

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ

Δ. ΧΑΤΖΗΠΑΥΛΟΥ-ΑΙΤΙΝΑ, καθηγήτρια

ΦΑΡΜΑΚΟΧΗΜΕΙΑ, ΑΝΑΤΤΥΞΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΕΝΣΕΣΩΝ

Κατεύθυνση Α :

ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΧΗΜΕΙΑΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΤΟΙΧΩΔΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ,  
Α.Π.Θ.

**ΠΟΣΟΤΙΚΕΣ ΕΞΕΛΞΕΙΣ ΔΟΜΗΣ-ΔΡΑΣΗΣ (QSAR)**

υπό Δ. Χατζηπαύλου-Αίτια

**Περιεχόμενα**

Γεικά

Ποσοτικές σχέσεις δομής-δράσης (QSAR)

Υπολογισμοί των συντελεστών συσχέτισης στις εξισώσεις που διαπραγματεύονται

σχέσεις δομής-δράσης

Στατιστικά στοιχεία

Φυσικοχημικές ιδιότητες-Παράμετροι

COMFA

QSAR τρωτικών και ενζύμων

Πρωτείνες

Ένζυμα

Εφαρμογές ποσοτικών σχέσεων δομής-δράσης QSAR σε αντι-ιικά φάρμακα

Εφαρμογές ποσοτικών σχέσεων δομής-δράσης QSAR σε αντι-καρκινικά φάρμακα.

Παραδείγματα.

Γεικά συμπεράσματα

Βιβλιογραφία

### Γενικά

Το να εξαγάγει κανείς μια σχέση QASAR είναι σαν να προσπαθεί να λύσει ένα puzzle. Οι κανόνες του παιχνιδιού είναι λίγοι ενώ ο πόθος των υπολογιστών σηµαντικώτατος για την δουλειά αυτή. Το ότι η δουλειά που γίνεται έχει αξία, δεν υποστηρίζεται από τις υψηλές τιμές των  $r$ , αλλά από άλλα QASAR που αλληλοσυσχετίζονται και από τα κοινά συµπεράσµατα που µπορούν να εξαχθούν.

Η διατήρηση της δομής του κωτάρου οφείλεται κατά ένα µεγάλο µέρος σε υποδοφές δυνατότητας. Πιστεύεται ότι η η εϊοική διαταραχή της δομής των ημιβρανών ευθύνεται για την τοξικότητα ατμών λιποφίλων χημικών μορίων (υπεραπαινούστευμην

παράδοχη). Απλές γραμμικές εξισώσεις με συντελεστή κοντά στο  $1 \rightarrow \log P$

έχουν βρεθεί για οργανικά μόρια από μελέτες in vitro όπου συµπεραίνονται να επικρατεί ισορροπία ή ψευδοισορροπία της συκέντρωσης της ένωσης μεταξύ υδατικής φάσης και της συκέντρωσης της ένωσης στην περιφέρεια του εϊοκού βιοϋποδοχέα (ημιβράνη). Είναι σχέσεις που εκφράζουν η εϊοική τοξικότητα σε συνάρτηση με την λιποφιλικότητα. Για τέτοιους εϊούς εξισώσεις χρειάζονται υψηλές συκέντρώσεις των χημικών για κανονική βιολογική απόκριση ( $> 1 \times 10^{-4}$  M). Μόρια ουδέτερα με η εϊοική όραση εϊουν εξισώσεις με intercept  $-1 \rightarrow -2$ , ενώ αντίστοιχα τα ιονισμένα μόρια εϊουν intercept 5. Παράδειγματα η η εϊοικής όρασης αποτελούν τα αμινοα και βαρβιτουρικά (διαταραχή της δομής της ημιβράνης).



**Ποσοτικές δομής-δράσης-Quantitative structure - activity relationships (QSAR).**

Οι ποσοτικές σχέσεις δομής - δράσης προσπαθούν να εκφράσουν με

αριθμούς την βιολογική δράση, αποτρέχουν δηλαδή μαθηματική έκφραση της

μεταβολής της βιολογικής δράσης σε μια σειρά ενώσεων σε συνάρτηση με τις

αλλαγές που εμφανίζονται στη χημική δομή, ξεκινώντας από μια **οδηγό ένωση** (lead

molecule). Η μεταβολή της βιολογικής δράσης είναι συνάρτηση διαφόρων

παραμέτρων-ιδιοτήτων όπως : [1] η λιποφιλικότητα, [2] οι ηλεκτρονικές ιδιότητες, [3] οι

στερικές ιδιότητες. Και οι τρεις συγκροτούν μαζί τις φυσικοχημικές ιδιότητες. Οι

φυσικοχημικές ιδιότητες μπορούν να μετρηθούν και να εκφραστούν ποσοτικά με

κατάλληλες παραμέτρους. Η συσχέτιση των παραμέτρων αυτών με την βιολογική

απόκριση χρησιμοποιώντας συνήθως την γραμμική ανάλυση πολλαπλής

**Παλινδρόμησης, οδηγεί στις Ποσοτικές Σχέσεις Δομής-Δράσης.**

127 χρόνια πριν οι Grum-Brown και Frazer διέτυψαν την αρχική ιδέα ότι η

χημική δομή των φαρμάκων θα μπορούσε να συσχετισθεί σε μια μαθηματική σχέση

με την βιολογική τους απόκριση (BR- biological response) :

$$\phi = f(C), \Delta\phi = f(\Delta C)$$

η εξαρτημένη μεταβλητή εκφράζει την βιολογική δράση (BR- biological response)

σε λογαριθμική μορφή, συνήθως χρησιμοποιείται ο όρος **log 1/C** (προτιμάται η

μοριακότητα C, η μοριακή συγκέντρωση της ένωσης που προκαλεί την συγκεκριμένη

βιολογική απόκριση π.χ. IC<sub>50</sub>, ED<sub>50</sub>, LD<sub>50</sub>, κ.λ.π. λιγότερο mg/kg ή %). Η βιολογική

απόκριση είναι απόρροια της αλληλεπίδρασης του φαρμακείου με το ζών

σύστημα (προκαλείται έτσι αλλαγή στην βιολογική διαδικασία). Οι σχέσεις δομής-

δράσης αναφέρονται στις μεταβολές της ενέργειας και αποδόου

εξωθερμιόδυναμικά πρότυπα (extrathermodynamic). Χρησιμοποιείται το αντίστοιχο

της βιολογικής δράσης. Επιθυμητό είναι η όσο το δυνατό μεγαλύτερη τιμή.

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

$$\Delta G = 2.303 RT \log k$$

Οι σχέσεις δομής-απόκρισης δεν είναι γραμμικές. Για σχέσεις QSAR η εξαρτημένη

μεταβλητή εκφράζεται ως **log 1/C** ή -pC ενώ στο CoMFA εκφράζεται ως **ln 1/C**.

**Οδηγό ένωση** είναι το μόριο που φέρει την φαρμακοφόρο ομάδα. Έχουμε

δηλαδή, ένα μόριο που περιέχει συγκεκριμένες χαρακτηριστικές ομάδες με



# Ποσοτικές δομής-δράσης-Quantitative structure - activity relationships (QSAR).

Οι ποσοτικές δομής - δράσης προσταθούν να εκφραστούν με αριθμούς την βιολογική δράση, αποτέλεστος δηλαδή μαθηματική έκφραση της μεταβολής της βιολογικής δράσης σε μια σειρά ενώσεων σε συνάρτηση με τις αλλαγές που εμφανίζονται στη χημική δομή, ξεκινώντας από μια **οδηγό ένωση** (lead molecule). Η μεταβολή της βιολογικής δράσης είναι συνάρτηση διαφόρων παραμέτρων-ιδιοτήτων όπως : [1] η λιποφιλικότητα, [2] οι ηλεκτρονικές ιδιότητες, [3] οι στερικές ιδιότητες. Και οι τρεις συγκροτούν μαζί τις φυσικοχημικές ιδιότητες. Οι φυσικοχημικές ιδιότητες μπορούν να μετρηθούν και να εκφραστούν ποσοτικά με κατάλληλες παραμέτρους. Η συσχέτιση των παραμέτρων αυτών με την βιολογική απόκριση χρησιμοποιώντας την γραμμική ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης, οδηγεί στις **Ποσοτικές Σχέσεις Δομής-Δράσης**.

127 χρόνια πριν οι Gurn-Brown και Frazier διατύπωσαν την αρχική ιδέα ότι η χημική δομή των φαρμάκων θα μπορούσε να συσχετισθεί σε μια μαθηματική σχέση με την βιολογική τους απόκριση (BR- biological response) :

$$\Phi = f(C), \Delta\Phi = f(\Delta C)$$

η εξαρτημένη μεταβλητή εκφράζει την βιολογική δράση (BR- biological response) σε λογαριθμική μορφή, συνήθως χρησιμοποιείται ο όρος  $\log 1/C$  (προτιμάται η μοριακότητα C, η μοριακή συγκέντρωση της ένωσης που προκαλεί την συγκεκριμένη βιολογική απόκριση π.χ. IC<sub>50</sub>, ED<sub>50</sub>, LD<sub>50</sub> κ.λ.π. λιγότερο mg/kg ή %). Η βιολογική απόκριση είναι απόρροια της αλληλεπίδρασης του φαρμακείου με το σύστημα (προκαλείται έτσι αλλαγή στην βιολογική διαδικασία). Οι σχέσεις δομής-δράσης αναφέρονται στις μεταβολές της ελεύθερης ενέργειας και αποδοίου εξωθερμοδυναμικά πρότυπα (extrathermodynamic). Χρησιμοποιείται το αντίστοιχο της βιολογικής δράσης. Επιθυμητό είναι η όσο το δυνατό μεγαλύτερη τιμή.

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

$$\Delta G = 2.303 RT \log k$$

Οι σχέσεις δομής-απόκρισης δεν είναι γραμμικές. Για σχέσεις QSAR η εξαρτημένη μεταβλητή εκφράζεται ως  $\log 1/C$  ή -pC ενώ στο CoMFA εκφράζεται ως  $\ln 1/C$ .

**Οδηγός ένωση** είναι το μόριο που φέρει την φαρμακοφόρο ομάδα. Έχουμε δηλαδή, ένα μόριο που περχει συγκεκριμένες χαρακτηριστικές ομάδες με

Ιδιότητες	Παράμετροι
Αιτιολογικότητα	Log P, R <sub>m</sub> , log K
Ποσομότητα	MR, MV, Pf
Ηλεκτρονικές	F, R, σ, η, q
Διάφοροι :	MW, γεωμετρικοί παράμετροι, ενέργειες

Παράμετροι που χρησιμοποιούνται στις ποσοτικές σχέσεις δομής-δράσης.

Μικτό πρότυπο των Hansch & Free-Wilson  
 Συνδέονται οι εξισώσεις του Hansch με τους δείκτες indicator variables των Free-Wilson.

Log 1/C = Σ a<sub>ij</sub> + μ  
 Η a<sub>ij</sub> συμμετράει την ομάδα του υποκαταστάτη X<sub>i</sub> στην θέση j και μ η θεωρητική βιολογική δράση της ένωσης αναφοράς (όπου X<sub>i</sub> = H).

Το πρότυπο του Free-Wilson

φάρμακων-υποδοχέα.  
 [1] Ο ρόλος των φυσικοχημικών ιδιοτήτων που ευθύνονται για τις αλληλεπιδράσεις φάρμακου-υποδοχέα.  
 [2] Η κατανομή της επίδρασης της λιποφιλικότητας και του ιονισμού στην μεταφορά και στην διάχυση ενός φάρμακου μέσα στο βιολογικό σύστημα.  
 [3] Η αρχή της «άριστης» τιμής λιποφιλικότητας για την παθητική μεταφορά του φάρμακου στο FEZ/BBB (BBB blood brain barrier)

Ποιοτικές αρχές που εμπίπτουν στην ανάπτυξη των ποσοτικών σχέσεων

όπου a, b, c, d, e συντελεστές συσχέτισης στην εξίσωση.

$$\text{Log } 1/C = -a\pi^2 + b\pi + c\sigma + d E_s + e$$



Ιδιότητες	Παράμετροι
Αιτιολογικότητα	$\log P, R_m, \log K$
Πολυμορφία	MR, MV, Pf
Ηλεκτρονικές	F, R, σ, μ, q
Διάφοροι :	MW, γεωμετρικοί παράμετροι, ενέργειες

Παράμετροι που χρησιμοποιούνται στις ποσοτικές σχέσεις δομής-δράσης.

Wilson.

Συνδέονται οι εξισώσεις του Hansch με τους δείκτες indicator variables των Free-

*Mixto πρότυπο των Hansch & Free-Wilson*

Η  $a_{ij}$  ή συμμετοχή της ομάδας του υποκαταστάτη  $X_i$  στην θέση  $j$  και  $\mu$  η θεωρητική βιολογική δράση της ένωσης αναφοράς (όπου  $X_1 = H$ ).

$$\log 1/C = \sum a_{ij} + \mu$$

*Το πρότυπο του Free-Wilson*

φαρμακοπίου στο FEZ/BBB (BBB blood brain barrier)

3] Η αρχή της «αρίστης» τιμής αιτιολογικότητας για την παθητική μεταφορά του

και στην διάχυση ενός φαρμάκου μέσα στο βιολογικό σύστημα.

2] Η κατανομή της επίδρασης της αιτιολογικότητας και του ιονισμού στην μεταφορά

φαρμάκου-υπόδοξα.

1] Ο ρόλος των φυσικοχημικών ιδιοτήτων που ευθύνονται για τις αλληλεπιδράσεις

*Ποιοτικές αρχές που εμπλέκονται στην ανάπτυξη των ποσοτικών σχέσεων*

όπου a, b, c, d, e συντελεστές συσχέτισης στην εξίσωση.

$$\log 1/C = -a\pi^2 + b\pi + c\sigma + d E_s + e$$



- !!!!) ορισμός του παραβόλου μοντέλου για την παραγωγή συστατικών λιποπρωτεϊνών.
  - !!!) ορισμός της παραβόλου για την λιποπρωτεϊνική
  - !) συνδυασμός διαφόρων και όχι μιας μόνο παραβόλου σε μια εξέταση
- Το μοντέλο του C. Hansch :

Η διαμόρφωση των ποσοτικών σχέσεων βιολογικών-δράσης με την σιδηρική τους μορφή ξεκίνησε το 1962-1964 από την πρωτόπλα του C. Hansch.

ομοιοπαθικοί, όσμιοι H, όσμιοι Van der Waals.

στο κλάσμα όπου αναπτύσσονται όσμιοι-δίοσμιοι, όσμιοι-δίοσμιοι, όσμιοι-δίοσμιοι, βιολογική δραστηριότητα και των υποδοχέων, β) των ενζύμων επί ή μέσα

βιολογική δραστηριότητα συσχετίζεται με την ισορροπία στην εξέταση και την ειδική δράση (specific) είναι δράση σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις. Ένα ταυτόχρονα συσχετίζεται για να εκδηλωθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα. Αντίθετα τα όσμια δράση είναι θερμοδυναμικά μηδενικά (συνήθως απαιτούνται υψηλές υπερεκμεταβολικές (non-specific action, μη ειδική δράση), σ' αυτά η βιολογική δράση, παρουσία των βιολογικών-φωσφορικών ιδιοτήτων π.χ. αναμεταβολικά, υπάρχουν πολλές ενώσεις που δεν συσχετίζονται από άποψη χημικής

(clusters).  
καταλαμβάνονται λογικά, να υπάρχει διαφορά και να μην περιριζώνεται σε στενά όρια πειραματικού λάθους της εξαρτημένης μεταβλητής. Οι βιολογικές τιμές πρέπει να για την εφαρμογή της παλινδρομής ανάλυσης είναι η κανονική κατανομή του ιδιότητα και σε ποιά έκταση συσχετίζεται αυτή με την βιολογική δράση. Βασικός όρος αυτές διατηρούνται σταθερές. Τελικά θα πρέπει να διαπιστωθεί ποιά φυσικοχημική να τροποποιούνται χημικά, όχι όμως και οι αντίστοιχες των κωδικών συστατικών-Οι φυσικοχημικές ιδιότητες του φαρμακείου/ω/ω μπορούν να ποικίλουν και

ιδιότητες του μορίου και επομένως αλλαγή στην βιολογική δράση και απόκριση BR.  
αυτής της σύνθεσης. Αλλαγή στην δομή συνεπάγεται αλλαγή στις φυσικοχημικές δράσης, την δυνατότητα να συνδεθεί με τον υποδοχέα και επηρεάζουν την ισχύ μορίου είναι αυτές που πιο συχνά καθορίζουν αν θα φθάσει το μόριο στον τόπο της συνθήκης για την εμφάνιση της βιολογικής δράσης. Οι φυσικοχημικές ιδιότητες του καθορισμένης διεύθυνσης στο χώρο, χημικές ή φυσικές αυτές να αποτελέσει κανή και αναγκαία

γραμικά :  $y = a + bx$

Όταν η εξίσωση είναι γραμμική με μια παράμετρο μπορεί να παρασταθεί  
 Σημεία οι υπολογιστές επιτρέπουν γρήγορη επεξεργασία των δεδομένων.  
 Παλινδρόμησης. Ο υπολογισμός βασίζεται στην μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων.  
 Οι τιμές προκύπτουν από γραμμική ή μη γραμμική ανάλυση πολλαπλής

διαπραγματεύονται σχέσεις δομής-δράσης.

Υπολογισμοί των συντελεστών συσχέτισης στις εξισώσεις που

-Συνκριτικό QSAR

-Βιομηχανία

βιολογικά μοντέλα δοκιμίας)

-Δράση-δράση (συνκριτική βιολογικών δράσεων ομάδας ενώσεων σε διαφορετικά

-in vitro μελέτες

-in vivo μελέτες

Εφαρμογές

3] Distance geometry (GRID)

σχετίζεται με μη ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις των ligands)

2] 3D-QSAR (Χαρτογράφηση του υποδοχέα αναλύοντας μια εξίσωση QSAR που

1] PLS → PCA

Τεχνικές υποστήριξης

2] να μην περιγράφουν μόνο για ένωση (πειραματικό σφάλμα)

1] να μην είναι συσχετίσεις

εφαρμογής και χρήσης των :

Δεν συσχετίζονται με την γραμμική μεταβολή της ελεύθερης ενέργειας. Προϋποθέσεις

**Δείκτες [Free-Wilson ή Dummy-Indicator variables]**

διαμόρφωσης, δείκτες συνεκτικότητας,	τοπολογικοί παράμετροι
--------------------------------------	------------------------



$$y = a + bx$$

Όταν η εξίσωση είναι γραμμική με μια παράμετρο μπορεί να παρασταθεί  
 Σημεία οι υπολογιστές επιτρέπουν γρήγορη επεξεργασία των δεδομένων.  
 Παλινδρόμησης. Ο υπολογισμός βασίζεται στην μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων.  
 Οι τιμές προκύπτουν από γραμμική ή μη γραμμική ανάλυση πολλαπλής

Διαπραγματεύονται σχέσεις δομής-δράσης.

Υπολογισμοί των συντελεστών συσχέτισης στις εξισώσεις που

-Συνκριτικό QSAR

-Βιομηχανία

βιολογικά μοντέλα δοκιμίας)

-Δράση-δράση (συνκριτική βιολογικών δράσεων ομάδας ενώσεων σε διαφορετικά

-in vitro μελέτες

-in vivo μελέτες

Εφαρμογές

3] Distance geometry (GRID)

σχετίζεται με μη ομοιοπαλικές αλληλεπιδράσεις των ligands)

2] 3D-QSAR (Χαρτογράφηση του υποδοχέα αναλύοντας μια εξίσωση QSAR που

1] PLS → PCA

Τεχνικές υποστήριξης

2] να μην περιγράφουν μόνο για ένωση (πειραματικό σφάλμα)

1] να μην είναι συσχετίσεις

εφαρμογής και χρήσης των :

Δεν συσχετίζονται με την γραμμική μεταβολή της ελεύθερης ενέργειας. Προϋποθέσεις

Δείκτες [Free-Wilson ή Dummy-Indicator variables]

Διαμόρφωση, δείκτες συνεκτικότητας,	τοπολογικοί παράμετροι
-------------------------------------	------------------------

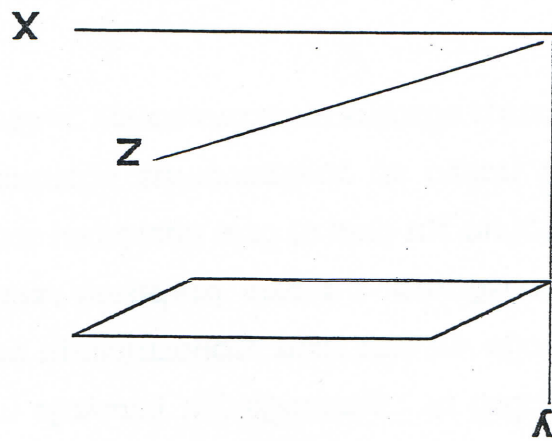


κρίνονται ως απαραίτητα για την αξιοπιστία της εξίσωσης.

### Στατιστικά στοιχεία

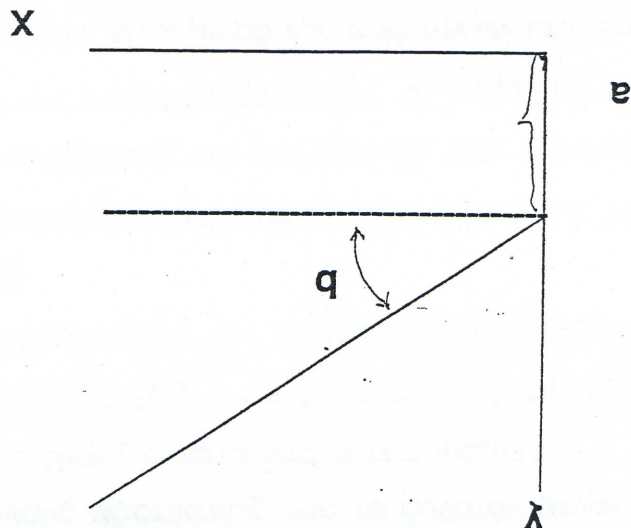
διγγραμικό μοντέλο):

Τα περισσότερες παραμέτρους ή γραφική παράσταση δεν είναι δυνατή. Το γραμμικό μοντέλο ισχύει κατά για ορισμένα διαστήματα και απλές ορισμένες αντιδράσεις, όχι όμως για συνθήκες που αμεία ή στο σωστό σημείο (ενδοπαραγωγικά) του παραγωγού, όπου υπάρχει πρόβλημα στη διαπίστωση του τέλους του παραγωγού και ανταγωνιστικές αντιδράσεις (μεταβολές, απελευθέρωση, τοξικότητα →



$$Y = a + bx + cz$$

Με δύο παραμέτρους γραφικά μπορεί να παρασταθεί με ένα επίπεδο (όριο) :



N, είναι ο αριθμός των δεδομένων-παρατηρήσεων που εξετάζονται και ο οποίος πρέπει να είναι για λόγους αξιοπιστίας όσο το δυνατόν μεγαλύτερος (κανόνας του Topiss), τουλάχιστον 5 ενώσεις απαιτούνται ανά παράμετρο.

R, συντελεστής συσχέτισης (-1 έως 1, r = 1 χαρακτηρίζεται ως άριστος), ενώ εάν r = 0 η εξίσωση δεν έχει καμία αξία, δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ ανεξάρτητης και εξαρτημένης μεταβλητής.

R<sup>2</sup>, το ποσοστό των παρατηρήσεων που ερμηνεύει η εξίσωση X 100. Η τιμή του συντελεστή συσχέτισης για μια εξίσωση που περιλαμβάνει περισσότερες από μια παραμέτρους  $r^2 = \frac{1 - \sqrt{1 - r^2(n-1) / (n-k)}}$ , k ο αριθμός των παραμέτρων, n-k οι βαθμοί ελευθερίας, η τιμή r είναι μικρότερη από την αντίστοιχη τιμή r (r < r').

S, η τυπική απόκλιση (απόκλιση από την ευθεία)  
 $S' = S \sqrt{(n-1)(n-k)}$  (για πολλαπλή εξίσωση)

Outliers - δεδομένα (παραματρικές τιμές) που απορρίπτονται, που δεν συμπεριλαμβάνονται στη εξίσωση της εξίσωσης : τα δεδομένα (παραματρικές τιμές) για τα οποία οι θεωρητικά προκύπτουσες τιμές από την εξίσωση, διαφέρουν (> 2 S). ( ) , confidence limits/ standard errors : συνοδεύουν τον συντελεστή παραμέτρου, οπσοδότησε μικρότερα από το μισό της τιμής του συντελεστή.

F-test, ορίζουν το επίπεδο εμπιστοσύνης σε σχέση παραμέτρων -εξίσωσης- βαθμών ελευθερίας. Συνήθως χρησιμοποιείται επίπεδο εμπιστοσύνης 95 %.

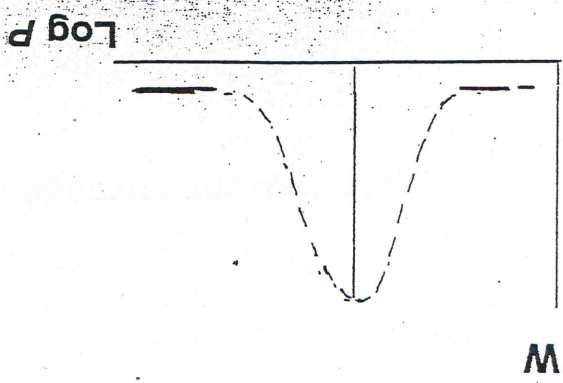
**Παραβολικό πρότυπο**

**Παθητική διάχυση (συνεχής χρήση)**



**Τυχασία πορεία → λιποφιλία**

log P<sub>o</sub> (ταχεία πορεία) : άριστη τιμή λιποφιλικότητας (optimum), ελάχιστη μεταβολή της ελεύθερης ενέργειας κατά την μετάβαση από την υδατική στην λιπώδη φάση.



W εκφράζει την πιθανότητα άφιξης μιας ένωσης στον τόπο της δράσης σε χρόνο t. Η γραφική παράσταση αποτελεί μια κανονική κατανομή Gauss.

$BR = Dk = WCK$ , k η ταχύτητα της αντίδρασης, D η συγκέντρωση του φαρμάκου στον τόπο της δράσης (συνάρτηση της πιθανότητας), C η χορηγηθείσα συγκέντρωση.

$$W = f(\log P) = ae^{-1/b(\log P - \log P_0)^2}$$

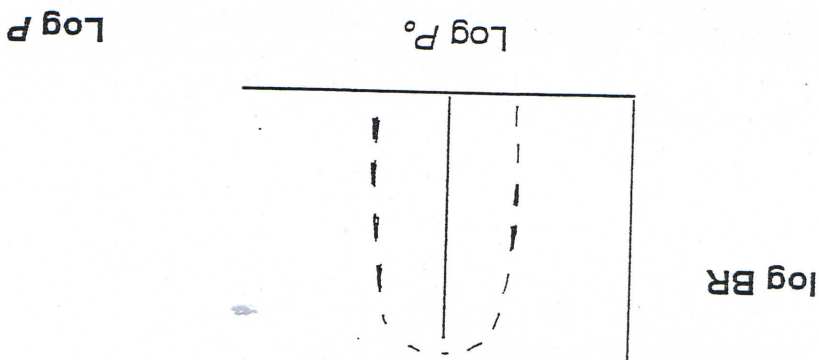
$\log BR = -a \log(\log P)^2 + b \log P + c$  [A] (η εξίσωση ισχύει για τα μη ειδικά

φάρμακα, - non-specific drugs, ή για τα οποία η δράση οφείλεται στην παρουσία τους και μόνο στον τόπο δράσης και όχι σε αλληλεπίδραση τους με συγκεκριμένο υποδοχέα. Για αυτά η μεταφορά -rate limiting step- είναι καθοριστική για την εκδήλωση της δράσης).

Από την σχέση [A], μπορεί να υπολογισθεί η τιμή  $\log P_0$  :

$$-2a \log P_0 + b = 0$$

$$\log P_0 = b / 2a$$



Γραμμικές σχέσεις που αποτελούν μερικές περιπτώσεις της παραβολικής σχέσης

$$\log BR = a \log P + b$$

$$\log P < \log P_0$$



$$\text{Log } P > \log P_0$$

**Διγραμικές σχέσεις - (Kubinyi)**

Στα βιολογικά διαμερίσματα ο όγκος των υδατικών φάσεων είναι μεγαλύτερος από τον όγκο των λιπιδωδών φάσεων (μεμβρανών)

$$\text{Log } W = a \log P - b \log (P + 1) + c \quad (\text{μη γραμμική ταλινδρομηση})$$

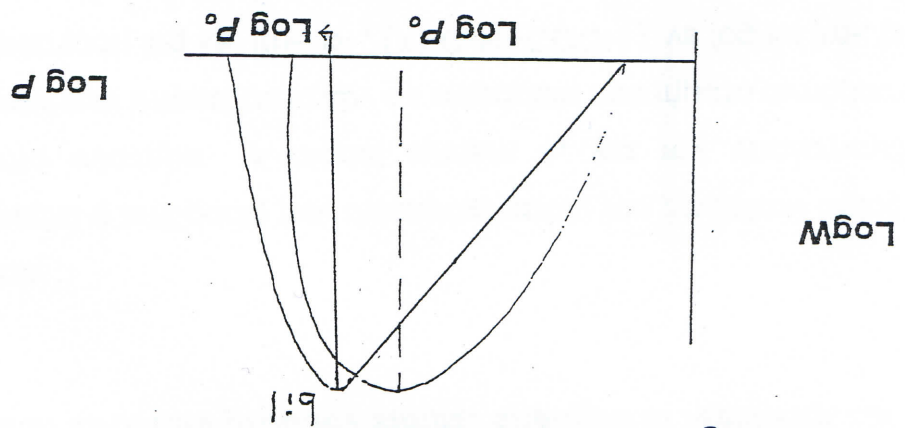
Η σταθερά β εκφράζει την αναλογία των όγκων υδατικών/λιπιδωδών φάσεων.

Το μοντέλο αποτελείται ουσιαστικά από δύο ευθείες γραμμές με διαφορετική κλίση.

Το πλέον κτημα του μοντέλου είναι ότι ερμηνεύει καλύτερα και τις περιπτώσεις

όπου λαμβάνεται η σχέση :

$$\text{Log } BR = a \log P + b$$



**Προσοχή**

Γραμμική συσχέτιση λιπιδωδών και ηλεκτρονικών όρων με την βιολογική όραση →

αλληλεπίδραση του φαρμακοπορίου με τον υποδοχέα

Μη γραμμική συσχέτιση (παράβολη/ διγραμική) της λιπιδωδότητας με την

βιολογική όραση → μεταφορά και κατανομή.

Η αρχή του Hammett βρίσκει εφαρμογή στις βιοχημικές αντιδράσεις και επεκτείνεται στις στερεικές και υδροφόβους παραμέτρους.

Αρχικά προβλήματα στην εφαρμογή: [1] η ο-υποκατάσταση, [2] η προσθετικότητα του σ. Οι τιμές των σ είναι εξαρτημένες από την θέση του υποκαταστάτη σ<sub>p</sub> (p-) / σ<sub>m</sub> (m-) και αλληλεπικαλύπτονται. [3] Υποκαταστάτες ικανοί να δεχθούν ή να δώσουν ένα ζεύγος ηλεκτρονίων συζυγώνονται απευθείας με το κέντρο της αντίδρασης (through resonance σ<sup>+</sup>, σ<sup>-</sup>, σ<sup>+</sup>).

Αντικατάσταση των σ σταθερών στις σύγχρονες ποσοτικές σχέσεις γίνεται από τις τιμές-φορτία q των μοριακών τροχιακών (molecular orbitals) που υπολογίζονται με την μεθοδολογία AM1. E<sub>homo</sub> = δυναμικό ionισμού – ευκολία πρωτονίωσης.

Άλλες ηλεκτρονικές σταθερές:

σ\* (σταθερά Taft/επαγωγική-πολική σταθερά που εφαρμόζεται σε κεκορεσμένες ενώσεις)

$$\sigma = \sigma_1 + \sigma_R$$

$$\sigma_R = \sigma_p - \sigma_1$$

F, R είναι οι ηλεκτρονικές σταθερές των Swain & Lupton και σ σταθερές

ρίζων.

### 2. Υδροφοβοί παράμετροι

Θεωρητικός υπολογισμός για τον συντελεστή κατανομής.

A) Μέθοδος Fujita/Hansch

$$\pi(x) = \log P^{(R-x)} - \log P^{(R-H)}$$

$$\pi(H) = 0$$

$$\log P^{(R-x)} = \log P^{(R-H)} + \Sigma \pi$$

(με ισχύ για αρωματικά συστήματα)

Η παράμετρος log P δεν είναι το άθροισμα των επί μέρους π τιμών, π τιμές προστίθενται σε μια log P τιμή. Παρατηρούνται διαφοροποιήσεις των π τιμών και γίνεται χρήση διορθωτικών παραδόντων.

B) Υπολογισμός με την βοήθεια των μοριακών τροχιακών (κβαντομηχανική)

- I) συνδιασμός με κβαντομηχανικές μεθόδους
- II) Bodor et al., [σχήμα, ovality, ovality<sup>2</sup>]
- III) MINDO/3 πυκνότητα φορτίου CASE
- IV) PCA

Γ) I) Bruto (ατομική συνεισφορά)

Βασικές παραδοχές α) C = (υπόφορος), β) R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>-C (Αιτόφορος), γ) HC-R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>3</sub> (Αιτώτερο Αιτόφορος)

II) Ghose-Crippen

Βασικές παραδοχές α) μεγαλύτερη λιποφιλικότητα το H, β) μείωση λιποφιλικότητας των ατόμων C σε ήπια υδρογονοανθράκων.

Δ) I) f η υδόφοβη κλασματική σταθερά του Rekker. Οι τιμές f προέρχονται από την επεξεργασία πολλών τιμών μερισμού.

$$\text{Log } P = \sum a_n f_n + Q$$

$$\text{Log } P = \sum a_n f_n + k_n C_M$$

C<sub>M</sub> μακρή σταθερά-διορθωτικός παράγοντας για την απόκλιση της λιποφιλίας από την προσθετικότητα. Παράγοντες που επηρεάζουν :

1] λειψία, 2] συμπύκνωση αρωματικών συστημάτων, 3] συζυγία αρωματικών συστημάτων, 4] σταυρωτή συζυγία (πολική ομάδα συνδεόμενη με δυο αρωματικούς πυρήνες), 5] όμοιοι H με πολικές ομάδες.

Δ) II) Leo-Hansch CLOG P Software

Χρησιμοποιούνται οι τιμές f από επιλεγμένες αυτές ενώσεις. Διορθωτικοί παράγοντες για την απόκλιση από την προσθετικότητα :

1] λειψία, 2] αριθμός ατόμων C, 3] αλφαιτική αλυσίδα, 4] όμοιοι, 5] συμπυκνωμένοι δακτύλιοι.

E) Σολβατοχημικοί παράμετροι (ιδιότητες διαλυμάτων π.χ. cavity, όπτολα, όμοιοι H, μοριακοί όγκοι).



A) Με την μέθοδο της χρωματογραφίας που αποτελεί διαδικασία κατανομής.

$R_m, \log k'$  αποτελούν δείκτες λιποφιλίας.

$$R_m = a \log P + b$$

$$R_m = \log (1/R_f - 1)$$

$$\log k' = a' \log P + b'$$

B) Με την μέθοδο της ανακινούμενης φιάλης (shake flask).

Προσδιορίζεται ο συντελεστής μερισμού μεταξύ n-οκτανόλης-βερου με την μέθοδο της ανακινούμενης φιάλης (οι τιμές δίνονται σε λογαριθμική κλίμακα και κυμαίνονται από -3.0 έως 6.0). Για καλύτερα αποτελέσματα γίνεται συνδυασμός με GC και διόρθωση μετά από προσδιορισμό των τιμών pKa.

3. Στερεκές επιδόσεις-παραμέτροι.

A) Sterimol παράμετροι – παράμετροι Verloop.

Επιλέχθηκαν 5 διαστάσεις που περιγράφουν τους υποκαταστάτες και σχετίζονται με διαμοριακές επιδόσεις : L, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>4</sub> γωνίες θέσμων, μήκη θέσμων, διαμορφώσεις διεκκρινίζον των ειδικές στερεοχημικές απαιτήσεις των υποκαταστάτων.

L εκφράζει το μήκος,

B εύρος (B<sub>1</sub> ελάχιστο, B<sub>4</sub> μέγιστο)

L, B<sub>1</sub>, B<sub>4</sub> (συνάρτα μειοεκκτιμήματα από την αλληλεπικάλυψη των παραμέτρων π.Χ. B<sub>1</sub>

$$\text{vs } E_s \quad r^2 = 0.75$$

DARC (τοπολογικό σύστημα)

B) MR –Molecular Refractivity (Μοριακή διαθλαστικότητα)

Με την παράμετρο αυτή χαρακτηρίζεται « χονδρικά » η συνεισφορά –επίδραση του όγκου (bulk) και της πολωσιμότητας (polarizability) της ένωσης ή ενός υποκαταστάτη. Δεν δίνει πληροφορίες για το σχήμα ή τον όγκο που μπορεί να

πολύθεσι. Η παράμετρος είναι χρήσιμος στην εξαγωγή σχέσεων -βιολογικών QSAR όπου οι διαμοριακές επιδράσεις είναι σημαντικώτερες των ενδομοριακών.

Το MR αποτελεί μια από τις παλαιότερες προσθετικές ιδιότητες και περιλαμβάνει το μοριακό βάρος (MW), τον δείκτη διείσθησης (d), την πυκνότητα (d) και συσχετίζεται με τις δυνάμεις London, δυνάμεις διασποράς.

Πρόβλημα αλληλεπικάλυψης : MR vs  $E_s^o$   $r^2 = 0.45$

MR vs  $\pi$   $r^2 = 0.7$

Αρνητική τιμή συντελεστή συσχέτισης -MR οδηγεί σε αρνητική παρεμπόδιση του ligand, ενώ η θετική τιμή υποδηλώνει ασάφεια σχετικά με το π συμβάλει σε επίτευξη υποδοχέα. Ο όγκος του υποκαταστάτη βοηθά το «κράτημα» του ligand στην θέση που «πρέπει» ή προκαλεί αλλαγή στην διαμόρφωση της δομής του υποδοχέα.

Σχτικές παράμετροι : MG-Vol

SA-Vol

( $\Gamma$ )  $E_s$  (Taff's σταθερά)

Εκφράζει τις στερικές τοπικές ενδομοριακές επιδράσεις, που αφορούν ομοιογενή διαλύματα. Οι παράμετροι  $\sigma^*$  και  $E_s$  δεν εκφράζουν ένα μόνο φαινόμενο. Το  $\sigma^*$  επιπρόσθετα στερικές επιδράσεις ενώ το  $E_s$  ηλεκτρονικές (πιθανή συμμετοχή του υπερσυζυγιακού φαινομένου) και συσχετίζεται με τις δυνάμεις Van der Waals.

Οι τιμές όλων των ανωτέρω παραμέτρων προσδιορίζονται-προσδιορίθηκαν πειραματικά :

Log P, F,  $\pi$ ,  $\sigma$  → από σταθερές ισορροπίας

$E_s$ ,  $\sigma^*$ ,  $\sigma^+$  → από σταθερές ταχύτητας.

Αρχικά από τον Cramer έγινε δυνατή η κατανοήση του πόλου του μοριακού σχήματος στο βιολογικό QSAR.

Βασικές παραδοχές :

**Το βιοενεργό μόριο εκδηλώνει τις δράσεις του μέσω μη ομοιοπολικών αλληλεπιδράσεων.**

**Συσχέτιση με την θεωρία του Fisher (lock and Key).**

**Παραγνώνονται ο ρόλος των υδροφοβών αλληλεπιδράσεων και του ομοιοπολικού δεσμού.**

Χρησιμοποιείται ένα πρόγραμμα όπως το AM1. Το μόριο φέρεται στην δομή με την ελάχιστη ενέργεια και υπολογίζεται η κατανομή του φορτίου. Μετά το μόριο τοποθετείται σε ένα πλέγιο σημείων (points). Η επαφή του μορίου με τα σημεία οδηγεί σε ένα δίχτυ-πλέγμα (lattice) που αναπαριστά υποθετικά τον υποδοχέα και την επιφάνεια.

Με την μέθοδο μπορούν να υπολογισθούν μόνον οι στερικές και ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις. Γίνεται όμως επέκταση ώστε να συμπεριληφθούν και οι υδροφοβές αλληλεπιδράσεις.

**H<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O (probes)** Χρησιμοποιούν στο να βοηθήσει η μέτρηση των ενεργειών.  
↑            ↑            ↑  
**HAZ ZT YAPΦB**

**Επεξήγηση :**

HAZ (ηλεκτροστατικές)

ZT (στερικές)

YAPΦB (υδροφοβές) αλληλεπιδράσεις.



## QSAR πρωτεϊνών και ενζύμων

Το φαρμακόμιο κατά την είσοδο του στον οργανισμό συνδέεται με πρωτεϊνες του πλάσματος (σφαιρίνες) ή των ιστών, με ένζυμα μεταβολισμού (βιομετατροπών), με ημιβάρνες και φθαλόνες στην περιοχή δράσης του συνδέεται με τον υποδοχέα του (ένζυμο, δομική πρωτεΐνη ή νουκλεϊνικό οξύ). Η σύνδεση επηρεάζεται και καταθεύθεται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες του φαρμακόμιου (λιποφιλότητα, ηλεκτρονικές και στερικές).

Η σύνδεση του φαρμακόμιου με τις πρωτεϊνες προσμοιάζει με μια διαδικασία κατανομής και έμμεσα σχετίζεται με την δράση και με το χρόνο παραμονής του φαρμακόμιου στον οργανισμό. Η πρωτεϊνική σύνδεση είναι μη ειδική σύνδεση (non-specific binding), και σαν τέτοια επηρεάζεται κύρια από την λιποφιλότητα αυξητικά. Δεύτεροντα πόλο διαδραματίζουν οι στερικές ιδιότητες π.χ. ο όγκος του ατοχώρου (αποκαταστή) (αρνητική επίδραση). Οι ηλεκτρονικές και στερικές ιδιότητες αφορούν τα ιδιαίτερα δομικά χαρακτηριστικά των φαρμακόμιων και τα οποία επηρεάζουν-κατευθύνουν κυρίως την ειδική σύνδεση.

Αποτέλεσμα : Πρωτεϊνή αόρανοποίηση. Γιατί μόνο η ελεύθερη μορφή του μίσιου μπορεί να διέλθει των ημιβάρων και να προσεγγίσει τον υποδοχέα. Για την διαμόρφωση των εξισώσεων ως εξηγήτη η μεταβλητή χρησιμοποιούνται :

$$\text{Log } 1/k_i, \text{ log } k_i, \text{ log } B/F, \text{ log } B/F \text{ (κί σταθερά σύνδεσης), log } B/F \text{ (B συγκέντρωση συνδέζιμενου, F συγκέντρωση ελεύθερου φαρμάκου)}$$

Γενικά συμπεράσματα

Έχουμε απλές γραμμές συσχετίσεις του τύπου :  $\text{Log } 1/k_i = a \text{ log } P + b$  για τις περιπτώσεις της μη ειδικής πρωτεϊνικής σύνδεσης. Οι τιμές  $a$  είναι οι χαρακτηριστικές από την βιβλιογραφία), που προκύπτουν από ποσοτικές σχέσεις δομής-δράσης. Ταν οι τιμές  $\text{log } P$  έχουν μεγάλη ούρος τότε η σχέση γίνεται παραβολική. Ταν ταυτίζεται το  $a$  (σε μια σειρά σχέσεων που συγκρίνονται) και διαφοροποιείται το  $b$ , τότε αναμένεται το ίδιο συμπεριφορά και επηρεάζουν την σύνδεση και οι στερικές και ηλεκτρονικές ιδιότητες, οι οποίες πρέπει να εκφραστούν με κάποια παράμετρο και να συμπεριληφθούν στην εξίσωση.

**ΓΕΝΙΚΑ**

$$\text{Log } P^{isobut} = 0.70 \text{ log } P^{oct} + 0.38, n = 57, r^2 = 0.986, s = 0.123$$

$$\text{Log } k = 0.9 \text{ log } P^{isobut} + \text{log } k_p$$

$$\text{Log } k = 0.63 \text{ log } P^{oct} + \text{log } k_p + 0.34$$

Η τιμή  $k_p$  διαφέρει πολύ, αν συγκριθεί, σε διαφορετικές ομάδες φαρμακορρίων. Αυτό σημαίνει ότι εκτός της λιποφιλικότητας, στερικοί και ηλεκτρονικοί παράγοντες επηρεάζουν την σύνδεση των φαρμακορρίων με την αλβουμίνη του ορού. Σύνδεση των ligands με μια πρωτεΐνη είναι σύνθετο φαινόμενο αφού ένας αριθμός ligands συνδέεται με διάφορα αναγνωρίσιμα σημεία σύνδεσης με την ίδια πρωτεΐνη (*binding sites*). Ευχή και επιθυμία είναι να ισχύει η σχέση 1 : 1.

$$\text{Log } 1/C = k$$

$$C/n - C = k(L)$$

$k$ , σταθερά σύνδεσης

$C$  μέσος αριθμός μορίων δεσμευμένων από τον ligand,  $n$  ολικός αριθμός σημείων σύνδεσης

**ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ**

1] παθητική διάχυση → λιποφιλικότητα-ιονισμός

2] πρωτεΐνες, υποδοχείς, ένζυμα (σύνδεση) → λιποφιλικότητα, στερικές, ηλεκτρονικές ιδιότητες.

3] απλές ενζυμικές αντιδράσεις → στερικές, ηλεκτρονικές ιδιότητες.



1. Αλβουμίνη του ορού (βόειος). Σύνδεση με ενώσεις που έχουν ισχυρό ή ασθενή δεσμό Η

$$\text{Log } 1/C = 0.75 (\pm 0.07) \log P + 2.30 (\pm 0.15), \quad n = 42, \quad r^2 = 0.922, \quad s = 0.159 \quad [1]$$

Η μέγιστη έγινε στους 4° C. Η σύνδεση ligand : μακρομόριο είναι 1 : 1.

Όταν η μέγιστη γίνεται στους 37° C η προηγούμενη σχέση για 25 ενώσεις γίνεται :

$$\text{log } 1/C = 0.67 (\pm 0.10) \log P + 2.60 (\pm 0.22), \quad n = 25, \quad r^2 = 0.893, \quad s = 0.242 \quad [2]$$

Οι ενώσεις που έχουν χρησιμοποιηθεί για τις προηγούμενες αναλύσεις είναι πολύ διαφορετικές μεταξύ τους π.χ.

Υόρζυ-αδαμαντάνιο, καμφορκινόνη, νεοπεντανόλη, αζωβενζόλιο, ακετοφαινόλη, διάφοροι αλκυφατικοί υδρογονοανθρακες, εζανόλη, 2-εννεανόλη, φαινόλες, ανιλίνες. Πιθανόν για τις τελευταίες η εισαγωγή μιας παραμέτρου που να καθύπτει την ιδιότητα τους αυτή (δεσμοί Η), να βελτιώνει ακόμη καλύτερα τη σχέση, σμικρύνοντας το s.

2. In vivo Αποτελέσματα από την χορήγηση τενικιλιδίνης, CD<sub>50</sub> (cured dose), σε ποντίκια για την αντιμετώπιση S. aureus.

$$\text{Log } 1/CD_{50} = -0.45 \pi + 5.67, \quad n = 22, \quad r^2 = 0.826, \quad s = 0.191 \quad [3]$$

3. Ανεώπιτη αλβουμίνη- In vitro αποτελέσματα

$$\text{log } 1/C = -0.47 \pi + 6.44, \quad n = 21, \quad r^2 = 0.734, \quad s = 0.26 \quad [4]$$

Συγκρίνοντας τους συντελεστές του π στις δύο εξισώσεις [3, 4] φαίνεται ότι αυτή είναι ίσως :

$$\pi \text{ in vitro } (-0.45) = \pi \text{ in vivo } (-0.47)$$

4. Ανεώπιτη αλβουμίνη

$$\log(B/F) = 0.49 \pi - 0.63, n = 79, r^2 = 0.854, s = 0.13 [5]$$

↑

**αναστροφή**

Οι πρωτεΐνες του ορού «**δένουν**» τα λιπώδη μόρια (π.χ. φασφακομόρια) μειώνοντας την δραστηριότητα-αποτελεσματικότητα τους. Ειδικά στις πτενικιλίνες το COO<sup>-</sup> διασπαστεί ισχυρό πόλο για την σύνδεση με την πρωτεΐνη του ορού.

### 5. Αλβουμίνη Βόειος- Σύνδεση αναλόγων ευροπίνης

$$\log k = 0.46 (\pm 0.15) \pi + 2.59 (\pm 0.44), n = 8, r^2 = 0.902, s = 0.237 [6]$$

### 6. Σύνδεση αλβουμίνης (Βόειος) με ουδέτερα μόρια

$$\log 1/C = 0.62 (\pm 0.11) \log P + 2.16 (\pm 0.23), n = 20, r^2 = 0.897, s = 0.111 [7]$$

Η μελέτη έγινε στους 4° C. Η τιμή U = 2.

$$\log 1/C = 0.59 (\pm 0.19) \log P + 2.03 (\pm 0.36), n = 16, r^2 = 0.81, s = 0.133 [8]$$

Η μελέτη έγινε στους 4° C. Η τιμή U = 3.

Χαμηλότερη τιμή σταθεράς σχετίζεται με χαλαρή-εξασθενωμένη σύνδεση. Η παρουσία ή η σύνδεση με το πρώτο μόριο του ligand επηρεάζει την σύνδεση του επόμενου (2<sup>ο</sup>, 3<sup>ο</sup>, κ.λ.π. μορίου).

### 7. Σύνδεση αλβουμίνης (Βόειος) με αρνητικά φορτισμένα μόρια

RCOO<sup>-</sup> σε pH 7.6, θερμοκρασία 1° C, U = 5.

$$\log K = 0.69 \log P + 4.60, n = 5, r^2 = 0.914, s = 0.279 [9]$$

RCOO<sup>-</sup> σε pH 7.6, θερμοκρασία 23° C, U = 5.



Για πολλά φάρμακα η δράση τους είναι αποτέλεσμα της σύνδεσης τους με κάποιο ένζυμο, ζώτιο για συγκεκριμένες βιολογικές διεργασίες (βιοχημικές αντιδράσεις κ.λ.π.). Συνήθως το φάρμακο μπορεί να αποτρέπει το υπόστρωμα του ενζύμου μεσω της (των) χαρακτηριστικής δομικής ομάδας (χαρακτηριστικών δομικών ομάδων) που περιέχει. Η χαρακτηριστική ομάδα του φάρμακου συνδέεται με το «ενεργό κέντρο» του ενζύμου και η σύνδεση αυτή καθορίζει τις ποιοτικές αλλαγές στην δράση. Η σύνδεση με το «δραστικό τμήμα» του ενζύμου πηρέζεται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες (είναι θα εκφραστούν και οι ποσοτικές αλλαγές στην δράση).

Γενικά

**B] ENZYMA**

Ενώσεις τέλει διαφορετικές εξισώσεις που δεν μπορούν να συγκριθούν με τις προηγούμενες.

Η ανάλυση των δεδομένων σύνδεσης με την ημοσφαιρίνη για τις ίδιες ενώσεις, ενοπιμμένα στις ενδοεπιφάνειες των υποομάδων της.

σύνδεσης της αιμοσφαιρίνης, για τις ενώσεις που εξετάθηκαν, βρίσκονται σύνδεση με τους ligands είναι ισχυρότερη ( ισχυρότερη συγγένεια). Τα σημεία και [11] : 2.30 και 1.51, το συμπέρασμα που προκύπτει είναι ότι στην αλβουμίνη η Συγκρίνοντας τις τιμές των συντελεστών του σταθερού όρου στις εξισώσεις [1] ναφθαλίου, 1-Χλωρο-4-NO<sub>2</sub>-Φ.

Ενώσεις που δοκιμάθηκαν : 8-ΦΟΗ, 5-ΦNH<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>N-Φ-N=N-Φ, ναφθαλίου, 2-ακετυλ-

$$\text{Log } 1/C = 0.71 \log P + 1.51, n = 17, r^2 = 0.902, s = 0.160 \text{ στους } 4^\circ \text{C}, U = 1 [11]$$

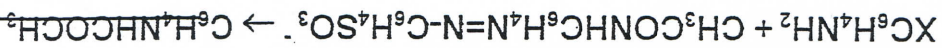
**8. Αιμοσφαιρίνη**

Οι δύο σχέσεις αφορούν τις ίδιες ακριβώς ενώσεις. Η μόνη διαφορά έγκειται στην θερμοκρασία (1° C και 23° C) που έγινε η δοκιμασία.

$$\text{Log } K = 0.59 \log P + 4.32, n = 5, r^2 = 0.931, s = 0.213 [10]$$

1. Πρανοφερρές

Η ακετυλο-τρανοφερρή καταλύει αντιδράσεις όπως :



$$\text{Log } K_{rel} = 0.21 \log P - 0.33 \sigma^- - 0.31, \quad n = 6, \quad r^2 = 0.992, \quad s = 0.043 \quad [12]$$

$$\text{Log } K_{rel} = 0.22 \log P - 21.5 q_N - 40.3, \quad n = 6, \quad r^2 = 0.992, \quad s = 0.03 \quad [13]$$



ηλεκτρονική πυκνότητα

2. Υδρολάσες

Περιλαμβάνουν τα : α) χυμोटρυψίνη-β) τρυψίνη-γ) σουπτιλυσίνη-δ)

Χολινεστεράση-ε) εμολυσίνη-ζ) παπαΐνη-η) ακτινιδίνη-θ) φισίνη-ι) βρομelaΐνη. Τα

5-1 περιέχουν -SH ομάδα.

Παράδειγμα αντιπροσωπευτικό για την περίπτωση 5-1

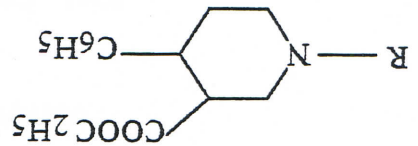
Αφορά ενώσεις του γενικού τύπου :



$$\text{Log } 1/K_m = 7.73 F + 0.56 MR_4 + 1.14 \pi_3' + 2.00, \quad n = 37, \quad r^2 = 0.872, \quad s = 0.383$$

[14]

Για την περίπτωση του ενζύμου δ) από τον ορό αλόγου και για ενώσεις του τύπου :



προκύπτει η εξίσωση [15],

$$\text{Log } 1/K_i = 0.38 \pi + 3.58, \quad n = 10, \quad r^2 = 0.990, \quad s = 0.059 \quad [15]$$

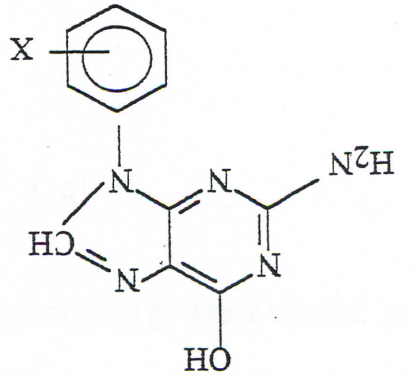
Το ίδιο ενζύμο από ασπράδι αυγού, δίνει την εξίσωση [16] για ενώσεις του

τύπου  $\text{RN}^+(\text{CH}_3)_3$  :

$$\text{Log } 1/C = 0.76 \log P + 4.48, \quad n = 7, \quad r^2 = 0.902, \quad s = 0.174 \quad [16]$$

Για το ενζύμο τρυψίνη και για ενώσεις του τύπου,





Προκύπτει η σχέση [20].

Γ) Για την Ξανθινόξείδωση (XOD) και για ενώσεις του τύπου των

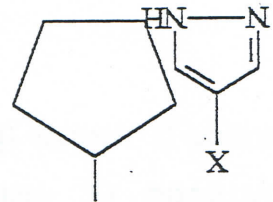
$$\text{Log } 1/K_1 = 0.89 \log P + 3.56, n = 11, r^2 = 0.922, s = 0.197 \quad [19]$$

$\text{XC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CONH}_2$  προκύπτει η εξίσωση [19].

Β) Για την ADH από σκυτά αλόγου και για ενώσεις του τύπου :

$$\text{Log } 1/K_1 = 1.22 \log P - 1.80 \sigma_m + 4.87, n = 14, r^2 = 0.970, s = 0.316 \quad [18]$$

Προκύπτει η σχέση [18].

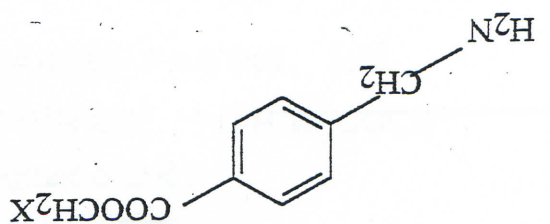


Α) Για την ADH από σκυτά αρουαίου και για ενώσεις του τύπου :

### 3. Οξείσορξοειδωτικές

$$\text{Log } 1/K_1 = 0.41 \log P - 0.45 \sigma - 1.07, n = 8, r^2 = 0.955, s = 0.088 \quad [17]$$

προκύπτει η σχέση [17]

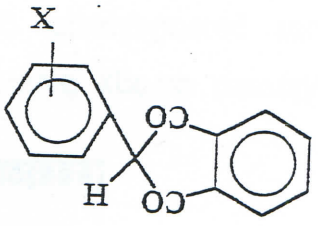


$$\log 1/C = 0.20 MR_{3,4} + 1.26 ES_{2,3} + 0.43 ES_4 + 4.33, n = 30, r^2 = 0.854, s = 0.228 \quad [20]$$

Δ) Για MAO από ημιχρόνια συκώτιου αρουραίου :  
 και δεδομένα από ενώσεις του τύπου :  $X-C_6H_4-OCH_2CH_2NHR$ , έχουμε την εξίσωση [21]

$$\log 1/C = 0.79 ES_{3,5} + 1.80 \sigma + 0.19 \pi + 4.16, n = 17, r^2 = 0.939, s = 0.254 \quad [21]$$

Ε) Για PGS από μικροσώματα στεφματικού υγρού βοός,



έχουμε την εξίσωση [22]

$$\log 1/K_1 = 0.83 \log P + 1.56 \sigma + 2.43, n = 24, r^2 = 0.819, s = 0.248 \quad [22]$$

Ζ) Για την LOX από στέφματα σόγιας και από διάφορες φαινόλες, προκύπτει η [23]

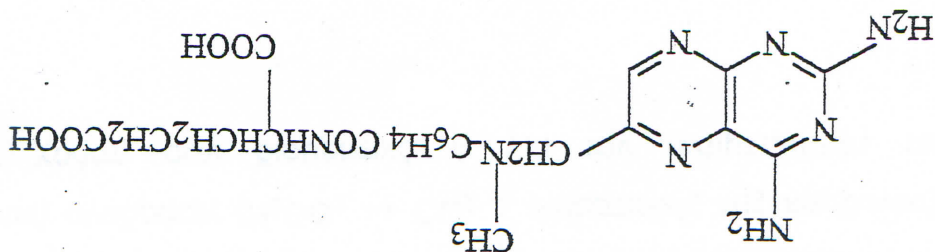
$$\log 1/C = 0.83 \log P + 0.39, n = 12, r^2 = 0.990, s = 0.087 \quad [23]$$

4. Άυδες

Παράδειγμα η καρβονική ανυδράση ( $H_2CO_3 \rightarrow CO_2$ ). Αναστολές της καρβονικής ανυδράσης βρίσκουν χρήση σαν διουρητικά ή για την αντιμετώπιση του γλαυκώματος.

\*\*\* **Καρβονική ανυδράση (βείος)**, μόρια που μετέτθηκαν, X υποκαταστημένα σουλφοναμίδια (X = 4-αμινοβενζυλ-, 4-μεθοξυ-, 3-μεθυλ-, 4-χλωρο-, 4-αμινο-, 4-βρωμο-, 3-χλωρο-, 4-κυανο-)

(2) αντιβακτηριακή (τριμεθοπρίλη)



(1) αντικαρκινική (μεθοπρέζατη)

Χημειοθεραπεία

Η DHFR καταλύει την αναγωγή του διυδροφολικού οξέος σε THF που στην συνέχεια θα οδηγήσει στην σύνθεση πουρίνων, σερίνης, μεθειονίνης θυμιδινικών παραγώγων. Αναστολή του ενζύμου σταματά την σύνθεση των βάσεων εκκείνων που στη συνέχεια είναι απαραίτητες για την σύνθεση του DNA και την κυτταρική διαίρεση.

Η DHFR καταλύει την αναγωγή του διυδροφολικού οξέος σε THF που στην συνέχεια θα οδηγήσει στην σύνθεση πουρίνων, σερίνης, μεθειονίνης θυμιδινικών παραγώγων. Αναστολή του ενζύμου σταματά την σύνθεση των βάσεων εκκείνων που στη συνέχεια είναι απαραίτητες για την σύνθεση του DNA και την κυτταρική διαίρεση.

5. DHFR (Dihydrofollic reductase)

Οι δείκτες I<sub>1</sub> και I<sub>2</sub> ανταποκρίνονται στην παρουσία m- / o- COOR και ελκείων πιθανές αρνητικές επιδράσεις (αρνητικό πρόσημο).

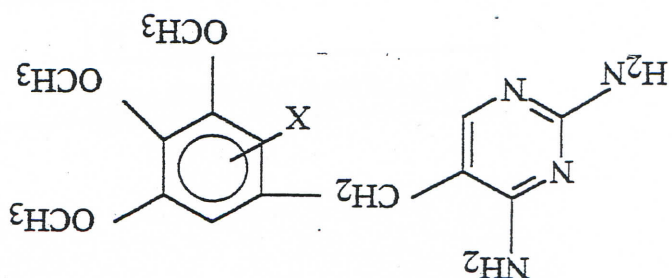
[25]

$$\text{Log } K = 1.55 \sigma + 0.64 \log P - 2.07 I_1 - 3.28 I_2 + 6.94, n = 29, r^2 = 0.982, s = 0.204$$

\*\*\* Καρβονική ανδράση (ανθράσιος)

$$\text{Log } 1/K_1 = 0.80 \sigma + 0.27 \log P + 0.33, n = 16, r^2 = 0.937, s = 0.168 [24]$$





Για την DHFR από τον L. casei προκύπτει η σχέση [26]:

$$\text{Log } 1/K_i = 1.24 MR_4 + 0.52 MR_3 + 0.42 MR_5 - 0.13 MR_2 + 0.46 \pi_4 + 0.31 \pi_3 - 0.92 \log (\beta_4 \cdot 10^{\pi_4} + 1) - 0.71 \log (\beta_3 \cdot 10^{\pi_3} + 1) + 5.45$$

$$N = 65, r^2 = 0.799, s = 0.245, \pi_4^{\text{opt}} = 0.49, \pi_3^{\text{opt}} = 1.33, MR_5^{\text{opt}} = 1.66 \text{ [26]}$$

Όταν υπάρχουν δύο υποκαταστάτες (3, 5) μόνον ο περισσότερο λιπόφιλος παίρνει τις τιμές, ενώ ο λιγότερο λιπόφιλος 5, προσεγγίζει τον χώρο 5- του ενζύμου (*flipping*).

Για την DHFR από κοτόπουλο η σχέση που προήλθε είναι η [27].

$$\text{Log } 1/K_i = 0.39 \pi_3 + 0.44 \pi_4 - 0.75 MR_5 + 0.44 \sigma - 1.04 \log (\beta_3 \cdot 10^{\pi_3} + 1) + 0.37 \pi_5 - 0.32 \log (\beta_4 \cdot 10^{\pi_4} + 1) + 4.70$$

$$N = 65, r^2 = 0.821, s = 0.207, \pi_3^{\text{opt}} = 2.45, \pi_4^{\text{opt}} \approx 3.00 \text{ [27]}$$

Για την DHFR από σκώτι βοός, η εξίσωση [28] που προκύπτει

περιλαμβάνει τις εξής παραμέτρους.

$$\text{Log } 1/K_i = 0.5 \pi_{3,5} - 1.28 \log (\beta \cdot 10^{\pi_{3,5}} + 1) + 0.15 MR_3 + 5.43$$

$$N = 42, r^2 = 0.736, s = 0.237, \pi^{\text{opt}} = 1.74 \text{ [28]}$$

Από τις ποσοτικές μελέτες το συμπέρασμα που προκύπτει ως προς τις ιδιότητες που επηρεάζουν την σύνδεση με την DHFR ανάλογα της προέλευσης της:

Βακτηριακής προέλευσης DHFR → MR

Κοτόπουλο, βόειος DHFR → π

Φαίνεται ότι οι σχέσεις διαφοροποιούνται πηγαίνοντας από το καθαρό ένζυμο σε κυτταροκαλλίβρυκα. Πιθανόν να παρεμβάλλεται διαδοικασία μεταφοράς με την βοήθεια κάποιων πρωτεϊνών μεταφοράς.

Δεδομένα από :	Συντελεστές συσχέτισης
Χημική αντίδραση	$R > 0.99$
Ενζυμική αντίδραση	$R \sim 0.9-0.95$
Απομονωμένο όργανο, ιστός	$R \sim 0.85-0.9$
Ολόκληρο πείραματόζωο	$R \sim 0.7-0.8$

Σκοπός - ωφέλειες

Για δομικά παρόμοιες ενώσεις, οι σχέσεις που προκύπτουν μπορούν να καταλήξουν στον σχεδιασμό δραστικότερων ενώσεων (βελτιστοποίηση).

Για δομικά ανόμοιες ενώσεις (διαφορετικοί μηχανισμοί δράσης), με την αξιολόγηση των δεδομένων προκύπτει αν οι ενώσεις έχουν κάποια κοινή ιδιότητα (και ανάλογα τροποποιούνται) ή βρίσκεται μια νέα ένωση-οδηγός.

Αναλύοντας σχέσεις OSAR μπορεί να διαλευκανθεί ο φυσιολογικός μηχανισμός δράσης ή να «χαρτογραφηθεί» ή νεύρος περιοχής του υποδοχέα

Ομοιατικά οι σχέσεις OSAR συνοψίζουν σε μια μαθηματική σχέση όλη την εμπειρία του ερευνητή. Αυτή θα πρέπει να την εκμεταλλεύεται κατά τον σχεδιασμό ενός νέου φαρμάκου