



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΦΑΡΜΑΚΩΝ



ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΟΡΓΑΝΙΚΗΣ & ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ



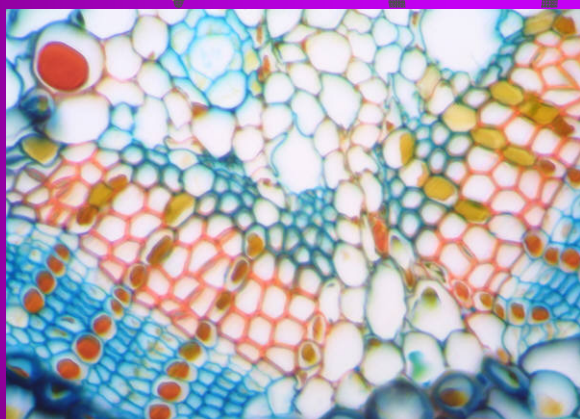
WORKSHOP
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ



QSAR

Quantitative Structure-Activity Relationships

Βιολογική δράση = f (Δομή)



WORKSHOP

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ



ΜΕΛΕΤΕΣ QSAR



Ιστορική αναδρομή

■ 1863 Cros

inverse correlation between toxicity and water solubility of alcohols

■ 1868 Crum-Brown & Frazer

“physiological action” is a function of chemical constitution”

■ 1890's Horst & Overton

toxicity of organic compounds depend on their lipophilicity

■ 1893 Richet

“more they are soluble, less they are toxic”

■ 1899 Meyer-Overton

partition coefficients correlate with anesthetic potency



ΜΕΛΕΤΕΣ QSAR



Ιστορική αναδρομή

- Louis Hammett
- Free-Wilson
- Corwin Hansch



ΜΕΛΕΤΕΣ QSAR



Ιστορική αναδρομή

Hansch 1970

Biological Activity = $f(\log P)$



ΜΕΛΕΤΕΣ QSAR



Σκοπός μελέτης QSAR

- Κατανόηση της σχέσης δομής-δράσης
- Σχεδιασμός ενώσεων με βελτιωμένη δράση
- Πρόβλεψη της βιολογικής δράσης νέων ενώσεων - prior to their synthesis





ΜΕΛΕΤΕΣ QSAR



Μελέτη QSAR- 4 βήματα

1. Επιλογή ενώσεων
2. Επιλογή παραμέτρων
3. Κατασκευή μοντέλου QSAR –εφαρμογή στατιστικής μεθόδου
4. Έλεγχος αξιοπιστίας του μοντέλου



ΜΕΛΕΤΕΣ QSAR



1. Επιλογή ενώσεων

Προϋποθέσεις που αφορούν τα βιολογικά δεδομένα

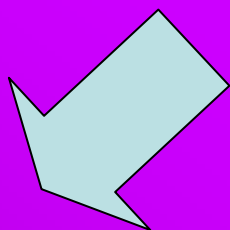
- Οι ενώσεις να δρουν όλες με τον **ίδιο μηχανισμό** και στον **ίδιο υποδοχέα**
- Η βιολογική δράση να είναι εκφρασμένη με αριθμητικά δεδομένα, τα οποία να αντιστοιχούν σε μοριακές συγκεντρώσεις
- Να είναι γνωστό το επίπεδο διεξαγωγής των βιολογικών πειραμάτων (μοριακό επίπεδο, κυτταρικό επίπεδο, πειράματα *in situ*, απομονωμένο όργανο, σύστημα, ολόκληρος οργανισμός)
- Τα βιολογικά πειράματα να συνοδεύονται με πληροφορίες για την αξιοπιστία και την **επαναληψιμότητά** τους
- Η βιολογική δράση να είναι **διαφοροποιημένη** και καλά **κατανεμημένη**



ΜΕΛΕΤΕΣ QSAR



2. Επιλογή παραμέτρων

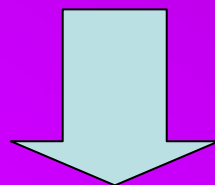


Φυσικοχημικές ιδιότητες

Λιποφιλία

Ηλεκτρονιακές

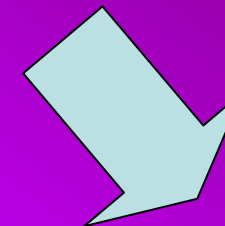
Στεरिकές



Παράμετροι που

εκφράζουν υπο-δομικά
χαρακτηριστικά

Τοπολογικοί δείκτες



Κβαντομηχανικά μεγέθη

E_{HOMO}

E_{LUMO}

Πυκνότητα φορτίου

Ενέργεια ιονισμού

....

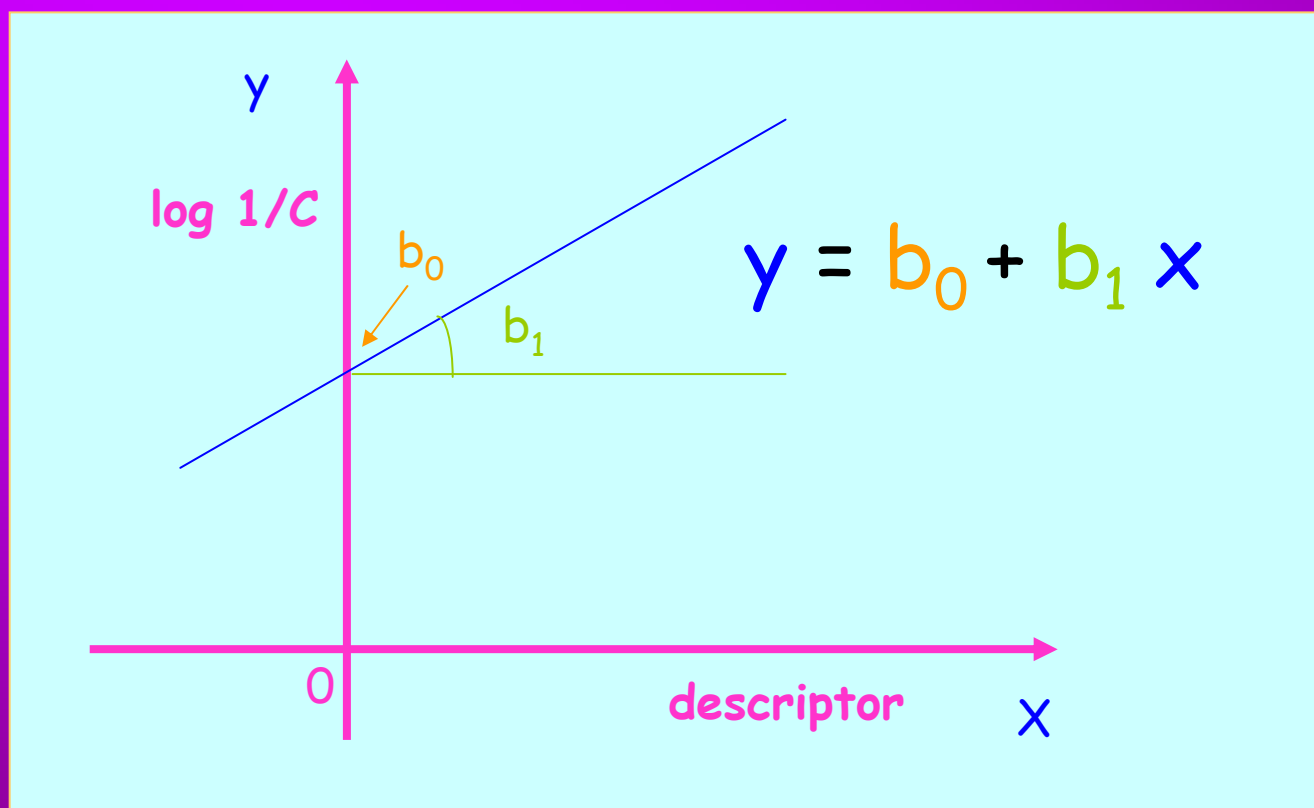
- Πειραματικά δεδομένα
- Δεδομένα που προκύπτουν από υπολογισμούς
- Βάσεις δεδομένων



ΜΕΛΕΤΕΣ QSAR



3. Απλή Γραμμική Ανάλυση Παλινδρόμησης (Multiple Linear Regression Analysis, MLRA)





ΜΕΛΕΤΕΣ QSAR



3. Πολλαπλή Γραμμική Ανάλυση Παλινδρόμησης (Multiple Linear Regression Analysis, MLRA)

coefficients

$$\text{Activity} = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + \dots + b_nx_n$$

descriptors



ΜΕΛΕΤΕΣ QSAR



3. Πολλαπλή Γραμμική Ανάλυση Παλινδρόμησης Απαραίτητα στατιστικά στοιχεία

n αριθμός σειρών δεδομένων (ενώσεων)

n-k βαθμοί ελευθερίας, αριθμός των μεταβλητών
(ανεξάρτητων και εξαρτημένης)

Ο αριθμός των βαθμών ελευθερίας πρέπει να είναι όσο το δυνατό μεγαλύτερος για την εξαγωγή αξιόπιστου μοντέλου QSAR, **μεγάλο n**, **μικρό k**

Γενικά, σε κάθε παράμετρο πρέπει να αντιστοιχούν **τουλάχιστο 5** ενώσεις



ΜΕΛΕΤΕΣ QSAR



3. Πολλαπλή Γραμμική Ανάλυση Παλινδρόμησης

Απαραίτητα στατιστικά στοιχεία

r

συντελεστής συσχέτισης-πρέπει να τείνει στο 1

s

η τυπική απόκλιση- πρέπει να τείνει στο 0

$2s$

το διπλάσιο της τυπικής απόκλισης δίνει το όριο ανοχής του σφάλματος υπολογισμού της εξίσωσης

$$\Delta = Y_{\text{πειρ}} - Y_{\text{υπολ}}$$

- $\Delta < 2s$ οι ενώσεις προσαρμόζονται στο μοντέλο της εξίσωσης
- $\Delta > 2s$ outlier

F-test

Καθορίζει το επίπεδο της σημαντικότητας της εξίσωσης

Student

Καθορίζει τη σημαντικότητα κάθε παραμέτρου. Για να είναι σημαντική μία παράμετρος πρέπει $t > 2$

test t



ΜΕΛΕΤΕΣ QSAR



3. Πολλαπλή Γραμμική Ανάλυση Παλινδρόμησης Περιορισμοί

- Η μέθοδος περιορίζεται σε μια μόνο εξαρτημένη μεταβλητή Y
- Αυξημένος αριθμός ενώσεων και μικρός αριθμός X
- Οι ανεξάρτητες μεταβλητές πρέπει να είναι ανεξάρτητες (ορθογώνιες) να μην συσχετίζονται μεταξύ τους



ΜΕΛΕΤΕΣ QSAR



3. Πολλαπλή Γραμμική Ανάλυση Παλινδρόμησης

correlation

coefficient

for assessing the
quality of the
model

regression
coefficient

for measuring the
predictability

$$r^2 = 1 - \frac{\text{RSS}}{\sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2}$$



$$Q^2 = 1 - \frac{\text{PRESS}}{\sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2}$$

$$\text{RSS} = \sum_{i=1}^N (y_{\text{calc},i} - y_i)^2$$



$$\text{PRESS} = \sum_{i=1}^N (y_{\text{pred},i} - y_i)^2$$



ΜΕΛΕΤΕΣ QSAR



3. Πολλαπλή Γραμμική Ανάλυση Παλινδρόμησης

$$\log 1/C = 1.14 \log P + 0.16$$

συντελεστής συσχέτισης

F-test

$$n = 25; r^2 = 0.91; s = 0.155; F = 66.4; Q^2 = 0.875$$

αρ. μορίων

τυπική απόκλιση

συντελεστής παλινδρόμησης



ΜΕΛΕΤΕΣ QSAR



<http://www.biobyte.com>



[home](#)

[bio-loom](#)

[cqsar](#)

[cqsar packages](#)

[products](#)

[contact us](#)



BioByte

Welcome to BioByte

Bio-Loom is here!

ClogP, which has been the "gold standard" partition coefficient calculator for decades, has now evolved into **Bio-Loom**. Bio-Loom has many new features, including the ability to access BioByte's entire Thor Masterfile database of chemical properties as well as the QSAR database of Hansch equations.

Click [here](#) to download the installer (15.9 MB, for Windows 2000 or XP)

After you install Bio-Loom, e-mail us at clogp@biobyte.com for a free evaluation license.

The entire QSAR Database is now available for easy and flexible searching online, accessible only through the Bio-Loom program! Click [here](#) for an introduction, which shows how one might discover valuable QSAR data on cox-2 inhibitors such as Vioxx, Celebrex, and Arcoxia, and some of the interesting questions that such

WORKSHOP

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ



ΜΕΛΕΤΕΣ QSAR



- [Chem-Bio Informatics and Comparative QSAR](#)
- [C-QSAR: A General Approach to the Organization of Quantitative Structure-Activity Relationships in Chemistry and Biology](#)
- [CQSAR Installation Instructions](#)
- Literature References:
 - C. Hansch and H. Gao, *Chemical Reviews*, **1997**, 97, 2995-3059, Comparative QSAR: Radical Reactions of Benzene Derivatives in Chemistry and Biology.
 - C. Hansch, H. Gao and D. Hoekman, in "Comparative QSAR", Taylor and Francis, Washington, D.C., J. Devillers, Ed., pp. 285-368, **1998**. "A Generalized Approach to Comparative QSAR."
 - H. Gao, J. A. Katzenellenbogen, R. Garg and C. Hansch, *Chemical Reviews*, **1999**, 99, 723-744. Comparative QSAR Analysis of Estrogen Receptor Ligands.
 - C. D. Selassie, A. J. Shusterman, S. Kapur, R. P. Verma, L. Zhang and C. Hansch, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1999**, 2729-2733. On the Toxicity of Phenols to Fast Growing Cells: A QSAR Model for a Radical-based Toxicity.
 - R. Garg, S. . Gupta, H. Gao, M. S. Babu, A. K. Debnath and C. Hansch, *Chemical Reviews*, **1999**, 99, 3525-3601. Comparative Quantitative Structure-Activity Relationship Studies on anti-HIV drugs.
 - A. Leo and C. Hansch, *Perspectives in Drug Discovery and Design*, **1999**, 17, 1-25. Role of Hydrophobic Effects in Mechanistic QSAR.
 - A. Leo and D. Hoekman, *Perspectives in Drug discovery and Design*, **1999**, in press. Calculating Log P(octanol) with No Missing Fragments: The Problem of Estimating New Interaction Parameters.



[home](#) | [biolum](#) | [cqsar](#) | [cqsar packages](#) | [products](#) | [contact us](#)

WORKSHOP

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ



ΜΕΛΕΤΕΣ 3D-QSAR



Κλασσική QSAR

σ , logP, MR

Οι παράμετροι είναι

x, y, z-ανεξάρτητοι

3D-QSAR

$MIF_s(x_1, y_1, z_1)$

$MIF_{es}(x_2, y_2, z_2)$

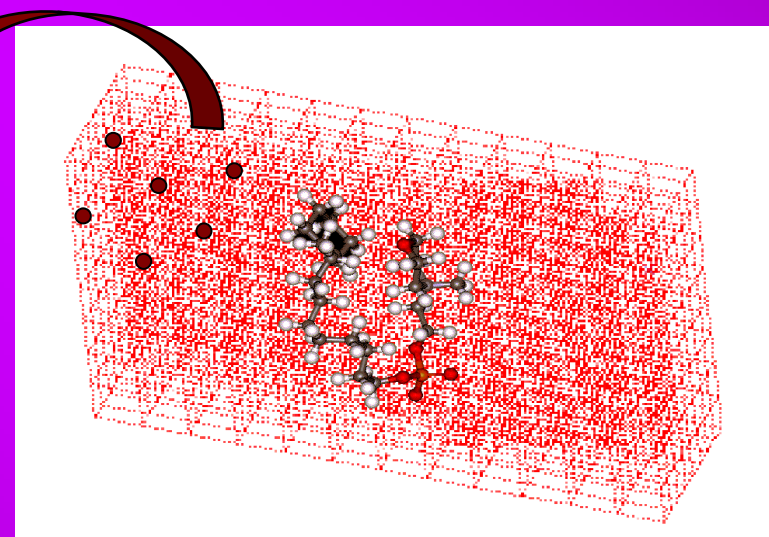
Οι παράμετροι είναι

x, y, z-εξαρτημένοι

Συγκριτική Ανάλυση Μοριακών Πεδίων (CoMFA)

- Ορισμός τρισδιάστατου πλέγματος (grid)
- Ορισμός ατόμου δοκιμής (probe atom), συνήθως $sp^3 + C$
- Υπολογισμός στερικού (δυναμικό Lennard-Jones) και ηλεκτροστατικού πεδίου (δυναμικό Coulomb) των υπό μελέτη μορίων

	Βιολογική δράση	S001...n	E001...n
Ένωση 1	5.1
Ένωση 2	5.9
...
Ένωση n	5.7





ΜΕΛΕΤΕΣ 3D-QSAR



Πλεονεκτήματα 3D-QSAR

3D-QSAR

- Συμπληρωματικές πληροφορίες από τη διαμόρφωση των μορίων
- Ευχέρεια στην απεικόνιση του μοντέλου
- Διαφορετικές δομές μπορούν να ενσωματωθούν στην ίδια ανάλυση
- Ευχέρεια στην απεικόνιση τών φυσικοχημικών χαρακτηριστικών της περιοχής σύνδεσης του μακρομορίου- στόχου ακόμα κι όταν αυτό δεν είναι γνωστό



ΜΕΛΕΤΕΣ 3D-QSAR



Βήματα σχεδιασμού ανάλυσης CoMFA

- Επιλογή προτύπου μορίου
- Δημιουργία βάσης διαμορφώσεων
- Καταχώρηση δεδομένων στο ειδικό φύλλο εργασίας
- Υπολογισμός CoMFA και CoMSIA πεδίων
- Εκτέλεση ανάλυσης PLS
- Απεικόνιση των μοντέλων
- Επεξεργασία αποτελεσμάτων

WORKSHOP

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ



ΜΕΛΕΤΕΣ 3D-QSAR



The New



[Home](#) [Contact Us](#)

[Products](#) | [Support](#) | [Partners](#) | [Downloads](#) | [News & Events](#) | [About Tripos](#) | [Weblog](#) | [Science](#)

Products

SYBYL

Ligand-Based Design

QSAR with CoMFA

Topomer CoMFA

Topomer Search

Surflex-Sim

Advanced CoMFA

GALAHAD

HQSAR

VolSurf

Almond

Distill

ClogP/CMR

Tuplets

GASP

DISCOtech

[Home](#) > [Products](#) > [SYBYL](#) > [Ligand-Based Design](#) > [QSAR with CoMFA](#)

QSAR with CoMFA

Create & Visualize Structure-Activity Relationships That Accurately Predict Ligand Affinity

Overview

QSAR with CoMFA[®] builds statistical and graphical models that relate the properties of molecules (including biological activity) to their structures. These models are then used to predict the properties or activity of novel compounds. Tripos' patented Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA) has been used as the method of choice in hundreds of published QSAR studies. A wide variety of structural descriptors can be calculated, including EVA and the molecular fields of CoMSIA.

Quantitative structure-activity relationships (QSARs) relate a molecule's chemical properties or biological activity to its structure in order to design products with increased effectiveness. QSAR with CoMFA provides tools to build statistical and graphical models of activity from molecular structure, and uses these models to make accurate predictions for the activity of untested compounds. QSAR with CoMFA organizes structures and their associated data into Molecular Spreadsheets™, calculates molecular descriptors, and performs sophisticated statistical analyses that reveal patterns in structure-activity data. QSAR with CoMFA is fully integrated with SYBYL[®] to enable visualization and analysis of structure-activity relationships.

[Register](#)

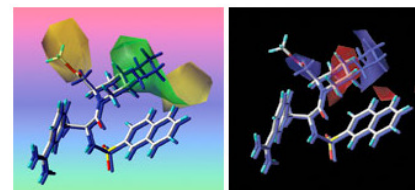
[Lost Your Password?](#)

For more information about Tripos products and services please contact us:

[Tel: +1-314-647-1099](#)

[Fax: +1-314-647-9241](#)

[QSAR with CoMFA Brochure](#) (748k)



Contour plots from a CoMSIA analysis of thrombin inhibitors. (Left) Regions of favorable steric interactions are shown in green; sterically unfavorable regions are shown in yellow. (Right) Blue contours indicate regions where hydrophobic interactions enhance binding; red contours show regions where hydrophobic properties decrease affinity. These contours were used to design a novel inhibitor, displayed in blue, predicted to have ~100x greater affinity. The piperidine ring of the original inhibitor was enlarged to a decaline system in order to occupy regions that favor both steric bulk and hydrophobic groups. The methyl ester was changed to a methyl group to reduce unfavorable steric interactions while still occupying a region favorable for hydrophobic interactions.

Key Benefits

- Develop quantitative structure-activity relationships
- Predict the properties and activities of untested molecules
- Compare different QSAR models statistically and visually
- Optimize the properties of a lead compound
- Validate models of receptor binding sites
- Generate hypotheses about the characteristics of a receptor binding site
- Prioritize compounds for synthesis or screening
- Determine key structural requirements for high affinity receptor ligands

Informatics Research Center
Informatics Partners

WORKSHOP

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

www.tripos.com

Λογισμικό
πακέτο Sybyl

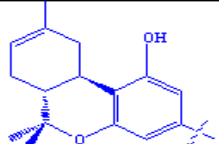
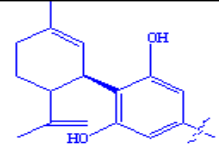
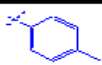
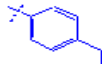
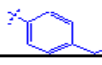
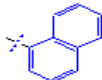
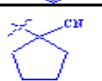

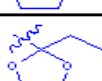
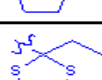
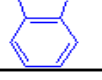
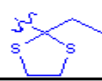


ΜΕΛΕΤΕΣ 3D-QSAR



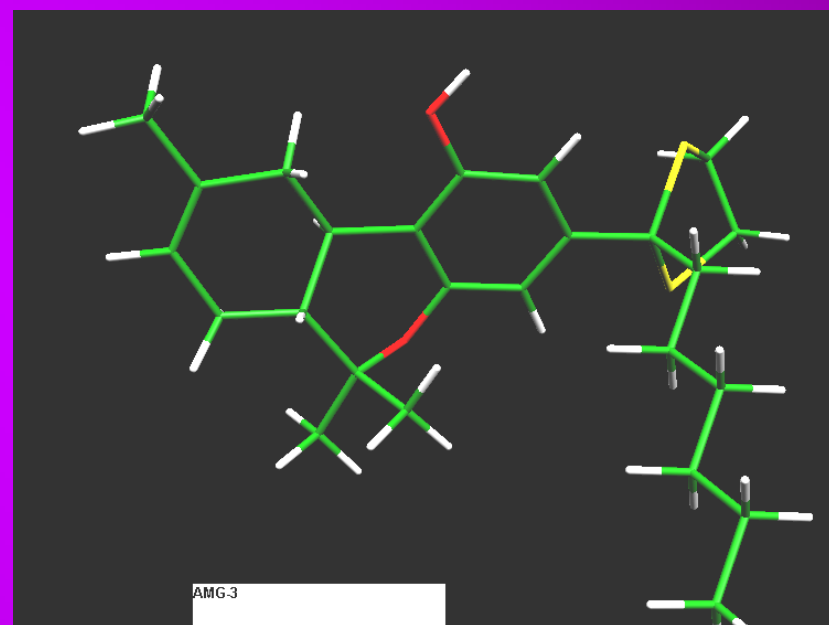
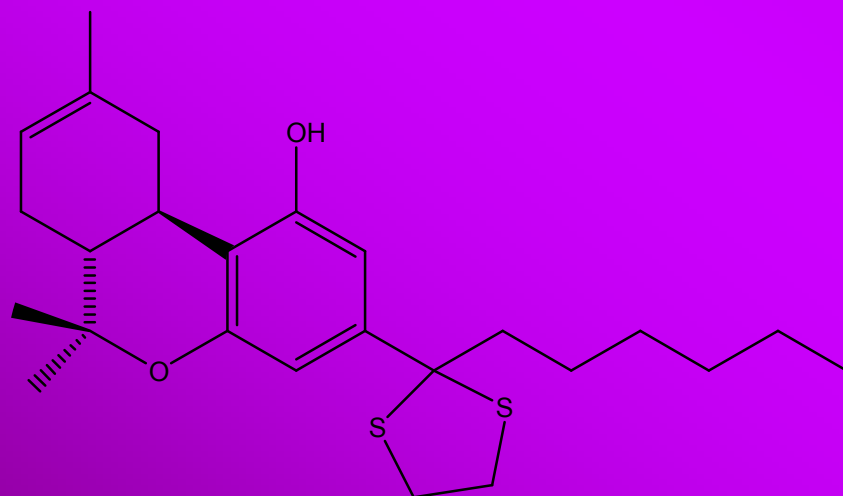
Structural Alignment, training set

S. Durdagi, A.Kapou, T.Kourouli, T. Andreou, S. P. Nikas, V. R. Nahmias, D. P. Papahatjis, M. G. Papadopoulos, T. Mavromoustakos, *The Application of 3D-QSAR Studies for Novel Cannabinoid Ligands Substituted at the C1 Position of the Alkyl Side Chain on the Structural Requirements for Binding to Cannabinoid Receptors CB1 and CB2*, *J. Med. Chem.* 2007, 50, 2875-2885

						
Structure	Name	Ki for CB1 (nM)	Ki for CB2 (nM)	Name	Ki for CB1 (nM)	Ki for CB2 (nM)
	AMG61	95.49	71.81	AMG60	638.1	374.4
	AMG76	119±30	51.7±12.8			
	AMG64	57.77	107.8			
	AMG63	11.73	9.39	AMG62	753.5	221.6
	AMG45	27.9	25.2	AMG44	255.0	105.0
	AMG7	168.0	103.0			
	AMG14	0.52	0.22			
	AMG19	56.9	257.0			
	AMG3	0.32	0.52			
	AMG9	1.8	3.6			

WORKSHOP
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Template: AMG 3



Molecular structure of AMG 3 and its 3D representation after minimization criterias



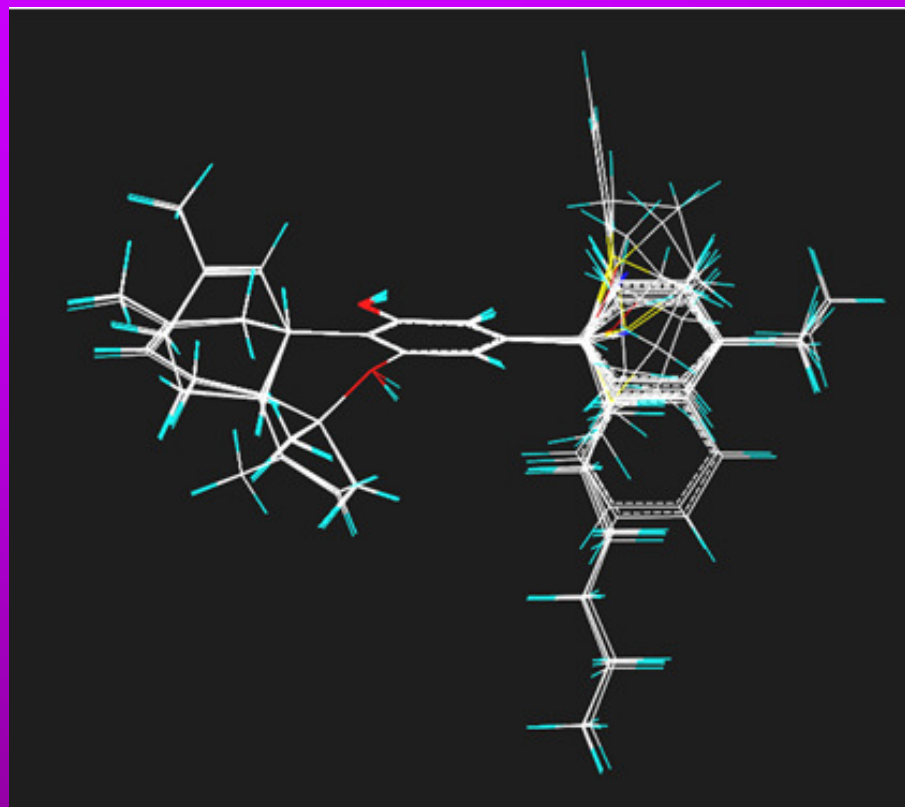
ΜΕΛΕΤΕΣ 3D-QSAR



Results

On the basis of the template, several variations in the alignment schemes by superimposing the similar pharmacophoric features are considered.

Figure illustrates the structural superimpositions of cannabinoid analogues used as the training set to construct CoMFA models.



WORKSHOP

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ



ΜΕΛΕΤΕΣ 3D-QSAR



PLS analysis

Cross-Validated Analyses of the CB1 and CB2 CoMFA Model Based on AMG 3 Conformer as Templates

Model	Template Compound	No. of Compound in Training Set	r_{cv}^2	Number of Optimal Component
CB1	AMG3	13	0.777	5
CB2	AMG3	13	0.602	5

- There is a generally accepted criterion for CoMFA statistical validity of $Q^2 (r_{cv}^2) \geq 0.6$



ΜΕΛΕΤΕΣ 3D-QSAR



	CB1 CoMFA model	CB2 CoMFA model
r^2	0.994	0.994
Standart Error of Estimate	0.110	0.101
Probability of r^2	0.000	0.000
F	239.520	247.178
Steric:Electrostatic Field Ratio	0.51 : 0.49	0.52 : 0.48

Compound	CB1 CoMFA model		CB2 CoMFA model	
	pK_i (observed)	pK_i (predicted)	pK_i (observed)	pK_i (predicted)
AMG 3	9.49	9.51	9.28	9.36
AMG 7	6.77	6.74	6.99	6.97
AMG 9	8.74	8.69	8.44	8.38
AMG 14	9.28	9.32	9.66	9.63
AMG 19	7.24	7.24	6.59	6.61
AMG 61	7.02	7.14	7.14	7.24
AMG 63	7.93	7.83	8.03	7.98
AMG 64	7.24	7.15	6.99	6.97
AMG 76	6.93	6.97	7.29	7.15
AMG 45	7.55	7.55	7.60	7.60
AMG 44	6.59	6.53	6.98	6.94
AMG 60	6.20	6.09	6.43	6.37
AMG 62	6.12	6.29	6.65	6.77

WORKSHOP

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

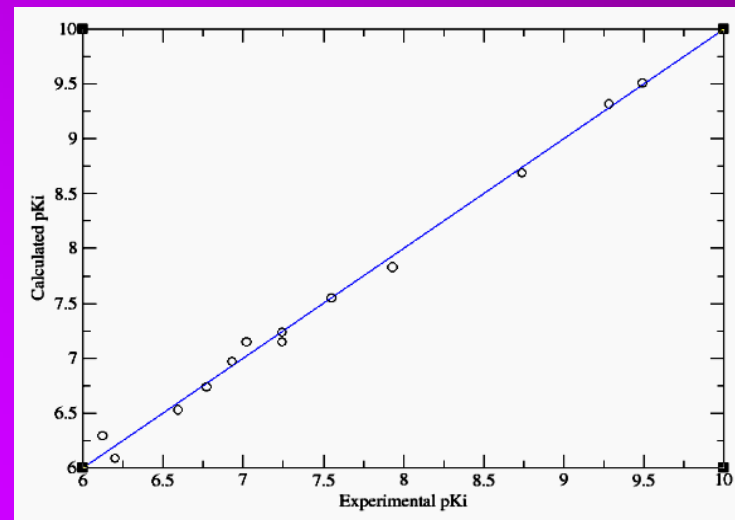


ΜΕΛΕΤΕΣ 3D-QSAR

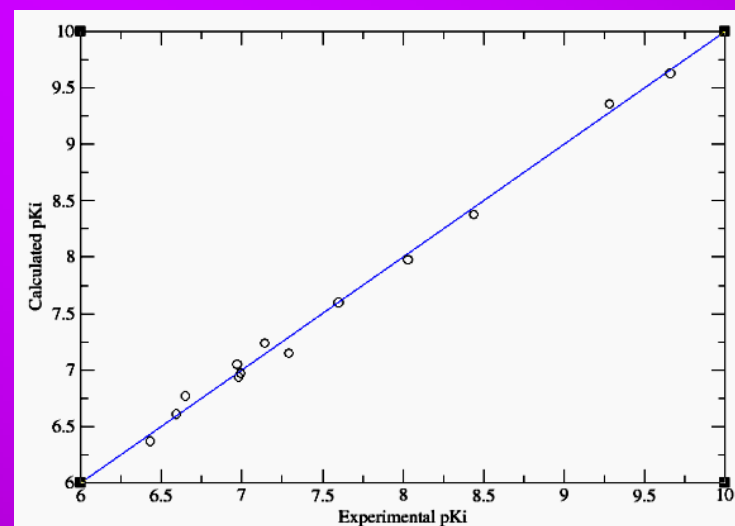


PLS analysis-CoMFA

CB1



CB2



WORKSHOP

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ



ΜΕΛΕΤΕΣ 3D-QSAR



Discussion & Conclusion

- 1) The CoMFA study, based on selected conformer of AMG 3, gave rise to the highest cross-validated r^2 values of 0.777 for CB1 and 0.602 for CB2, surpassing the generally accepted criterion for statistical validity of $r_{cv}^2 \geq 0.6$.
- 2) The result is consistent with recognized importance of hydrophobic components of the classical cannabinoids and of the cannabinoid for cannabimimetic activity. As shown in Table 1, compounds with the C3-alkyl side chain tend to favor CB1 and CB2 affinity, CoMFA studies confirm this fact.
- 3) The contour map of CoMFA model demonstrate that there are similar but different structural requirements for AMG 3 binding to the CB1 and CB2 receptors. This result is in agreement with Chen *et al.* (*J. of Med. Chem.*, 2006, Vol. 49, No 2)
- 4) There are large sterically unfavorable areas behind C3-alkyl side chain in CB1 and CB2 receptor binding sites, thus larger hydrophobic groups in this area are expected to effect negatively binding affinity of CB1 and CB2 receptor. Because of this reason, AMG 19 has smaller binding affinity than AMG 3, AMG 14, and AMG 9.
- 5) It can postulate the presence of a larger hydrophobic cavity at C3-alkyl side chain in CB2 binding site capable of accommodating larger hydrophobic groups.



ΜΕΛΕΤΕΣ 3D-QSAR



http://www.ndsu.edu/qsar_soc



The Cheminformatics and QSAR Society

Home

About/Contacts

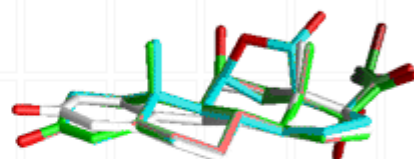
Meetings

Members

News

Positions

Resources



Activity



Highlights

News

- The 2007 Hansch Award goes to [Andrew Hopkins](#) of Pfizer Global Research and Development, Sandwich, Kent, UK.
- [Dr. Martyn Ford](#) passed away on June 7, 2007 (obituary).
- The Society renamed
- CoEPra 2006: Comparative Evaluation of Prediction Algorithms opened in April 2006.

Meetings

1st International Conference on Drug Design and Discovery, February 3 - 6, 2008, Dubai, UAE

Messages

- [Join the Society](#)
- [Send a message to the Society listserver](#) or read the archive
- Do not forget to pay your annual membership fee

Last updated: November 29, 2007

WORKSHOP

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ