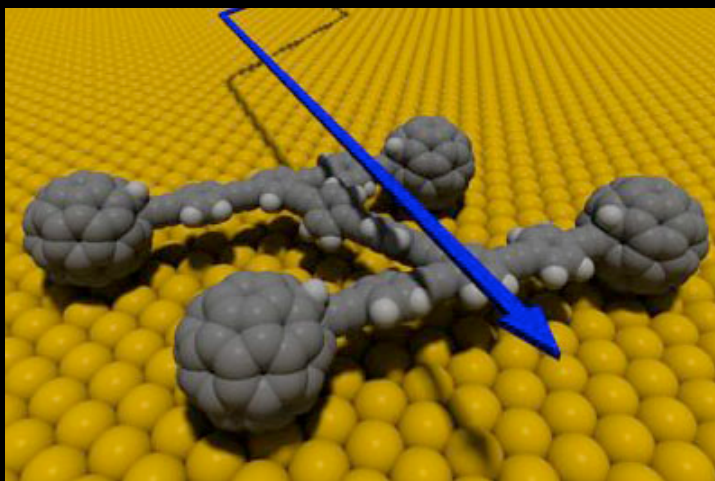


**Komputerowe wspomaganie  
projektowania leków -  
QSAR**

# JAKIE OBIEKTY SĄ INTERESUJĄCE ?



Długość pojazdu wynosi 2 nm, szerokość 2nm. Pojazd porusza się na kołach złożonych z 60 atomów czystego węgla, uformowanych w sferę. Kierunek i szybkość poruszania się auta kontrolowane są za pomocą pola elektrycznego.



# **KOMPUTEROWE WSPOMAGANIE PROJEKTOWANIA LEKÓW**

**Projektowanie leków jest nauką interdyscyplinarną obejmującą nauki eksperymentalne, chemię organiczną, biologię molekularną, farmację, farmakologię, chemio- i bioinformatykę oraz chemię i fizykę teoretyczną.**

**Projektowanie leków  
=  
Projektowanie molekularne**



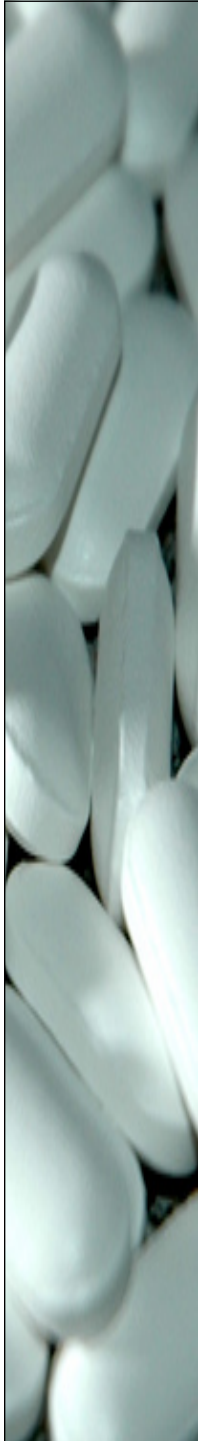
# **KOMPUTEROWE WSPOMAGANIE PROJEKTOWANIA LEKÓW**

**Projektowanie leków jest nauką interdyscyplinarną obejmującą nauki eksperymentalne, chemię organiczną, biologię molekularną, farmację, farmakologię, chemio- i bioinformatykę oraz chemię i fizykę teoretyczną.**

**Projektowanie leków  
=  
Projektowanie molekularne  
computer assisted molecular design  
CAMD**

# INTUICJA I SZCZĘŚLIWY TRAF

Układy biologiczne są bardzo złożone dlatego statystycznie tylko ułamek procenta otrzymywanych związków może okazać się przydatny jako lek.



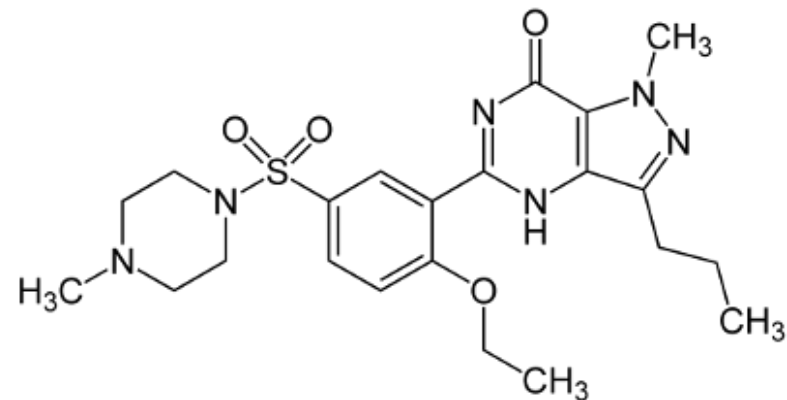
# INTUICJA I SZCZĘŚLIWY TRAF

Układy biologiczne są bardzo złożone dlatego statystycznie tylko ułamek procenta otrzymywanych związków może okazać się przydatny jako lek.



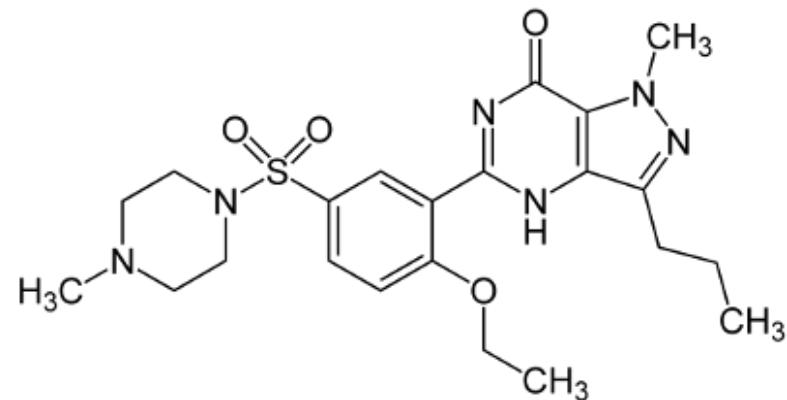
serendipitous discoveries

# INTUICJA I SZCZĘŚLIWY TRAF

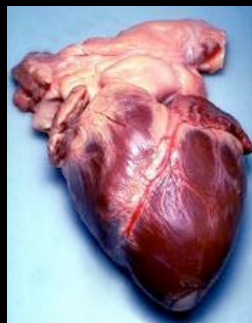


**Sildenafil** (ang. sildenafil citrate, nazwa handlowa oryginału: **Viagra**) – opatentowany w 1996 roku przez firmę Pfizer i wprowadzony po raz pierwszy na rynek w 1998 roku. Nazwa handlowa Viagra wywodzi się z sanskryckiego słowa wjaghra (dewanagari: व्याघ्र) oznaczającego tygrysa.

# INTUICJA I SZCZĘŚLIWY TRAF

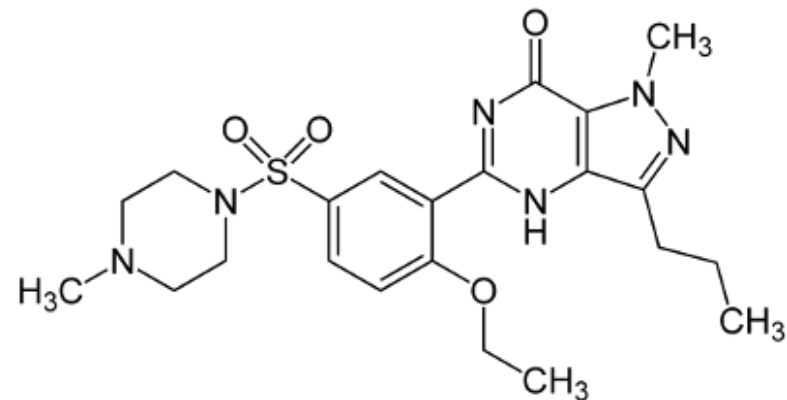


**Sildenafil** (ang. sildenafil citrate, nazwa handlowa oryginału: **Viagra**) – opatentowany w 1996 roku przez firmę Pfizer i wprowadzony po raz pierwszy na rynek w 1998 roku. Nazwa handlowa Viagra wywodzi się z sanskryckiego słowa wjaghra (dewanagari: व्याघ्र) oznaczającego tygrysa.

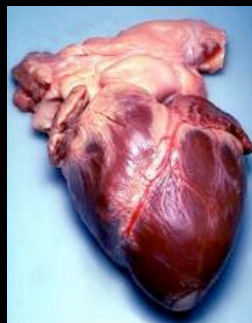




# INTUICJA I SZCZĘŚLIWY TRAF



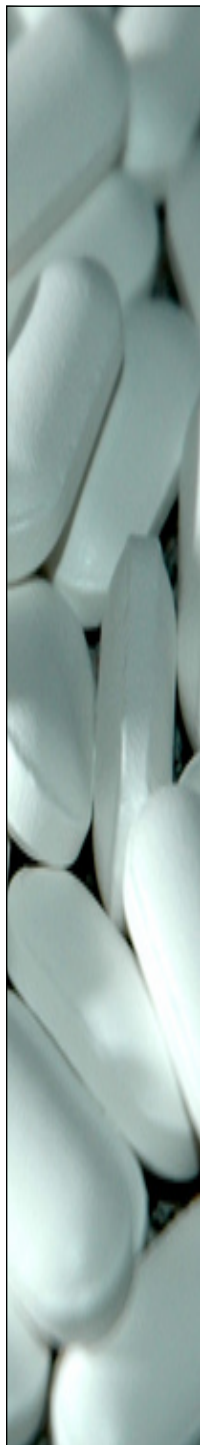
**Sildenafil** (ang. sildenafil citrate, nazwa handlowa oryginału: **Viagra**) – opatentowany w 1996 roku przez firmę Pfizer i wprowadzony po raz pierwszy na rynek w 1998 roku. Nazwa handlowa Viagra wywodzi się z sanskryckiego słowa wjaghra (dewanagari: व्याघ्र) oznaczającego tygrysa.



# INTUICJA I SZCZEŚLIWY TRAF



**Cukier spożywczy** – pod tą nazwą występuje sacharoza produkowana z trzciny cukrowej (cukier trzcinowy), bądź z buraków cukrowych (cukier buraczany).



# INTUICJA I SZCZĘŚLIWY TRAF



**Cukier spożywczy** – pod tą nazwą występuje sacharoza produkowana z trzciny cukrowej (cukier trzcinowy), bądź z buraków cukrowych (cukier buraczany).

**Sztuczny środek słodzący, słodzik** – otrzymywany syntetycznie związek chemiczny mający słodki smak i zastępujący cukier spożywczy



## STRUKTURA WIODĄCA

**Struktura wiodąca (ang. lead structure)** to pierwszy prototyp leku, dla którego stwierdzono określoną (interesującą nas) aktywność biologiczną. Związek ten nie musi wykazywać silnej aktywności biologicznej i może posiadać wiele niepożądanych działań (efektów ubocznych).



## **ETAP BADAŃ PODSTAWOWYCH**

### **wybranie struktury wiodącej**

- surowce mineralne**
- medycyna ludowa**
- związki syntetyczne**
- istniejące już leki**
- naturalne (fizjologiczne) ligandy i modulatory**
- synteza kombinatoryczna**
- projektowanie wspomagane komputerowo**
- przypadek, szczęście oraz odrobina spostrzegawczości**
- komputerowe banki danych strukturalnych**
- projektowanie z wykorzystaniem NMR**



## **BADANIE ZALEŻNOŚCI MIĘDZY BUDOWĄ A DZIAŁANIEM SZEREGU ZWIĄZKÓW**

- rutynowe metody modyfikacji struktury**
- miary różnorodności cząsteczek**
- wpływ grup funkcyjnych**
- opis modyfikacji**
- projektowanie metodą fragmentów molekularnych**



## **PROJEKTOWANIE LEKÓW**

**Zmiana powinowactwa „leku” do miejsca działania przeprowadzona może być przez:**

- wymianę podstawników**
- powiększenie cząsteczki**
- wydłużenie lub skrócenie łańcucha**
- powiększenie lub zmniejszenie pierścienia**
- wymianę pierścieni**
- kondensację pierścieni**
- wprowadzenie grup izosterycznych**
- uproszczenie struktury cząsteczki**
- usztynienie cząsteczki**



## **MIARY RÓŻNORODNOŚCI CZĄSTECZEK**

**Podobieństwo chemiczne/molekularne (ang. molecular similarity) – jest to podobieństwo pierwiastków i cząsteczek w kontekście ich relacji struktury do właściwości. Dwa związki lub pierwiastki uznaje się za podobne, jeśli mają one podobną strukturę chemiczną i zarazem podobną reaktywność w podobnych warunkach, to znaczy ulegają podobnym reakcjom chemicznym.**





## **MIARY RÓŻNORODNOŚCI CZĄSTECZEK**

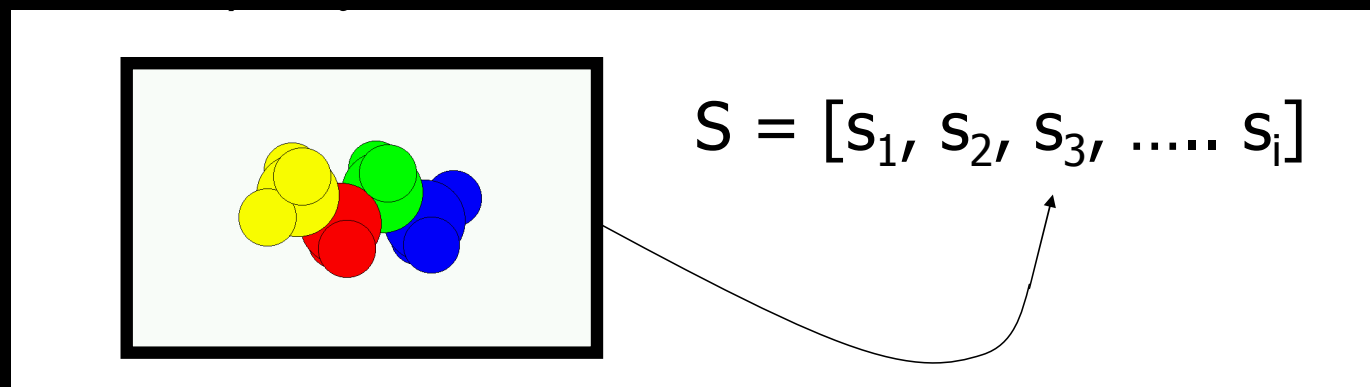
**Podobieństwo chemiczne/molekularne (ang. molecular similarity) – jest to podobieństwo pierwiastków i cząsteczek w kontekście ich relacji struktury do właściwości. Dwa związki lub pierwiastki uznaje się za podobne, jeśli mają one podobną strukturę chemiczną i zarazem podobną reaktywność w podobnych warunkach, to znaczy ulegają podobnym reakcjom chemicznym.**

**Różnorodność cząsteczek/różnorodność molekularna (ang. molecular diversity) – jest pojęciowo odwrotnością podobieństwa chemicznego i określać ma rozkład podobieństwa w puli związków, która stanowi domenę badań SAR czy skriningu wirtualnego lub chemii kombinatorycznej.**

# DESKRYPTORY

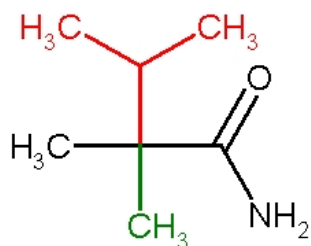
Deskryptor oznacza w informatyce znak, słowo lub wyrażenie, które opisuje plik, zbiór lub program, służące do ich segregowania i ułatwiające ich wyszukiwanie.

Deskryptor molekularny  $S$  jest obiektem, który powstaje w wyniku dowolnej matematycznej lub logicznej operacji przeprowadzonej na symbolicznej reprezentacji cząsteczki w celu odwzorowania zakodowanej przez nią informacji chemicznej w odpowiadającą jej reprezentację liczbową lub logiczną.

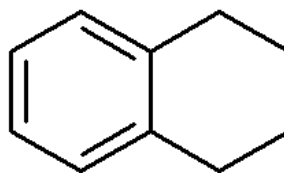


# DESKRYPTORY

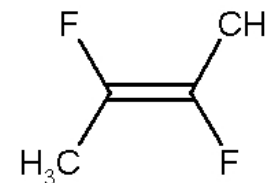
Deskryptory kodujące strukturę cząsteczki.



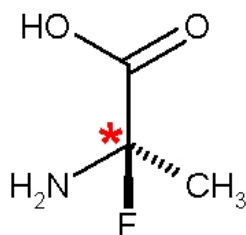
C(C(C)C)(C)C(=O)N



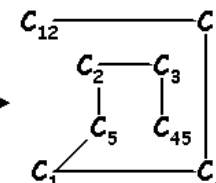
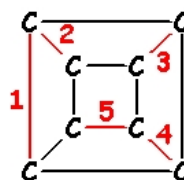
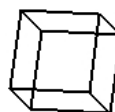
c1cc2CCCCc2cc1



C/C(F)=C(F)/C



N[C@](F)(C(=O)O)C

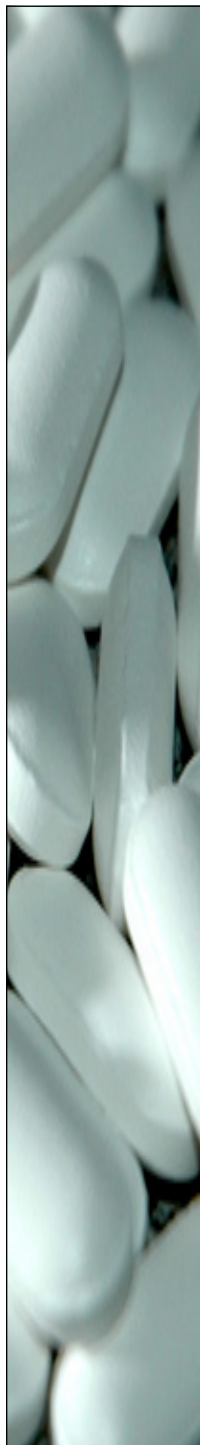


C12C3C4C1C5C2C3C45

Przykładowe kodowanie struktur przez kod SMILES

# DESKRYPTORY

Deskryptory niekodujące, których zadaniem jest charakterystyka pewnych cech molekularnych.



# DESKRYPTORY

- Kodujące deskryptory konstytucyjne
- Deskryptory topologiczne
- Deskryptory daktyloskopowe cząsteczki
- Deskryptory obliczane na podstawie atomowej reprezentacji cząsteczki
- Deskryptory obliczane na podstawie fragmentów molekularnych
- Proste deskryptory geometryczne
- Złożone deskryptory geometryczne
  - Deskryptory pola oddziaływań cząsteczkowych
  - Deskryptory profilu konformacyjnego
  - Deskryptory wirtualnego miejsca receptorowego
  - Deskryptory receptorowe
- Deskryptory złożonych systemów cząsteczkowych ligand-receptor
- Deskryptory skorelowane z właściwościami
  - Korelaty właściwości globalnych
  - Korelaty fragmentów molekularnych – stałe Hammetta
  - Korelaty fragmentów molekularnych – stałe Hanscha



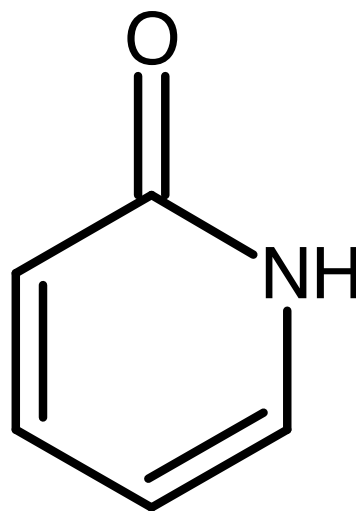
## **KODUJĄCE DESKRYPTORY KONSTYTUCYJNE**

Są to deskryptory obliczane na podstawie wzoru cząsteczkowego (jak masa molowa czy liczba atomów).

## KODUJĄCE DESKRYPTORY KONSTYTUCYJNE

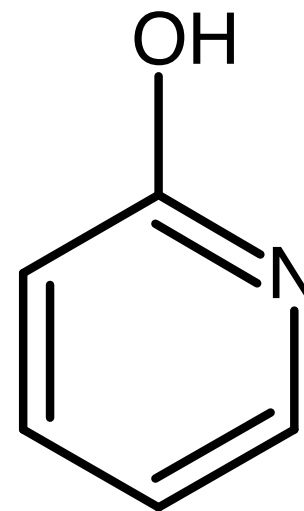
Są to deskryptory obliczane na podstawie wzoru cząsteczkowego (jak masa molowa czy liczba atomów).

**a**



O=c1[nH]cccc1

**b**

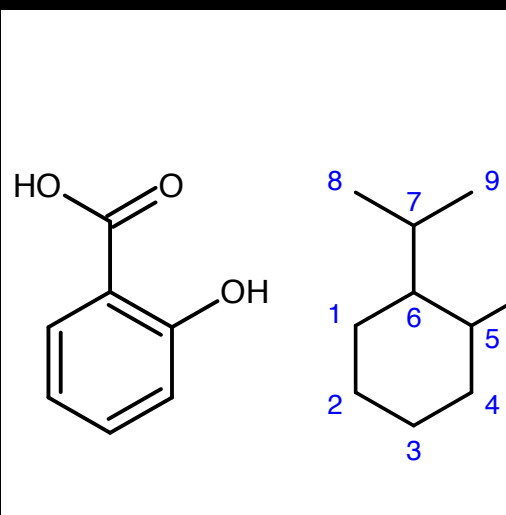


Oc1ncccc1

Kodowanie SMILES tautomerów hydroksypyrydyny:  
2-pirydonu (a) i 2-pirydynolu (b)

# KODUJĄCE DESKRYPTORY KONSTYTUCYJNE

Są to deskryptory obliczane na podstawie wzoru cząsteczkowego (jak masa molowa czy liczba atomów).



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	2				1				
2	2	0	1							
3		1	0	2						
4			2	0	1					
5				1	0	2				1
6	1				2	0	1			
7						1	0	1	2	
8							1	0	1	
9							2		0	
10					1					0

$$[B(G)]_{ij} = \begin{cases} b_{ij} & \text{dla } i \neq j \\ 0 & \text{dla } i = j \end{cases}$$

b – numeryczna reprezentacja rodzaju wiązania

macierz wiązań





## DESKRYPTORY TOPOLOGICZNE

Deskryptory topologiczne (2D) analizują cząsteczkę w kategorii grafów. Każdy atom stanowi wierzchołek, a wiązanie – krawędź grafu.



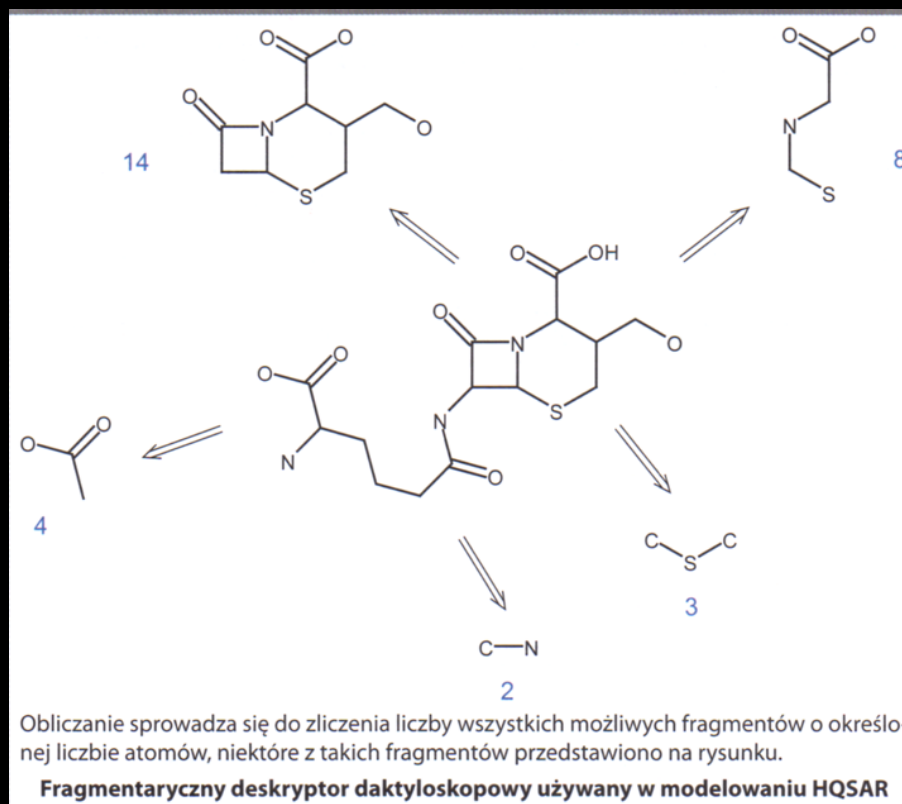
## **DESKRYPTORY OBLICZANE NA PODSTAWIE ATOMOWEJ REPREZENTACJI CZĄSTECZKI**

**Przykłady prostych deskryptorów tego typu są niekodujące deskryptory konstytucyjne jak:**

- masa cząsteczkowa**
- liczba atomów np.: wodoru**
- liczba wiązań np.: wiązań podwójnych**
- liczb pierścieni aromatycznych**
- suma własności atomów w cząsteczce np.:  
suma promieni atomowych lub objętości atomowych**

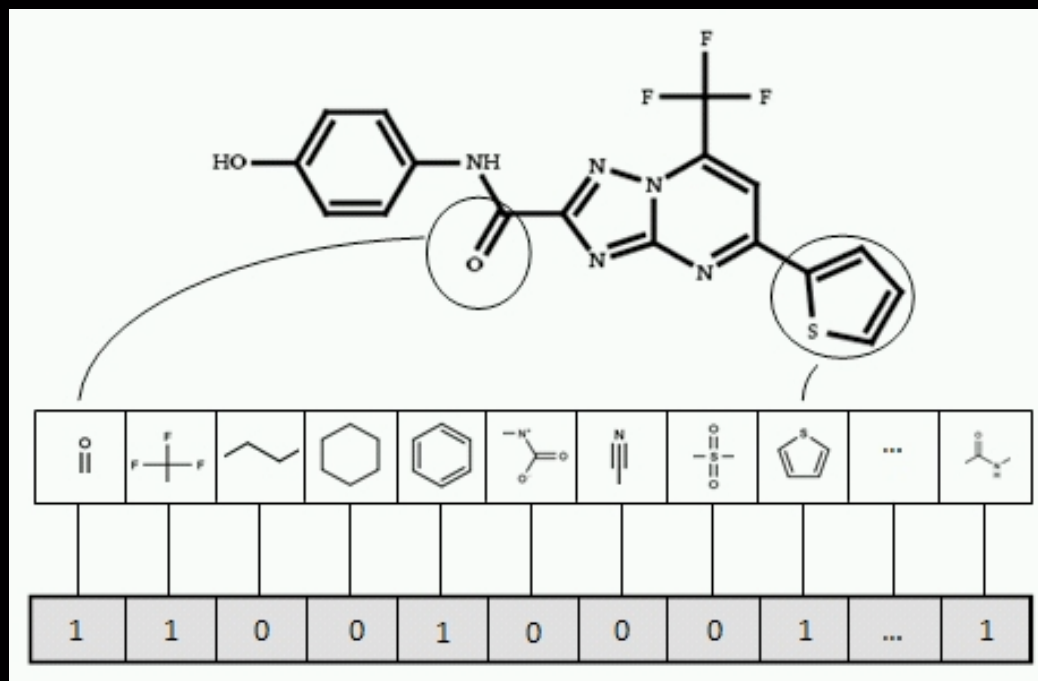
# DESKRYPTORY OBLICZANE NA PODSTAWIE FRAGMENTÓW MOLEKULARNYCH

Deskryptory takie definiują wybrane fragmenty strukturalne cząsteczki, np.: liczbę I-rzędowych węgli, ....., liczbę IV-rzędowych węgli, indeks nienasycenia, liczbę donorowych atomów H, liczbę wiązań wodorowych, liczbę grup amidowych, itp.



# DESKRYPTORY DAKTYLOSKOPOWE CZĄSTECZKI

Daktylogramy molekularne (ang. molecular fingerprints) obliczane są metodą analizy substrukturalnej cząsteczki polegającej na zliczaniu elementów strukturalnych charakterystycznych dla dwu- lub trójwymiarowej reprezentacji cząsteczki. Deskryptory te są przedstawiane w postaci tablic (wektorów) binarnych.





## **PROSTE DESKRYPTORY GEOMETRYCZNE**

**Deskryptory geometryczne (inaczej deskryptory kształtu cząsteczkowego) stanowią ilościową miarę informacji strukturalnej opisanej kształtem cząsteczki.**

**Przykłady prostych deskryptorów geometrycznych:**

- powierzchnia cząsteczki**
- objętość cząsteczki**
- właściwości powierzchni np.: potencjał elektrostatyczny, potencjał hydrofobowy, potencjał wiązania wodorowego.**

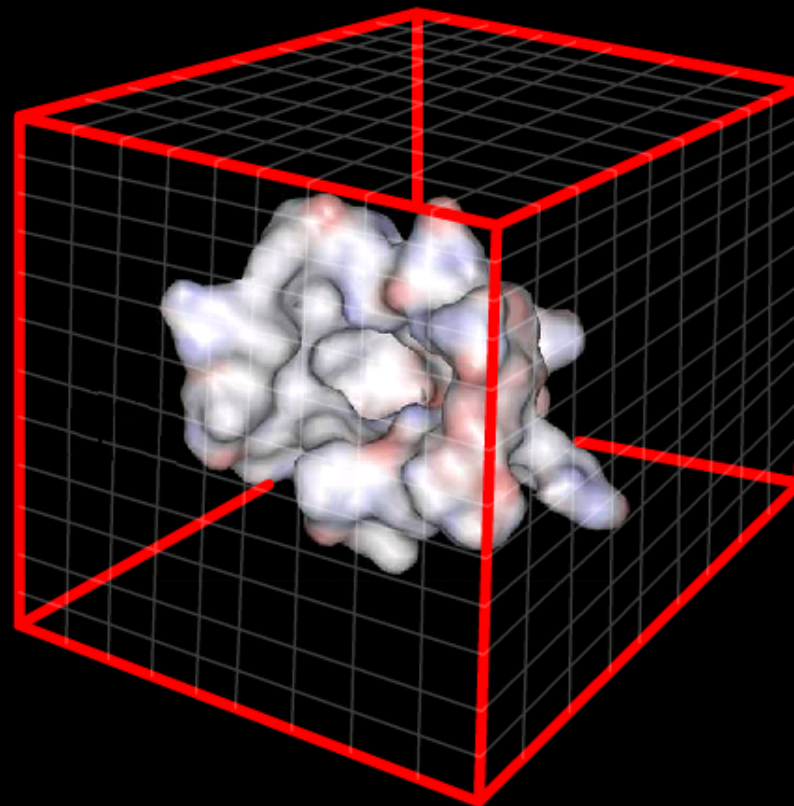


## **ZŁOŻONE DESKRYPTORY GEOMETRYCZNE**

**Złożone deskryptory geometryczne bazują nie tylko na prostej informacji pochodzącej z kształtu cząsteczek.**

# ZŁOŻONE DESKRYPTORY GEOMETRYCZNE DESKRYPTORY POLA ODDZIAŁYWAŃ CZĄSTECZKOWYCH

Pola oddziaływań cząsteczkowych są (ang. molecular interaction fields, MIF) są skalarnymi polami energii oddziaływań danej cząsteczki z sondą molekularną umieszczoną w określonym punkcie pola otaczającego cząsteczkę.

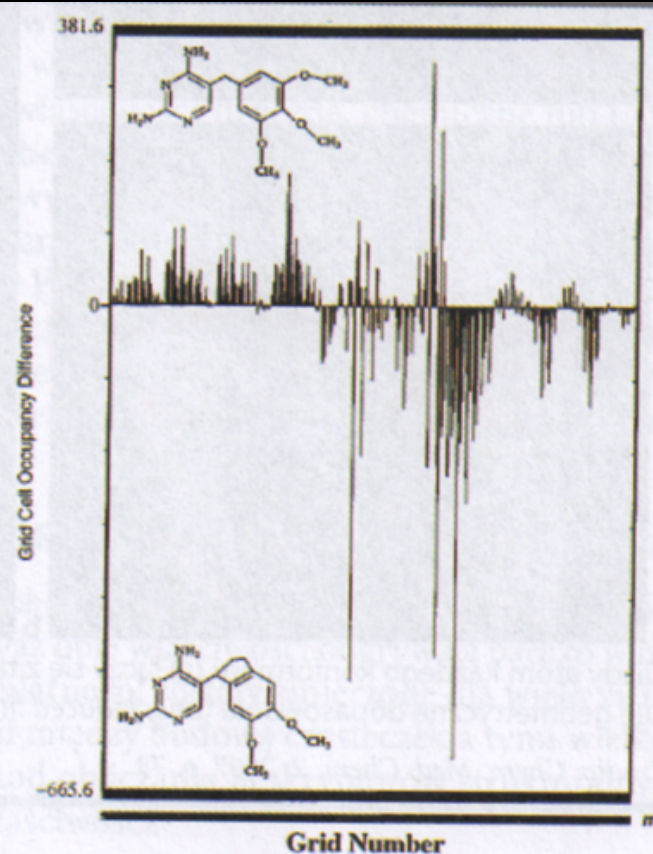


Regularna sieć otaczająca cząsteczkę używana do konstrukcji deskryptorów MIF i GCOD.

# ZŁOŻONE DESKRYPTORY GEOMETRYCZNE DESKRYPTORY PROFILU KONFORMACYJNEGO

Analizę dynamicznego układu konformerów cząsteczki opisać można deskryptorami obsadzenia komórek (ang. grid cell occupancy descriptors, GCOD).

Na osi X odłożono indeksy komórek, na osi Y – deskryptor IPE (ang. *interaction pharmacophore element*) o definicji zbliżonej do deskryptora GCOD. Widmo wyraźnie różni się dla cząsteczki aktywnej (góra) i nieaktywnej (dół).



Widmo kształtu cząsteczkowego (ang. *molecular shape spectrum, MSS*)  
skonstruowane na podstawie deskryptora GCOD

Źródło: *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 1997, p. 10509



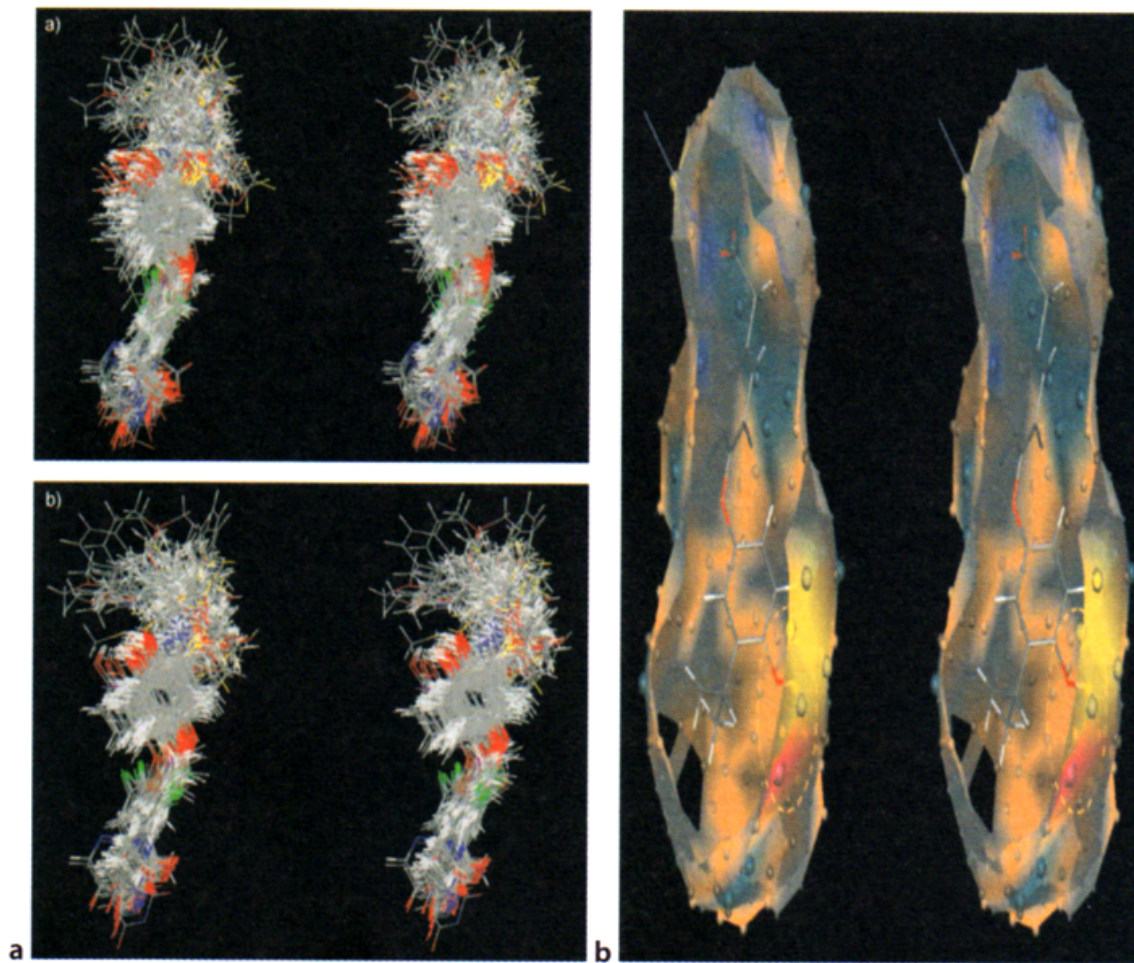


## **ZŁOŻONE DESKRYPTORY GEOMETRYCZNE DESKRYPTORY WIRTUALNEGO MIEJSCA RECEPTOROWEGO**

**Deskryptor QUASAR (ang. quasi-atomic receptor surrogate) jest przykładem takiego deskryptora. Kolory na powierzchni wirtualnego modelu receptora kodują odpowiednie właściwości powierzchni cząsteczkowej.**

# ZŁOŻONE DESKRYPTORY GEOMETRYCZNE DESKRYPTORY WIRTUALNEGO MIEJSCA RECEPTOROWEGO

Deskryptor QUASAR wyznaczony przez powierzchnię zbioru konformerów aktywnych ligandów



Każdy atom każdego konformera (a) łączy się z tak utworzoną powierzchnią (b), co symuluje geometryczne dopasowanie (*ang. induced fit*) liganda i receptora.

Źródło: *Chem. Med. Chem.*, 2, 2007, p. 78



## **ZŁOŻONE DESKRYPTORY GEOMETRYCZNE DESKRYPTORY RECEPTOROWE**

**Deskryptor MIF może być stosowany również do opisu kieszeni wiążącej receptora, reprezentując w tym wypadku deskryptor receptorowy.**

**Alternatywnie dane strukturalne rzeczywistego receptora można wprowadzić do obliczeń deskryptorów typu QUASAR.**



## **DESKRYPTORY SKORELOWANE Z WŁAŚCIWOŚCIAMI**

**Potrzebne cechy:**

- **reaktywność**
- **właściwości fizyczne**
- **właściwości chemiczne**
- **właściwości biologiczne**



# **DESKRYPTORY SKORELOWANE Z WŁAŚCIWOŚCIAMI KORELATY WŁAŚCIWOŚCI GLOBALNYCH**

**Cechy globalne ważne w procesie  
projektowania leków:**

- stałe dysocjacji kwasów  $K_a$
- hydrofobowość (lipofilowość)



# **DESKRYPTORY SKORELOWANE Z WŁAŚCIWOŚCIAMI KORELATY WŁAŚCIWOŚCI GLOBALNYCH**

**Cechy globalne ważne w procesie projektowania leków:**

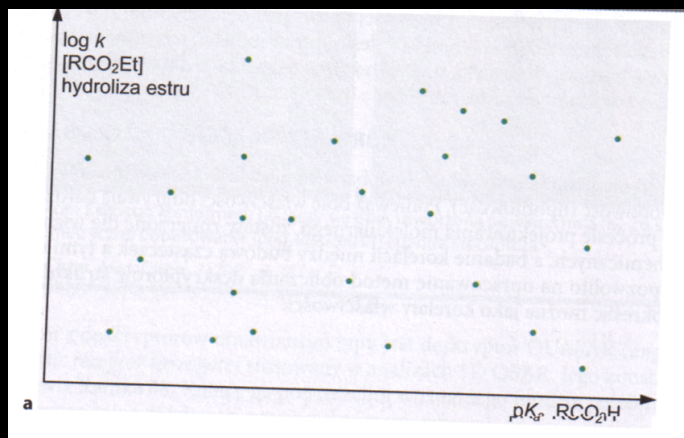
- stałe dysocjacji kwasów  $K_a$
- hydrofobowość (lipofilowość)

**Hydrofobowość – łącznie się niepolarnych grup lub cząsteczek w środowisku wodnym**

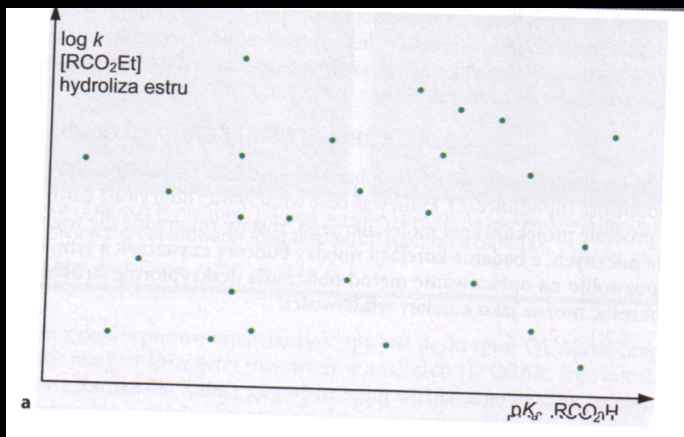
**Lipofilowość – względne powinowactwo związku chemicznego do środowiska niewodnego względem wodnego**

# DESKRYPTORY SKORELOWANE Z WŁAŚCIWOŚCIAMI

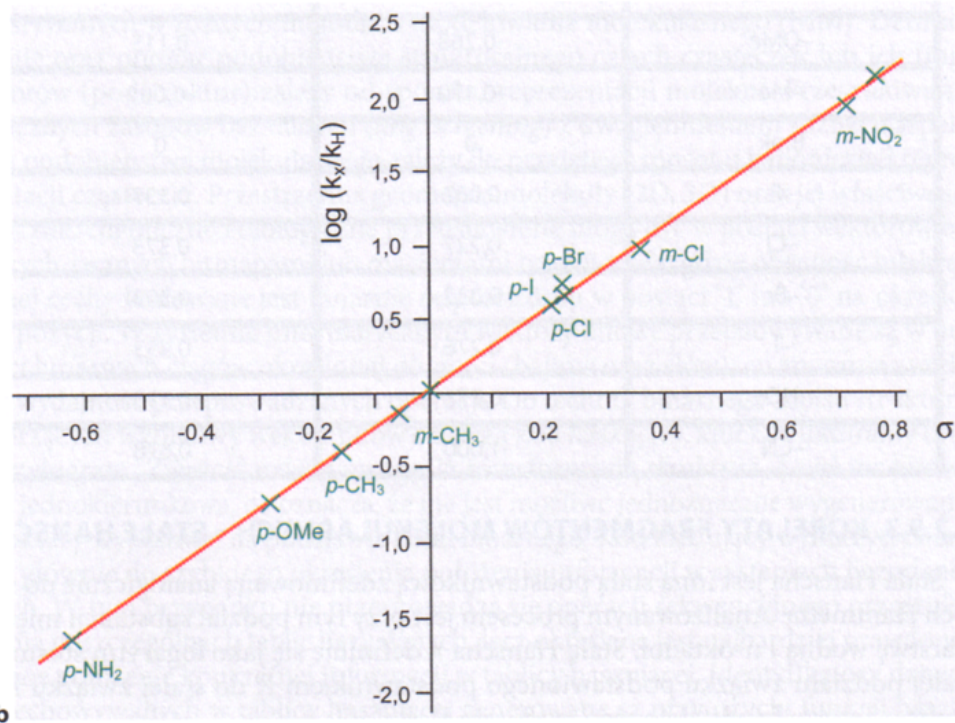
KORELATY FRAGMENTÓW MOLECULARNYCH - STAŁA HAMMETTA



# DESKRYPTORY SKORELOWANE Z WŁAŚCIWOŚCIAMI KORELATY FRAGMENTÓW MOLECULARNYCH - STAŁA HAMMETTA




Generalnie nie obserwuje się dobrze ze zdefiniowanej zależności między stałymi kinetycznymi, danymi termodynamicznymi np. hydrolizy estrów kwasów karboksylowych a stałymi dysocjacji tych kwasów (a).



Korelację taką można jednak zaobserwować dla wybranego szeregu kwasów benzoowych i ich estrów (b).





# DESKRYPTORY SKORELOWANE Z WŁAŚCIWOŚCIAMI KORELATY FRAGMENTÓW MOLECULARNYCH - STAŁA HAMMETTA

To ilościowy model wpływu podstawnika na reakcję cząsteczki. Szybkość reakcji ( $k$ ) lub stałą równowagi ( $K$ ) wyraża się jako funkcję stałej podstawnika:

$$\log K/K_0 = \sigma * \rho \qquad \log k/k_0 = \sigma * \rho$$

gdzie indeks 0 odnosi się do referencyjnego podstawnika (przyjętego przez Hammetta jako H),  $\sigma$  jest stałą podstawnika (Hammetta),  $\rho$  – stałą dla danej reakcji chemicznej i warunków w jakiej przebiega.

Stałe użyte w tych równaniach są skorelowane z wartością  $pK_a$ , przy założeniu, że hydroliza estrów etylowych kwasów benzoesowych jest reakcją standardową oraz niepodstawiony kwas benzoesowy (podstawniki meta i para odpowiadają w tym wypadku reszcie H za standardowy reagent).



**DESKRYPTORY SKORELOWANE  
Z WŁAŚCIWOŚCIAMI  
KORELATY FRAGMENTÓW MOLECULARNYCH - STAŁE HANSCHA**

Równanie Hammetta nie sprawdza się w przypadku modelowania funkcji opisujących zależność:

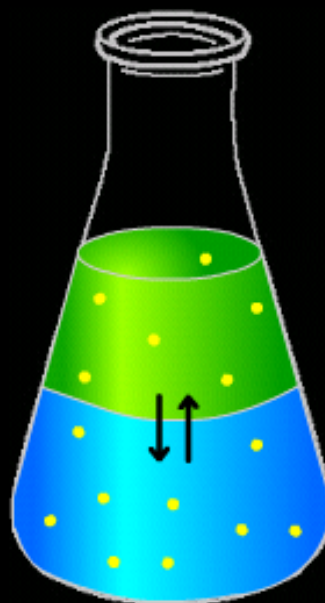
aktywność biologiczna = f(struktura)

# DESKRYPTORY SKORELOWANE Z WŁAŚCIWOŚCIAMI

## KORELATY FRAGMENTÓW MOLECULARNYCH - STAŁE HANSCHA

Organic  
phase

Aqueous  
phase  
(buffer)



$$P = \frac{[\text{drug}]_{\text{org}}}{[\text{drug}]_{\text{aq}}}$$

$P > 1$  ( $\log P > 0$ )

More lipophilic drug

$P < 1$  ( $\log P < 0$ )

More hydrophilic drug



# **DESKRYPTORY SKORELOWANE Z WŁAŚCIWOŚCIAMI KORELATY FRAGMENTÓW MOLECULARNYCH - STAŁE HANSCHA**

$$\pi = \log P_x/P_H$$

gdzie  $P_x$  stała podziału dla związku podstawionego  
podstawnikiem X  
a  $P_H$  stała podziału dla związku niepodstawionego  
(podstawionego wodorem)



## **BAZY DANYCH**

**Przeszukiwanie baz danych oparte na podstrukturach molekularnych to proces identyfikacji cząsteczek, które zawierają określone motywy strukturalne definiowane w zapytaniu. Przesiewowa analiza cząsteczek wraz z filtrem, który określa wymagany motyw strukturalny w molekule nazywa się skriningiem.**

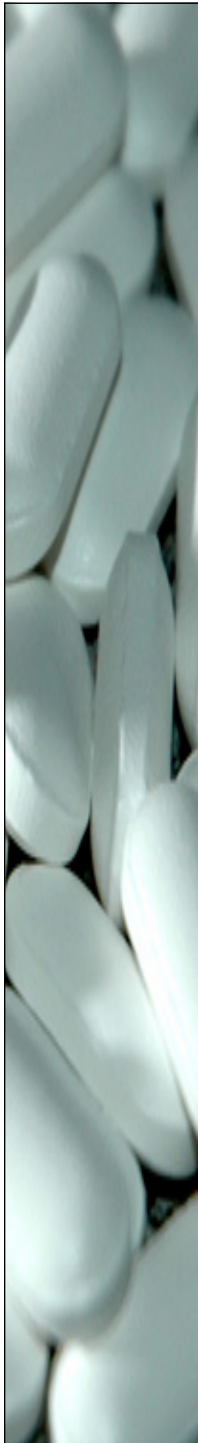
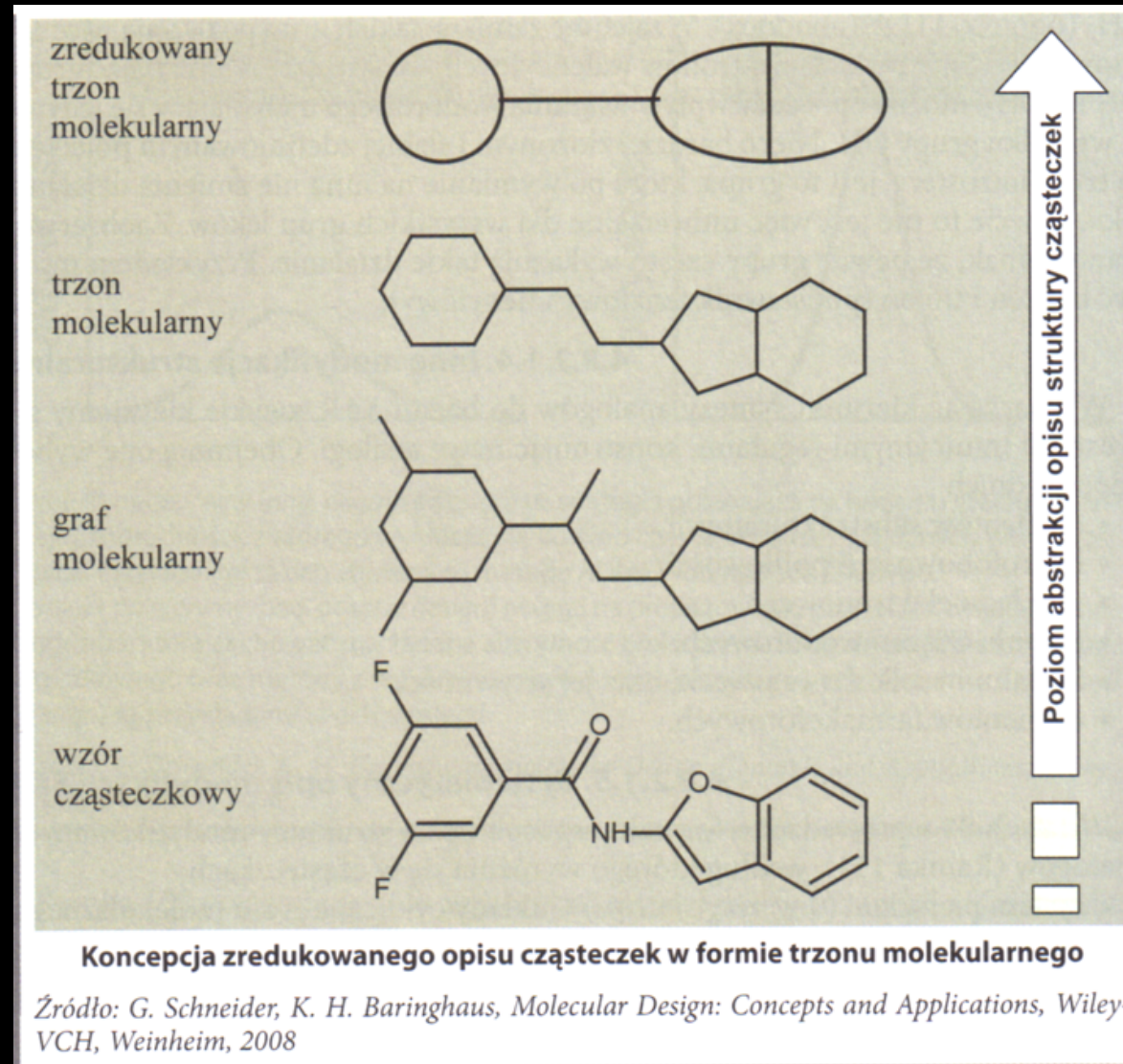


## **BAZY DANYCH**

Przeszukiwanie baz danych oparte na podstrukturach molekularnych to proces identyfikacji cząsteczek, które zawierają określone motywy strukturalne definiowane w zapytaniu. Przesiewowa analiza cząsteczek wraz z filtrem, który określa wymagany motyw strukturalny w molekułe nazywa się skriningiem.

Filtrowanie może odbywać się na podstawie określonych deskryptorów S i właściwości P molekuł, które są przechowywane w bazie lub obliczane na podstawie struktury cząsteczki.

# OPIS MODYFIKACJI SAR





## **MIARY RÓŻNORODNOŚCI CZĄSTECZEK**

**Podobieństwo chemiczne/molekularne (ang. molecular similarity) – jest to podobieństwo pierwiastków i cząsteczek w kontekście ich relacji struktury do właściwości. Dwa związki lub pierwiastki uznaje się za podobne, jeśli mają one podobną strukturę chemiczną i zarazem podobną reaktywność w podobnych warunkach, to znaczy ulegają podobnym reakcjom chemicznym.**

**Różnorodność cząsteczek/różnorodność molekularna (ang. molecular diversity) – jest pojęciowo odwrotnością podobieństwa chemicznego i określać ma rozkład podobieństwa w puli związków, która stanowi domenę badań SAR czy skriningu wirtualnego lub chemii kombinatorycznej.**



# MIARY RÓŻNORODNOŚCI CZĄSTECZEK

## ENTROPIA SHANNONA

Entropia Shannona jest miarą losowości rozkładu podstawnika w bibliotece kombinatorycznej. Jeżeli np. :

$p_i(x_k)$  jest prawdopodobieństwem znalezienia  $x_k$  w szeregu znaków  $x_1, x_2, x_3, \dots, x_k$  w położeniu  $i$

to entropia Shannona jest wyrażona równaniem:

$$H_i = \sum_{k=1}^A p_i(x_k) * \log_2 p_i(x_k)$$

z definicji  $p_i(x_k) * \log_2 p_i(x_k)$  przyjmuje wartość 0 jeżeli  $p_i(x_k)=0$

# MIARY RÓŻNORODNOŚCI CZĄSTECZEK

## ENTROPIA SHANNONA

Entropia Shannona można odnieść do maksymalnej wartości tej entropii dla danej biblioteki:

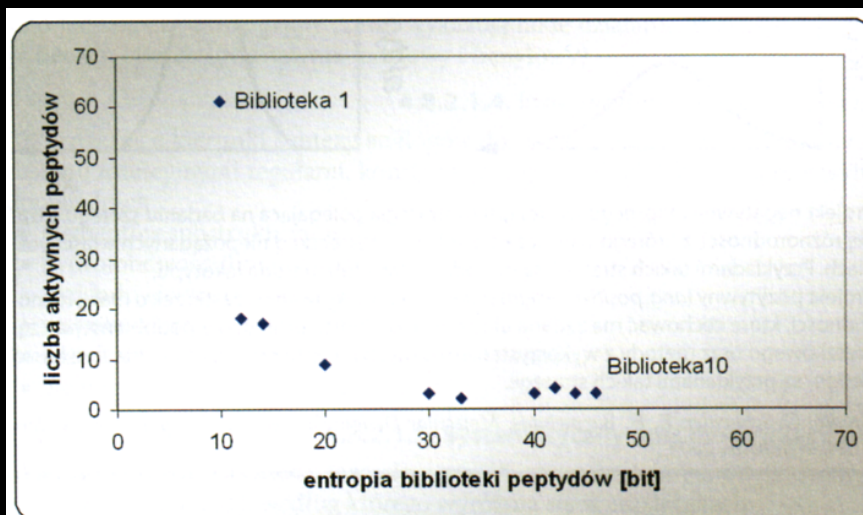
$$R_i = H_{\max} - H_i$$

kiedy  $H_{\max} = H_i$  w takim wypadku, wszystkie podstawniki występują z tym samym prawdopodobieństwem.

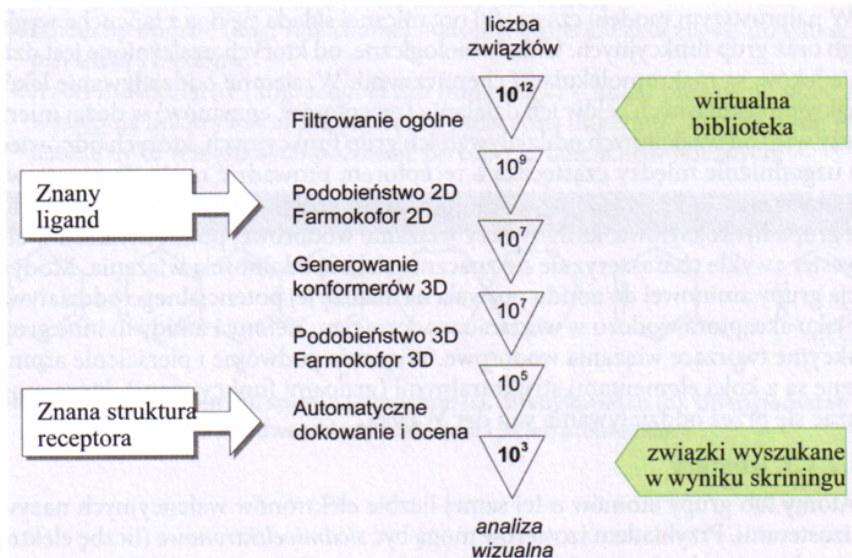
Oznacza to, że informacja dla wszystkich miejsc podstawienia jest taka sama.

# MIARY RÓŻNORODNOŚCI CZĄSTECZEK

## ENTROPIA SHANNONA

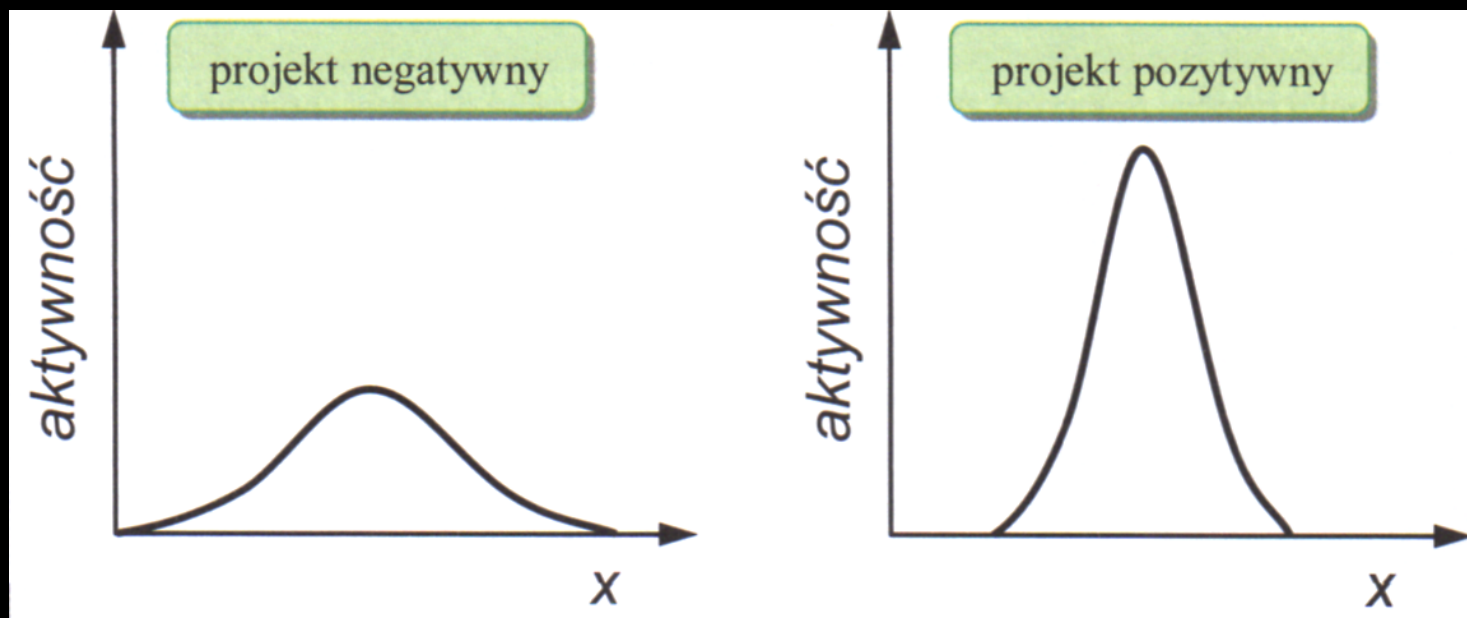


Możliwe strategie skringu wirtualnego w kontekście różnorodności cząsteczek przedstawiają rysunki poniżej.



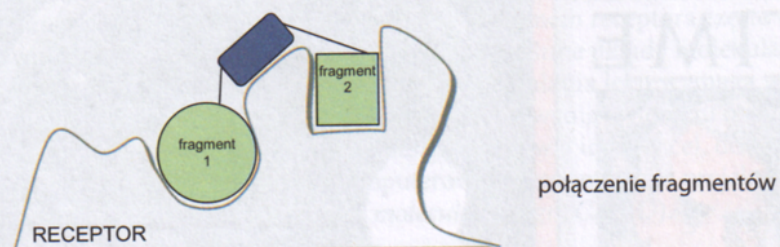
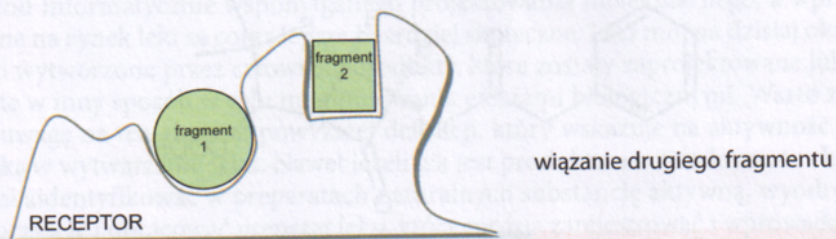
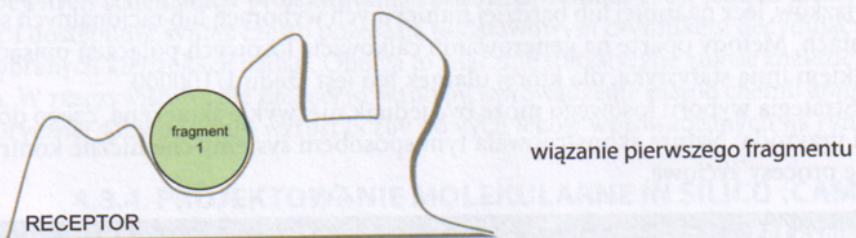
# MIARY RÓŻNORODNOŚCI CZĄSTECZEK

## ENTROPIA SHANNONA

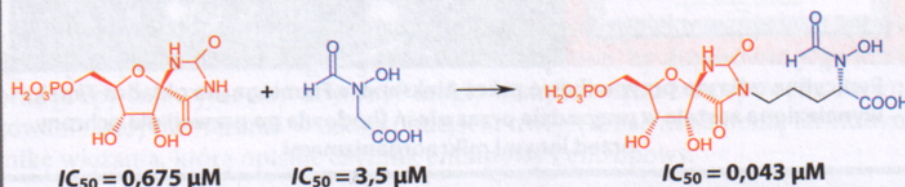


# PROJEKTOWANIE METODĄ FRAGMENTÓW MOLEKULARNYCH

Koncepcja projektowania metodą fragmentów molekularnych



Przykład syntezy cząsteczki o wysokiej aktywności biologicznej  $IC_{50}$  z dwóch fragmentów o niższej aktywności



Fragmenty molekularne poszukuje się metodami *in vitro* (np.: badanie widm NMR kompleksów ligand-receptor), jak *in silico* (komputerowe symulacje dokowania oraz wirtualny skrining).



## ILOŚCIOWE MODELE ZALEZNOŚCI STRUKTURA - AKTYWNOŚĆ QSAR

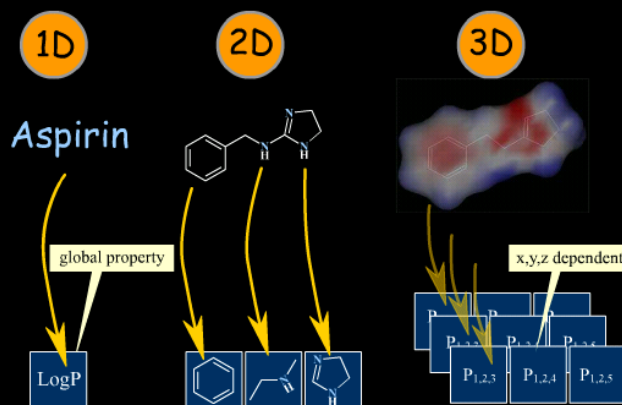
**QSAR** (ang. Quantitative Structure – Activity Relationships) polega na poszukiwaniu korelacji między właściwościami cząsteczek P a deskryptorami molekularnymi S oraz modelowaniu ilościowych relacji, które łączą te zmienne.

W klasycznej postaci poszukiwana funkcja ma formę:

$$P=f(S)$$

# ILOŚCIOWE MODELE ZALEZNOŚCI STRUKTURA - AKTYWNOŚĆ QSAR

Wymiar QSAR	Deskryptor molekularny (blok zmiennych niezależnych)	Przykłady zmiennej X
0D	Jednowymiarowy blok danych X, jedna zmienna zwykle korelat właściwości globalnej	logP
1D	Wielowymiarowy blok danych X np. kombinacja korelatów właściwości globalnych	logP + stała Hammetta
2D	Informacja konstytucyjna i stereochemiczna związana z reprezentacją cząsteczki 2D,	indeksy topologiczne, farmakofory 2D
3D	Dane 3D dla pojedynczej konformacji	deskryptor MIF
4D	Dane 3D dla wielu stanów konformacyjnych (możliwych stanów orientacyjnych, stanów uprotonowania)	deskryptor GCOD
5D	3D QSAR + hipotetyczne symulowane stany dopasowania receptora i liganda	Quasar - 5D QSAR
6D	5D QSAR + hipotetyczne stany symulujące wpływy rozpuszczalnikowe	Quasar - 6D QSAR





# ILOŚCIOWE MODELE ZALEZNOŚCI STRUKTURA - AKTYWNOŚĆ QSAR MODEL 0D QSAR

$$\log 1/C = a \cdot \log P$$

gdzie a – współczynnik liniowego modelu regresyjnego





# **ILOŚCIOWE MODELE ZALEŻNOŚCI STRUKTURA - AKTYWNOŚĆ QSAR MODEL 0D QSAR**

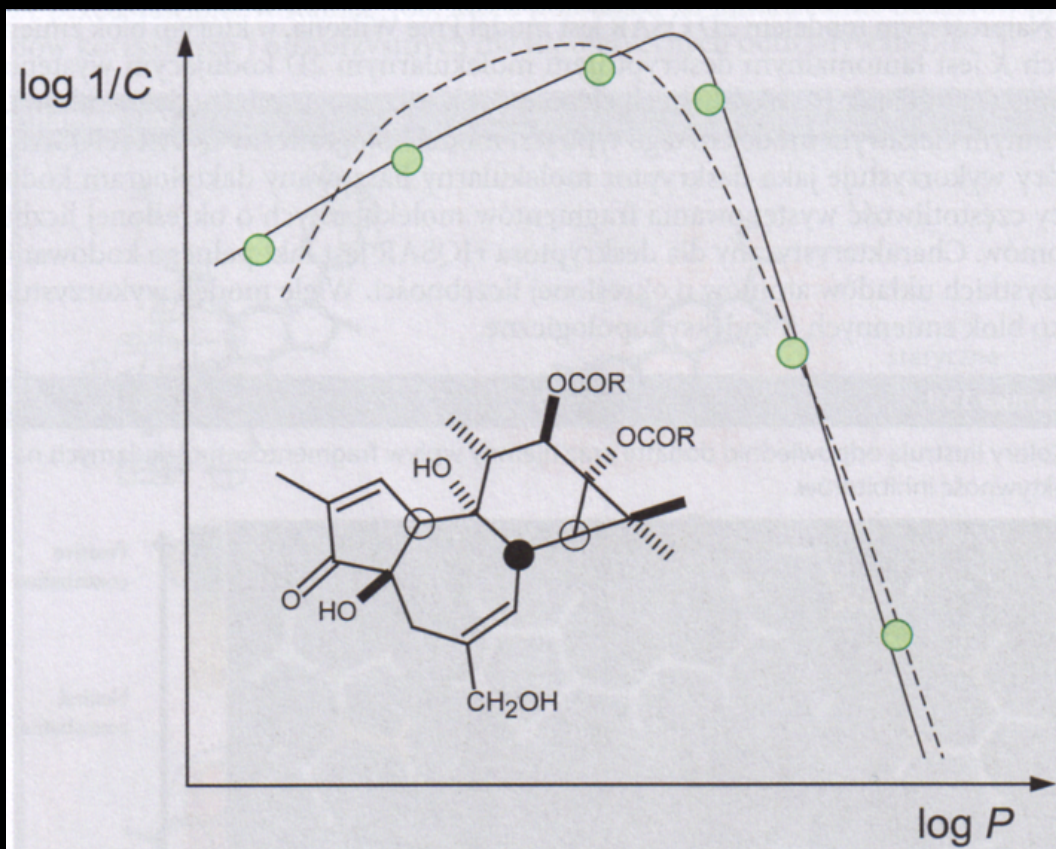
$$\log 1/C = a \cdot \log P$$

gdzie a – współczynnik liniowego modelu regresyjnego

**model bilinearny Kubinyi'ego**

$$\log 1/C = a_1 \cdot \log P^2 - a_2 \cdot \log(\beta \cdot \log P + 1) + b$$

# ILOŚCIOWE MODELE ZALEZNOŚCI STRUKTURA - AKTYWNOŚĆ QSAR MODEL 0D QSAR



$$\log 1/C = a \log P - b \log(\beta P + 1) + c$$

**Model 0D QSAR, wyrażony funkcją Kubinyiego aktywności  $\log 1/C$  od  $\log P$**

Źródło: H. Kubinyi, QSAR: Hansch Analysis and Related Approaches, R.Mannhold, P. Krosgaard-Larsen, H. Timmerman (Edt), VCH, Weinheim, 1993



# ILOŚCIOWE MODELE ZALEZNOŚCI STRUKTURA - AKTYWNOŚĆ QSAR MODEL 1D QSAR

$$\log 1/C = a_1(\log P)^2 + a_2 \log P + a_3 \sigma + \dots + b$$

gdzie a – stałe modelu regresyjnego

logP – parametr skorelowany ze stałą Hanscha  $\pi$

$\sigma$  – stała Hammetta

b – wyraz wolny

# ILOŚCIOWE MODELE ZALEŻNOŚCI STRUKTURA - AKTYWNOŚĆ QSAR MODEL 1D QSAR

aktywność  
biologiczna

paraboliczna  
zależność  
logP

stała

$$\log 1/C = a_1(\log P)^2 + a_2 \log P + a_3 \sigma + \dots + b$$

liniowa  
zależność  
logP

deskryptor  
z stałą Hammetta

gdzie a – stałe modelu regresyjnego

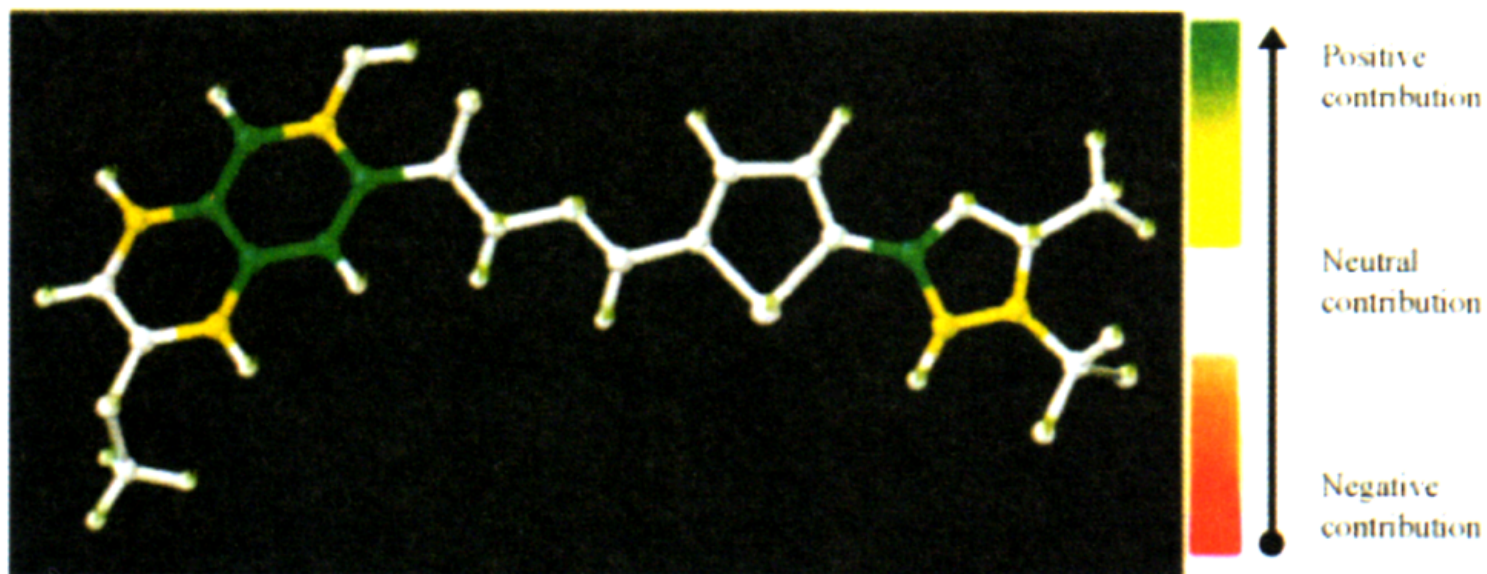
logP – parametr skorelowany ze stałą Hanscha  $\pi$

$\sigma$  – stała Hammetta

b – wyraz wolny

# ILOŚCIOWE MODELE ZALEZNOŚCI STRUKTURA - AKTYWNOŚĆ QSAR MODEL 2D QSAR

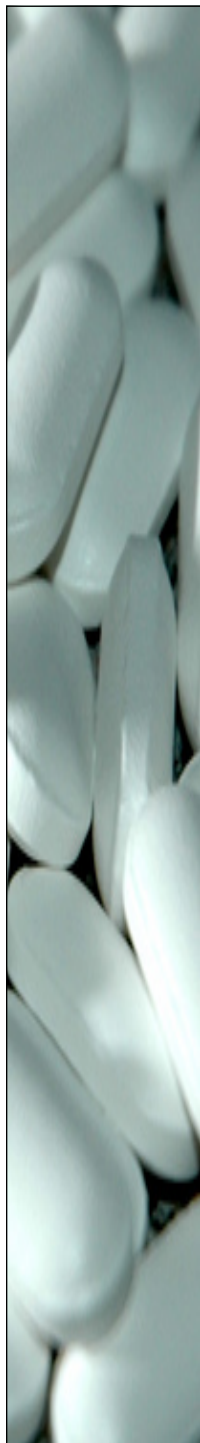
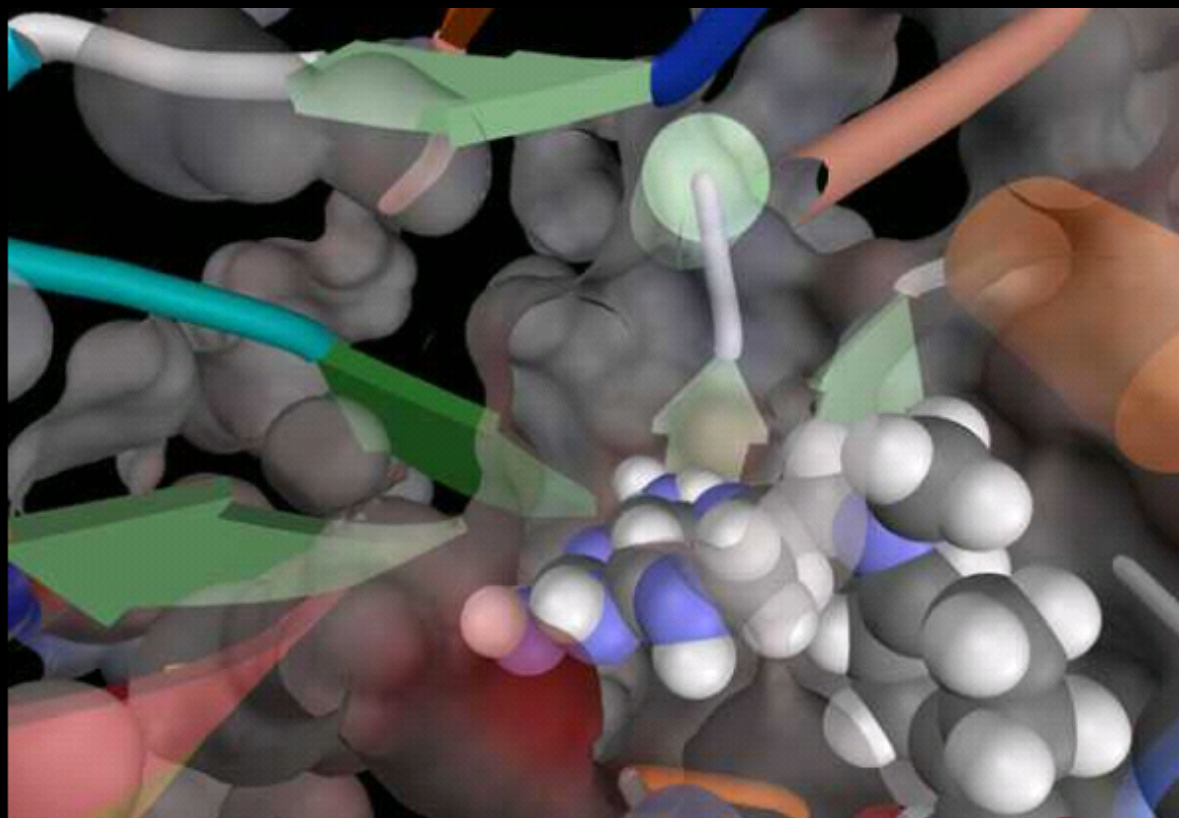
Kolory ilustrują odpowiednio dodatni oraz ujemny wpływ fragmentów molekularnych na aktywność inhibitorów.



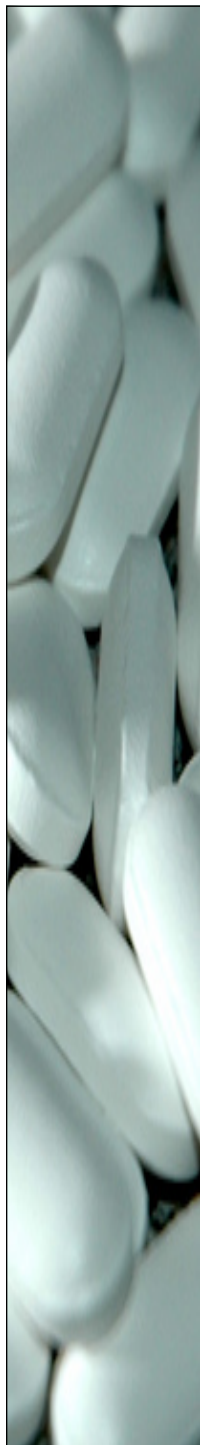
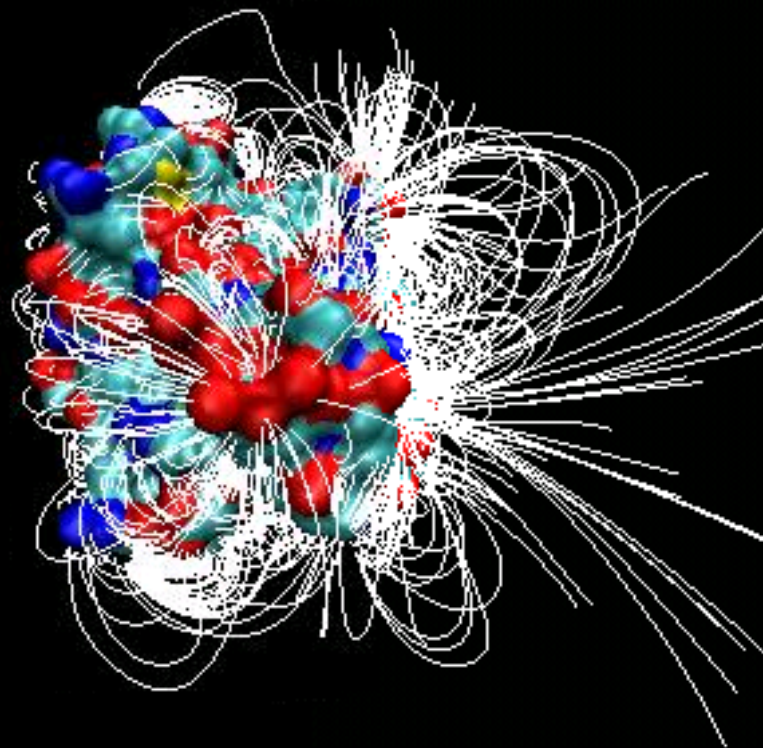
Wizualizacja modelu HQSAR szeregu inhibitorów enzymu *Trypanosoma cruzi*

Źródło: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 12, 2002, p. 1537

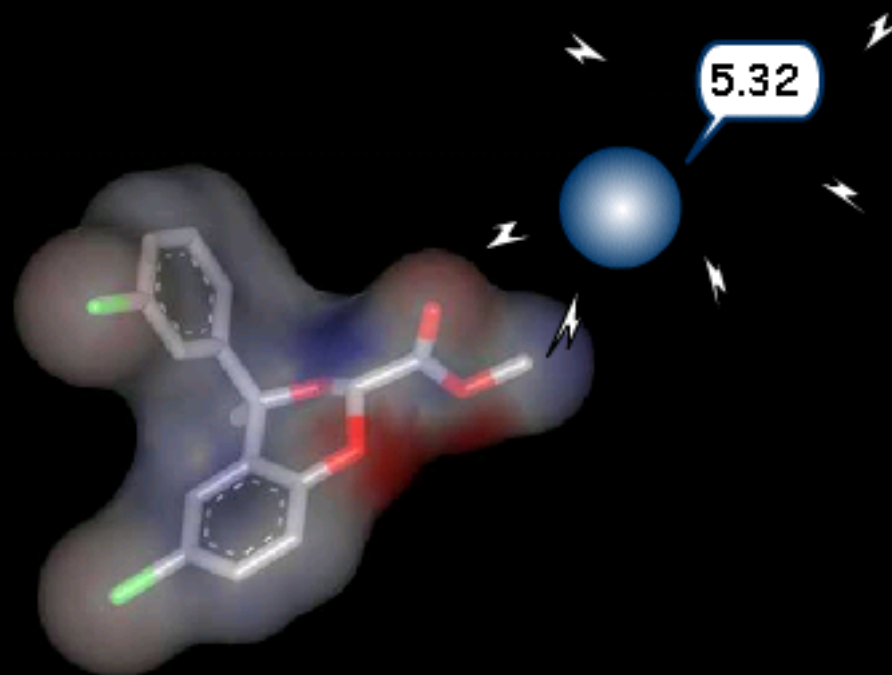
# ILOŚCIOWE MODELE ZALEZNOŚCI STRUKTURA - AKTYWNOŚĆ QSAR MODEL 3D QSAR



**ILOŚCIOWE MODELE ZALEZNOŚCI  
STRUKTURA - AKTYWNOŚĆ QSAR  
MODEL 3D QSAR**



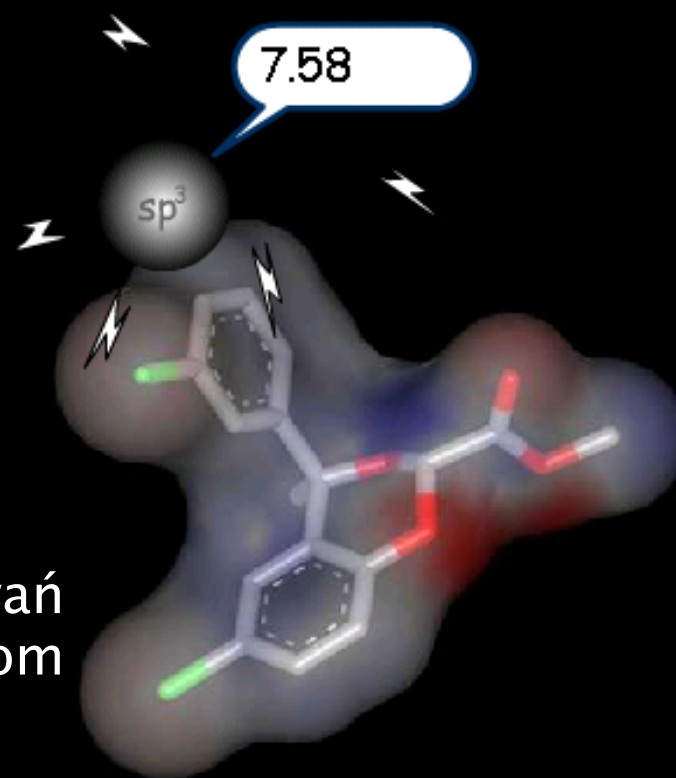
# ILOŚCIOWE MODELE ZALEZNOŚCI STRUKTURA - AKTYWNOŚĆ QSAR MODEL 3D QSAR



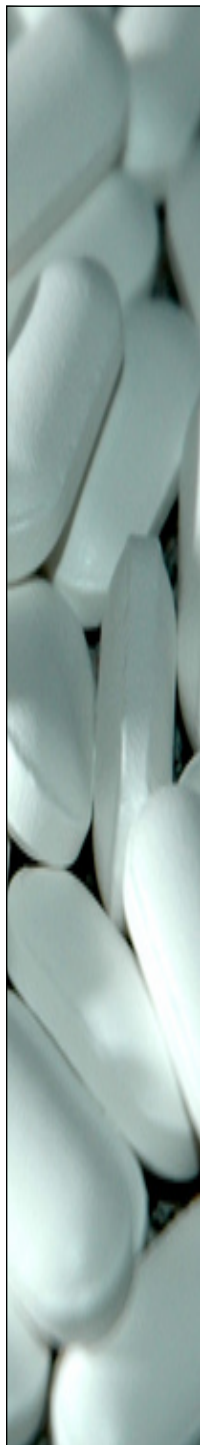
5.32



# ILOŚCIOWE MODELE ZALEZNOŚCI STRUKTURA - AKTYWNOŚĆ QSAR MODEL 3D QSAR

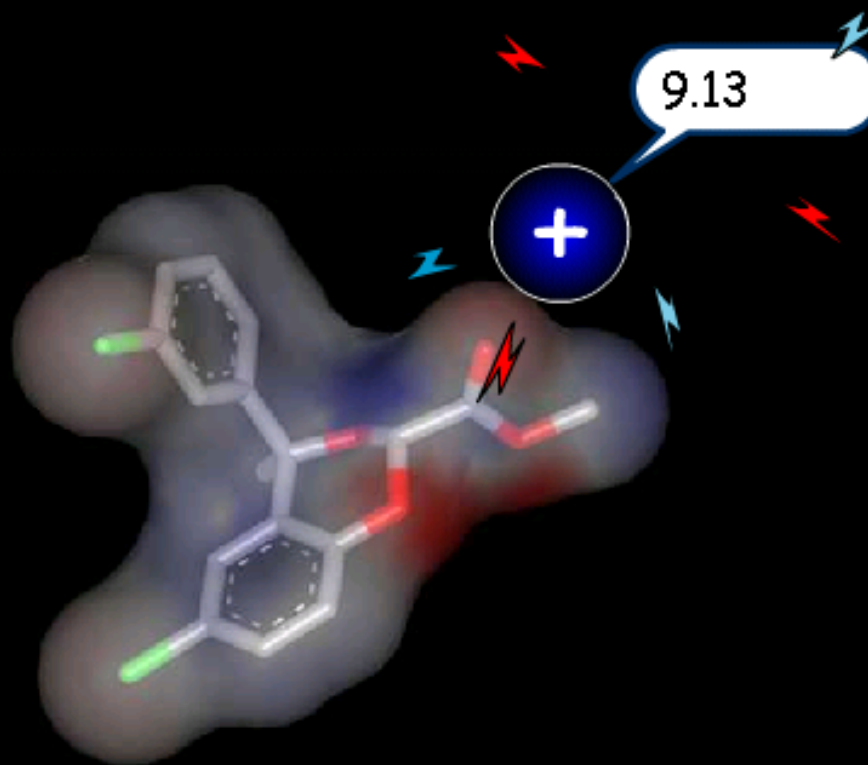


Jako sondy oddziaływań sterycznych stosuje atom węgla  $sp^3$ .



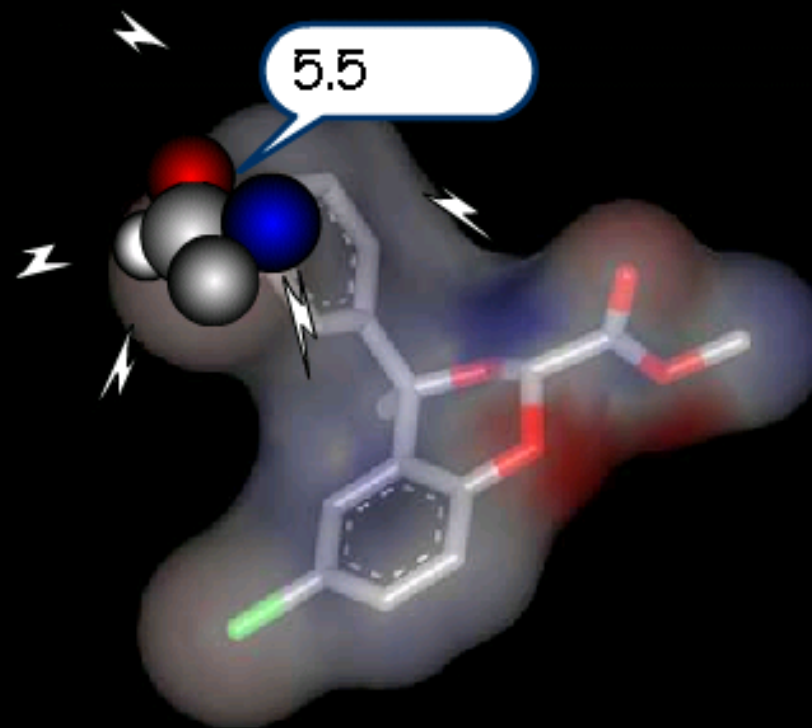
# ILOŚCIOWE MODELE ZALEZNOŚCI STRUKTURA - AKTYWNOŚĆ QSAR MODEL 3D QSAR

Jako sondy oddziaływań  
elektronowych stosuje  
atom węgla  $sp_3$  z  
ładunkiem +1



# ILOŚCIOWE MODELE ZALEZNOŚCI STRUKTURA - AKTYWNOŚĆ QSAR MODEL 3D QSAR

Istnieją też sondy  
multiatomowe takie  
jak  $\text{CH}_3$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  
 $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NH}_3^+$ ,  $\text{COO}^-$ , etc...





# ILOŚCIOWE MODELE ZALEZNOŚCI STRUKTURA - AKTYWNOŚĆ QSAR MODEL 3D QSAR

Porównawcza analiza pola cząsteczkowego  
(ang. comparative molecular field analysis,  
CoMFA)  $\longrightarrow$  deskryptor molekularny MIF.

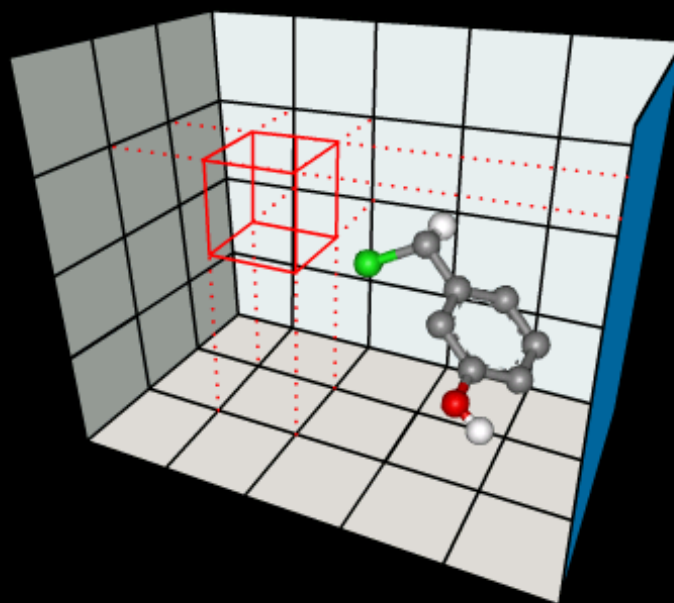
$$E = \sum_{i=1}^n q_i q_j / D r_{ij} \quad E_{vdw} = \sum_{i=1}^n (A_{ij} r_{ij}^{-12} - C_{ij} r_{ij}^{-6})$$

gdzie:  $q$  – ładunki atomów analizowanej cząsteczki  $i$   
oraz sondy molekularnej  $j$

$r$  – odległość między w/w atomami

$A, C, D$  – wsp. empiryczne

# ILOŚCIOWE MODELE ZALEZNOŚCI STRUKTURA - AKTYWNOŚĆ QSAR MODEL 3D QSAR



# ILOŚCIOWE MODELE ZALEZNOŚCI STRUKTURA - AKTYWNOŚĆ QSAR MODEL 3D QSAR

