

Diseño de Fármacos Asistido por computadora

Dr. David Ramírez
dramirezs@udec.cl

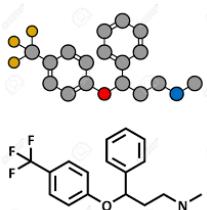
Conceptos Básicos:

Droga



Materia prima con más
De 1 principio activo

Fármaco



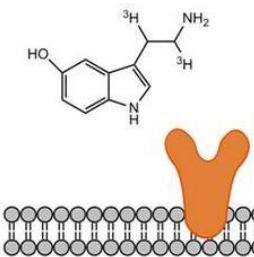
molécula bioactiva
Químicamente definida

Medicamento



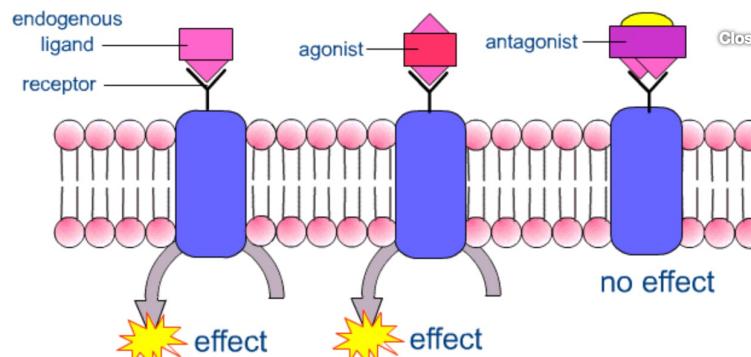
Forma farmacéutica
1 o más principios activos

Receptor



Donde se une una molécula
Respuesta fisiológica

Agonista



Antagonista

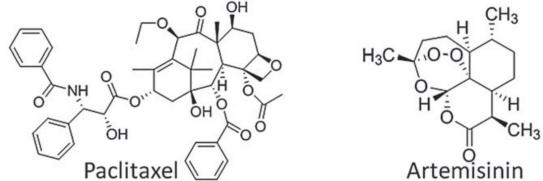
Principios generales

INTRODUCCIÓN

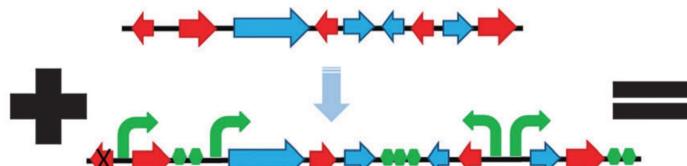
La química medicinal es la ciencia que se ocupa del diseño y desarrollo de nuevos agentes farmacéuticos.

La química Medicinal se interesa en:

A Isolation, extraction from plants



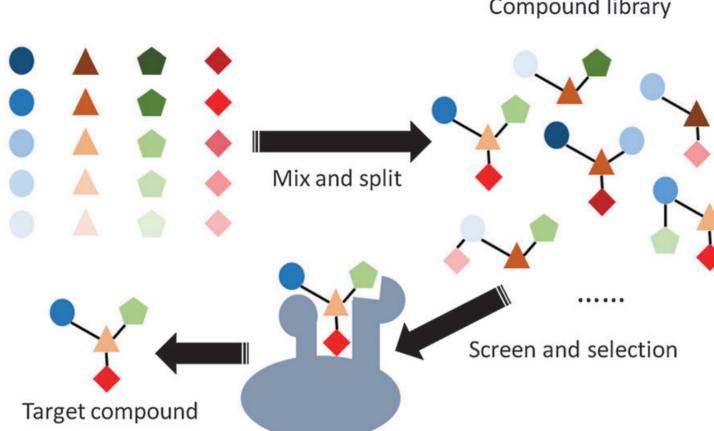
C Synthetic biology



Engineer microorganism/chassis

Engineer biosynthetic pathway parts

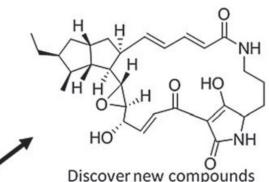
B Combinatorial chemistry



Compound library

Screen and selection

Target compound



Discover new compounds



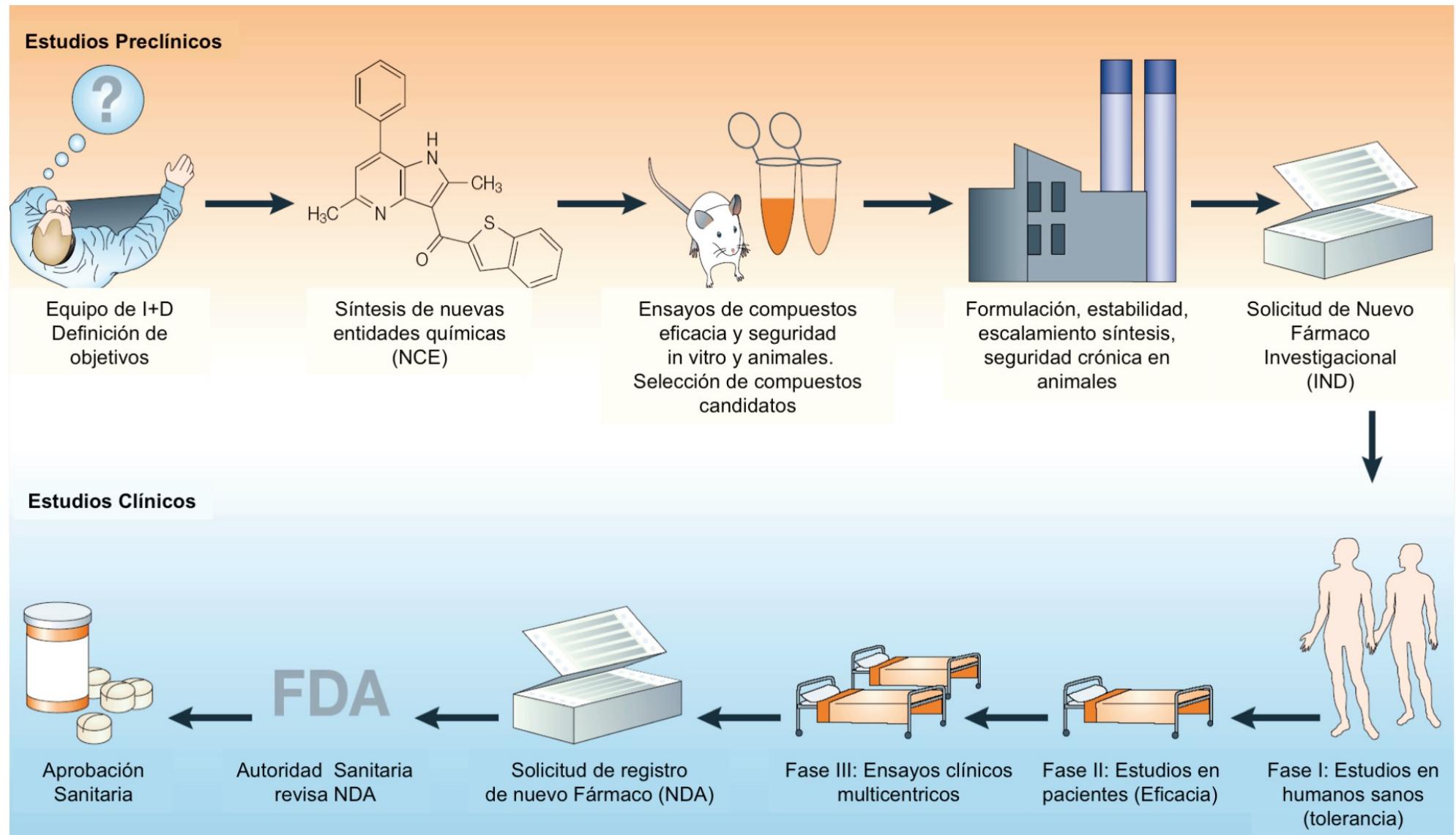
Productivity

New biological system

Increase productivity of known compounds

Síntesis, Aislamiento, SAR, Interacción P-L, farmacocinética

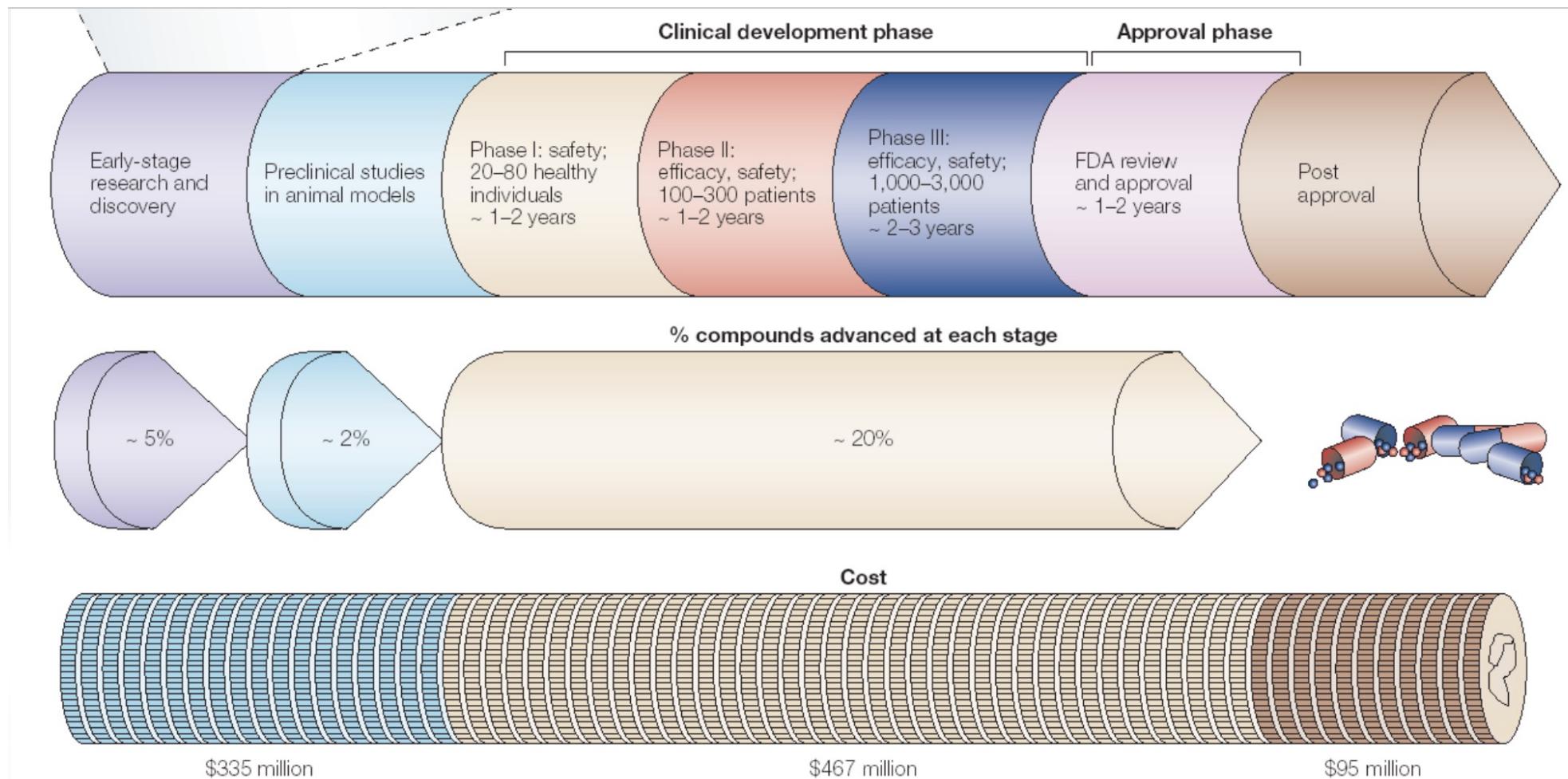
Investigación y desarrollo de nuevos medicamentos



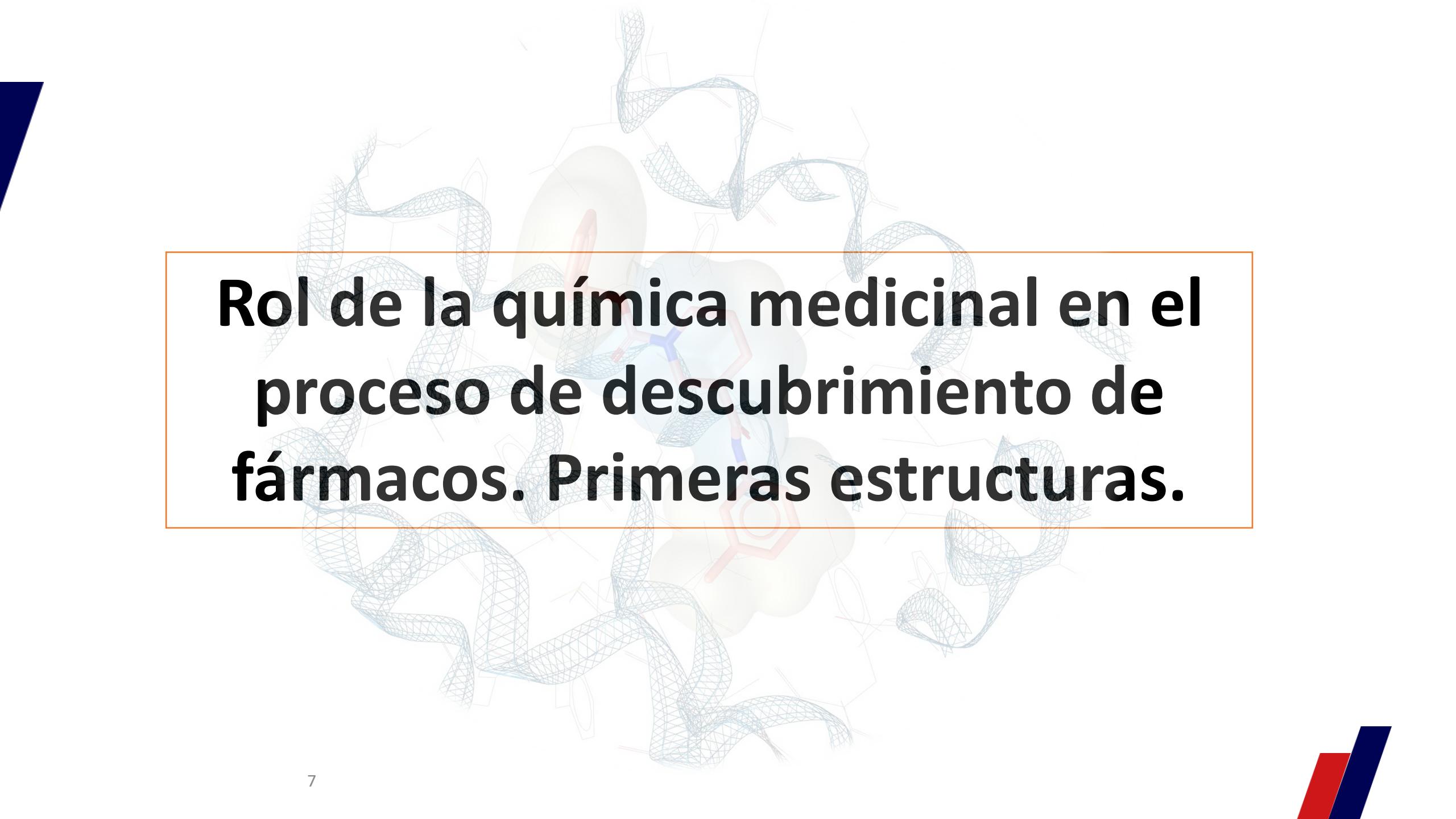
Dos fases principales

Nat Rev Drug Discov 2004, 3, 360-4

Costo para desarrollar un nuevo medicamento



El costo aproximado de un programa de diseño de medicamentos es de US\$ 1000 millones por 8-15 años



Rol de la química medicinal en el proceso de descubrimiento de fármacos. Primeras estructuras.

Descubrimiento: Inicios

Los seres humanos desde sus inicios han extraído de la naturaleza algunos principios activos que han contrarrestado los efectos lesivos de algunas patologías.

Avgésicos



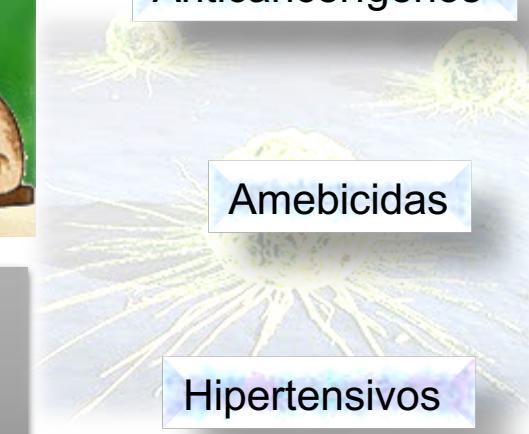
Antimicrobianos

Antivirales



Reconocimiento del poder curativo de los extractos vegetales en medicina etnobotánica

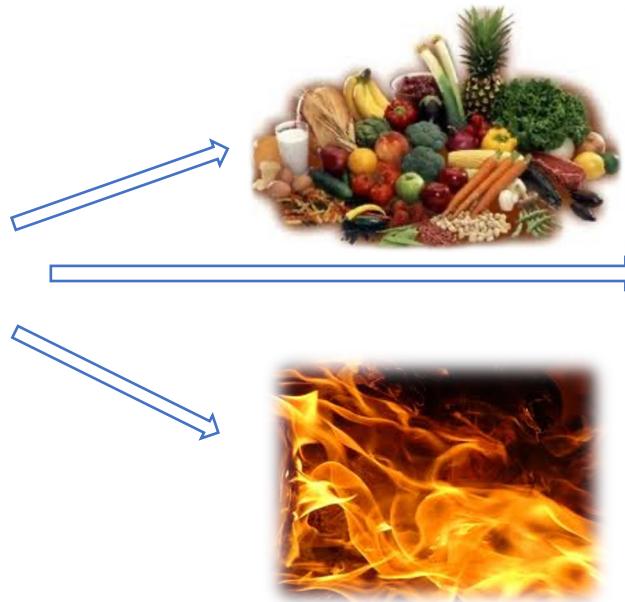
Anticancerígenos



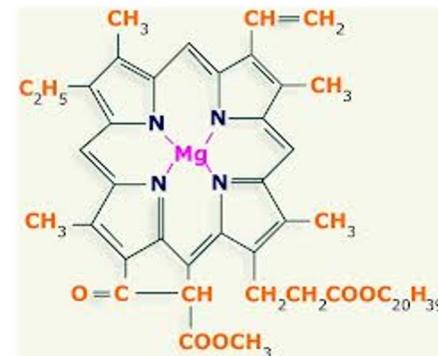
Amebicidas

Hipertensivos

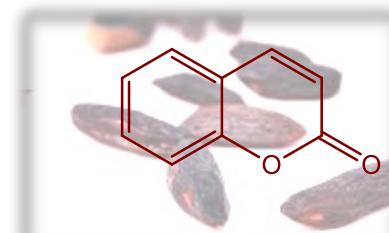
¿De dónde vinieron nuestras drogas?



Materias primas y plantas medicinales



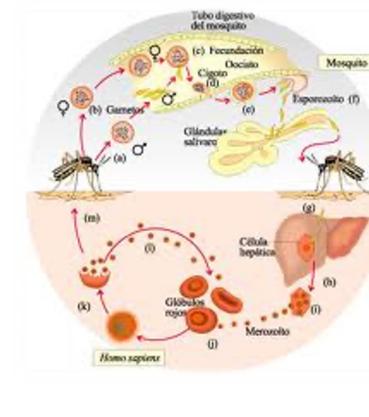
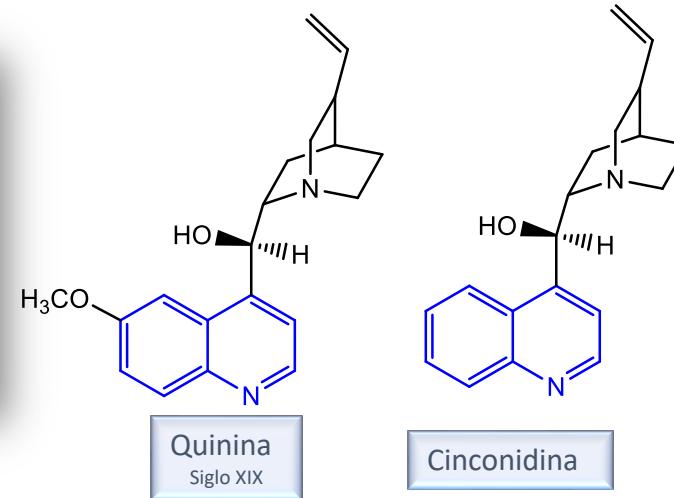
Observación y estudio de sus transformaciones química



Fármacos en la naturaleza



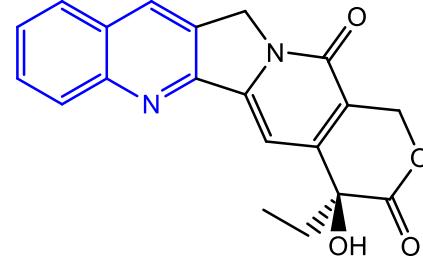
Cinchona officinalis



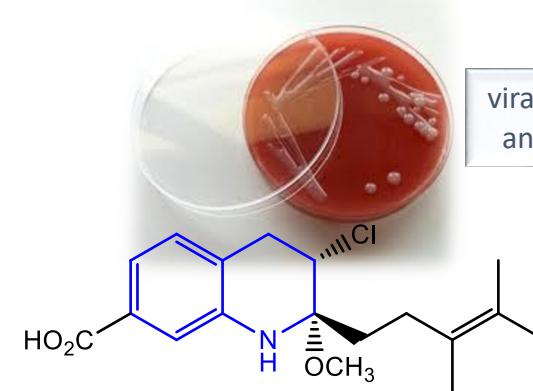
Importancia contra *Plasmodium falciparum*
Malaria



Camptotheca acuminata

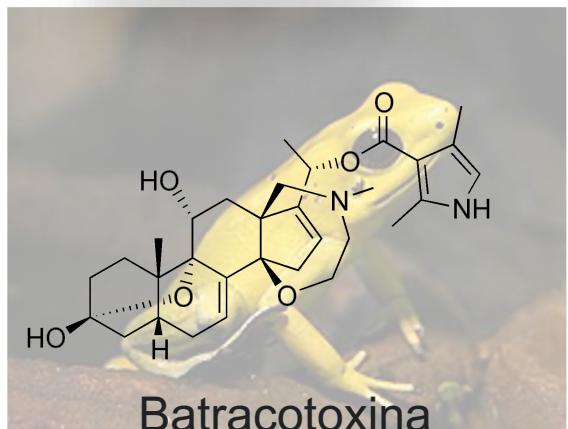
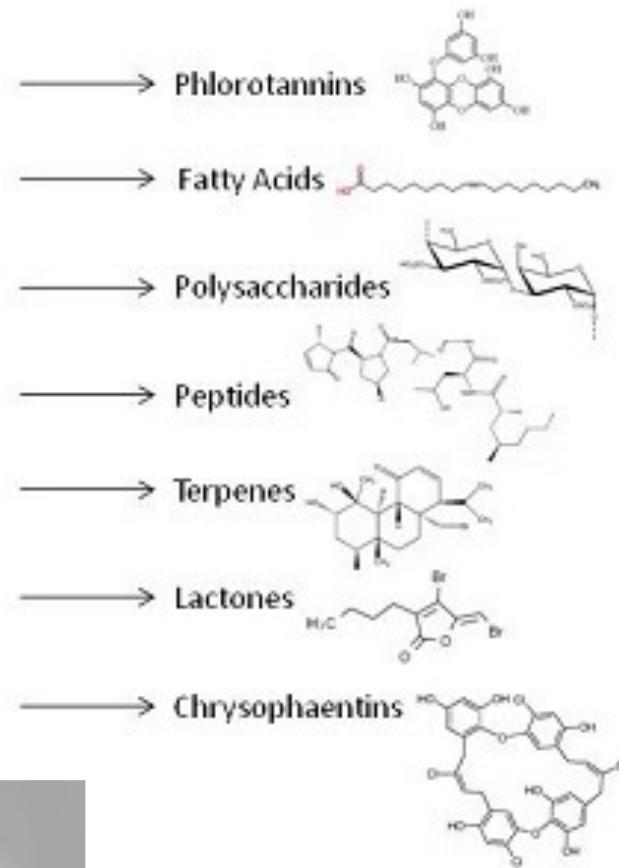
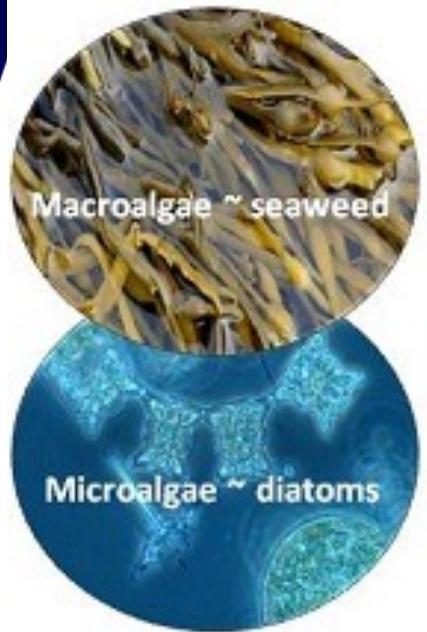


Camptotecina
Líneas de células cancerígenas

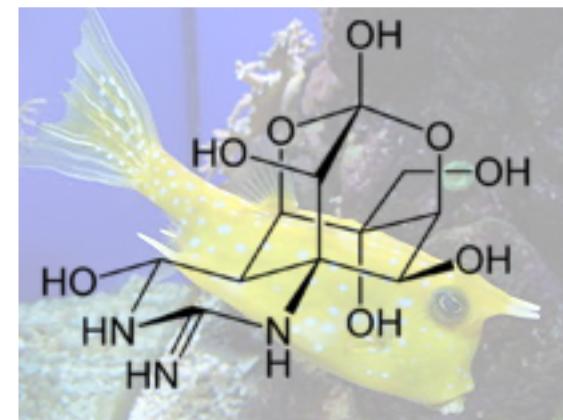


virantmicina,
antibiótico

Fármacos derivados de diversas fuentes



se superpone en parte con el sitio de acción de los anestésicos locales, antidepresivos y anticonvulsivos en el canal de Na⁺



la despolarización de membrana puede prevenirse o incluso revertirse con tetradotoxina

Fármacos derivados de diversas fuentes

- Source of Melitin, Phospholipases, Histamine, Catecholamine & Polyamines (apoptosis inducers)
- Induce apoptosis in prostate and ovarian cancer cells



- Induce apoptosis in ovarian cancer and various carcinomas and sarcomas



- Pancreastatin, an apoptosis inducer is effective against lymphomas and neuroblastomas



- Venom found selectively cytotoxic for human Hepatocellular carcinoma cells



venom



- Peptide Polybia-MP1 selectively inhibits cancer cells
- Effective against proliferation of prostate and bladder cancer cells
- Cytotoxic against leukemia T lymphocytes



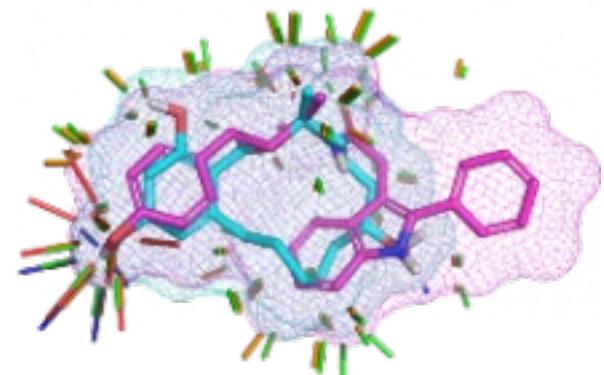
- Bufalin ,Cinobufagin and ABG from toad venom induce anti cancer effects
- ABG as the potent antitumor ingredient

hemilipina

- OD1 and ODK1, Chlorotoxin, Bengalin, Stoppin induce apoptosis,
- Inhibits growth of primary gliomas

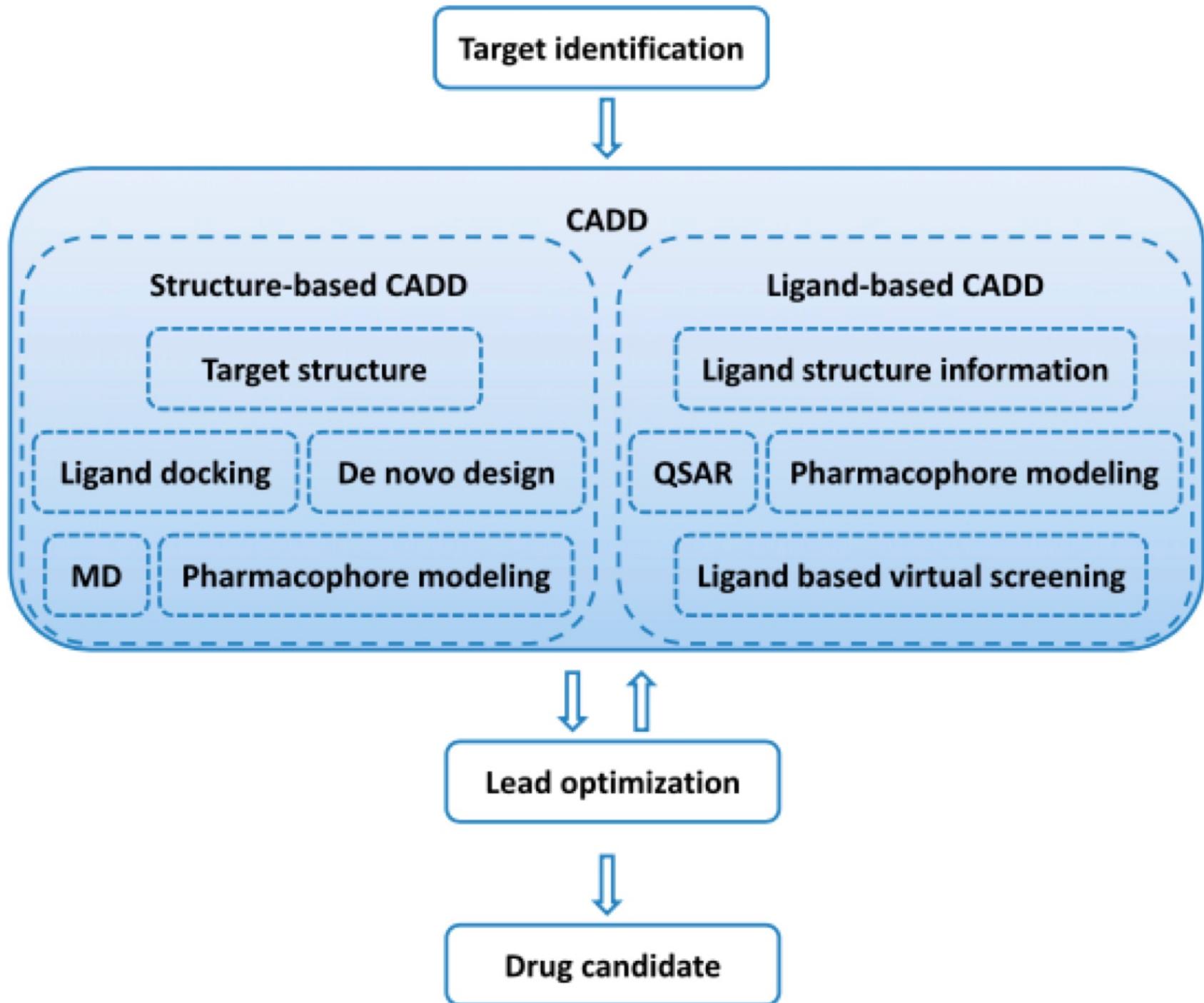
Melittin Mastoparan

Diseño de Fármacos Basado en el ligando (LBDD)



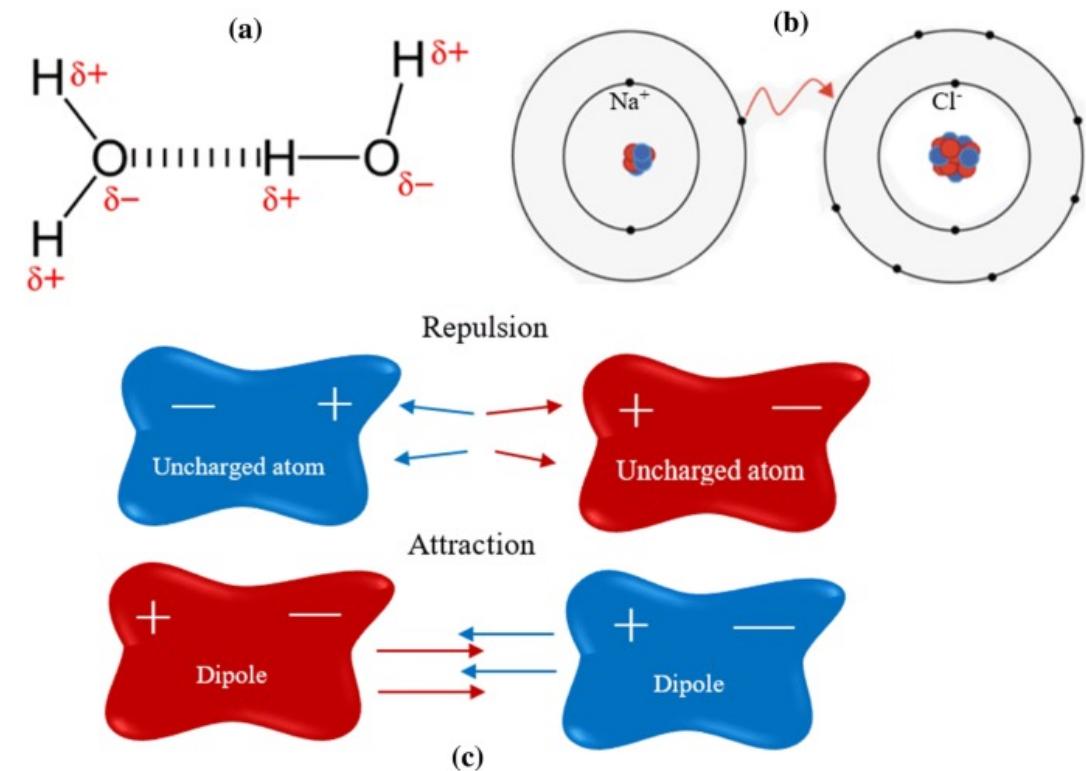
Computer-aided drug design (CADD)

	Known ligand(s)	No known ligand
Known protein structure	Structure-based drug design (SBDD) Protein-ligand docking	<i>De novo</i> design
Unknown protein structure	Ligand-based drug design (LBDD) <i>1 or more ligands</i> <ul style="list-style-type: none">• Similarity searching <i>Several ligands</i> <ul style="list-style-type: none">• Pharmacophore searching <i>Many ligands (20+)</i> <ul style="list-style-type: none">• Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR)	CADD of no use Need experimental data of some sort



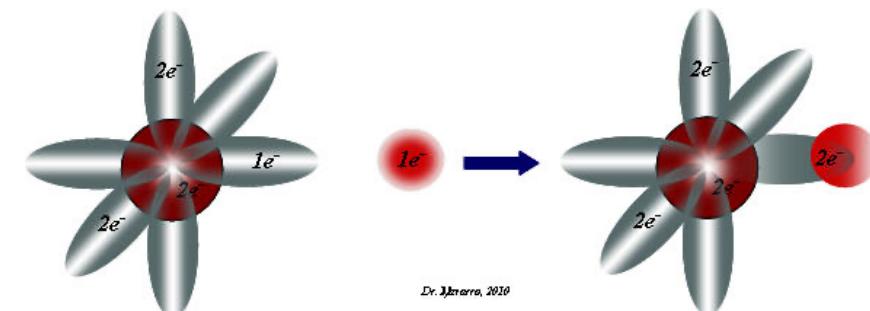
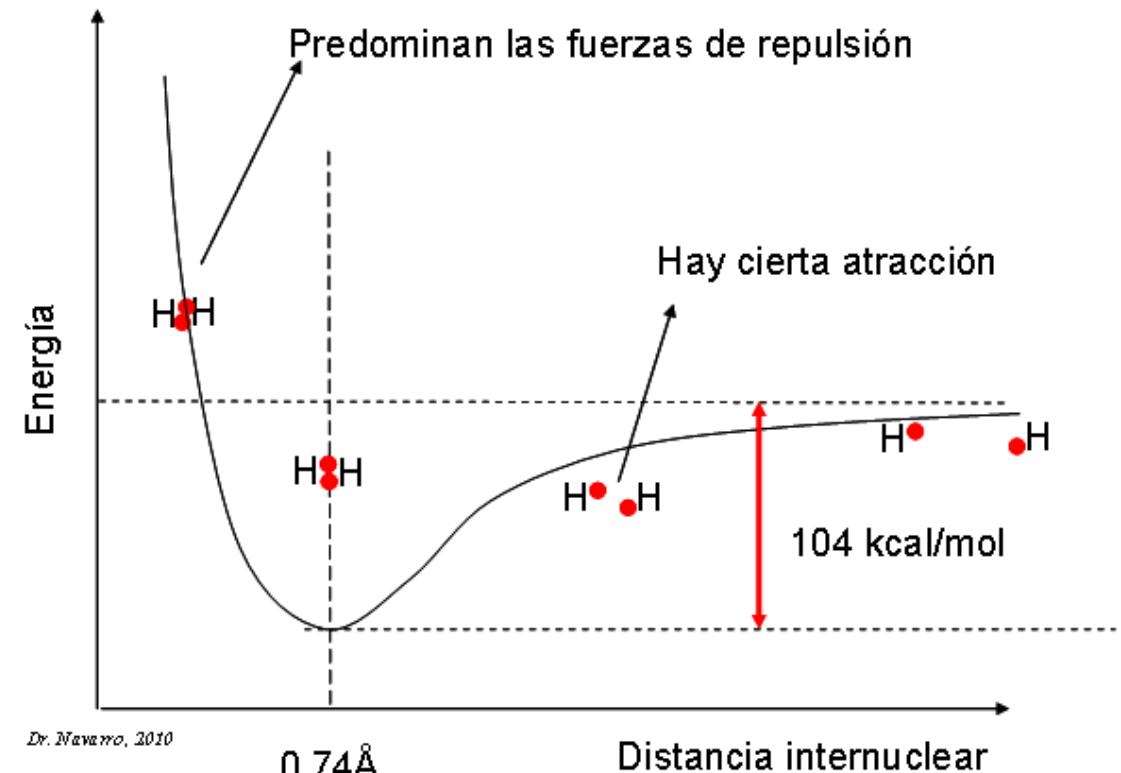
Base física de la unión de ligandos

- Unión no covalente enzimas/sustratos: La afinidad y especificidad de unión a menudo se obtienen mediante interacciones no covalentes.
- Las moléculas pequeñas pueden tener superficies de energía complejas, con grupos polares, no polares y polarizables, grados de libertad, estados de protonación múltiples, iones coenlazados, los cuales pueden reorganizarse al unirse.



Estado de enlace

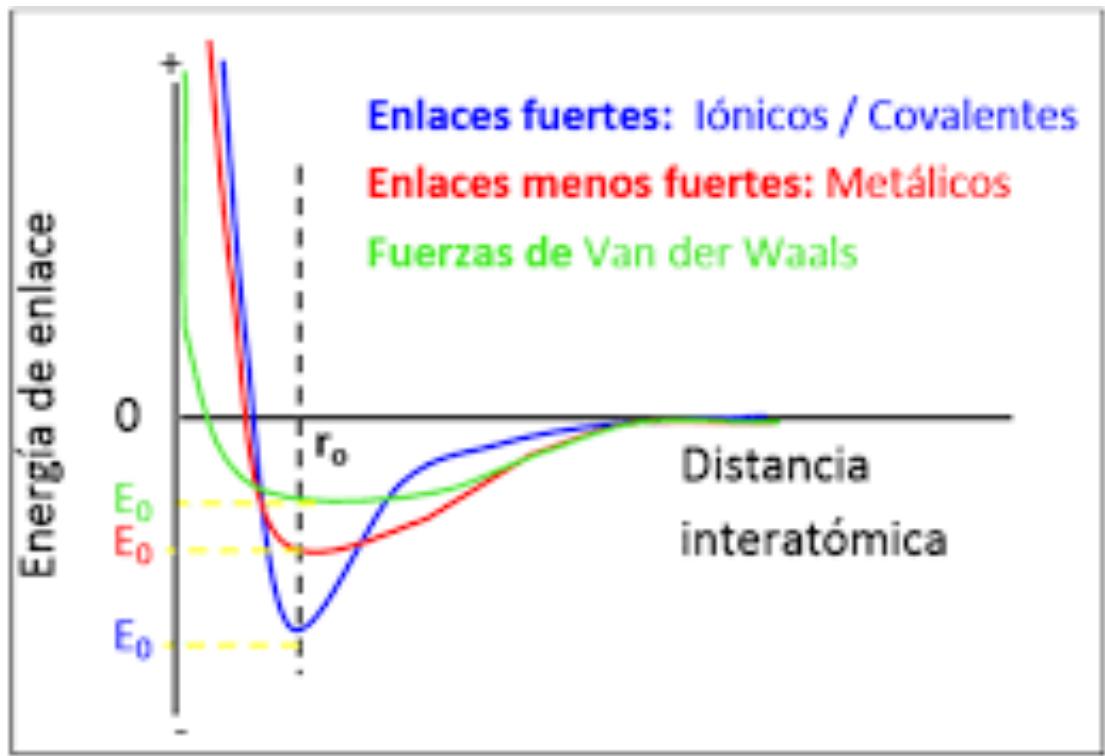
- Cuando dos átomos de elevada electronegatividad se unen, lo hacen compartiendo un par de electrones. Ese par situado entre los dos átomos ejerce una atracción sobre los núcleos de ambos que así se mantienen unidos.
- Las distancias de enlace quedan determinadas por las interacciones entre las fuerzas de atracción y de repulsión, lo cual es un problema energético.
- La diferencia de energía entre el estado de no interacción (cuando los dos átomos se encuentran a una distancia infinita) y el estado de máxima estabilidad, cuando se equilibrان las fuerzas de atracción y repulsión, es la energía de enlace.



Tipos de enlace

- Los electrones son partículas con una onda asociada, en continuo movimiento alrededor del núcleo.
- Las distancias interatómicas de enlace y la energía es diferente.

Tipo de enlace	Energía de enlace (kcal/mol)
Iónico	150-370
Covalente	125-300
Metálico	25-200
Van der Waals	<10



VdW: El pozo de energía es pequeño y ancho, y por ello la distancia interatómica puede presentar un rango amplio.

Enlace en proteína-ligando

- Las conformaciones en las que el ligando está dentro de un bolsillo de unión bien definido se etiquetarían como "unido". * En algunos casos, el bolsillo de unión corresponderá a un pozo de energía profunda, de modo que las conformaciones de ligando cerca del límite del bolsillo tendrán un alto energías y pesos estadísticos bajos.
- Experimentalmente se mide una señal física, como la liberación de calor o la absorción de energía óptica, y debemos considerar qué conformaciones contribuyen a la señal experimental y usarlas como base para la comparación.

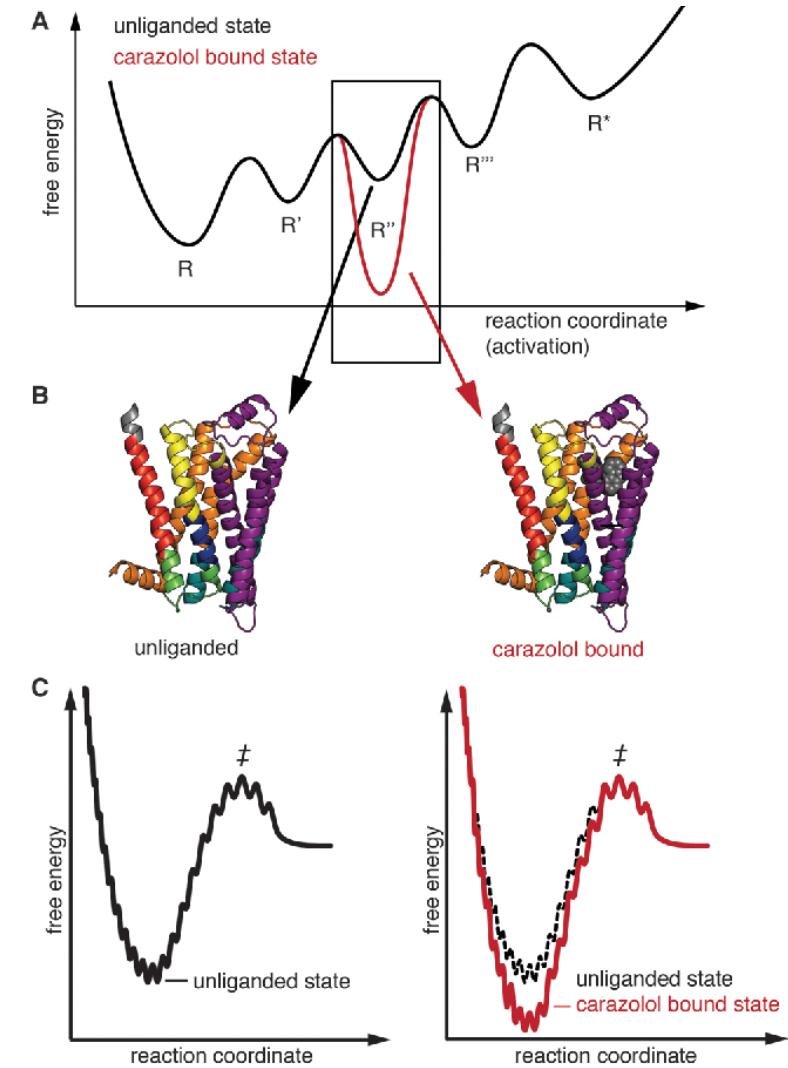
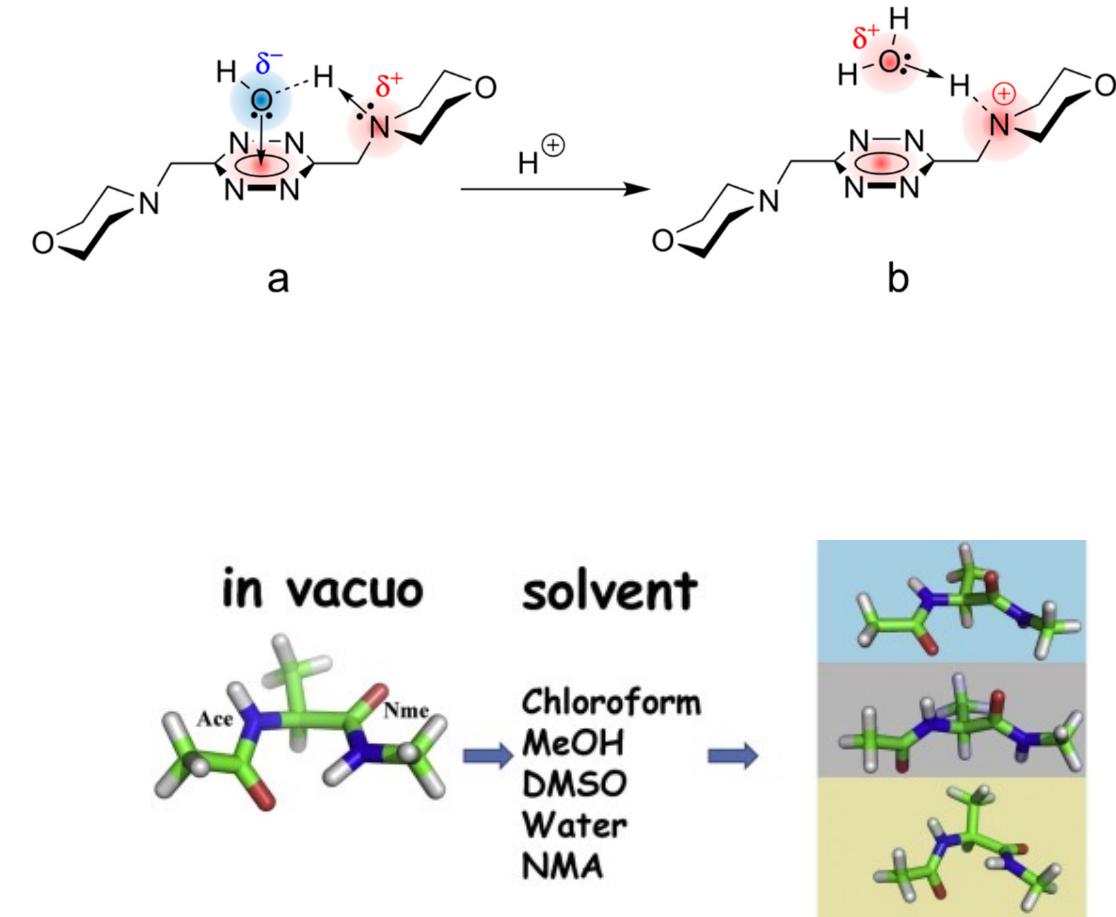
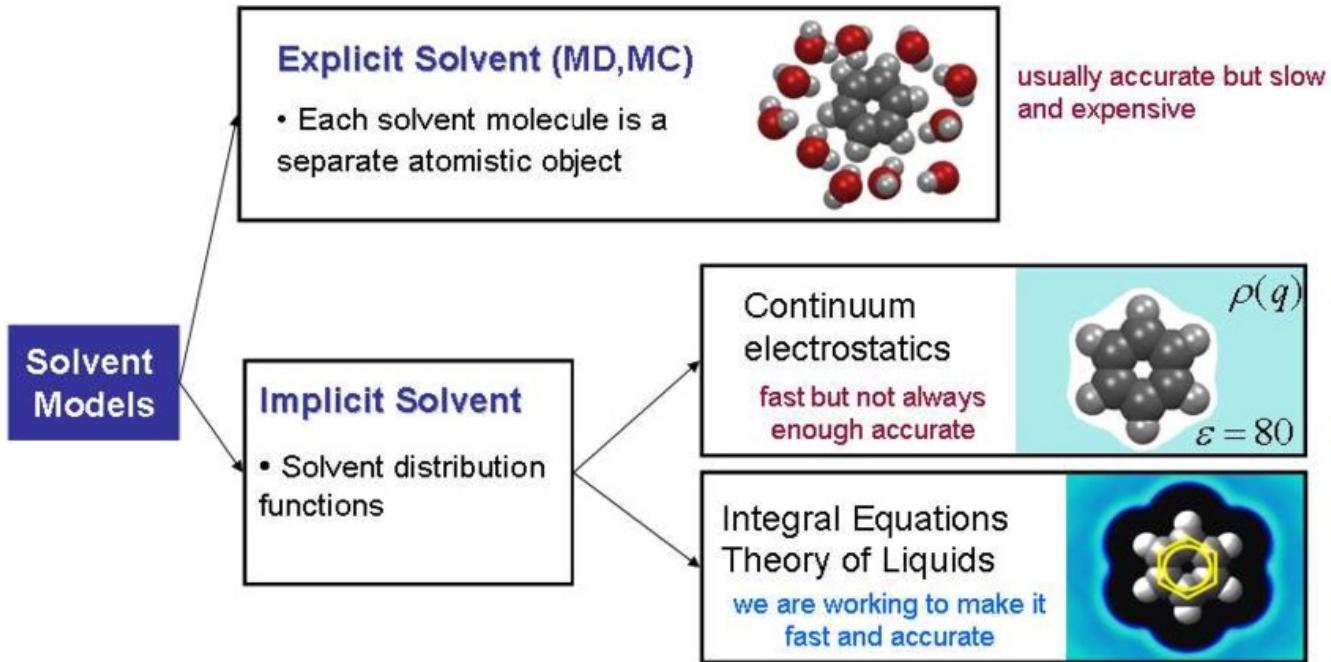


Fig. 2 Hypothetical energy landscape and pathways for the interaction

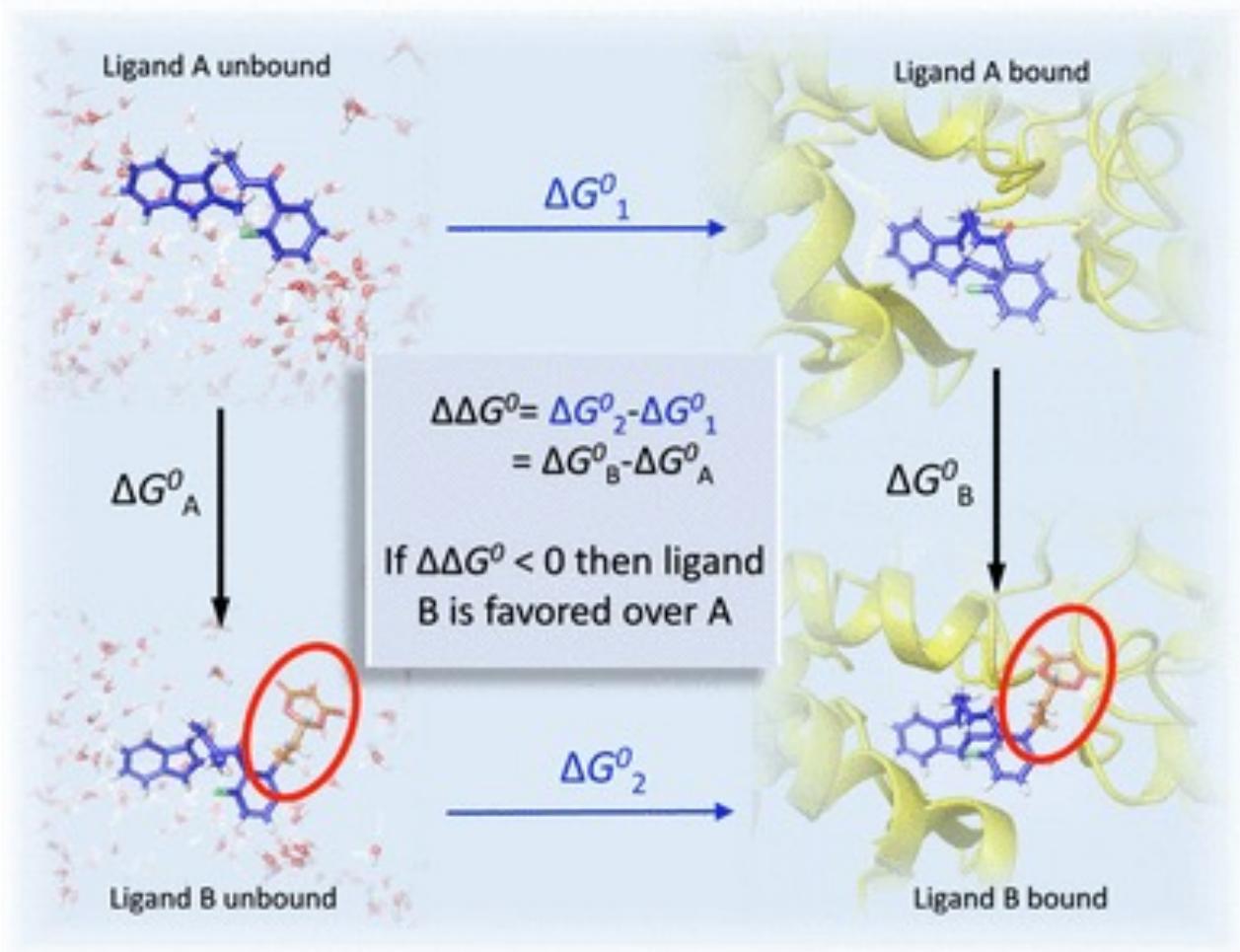
Comportamiento en disolvente

A medida que se insertan las nuevas cargas, el solvente se adapta o reorganiza, polarizándose por las nuevas cargas.

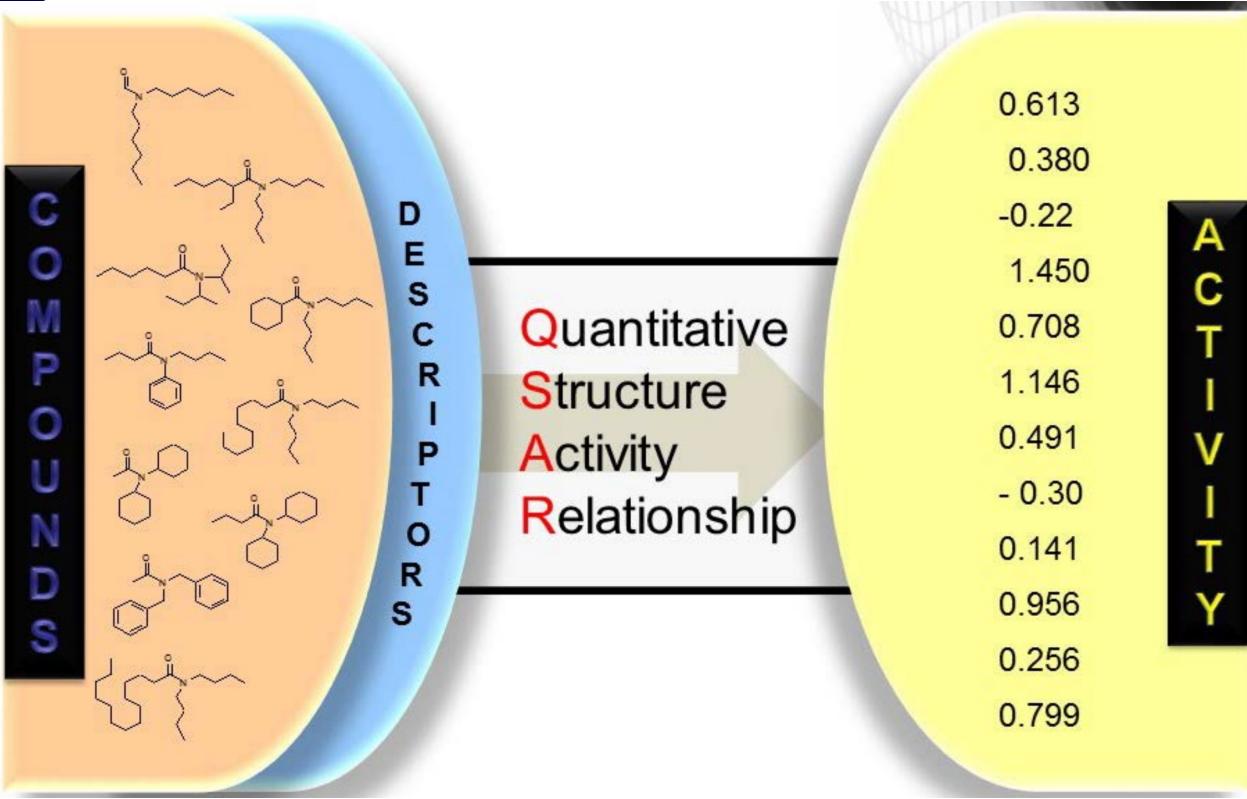


Ciclo termodinámico

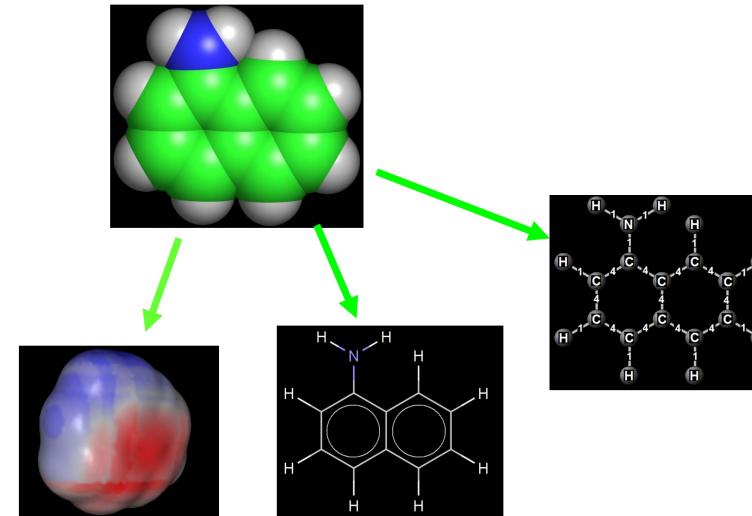
El cálculo de la energía libre de unión relativa del ligando B con respecto al ligando A, y modela el proceso de unión de cada ligando a la proteína. Ciclo termodinámico cerrado. En este ciclo, la diferencia en la energía libre entre la mutación del ligando A a B en el solvente y la misma mutación en el complejo, que es la energía libre de interés. La mutación del ligando A a B, que es la adición del sustituyente naranja, es factible computacionalmente. Si esta diferencia en la energía libre de unión es negativa, se espera que la unión del ligando B sea más favorable que la de A.



Métodos basados en relación estructura actividad (SAR y QSAR).



Representación de la estructura



Vertices
(atomic type,
coordinates etc.)

16	15	0	0	0	0	0	0	0.0999	V2000
-0.1958	-2.9667	0.0000	C	0	0	0	0		
0.5167	-2.5500	0.0000	C	0	0	0	0		
0.5125	-1.7250	0.0000	O	0	0	0	0		
1.2292	-2.9625	0.0000	N	0	0	0	0		
1.9417	-2.5458	0.0000	C	0	0	0	0		
2.6542	-2.5983	0.0000	C	0	0	0	0		
3.3667	-2.5417	0.0000	C	0	0	0	0		
4.0792	-2.5942	0.0000	C	0	0	0	0		
4.7917	-2.5375	0.0000	C	0	0	0	0		
5.5042	-2.9500	0.0000	C	0	0	0	0		
1.2250	-3.7875	0.0000	C	0	0	0	0		
0.8083	-4.5000	0.0000	C	0	0	0	0		
1.3917	-5.0833	0.0000	C	0	0	0	0		
0.9750	-5.7958	0.0000	C	0	0	0	0		
1.5583	-6.3792	0.0000	C	0	0	0	0		
0.9708	-6.9625	0.0000	C	0	0	0	0		
8	9	1	0	0	0	0			
4	5	1	0	0	0	0			
9	10	1	0	0	0	0			
2	3	2	0	0	0	0			
4	11	1	0	0	0	0			
5	6	1	0	0	0	0			
11	12	1	0	0	0	0			
1	2	1	0	0	0	0			
12	13	1	0	0	0	0			
6	7	1	0	0	0	0			
13	14	1	0	0	0	0			
2	4	1	0	0	0	0			
14	15	1	0	0	0	0			
7	8	1	0	0	0	0			
15	16	1	0	0	0	0			
M	END								

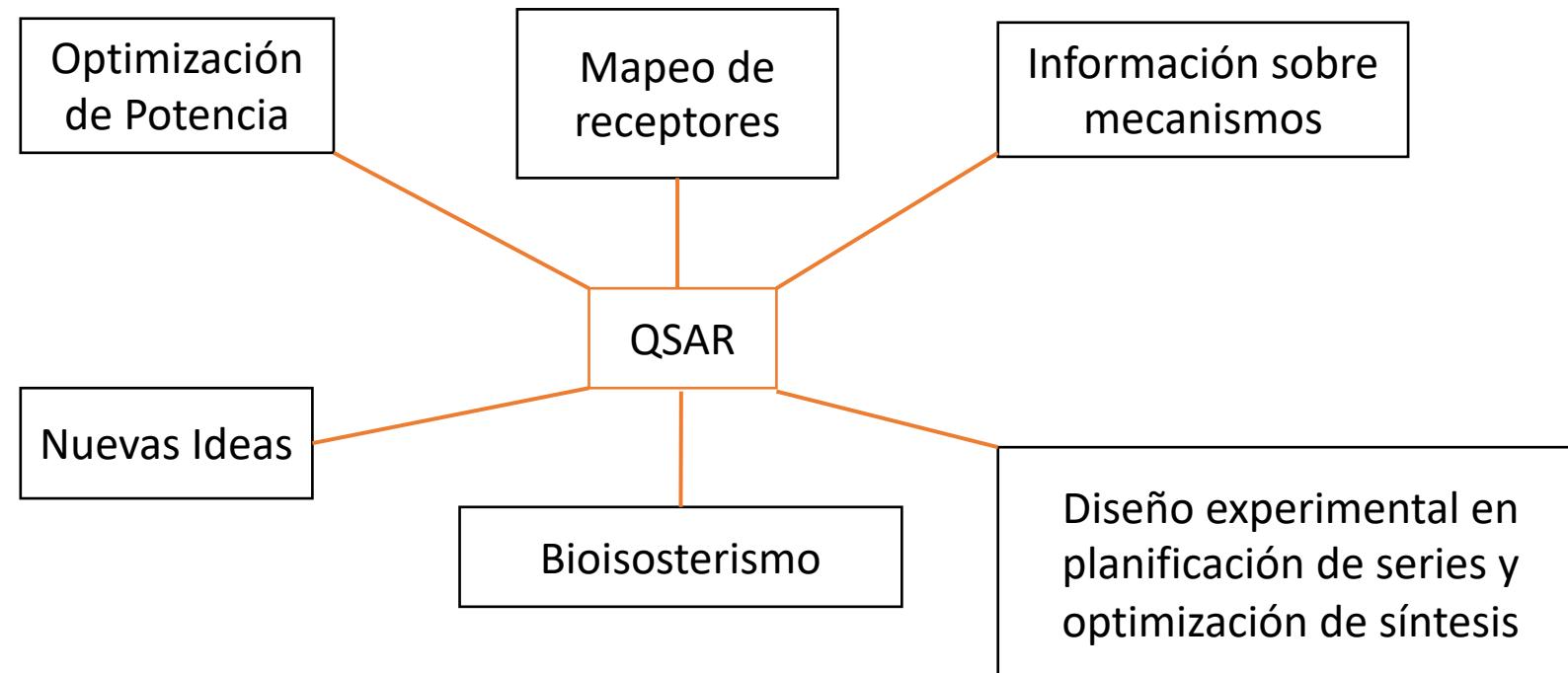
Edges
(connectivity table,
label-types of bonds)

Los gráficos se utilizan ampliamente para representar y diferenciar estructuras químicas, donde los átomos son vértices y los enlaces se expresan como aristas que conectan estos vértices.

Los gráficos moleculares permiten el cálculo de numerosos índices para compararlos cuantitativamente.

Relación cuantitativa estructura-actividad (QSAR)

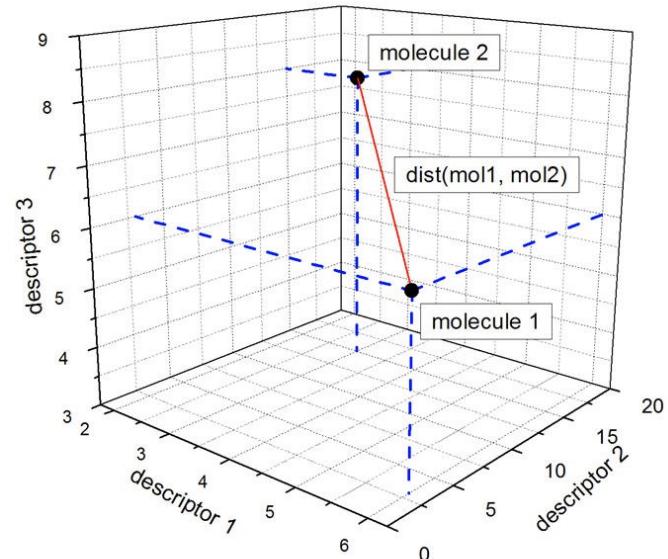
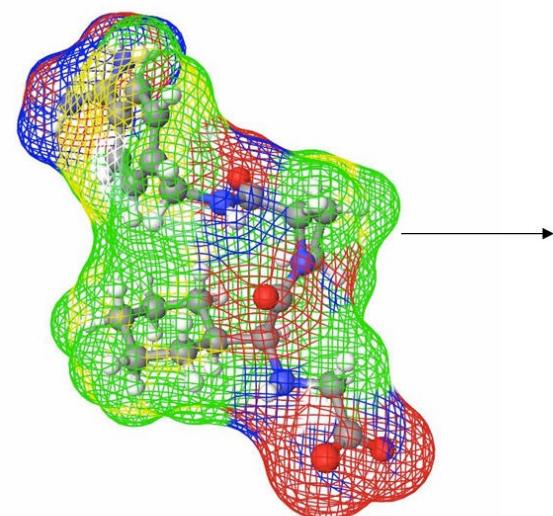
Métodos para correlacionar cuantitativamente características estructurales con actividad biológica. son herramientas importantes en la bio-quim-informática. Estas relaciones se pueden construir esencialmente basándose en datos generados a partir de modelación molecular y química computacional.



QSAR

QSAR QSAR se puede definir como un conjunto de métodos que intentan encontrar una relación matemática entre un conjunto de moléculas y su actividad biológica.

Los descriptores se pueden derivar de datos experimentales o computacionales. Utilizando análisis de regresión, se puede obtener una relación matemática entre los descriptores químicos y la actividad.



Colección de datos

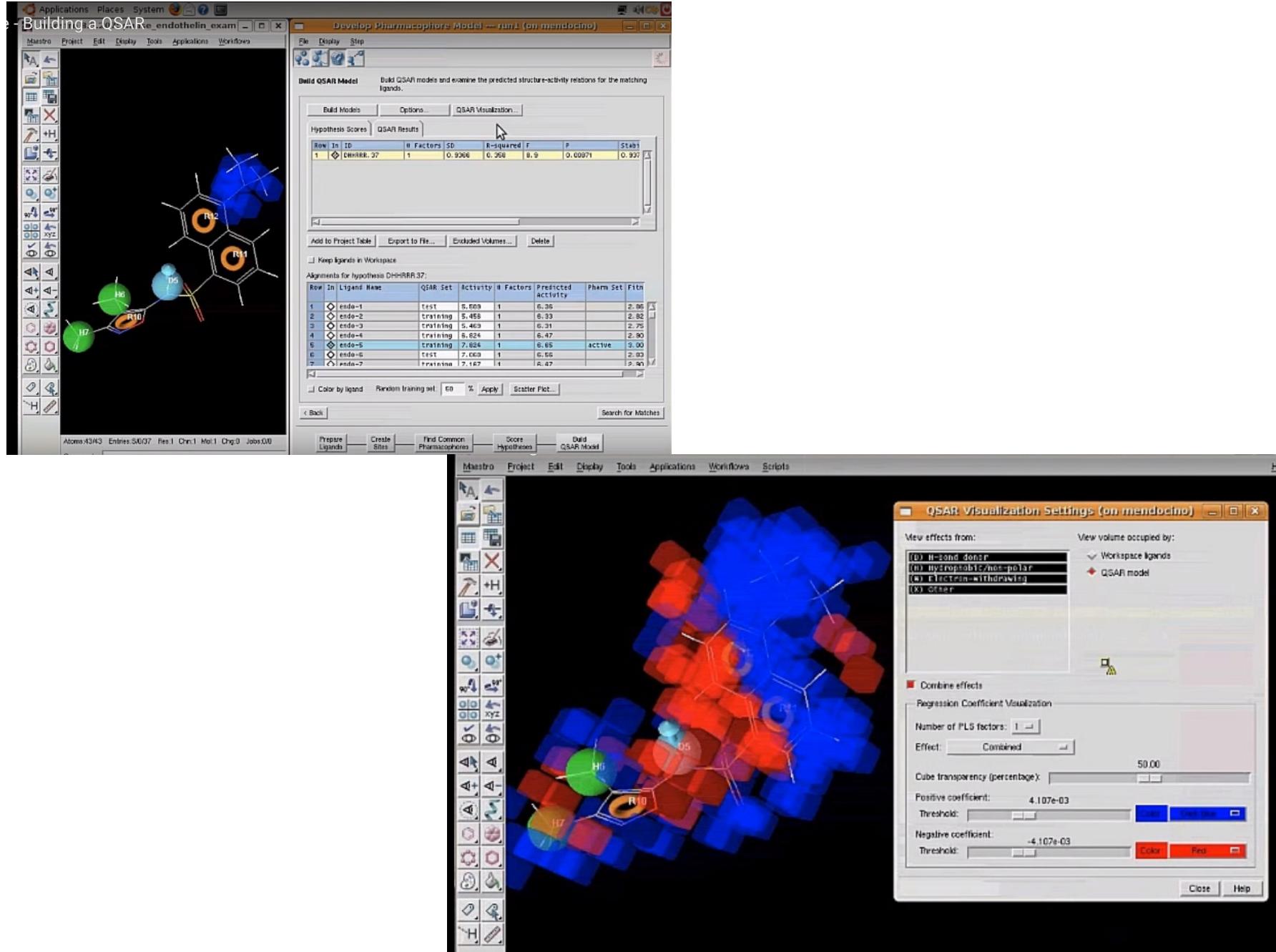


Software for calculating the descriptors and fingerprints.

Software	Descriptors	Type of descriptors	Web address	Status
ACD/labs	-	log P, log S, log D, pKa	www.acdlabs.com	Commercial
ADAPT	260	Topological, geometrical, electronic, physicochemical	www.research.chem.psu.edu	Freeware
ADAPT	260	Topological, geometrical, electronic, physicochemical	http://research.chem.psu.edu/pcjgroup/adapt.html	Freeware
ADMET predictor	297	Constitutional, functional group counts, topological, E-state, 3D descriptors, molecular patterns, acid-base ionization, empirical estimates of quantum	www.simulations-plus.com	Commercial
ADRIANA. Code	1244	Constitutional, functional group counts, topological, E-state, Moriguchi, Meylan flags, 3D descriptors, molecular patterns, etc.	www.molecularnetworks.com	Commercial
ALOGPS2.1	-	log P, log S	www.vcclab.org	Freeware
CDK	-	Topological, geometrical, electronic, constitutional	http://cdk.github.io	Freeware
ChemDes	-	Molecular descriptors	www.scbdd.com/chemdes	Webserver (Freeware)
CODESSA	1500	Constitutional, topological, geometrical, charge-related, semi-empirical, thermodynamical	www.codessa-pro.com	Commercial

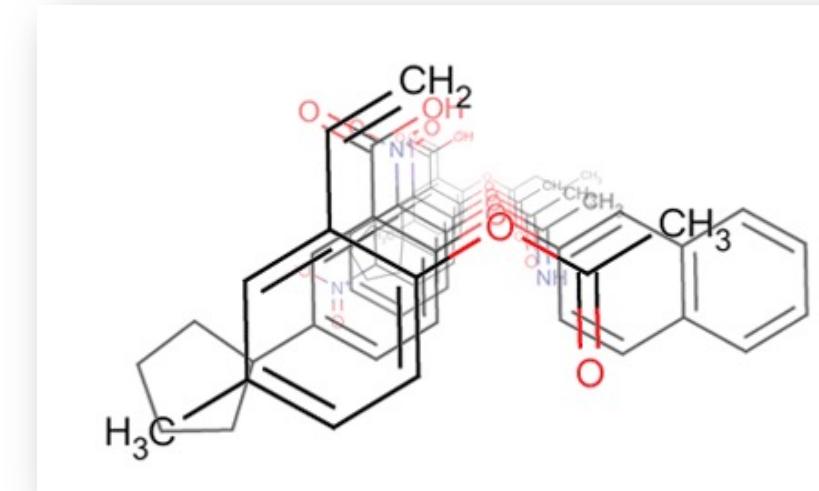
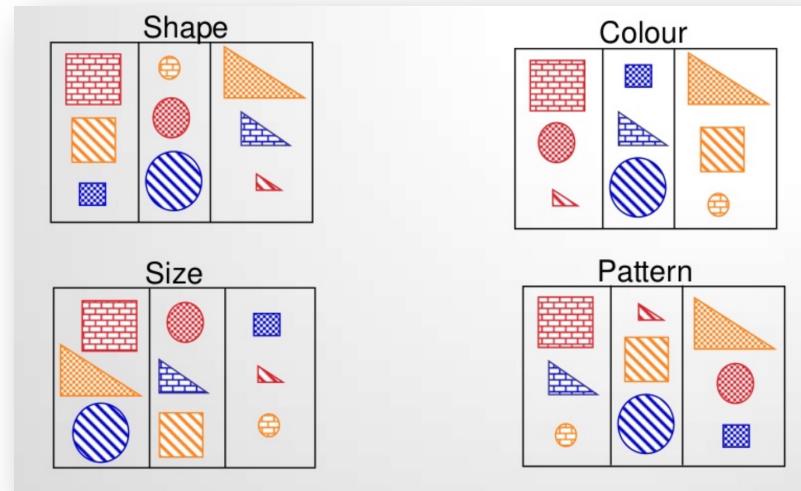
DRAGON	4885	Constitutional, topological, 2D-autocorrelations, geometrical, WHIM, GETAWAY, RDF, functional groups, etc.	www.talete.mi.it	Commercial
E-DRAGON	–	Molecular descriptors	www.vcclab.org/lab/edragon/	Freeware
JOELib	40	Counting, topological, geometrical properties, etc.	www.ra.cs.uni-tuebingen.de	Freeware
MODEL	3778	Molecular descriptors	http://jing.cz3.nus.edu.sg/cgi-bin/model/model.cgi	Webserve (Freeware)
MOE	300	Topological, physical properties, structural keys, etc.	www.chemcomp.com	Commercial
MOLCONN-Z	40	Topological	www.edusoft-lc.com/molconn	Commercial
MOLD2	779	1D, 2D	www.fda.gov	Freeware
MOLGEN-QSPR	707	Constitutional, topological, geometrical, etc.	www.molgen.molgenqspr.html	Commercial
OEChem TK	–	166-bit MACCS, LINGO, Circular, Path (Daylight-like)	www.eyesopen.com	–
OpenBabel	–	MOLPRINT2D, 166-bit MACCS, Daylight fingerprint (FP2), structural key fingerprints	www.openbabel.org	Freeware
PADEL	1875	1D, 2D, 3D descriptors, molecular fingerprints	www.padel.nus.edu.sg	Freeware
PowerMV	1000	Constitutional, atom pairs, fingerprints, BCUT	www.niss.org/PowerMV	Freeware
PreADMET	955	Constitutional, topological, geometrical, physicochemical, etc.	http://preadmet.bmdrc.org	Freeware
Sarchitect	1084	Constitutional, 2D, 3D	www.strandls.com/sarchitect/index.html	Commercial





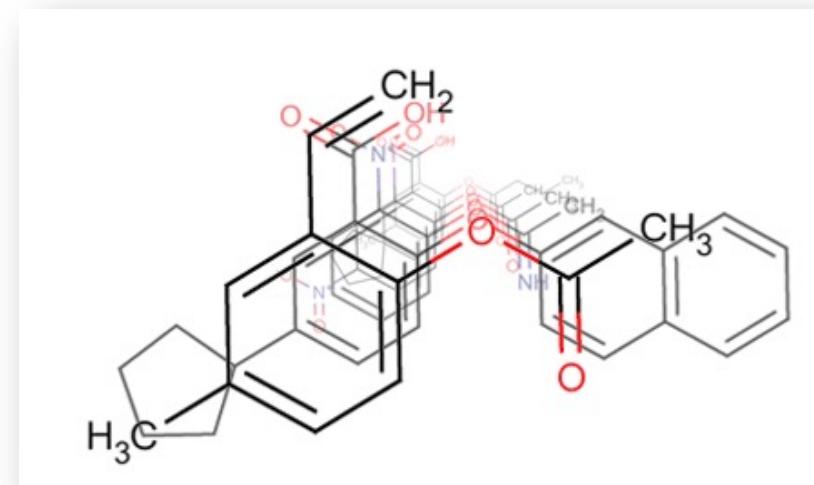
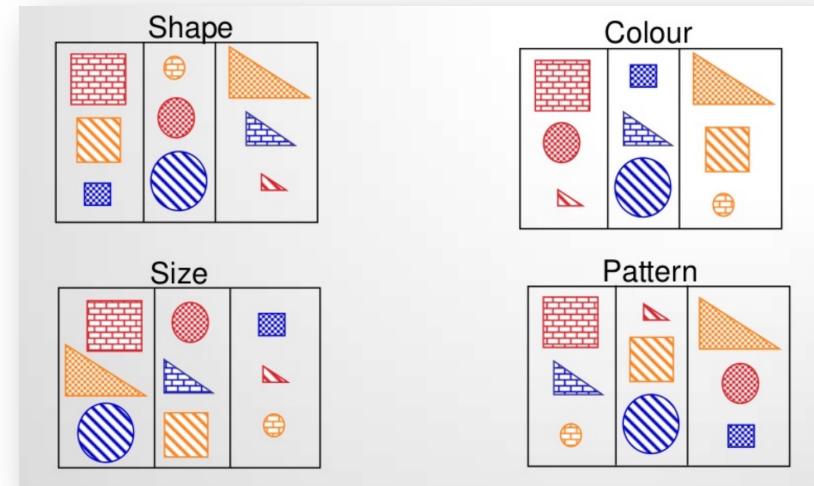
- <https://www.molsoft.com/gui/3Dqsar-tutorial.html>
- <https://www.molsoft.com/gui/cheminformatics.html>
- <https://www.perkinelmer.com/es/product/signals-lead-discovery-sld>
- <https://www.optibrium.com/stardrop/stardrop-torch3D.php>
- <https://www.optibrium.com/stardrop/stardrop-adme-qsar-models.php>
- <http://www.molsoft.com/chemistpro/sar-analysis.html>
- <http://www.openmolecules.org/datawarrior/>
- DOI: [10.1039/C1RA00924A](https://doi.org/10.1039/C1RA00924A) (Review Article) [RSC Adv.](https://doi.org/10.1039/C1RA00924A), 2012, **2**, 369-378

Análisis de similitud molecular (MSA).



Análisis de similitud molecular (MSA).

- El número de características que se pueden comparar entre dos moléculas es bastante grande y algunas pueden contener información redundante.
- Se utilizan una variedad de descriptores y algoritmos para capturar las características esenciales y cuantificar la coincidencia.
- Diferentes representaciones y sus correspondientes medidas de similitud pueden conducir a resultados significativamente diferentes.

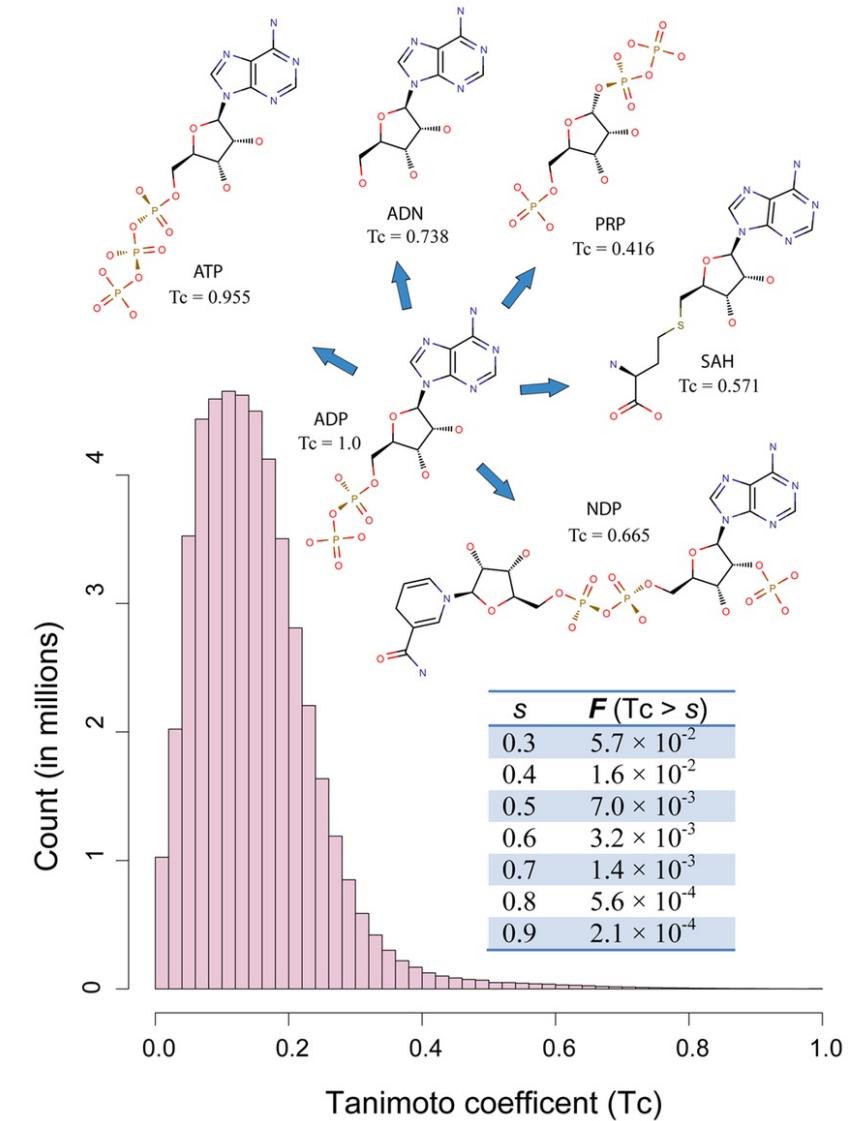


Huellas digitales y claves estructurales.

- La métrica normalmente utilizada para calcular la superposición entre dos moléculas

$$T_c = \frac{\text{overlap}_{ab}}{\text{overlap}_{ab} - \text{overlap}_{aa} - \text{overlap}_{bb}}$$

Donde la superposición ab, la superposición aa y la superposición bb son las superposiciones de volumen de la molécula a con la molécula b, de la molécula a consigo misma y de la molécula b consigo misma, respectivamente. Los valores de Tc oscilan entre 0 (sin similitud) y 1 (una coincidencia perfecta).



Huellas digitales y claves estructurales

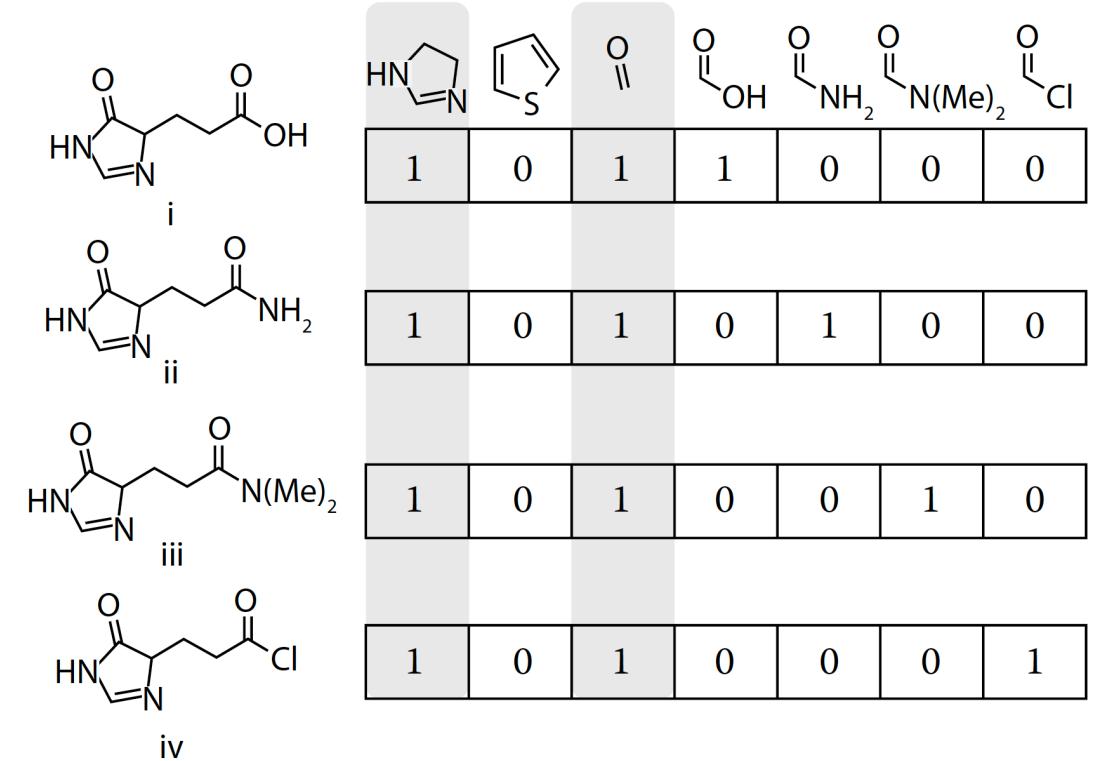
Esta categoría agrupa una serie de métodos que tienen en común la codificación de información molecular. La mayoría de ellos se basan en una representación molecular 2D reducida, es decir, un gráfico, pero también son aplicables a estructuras moleculares 3D.

Type	Examples	Reference
Structural keys	MDL MACCS	Durant et al. (2002)
Extended	ECFP, FCFP	Rogers and Hahn (2010)
Atom distances	TAD (typed atom distances)/TGT (typed graph triangles)	Bender et al. (2009)
Path-based	Daylight	Bender et al. (2009)
Pharmacophoric	CATS (2D), piDAPH3 (pharmacophore atom triangle)	Schneider et al. (1999)

MACCS

"huella molecular" fue necesario desarrollar algoritmos rápidos para comparar y encontrar similitudes entre moléculas. diccionario más o menos amplio de entidades relevantes como átomos, enlaces y fragmentos que se clasifican en diferentes tipos.

La estructura se codifica como una serie de indicadores binarios que indican la presencia (1) o ausencia (0) de estas unidades particulares, los 0 y los 1 se almacenan en cadenas comúnmente denominadas "claves estructurales". Las cadenas de bits son extremadamente rápidas para comparar computacionalmente debido a su naturaleza binaria.



codificación de claves estructurales en huellas dactilares para la molécula i y tres análogos

Molecule A:

00010100010101000101010011110100

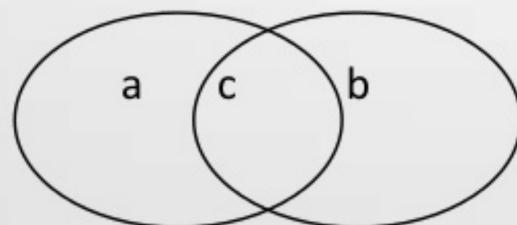
Molecule B:

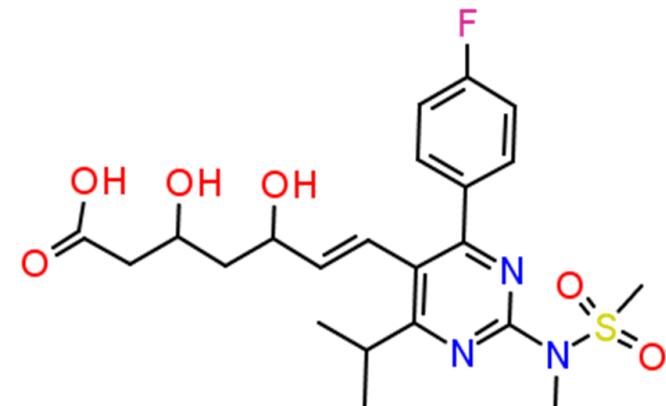
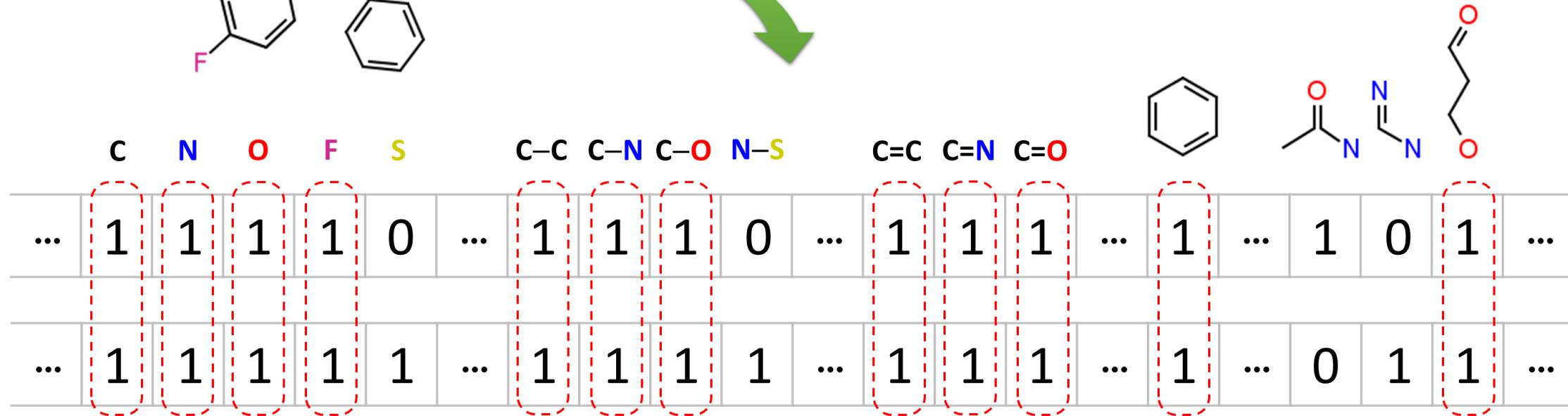
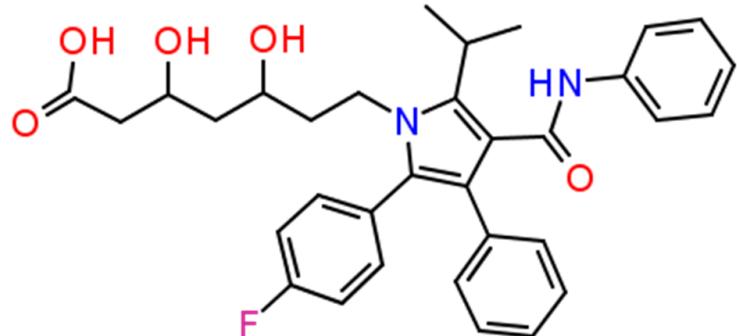
00000000100101001001000011100000

$$\text{Tanimoto coefficient} = \frac{c}{(a + b) - c}$$

Where $c = A \text{ AND } B$

$$\text{Tanimoto} = 6 / (13 + 8) - 6 = 0.4$$





Huellas digitales de conectividad extendida- ECFP

Versión modificada de algoritmo que etiqueta inequívocamente átomos en moléculas. Estas etiquetas forman la base de la huella digital y se generan iterativamente sobre la base de las conectividades y vecinos.

- (i) ECFP, que utilizan seis valores que no dependen del orden de numeración (número atómico, masa atómica, carga atómica parcial, conectividad, número de enlaces a átomos que no son de hidrógeno y número de átomos de hidrógeno unidos),
- (ii) Huellas dactilares de clase funcional (FCFP), en este caso, los seis valores iniciales se activan o desactivan dependiendo de los siguientes tipos de átomos: aceptor de enlace de hidrógeno, donante de enlace de hidrógeno, con carga positiva y negativa, aromático y halógeno.

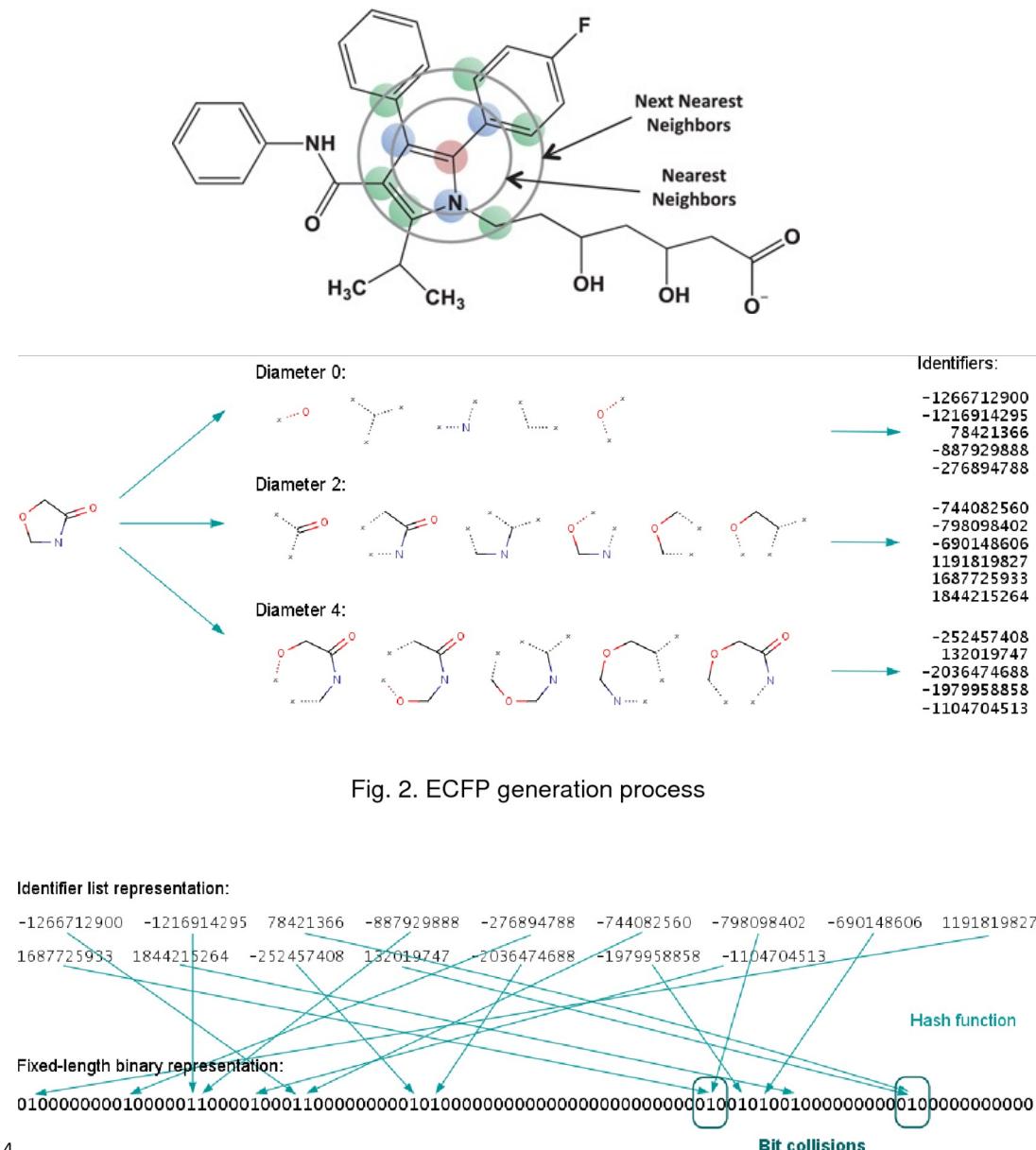


Fig. 2. ECFP generation process