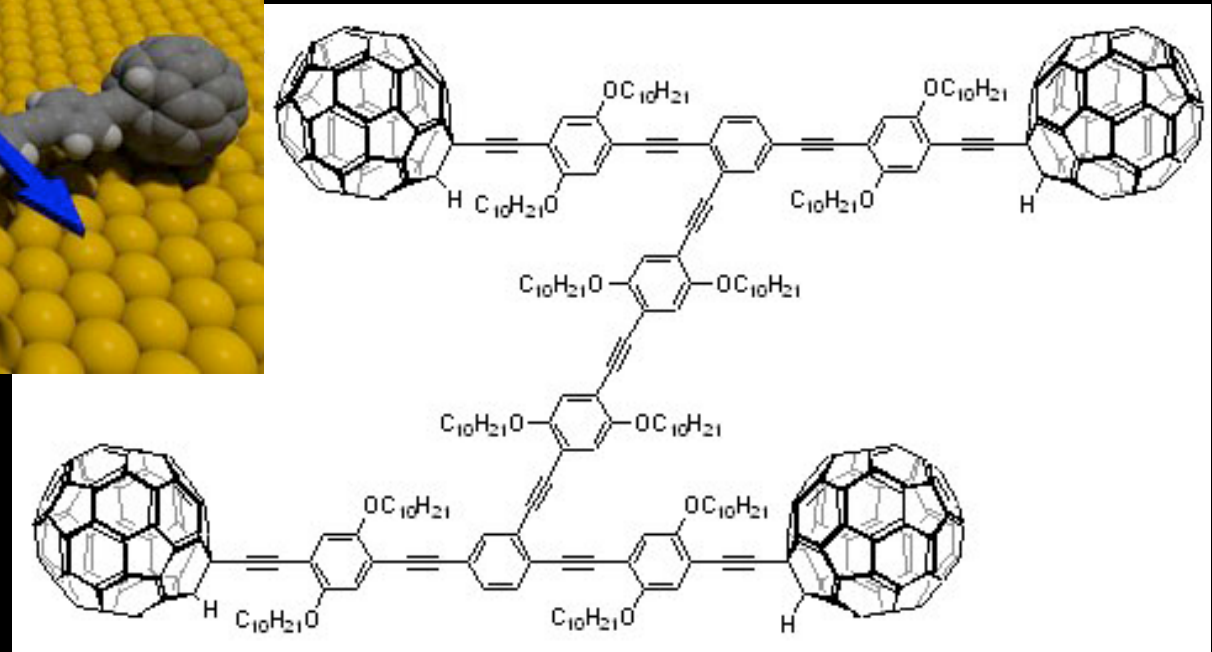
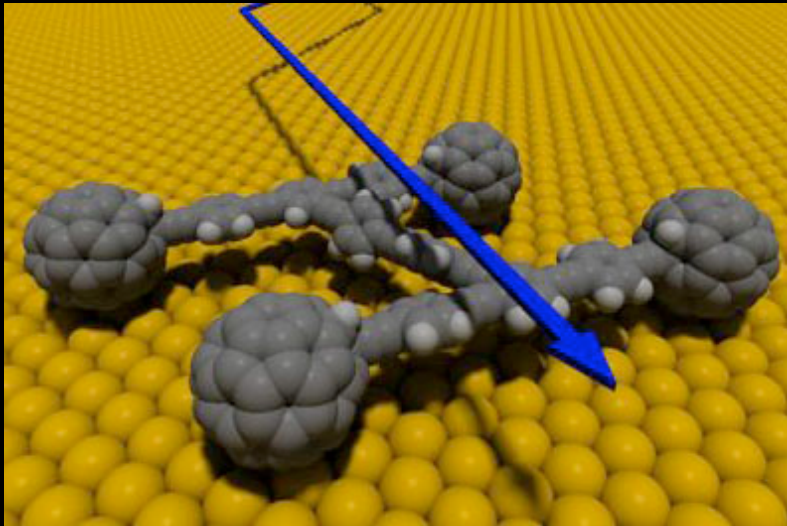


**Komputerowe wspomaganie
projektowania leków -
QSAR**

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.



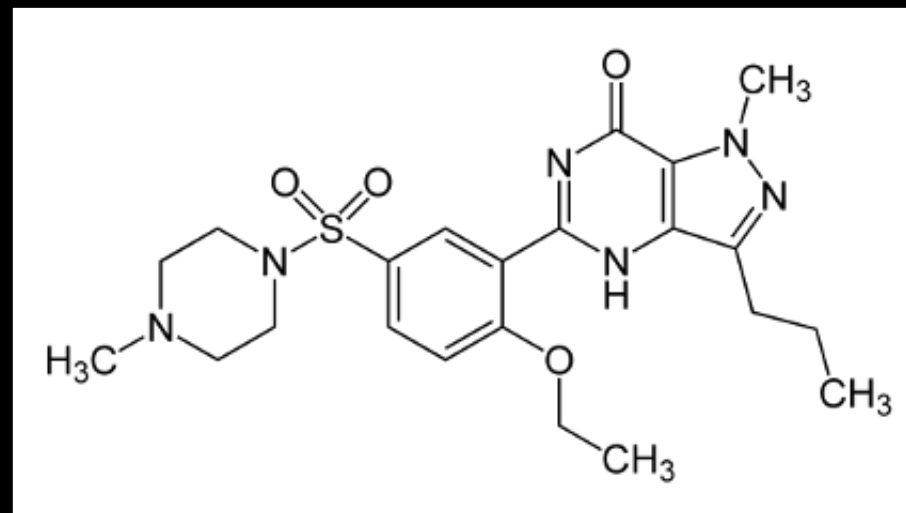
INTUICJA I SZCZĘŚLIWY TRAF

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



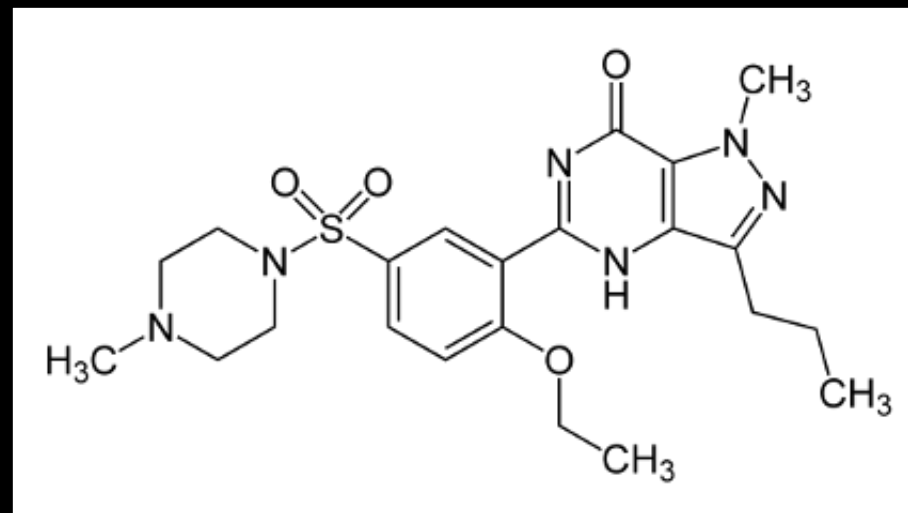
serendipitous discoveries

INTUICJA I SZCZĘŚLIWY TRAF

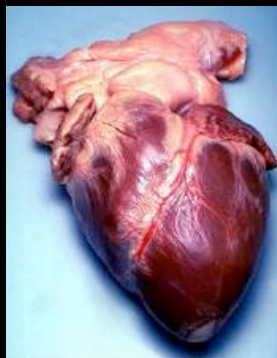


Sildenafil (ang. sildenafil citrate, nazwa handlowa oryginału: **Viagra**) – opatentowany w 1996 roku przez firmę Pfizer i wprowadzony po raz pierwszy na rynek w 1998 roku. Nazwa handlowa Viagra wywodzi się z sanskryckiego słowa wjaghra (dewanagari: व्याघ्र) oznaczającego tygrysa.

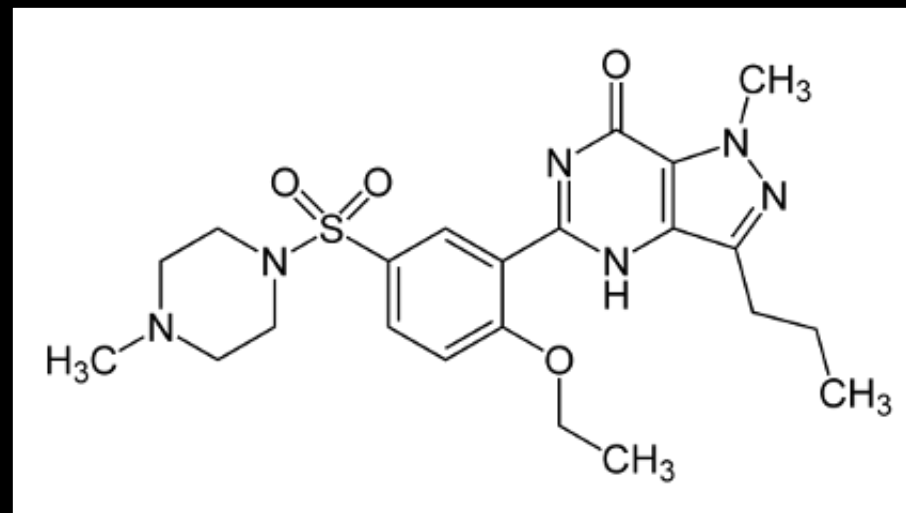
INTUICJA I SZCZĘŚLIWY TRAF



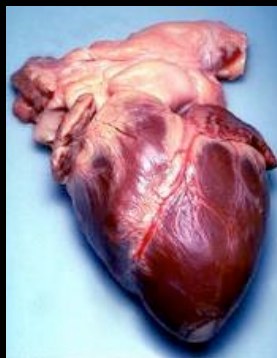
Sildenafil (ang. sildenafil citrate, nazwa handlowa oryginału: **Viagra**) – opatentowany w 1996 roku przez firmę Pfizer i wprowadzony po raz pierwszy na rynek w 1998 roku. Nazwa handlowa Viagra wywodzi się z sanskryckiego słowa wjaghra (dewanagari: व्याघ्र) oznaczającego tygrysa.



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

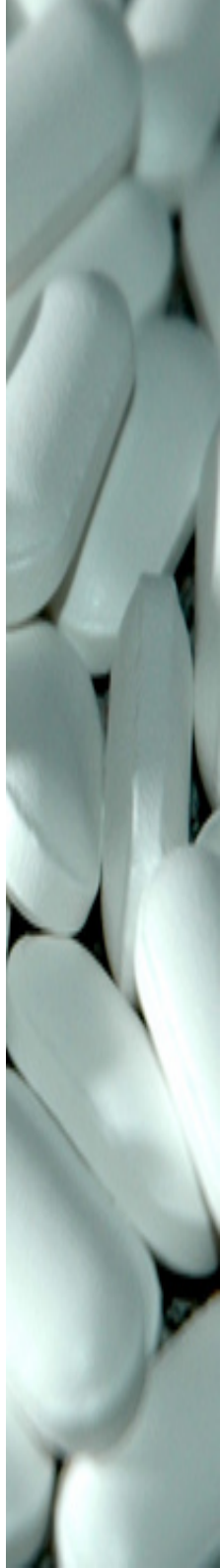


Cukier spożywczy – pod tą nazwą występuje sacharoza produkowana z trzciny cukrowej (cukier trzcinowy), bądź z buraków cukrowych (cukier buraczany).

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**

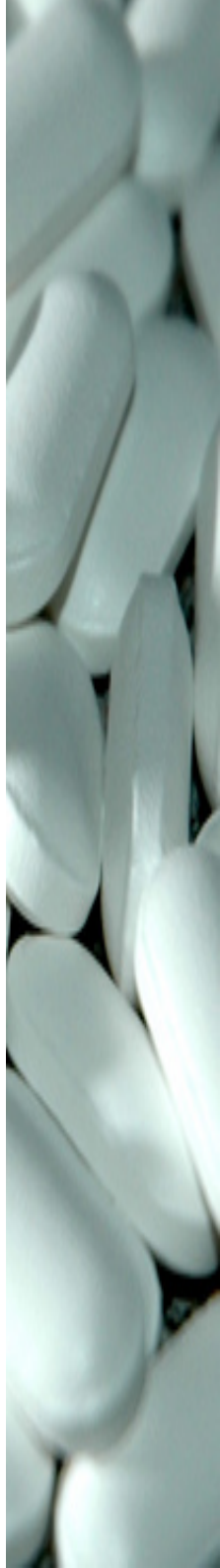
PROJEKTOWANIE LEKÓW

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
- usztynwienie 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

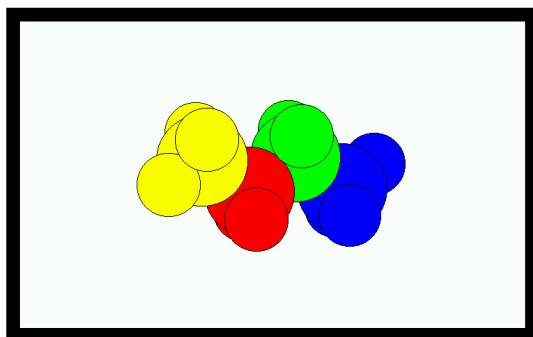
Podobieństwo chemiczne/molekularne (ang. molecular similarity) – jest to podobieństwo pierwiastków i cząsteczek w kontekście ich relacji struktury do właściwości. Dwa związki lub pierwiastki uznaje się za podobne, jeśli mają one podobną strukturę chemiczną i zarazem podobną reaktywność w podobnych warunkach,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

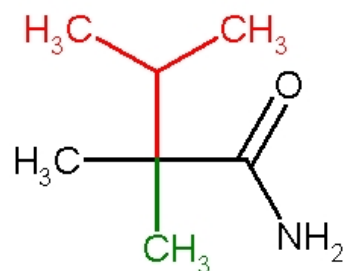


$$S = [s_1, s_2, s_3, \dots, s_i]$$

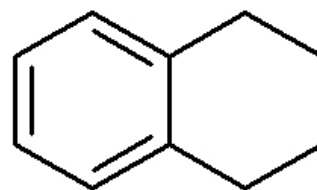
An arrow points from the right side of the boxed molecular model to the right side of the equation, indicating the mapping from the molecular structure to the descriptor vector.

DESKRYPTORY

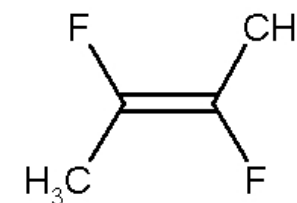
Deskryptory kodujące strukturę cząsteczki.



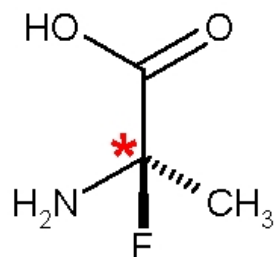
C(C(C)C)(C)C(=O)N



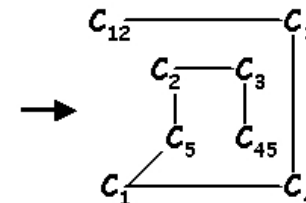
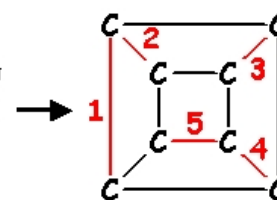
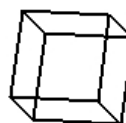
c1cc2CCCCc2cc1



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



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

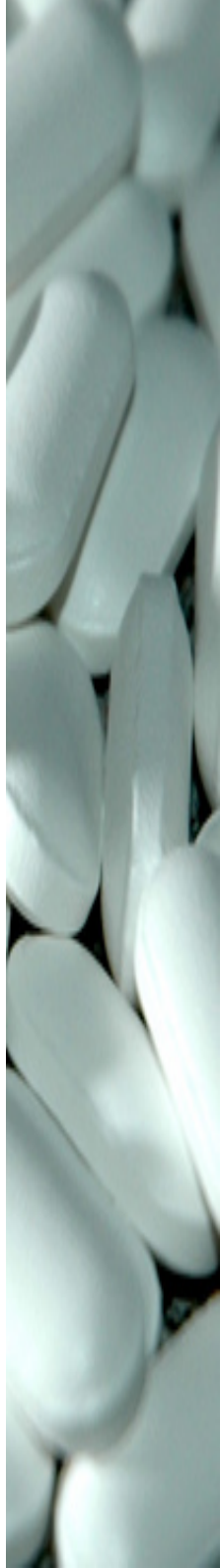


C12C3C4C1C5C2C3C45

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



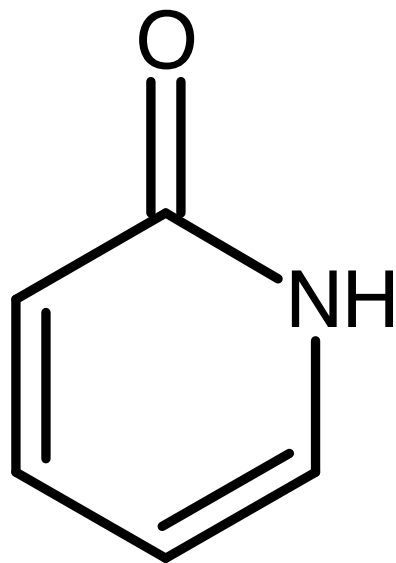
KODUJĄCE DESKRYPTORY KONSTYTUCYJNE

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

KODUJĄCE DESKRYPTORY KONSTYTUCYJNE

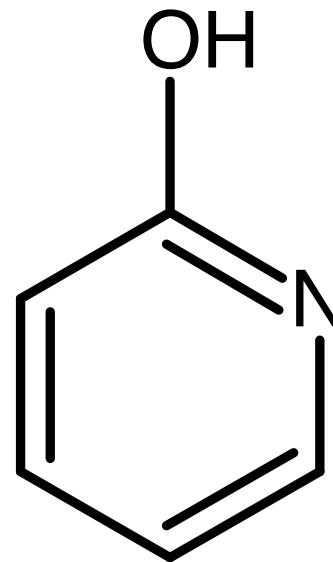
Są to deskryptory obliczane na podstawie wzoru cząsteczkowego (jak masa molowa czy liczba atomów).

a



O=c1[nH]cccc1

b

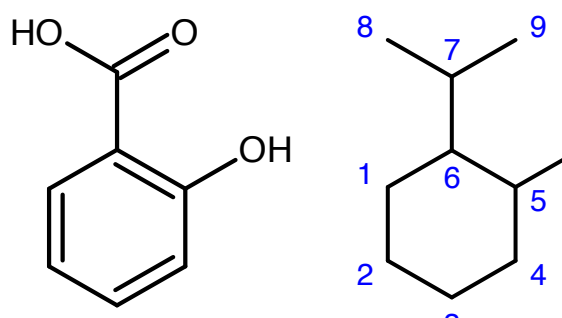


Oc1ncccc1

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

KODUJĄCE DESKRYPTORY KONSTYTUCYJNE

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



The image shows two chemical structures. On the left is salicylic acid, a benzene ring with a hydroxyl group (-OH) at position 1 and a carboxyl group (-COOH) at position 2. On the right is a cyclohexane ring with atoms numbered 1 through 6, and a methyl group attached to atom 6, with its carbon atom numbered 7 and its three hydrogen atoms numbered 8, 9, and 10.

	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

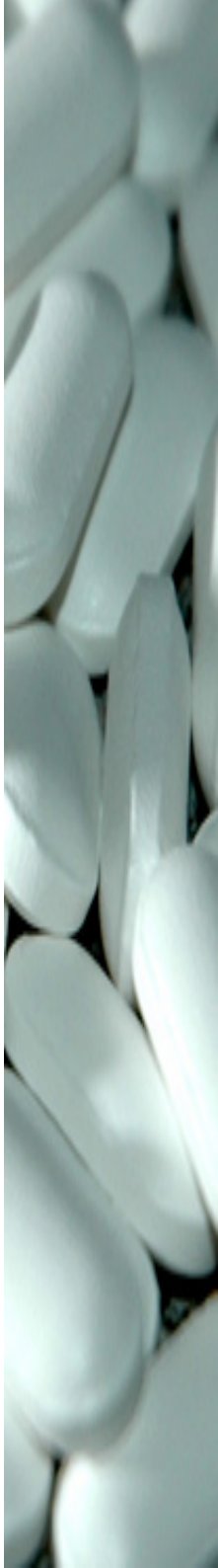
$$[B(G)]_{ij} = \begin{cases} b_{ij} & \text{dla } i \neq j \\ 0 & \text{dla } i = j \end{cases}$$

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.



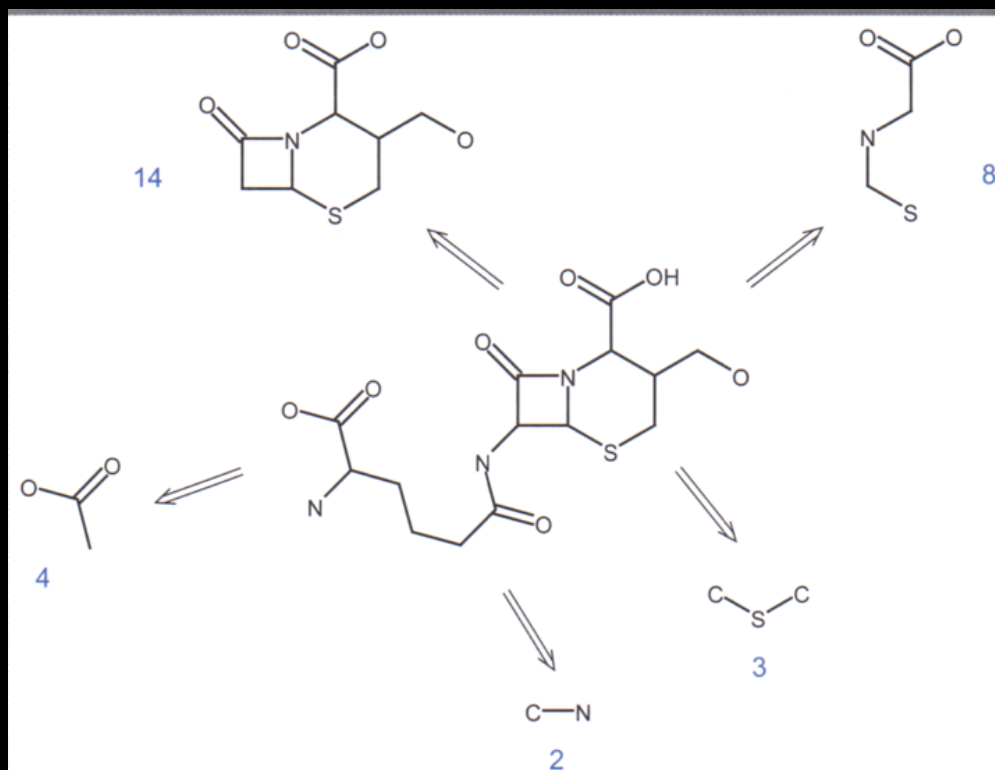
DESKRYPTORY OBLICZANE NA PODSTAWIE ATOMOWEJ REPREZENTACJI CZĄSTECZKI

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.

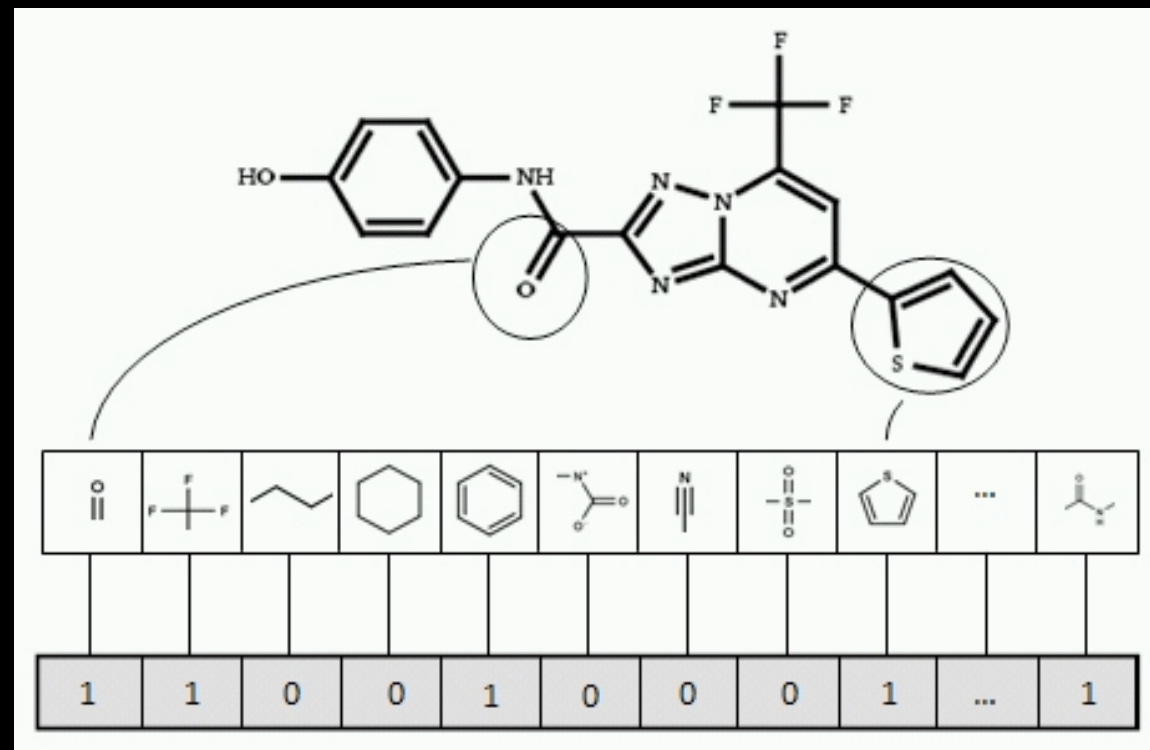


Obliczanie sprowadza się do zliczenia liczby wszystkich możliwych fragmentów o określonej liczbie atomów, niektóre z takich fragmentów przedstawiono na rysunku.

Fragmentaryczny deskryptor daktyloskopowy używany w modelowaniu HQSAR

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

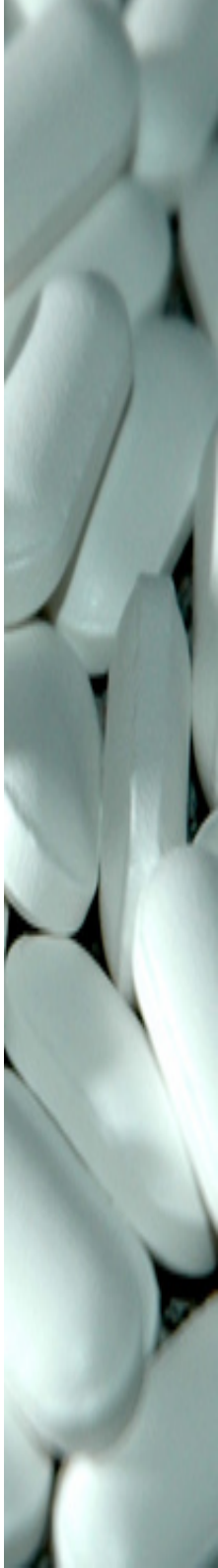
Deskryptory geometryczne (inaczej deskryptory kształtu cząsteczkowego) stanowią ilościową miarę informacji strukturalnej opisanej kształtem cząsteczki.

Przykłady prostych deskryptorów geometrycznych:

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

ZŁOŻONE DESKRYPTORY GEOMETRYCZNE

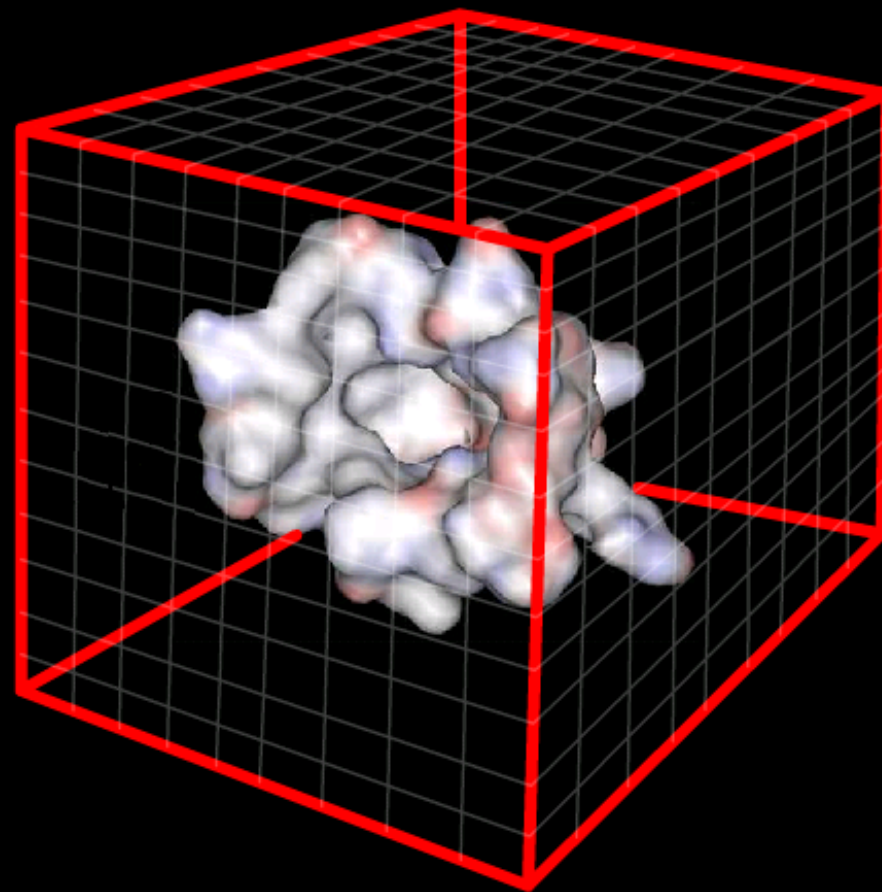
Złożone deskryptory geometryczne bazują nie tylko na prostej informacji pochodzącej z kształtu cząsteczek.



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.



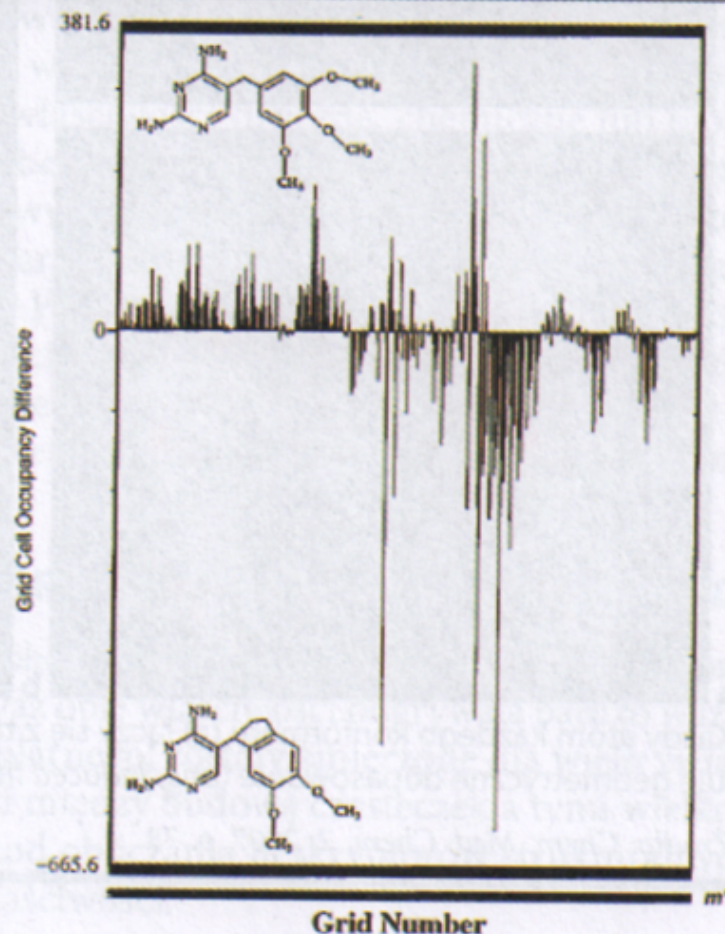
Regularna sieć otaczająca cząsteczkę używana do konstrukcji deskryptorów MIF i GCOD.

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 (górze) 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



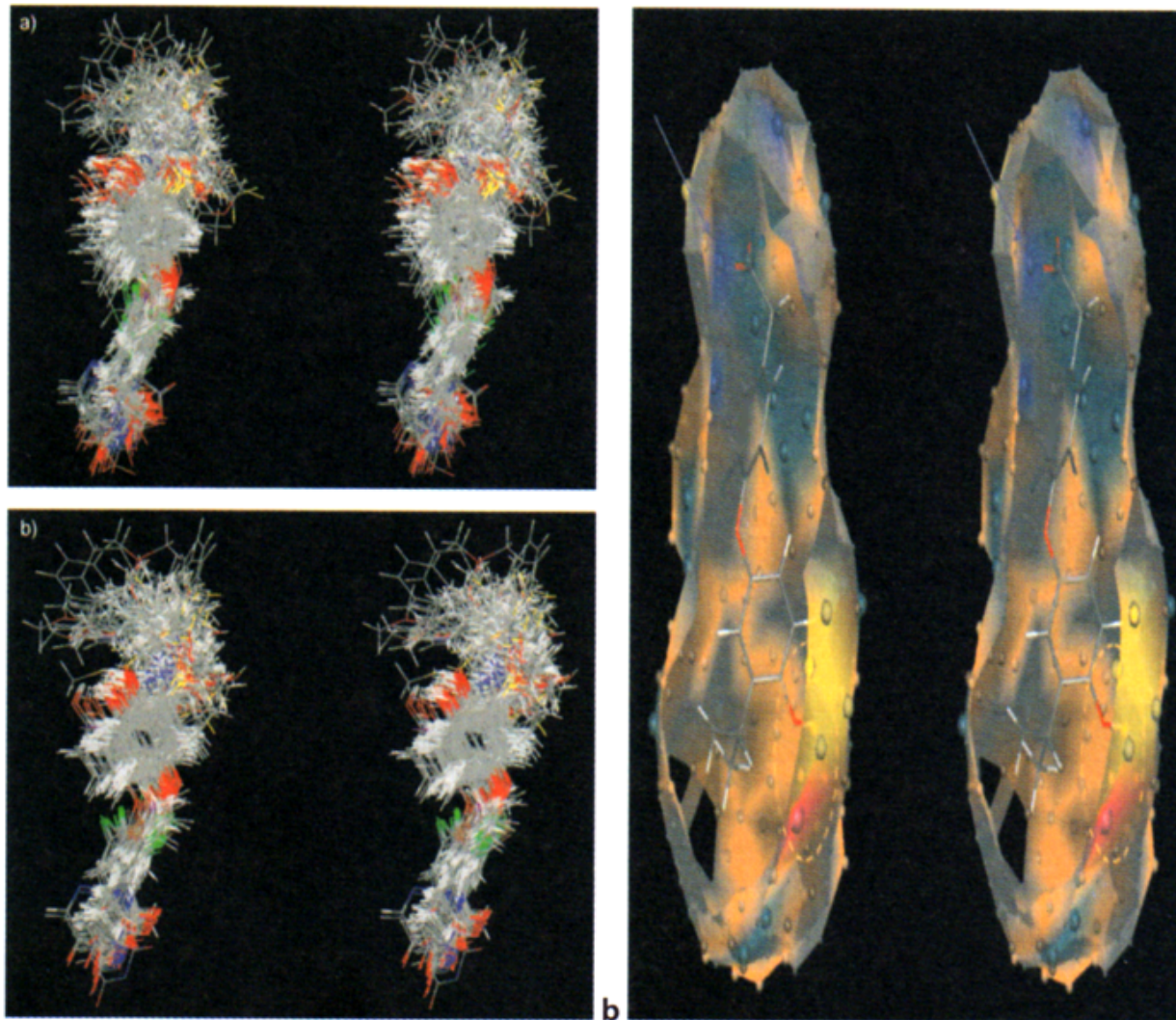
ZŁOŻONE DESKRYPTORY GEOMETRYCZNE

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:

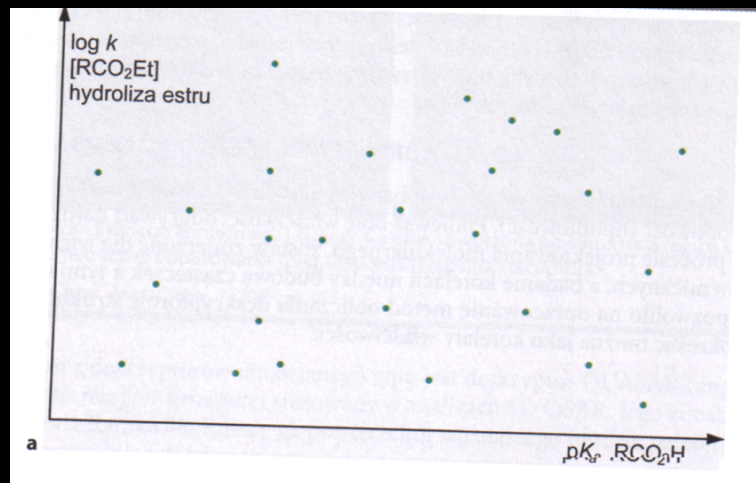
- stałe dysocjacji kwasów K_a
- hydrofobowość (lipofilowość)

Hydrofobowość – łącznie się niepolarnych grup lub cząsteczek w środowisku wodnym

Lipofilowość – względne powinowactwo związku chemicznego do środowiska niewodnego względem wodnego

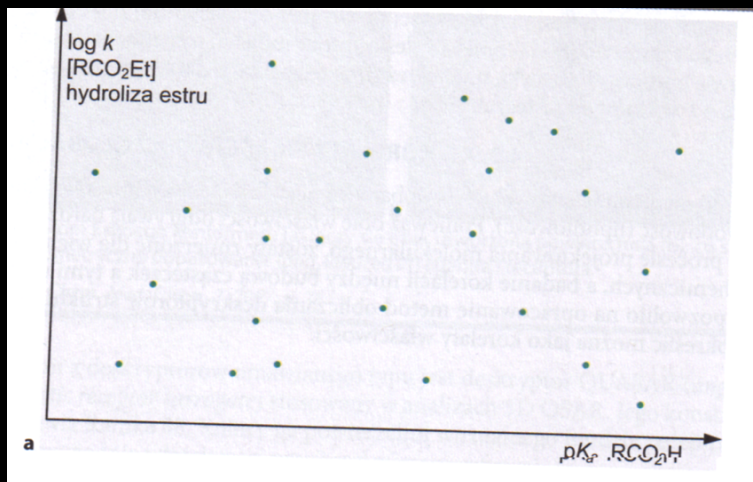
DESKRYPTORY SKORELOWANE Z WŁAŚCIWOŚCIAMI

KORELATY FRAGMENTÓW MOLECULARNYCH - STAŁA HAMMETTA

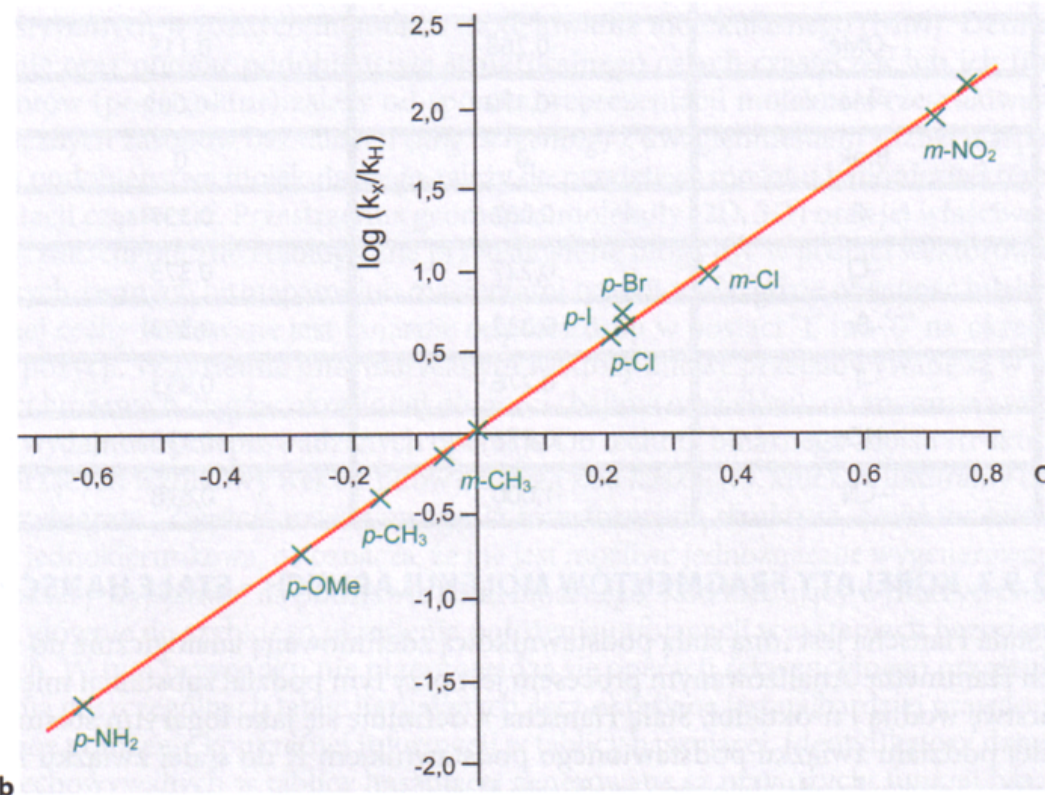


DESKRYPTORY SKORELOWANE Z WŁAŚCIWOŚCIAMI

KORELATY FRAGMENTÓW MOLECULARNYCH - STAŁA HAMMETTA



Generalnie nie obserwuje się dobrze ze zdefiniowanej zależności między stałymi kinetycznymi, danymi termodynamicznymi np. hydrolyzy 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), σ jest stałą podstawnika (Hammetta), ρ – 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:

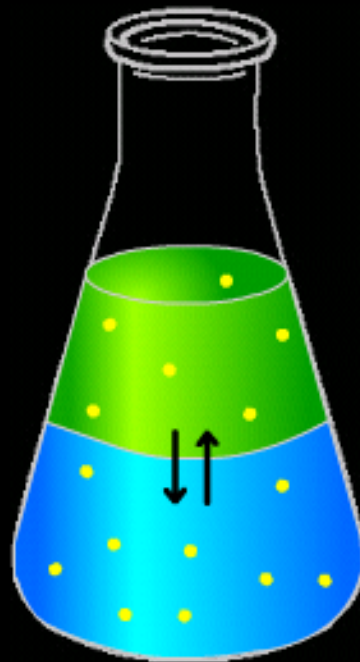
aktywność biologiczna = f(struktura)

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



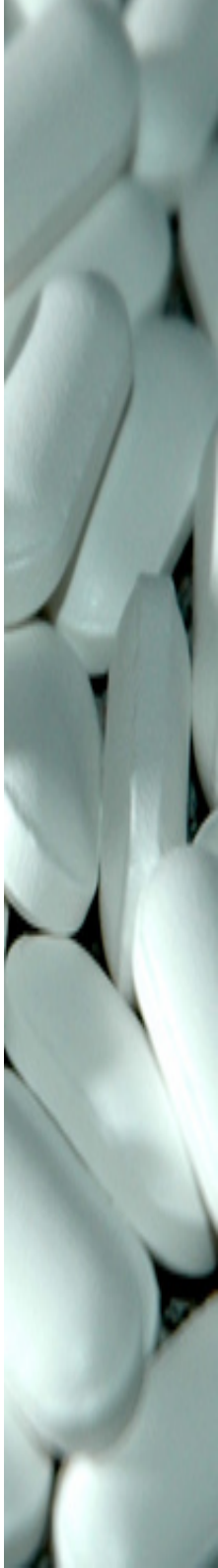
DESKRYPTORY SKORELOWANE Z WŁAŚCIWOŚCIAMI KORELATY FRAGMENTÓW MOLECULARNYCH - STAŁE HANSCHA

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

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 molekułe nazywa się skriningiem.



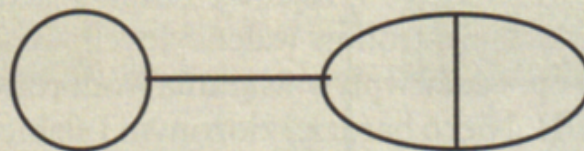
BAZY DANYCH

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.

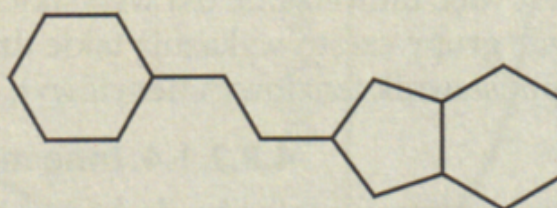
Filtrowanie może odbywać się na podstawie określonych deskryptorów S i właściwości P molekuł, które są przechowywane w bazie lub obliczane na podstawie struktury cząsteczki.

OPIS MODYFIKACJI SAR

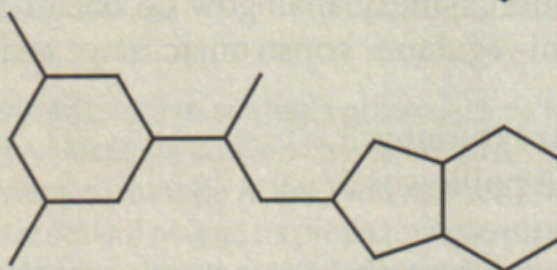
zredukowany
trzon
molekularny



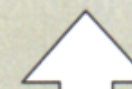
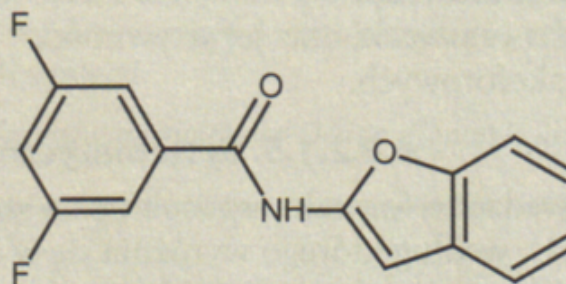
trzon
molekularny



graf
molekularny



wzór
cząsteczkowy



Poziom abstrakcji opisu struktury cząsteczek



Koncepcja zredukowanego opisu cząsteczek w formie trzonu molekularnego

Źródło: G. Schneider, K. H. Baringhaus, *Molecular Design: Concepts and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, 2008

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 skringingu 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:

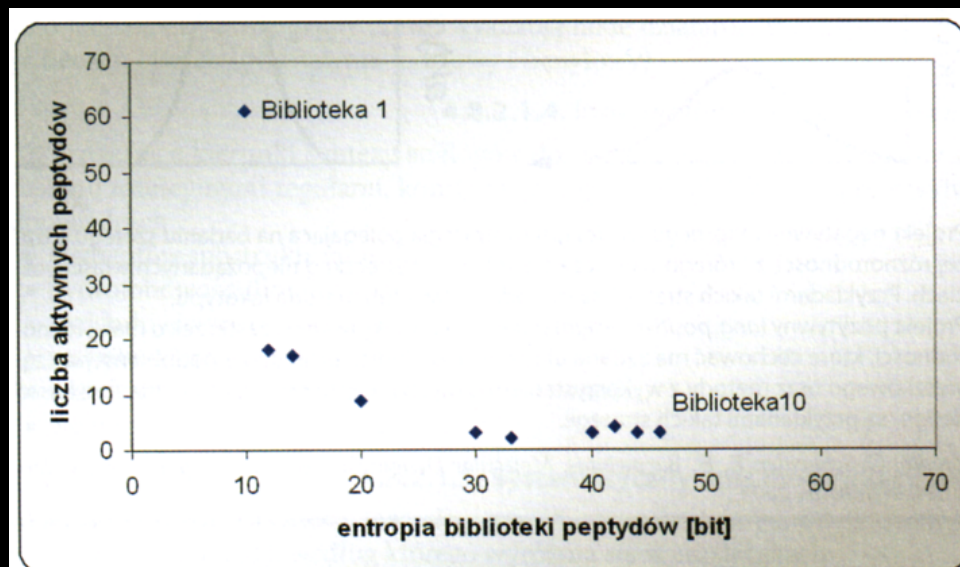
$$R_i = H_{\max} - H_i$$

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

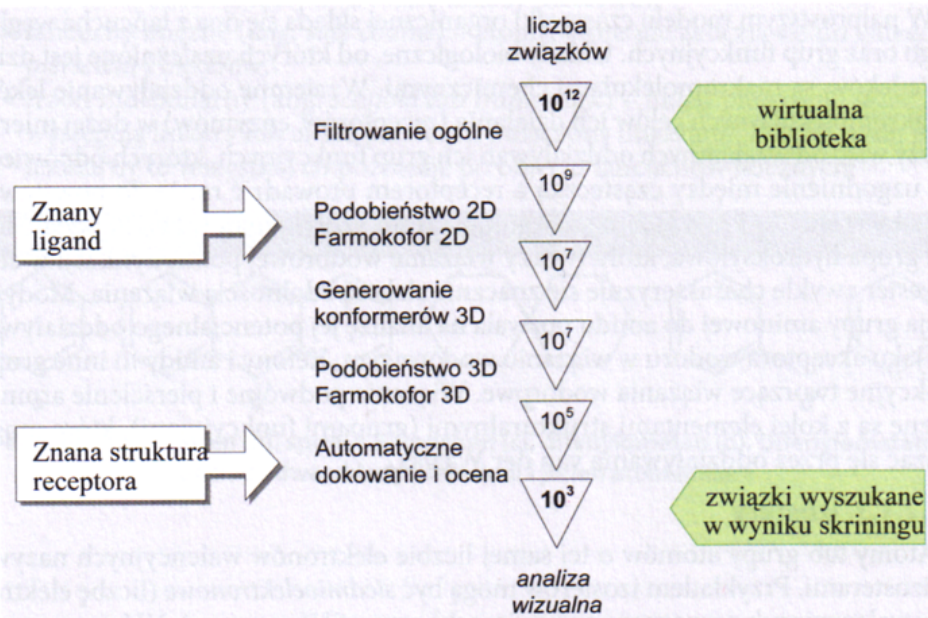
Oznacza to, że informacja dla wszystkich miejsc podstawienia jest taka sama.

MIARY RÓŻNORODNOŚCI CZĄSTECZEK

ENTROPIA SHANNONA

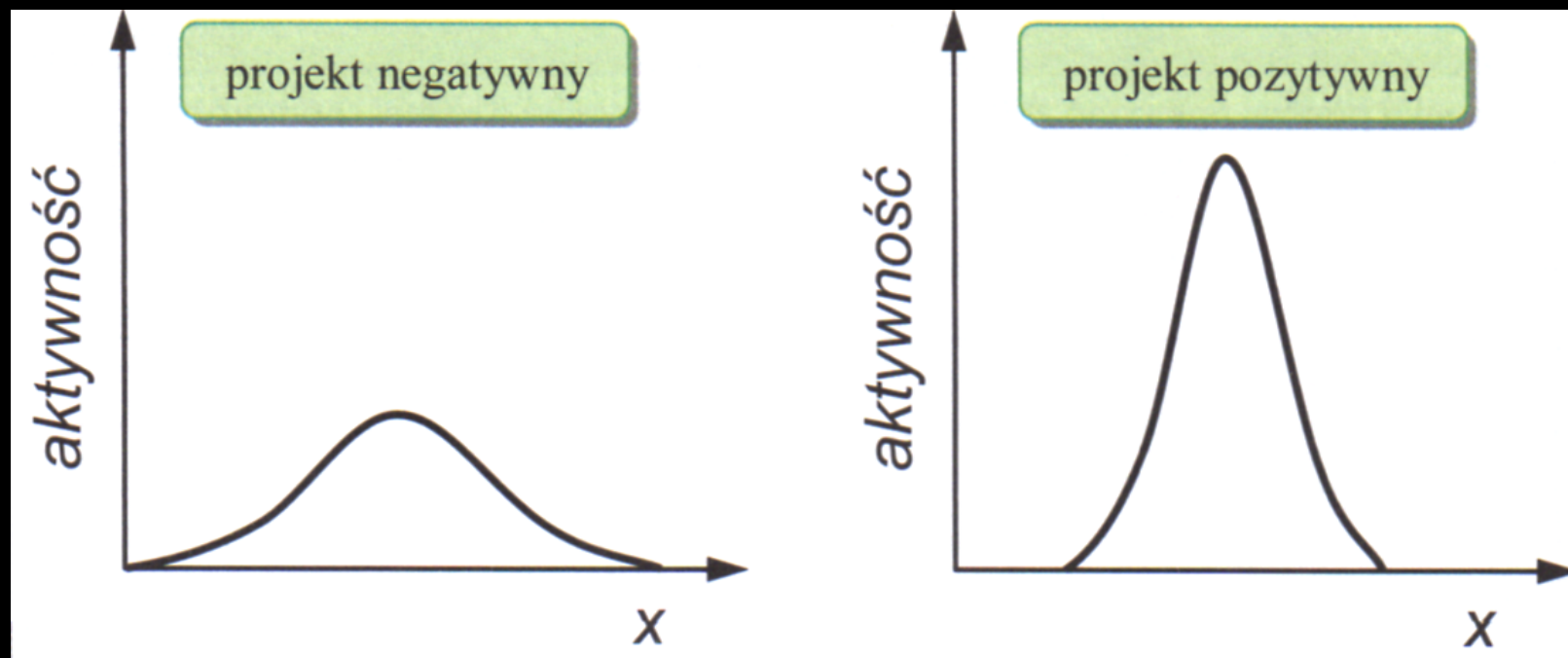


Możliwe strategie skringingu wirtualnego w kontekście różnorodności cząsteczek przedstawiają rysunki poniżej.



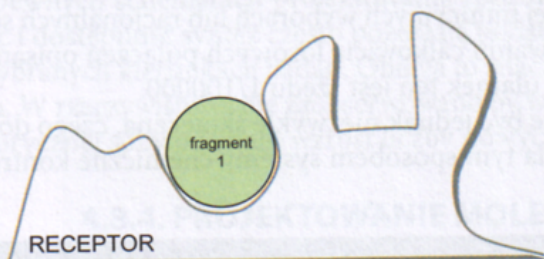
MIARY RÓŻNORODNOŚCI CZĄSTECZEK

ENTROPIA SHANNONA

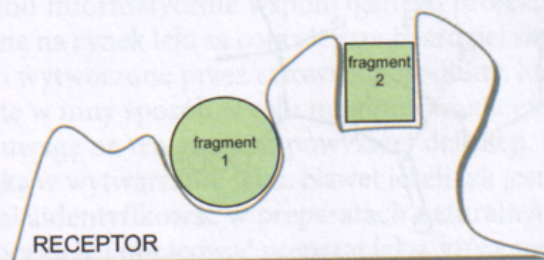


PROJEKTOWANIE METODĄ FRAGMENTÓW MOLEKULARNYCH

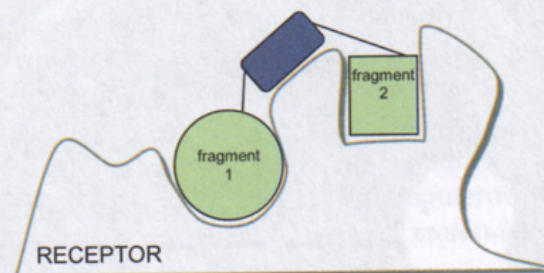
Koncepcja projektowania metodą fragmentów molekularnych



wiązanie pierwszego fragmentu

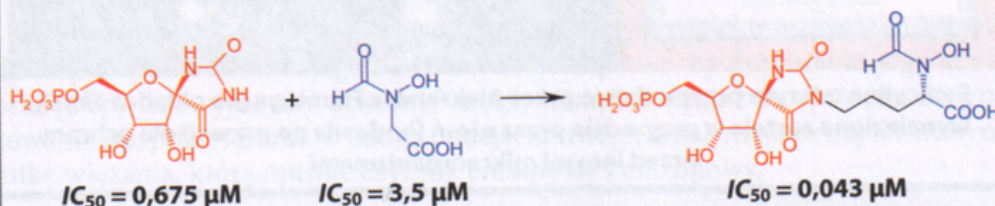


wiązanie drugiego fragmentu



połączenie fragmentów

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

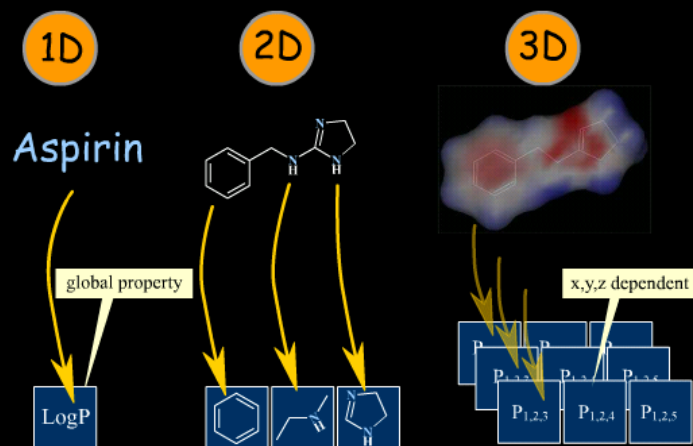
QSAR (ang. Quantitative Structure – Activity Relationships) polega na poszukiwaniu korelacji między właściwościami cząsteczek P a deskryptorami molekularnymi S oraz modelowaniu ilościowych relacji, które łączą te zmienne.

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 ZALEZNOŚCI 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 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 π

σ – stała Hammetta

b – wyraz wolny

ILOŚCIOWE MODELE ZALEZNOŚCI STRUKTURA - AKTYWNOŚĆ QSAR

MODEL 1D QSAR

The diagram shows the equation $\log 1/C = a_1(\log P)^2 + a_2 \log P + a_3 \sigma + \dots + b$ with callouts explaining each term:

- akrywność biologiczna** (biological activity) points to $\log 1/C$.
- paraboliczna zależność logP** (parabolic dependence on logP) points to $a_1(\log P)^2$.
- stala** (constant) points to b .
- liniowa zależność logP** (linear dependence on logP) points to $a_2 \log P$.
- deskryptor z stałą Hammetta** (descriptor with Hammett constant) points to $a_3 \sigma$.

gdzie a – stałe modelu regresyjnego

$\log P$ – parametr skorelowany ze stałą Hanscha π

σ – stała Hammetta

b – wyraz wolny