



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΦΑΡΜΑΚΩΝ



ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΟΡΓΑΝΙΚΗΣ & ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ



WORKSHOP ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ
ΦΑΡΜΑΚΩΝ

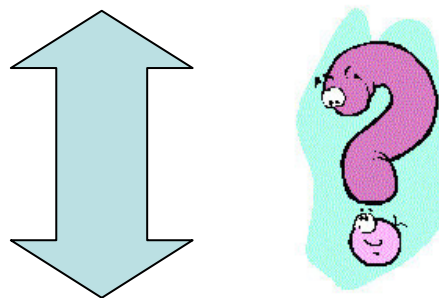


1^ο εργαστήριο (Α μέρος)

Βασικές αρχές Μοριακής Μοντελοποίησης

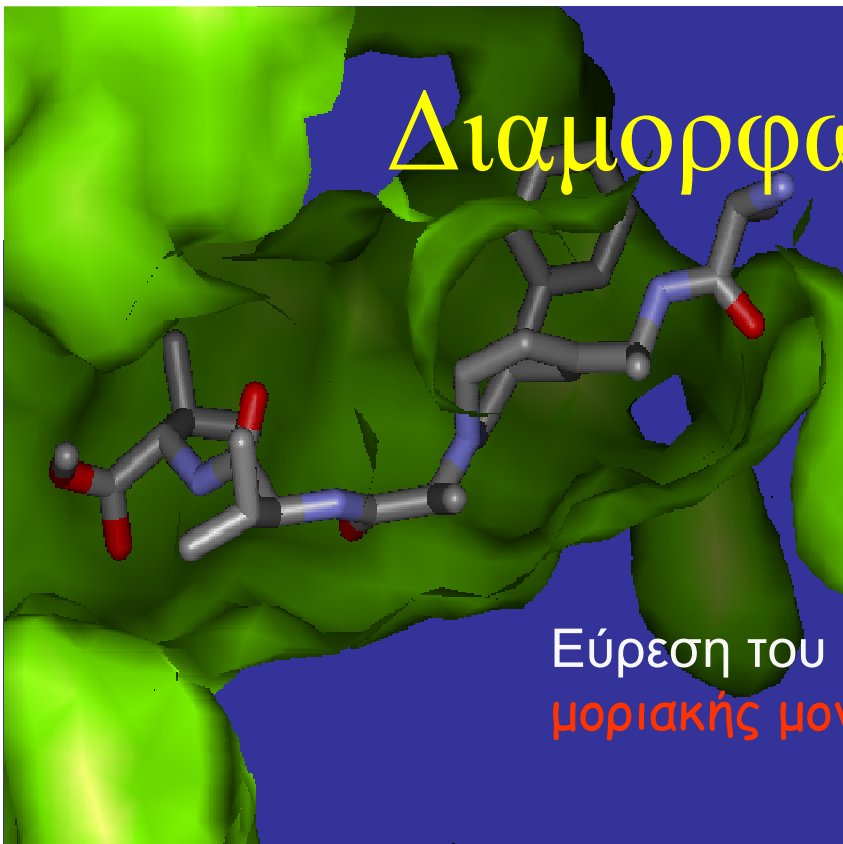
- Μοριακά μοντέλα
- Συστήματα μοριακών συντεταγμένων
- Μοριακά γραφικά

Διαμορφωτική Ανάλυση



Μοριακή Μοντελοποίηση

Διαμορφωτική Ανάλυση



Εύρεση του διαμορφωτικού χώρου ενός μορίου με χρήση **μοριακής μοντελοποίησης**.

Η Μοριακή μοντελοποίηση είναι μια τεχνική που μπορεί να βοηθήσει στην **τρειςδιάστατη αναπαράσταση** μοριακών συστημάτων, καθώς και **στον υπολογισμό ή πρόβλεψη** των φυσικοχημικών και βιοχημικών τους ιδιοτήτων με τη χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή.

Αποτελεί τη **γέφυρα** μεταξύ θεωρίας και πειράματος

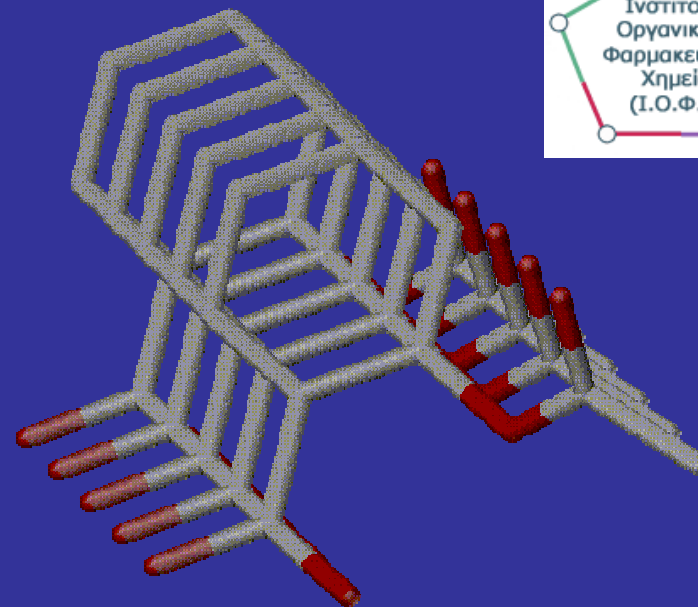


Μοριακή Μοντελοποίηση

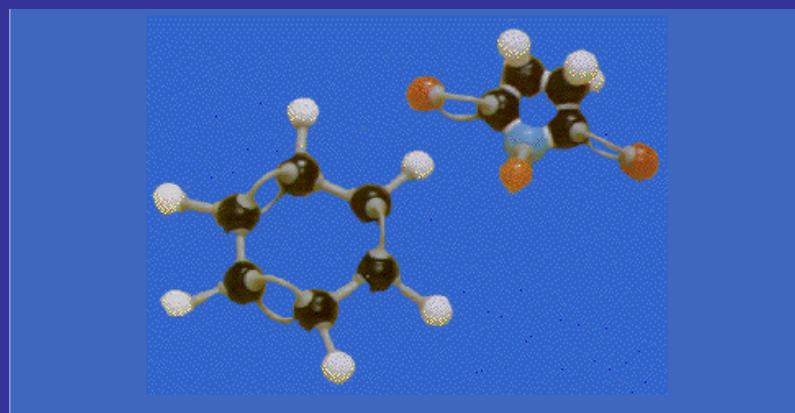


- 1) Τρισδιάστατη αναπαράσταση της μοριακής δομής
- 2) Χρήση μοριακών γραφικών για το χειρισμό του συστήματος
- 3) Υπολογισμός και ελαχιστοποίηση της ενέργειας του συστήματος
- 4) Διαμορφωτική Ανάλυση
- 5) Προσομοίωση μοριακού συστήματος
- 6) Υπολογισμός μοριακών ιδιοτήτων
- 7) Υπέρθεση μοριακών συστημάτων
- 8) Μελέτη πρόσδεσης μορίων σε υποδοχείς (docking)
- 9) Μελέτη σχέσης δομής δράσης (QSAR)

Μοριακά Μοντέλα:



- Απεικόνιση δομών στον τρισδιάστατο χώρο





Πηγές μοντέλων μορίων..

- Βάσεις δεδομένων από κρυσταλλογραφία ακτινών-X.
- Συνδυασμός τμημάτων μορίων με καθορισμένη γεωμετρία στο χώρο από βιβλιοθήκες.
- Σχεδιασμός μορίου σε 2D αυτόματη προσαρμογή του σε 3D. (ChemDraw, HyperChem, Quanta, Sybyl, Felix, ...)

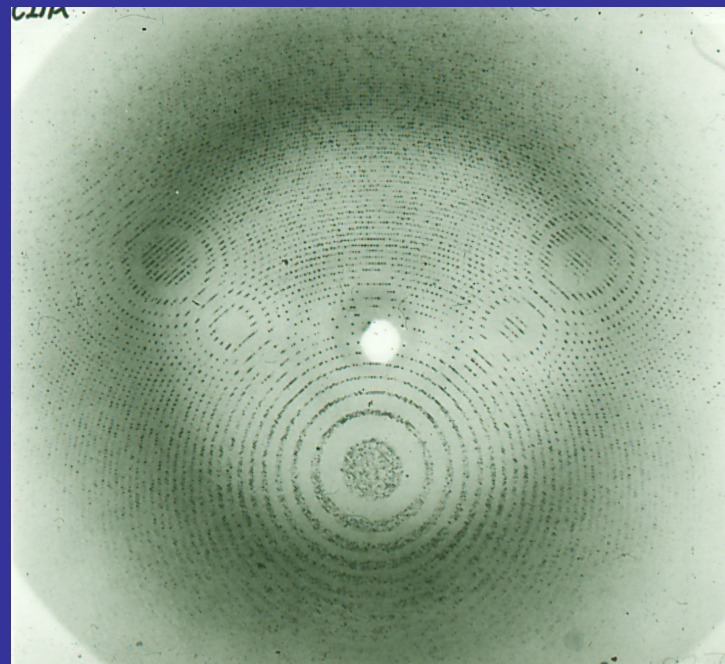


Μοντέλα από βάσεις δεδομένων κρυσταλλογραφίας ακτίνων Χ



- **RCSB Protein Data Bank**

<http://www.rcsb.org>





Λογισμικά σχεδιασμού μοντέλων

- Χωρίς κόστος (για ακαδημαϊκή χρήση):
Cn3D, VMD, Rasmol, Yasara etc
- €€€ Tripos, Accelrys, Hyperchem, etc



Από 2D σε 3D



HyperChem - irbeSalt.hin

File Edit Build Select Display Databases Setup Compute Annotations Script Cancel Help

Element Table

H	Carbon																Lone Pair	He
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne	
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar	
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe	
Cs	Ba	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn		
Fr	Ra																	
		La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu		
		Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr		

Allow Arbitrary Valence Explicit Hydrogens Properties...

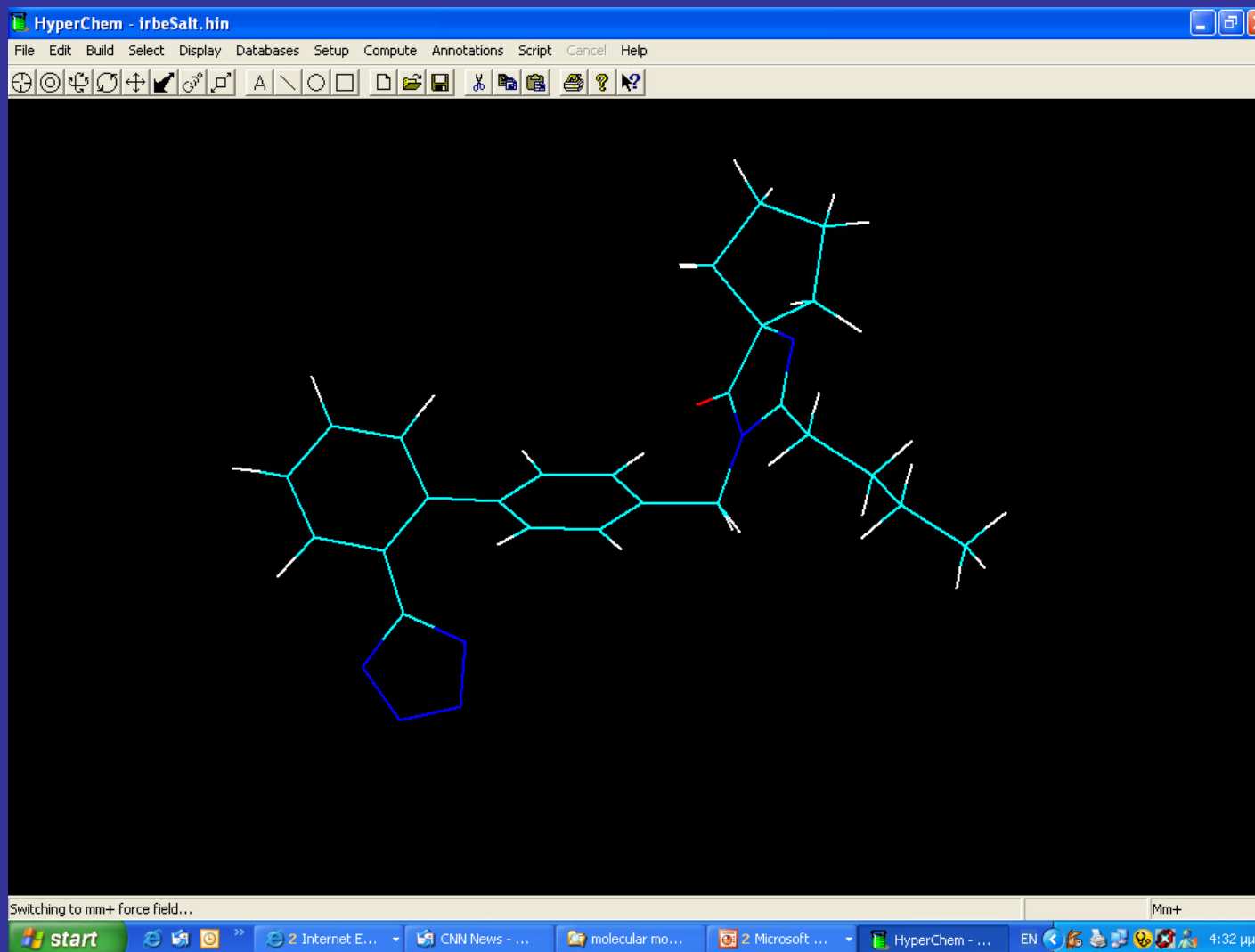
No bond under cursor.

start | 2 Internet E... | CNN News - ... | molecular mo... | 2 Microsoft ... | HyperChem - ... | EN | 4:41 μμ

WORKSHOP ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ
ΦΑΡΜΑΚΩΝ



Από 2D σε 3D (συνέχεια...)



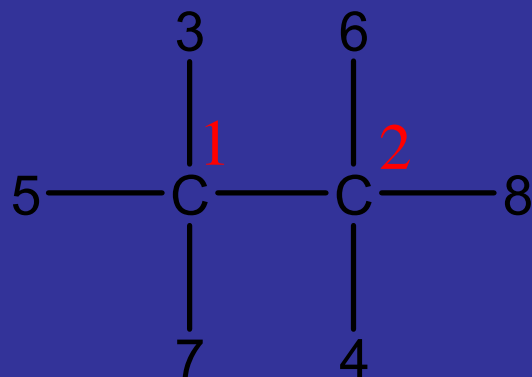
WORKSHOP ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ
ΦΑΡΜΑΚΩΝ



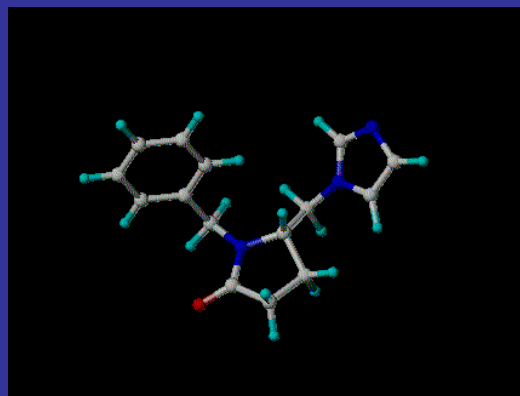
Συστήματα συντεταγμένων στη Μοριακή Μοντελοποίηση



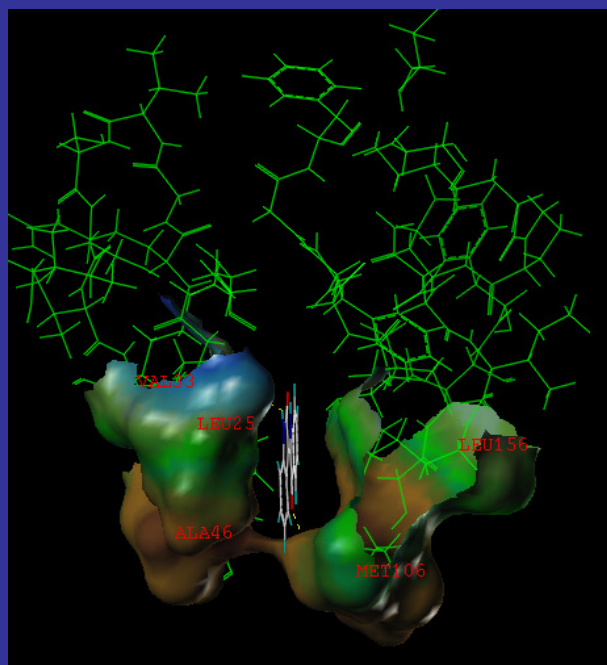
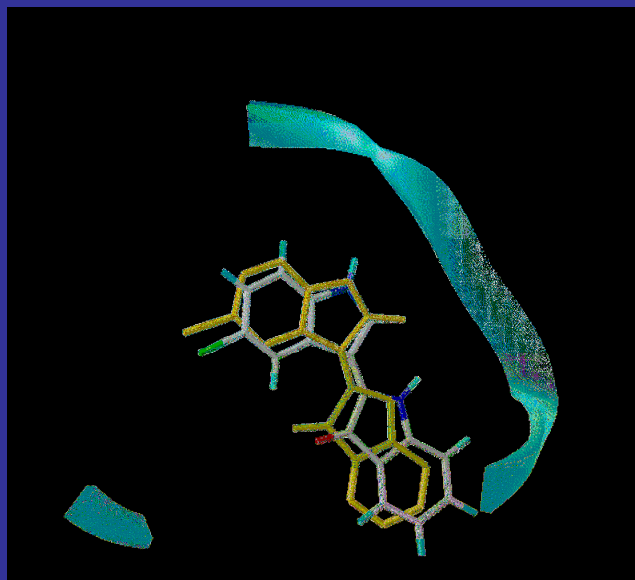
- Καρτεσιανό σύστημα (x, y, z)
- Σύστημα εσωτερικών συντεταγμένων



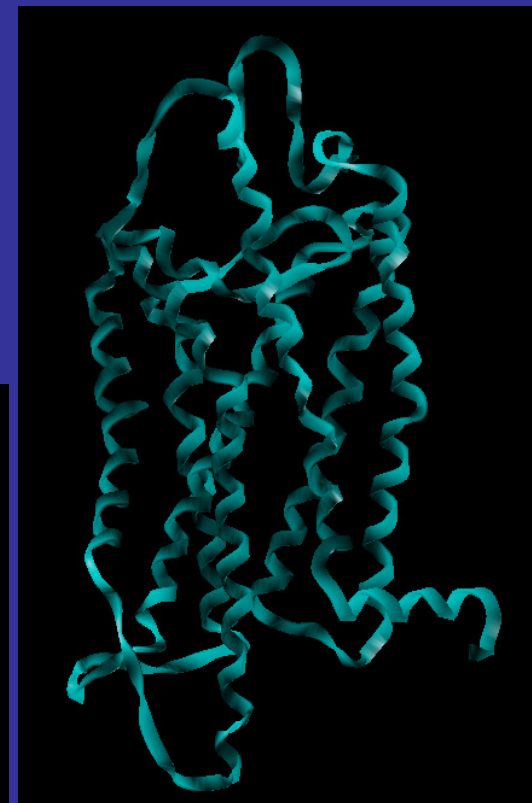
Ατομο Φ	Τύπος ατόμου	Απόσταση ΦΧ	Ατομο Χ	Γωνία ΦΧΨ	Ατομο Ψ	Δίεδρη ΦΧΨΩ	Ατομο Ω
1	C						
2	C	1,54	1				
3	H	1,0	1	109,5	2		
4	H	1,0	2	109,5	1	180,0	3
5	H	1,0	1	109,5	2	60,0	4
6	H	1,0	2	109,5	1	-60,0	5
7	H	1,0	1	109,5	2	180,0	6
8	H	1,0	2	109,5	1	60,0	7



- Σφαίρες-ράβδοι (B&S)
- Ράβδοι (Sticks only)
- Συμπαγείς σφαίρες (spacefill)



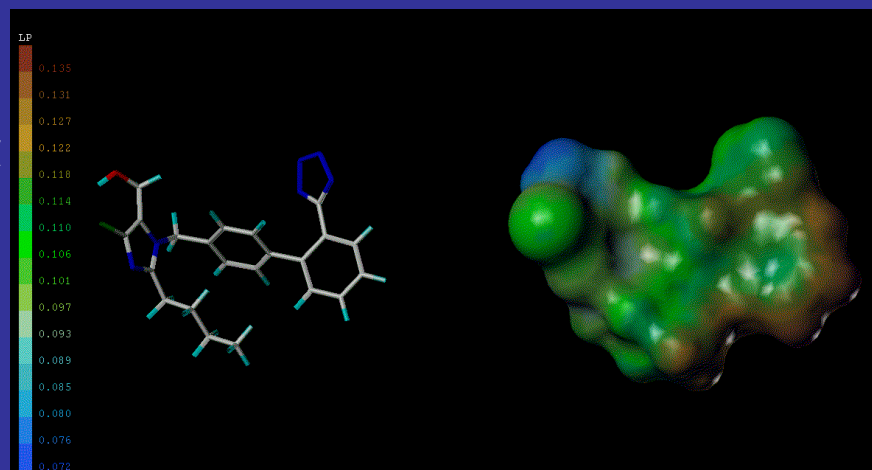
WORKSHOP ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ
ΦΑΡΜΑΚΩΝ



- Κορδέλα (Ribbon)
- Κύλινδρος (Cylinders)
- Σωλήνας (Tubes)

Αναπαράσταση Μοριακών Ιδιοτήτων με χρήση Επιφανειών

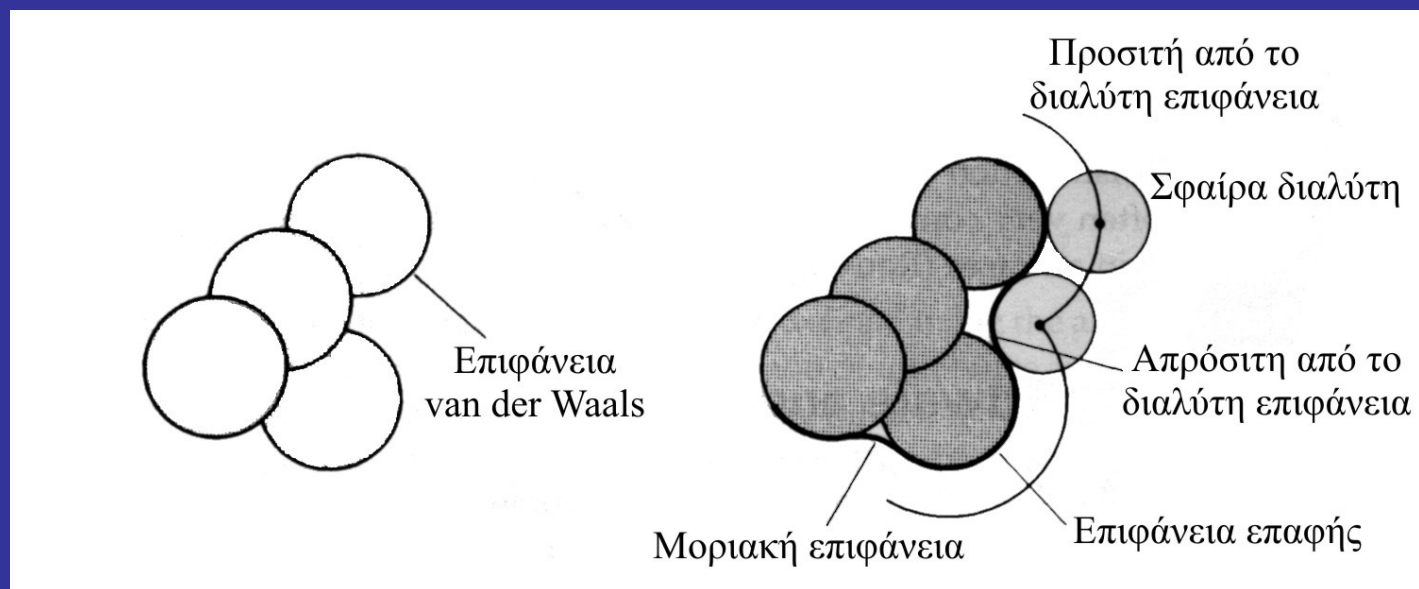
- Μοριακά φορτία
- Διπολική ροπή
- Ηλεκτροστατικά δυναμικά
- Μοριακά τροχιακά
- Λιποφιλικότητα
- Δέκτες-Δότες δεσμών H



Λιποφιλικότητα και επιφάνειες σχηματισμού δεσμών H
με χρήση MOLCAD – SYBYL6.8/Triplos



Μοριακές επιφάνειες για τις μη-δεσμικές αλληλεπιδράσεις





1^ο εργαστήριο (B μέρος)



Εισαγωγή στην Ενέργεια του Συστήματος

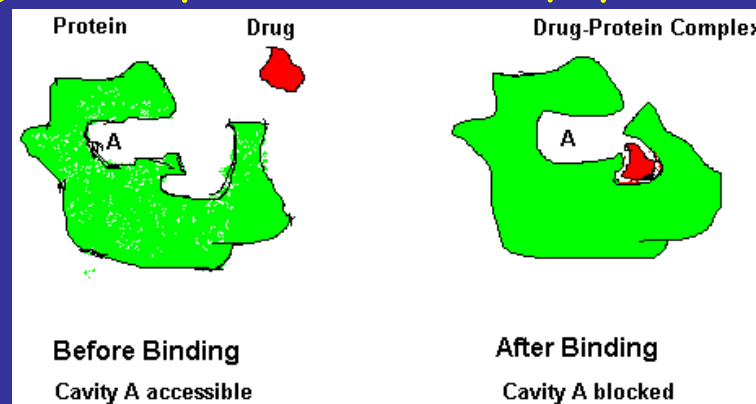
- Μοριακή Μηχανική
- Τύποι ατόμων
- Ατομικά φορτία
- Επιφάνειες Δυναμικής Ενέργειας
- Αλγόριθμοι Ελαχιστοποίησης της Ενέργειας

Ατομικές κινήσεις

- Τα άτομα δεν έχουν μια σταθερή θέση στο χώρο
- Εξωτερικές και εσωτερικές δυνάμεις οδηγούν σε ατομικές κινήσεις
- Το Μοριακό Σύστημα βρίσκεται σε μια Δυναμική Ισορροπία
- Οι ατομικές κινήσεις μπορούν να έχουν κάποιο χημικό-βιολογικό αποτέλεσμα

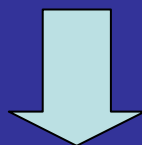
Παράδειγμα:

- Πρόσδεση ενός μορίου σε έναν υποδοχέα μπορεί να επάγει ατομικές κινήσεις στον υποδοχέα που οδηγεί στη διαμορφωτική του αλλαγή κάνοντάς τον απρόσιτο σε άλλα μόρια.

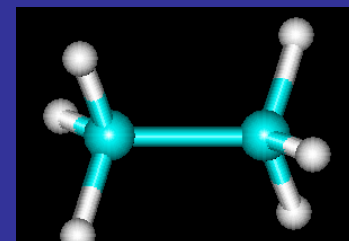
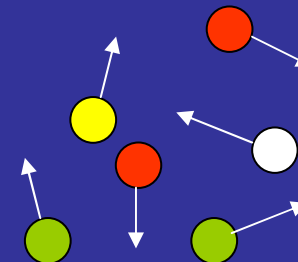


Διαμόρφωση και Ενέργεια

Κινήσεις των ατόμων του συστήματος



Διαμορφώσεις (γεωμετρία) του μορίου



Δεσμικές , Μη δεσμικές αλληλεπιδράσεις



E_{Δ}

Τυχαίες μοριακές κινήσεις



E_{κ}

E_{ES}

Τύποι Ενέργειας

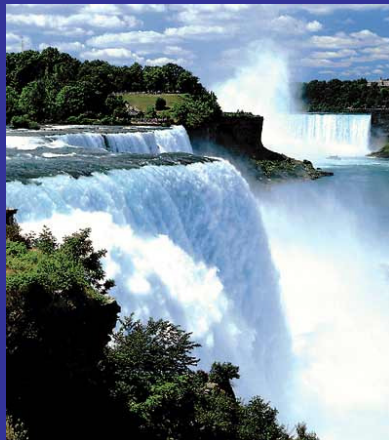
Κινητική Ενέργεια

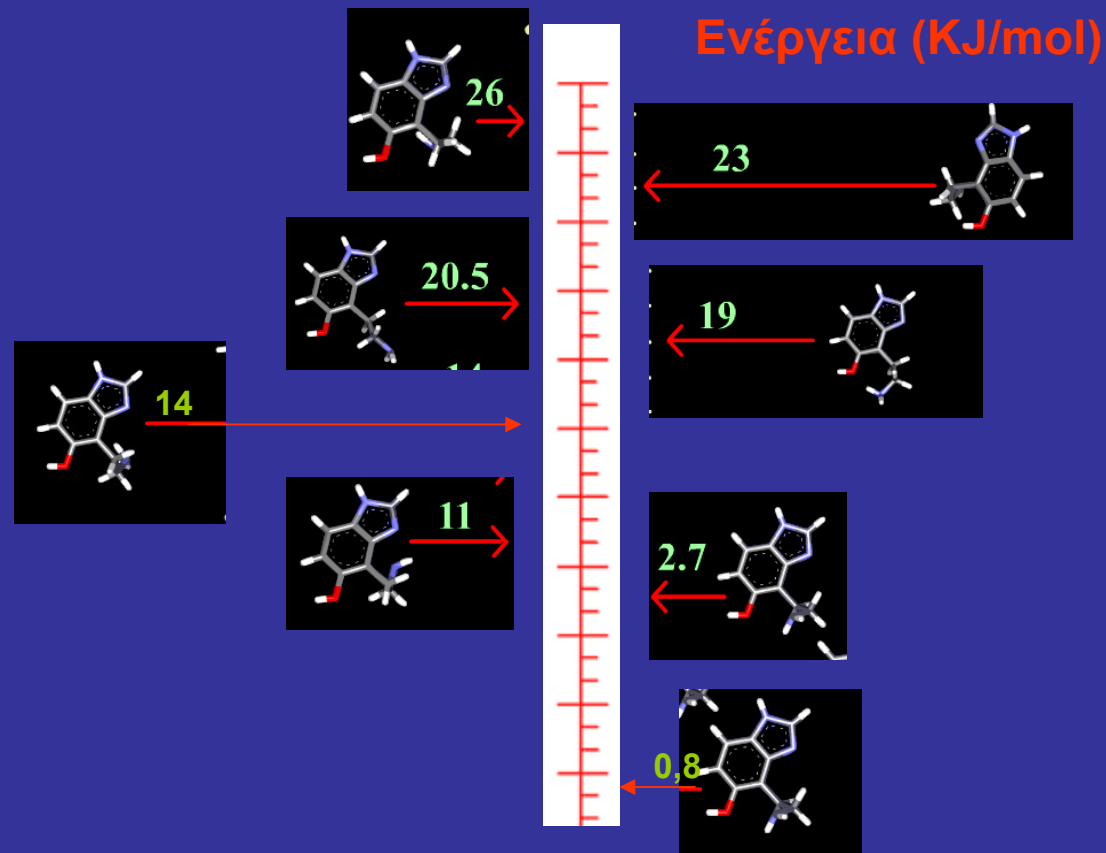
Σχετίζεται με τη μάζα και την ταχύτητα ενός συστήματος. Όσο μεγαλύτερη η ταχύτητα και η μάζα τόσο περισσότερο έργο μπορεί να παράγει.

Δυναμική Ενέργεια

Η Δυναμική Ενέργεια σχετίζεται με τη διαμόρφωση του μορίου. Αυτό προτιμά να βρίσκεται σε γεωμετρία που χαρακτηρίζεται από χαμηλή ενέργεια.

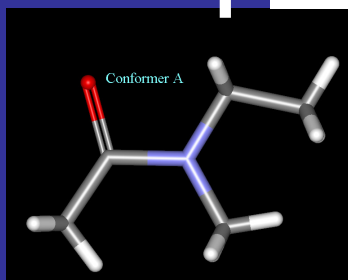
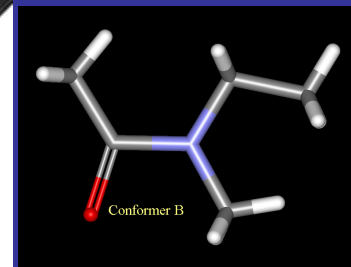
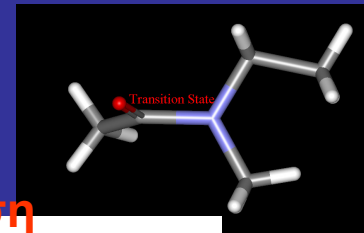
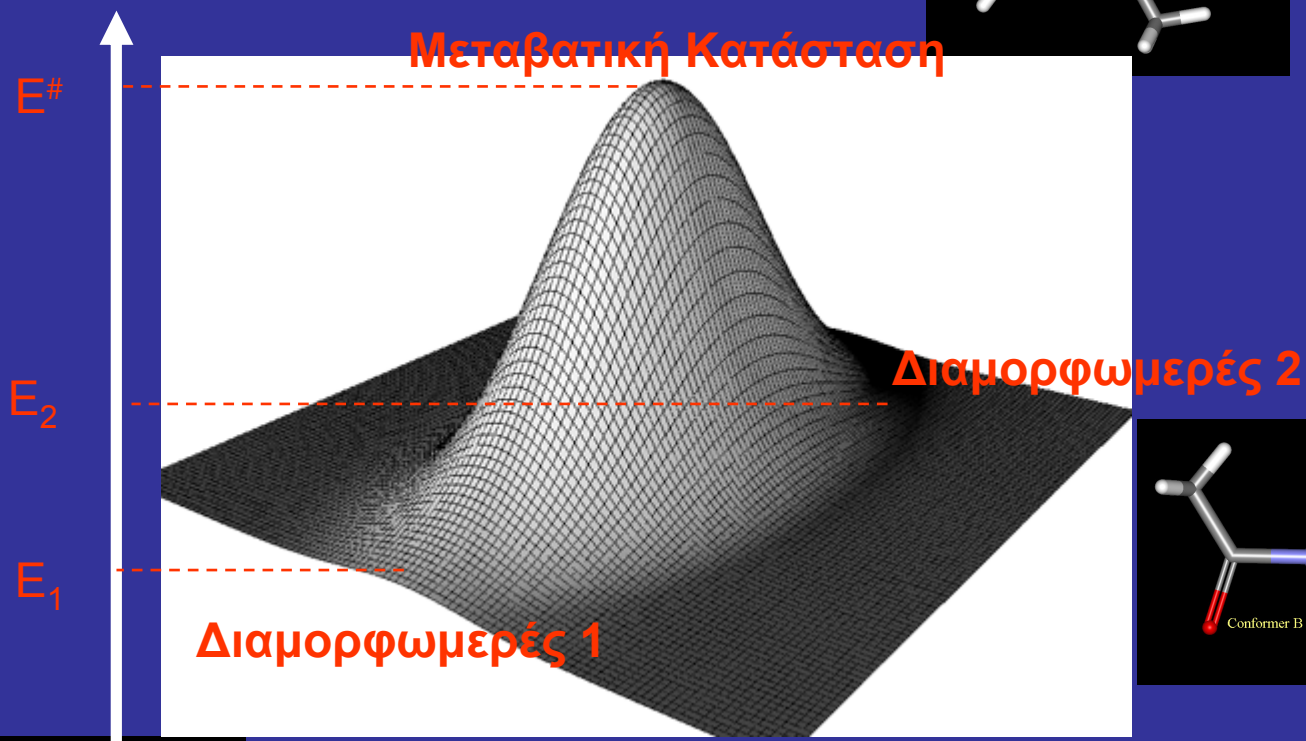
Η Δυναμική Ενέργεια προσδιορίζεται από τις ενδο- και δια-μοριακές αλληλεπιδράσεις καθώς και τις δυνάμεις που ασκούνται από το περιβάλλον στο μοριακό σύστημα



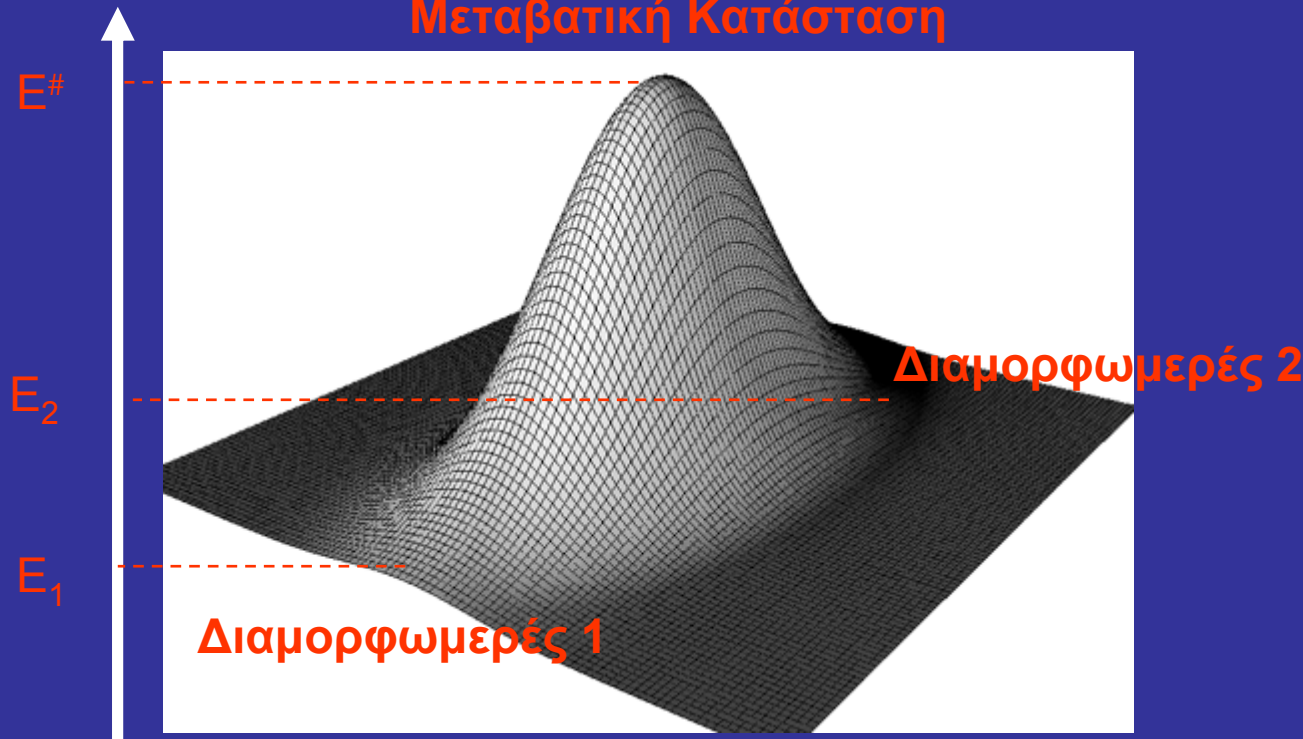


- Κάθε διαμόρφωση έχει συγκεκριμένη εσωτερική ενέργεια εξαιτίας των μη δεσμικών αλληλεπιδράσεων.
- Μετριέται σε kJ/mol ή σε kcal/mol
- Διαμορφώσεις χαμηλής, μεσαίας, υψηλής ενέργειας

Μετάβαση



Μεταβατική Κατάσταση



- Η μετατροπή μιας διαμόρφωσης ενός μορίου σε μια άλλη περνά από ένα στάδιο (διαμόρφωση) υψηλής ενέργειας που ονομάζεται μεταβατικό στάδιο.
- Λειτουργεί ως φράγμα για την μετατροπή από τη μία διαμόρφωση στην άλλη.
- Το ενεργειακό φράγμα ~ στερικών, ηλεκτρονιακών αλλαγών κατά τη μετατροπή. Το ύψος του είναι συνάρτηση των αλλαγών.



Μοριακό Σύστημα = Δυναμικό Σύστημα



Κινητική (kinetics)

- Ταχύτητα εναλλαγής μεταξύ των διαμορφώσεων
- Απαραίτητη η γνώση του ενεργειακού φράγματος
- Εξίσωση Arrhenius

Θερμοδυναμική

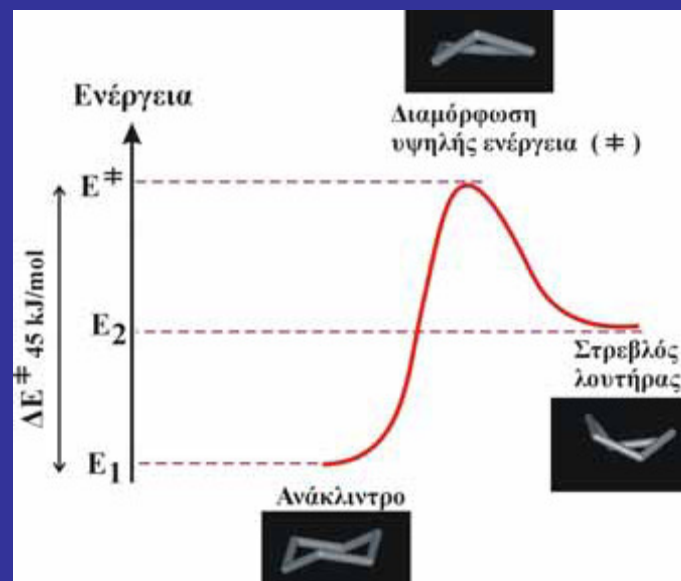
- Ορίζει την κατάσταση ισορροπίας μεταξύ των διαμορφώσεων.
- Σχετίζεται με τον πληθυσμό της κάθε διαμόρφωσης.

Βασική Αρχή:

- Η διαμόρφωση με τη χαμηλότερη ενέργεια έχει και το μεγαλύτερο πληθυσμό.
- Εξίσωση Boltzmann

Παραδείγματα κινητικής

Αιθάνιο: 12 kJ/mol, $10^{11}/\text{sec}$
Κυκλοεξάνιο: 45 kJ/mol, 500000/sec
Αμιδικός δεσμός: 75 kJ/mol, 1/10sec





Υπολογισμός της ενέργειας του συστήματος



- Χρειαζόμαστε μια τεχνική προσομοίωσης που θα υπολογίζει την Ενέργεια του Μοριακού Συστήματος ως συνάρτηση της γεωμετρίας του.



Υπολογισμός της ενέργειας του συστήματος



Κβαντική Μηχανική (QM)

- Λαμβάνονται υπόψη οι κινήσεις των ηλεκτρονίων των ατόμων
- Η ενέργεια υπολογίζεται από την επίλυση της εξίσωσης Schrodinger $H\Psi = E\Psi$. Η κυματοσυνάρτηση περιλαμβάνει πληροφορίες για τις ιδιότητες του συστήματος, συμπεριλαμβανομένης και της συνολικής ενέργειας.
- Διακρίνεται σε *ab initio* και σε *semi empirical* ανάλογα με το αν γίνονται προσεγγίσεις ή όχι.

Μοριακή Μηχανική (MM)

- Η ενέργεια υπολογίζεται ως συνάρτηση των θέσεων των πυρήνων των ατόμων.
- Τα άτομα συμπεριφέρονται ως σφαίρες πάνω στις οποίες ασκούνται δυνάμεις.
- Οι δεσμοί θεωρούνται ως ελατήρια μεταξύ 2 μαζών.
- Η αλληλεπίδραση μεταξύ των ατόμων περιγράφεται από τους νόμους της κλασσικής μηχανικής



ΜΟΡΙΑΚΗ ΜΗΧΑΝΙΚΗ (MM)

Τυπικά πεδία δυνάμεων (Force Fields) είναι σετ μαθηματικών εξισώσεων και παραμέτρων που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό της ενέργειας ενός μοριακού συστήματος

MM/ForceFields	Σχεδιαστές
AMBER	University of California, San Francisco/HyperChem
CHARMm	Harvard University/ Accelrys, Inc.
ECEPP	Cornell University
GROMOS	University of Groningen/ Biomos
SYBYL	Tripos, Inc.
MM2/3	University of Georgia/ Chem3D
MACROMODEL	Columbia University
OPLS	Yale University/ HyperChem

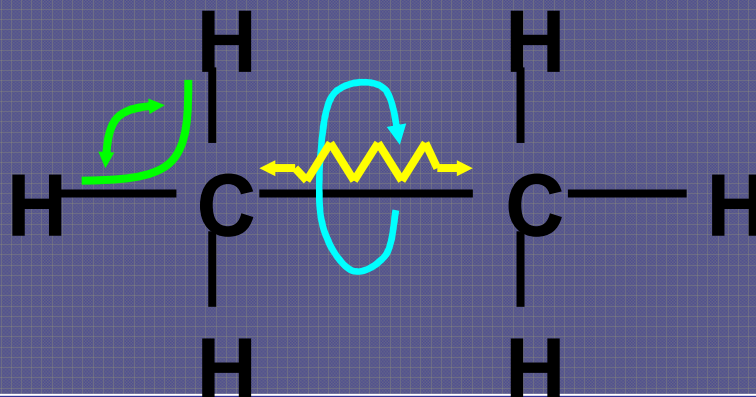
Μόριο = Σύστημα ατόμων + δεσμών
 = Σύστημα σφαιρών + ελατηρίων

$$E_{MM} = E_{\text{τάση}} + E_{\text{κάμψη}} + E_{\text{δίεδρη}} + E_{\text{vdw}} + E_{\text{ηλεκτρο}} + E_{\text{περιορ.}}$$

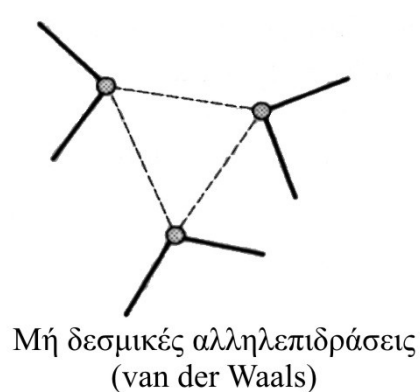
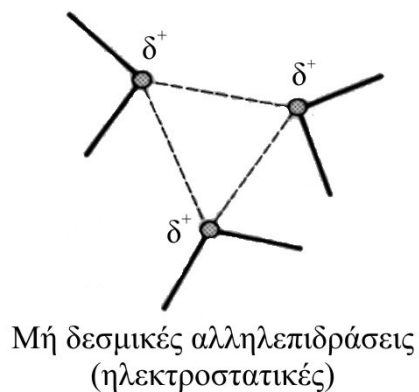
δεσμικές

μη-δεσμικές

- τάση
- κάμψη
- δίεδρη



$E_{\text{ηλεκτρο}} + E_{\text{H-δεσμού}}$





Τάξη μεγέθους ενεργειακών συνεισφορών

Average energy scale for various interactions :

Energy Term	Scale (Kcal/mol)
Bond stretching	100
Angle Bending	10
Torsion	1
Hydrogen Bond	2
Electrostatic interaction	0.5
Van der Waals	0.1



Τύποι ατόμων

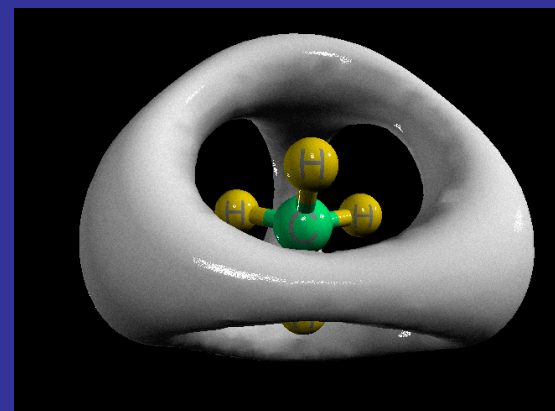
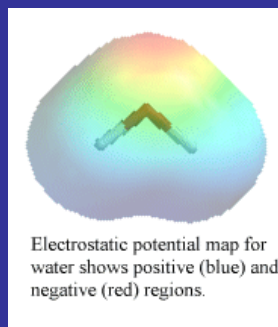
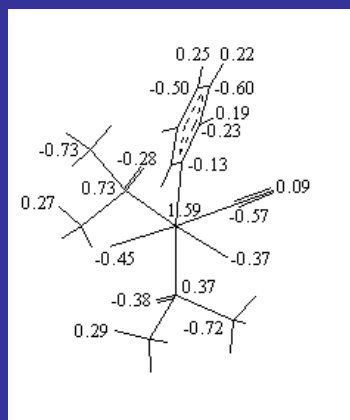
- Ατομικός αριθμός
- Υβριδισμός
- Περιβάλλον γειτνιαζόντων πυρήνων
- Συνολικό φορτίο
- Σπιν

π.χ. Άτομο C

sp^3 , sp^2 , sp , CO, κυκλικά παράγωγα, καρβανιόντα

Ατομικά φορτία

- Δείχνουν την κατανομή του φορτίου και αναπαράγουν τις ηλεκτροστατικές ιδιότητες του μορίου.
- Αν περιορίζονται στα κέντρα των πυρήνων των ατόμων αναφέρονται ως μερικά ατομικά ή καθαρά ατομικά φορτία



Τα μερικά ατομικά φορτία χρησιμοποιούνται στα πεδία δυνάμεων της Μοριακής Μηχανικής για τον υπολογισμό των ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων με το νόμο Coulomb. Χρησιμοποιούνται επίσης για την ποιοτική κατανόηση της δομής και της ικανότητας αντίδρασης των μορίων.

Τοποθέτηση ατομικών φορτίων σε διαφορετικές θέσεις από τους πυρήνες.

Παράδειγμα μοριακού αζώτου

- Μαγνητική ροπή = 0
 - Συνολικό φορτίο = 0
- } 2 μηδενικά ατομικά φορτία, ένα σε κάθε πυρήνα

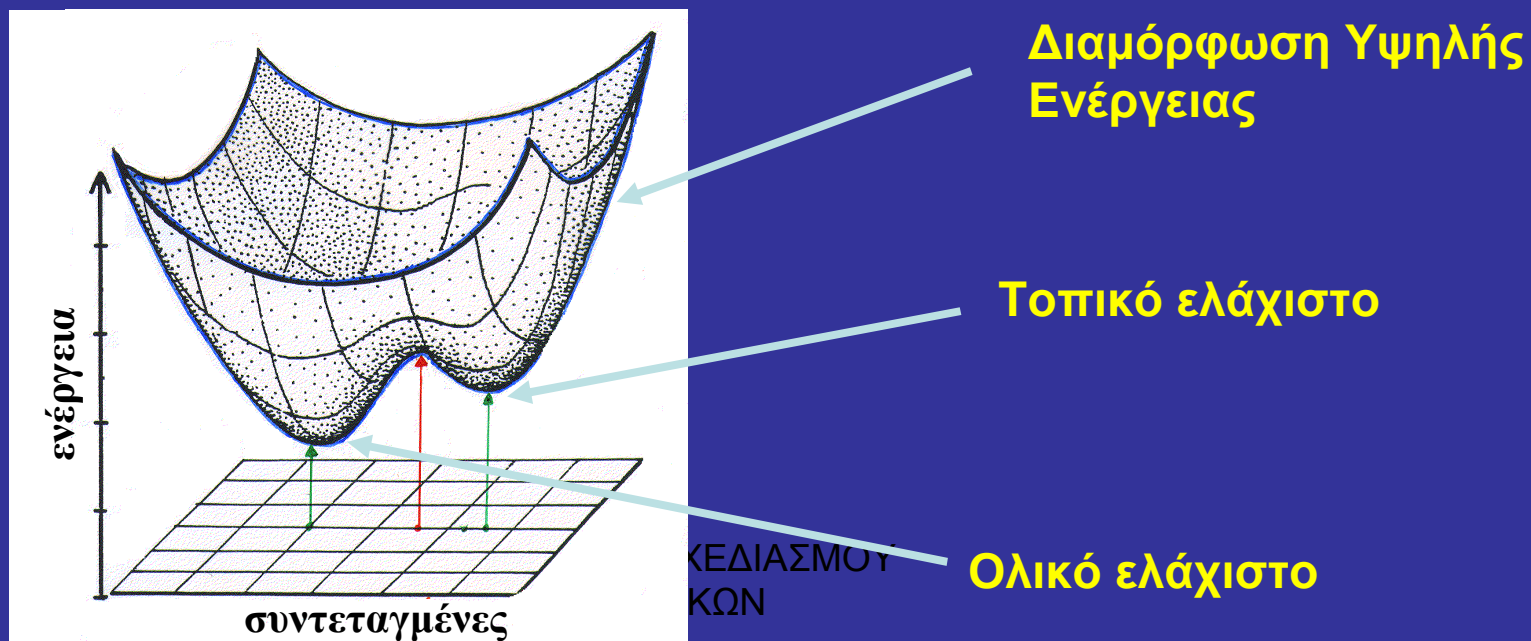


- Αναπαράσταση Τετραπολικής ροπής ;;



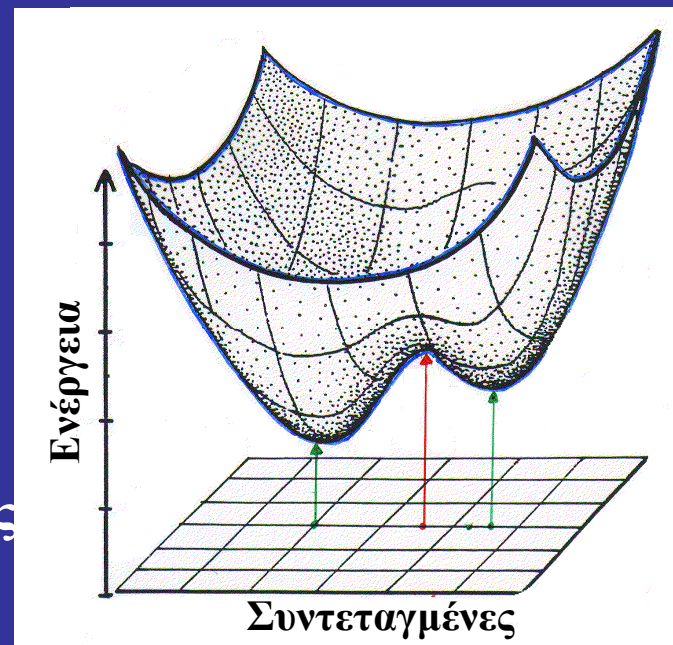
Επιφάνειες Δυναμικής Ενέργειας (PES)

- Ένα σύστημα N ατόμων προσδιορίζεται από $3N$ Καρτεσιανές συντεταγμένες. Αυτές ορίζουν την πολυδιάστατη επιφάνεια ενέργειας (PES).
- Το PES εξαρτάται από το πεδίο δυνάμεων που εφαρμόζεται.
- Κάθε σημείο του PES αντιπροσωπεύει μια διαμόρφωση που χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένη δυναμική ενέργεια.
- Η ενέργεια είναι συνάρτηση των συντεταγμένων των ατόμων του μορίου και το αντίστροφο.



Επιφάνειες Δυναμικής Ενέργειας (συνέχεια..)

- Το PES χαρακτηρίζεται από:
 - Ελάχιστα (σταθερές διαμορφώσεις)
 - Μέγιστα
 - Αυχενικά σημεία
 - Οι χαμηλής ενέργειας διαμορφώσεις είναι σταθερότερες



Ελαχιστοποίηση της Ενέργειας

$$F(X) = F(X_0) + (X - X_0)F'(X_0) + \frac{1}{2}(X - X_0)F''(X_0) + \dots$$

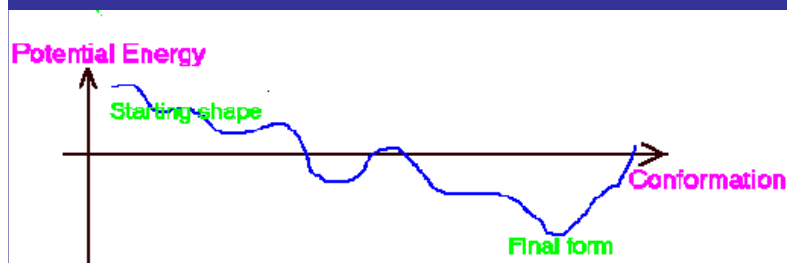
Αλγόριθμοι *Πρώτης Τάξης*: Απότομης Κατάδυσης (steepest descent)
Βαθμιδωτής Σύζευξης (conjugate gradient)
Powell

Δεύτερης τάξης: Newton-Raphson

Μηδενικής τάξης: Simplex

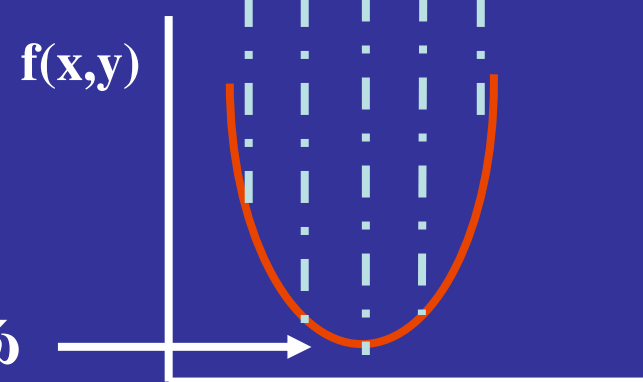
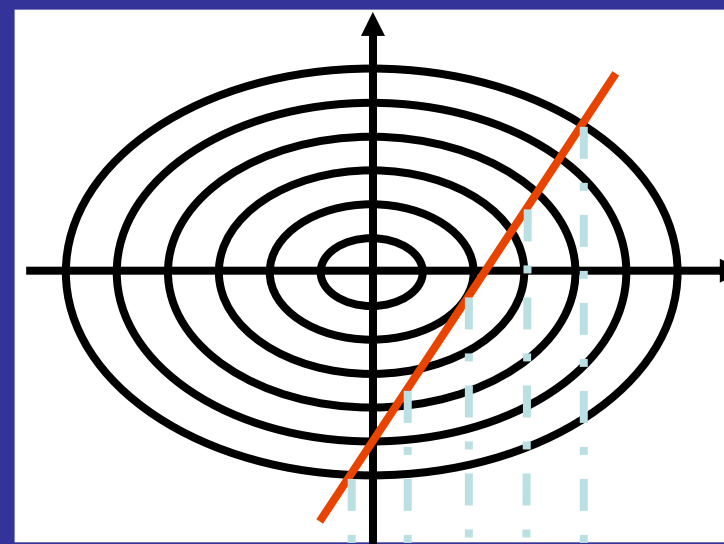
Πρώτης τάξης: Κλίση της καμπύλης της PES

Δεύτερης τάξης: Κλίση και καμπύλωση της επιφάνειας PES



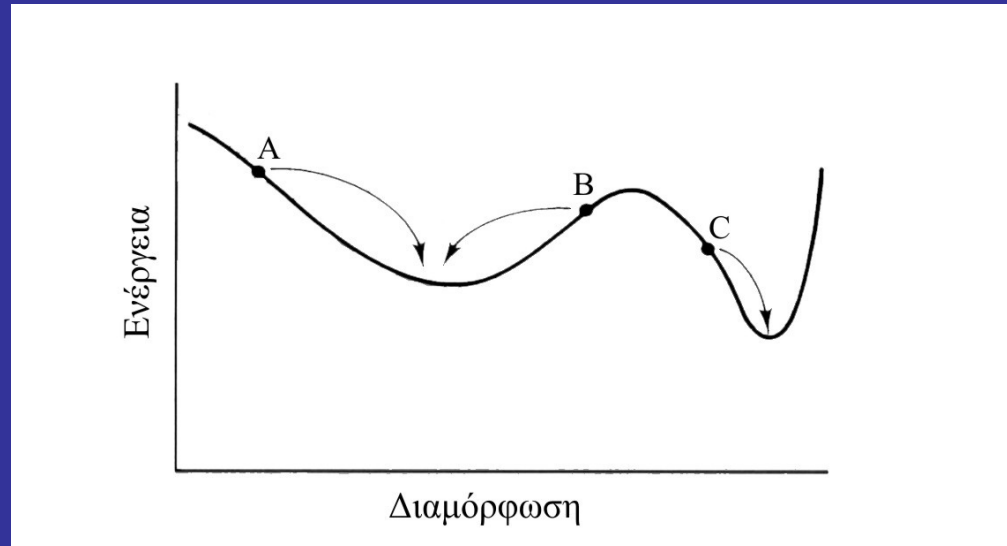
Δύο βασικά ερωτήματα

- Πού (κατεύθυνση)?
- Πόσο (μέγεθος βήματος)?



Θέλουμε να φτάσουμε εδώ

Προβλήματα αλγορίθμων ελαχιστοποίησης



- Οι περισσότεροι αλγόριθμοι ελαχιστοποίησης της ενέργειας απλώς «κυλούν» μέχρι να συναντήσουν το πλησιέστερο ενεργειακό ελάχιστο.
- Καμία μέθοδος δε μπορεί να εγγυηθεί για την εύρεση του ολικού ελάχιστου.
- Δεν υπάρχει καλύτερη μέθοδος. Η κάθε μία είναι καλή για συγκεκριμένο πρόβλημα.



Κριτήρια Σύγκλισης

Μηχανισμοί τερματισμού της διαδικασίας ελαχιστοποίησης

- Αριθμός βημάτων
- $\Delta E < \chi$
- $\Delta(x, y, z) < I$
- RMS gradient of energy