

**Relazioni Quantitative Struttura-Attività
di tipo tri-dimensionale:
sviluppo di un modello farmacoforico in
applicazione agli induttori di interferone.**

Relatore:

Chiar.mo Dott.Rino Ragno

Laureanda:

Ira Musmuca

Induzione virale dell'Interferone

Virus



Organismo



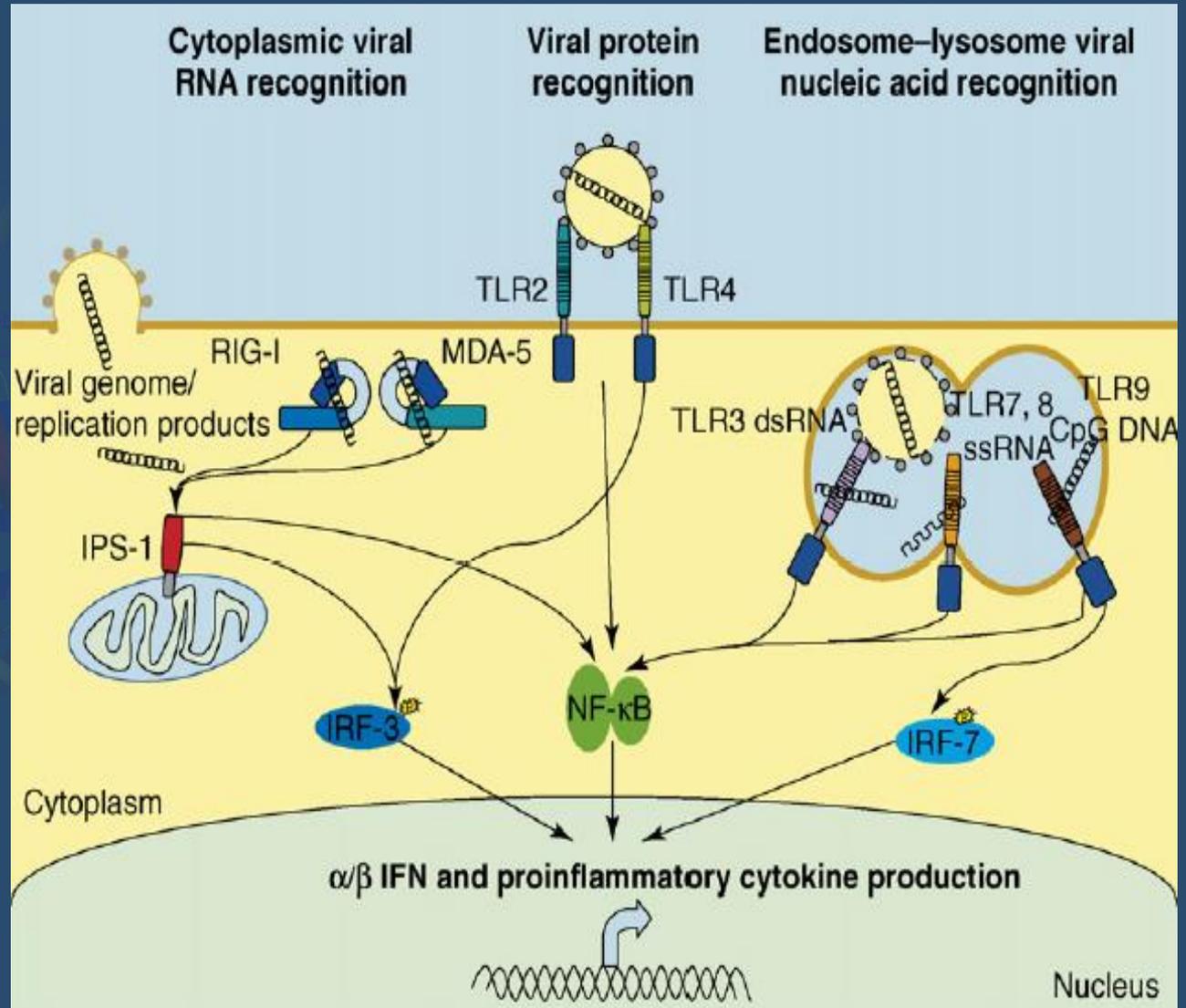
Antiviral State



Cellula del S.I.

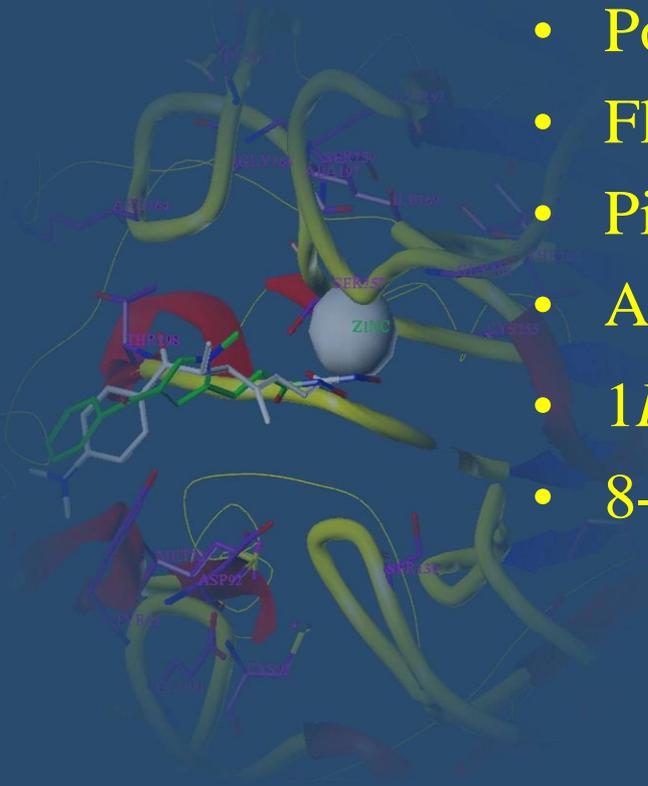


Interferone



Induttori di Interferone

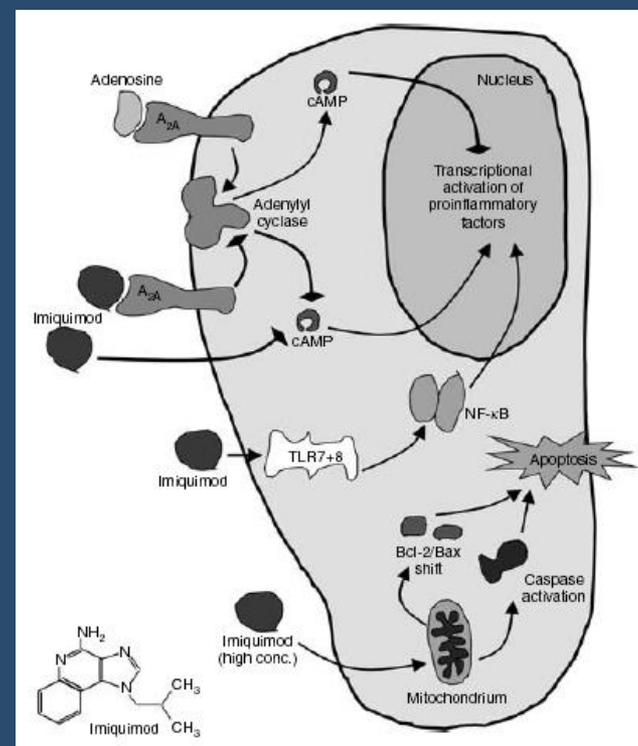
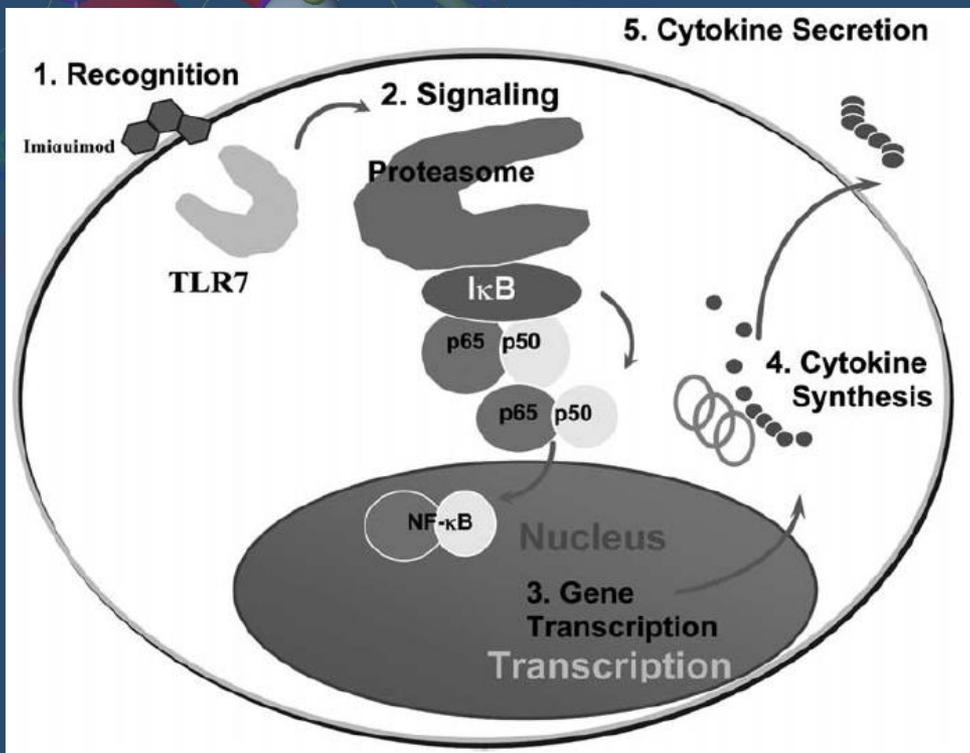
- Polinucleotidi
- Fluorenoni
- Pirimidinoni
- Antrachinoni
- 1*H*-imidazo-[4,5-*c*]chinoline
- 8-idrossiadenine



Imiquimod and the imidazoquinolones: mechanism of action and therapeutic potential

M. A. Stanley

University of Cambridge, Department of Pathology, Tennis Court Road, Cambridge CB2 1QP, UK



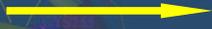
Quantitative Structure-Activity Relationships-1

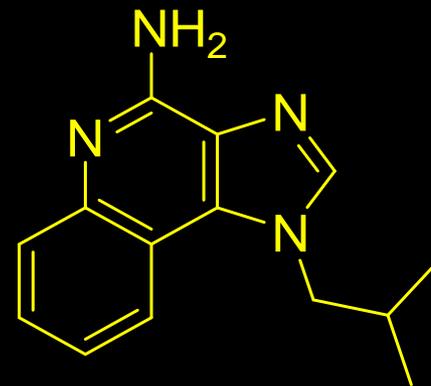
QSAR



3D-QSAR

Costruzione del modello 3D-QSAR

- **Training Set**
- Costruzione modelli molecolari
- Allineamento  *SURFLEX*
- Calcolo dei MIF  *GRID*
- Analisi statistica  *GOLPE*
- Validazione del modello
- Interpretazione dei risultati



Quantitative Structure-Activity Relationships-2

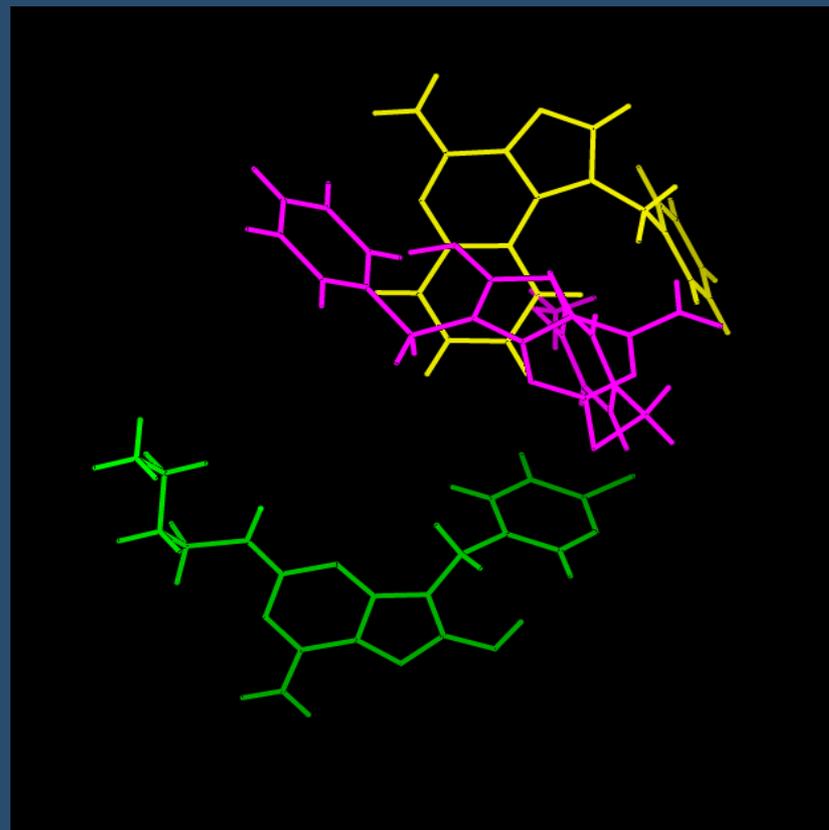
QSAR



3D-QSAR

Costruzione del modello 3D-QSAR

- Training Set
- **Costruzione modelli molecolari**
- Allineamento  *SURFLEX*
- Calcolo dei MIF  *GRID*
- Analisi statistica  *GOLPE*
- Validazione del modello
- Interpretazione dei risultati



Quantitative Structure-Activity Relationships-3

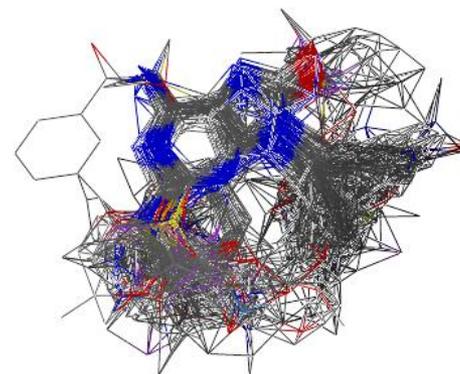
QSAR



3D-QSAR

Costruzione del modello 3D-QSAR

- Training Set
- Costruzione modelli molecolari
- **Allineamento** → *SURFLEX*
- Calcolo dei MIF → *GRID*
- Analisi statistica → *GOLPE*
- Validazione del modello
- Interpretazione dei risultati



Quantitative Structure-Activity Relationships-4

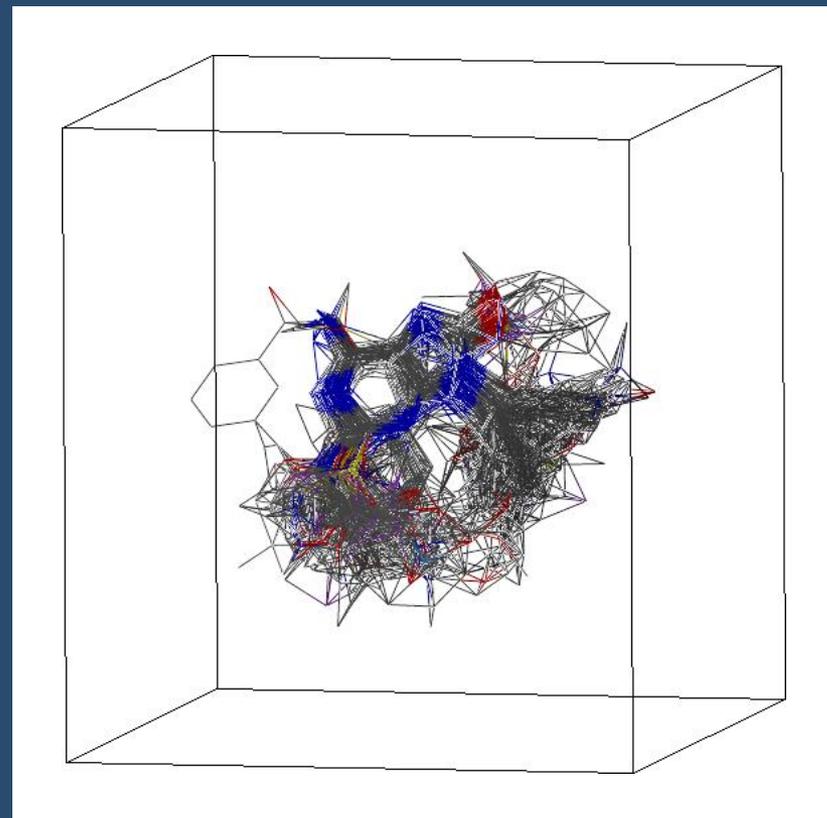
QSAR



3D-QSAR

Costruzione del modello 3D-QSAR

- Training Set
- Costruzione modelli molecolari
- Allineamento  **SURFLEX**
- **Calcolo dei MIF**  **GRID**
- Analisi statistica  **GOLPE**
- Validazione del modello
- Interpretazione dei risultati

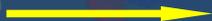


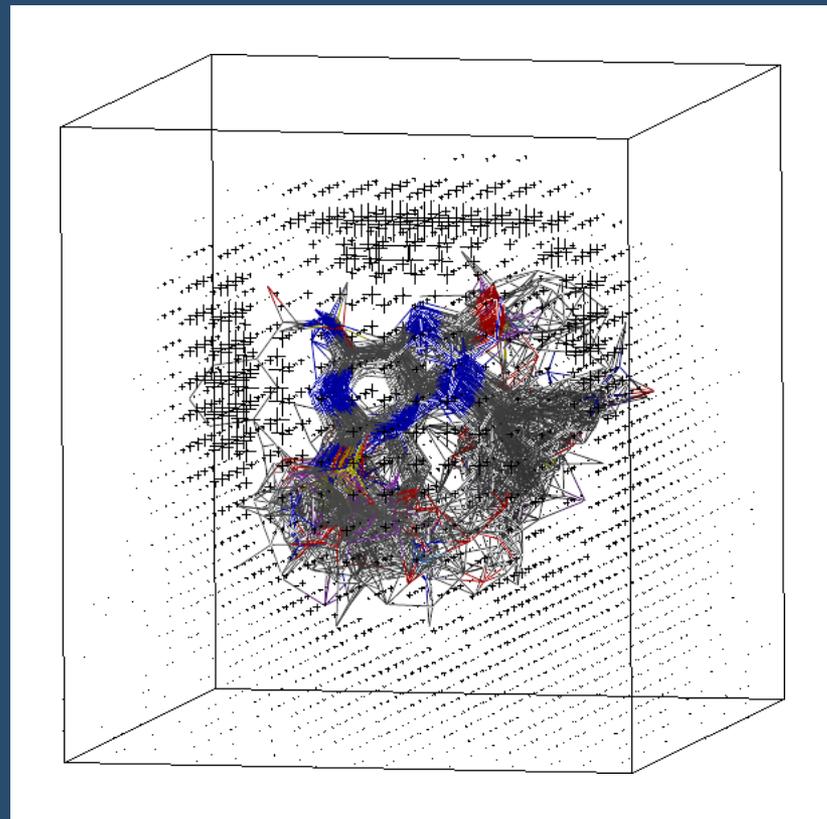
QSAR



3D-QSAR

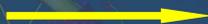
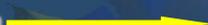
Costruzione del modello 3D-QSAR

- Training Set
- Costruzione modelli molecolari
- Allineamento  *SURFLEX*
- **Calcolo dei MIF**  *GRID*
- Analisi statistica  *GOLPE*
- Validazione del modello
- Interpretazione dei risultati



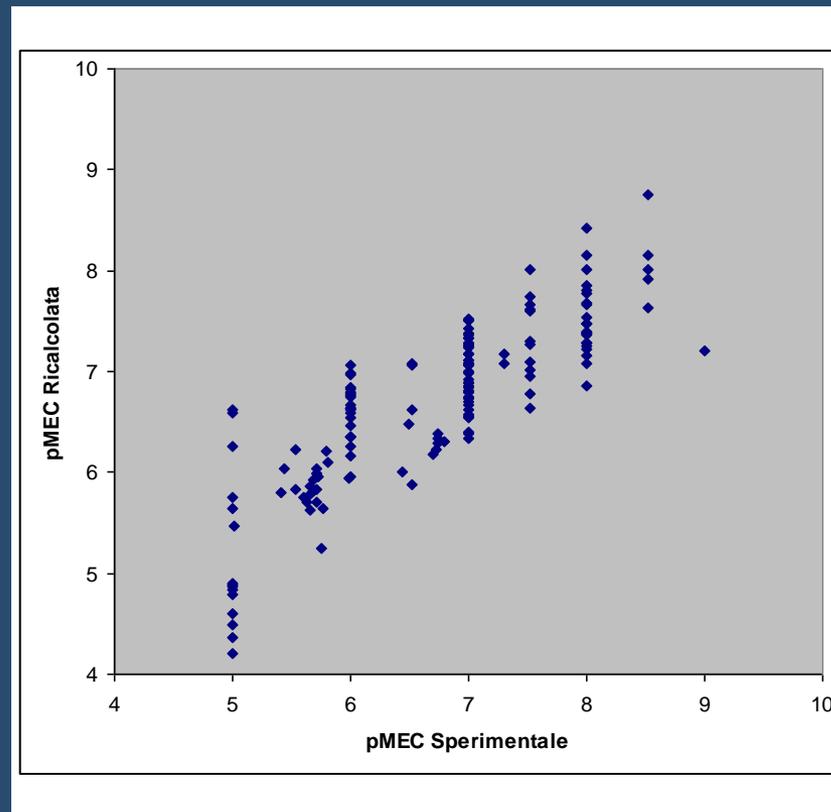
QSAR 3D-QSAR

Costruzione del modello 3D-QSAR

- Training Set
- Costruzione modelli molecolari
- Allineamento  **SURFLEX**
- Calcolo dei MIF  **GRID**
- **Analisi statistica**  **GOLPE**
- Validazione del modello
- Interpretazione dei risultati

$$r^2 = 1 - [\Sigma(Y - Y'')^2 / \Sigma(Y - \tilde{Y})^2]$$

$$q^2 = 1 - [\Sigma(Y - Y')^2 / \Sigma(Y - \tilde{Y})^2]$$



Quantitative Structure-Activity Relationships-7

QSAR



3D-QSAR

Costruzione del modello 3D-QSAR

- Training Set
- Costruzione modelli molecolari
- Allineamento  *SURFLEX*
- Calcolo dei MIF  *GRID*
- Analisi statistica  *GOLPE*
- **Validazione del modello**
- Interpretazione dei risultati

Compd	Attività sperimentale	Attività ricalcolata
T1	7,00	6,76
T2	6,00	6,70
T3	6,00	7,02
T4	5,57	5,85
T5	7,52	6,20
T6	6,54	5,52
T7	6,82	6,11
T8	7,52	6,30
T9	8,00	6,46
T10	5,00	5,91
T11	8,00	7,20
T12	7,00	5,32
T13	7,00	7,08
T14	5,00	6,56
T15	7,00	7,39
T16	5,00	6,94
T17	8,00	7,24
T18	6,00	7,08
T19	7,00	7,35
T20	8,52	6,92

Quantitative Structure-Activity Relationships-8

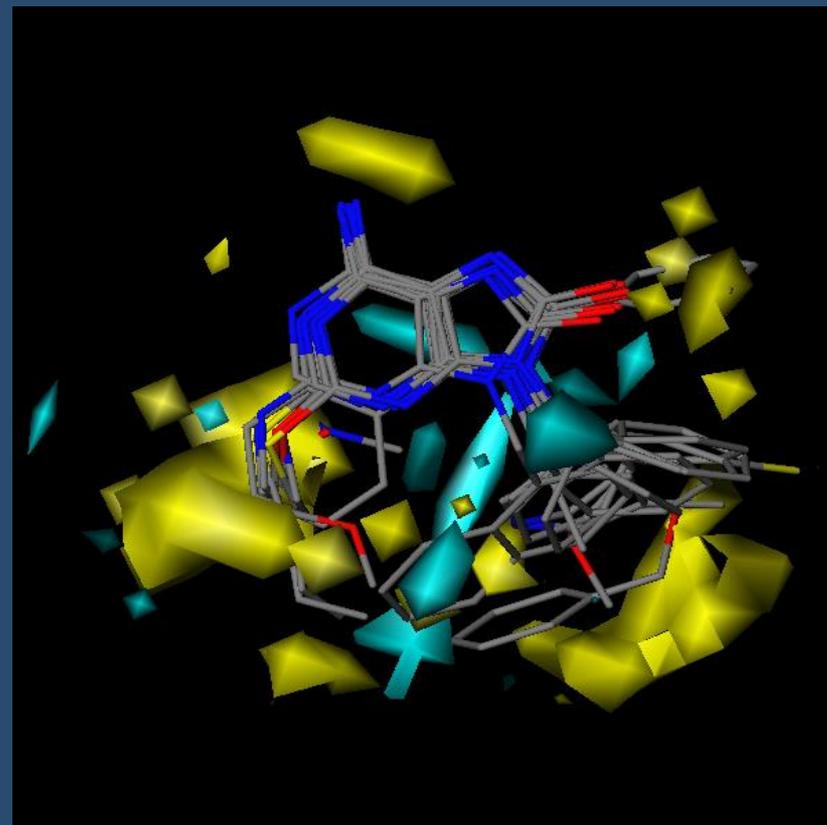
QSAR



3D-QSAR

Costruzione del modello 3D-QSAR

- Training Set
- Costruzione modelli molecolari
- Allineamento  *SURFLEX*
- Calcolo dei MIF  *GRID*
- Analisi statistica  *GOLPE*
- Validazione del modello
- **Interpretazione dei risultati**



Sviluppo di cinque modelli 3D-QSAR

Training Set	<i>SDEP_{ext}</i>						
	q ²	r ²	1	2	3	4	5
1	0.68	0.98		0.87	0.85	1.67	1.14
2	0.82	0.99	0.74		0.91	1.16	0.99
3	0.84	0.99	0.75	1.04		1.32	1.17
4	0.77	0.99	1.87	2.02	1.61		1.3
5	0.56	0.92	1.77	1.31	1.35	0.72	



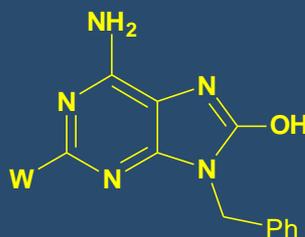
R₁ = H; alchile; arile; alchilarile; idrossi/diidrossialchile

R₂ = H; alchile; fluoroalchile; arile; alchil arile; ossialchile; ossiarile; alchilossiarile

1H-imidazo[4,5-c]chinoline

Sviluppo di cinque modelli 3D-QSAR

Training Set	<i>SDEP_{ext}</i>						
	q ²	r ²	1	2	3	4	5
1	0.68	0.98		0.87	0.85	1.67	1.14
2	0.82	0.99	0.74		0.91	1.16	0.99
3	0.84	0.99	0.75	1.04		1.32	1.17
4	0.77	0.99	1.87	2.02	1.61		1.3
5	0.56	0.92	1.77	1.31	1.35	0.72	

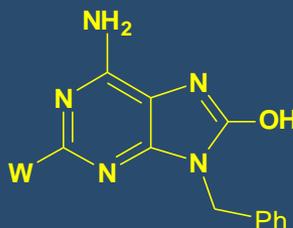


W = H; alchile; fluoralcile; cicloalchile; arile; alchilarile

2-alchil-8-idrossiadenine

Sviluppo di cinque modelli 3D-QSAR

Training Set	<i>SDEP_{ext}</i>						
	q ²	r ²	1	2	3	4	5
1	0.68	0.98		0.87	0.85	1.67	1.14
2	0.82	0.99	0.74		0.91	1.16	0.99
3	0.84	0.99	0.75	1.04		1.32	1.17
4	0.77	0.99	1.87	2.02	1.61		1.3
5	0.56	0.92	1.77	1.31	1.35	0.72	

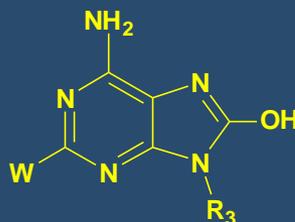


W = NH₂; NH-alchile; NH-cicloalchile; NH(CH₂)_nX (X=OH; N-dialchile; O-alchile); NH-arile; NH-alkilarile; NBnCH₃; eteroarile

2-alchilammino-8-idrossiadenine

Sviluppo di cinque modelli 3D-QSAR

Training Set	<i>SDEP_{ext}</i>						
	q ²	r ²	1	2	3	4	5
1	0.68	0.98		0.87	0.85	1.67	1.14
2	0.82	0.99	0.74		0.91	1.16	0.99
3	0.84	0.99	0.75	1.04		1.32	1.17
4	0.77	0.99	1.87	2.02	1.61		1.3
5	0.56	0.92	1.77	1.31	1.35	0.72	



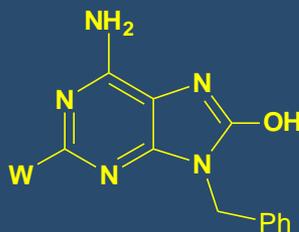
W = NH-alcile

R₃ = alchilarile; alchileteroarile

9-aryl-8-idrossiadenine

Sviluppo di cinque modelli 3D-QSAR

Training Set	<i>SDEP_{ext}</i>						
	q ²	r ²	1	2	3	4	5
1	0.68	0.98		0.87	0.85	1.67	1.14
2	0.82	0.99	0.74		0.91	1.16	0.99
3	0.84	0.99	0.75	1.04		1.32	1.17
4	0.77	0.99	1.87	2.02	1.61		1.3
5	0.56	0.92	1.77	1.31	1.35	0.72	



W = OH; O-alcile; O-(CH₂)_nOY (Y=H; Me; Et);
SH; S-alcile; S-cicloalcile; S-arile; S-alcilarile; S(CH₂)_nZ (Z =OH;
N-dialcile; O-alcile)

2-alcossi/alchiltio- 8-idrossiadenine

Sviluppo di cinque modelli 3D-QSAR

<i>Training Set</i>	<i>SDEP_{ext}</i>						
	q ²	r ²	1	2	3	4	5
1	0.68	0.98		0.87	0.85	1.67	1.14
2	0.82	0.99	0.74		0.91	1.16	0.99
3	0.84	0.99	0.75	1.04		1.32	1.17
4	0.77	0.99	1.87	2.02	1.61		1.3
5	0.56	0.92	1.77	1.31	1.35	0.72	

Ogni sottomodello soffre di scarsa
ampiezza di applicabilità in termini
di spazio molecolare

Modello 3D-QSAR unico

Modello unico

Data Set (176 composti)

Training Set (156 composti)

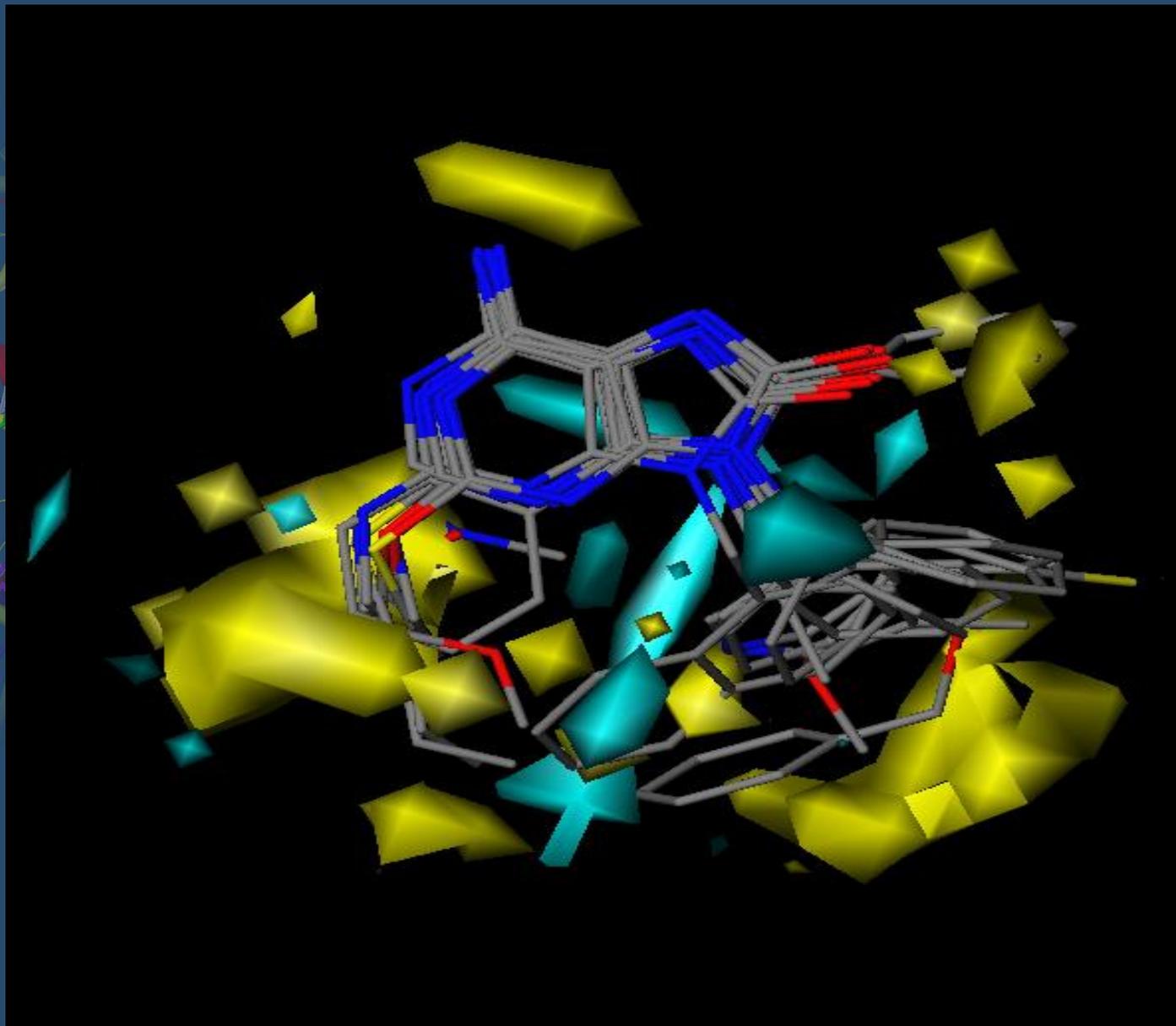
Test Set (20 composti)



Risultati analisi statistica effettuati sul modello unico

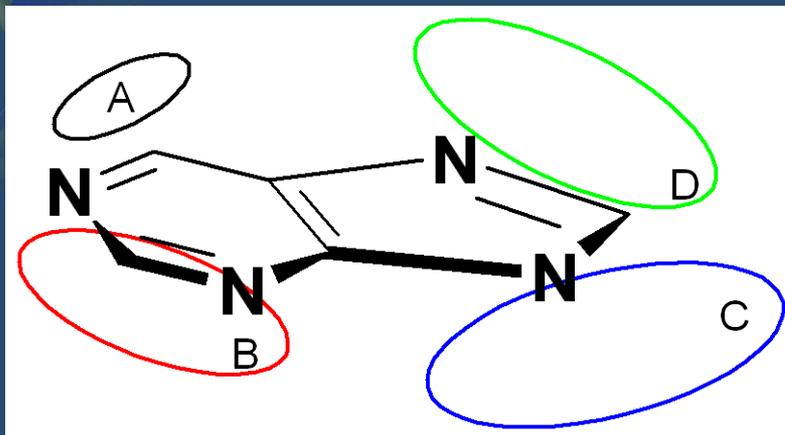
Probe	r^2	q^2	SDEP _{cv}	SDEP _{ext}	PC
OH	0.73	0.60	0.64	1.05	2
H ₂ O	0.62	0.43	0.73	1.08	2
DRY	0.89	0.61	0.60	0.98	2
O	0.72	0.60	0.62	1.05	2
N1	0.63	0.48	0.70	1.10	2
OH/DRY	0.70	0.55	0.67	1.09	2

Interpretazione dei risultati

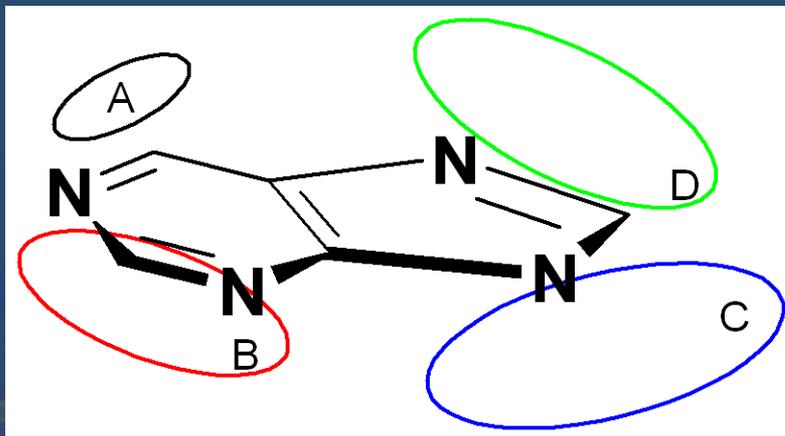


Conclusioni-1

- L'analisi del modello unico 3D-QSAR, ha evidenziato quelle regioni intorno allo *scaffold* simil-nucleotidico ritenute importanti ai fini dell'attività biologica
- Generalmente le mappe derivanti dall'analisi 3D-QSAR non possono essere utilizzate per estrarre informazioni sulle possibili interazioni ligando-recettore, poiché influenzate da errori di modellazione, di allineamento e di metodi di correlazione
- Tuttavia, è stato possibile azzardare le zone di interazione tra molecole sottoposte all'analisi computazionale e recettore



Conclusioni-2



- **A:** le interazioni di natura elettrostatica dovute alla presenza di gruppi in grado di donare/accettare legami idrogeno sembrano avere un ruolo chiave
- **B:** le caratteristiche steriche a tal livello appaiono avere un ruolo dominante. Si potrebbe arguire la presenza di una tasca recettoriale in grado di ospitare sostituenti di natura alchilica di appropriate dimensioni e forma
- **C:** la zona in blu, apparentemente una tasca di natura idrofobica, sembra atta ad accogliere al proprio interno gruppi aromatici non troppo ingombranti
- **D:** in verde è indicata l'area spesso coinvolta nell'interazione con l'ossidrile. La presenza al nucleo principale di un idrossile in posizione 8 considerato fondamentale ai fini dell'attività porterebbe a ritenere la formazione di cruciali interazioni di tipo elettrostatico a tale livello



**Dr. Rino Ragno e tutto il gruppo di
Ricerca RCMD che mi
ha supportato durante tutto il corso
della mia Tesi di Laurea**