

Py-Pharm: un nuovo strumento *open source* per sviluppare modelli farmacoforici

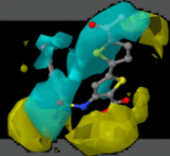


SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Facoltà di Farmacia e Medicina
Corso di Laurea in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche
Tesi Sperimentale in Chimica Farmaceutica Computazionale

Andrea Di Giulio
1795888

Relatore: prof. Rino Ragno

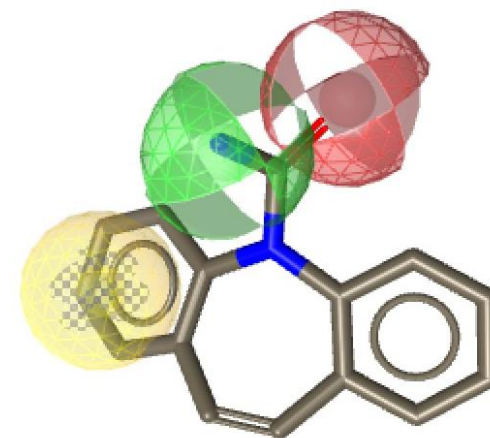
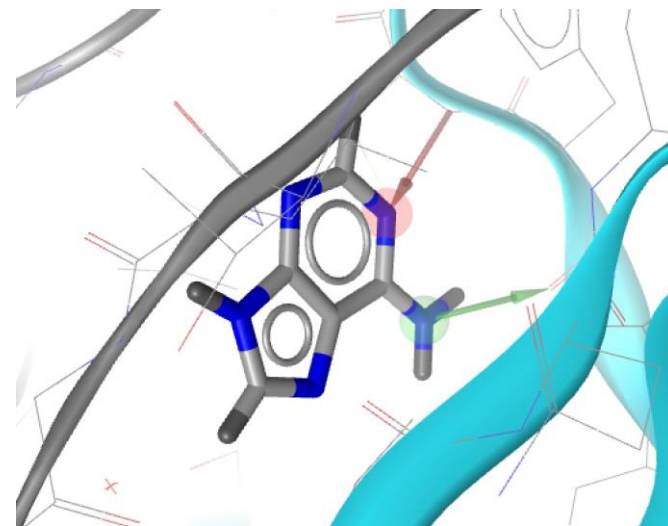


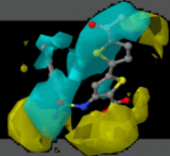
“an ensemble of steric and electronic features that is necessary to ensure the optimal supramolecular interactions with a specific biological target and to trigger (or block) its biological response”

C.-G. Wermuth et al., Pure Appl. Chem. 1998

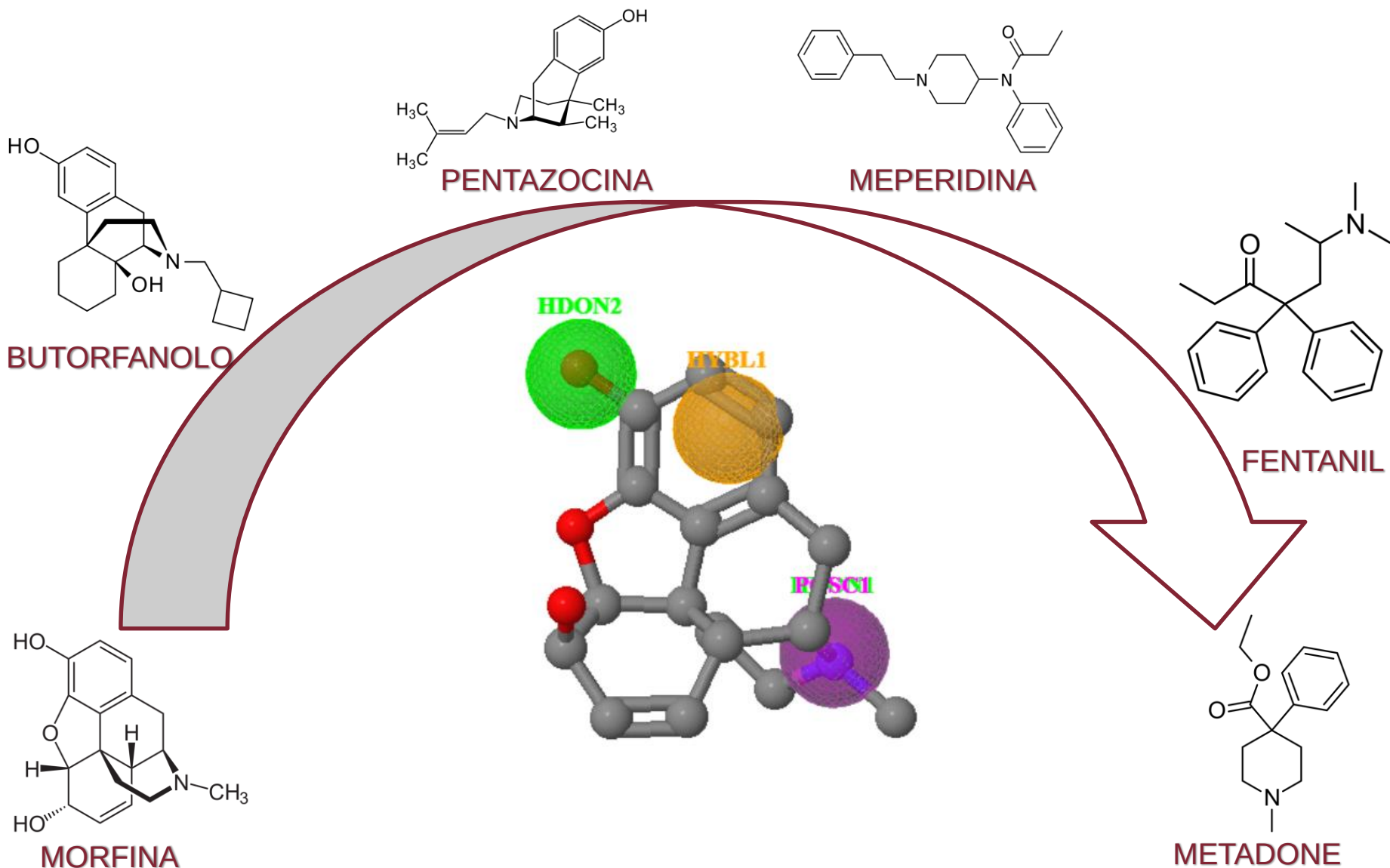
Essenzialmente esistono due tipi di farmacofori:

- **Structure based**: I punti farmacoforici sono derivati dall'effettiva interazione ligando-recettore
- **Ligand based**: I punti farmacoforici sono individuate come risultato della condivisione tra le molecole utilizzate per costruire il modello





La sfida del farmacoforo



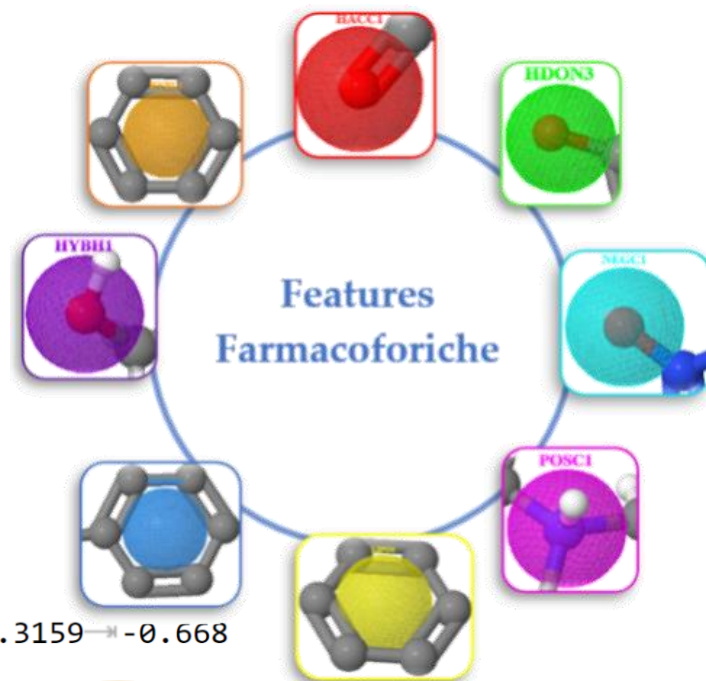


Features farmacoforiche

Le “*caratteristiche steriche ed elettroniche*” prendono il nome di **features farmacoforiche**: una **rappresentazione** quanto più **essenziale** delle parti di una molecola necessarie ad **innescare la risposta** nel target biologico.

Le features sono costituite da:

1. Tipo di feature
2. Coordinate spaziali
3. Raggio della feature
4. Presenza o meno della normale
5. Coordinate della normale

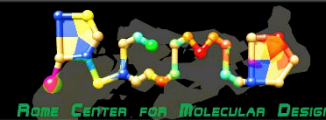


```

1 SharedIndonesian
2 LIPO → 2.08640538 → -0.53373546 → -0.46574177 → 1 → 0 → 0 → 0 → 0
3 AROM → -1.76820833 → 3.14984583 → -0.47694117 → 1 → 1.0 → -1.0654 → 3.3159 → -0.668
4 LIPO → -1.80542167 → 2.95845667 → -0.54859209 → 1 → 0 → 0 → 0 → 0
5 AROM → 1.73600455 → -0.37724327 → -0.33117045 → 1 → 1.0 → 1.6366 → -0.8146 → -0.1458
6 LIPO → -0.9930583 → -3.598583 → 1.553953 → 1 → 0 → 0 → 0 → 0
7 AROM → -1.05078222 → -3.18874111 → 1.50352333 → 1 → 1.0 → -1.2905 → -3.145 → 1.4184
8 HDON → -2.46292429 → 5.85653571 → -0.77257971 → 1 → 1.0 → -2.7925 → 6.7343 → -0.9959
9 HDON → 6.97231 → -1.447175 → -3.376155 → 1 → 1.0 → 7.2973 → -1.3061 → -4.3034
10 HACC → 6.97231 → -1.447175 → -3.376155 → 1 → 1.0 → 7.2973 → -1.3061 → -4.3034
11 AROM → -1.8188525 → 5.2308375 → 0.275664 → 1 → 1.0 → -1.2594 → 5.3759 → -0.3698
12 $$$$
  
```



Obiettivo



Creare un programma open-source per la **generazione**, **visualizzazione** e **validazione** di modelli farmacoforici **ligand-based**.

Per **validare l'efficacia** del programma è stato operato un **confronto** con due software proprietari:

- **LigandScout**: lo standard *de facto* per la progettazione di molecolare basata su modelli farmacoforici
- **Phase** della piattaforma Schrödinger

Selezione
programmi e
pacchetti



Open-Source Cheminformatics
and Machine Learning



Ideazione di
un **workflow**



Ottimizzazione
con funzione
sviluppate *ad
hoc*



Virtual
screening di
validazione



DUD • E
A Database of Useful Decoys: Enhanced

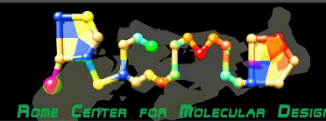
Replicazione
degli studi di
letteratura

silicos

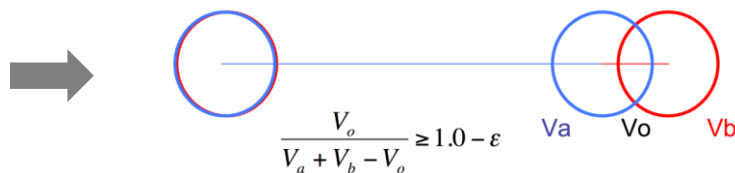




Py-Pharm Workflow



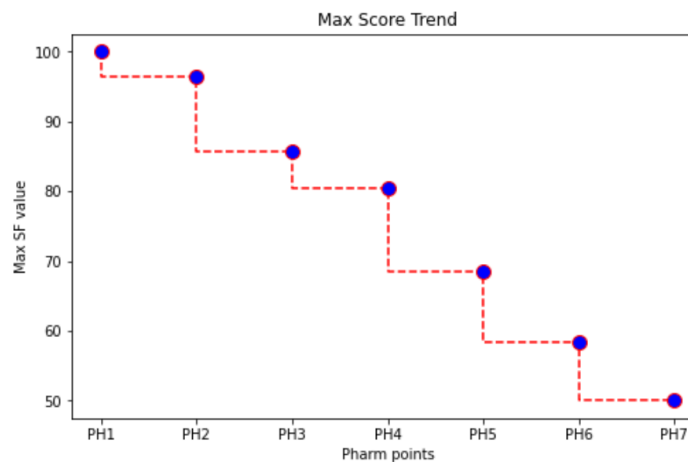
1. Impostazioni delle variabili e preprocessamento dei ligandi



Select Number of Points (1 to 7): 4

C3D999 selected as ref. with score 80.3571 for 4 point pharmacophore

2. Selezione di una molecola reference



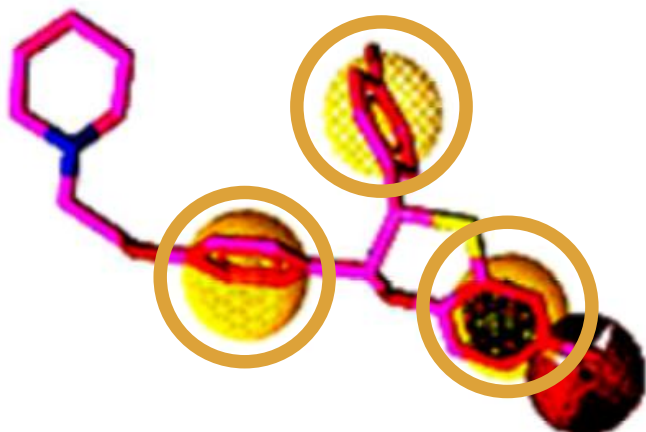
3. Allineamento farmacoforico ed estrapolazione dei dati

```
Reference pharmacophore 18.0
number of points:      10
number of exclusion spheres: 0
total volume:         213.208
.....500
.....1000
.....1500
.....2000
.....
Processed 2450 molecules
2450 alignments in 3.28665 seconds (745.44 alignments per second).
+++++
```



Confronto con LigandScout

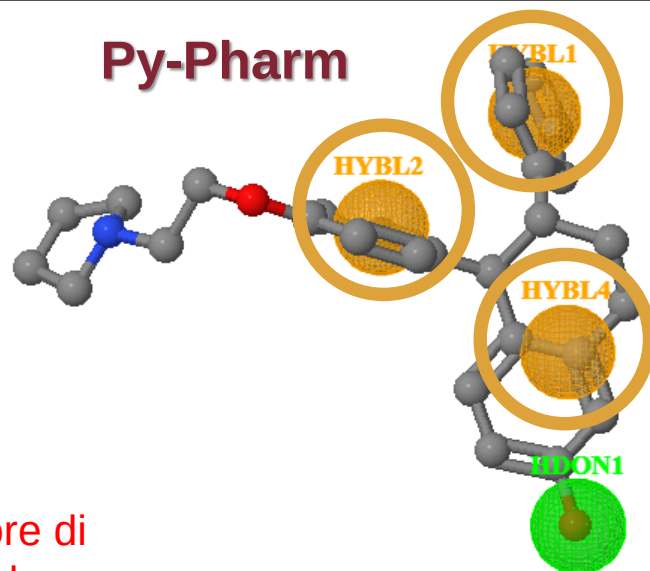
LigandScout



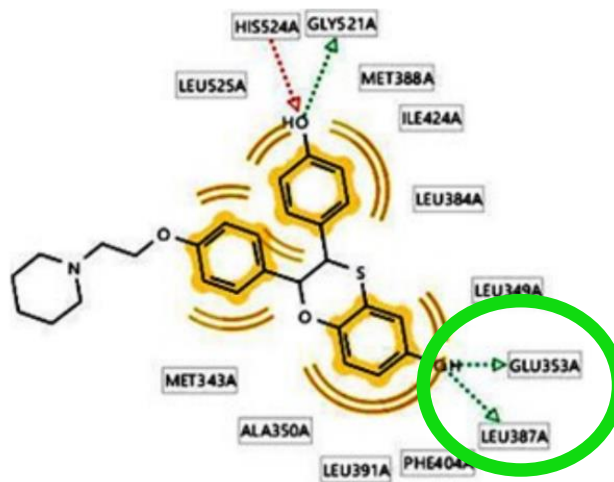
Accettore di
legame a idrogeno

4. Creazione e
visualizzazione del modello

Py-Pharm



Donatore di
legame a idrogeno

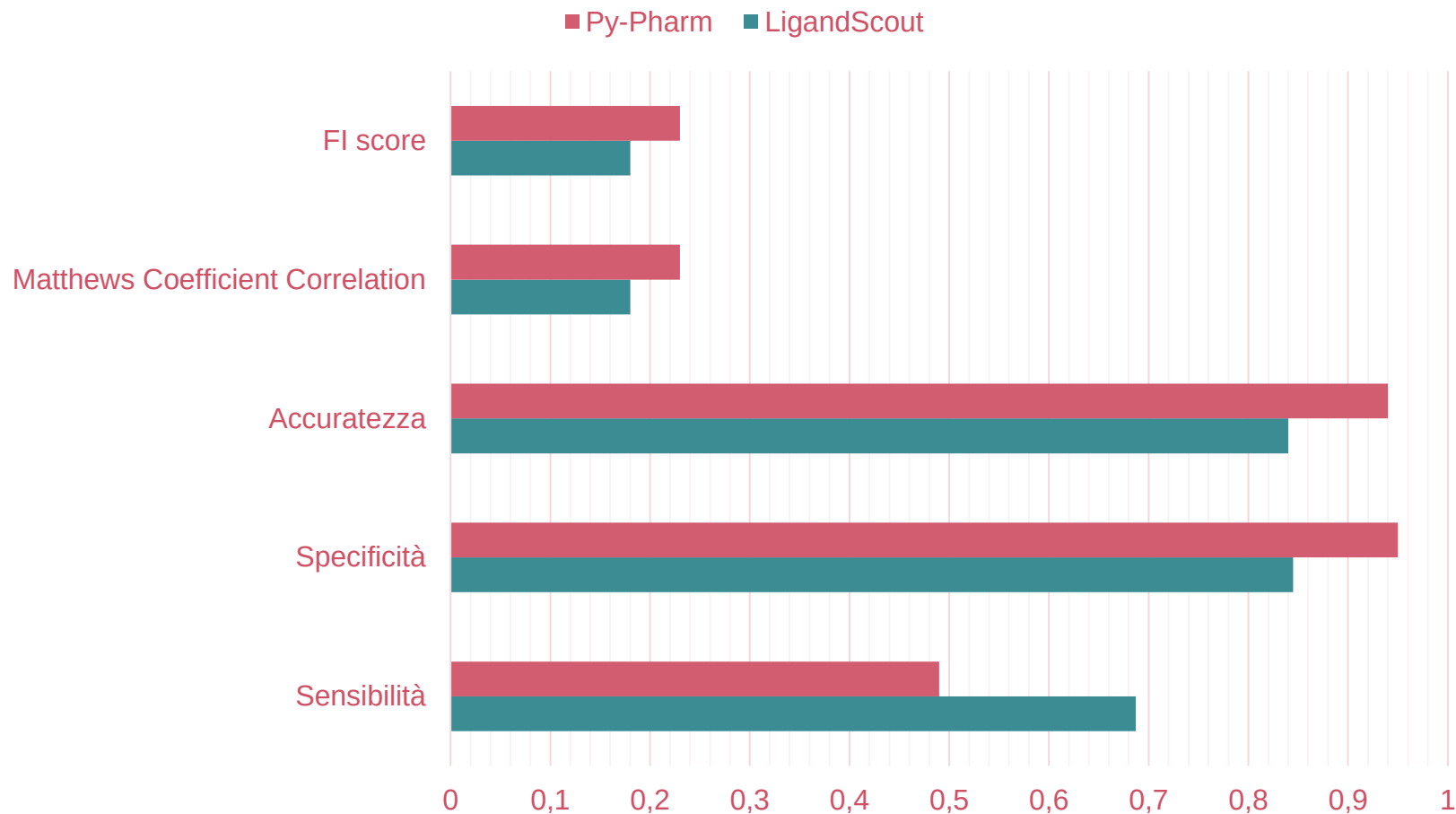


Modello farmacoforico
structure based



5. Validazione statistica del modello

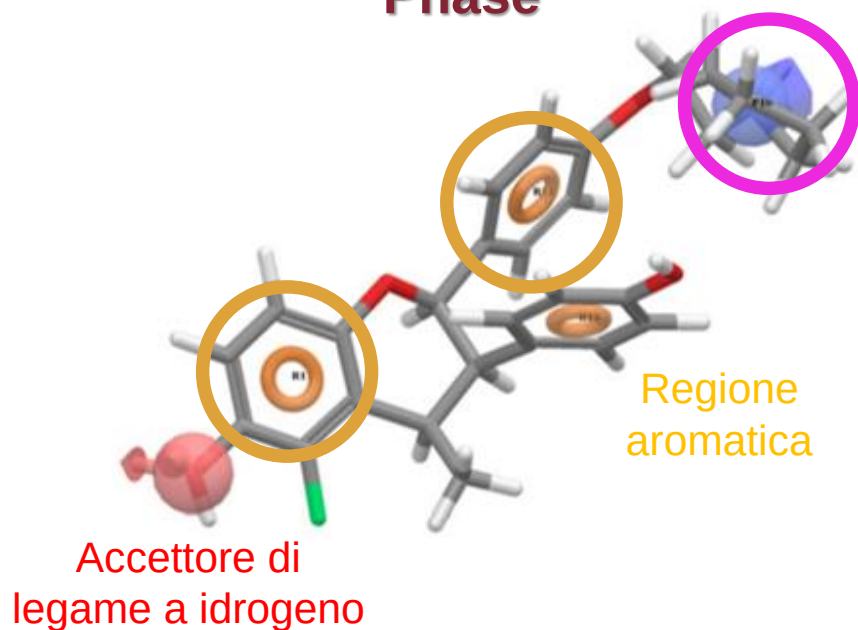
Validazione statistica dei modelli



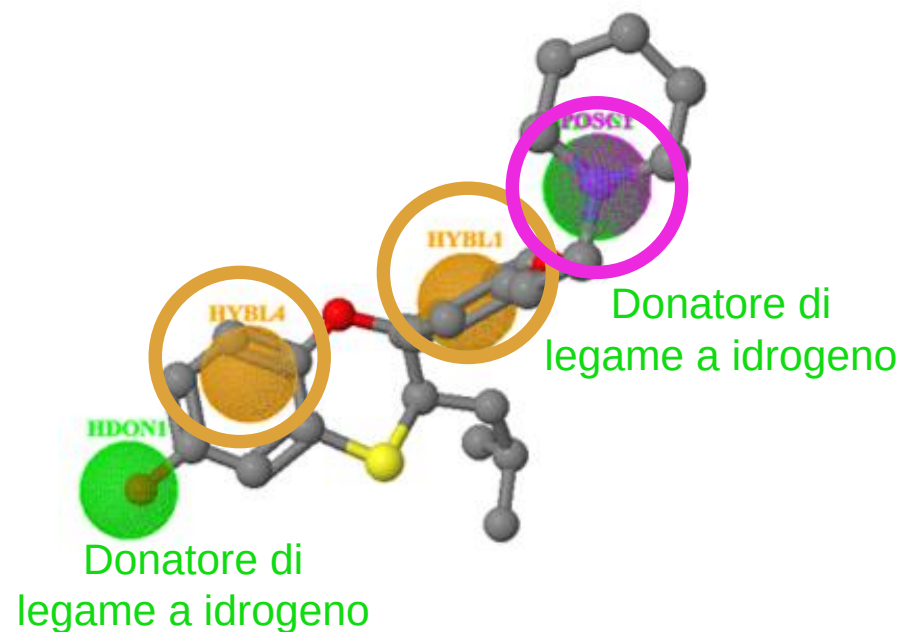


Confronto con Phase

Phase



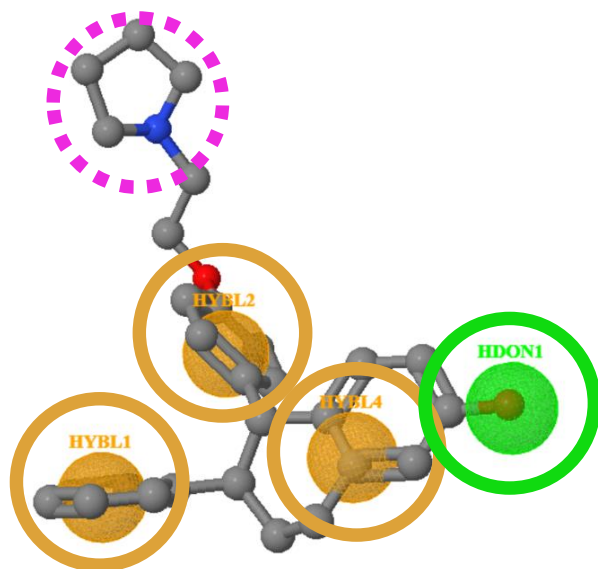
Py-Pharm



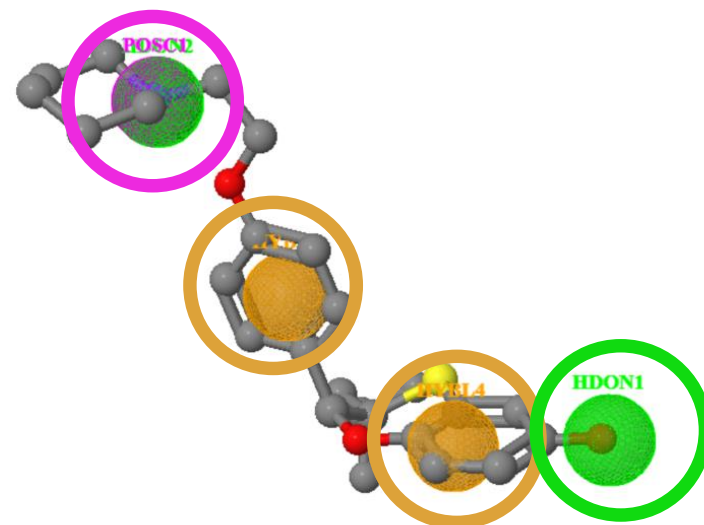
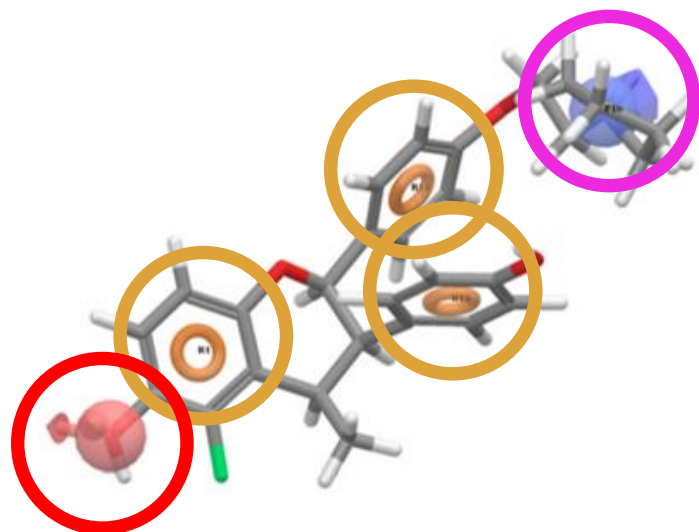
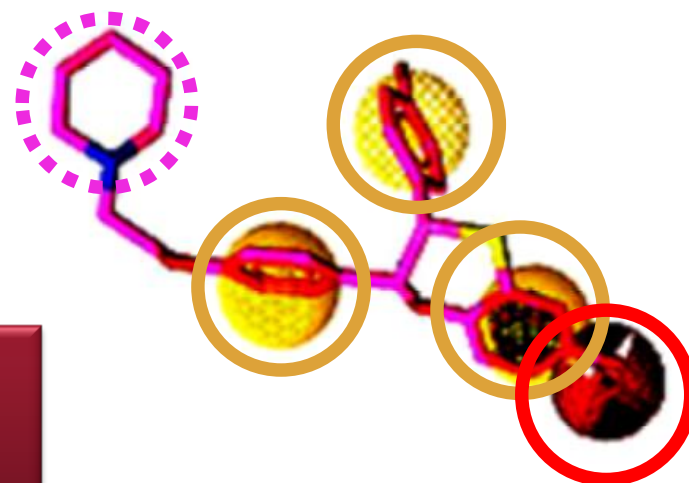
POSC1 deriva dalla presenza in tutte e 33 le molecole del training model set di un **azoto terziario protonato** a pH=7,4



Conclusioni



Elevata
concordanza tra
tutti i modelli





Grazie a tutti per l'attenzione

Relatore: Professor Rino Ragno

Gruppo di ricerca:

Lorenzo Antonini

Manuela Sabatino

Eleonora Proia

Filippo Sapienza

Julian Elijah Politsch