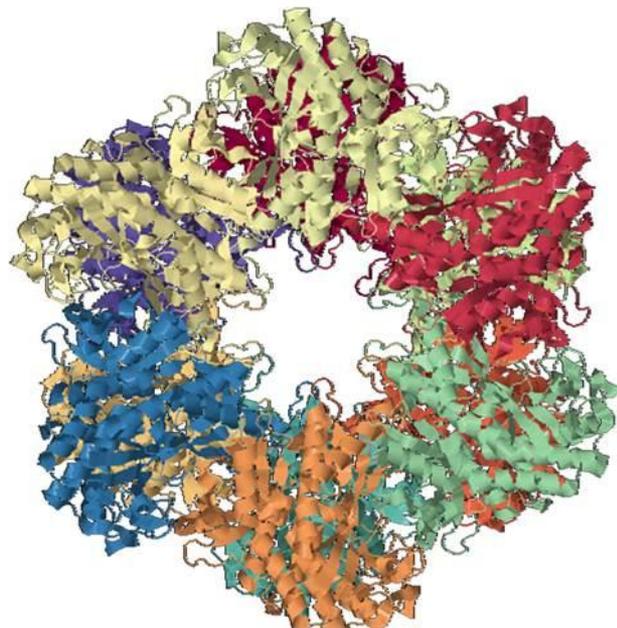


Кружок по медицинской химии

Приглашаем студентов, интересующихся созданием лекарств, на занятия кружка по медицинской химии!



Четвёртое занятие **20 марта** в **18:30** в **СХА**

Ждём Вас!

Подробная информация:

rnase@qsar.chem.msu.ru

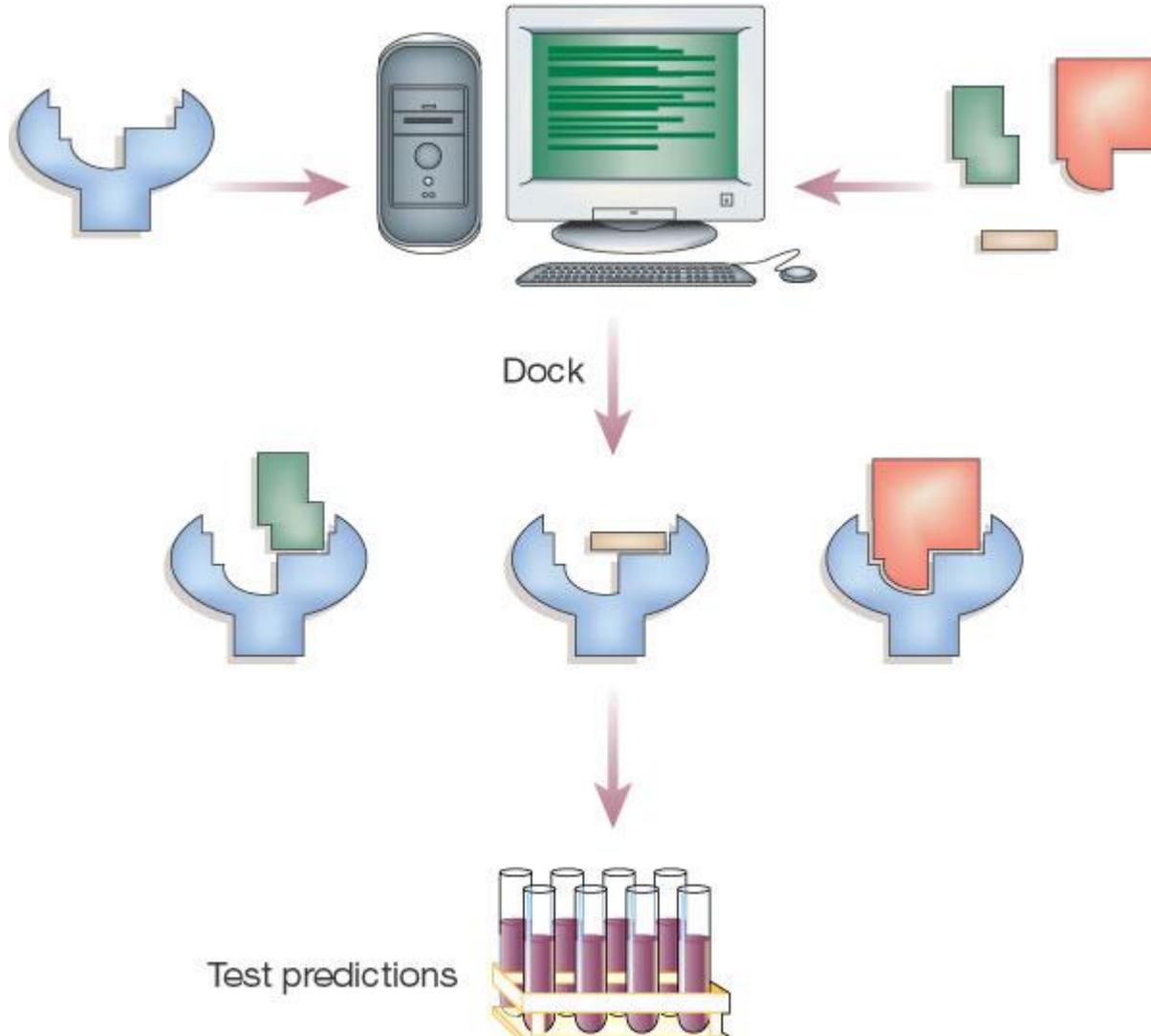
<http://qsar.chem.msu.ru/ru/obrazov/kruzhok>

<http://goo.gl/UCM8s0>



Занятие 4

Виртуальный скрининг



Высокопроизводительный скрининг

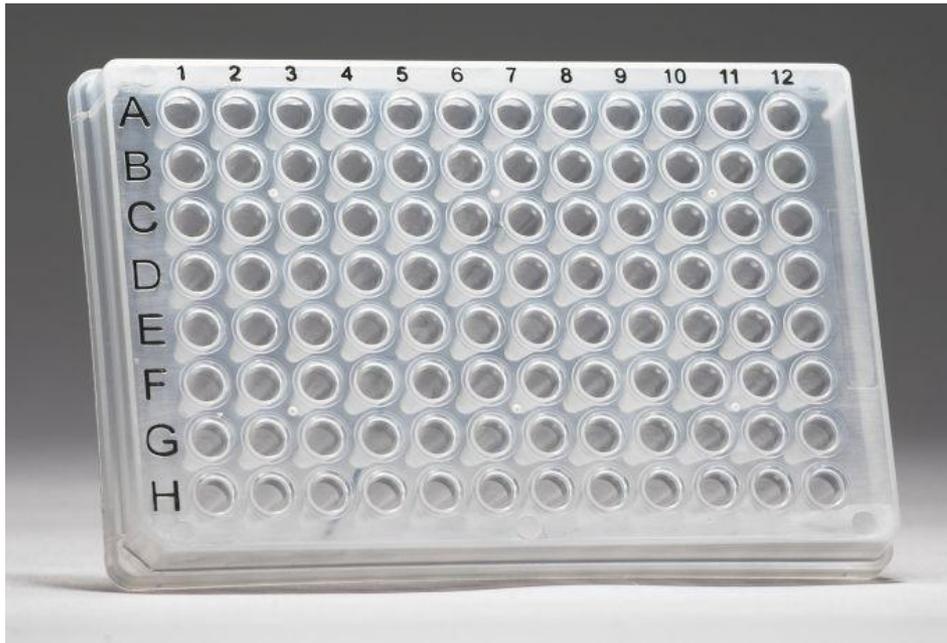
—экспресс-оценка активности больших коллекций соединений

Недостатки

- Стоимость
- В некоторых случаях невозможно разработать подходящую методику

Достоинства:

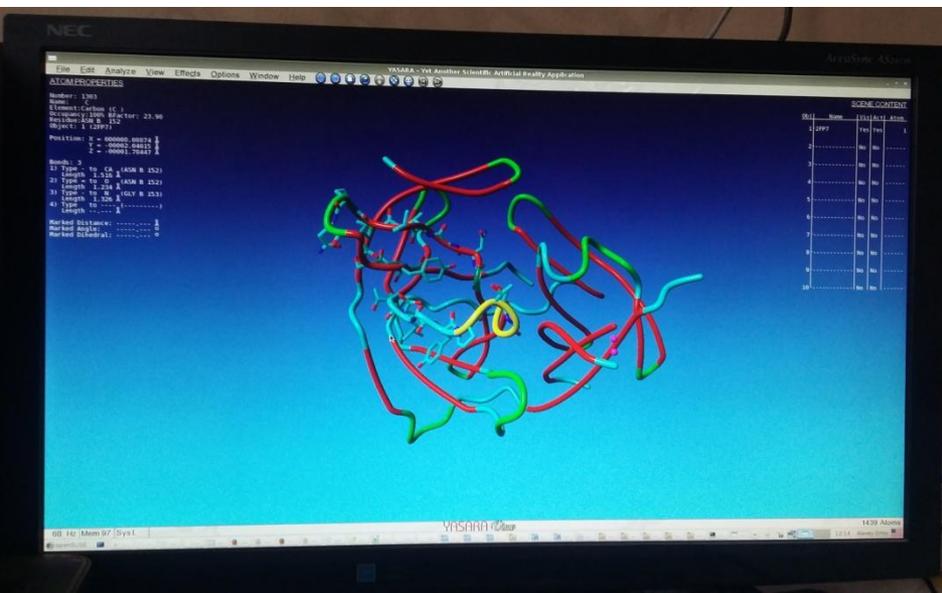
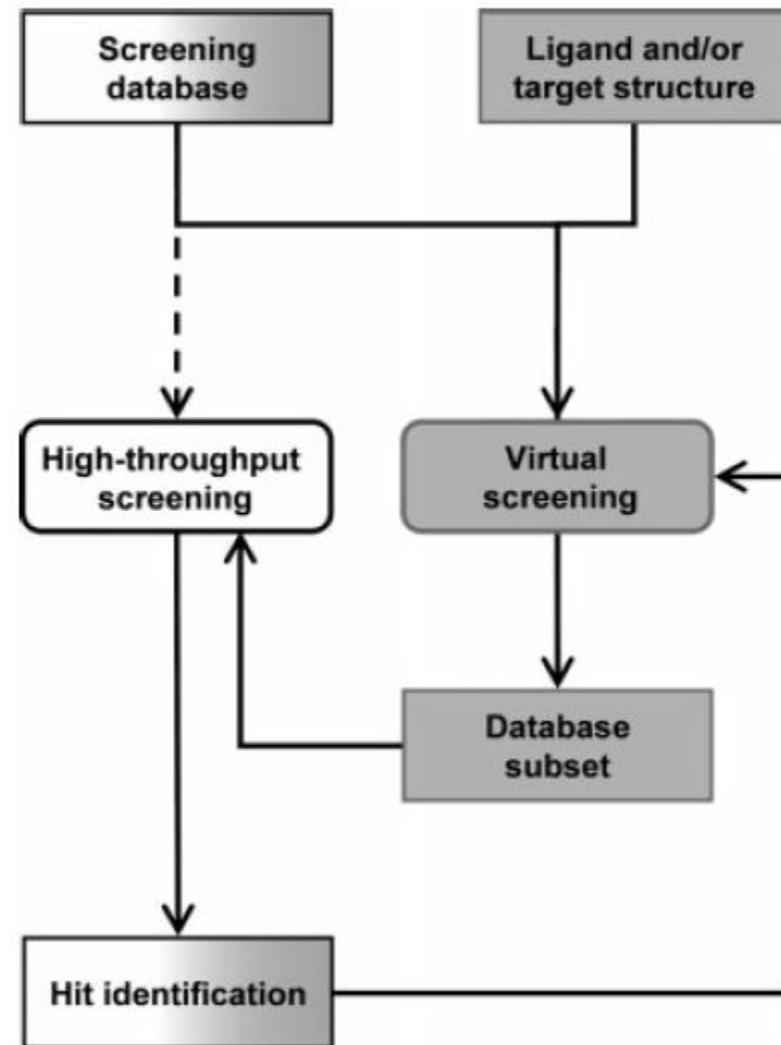
- Надёжность
- Высокая эффективность при правильном использовании



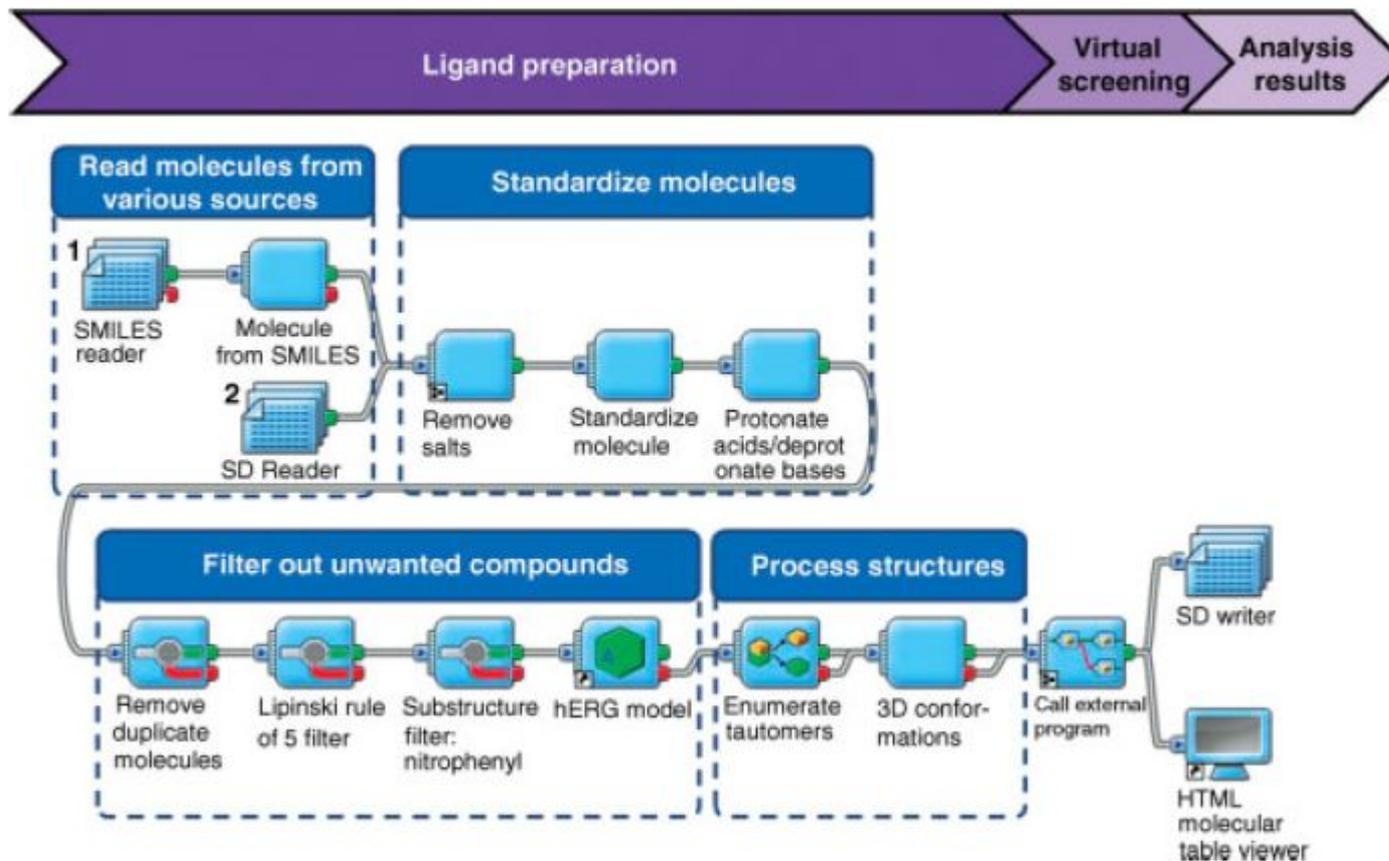
Высокопроизводительный VS виртуальный скрининг

Виртуальный скрининг

— оценка соединений вычислительными методами



Виртуальный скрининг



Виртуальный скрининг

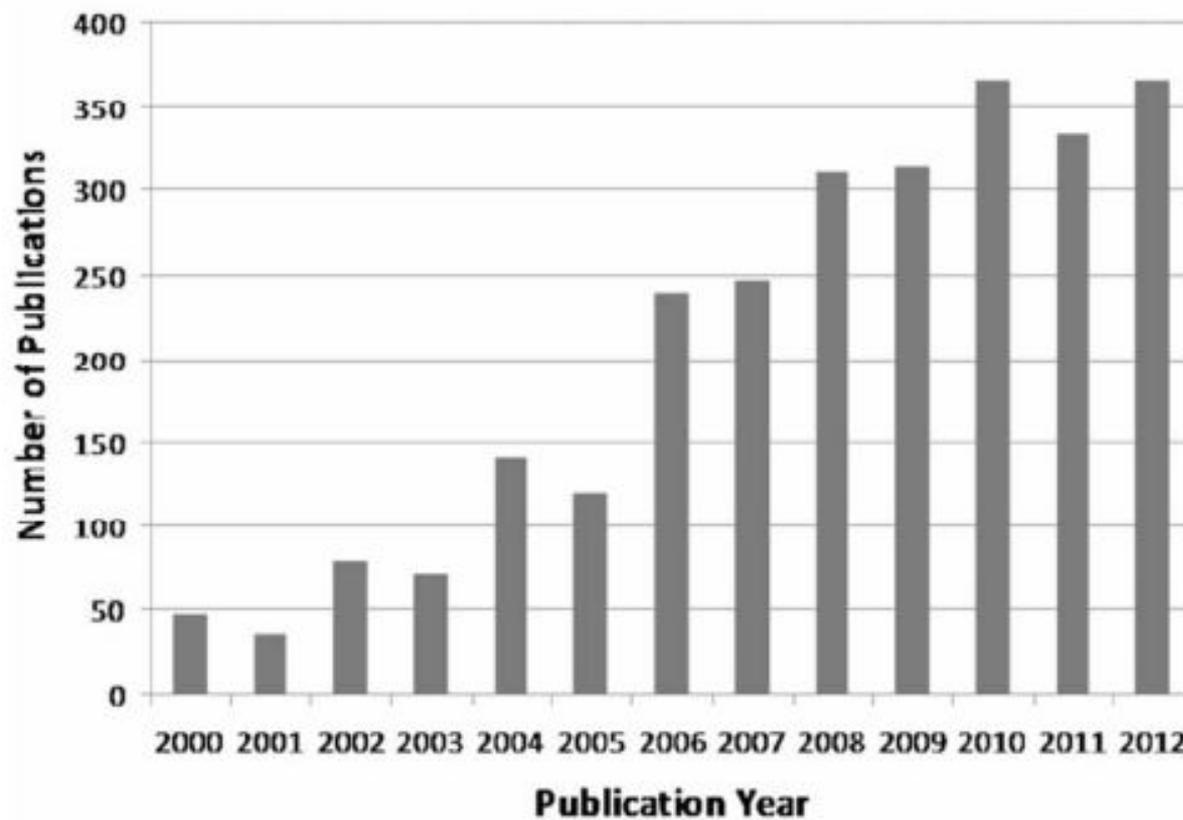
Преимущества:

- Скорость
- Низкая себестоимость
- Широкие возможности

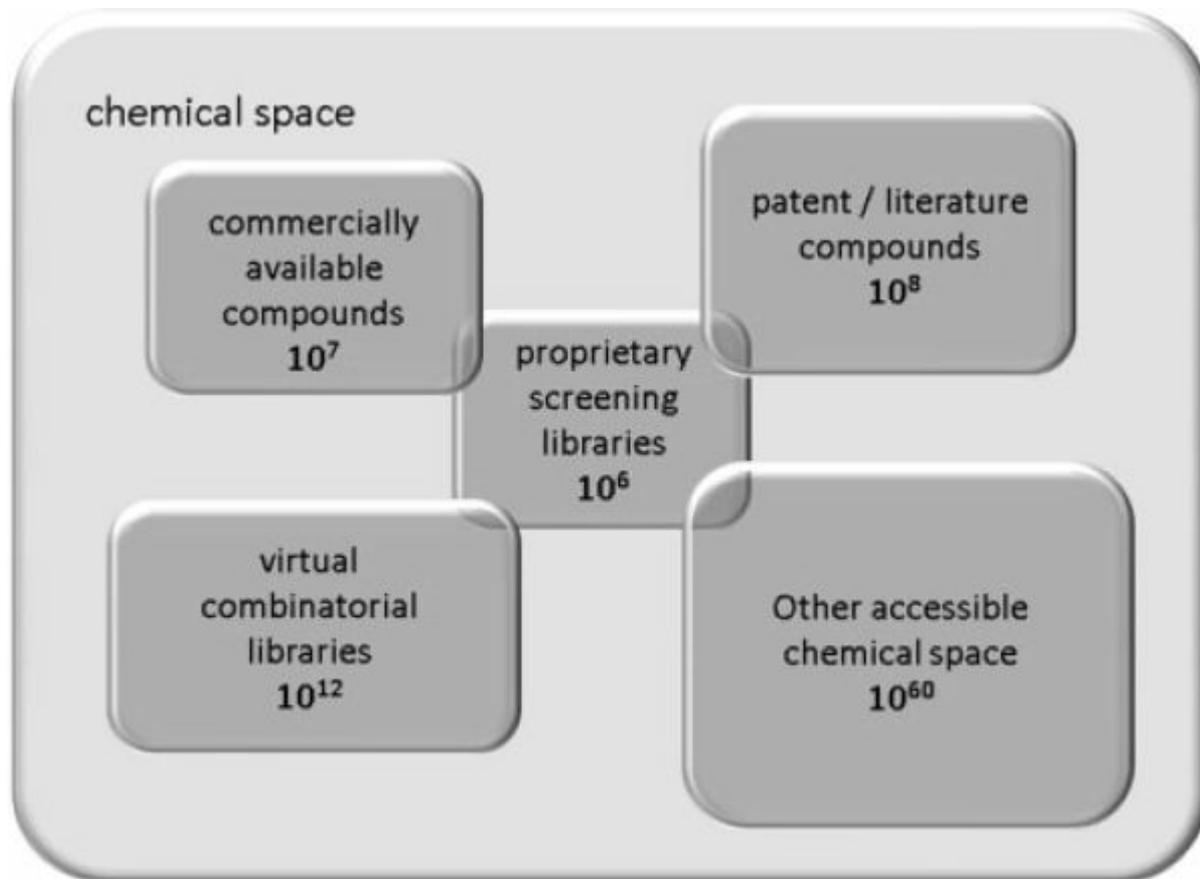
Недостатки:

- Достоверность

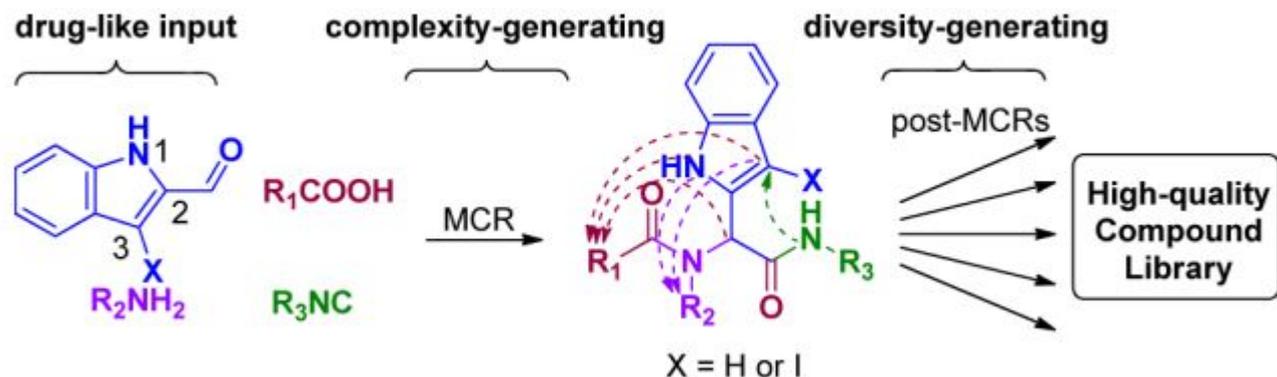
Виртуальный скрининг



Виртуальный скрининг



Генерация библиотек



Фильтрация

- Подструктурные дескрипторы (напр. токсофорные группы)
- ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Topic		Antibacterials	Other drugs (Lipinski etc.)
Target/Mode of Action		Multiple targets, multivalent, block target	Single target, selective, modulate target
Structure		Complex, multiple pharmacophores	Simple, single pharmacophore
Physicochemistry	M_w (g/mol)	> 500	< 500
	log MA (pH 7.5)	< 3 (Parenteral) < 5 (oral)	< 5
	Rotatable bonds	> 10	< 10
	H-donors	> 5 (Parenteral)	< 5
	H-acceptors	> 10	< 10
Pharmacokinetics	solubility (g/L)	> 0.5–2	< 1
	Dose	Often high	Often low
	Protein binding (%)	Critical	Less critical

PAINS

Pan Assay Interference Compounds

WORST OFFENDERS

Pan-assay interference compounds (PAINS) fall into hundreds of chemical classes, but some groups occur much more frequently than others. Among the most insidious are the eight shown here (reactive portions shown in red and purple). These and related compounds should set off alarm bells if they show up as 'hits' in drug screens.

TOXOFLAVIN
Redox cycler: can produce hydrogen peroxide, which can activate or inactivate different proteins.

ISOTHAZOLONES
Covalent modifier: reacts chemically with proteins in non-specific, non-drug-like ways.

CURCUMIN
Covalent modifier, membrane disruptor: muddles response of membrane receptors.

HYDROXYPHENYL HYDRAZONES
Covalent modifier, metal complexer: sequesters metal ions that inactivate proteins.

ENE-RHODANINE
Covalent modifier, metal complexer.

PHENOL-SULPHONAMIDES
Redox cycler, covalent modifier, unstable compound: breaks down into molecules that give false signals.

ENONES
Covalent modifier.

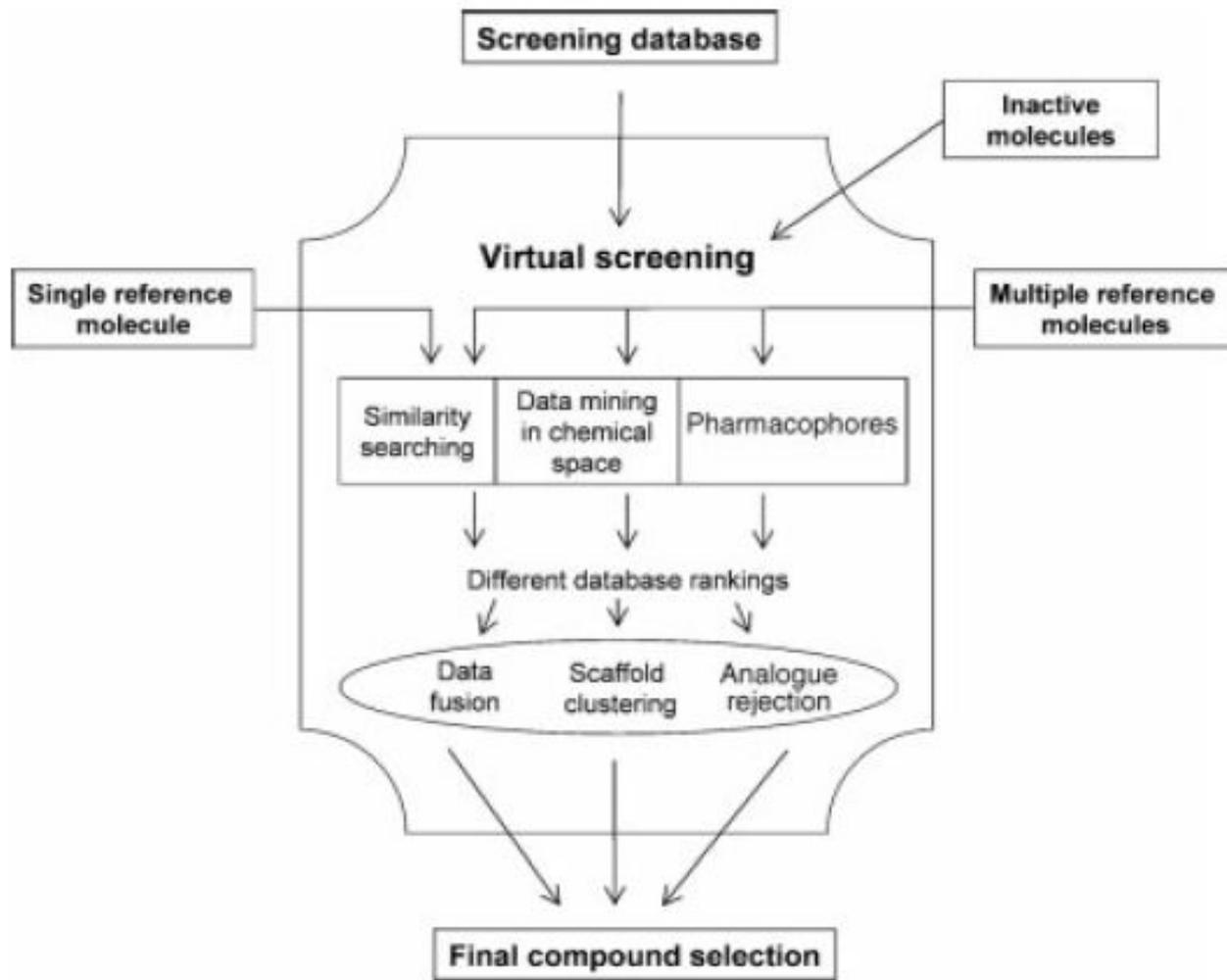
QUINONES AND CATECHOLS
Redox cycler, metal complexer, covalent modifier.

© Nature. Illustration by Roz Chast.

Виртуальный скрининг основанный на лиганде (LBVS)

Применяется:

1. Поиск по сходству структур (similarity search)
2. Поиск по сходству фармакофора
3. На основе значений дескрипторов



Успехи LBVS

Target protein	VS hit rate (%)	Active/assayed cpds
1	0.7	1/135
2	0.0	0/143
3	4.0	1/25
4	7.6	6/79
5	11.7	17/145
6	4.4	5/113
7	0.2	1/687
8	2.0	1/50
9	2.1	1/48
10	0.0	0/22
11	7.1	1/14
12	6.6	5/76
13	4.4	8/183
14	18.8	3/16

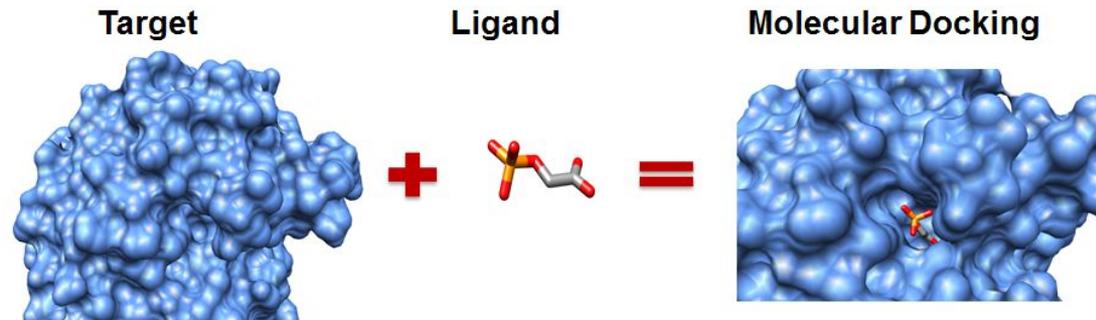


Для испытаний

Действительно испытанных

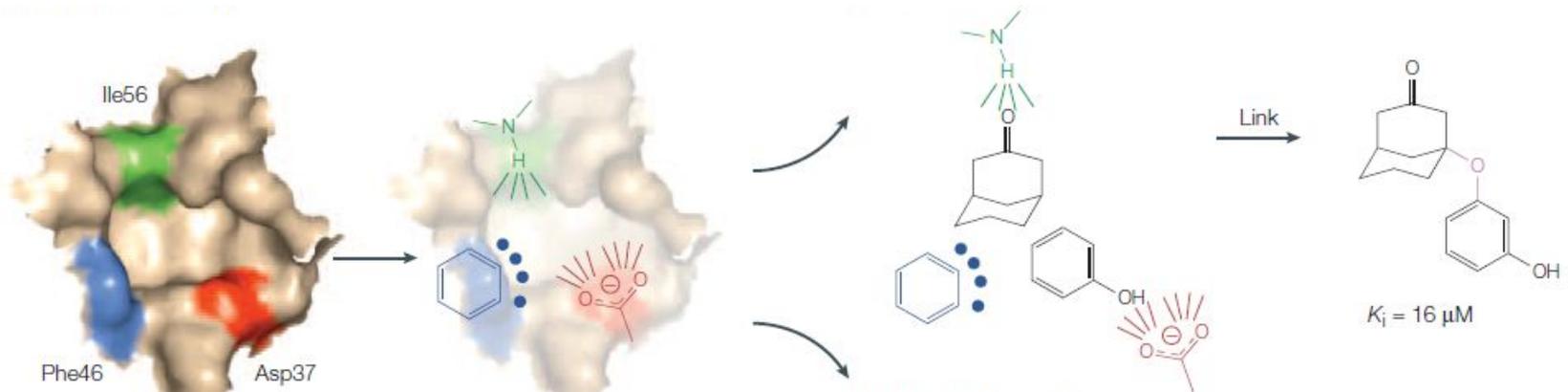
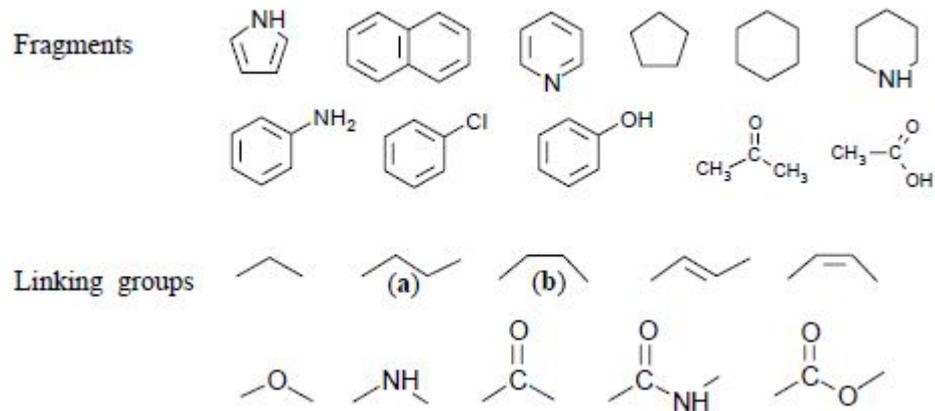
Виртуальный скрининг основанный на мишени (TBVS)

—докинг во всём его многообразии



Дизайн *de novo*

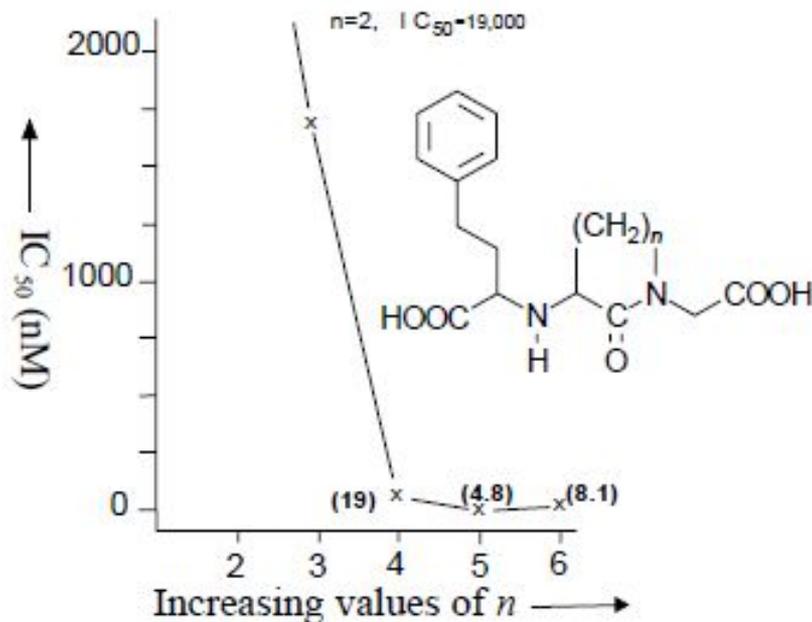
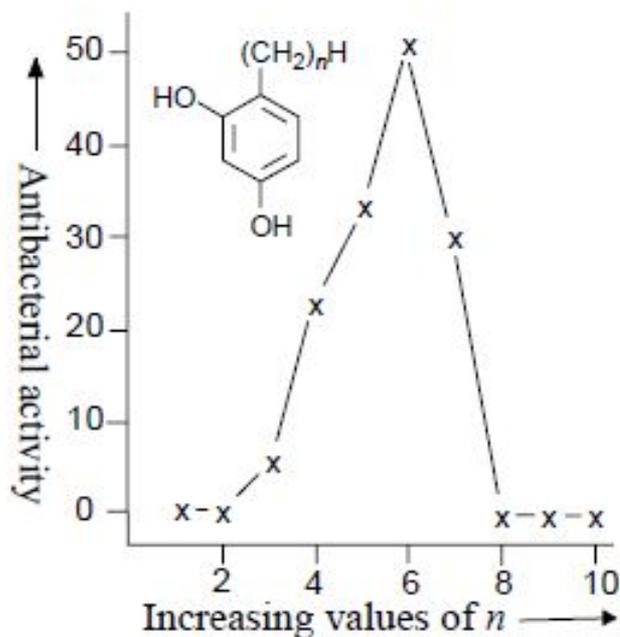
Идея состоит в том, чтобы собрать лиганд прямо в сайте «с нуля».



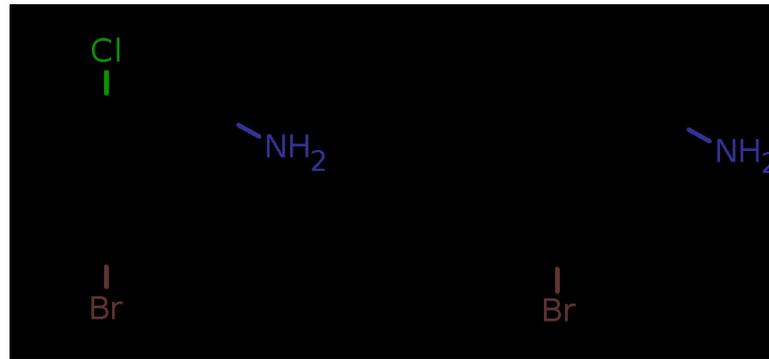
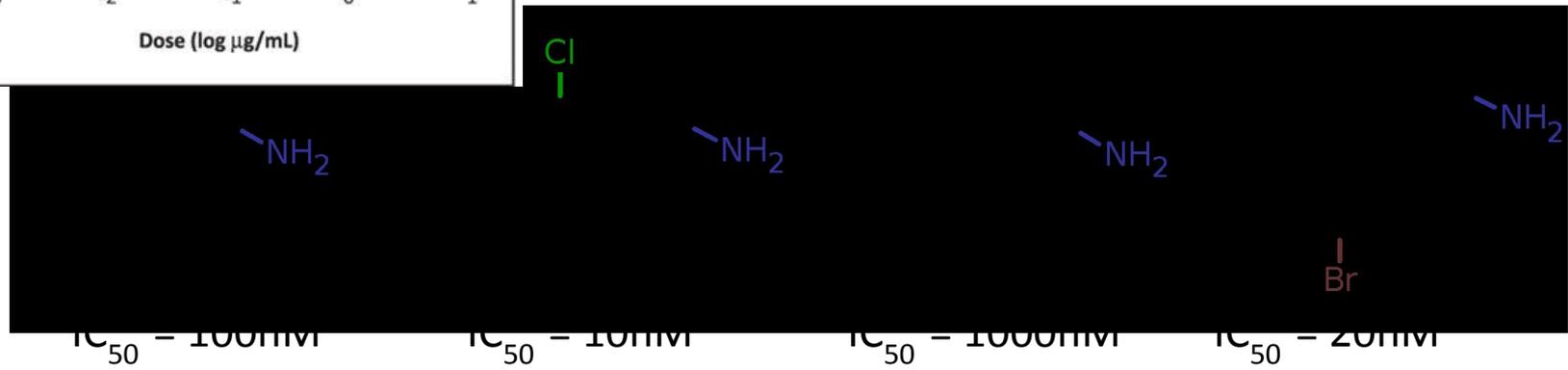
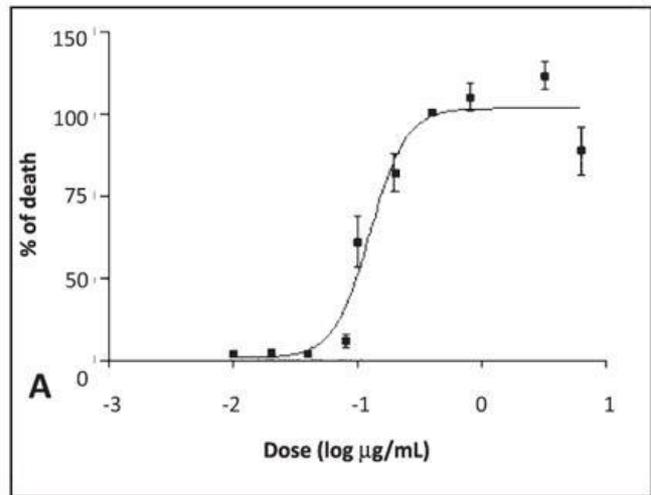
SAR и QSAR

SAR—Structure Activity Relationships. Поиск зависимости структура-активность

QSAR – Quantitative Structure Activity Relationships. Поиск количественной зависимости структура-активность



SAR



вероятно:

$\text{IC}_{50} < 100\text{nM}$

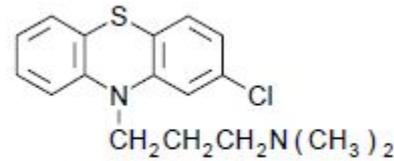
$\text{IC}_{50} > 100\text{nM}$

SAR. Примеры.

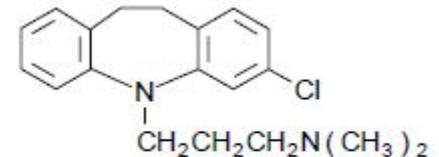
Что и как можно менять?

—зависит от конкретной задачи

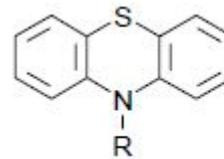
- Биоизостерические замены
- Изменение числа метиленов групп
- Изменение степени ненасыщенности
- Введение или удаление циклических систем



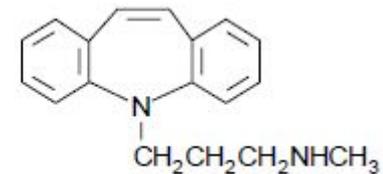
Chlorpromazine



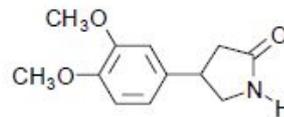
Clomipramine



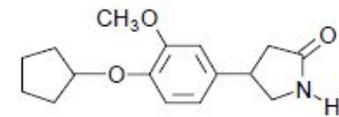
Phenothiazine drugs



Protriptyline (Vivactil)



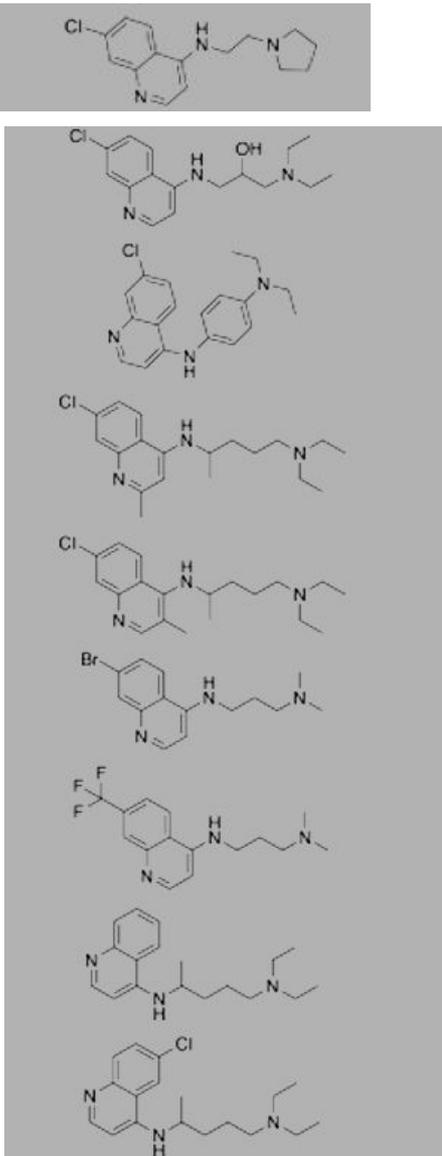
3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-butyrolactam



Rolipram, an antidepressant, is ten times more active than 3-(3,4-dimethoxyphenyl)-butyrolactam.

SAR и QSAR

IC₅₀, nM



13.0 ± 1.0

87 ± 19

270 ± 5

257 ± 7

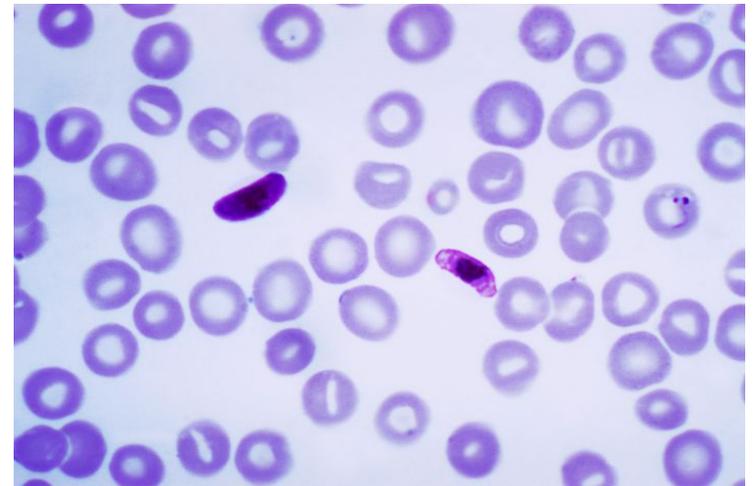
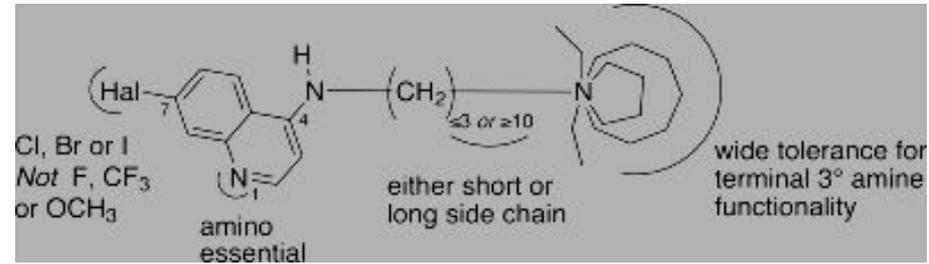
42.5 ± 2.5

15.0 ± 0.0

16.2 ± 1.9

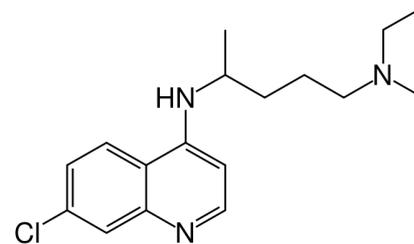
4,515 ± 276

430 ± 216



https://ru.wikipedia.org/wiki/Plasmodium_falciparum#/media/File:Plasmodium_falciparum_01.png

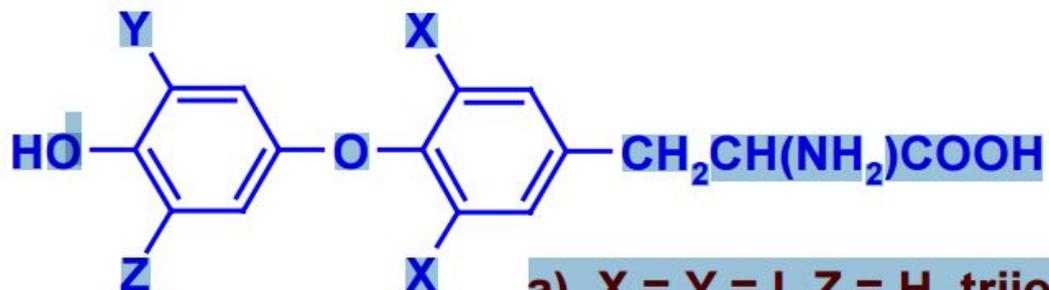
Plasmodium falciparum



QSAR

Hugo Kubinyi, www.kubinyi.de

The Role of Iodine in the Thyroid Hormones



- a) X = Y = I, Z = H, triiodothyronine, T3
- b) X = Y = Z = I, thyroxine, T4
- c) X = I, Y = i-propyl, Z = H
- d) X = CH₃, Y = i-propyl, Z = H

$$\log BA = 1.35 \pi_X + 1.34 \pi_Y - 1.32 [Y\text{-size} > I] - 0.36 \pi_Z$$
$$- 0.66 \sigma_{Y,Z} - 0.89 D - 2.836$$

(n = 36; r = 0.938; s = 0.304)