

Corso di Laurea Magistrale in CTF

ANALISI CORRELATIVE STRUTTURA ATTIVITÀ

(III Anno - 6 CFU - Codice 85730)

Prof. Giuseppe Romeo

PROGRAMMA 2013- 2014

GENERALITÀ SUL CORSO.

RAPPRESENTAZIONE DELLE MOLECOLE.

van der Waals Surface Area, Solvent-Accessible Surface Area (SASA), Connolly Surface Area. Grafo di una molecola. Tabelle di connessione. Matrici di adiacenza. Matrici di distanza topologica. Matrici di distanza 3D. Structure data format (Molfile). Esempi di indici topologici: Topological autocorrelation vector. Notazione SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry): regole principali ed esempi di notazione. Bit strings e Indici di similarità: Tanimoto coefficient. Motivi strutturali in una molecola secondo Bemis and Murcko: Ring systems, Linkers, Side-chains, Frameworks o Scaffolds. Motivi strutturali privilegiati e motivi strutturali indesiderati in drug-design.

INTERAZIONI FARMACO-RECETTORE.

Relazione tra variazione di energia libera e costante di equilibrio del complesso farmaco-recettore. Relazione tra variazione di energia libera standard e K_i . Competition binding assays: protocollo sperimentale. Curva di spiazzamento del ligando marcato e definizione di IC_{50} . Calcolo del valore di K_i : equazione di Cheng e Prusoff con esempi di calcolo. Processi che favoriscono o sfavoriscono l'interazione farmaco-recettore. Cenni ai diversi tipi di legami e interazioni tra farmaco e recettore: legame a idrogeno, interazioni elettrostatiche, effetto idrofobico, interazioni di van der Waals, interazioni tra sistemi aromatici. Studio di un Caso 1: Interazioni tra Carazololo e recettore β_2 -adrenergico (D. M. Rosenbaum et al. *Science*, 318, 1266-1273, 2007). Studio di un Caso 2: Meccanismo di binding tra Alprenololo e recettore β_2 -adrenergico (R. O. Dror et al., *PNAS*, 108, 13118-13123, 2011).

PROPRIETÀ DELLE MOLECOLE.

Parametri chimico-fisici e descrittori molecolari. Parametri di lipofilia: $\log P$; costante idrofobica del sostituente di Hansch-Fujita, π . Metodi per la misura sperimentale del $\log P$. Metodo dello Shake-flask, protocollo sperimentale secondo la OECD Guideline n° 107, vantaggi e svantaggi del metodo. Metodo in RP-Thin Layer Chromatography, definizione di R_M e relazione tra R_M e $\log P$. Metodo in RP-HPLC, definizione di fattore di capacità e sua relazione con $\log P$. Metodi di calcolo del $\log P$: Metodo per sostituzione. Metodi fragment-based (Nis and Rekker; Hansch and Leo) ed esempi di calcolo con CLOGP e ACD/Log P softwares. Metodi atom-based. Definizione di $\log D$. Formule per il calcolo di $\log D$ per composti acidi o basici. Grafici di $\log D$ in funzione del pH per diverse tipologie di principi attivi. Esempi generati con ACD/Log D software. Importanza del $\log D_{7.4}$ sulle drug-like properties. $\log P$ come descrittore molecolare in QSAR: esempi di modelli lineari e non lineari.

Parametri elettronici. Costanti di Hammett, σ , e loro definizione. Equazione di Hammett e definizione di ρ . Componenti \mathfrak{S} e \mathfrak{R} di Swain e Lupton.

Parametri sterici. Costante di Taft, E_s , sua definizione e correlazione con il raggio di van der Waals. Costante di Taft corretta, E_s^c . Rifrazione molare, MR, sua definizione e relazione con il volume

molare. Volume di van der Waals, V_w . Parametri STERIMOL (L , B_1 - B_4 e L , B_1 , B_5) di Verloop e loro definizione.

Esempi di descrittori topologici. Total Adjacency Index con esempio di calcolo. Kier and Hall Connectivity Indices, χ , con esempi di calcolo per $^1\chi$ e $^2\chi$. Numero di gruppi accettori (HBA) e donatori (HBD) di legami a idrogeno in una molecola. Polar Surface Area (PSA) e Topological Polar Surface Area (TPSA), definizioni e metodi di calcolo.

LINEE GUIDA PER LA PROGETTAZIONE DI DRUG-LIKE COMPOUNDS.

Regole di Lipinski (Regola del 5): origine, definizione, utilizzo. Definizione di Rotatable bond. Esempi di identificazione dei Rotatable bonds in strutture di interesse farmaceutico. Regole di Veber. Regola del 3 e sua applicazione in Fragment-based Screening. Ligand Efficiency (LE) e Binding Efficiency Index (BEI), loro definizione e calcolo. Influenza delle dimensioni molecolari su LE.

ANALISI DI REGRESSIONE IN QSAR.

Analisi di regressione lineare semplice. Definizione e requisiti necessari per poter eseguire un'analisi di regressione lineare. Metodo dei minimi quadrati. Formule per il calcolo del coefficiente angolare e dell'intercetta. Coefficiente di correlazione, r , definizione e formula per il calcolo. Esempi di calcolo su un set di dati. Definizione di Total Sum of Squares (TSS), Explained Sum of Squares (ESS) e Residual Sum of Squares (RSS). Coefficiente di determinazione, r^2 , e formule per il calcolo. Errore standard di y , del coefficiente angolare e dell'intercetta. Calcolo degli intervalli di confidenza per il coefficiente angolare e l'intercetta. Analisi della Varianza (ANOVA) e Statistical Hypothesis Testing. Espressione dell'ipotesi nulla e dell'ipotesi alternativa nel contesto dell'analisi di regressione lineare semplice. Calcolo delle Mean Squares (MSE, MSR, MST). F -test come metodo statistico per l'accettazione o il rigetto dell'ipotesi nulla ed esempio di calcolo.

Analisi di regressione lineare multipla. Descrizione del modello e R^2 . F -test in analisi di regressione lineare multipla. Strategie per la creazione di un modello di regressione multipla: Backward Elimination e calcolo di F -to-remove; Forward Inclusion e calcolo di F -to-enter.

Procedure di cross-validazione di un modello regressionale. Leaving One sample Out at time (LOO) e calcolo di Q^2 . Definizione di Training set, Evaluation set e Test set. Utilizzo del coefficiente di correlazione r tra attività predette e attività sperimentalmente determinate nella validazione di un modello. Analisi delle correlazioni casuali tra variabili in un modello regressionale: metodo dello Y scrambling.

APPROCCI DI HANSCH E DI FREE-WILSON IN QSAR

Generalità sull'approccio di Hansch. Equazioni di Hansch. Scelta delle variabili indipendenti e termini quadratici nell'equazione. Interpretazione dell'equazione in base al valore e al segno dei coefficienti. Esempi di equazioni di Hansch su sets di molecole ad attività α -adrenolitica e ad attività antimalarica. Grafico di Craig per la scelta dei sostituenti. Approccio di Free-Wilson: generalità e definizione di variabile indicatrice.

ANALISI DELLE COMPONENTI PRINCIPALI (PCA) E PARTIAL LEAST SQUARES (PLS)

Matrice di correlazione tra variabili. Collinearità. Pre-trattamento dei dati: autoscaling. Generalità e principi dell'analisi delle componenti principali. Interpretazione geometrica delle componenti principali. Scores e Loadings: matrici, plots e loro interpretazione. Eigenvalues. PCA come tecnica di classificazione. Studio di un Caso 3: Profili di binding di farmaci antipsicotici (J.H.L. Lange et al., *J. Med. Chem.* 50, 5103-5108, 2007). Regressione sulle componenti principali (PCR). Generalità e principi della tecnica PLS. Caratteristiche delle variabili latenti. Definizione e utilizzo della PRESS. Interpretazione geometrica delle variabili latenti.

3-D QSAR: COMPARATIVE MOLECULAR FIELD ANALYSIS (COMFA)

Generalità e principi del metodo. Definizione IUPAC di farmacoforo. Campi sterici e elettrostatici. Interpretazione delle contour maps. Studio di un Caso 4: CoMFA study of piperidine analogues of cocaine at the dopamine transporter (H. Yuan et al. *J. Med. Chem.* 47, 6137-6143, 2004).

TESTI CONSIGLIATI

- G.L. Patrick, *Introduzione alla Chimica Farmaceutica*, II Edizione, Edises, 2010.
- G. Schneider, K.-H. Baringhaus, *Molecular Design*, Wiley-VCH, 2008.
- D. Livingstone, *A practical guide to scientific data analysis*, Wiley, 2009.
- D.J. Abraham (Edited by), *Burger's Medicinal Chemistry & Drug Discovery*, Vol.1, Sixth edition, Wiley, 2003.
- C. Hansch, *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Vol. 4, Pergamon Press, 1990.