

Drug-design - racionální návrh léčiv KFC/DD

02 – co dělá léčivo léčivem

Doc. RNDr. Karel Berka, Ph.D.



Motto

Q: What make compound a good drug?

A: What? Give it to the patient - if he survives and gets better, it was a good drug.

M. Paloncýová, ústní sdělení

Obsah

- Chemický vesmír
- Pojmy – Účinnost, Aktivita
- Vlastnosti vhodných látek
- druggability vz. drug-likeness
- Jak vypadá klasické léčivo po chemické stránce
- Toxicita a bioavailability
- Design chemické knihovny
- Cheminformatika
 - ukládání a vyhledávání v databázích

Chemický vesmír



- **C, H, O, N,**
- **P, S, F, Cl, Br, I**
- **MW < 500**

Vesmír možných léčiv

100,000 lidských proteinů



100,000 lidských proteinů

10⁴⁰ - 10¹²⁰ látek

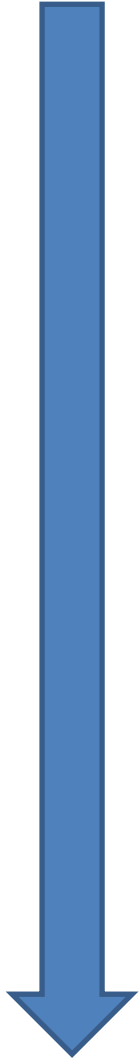


léčiva

100,000 lidských proteinů



10⁴⁰ - 10¹²⁰ látek



Slovníček pojmů (opakování)

- Účinnost („Efficacy“)?
 - Kvalitativní vlastnost, zda má sloučenina požadovaný efekt na biomolekulární systém (drug efficacy – léčí)
- Aktivita?
 - Kvantitativní veličina, kolik sloučeniny je zapotřebí, aby došlo k potřebnému účinku
- Biodostupnost (bioavailability)?
 - Charakterizuje, že se látka dostane ke svému cíli dotýčnou cestou (např. orálně)

Co dělá molekulu léčivem?



Netoxická



Efektivní (potent)



Stabilní (chemicky a metabolicky)



Rozumná rozpustnost



Syntetizovatelná



Nová (patentovatelná)

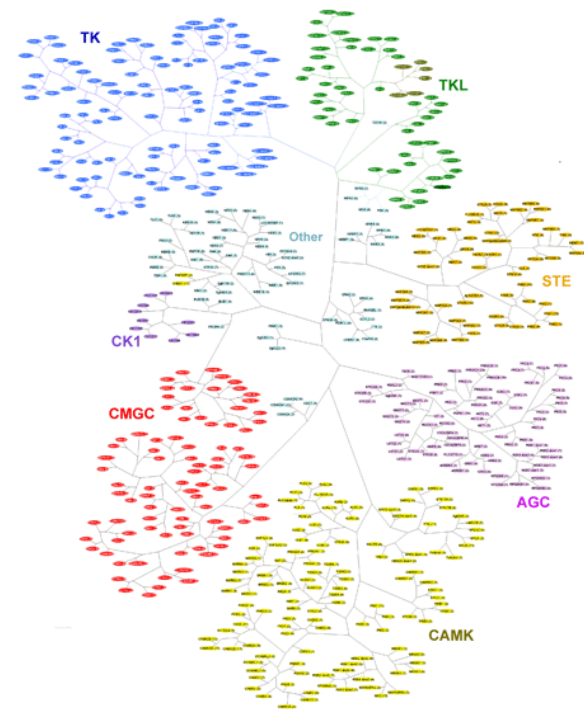


Vhodná formulace (tablety, čípky,...)

A dál...

Výběr **lead** molekuly:

- Aktivita závislá na koncentraci
- Aktivní v biochemickém i buněčném testu
- Pod IC_{50} hranici (μm , ideálně nm)
- Porozumění aktivity v rámci SAR vztahu
- Známá vazebná kinetika
- Dostatečná selektivita (kinázy)
- Dobře určena struktura a čistota
- Nějaká možnost optimalizace
- Meřitelná rozpustnost a $\log P/\log D$
- Predikce možných problémů v metabolismu
- Predpověď možností toxicity
- Zhodnocení možných vedlejších účinků
- ...



fylogenetický strom
lidských kináz

Drug-likeness vz. Druggability

- ***Drug-likeness***

- aneb jak vypadá molekulární struktura podobná léčivům => MW, funkční skupiny
- Není stoprocentním měřítkem, ale častokrát ukazuje na látky s vhodnou biodostupností a nižší toxicitou

- ***Druggability***

- vhodnost biologického cíle vázat molekuly léčiva s vysokou afinitou a vhodným účinkem

Lipinskiho pravidlo pěti

- Příklad drug-likeness kritéria
- Ústně podávané léčivo
- max 1 porušení z pravidel:
 - Max 5 donorů vodíkových vazeb (NH, OH)
 - Max. 10 akceptorů vodíkových vazeb (N, O)
 - MW < 500
 - octanol-voda rozdělovací koeficient - $\log P < 5$
 - (ne více než 5 rotovatelných vazeb)

LogP/LogD

- LogP - rozdělovací koeficient oktanol/voda

$$\log P_{\text{oct/wat}} = \log \left(\frac{[\text{solute}]_{\text{octanol}}}{[\text{solute}]_{\text{water}}^{\text{un-ionized}}} \right)$$

- poměr mezi rozpustností látky v tucích (membrány), či ve vodě (krev) - lipofilicitu
- LogD bere navíc v potaz i ionizovatelnost nabitých skupin

$$\log D_{\text{oct/wat}} = \log \left(\frac{[\text{solute}]_{\text{octanol}}}{[\text{solute}]_{\text{water}}^{\text{ionized}} + [\text{solute}]_{\text{water}}^{\text{neutral}}} \right)$$

Časté strukturní motivy I

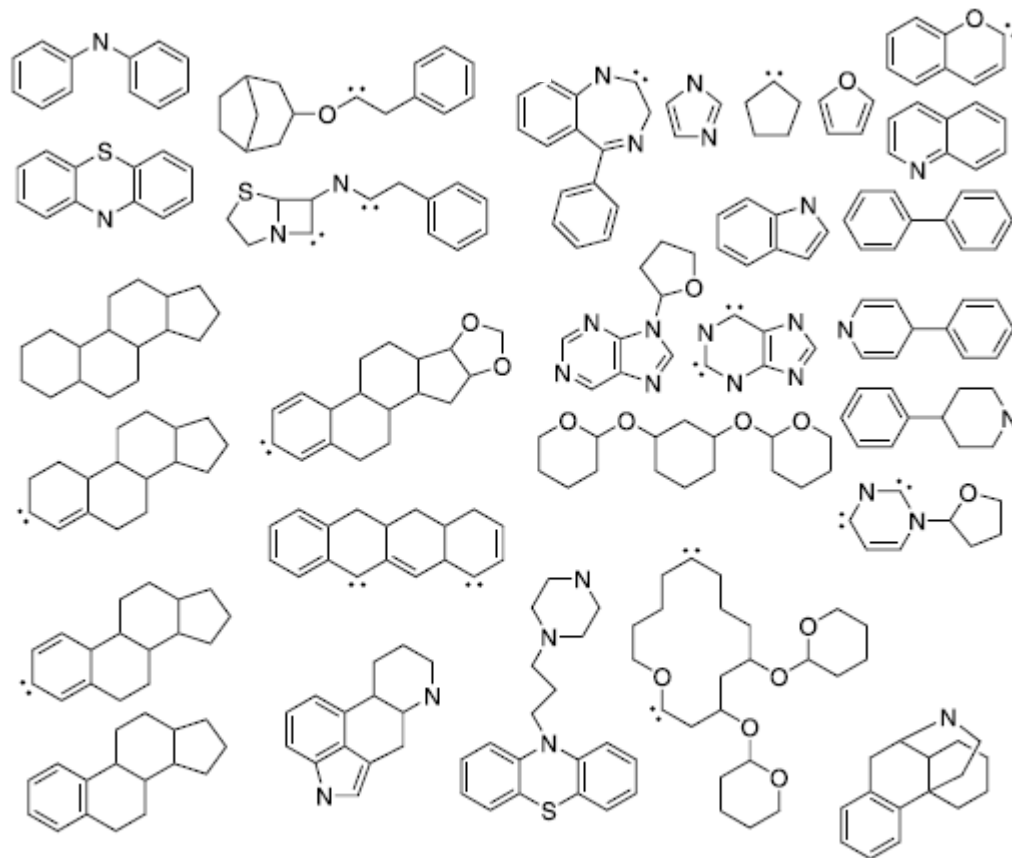
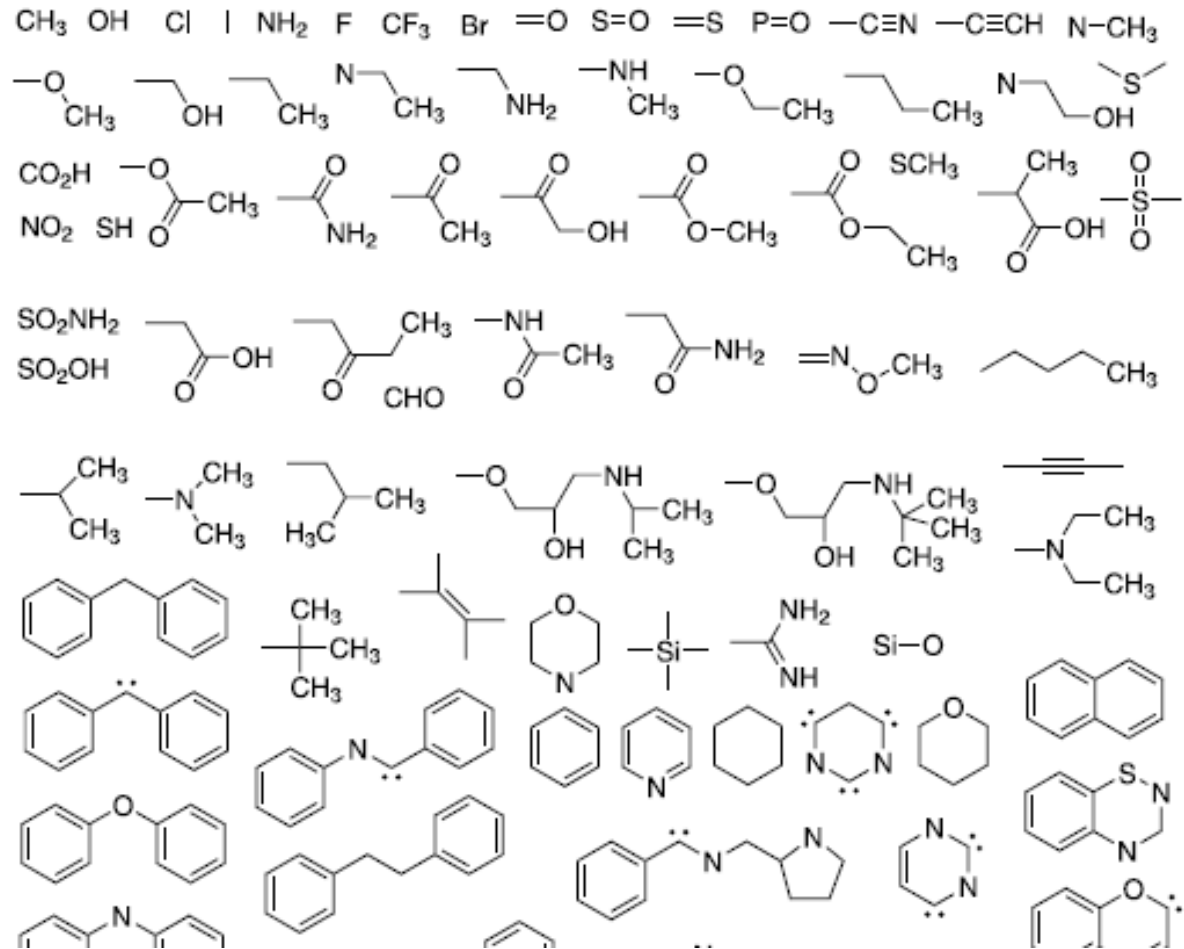


Figure 2.5 Structural motifs most frequently found in drugs.

Časté strukturní motivy II



Oprea – analýza struktur léčiv

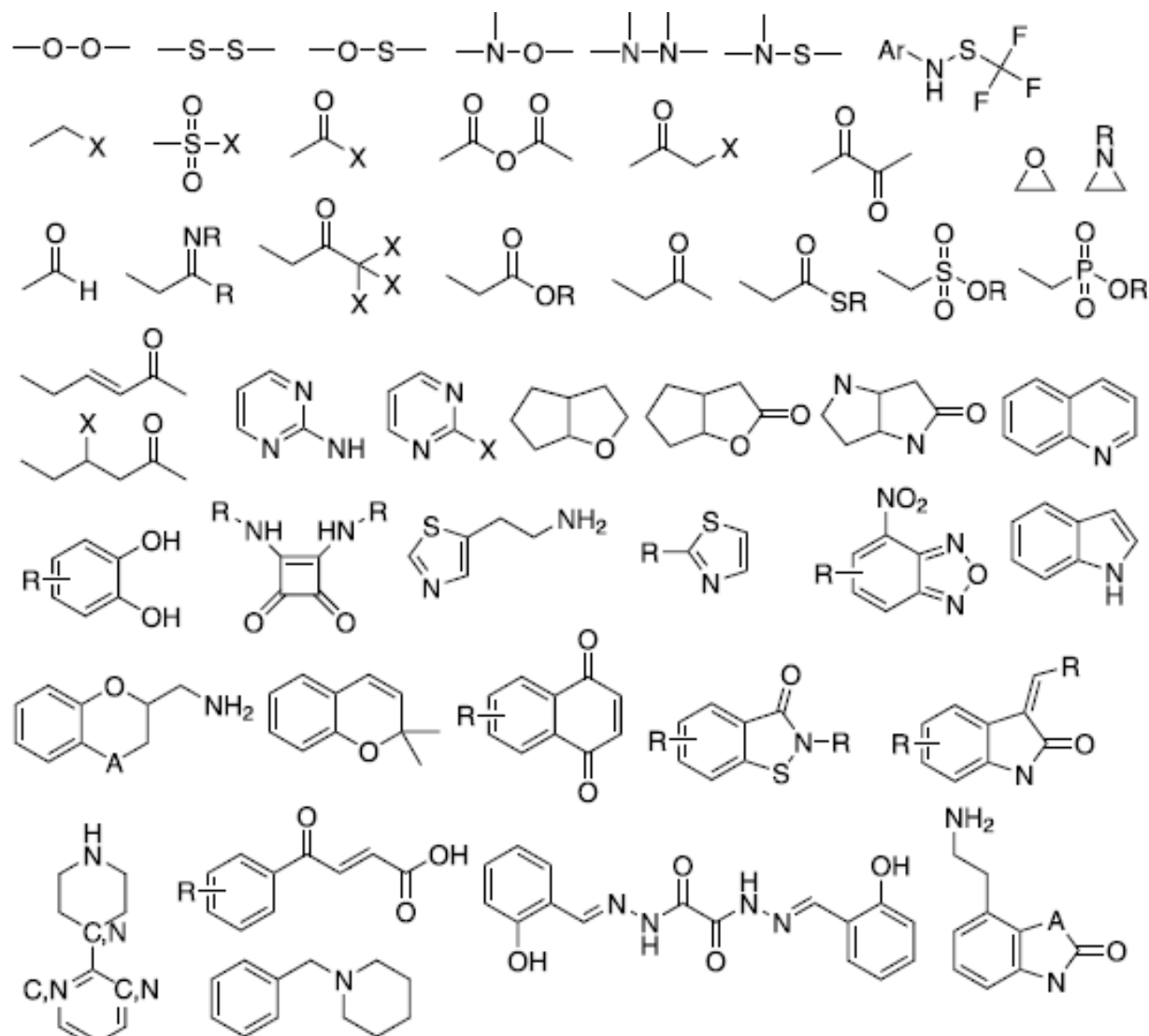
- Nalezl, že léčiva nejčastěji obsahují:
 - $MW < 460$
 - $4 < ClogP < 4.2$
 - $0 < \log D_{7.4} < 3$
 - $\log Sw < -5$
 - Počet rotovatelných vazeb < 10
 - Počet donorů vodíkových vazeb < 5
 - Počet akceptorů vodíkových vazeb < 9
 - 1 – 4 kruhy (jen 4% žádný kruh nemají)

Black list

- jakých skupin se vyvarovat:
 - thiourea, disulfidy, thioly (přestože v některých léčivech jsou),
 - estery, amidy (snadno se degradují esterázami a proteázami)
 - beta-laktamy (resistence v bakteriích), O-nitro, alkoxy pyridinium, benzofenon, oxadiazin, fluorenol, and acylhydrochinony

Promiskuitní skupiny I

- Váží se na více cílů
- Většinou je lepší se jim vyhnout



Promiskuitní skupiny II

- Váží se na více cílů
- Většinou je lepší se jim vyhnout

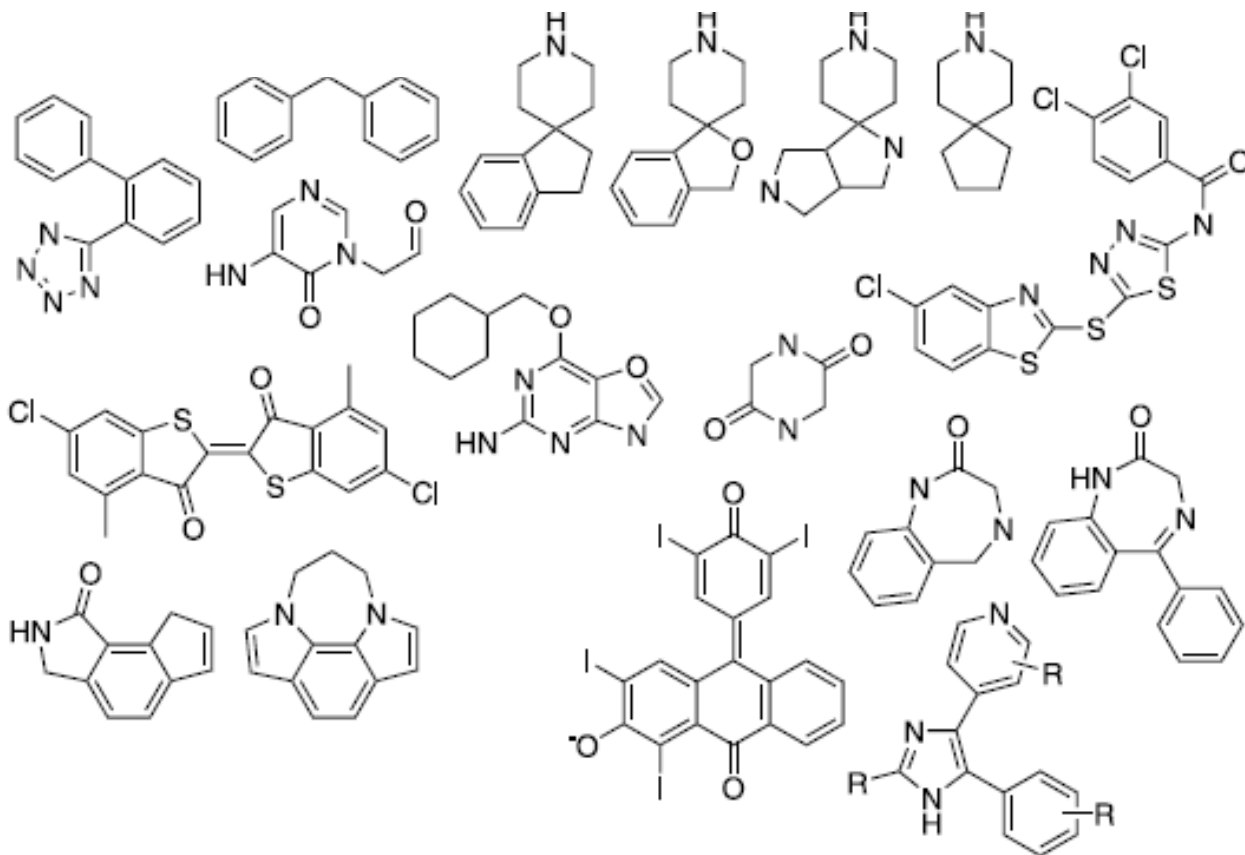
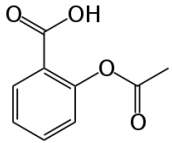


Figure 2.4 Promiscuous compounds are compounds that inhibit a variety of unrelated protein targets.

Akutní orální toxicita:



Aspirin

LD50 (mg/kg)

Botulotoxin A

0.0014

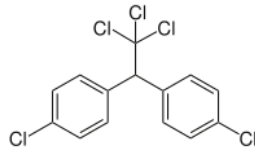


Benzín

8.3

DDT

30



Ethanol

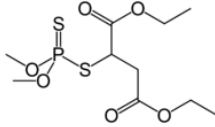
37

Kofein

55

Malathion

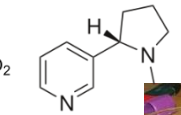
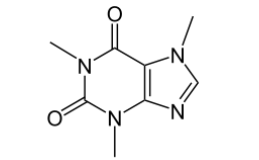
113



150

Nikotin

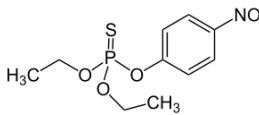
186



200

Parathion

1200



Rtuť

1375

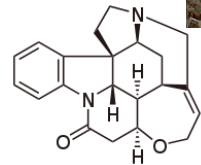


Sůl kamenná

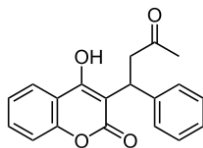
3300

Strychnin

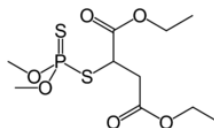
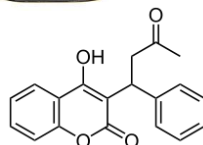
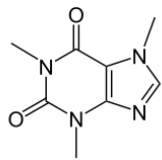
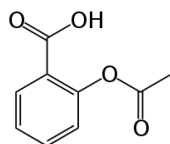
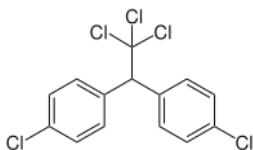
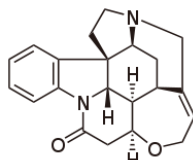
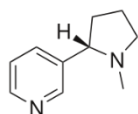
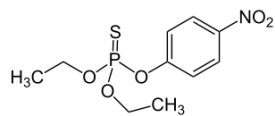
4500



Warfarin



Akutní orální toxicita:



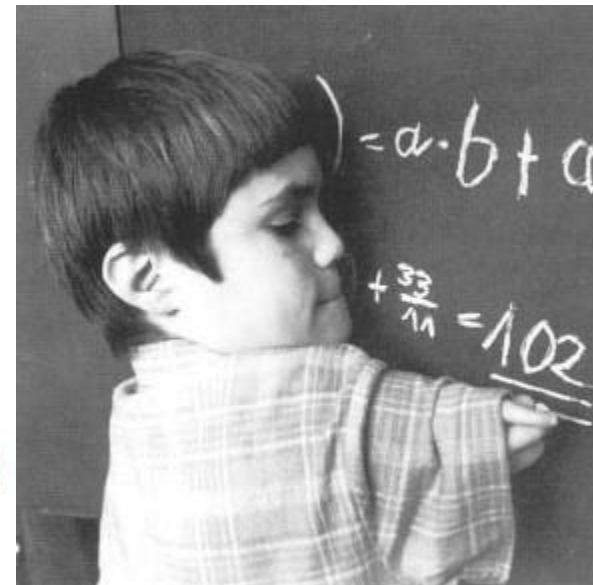
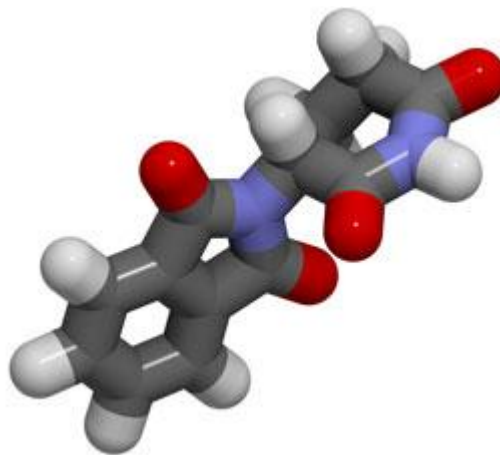
	LD50 (mg/kg)
Botulotoxin A	0.0014
Parathion	8.3
Strychnin	30
Rtuť	37
Nikotin	55
DDT	113
Benzín	150
Warfarin	186
Kofein	200
Aspirin	1200
Malathion	1375
Sůl kamenná	3300
Ethanol	4500

Otázka chiralidy: Thalidomide

- Na léčbu ranní nevolnosti u těhotných žen
- Firma Grünenthal (DE)
- 1950-1960 v západní Evropě
- (v USA tomu zabránila šéfka FDA Frances Oldham Kelsey)

=> Desítky tisíc postižených dětí

- Chirální látka
 - (R) Mírné sedativum
 - (S) Teratogen
 - interkalace do DNA
 - Racemizace in vivo
- (Uvažuje se o použití v léčbě lepry, či rakoviny)



Knihovny

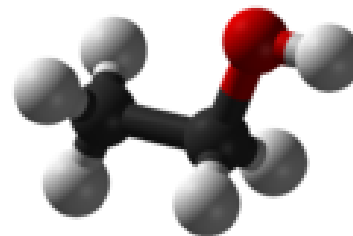
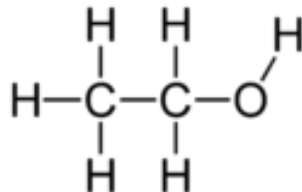
- Zaměřené na určitý segment
 - pro kombinatoriální chemii
- Co nejširší
 - pro hledání vhodných lead
- Pracují s databázemi
 - Uložení látek
 - Prvotní analýzy (drug-likeness, logP, Lipinski)
 - Vyhledávání podobných struktur

Cheminformatika

- Ukládání struktur
 - 1D, 2D, 3D

Ethanol:

CCO



- Databáze
- Hledání podobnosti
 - 2D a 3D podobnost, funkční skupina, motiv,
- Výpočty a predikce
 - pKa, logP/logD, rozložení náboje, rozpustnost, klastrování, převody struktur mezi formáty

Chemický informační systém

Operace

Klasický informační systém

Chemický Informační systém

Ukládání

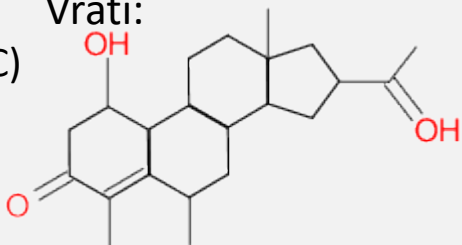
Name = 'KSICHT'
Ukládá texty, čísla, obrázky...

Ukládá chemické struktury a informace o nich

Hledání

Najdi záznam
\$Name 'KSICHT'

Hledání
CC(=O)C4CC3C2CC(C)C1=C(C)C(=O)CC(O)C1C2CCC3(C)C4

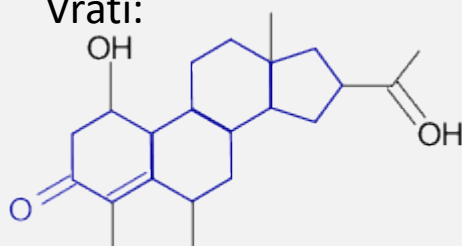
Vrátí:


Vyhledávání

Najdi záznamy obsahující 'chemik'

Vrátí:
'chemik'
'taky chemik'
~~'bum'~~

Najdi molekuly obsahující:

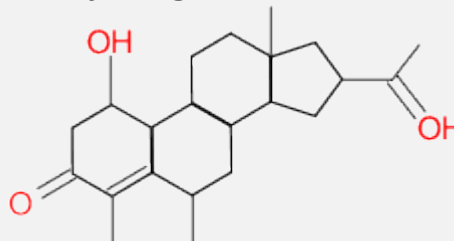
Vrátí:


Vztahy

Jak se stát chemikem?
Vrátí: 'Řešte KSICHT'

Jaké je logP(o/w):

logP(o/w) = 2.62



1D reprezentace struktury

Zápis struktury v řetězci

- CAS number – jen pro registrované molekuly
- SMILES – nejrozšířenější metoda
- SMARTS
- InChI - umožňuje i rychlé vyhledávání díky InChIkey

SMILES

Simplified molecular-input line-entry system

- Chemický graf

Atom: organika - N, Br (vodíky implicitní), anorganika ev. izotopy [Au], [2H], náboj, aromáty malým písmem

Vazby: jednoduché – neznačí se (CC – ethan)

dvojně (O=O – kyslík), trojně (N#N – dusík)

čtyřné ([Ga-]\$(As+)),

rozrušení kruhu – čísla (%10)

(C1CCCCC1 – cyklohexan, c1cccc2c1cccc2 - naftalen)

Větvení: závorky (C(Cl)(Cl)Cl – chloroform)

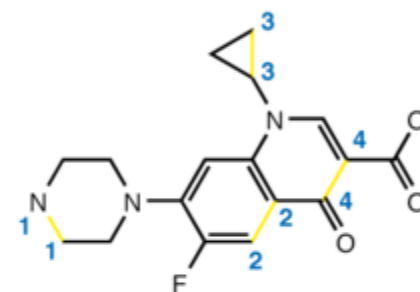
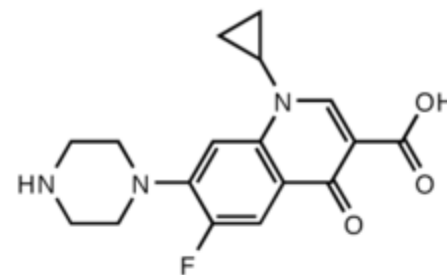
Stereochemie: na dvojně vazbě “/” a “\”

(F/C=C/F – trans-difluoroethen)

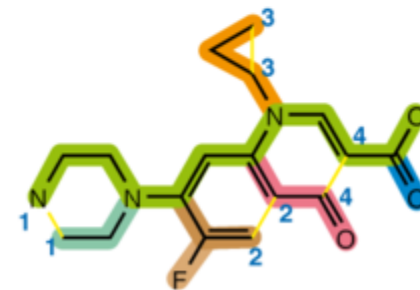
chirální atom @ ev. @@ (clockwise)

(N[C@@H](C)C(=O)O – L-alanin)

A



C



D

N1CCN(CC1)C(C(F)=C2)=CC(=C2C4=O)N(C3CC3)C=C4C(=O)O

SMARTS

- SMiles ARbitrary Target Specification
- Atomy – symbol nebo atomové číslo [C],[#6],[C,c]
 - aromáty malým písmem [c], Regulární výrazy:
 - * (jakýkoliv), A (alifatika), a (aromát)
- Vazby - '-' (jednoduché), '=' (dvojné), '#' (trojné),
 - ':' (aromatické), '~' (libovolné)
- Vaznost – X a D deskriptory - [CX4] uhlík s vazbami na 4 jiné atomy, [CD4] – kvartérní uhlík
- Cykly – R deskriptor -

InChI

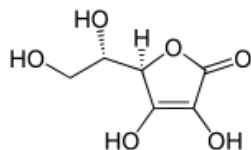
- IUPAC International Chemical Identifier



[ethanol](#)

InChI=1/C2H6O/c1-2-3/h3H,2H2,1H3

InChI=1S/C2H6O/c1-2-3/h3H,2H2,1H3 (standard InChI)



L-[ascorbic acid](#)

InChI=1/C6H8O6/c7-1-2(8)5-3(9)4(10)6(11)12-5/h2,5,7-10H,1H2/t2-,5+/m0/s1

InChI=1S/C6H8O6/c7-1-2(8)5-3(9)4(10)6(11)12-5/h2,5,7-8,10-11H,1H2/t2-,5+/m0/s1 (standard InChI)

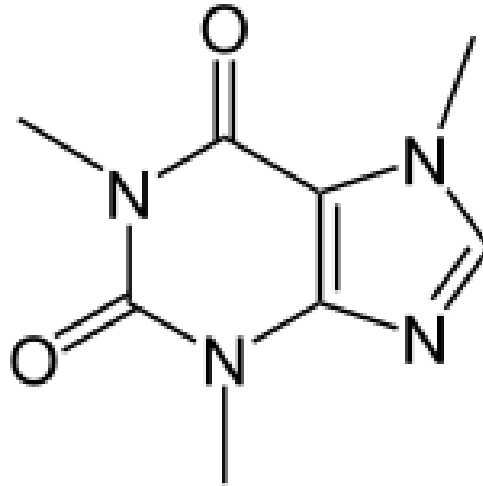
InChI=1(S pro standard)/Chemický vzorec/c(spojení atomů)/h(vodíky)/p(protoxy)/q(náboj)/b(dvojně vazby)/t ev. m(čtyřstěn) /s(typ stereochemie)/i(isotopy)/

- InChIKey

- 27 písmen dlouhý hash klíč (SHA-256 algoritmus) pro standartní InChI (pro urychlení hledání)

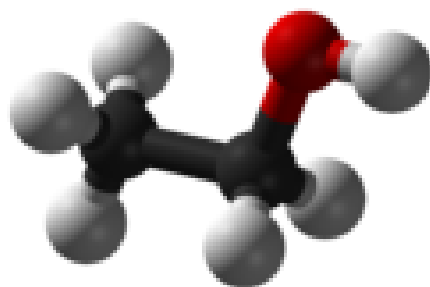
2D reprezentace struktury

- CHM – ChemDraw
- CDX – ChemDraw exchange file



3D reprezentace struktury

- MOL, SDF
- XYZ
- PDB



MOL/SDF

- MDL molfile, structure-data file

Řádek	Sekce	Popis
1-3	Hlavička	
1		Název molekuly („benzen“)
2		Dodatečné informace (datum)
3		Komentář (prázdný)
4-17	Spojovací tabulka (Ctab)	
4		Součet linek: 6 atomů, 6 vazeb, ..., V2000 standard
5-10		blok atomů (1 řádek pro každý atom): x, y, z, prvek, etc.
11-16		blok vazeb (1 řádek pro každou vazbu): 1. atom, 2. atom, typ, etc.
17		Blok vlastností (prázdný) např. <Molecular Weight>499.61
18	\$\$\$\$	V případě SDF další molekula

```
benzene
ACD/Labs0812062058
```

```
6 6 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 V2000
1.9050 -0.7932 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
1.9050 -2.1232 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0.7531 -0.1282 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0.7531 -2.7882 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
-0.3987 -0.7932 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
-0.3987 -2.1232 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
2 1 1 0 0 0 0
3 1 2 0 0 0 0
4 2 2 0 0 0 0
5 3 1 0 0 0 0
6 4 1 0 0 0 0
6 5 2 0 0 0 0
M END
$$$$
```



XYZ

- Ukládání pozic atomů,
- poměrně volný formát

Řádek	Sekce	Popis
1-2	Hlavička	
1		Počet atomů
2		Komentář
3-X	Blok atomů	(1 řádek pro každý atom):
5-10		prvek, x, y, z
		V případě animace se to opakuje ...

```

5
methane molecule (in [[Ångström]]s)
C 0.000000 0.000000 0.000000
H 0.000000 0.000000 1.089000
H 1.026719 0.000000 -0.363000
H -0.513360 -0.889165 -0.363000
H -0.513360 0.889165 -0.363000
  
```

PDB - Protein DataBank file

```

HEADER      EXTRACELLULAR MATRIX                22-JAN-98  1A3I
TITLE       X-RAY CRYSTALLOGRAPHIC DETERMINATION OF A COLLAGEN-LIKE
TITLE       2 PEPTIDE WITH THE REPEATING SEQUENCE (PRO-PRO-GLY)
...
EXPDTA      X-RAY DIFFRACTION
AUTHOR      R.Z.KRAMER,L.VITAGLIANO,J.BELLA,R.BERISIO
AUTHOR      2 B.BRODSKY,A.ZAGARI,H.M.BERMAN
...
REMARK 350 BIOMOLECULE: 1
REMARK 350 APPLY THE FOLLOWING TO CHAINS: A, B, C
REMARK 350   BIOMT1 1   1.000000 0.000000 0.000000 0.000000
REMARK 350   BIOMT2 1   0.000000 1.000000 0.000000 0.000000
...
SEQRES     1 A      9   PRO PRO GLY PRO PRO GLY PRO PRO GLY
SEQRES     1 B      6   PRO PRO GLY PRO PRO GLY
SEQRES     1 C      6   PRO PRO GLY PRO PRO GLY
...
ATOM       1  N      PRO A      1           8.316  21.206  21.530  1.00  17.44      N
ATOM       2  CA     PRO A      1           7.608  20.729  20.336  1.00  17.44      C
ATOM       3  C      PRO A      1           8.487  20.707  19.092  1.00  17.44      C
ATOM       4  O      PRO A      1           9.466  21.457  19.005  1.00  17.44      O
...
HETATM    130  C      ACY      401          3.682  22.541  11.236  1.00  21.19      C
HETATM    131  O      ACY      401          2.807  23.097  10.553  1.00  21.19      O
HETATM    132  OXT   ACY      401          4.306  23.101  12.291  1.00  21.19      O
...

```






PDBx/mmCIF

macromolecular Crystallographic Information File

Dictionaries

Data items

`_cell.entry_id` 4HHB

PDBx/mmCIF		Home	Dictionaries ▾	Documentation ▾	Downloads	Contact Us	 Search current dictionary	
		the monomers and ligands in the experiment.						
<code>chem_comp_model_group</code>	Categories describing experimental and computational models for individual chemical components.							View/Hide category list
<code>chem_link_group</code>	Categories that describe links between components of chemical structure.							View/Hide category list
<code>chemical_group</code>	Categories that describe chemical features derived from the experimental coordinate data.							View/Hide category list
<code>citation_group</code>	Categories that provide bibliographic references.							View/Hide category list
<code>citation</code>								
<code>citation_author</code>								
<code>citation_editor</code>								
<code>compliance_group</code>	Categories that are included in this dictionary specifically to comply with previous dictionaries.							View/Hide category list