



# Una guía de Química Medica para Interacciones Moleculares

J.Med.Chem. 2010, 53, 5061-5084  
C.Bissantz, F.Hoffmann-La Roche  
And M.Stahl

Martín Pérez Comisso/ EFE IQC/ Nov 10'

# Estructura

## y objetivo

- El diseño de drogas basado en la estructura se basa en identificar y optimizar las interacciones no-covalentes entre ligandos y proteínas. Para ello se requiere tener conocimiento de:

- Geometrías de interacción
- Contribuciones de afinidad

El objetivo de este review es entregar un resumen de los principales elementos e interacciones necesarias para el diseño de drogas, basado en los datos de:

- CSD: Cambridge Structural Database
- PDB: Protein Database

### 1. Aspectos Generales del Diseño Molecular

### 2. Tipos Específicos de Interacciones

# ·Introducción

La formulación de reglas para el diseño de drogas es muy compleja, por la cantidad de factores que se afectan la relación estructura-actividad:

- Interacciones atractivas y repulsivas
- Energías de solvatación
- Interacciones de corta y larga distancia
- Cambios conformacionales
- Factores termodinámicos

Estos factores determinan no solo la reactividad, si no que también la estructura cristalina de las moléculas (ligando y proteína). Los comportamientos descritos son generales, por lo que es relevante decir que no se debe generalizar

# Materiales

## y Métodos

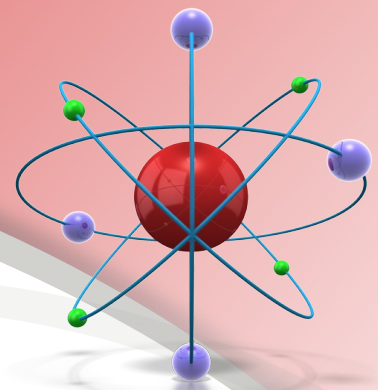
Utilizaron los datos de **CSD v.5.3** (nov 2008) con el buscador **ConQuest 1.11**. Además, se analizaron las interacciones con el programa **Proaxis2** a partir de estructuras formato SD del PDB.

Los sitios de enlace se estudiaron con **PreQuest** desde datos de CSD, los cuales fueron previamente determinados de datos HET del PDB a fecha 8/12/2008.

Se estudiaron **77378** sitios de enlace de **25096** estructuras. Hay que considerar que en los datos del PDB se omitieron los hidrógenos, lo que en los estudios con datos de CSD no se hizo. Finalmente los diagramas y modelos se obtuvieron con **PyMol**

# Aspectos Generales

## Del Diseño Molecular



1

Componente Entrópico y Entálpico del Enlace

2

Flexibilidad y Cooperatividad

3

Desolvatación y Efecto hidrofóbico

4

Agua Estructural

5

Interacciones Repulsivas

# Aspectos Generales

Componente Entrópico y Entálpico del Enlace

Todo proceso espontáneo tiene  $\Delta G < 0$  Para estudiar los factores TD se usa un CIT que mide los parámetros TD de enlace y la Constante de afinidad  $K_a$  entre una proteína y una molécula, como la diferencia de entalpía del sistema.

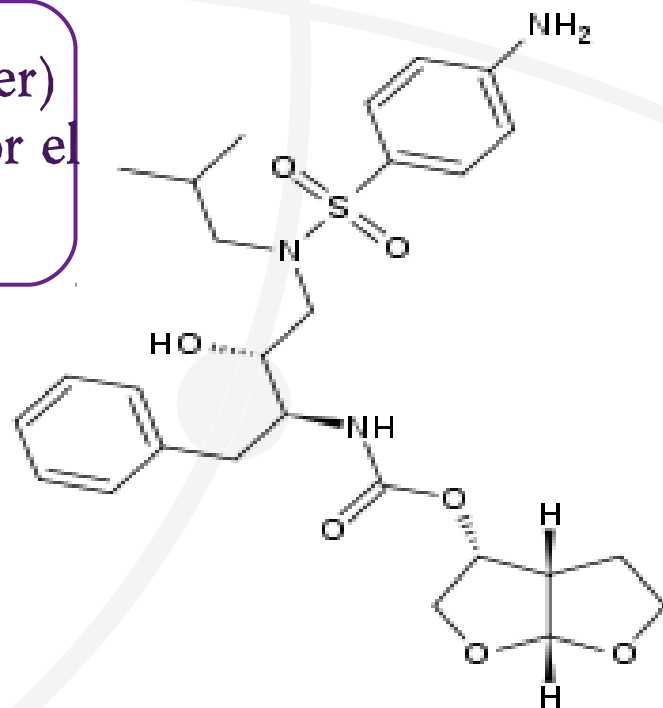
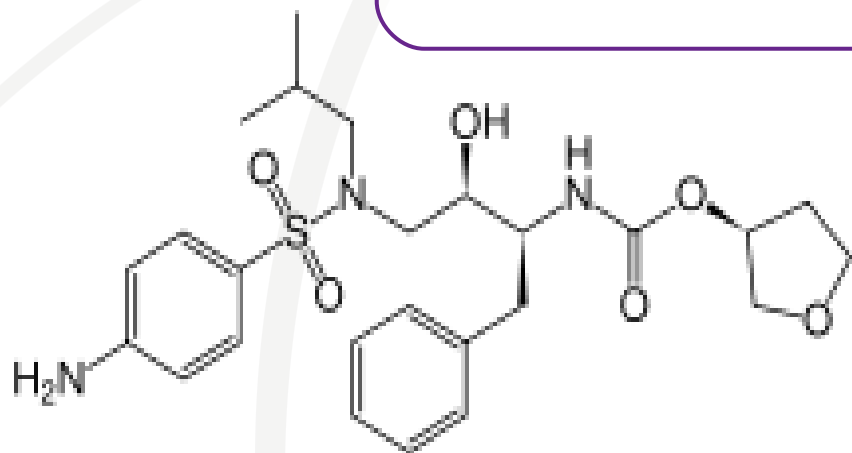


Calorímetro isotérmico de titulación

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S = -RT \ln K_a$$

Por medio de cálculos teóricos se puede distinguir entre valores de  $\Delta H$  y  $\Delta S$ , con métodos semiempíricos. Pero errores experimentales leves producen graves anomalías en los resultados teóricos que no interpretan la realidad. Además hay una fuerte dependencia estructural.

Amprenavir (izq) y Darunavir (der)  
que tienen 10 kcal/mol de  $\Delta H$  por el  
cambio de un solo sustituyente.





# Aspectos Generales

## Flexibilidad y Cooperatividad

- Fenómeno de **Compensación**: Ocurre en relación lig-prot.
  - Entre más dirigida, menos favorable entrópicamente.
  - Cooperatividad positiva
- Hunter propone la **flexibilidad** como parámetro
  - Mayor cadena lipofílica, más favorable es el movimiento
  - Disminuye la entalpía repulsiva: Intercambia  $\Delta H$  por  $\Delta S$
- Pequeñas variaciones de  $\Delta G$  pueden esconder enormes cambios entre la entalpía y entropía de las moléculas.



# Aspectos Generales

## Desolvatación y Efecto Hidrofóbico



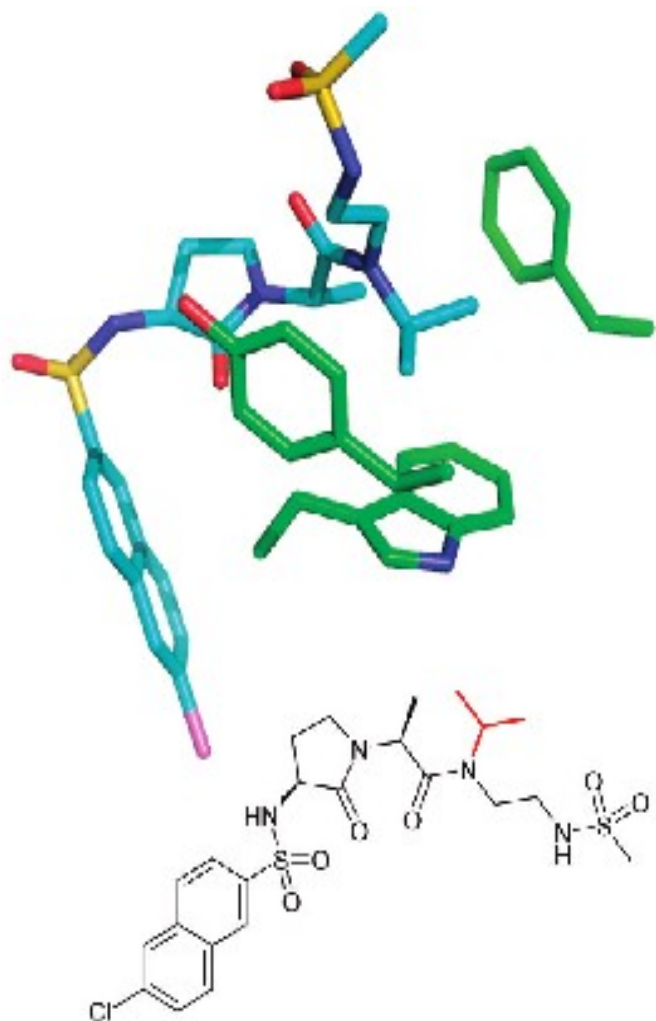
### Concepto clásico:

- Entra un lipófilo que ordena el  $H_2O$ , disminuye  $\Delta S$ .
- Si se agrega soluto no polar se amortigua el efecto, por liberación de solvente.
- Solo depende de  $\Delta S$  del sistema.



Las Interacciones afectan la TD de solvatación, afectando el  $\Delta H$ :

- “Efecto Hidrofóbico no-clásico”
- Hidratación subóptima: Agua libre y menor capacidad calorífica.
- Evidencia espectroscópica defiende el modelo. Hay cambio en el  $\Delta H$  del sistema

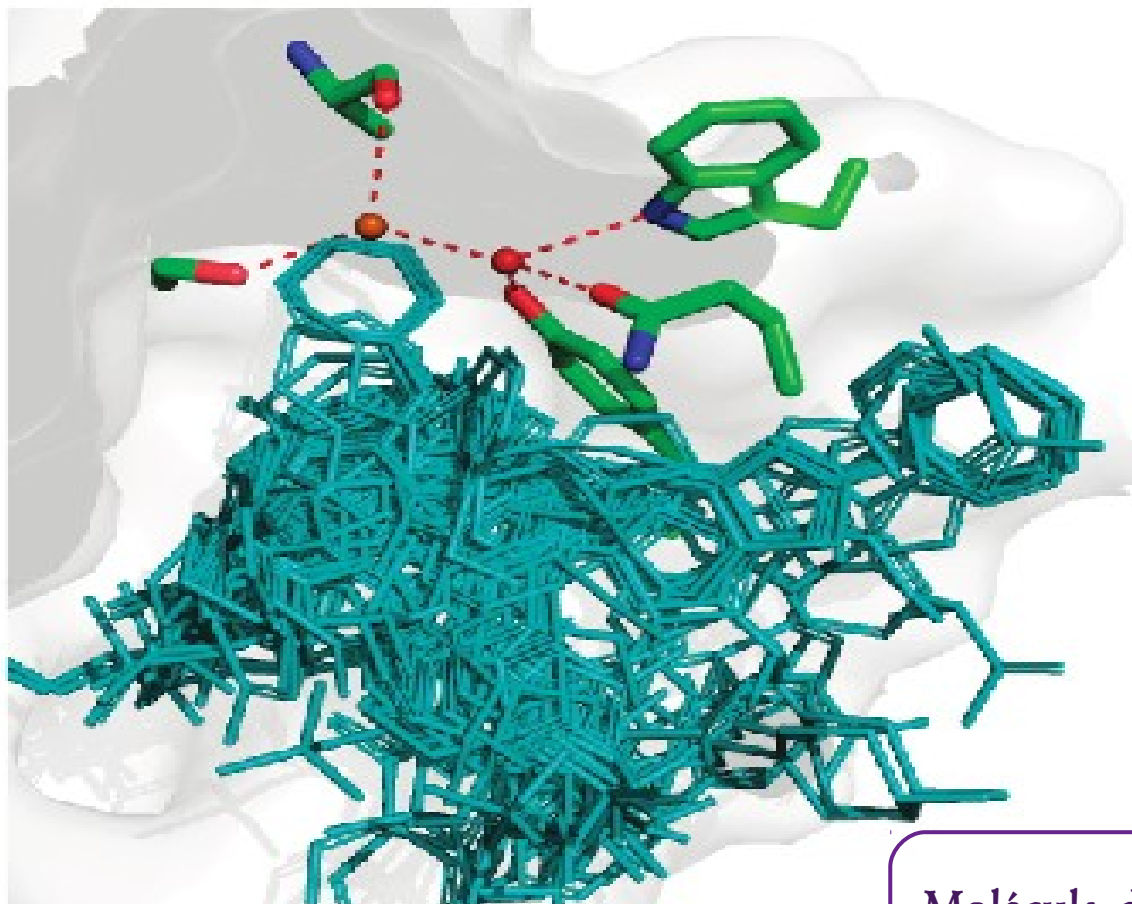


Factor de coagulación X del ser humano. 1 subunidad.

El grupo Isopropil no es el óptimo para interactuar con el sustituyente, pero removerlo hace desfavorable el estado solvatado de la molécula, teniendo una dramática perdida en la afinidad de la molécula para realizar su función.

# Aspectos Generales

## Agua Estructural



Molécula de PDE10 superpuesta con  
15 inhibidores.

Cualquier ligando a enlazarse desplaza agua, muchas veces el agua presenta efectos estructurales sobre el sistema. El programa **Relibase+** permite estudiar los efectos del agua estructural. La salida de agua involucra un aumento de la entropía del sistema.

## ¿Cómo saber que molécula de agua es reemplazable?

- Essex ha usado el método MonteCarlo para predecir el comportamiento e interacciones de cada molécula de agua.
- Kellogs estudio, a partir de ángulos y distancias de enlaces, el papel que cumplen las moléculas de agua en determinadas posiciones según el entorno. Es un indicador útil.

# Aspectos Generales

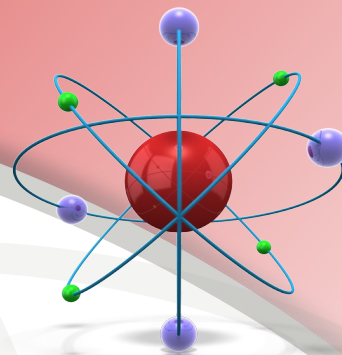
## Interacción Repulsiva

La interacción repulsiva desestabiliza las moléculas y deforma la estructura cristalina. Para disminuirla se plantea un estudio “rigidizando” la zona no-activa o enlazante de la proteína. Con esto se evitan muchos errores por interacciones internas que puedan afectar el cálculo o cambios no deseados de las características del sistema (ángulos y distancias de enlaces).

Esto genera un estado hipotético de baja energía, donde es válido trabajar, ya que en la naturaleza la interacción repulsiva no es grande.

# Tipos Específicos

## De Interacciones



Las interacciones no-covalentes que se utilizan en la química médica son multiples. Algunas tan clásicas y fundamentales como el Puente de hidrógeno y otras recientemente estudiadas como el puente débil de H o las interacciones multipolares ortogonales.

Todas fundamentales para la correcta predicción de la ansiada relación estructura-actividad, necesaria para generar las drogas del mañana.

- 
- Puentes de Hidrógeno
  - Puentes de Hidrógeno débiles
- 
- Enlaces de halógenos
  - Interacciones Multipolares ortogonales
  - Halógenos y anillos aromáticos
- 
- Interacción Hidrofóbica
  - Interacciones aril-aryl y alquil-aryl
- 
- Interacciones catión-pi
  - Interacciones formadas por azufre

Interaction type	Typical distance range [Å]		
<b>Hydrogen bonds</b>	<b>OH</b>	<b>NH</b>	
Carbonyl/sulfonyl <b>O</b>	2.7 - 3.0	2.8 - 3.1	
Heteroaromatic <b>N</b>	2.7 - 3.0	2.8 - 3.2	
Carboxylic acid <b>O</b>	2.6 - 2.8	2.7 - 3.0	
<b>Halogen bonds</b>	<b>Cl</b>	<b>Br</b>	<b>I</b>
Carbonyl <b>O</b>	3.0 - 3.4	3.0 - 3.5	2.9 - 3.5
<b>Multipolar interactions</b>			
<b>F</b> ... carbonyl <b>C</b>	3.0 - 3.7		
<b>Interactions with Aliphatic C</b>			
<b>F</b>	3.3 - 3.9		
<b>Cl</b>	3.6 - 4.3		
Aliphatic <b>C</b>	3.7 - 4.4		
Sulfonyl <b>O</b>	3.3 - 3.9		
Divalent <b>S</b>	3.8 - 4.2		
<b>Interactions with Aryl C</b>	<b>In plane</b>	<b>Above plane</b>	
Aromatic <b>C</b> ... divalent <b>S</b>	3.7 - 4.2		
Aromatic <b>C</b> ... <b>F</b>	3.3 - 3.7		
Aromatic <b>C</b> ... <b>Cl</b>	3.6 - 4.1	3.5 - 4.0	
Aromatic <b>C</b> ... <b>Br</b>	3.7 - 4.2	3.5 - 4.1	
Aromatic <b>C</b> ... -CH <sub>2</sub> -	3.8 - 4.4	3.6 - 4.2	
Aromatic <b>C</b> ... CH <sub>3</sub> O-		3.4 - 4.0	
Aromatic <b>C</b> ... CN+-		3.4 - 4.0	
Aromatic <b>C</b> ... Amide-N		3.4 - 3.8	
	<b>Parallel displaced</b>	<b>Edge to face</b>	
Aromatic <b>C</b> ... aromatic-C	3.4 - 3.6	3.6 - 3.8	



# Tipos Específicos

## Puente de Hidrógeno

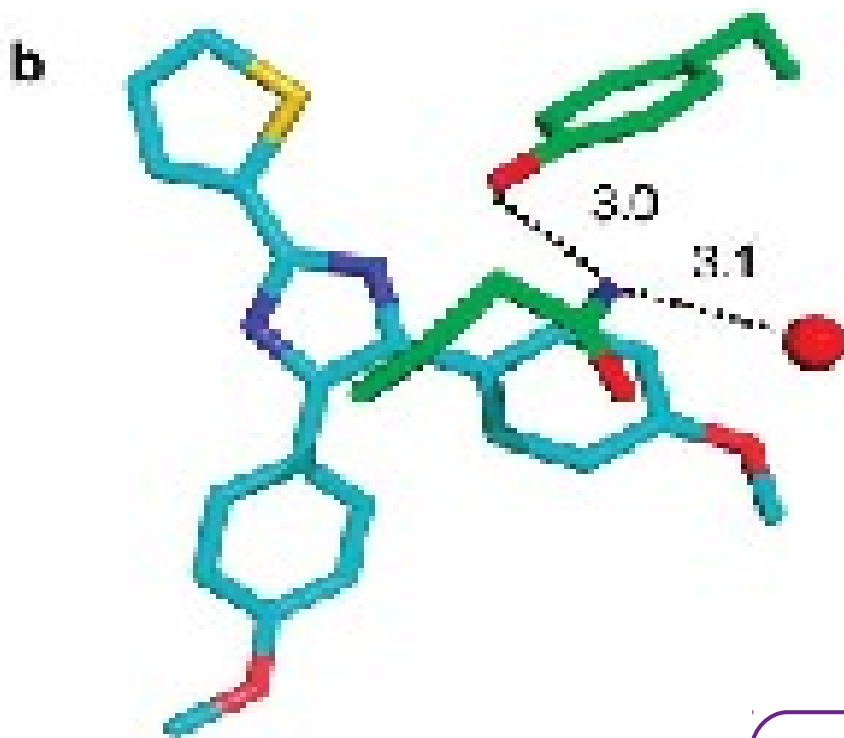
**Table 1.** Hydrogen Bond Acceptor Strengths ( $pK_{\text{BHX}}$  Scale) and Frequencies Observed in the CSD for Selected Hydrogen Bonds Types

	typical acceptor strength ( $pK_{\text{BHX}}$ )	frequency of hydrogen bond to OH [%]
Acyclic Oxygen Acceptors		
amide	2.2–2.6	48
ketone	1.1–1.2	39
sulfone	1.1	37
sulfonamide	1.0	30
ether	1.0–1.2	16
Planar Heterocycles		
N-alkylated imidazole N	2.72	41
pyridine N	1.86	32
oxazole N	1.67	30
pyrazine N	0.92	25
furane O	–0.4	0.5

Escala  $pK_{\text{BHX}}$   
Fuerza de enlace aceptor de  
Hidrógeno

# Tipos Específicos

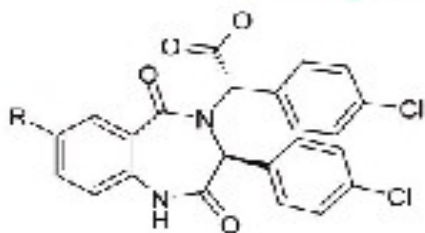
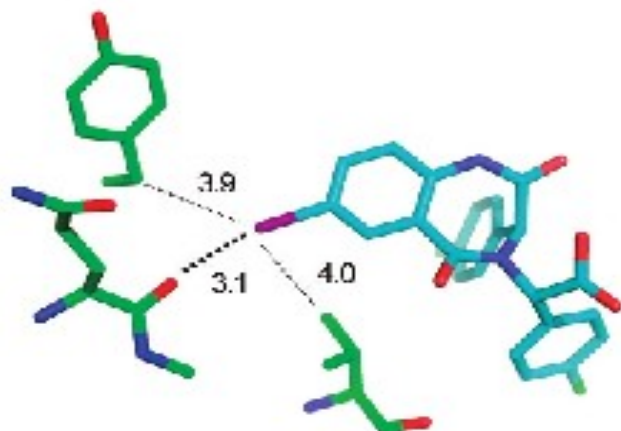
Puente de Hidrógeno Débil



Molécula de PDE10 mostrando un  
enlace N-H····· $\pi$

# Tipos Específicos

## Enlace de Halógenos



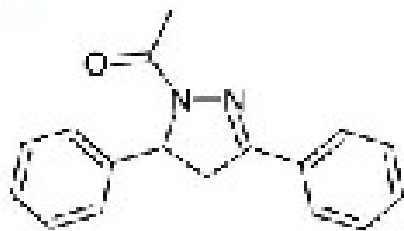
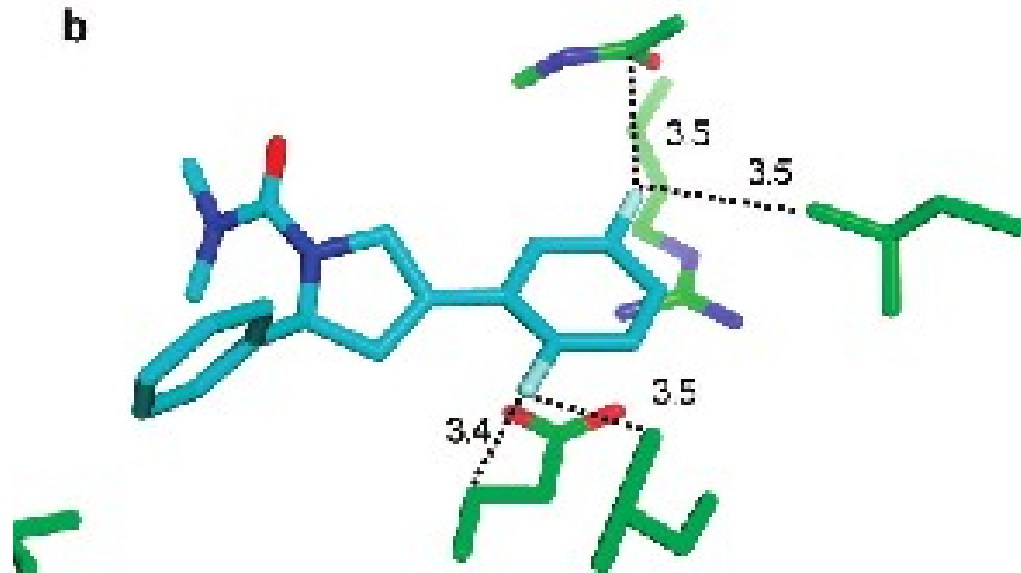
R	Kd (μM)
-H	7.69
-I	0.067
-Br	0.83
-CCH	0.25

Enlace de Yodo a otros esqueletos del grupo HDM2

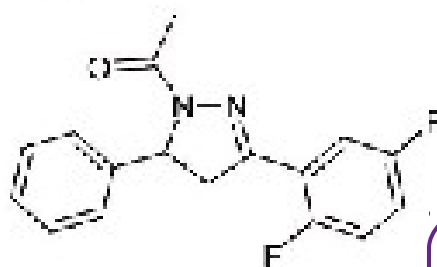
# Tipos Específicos

Interacciones Multipolares Ortogonales

b



ATPase IC50 > 50  $\mu$ M



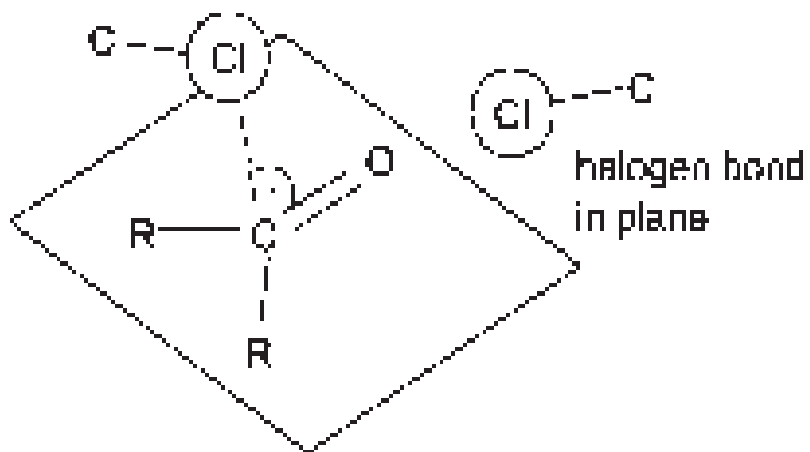
ATPase IC50 = 94 nM

Estructura de Kinesin spindle  
y actividad sobre inhibidor.

# Tipos Específicos

Aromáticos y halógenos

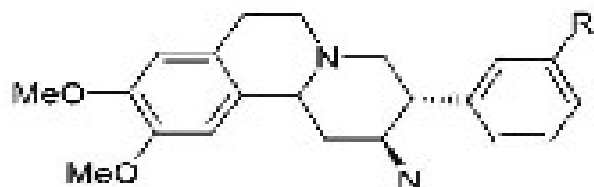
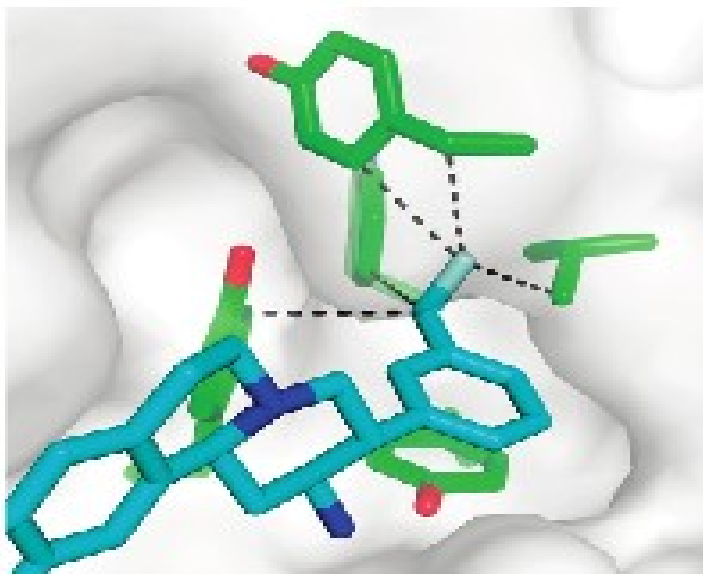
side-on carbon interaction  
above plane



Interacciones preferentes entre cloro y carbonilo.

# Tipos Específicos

Interacción apolar

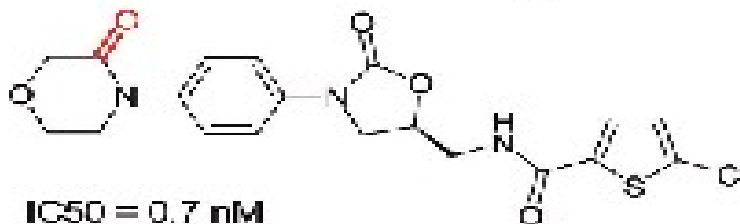
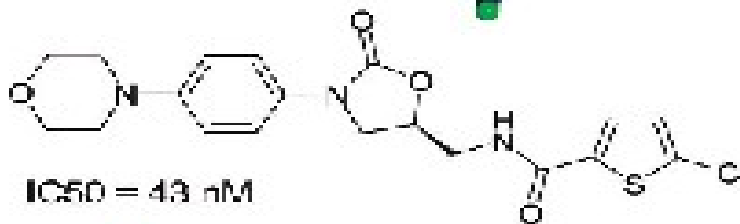
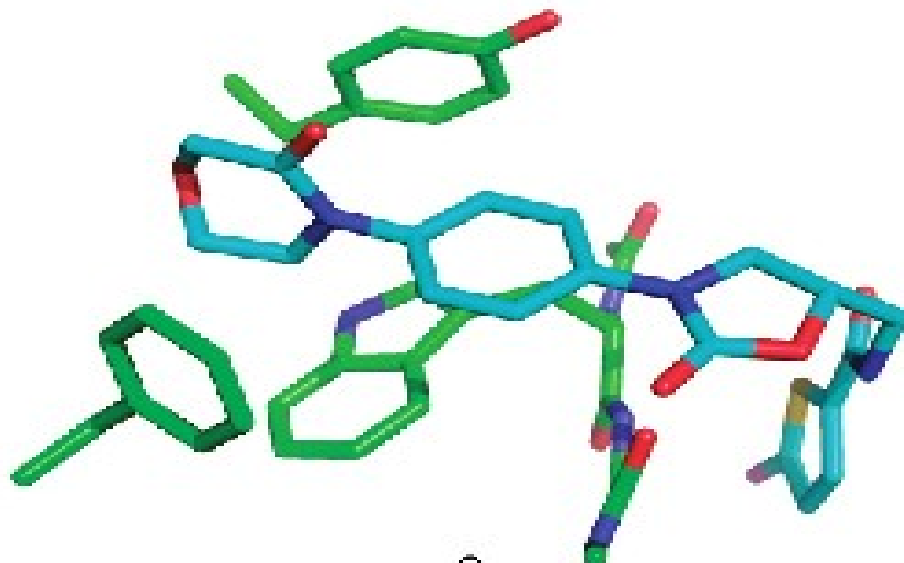


R	$K_i$ (nM)
H	200
CH <sub>3</sub>	4.6
CH <sub>2</sub> F	0.5

Estructura rayos X de DPP-IV  
humana con inhibidor

# Tipos Específicos

Aril-Aril y Alquil-Aril derivados

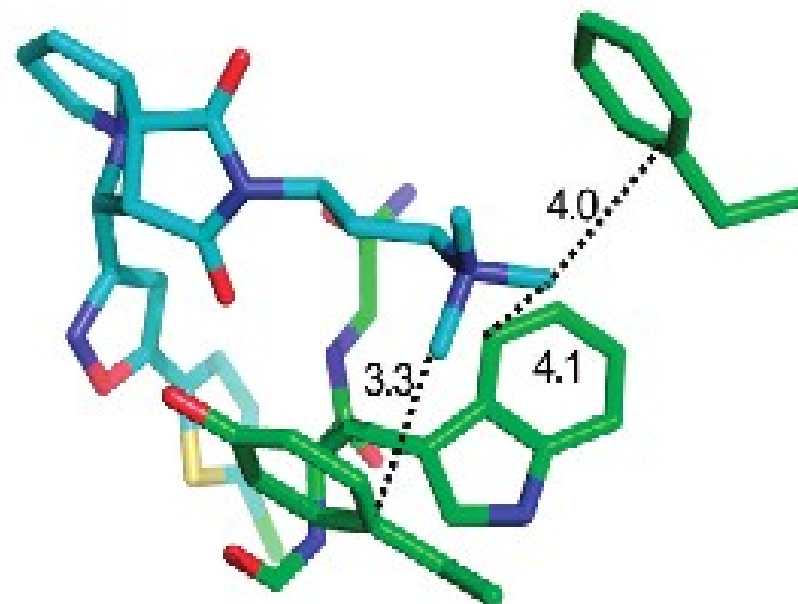
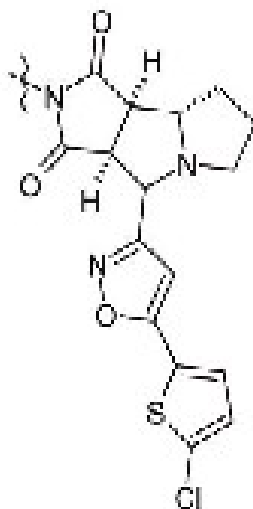
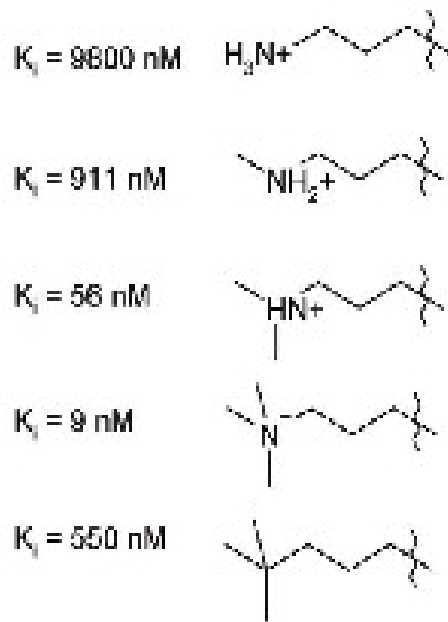


Estructura del IC<sub>50</sub> con factores de inhibición



# Tipos Específicos

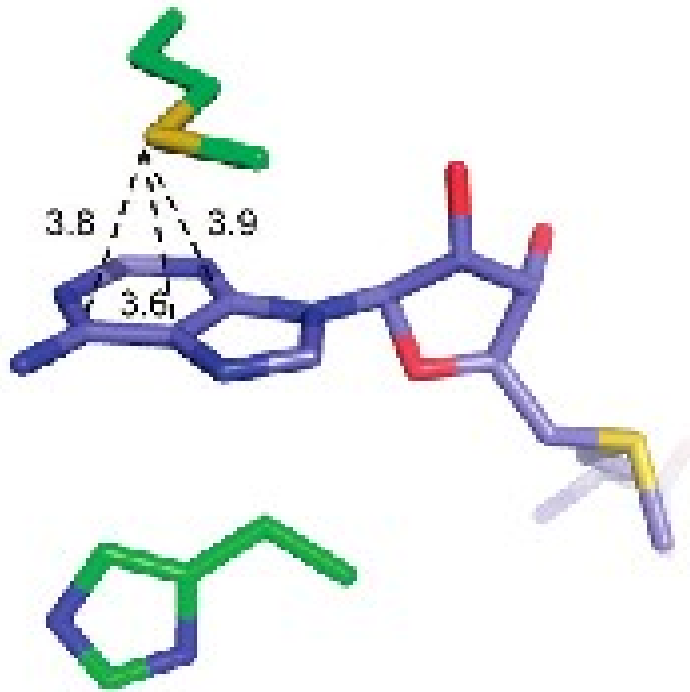
## Interacción pi-cación



Interacción  $\pi$ -catión con factor Xa

# Tipos Específicos

Interacciones del azufre



Interaccion entre metionina y  
Adenina en S-complejo

# Conclusiones

El diseño de moléculas y drogas puede ser asistido por la herramienta computacional. Los parámetros energéticos y espaciales permiten el estudio y predicción del comportamiento de la molécula con diferentes ligandos.

A partir del conocimiento de las distancias de enlace, ángulos de enlace y ciertos aspectos básicos para nueve clases de enlaces se exploraron y comentaron ejemplos donde se aplican diferentes estrategias para la aplicación en el diseño de un ligante para una proteína particular.

Todo este proceso con el objetivo de validar la mejor estructura experimentalmente y contribuir a la generación de nuevas y mejores drogas con ayuda del conocimiento ya publicado.