



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

ΑΝΟΙΚΤΑ ακαδημαϊκά
μαθήματα ΠΠ

Εισαγωγή στη Βιοπληροφορική

Ενότητα 6: Σχεδιασμός Φαρμάκων με τη Βοήθεια
Η/Υ

Μακρής Χρήστος, Τσακαλίδης Αθανάσιος,
Περδικούρη Αικατερίνη

Πολυτεχνική Σχολή

Τμήμα Μηχανικών Η/Υ και Πληροφορικής

Σκοποί ενότητας

- Σκοπός της ενότητας είναι η παρουσίαση του σχεδιασμού φαρμάκων με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή



Περιεχόμενα ενότητας

- Θεωρητική βάση του μοριακού σχεδιασμού
- Μοριακά μοντέλα και βιοχημική πληροφορία
- Βασιζόμενη στη δομή σχεδίαση φαρμάκων
- Ανοιχτά προβλήματα



Σχεδιασμός Φαρμάκων με τη Βοήθεια Η/Υ

Σχεδιασμός Φαρμάκων με τη Βοήθεια Η/Υ

- ✓ Σχεδιασμός φαρμάκων με τη βοήθεια Η/Υ
- ✓ Ορθολογικός Σχεδιασμός Φαρμάκων
- ✓ Υπολογιστικές τεχνικές στο σχεδιασμό φαρμάκων
- ✓ Ανοικτά Προβλήματα



Σχεδιασμός Φαρμάκων με Η/Υ (1)

- ✓ Οι υψηλής τεχνολογίας ηλεκτρονικοί υπολογιστές παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με: 1) την τρισδιάστατη αρχιτεκτονική/στερεοδομή των μορίων, 2) τις φυσικοχημικές τους ιδιότητες, 3) τη σύγκριση ενός μορίου με άλλα μόρια, 4) τα σύμπλοκα μικρομορίων- μακρομορίων, 5) τις προβλέψεις για νέα μόρια.
- ✓ Ως πρώτος στόχος των επιστημόνων που ασχολούνται με τη σχεδίαση φαρμάκων με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή τίθεται η αποτελεσματική απεικόνιση των δομών κανονικών και παθολογικών μορίων τα οποία στη συνέχεια συγκρίνονται με παθογενή ένζυμα και ενεργούς υποδοχείς αντίστοιχα οπότε και καθορίζεται ο στόχος φαρμακευτικού σχεδιασμού.
- ✓ Έτσι αν γνωρίζουμε τη δομή μιας πρωτεΐνης και τον τρόπο που ο υποδοχέας ή η ενεργός περιοχή της δρα, μπορούμε να «χτίσουμε» και να προσομοιώσουμε την προσάραξη των εμπλεκόμενων μορίων στην οθόνη του ηλεκτρονικού υπολογιστή εξοικονομώντας τον χρόνο και το κόστος που θα απαιτούσαν αντίστοιχες πειραματικές δοκιμές.



Σχεδιασμός Φαρμάκων με τη βοήθεια Η/Υ (2)

- ✓ Οι σύγχρονες βάσεις βιολογικών μορίων περιλαμβάνουν χιλιάδες τρισδιάστατες δομές.
- ✓ Οι φαρμακευτικές εταιρείες χρησιμοποιούν υπολογιστικά προγράμματα μοριακής σχεδίασης για την ανακάλυψη φαρμακευτικών αναστολέων (η εταιρεία Agouron Pharmaceuticals χρησιμοποίησε το πακέτο Ludi για την πρόβλεψη των HIV Protease Inhibitors)



Ο Σχεδιασμός Φαρμάκων στο παρελθόν

- ✓ Μελέτη του μεταβολισμού γνωστών φαρμάκων
- ✓ Ανακάλυψη και μελέτη παρενεργειών γνωστών φαρμάκων
- ✓ Μετατροπή ήδη γνωστών φαρμακολογικά δραστικών ουσιών
- ✓ Μετατροπή φυσικών ουσιών
- ✓ Μετατροπές στο μόριο φυσικών ενδογενών ουσιών



Σχεδιασμός Φαρμάκων με Η/Υ

- ✓ Αλγόριθμοι γραφικών
- ✓ Γεωμετρικοί υπολογισμοί
- ✓ Αριθμητικές μέθοδοι
- ✓ Γραφοθεωρητικές μέθοδοι

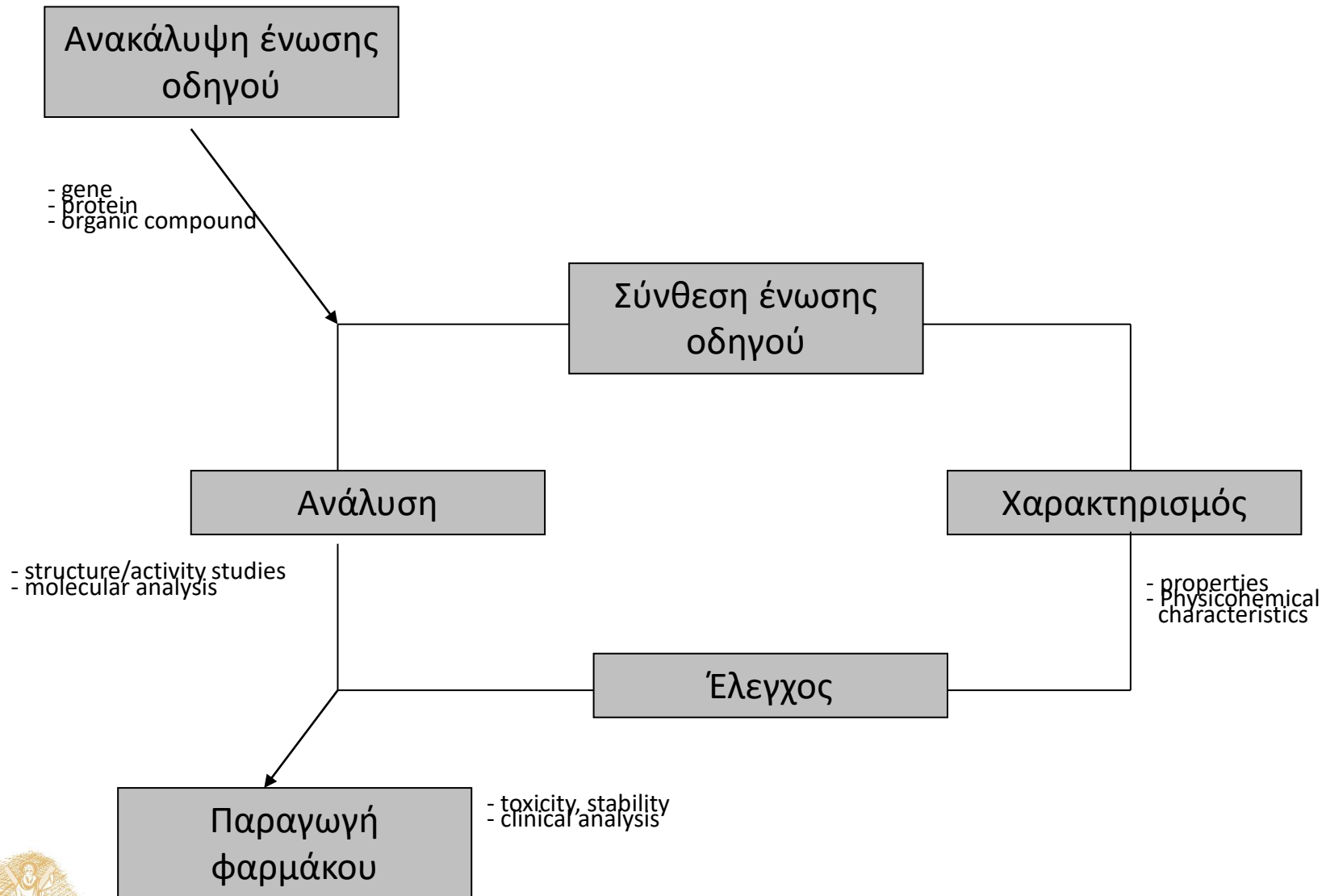


Βασικά Βήματα στη Σχεδίαση Φαρμάκων (in silico)

- ✓ Επιλογή της ένωσης οδηγού
- ✓ Βελτιστοποίηση ένωσης οδηγού
- ✓ In vitro και in vivo δοκιμές
- ✓ Τοξικολογικές δοκιμές
- ✓ Δοκιμές στον άνθρωπο
- ✓ Έλεγχος απόδοσης



Ορθολογικός Σχεδιασμός Φαρμάκων



Ορθολογικός Σχεδιασμός

Ακολουθίες Γονιδιωμάτων

↓ ← Εύρεση γονιδίων

Ακολουθίες πρωτεϊνών

↓ ← Πρόβλεψη δομής

Δομή πρωτεϊνών

↓ ← Υπολογισμός γεωμετρίας

Επιφάνεια πρωτεϊνών

↓ ← Μοριακές προσομοιώσεις

Δυνάμεις πεδίου

↓ ← Προσάραξη μορίων

Προσάραξη προσδέματος



Βασικές Αρχές

- ✓ Η δομή κάθε μορίου καθορίζεται από τη δομή του ηλεκτρονιακού νέφους που το περιβάλλει
- ✓ **Holographic Electron Density Theorem**=> κάθε μικρή περιοχή ενός μη περιορισμένου ηλεκτρονιακού νέφους ενός μορίου περιέχει τη συνολική πληροφορία της ηλεκτρονιακής πυκνότητας, οπότε μπορεί να καθορίσει πλήρως τις ιδιότητες του μορίου



Σχεδίαση φαρμάκων βάσει δομής

Structure-based drug design

- ✓ Προσδιορισμός της μοριακής συνάρτησης ηλεκτρονιακής κατανομής (molecular waveform) => επίλυση της θεμελιώδους εξίσωσης της κβαντικής χημείας (γνωστής και ως Schrodinger εξίσωσης)

$$H\Psi = E\Psi$$

- ✓ Το H αποτελεί τον τελεστή Hamilton, $E\Psi$ αντιπροσωπεύει την ενεργειακή κατανομή στο υπό εξέταση μόριο, και Ψ είναι η συνάρτηση ηλεκτρονιακής κατανομής, όπου ο υπολογισμός λαμβάνει υπόψη το σύνολο των τροχιών των επιμέρους ατόμων

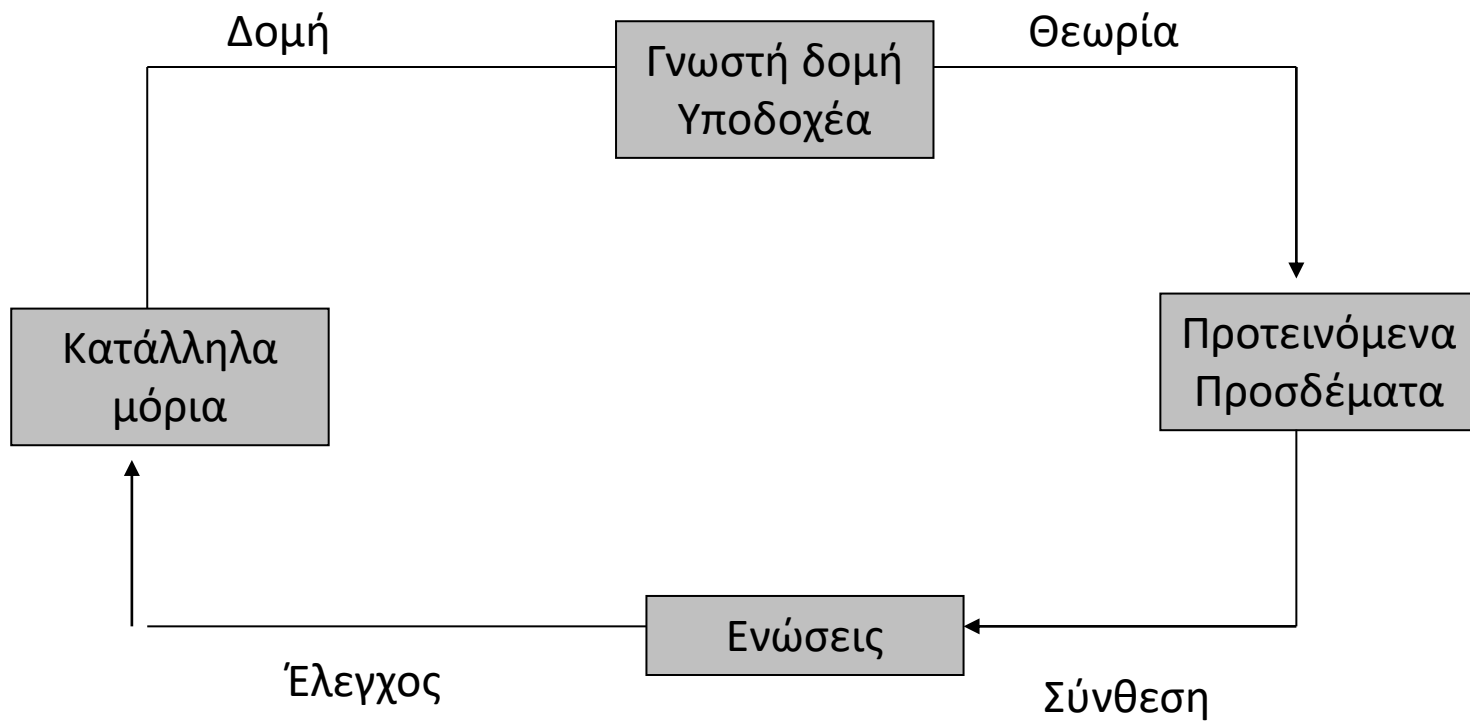


Βασική Αρχή

- ✓ Σημείο εκκίνησης δεν είναι το φάρμακο, αλλά ο μοριακός στόχος του. Χτίζουμε ένα μόριο (πρόσδεμα) που ταιριάζει ακριβώς στον επιλεγμένο στόχο (υποδοχέα) και αναστέλλει τη δραστηριότητά του



Σχεδιασμός Φαρμάκων βάσει δομής



Protein Docking Problem

- Η προσάραξη μεταξύ 2 πρωτεϊνών καθορίζεται από 2 αρχές:
 - “αρχή της συμπληρωματικότητας ως προς την μορφή-στεreoχημεία»: η μορφή των δραστικών μορίων (τουλάχιστον γεωμετρικά) είναι συμπληρωματική, και αυτό γιατί έχει παρατηρηθεί μεγάλο ταίριασμα ανάμεσα στα μόρια που έρχονται σε επαφή
 - «αρχή της συμπληρωματικότητας ως προς την ηλεκτρονιακή διαμόρφωση»: έχει επίσης αποδειχθεί ότι υπάρχει μεγάλη χημική συμπληρωματικότητα (δεσμοί υδρογόνου, ηλεκτροστατικές αντιδράσεις κ.λ.π.) ανάμεσα στα μόρια που έρχονται σε επαφή.



Structure-based Drug Design

- 2 κλάσεις προβλημάτων
 - Γνωστή δομή υποδοχέα -> προσδιορισμός του κατάλληλου προσδέματος (docking problem: προσδιορισμός της ενεργειακά σταθερότερης δομής δύο μορίων που εμφανίζουν χημική και γεωμετρική συμπληρωματικότητα)
 - Άγνωστη δομή υποδοχέα -> προσδιορισμός της ενεργής περιοχής (binding site)



Protein - ligand docking

- Ligand structure unknown
 - ψάχνουμε σε μία βάση γνωστών 3D μικρομορίων για να βρούμε ποιο ταιριάζει στο στόχο μας
- Ligand structure known
 - χτίζουμε το κατάλληλο 3D μικρομόριο που μοντελοποιεί τη δομή του προσδέματος



Υπολογιστικές Προσεγγίσεις στο Σχεδιασμός Φαρμάκων

- Αλγόριθμοι δομικής αναζήτησης μορίων-προσδεμάτων από μία βιβλιοθήκη γνωστών τρισδιάστατων δομών
- Αναπαράσταση επιφανειών και όγκων βιολογικών μορίων
- Αποδοτικές δομές για την επίλυση του “3d-matching” προβλήματος (δοθείσων δύο πρωτεϊνών A , B με n και m αντίστοιχα άτομα, καθόρισε όλες τις ευνοϊκές στερεοδιαμορφώσεις των A, B ώστε να υπάρχει μεγάλο ταίριασμα ανάμεσα στην επιφάνεια του A και στην επιφάνεια του B , χωρίς όμως διείσδυση του B στο A .
- Αριθμητικές τεχνικές για την ανάλυση και ελαχιστοποίηση της ενέργειας των βιολογικών μορίων



Υπολογιστικές Προσεγγίσεις στο Σχεδιασμό Φαρμάκων

- Λεπτομερής προσομοίωση των βιοχημικών διεργασιών στην οθόνη του υπολογιστή, όπως αυτές εκτελούνται στην πραγματικότητα
- Διασύνδεση βάσεων 3D μικρομορίων και στατιστική επεξεργασία των ιδιοτήτων τους για εξαγωγή γνώσης βάσει γεωμετρικής και χημικής συγγένειας



Μέθοδοι Μοριακής Σχεδίασης

- ✓ Ντετερμινιστικές
 - διερεύνηση του χώρου των πιθανών διαμορφώσεων
 - αυξημένος χρόνος => εκθετικός ως προς το σύνολο των δεσμών στο μόριο
- ✓ Στοχαστικές
 - διερεύνηση ενός υποσυνόλου των πιθανών διαμορφώσεων
 - Monte-carlo, γενετικοί αλγόριθμοι κ.λ.π.



Μέθοδοι Πρόβλεψης Πρωτεϊνικής Δομής

- ✓ Ab-initio methods
 - χρήση εξισώσεων κβαντικής χημείας προκειμένου να προσδιοριστεί η συνάρτηση ηλεκτρονιακής πυκνότητας και να οριστεί το σύνολο των πιθανών διαμορφώσεων
- ✓ Model and Energy-based methods
- ✓ Knowledge-based methods
 - Χρήση τεχνικών εύρεσης κοινών τμημάτων σε γνωστές δομές και εφαρμογή κανόνων που αφορούν τη πρωτεϊνική ακολουθία



Τεχνικές

- ✓ Structure-activity relationships
- ✓ Graphics
- ✓ Interactive graphics
- ✓ Molecular surface
- ✓ Volume rendering
- ✓ Molecular calculations
- ✓ Quantum mechanics
- ✓ Conformational generation
- ✓ Systematic
- ✓ Heuristic
- ✓ Distance geometry
- ✓ Molecular mechanics
- ✓ Molecular dynamics
- ✓ Free energy perturbation
- ✓ Docking
- ✓ Similarity



Προβλήματα

- ✓ η απουσία ενός γενικού και ενιαίου εργαλείου σχεδίασης μοριακών δομών που να περιλαμβάνει το σύνολο των βιολογικών μορίων,
- ✓ η αυξημένη υπολογιστική πολυπλοκότητα που εκφράζεται σε χρόνο και απαιτούμενους πόρους και η οποία αυξάνει εκθετικά με την αύξηση του μεγέθους του υπό εξέταση μορίου,
- ✓ η επιλογή του κατάλληλου μοντέλου αναπαράστασης (ανάλογα πάντα με το βιολογικό μόριο) και ο καθορισμός των κρίσιμων παραμέτρων (π.χ.: γεωμετρικές συντεταγμένες) που πρέπει να εξεταστούν ειδικότερα σε επίπεδο διανυσματικής γεωμετρίας,
- ✓ η αντιμετώπιση των σφαλμάτων στα δεδομένα εισόδου και η ανακατασκευή ενός τρισδιάστατου μοντέλου από ελλιπή ή λανθασμένα δεδομένα.
- ✓ η ταυτόχρονη αναπαράσταση ενός συνόλου φυσικοχημικών ιδιοτήτων (εντροπία, ενέργεια κ.α.) με τρόπο που η πληροφορία να είναι κατανοητή και ερμηνεύσιμη από τον ερευνητή,



Τέλος Ενότητας

Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Πατρών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο την αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Σημειώματα

Σημείωμα Ιστορικού Εκδόσεων Έργου

Το παρόν έργο αποτελεί την έκδοση 1.0.



Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Πανεπιστήμιο Πατρών, Μακρής Χρήστος, Περδικούρη Αικατερίνη.
«Εισαγωγή στη Βιοπληροφορική. Σχεδιασμός Φαρμάκων με τη Βοήθεια
Η/Υ». Έκδοση: 1.0. Πάτρα 2015. Όλες οι εικόνες έχουν δημιουργηθεί από την
κυρία Περδικούρη Αικατερίνη, εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά. Διαθέσιμο
από τη δικτυακή διεύθυνση: <https://eclass.upatras.gr/courses/CEID1047/>



Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Μη Εμπορική Χρήση Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

- που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
- που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
- που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.

Διατήρηση Σημειωμάτων

Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.

