

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI ROMA "LA SAPIENZA"

Facoltà di Farmacia

Corso di Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche

Tesi sperimentale di laurea in Chimica Farmaceutica e Tossicologica

**Relazioni quantitative struttura attività di tipo
tridimensionale (3D QSAR):
applicazioni a diverse classi di inibitori dell'istone
deacetilasi**

QSAR

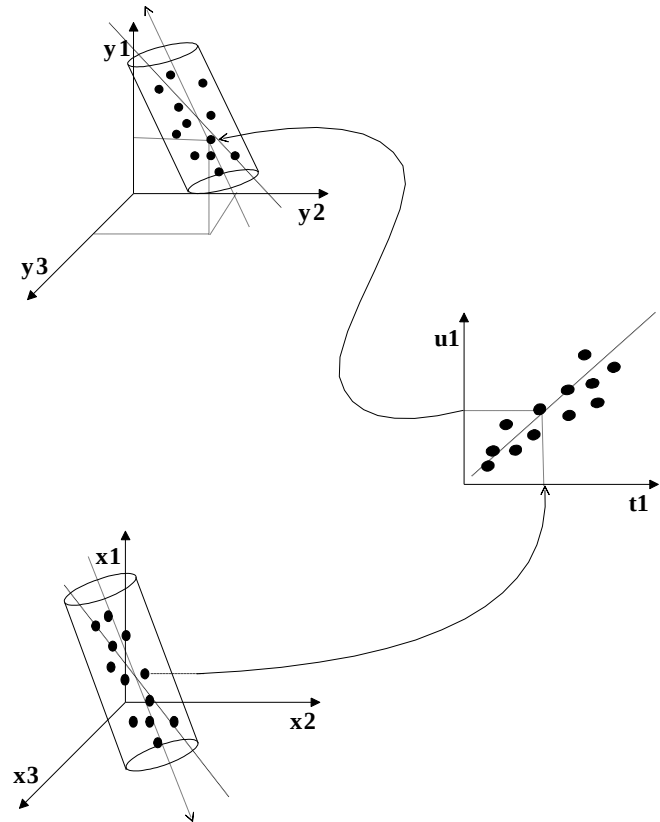
Relazioni quantitative struttura-attività

Corvin Hansch (1962)

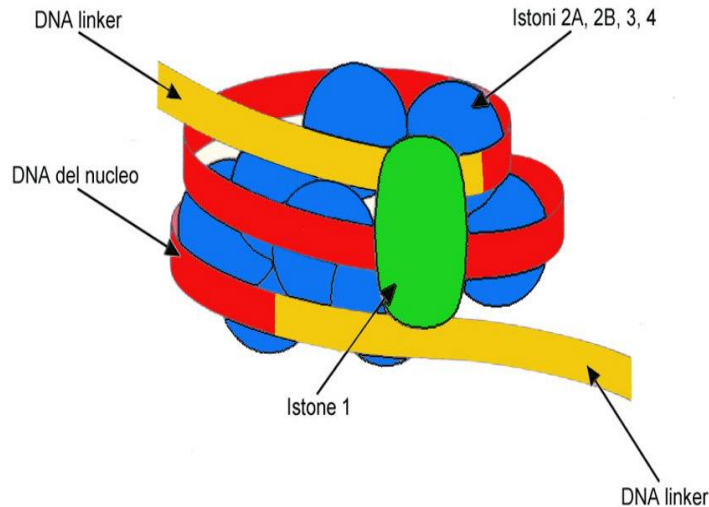
$$\log 1/D = \log A + K(\Delta G^h + \Delta G^e + \Delta G^s + \dots) + C'$$

APPROCCIO CHEMIOMETRICO

- Estrazione delle **Componenti Principali**:
- Indipendenti, Ortogonali, Crescenti



ISTONE DEACETILASI



- **Meccanismi collegati allo sviluppo di tumori:**
- arresto del ciclo cellulare
- blocco del processo di differenziazione cellulare
- controllo del silenziamento di geni soppressori di tumori.

CLASSIFICAZIONE

ISTONE DEACETILASI

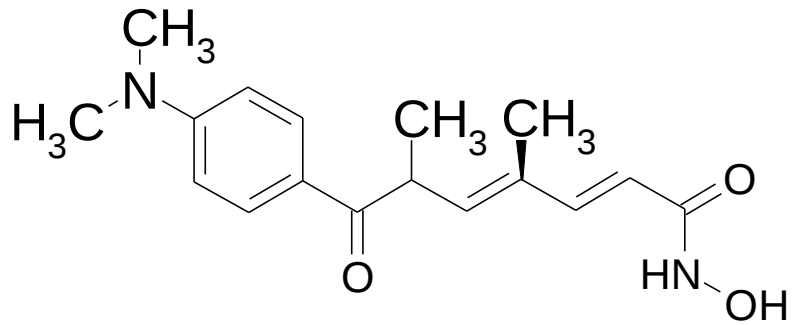
```
graph TD; A[ISTONE DEACETILASI] --> B[CLASSE I: HDAC1 e simili (HDLP)]; A --> C[CLASSE II: istone deacetilasi delle cellule di lievito]; A --> D[CLASSE III: istone deacetilasi di mais HD2];
```

CLASSE I:
HDAC1
e simili (HDLP)

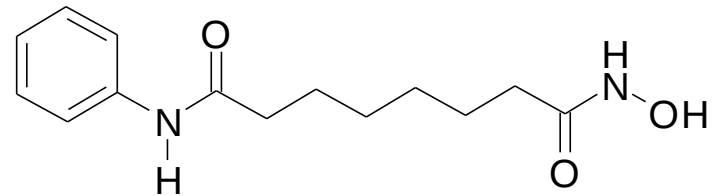
CLASSE II:
istone deacetilasi
delle cellule di lievito

CLASSE III:
istone deacetilasi
di mais
HD2

INIBITORI

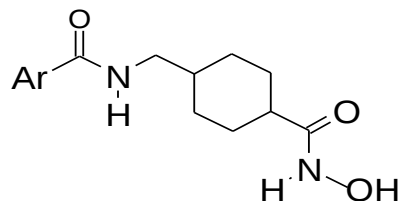


• **TSA-A**

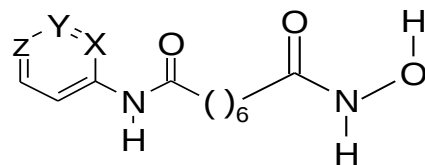


• **SAHA**

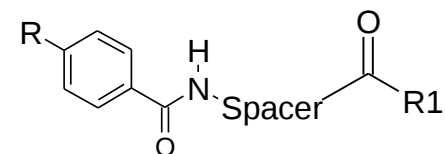
TRAINING SET



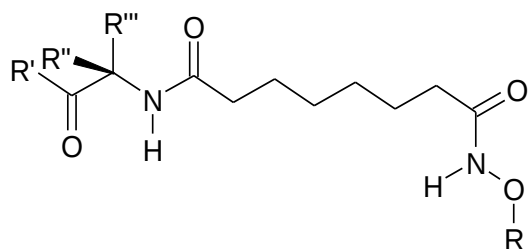
Bmc



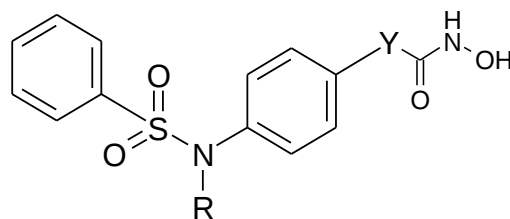
Amide_analogue



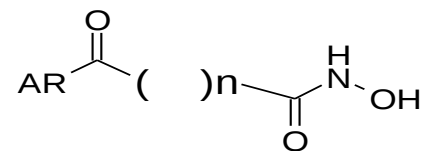
Jmc_99



Fenilalanina_analogue

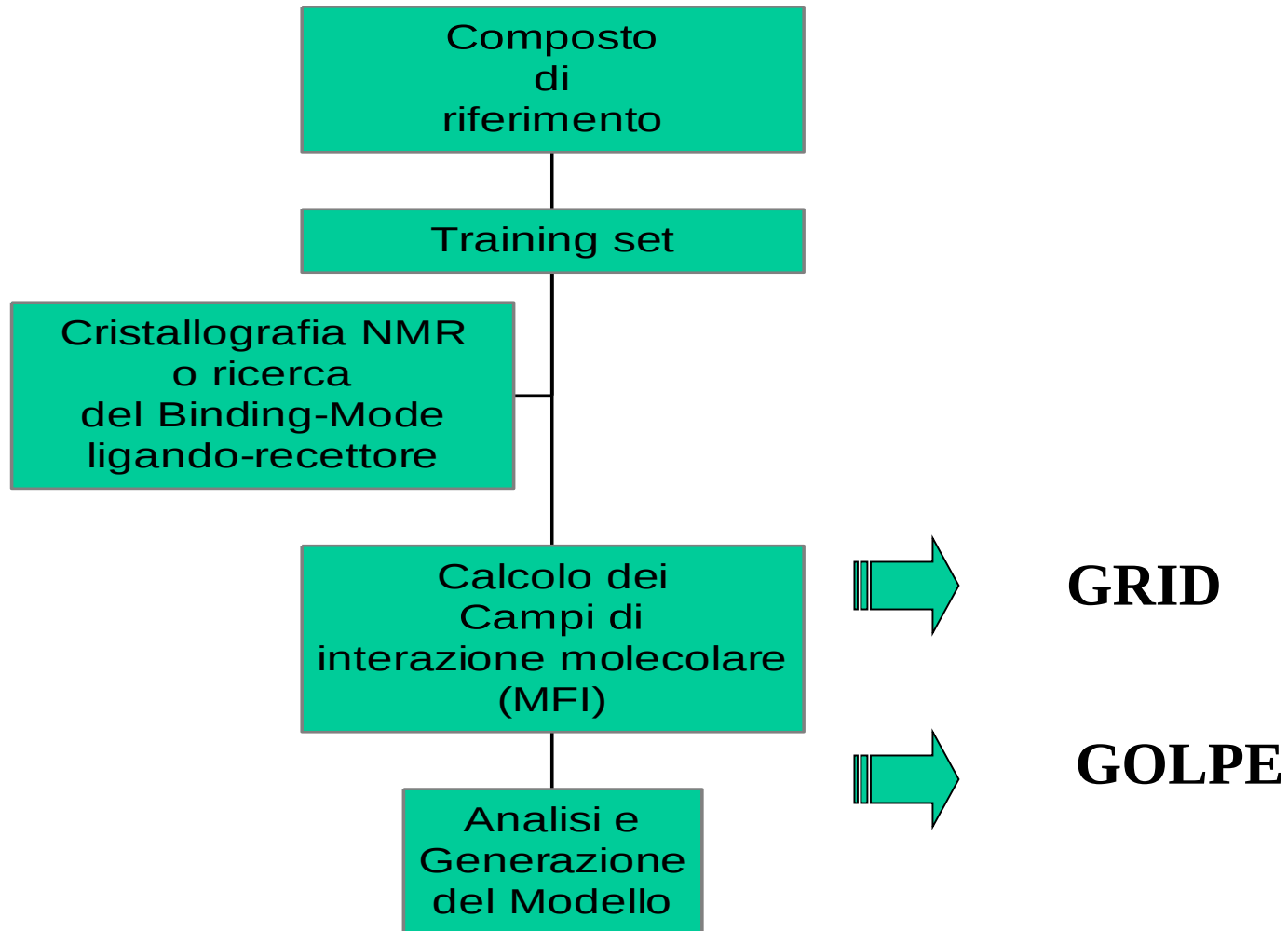


Solfonammidi



Tsa_analogue

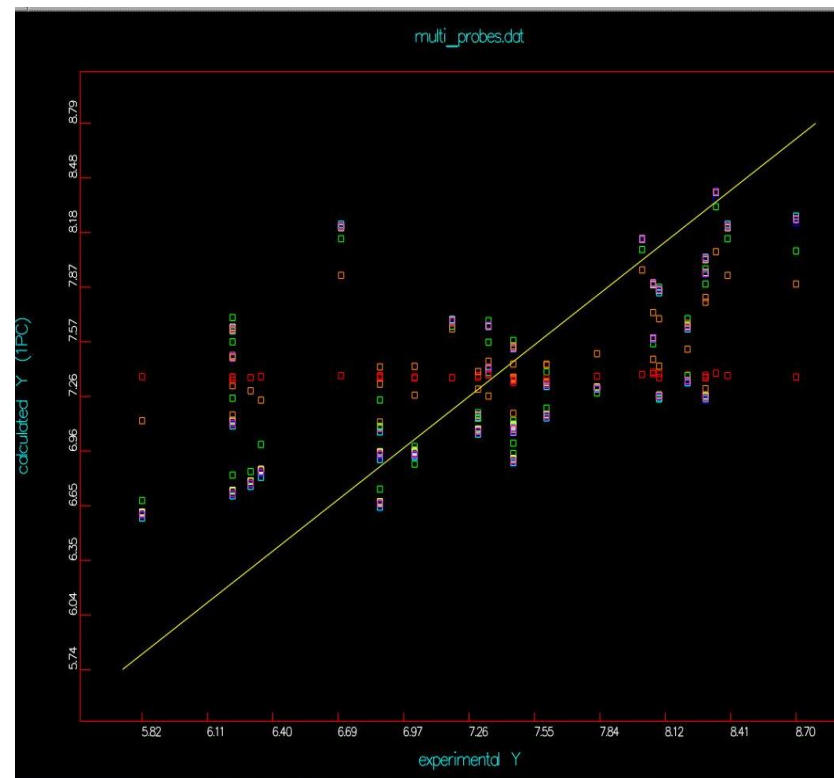
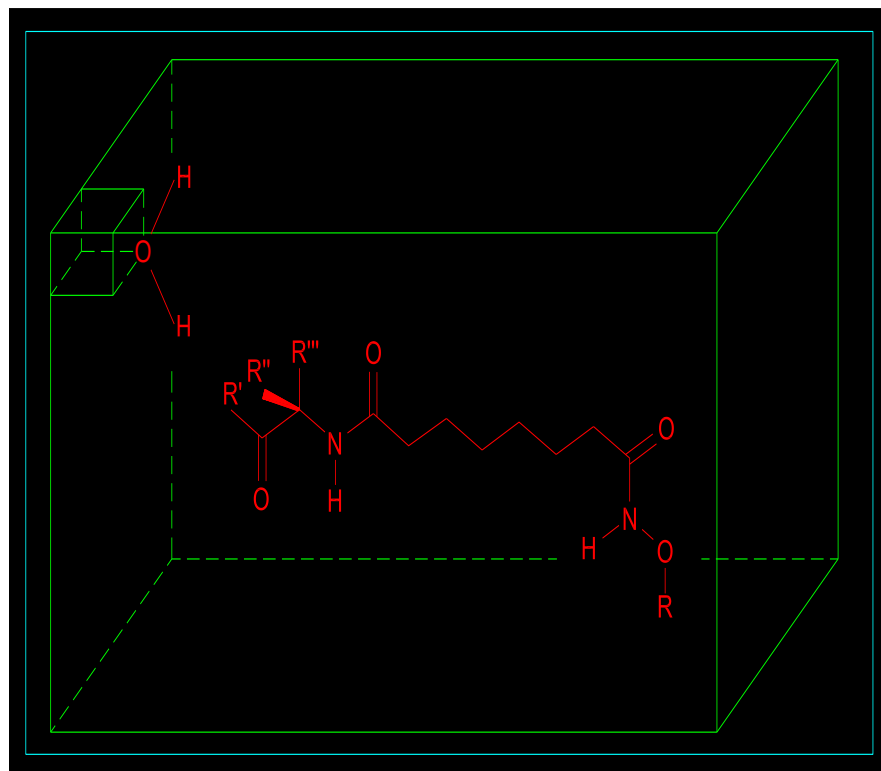
FASI



3D QSAR

- 1. Modellazione strutture
- 2. Allineamento su TSA e SAHA
- 3. Calcolo dei campi di interazione molecolare (MIF)
- 4. Analisi e validazione del modello

MIF  GRID



GOLPE

(Generating Optimal Linear PLS Estimations)

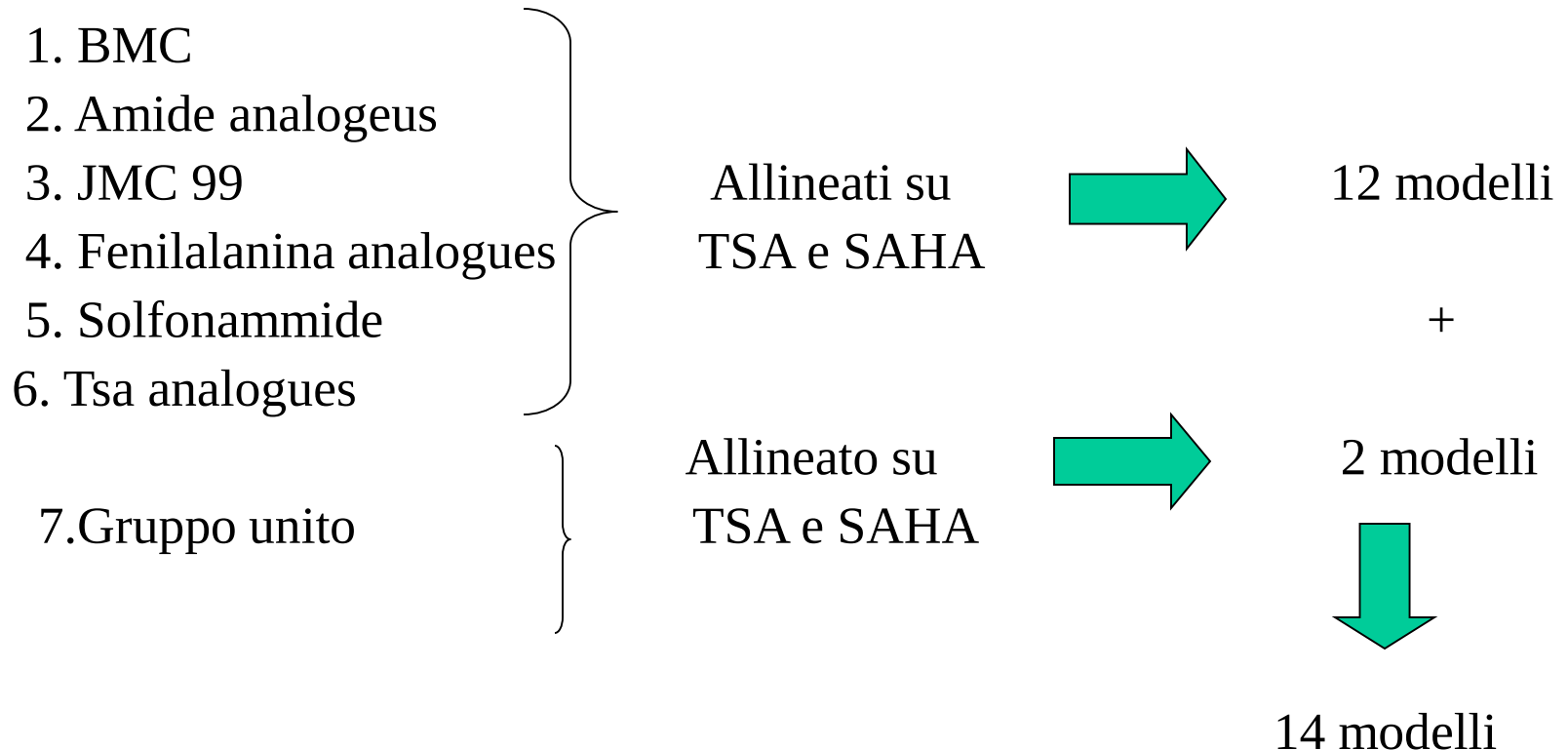
Selezioni progressive:

Advanced Pretrattament

SRD (smart regions definition)

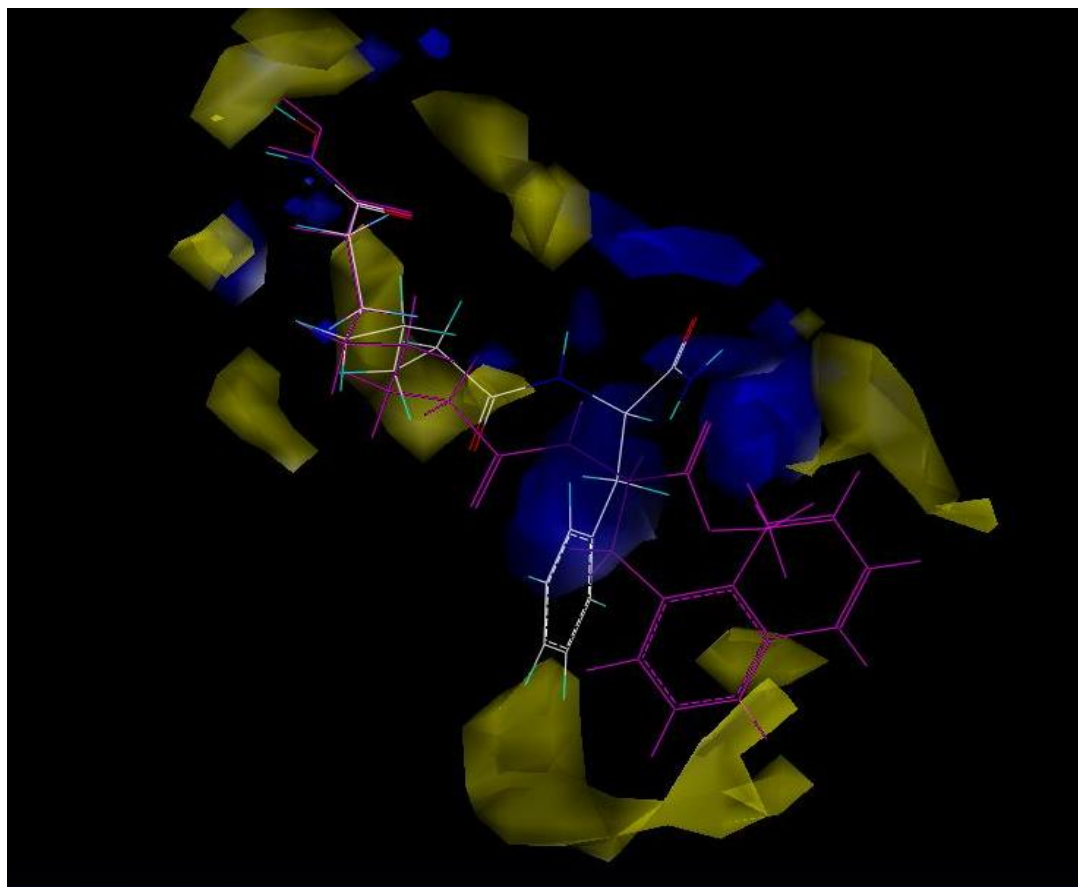
FFD (Fractional Factorial Design)

MODELLI GENERATI

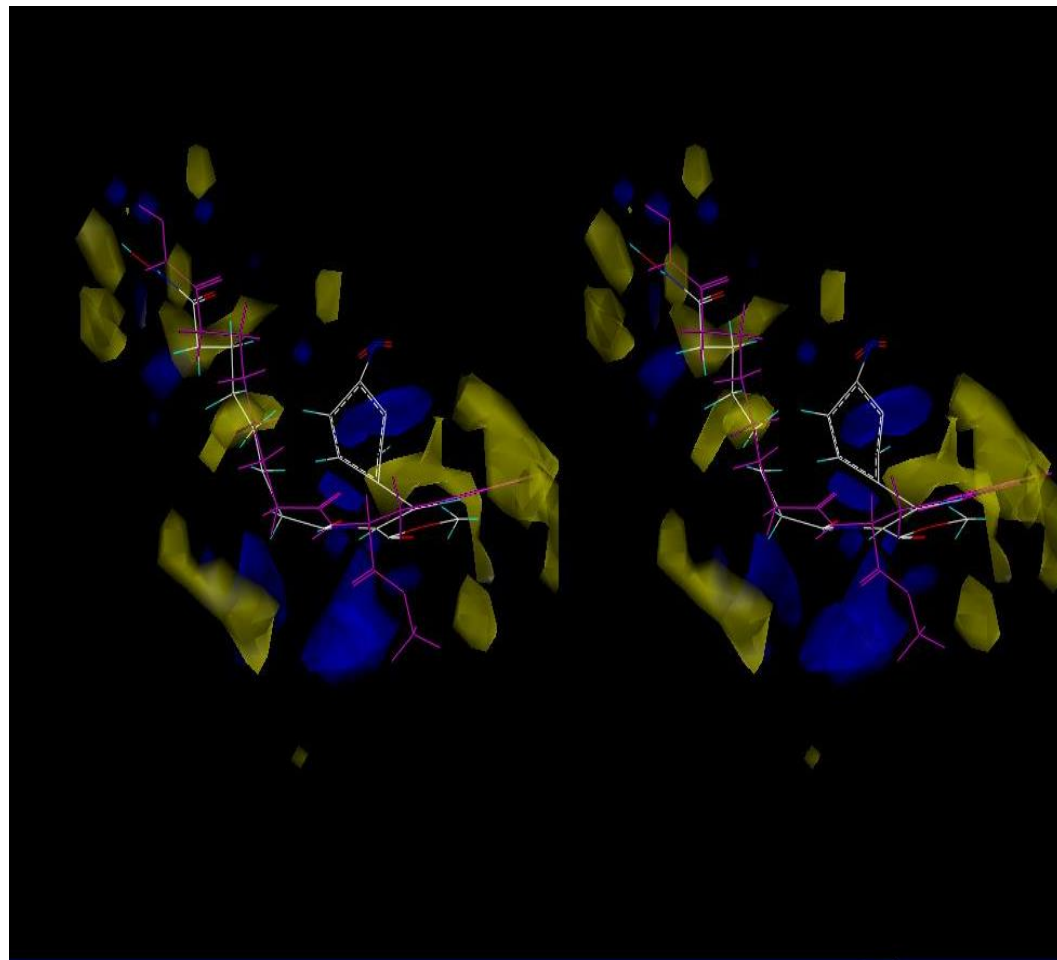


MAPPE GRID GOLPE

mappa Grid-Golpe del
gruppo fenilalanina
analogues con
molecole 11n
(Magenta) + 11 a.

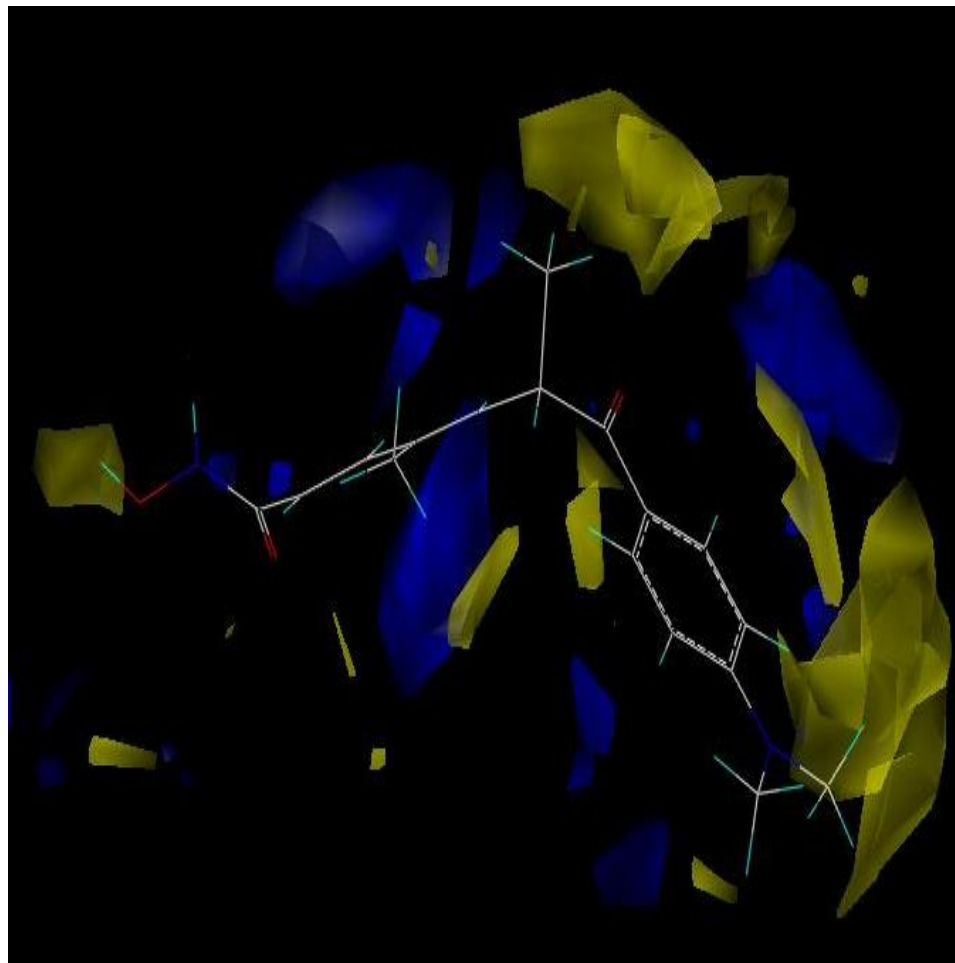


- mappa Grid-Golpe del gruppo fenilalanina analogues con molecole 11n (Magenta) +11k

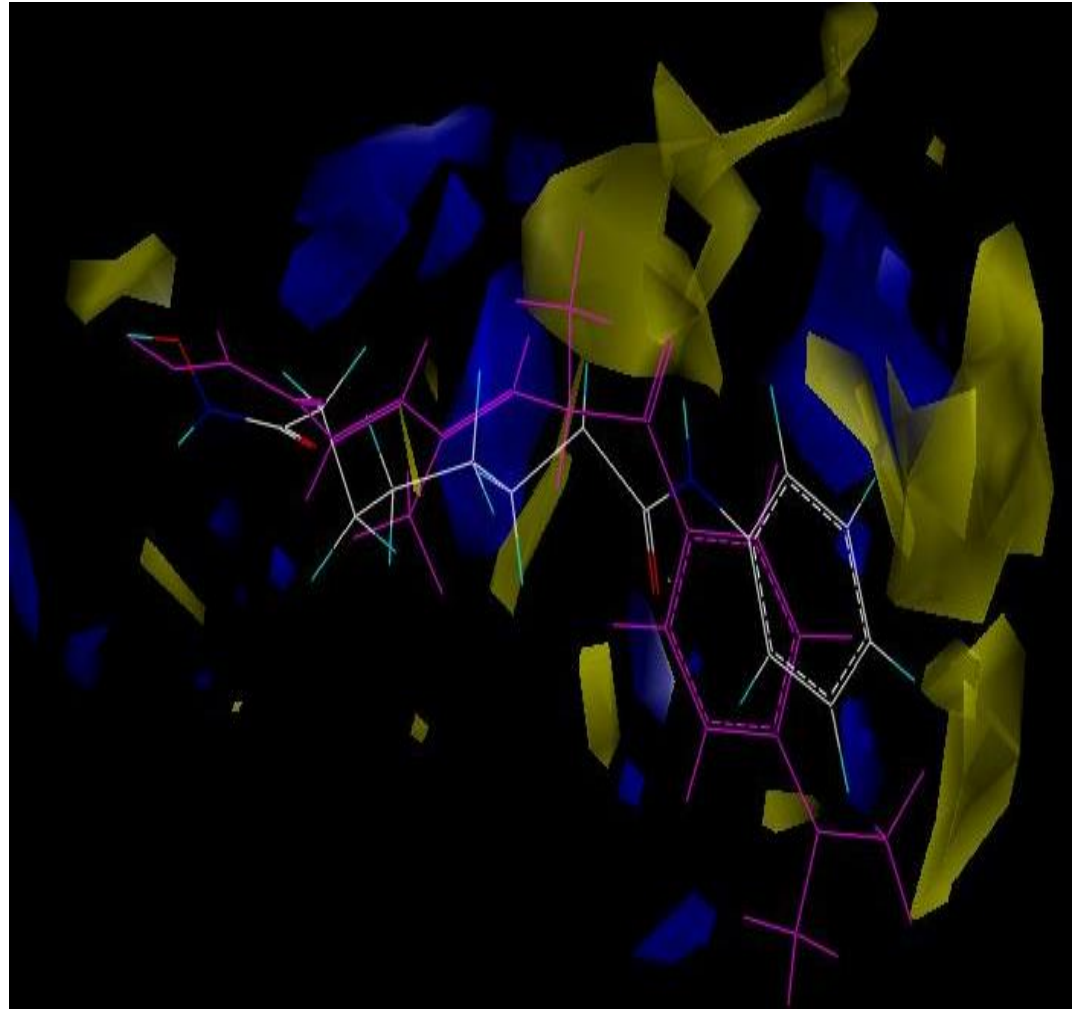


GRUPPO UNITO

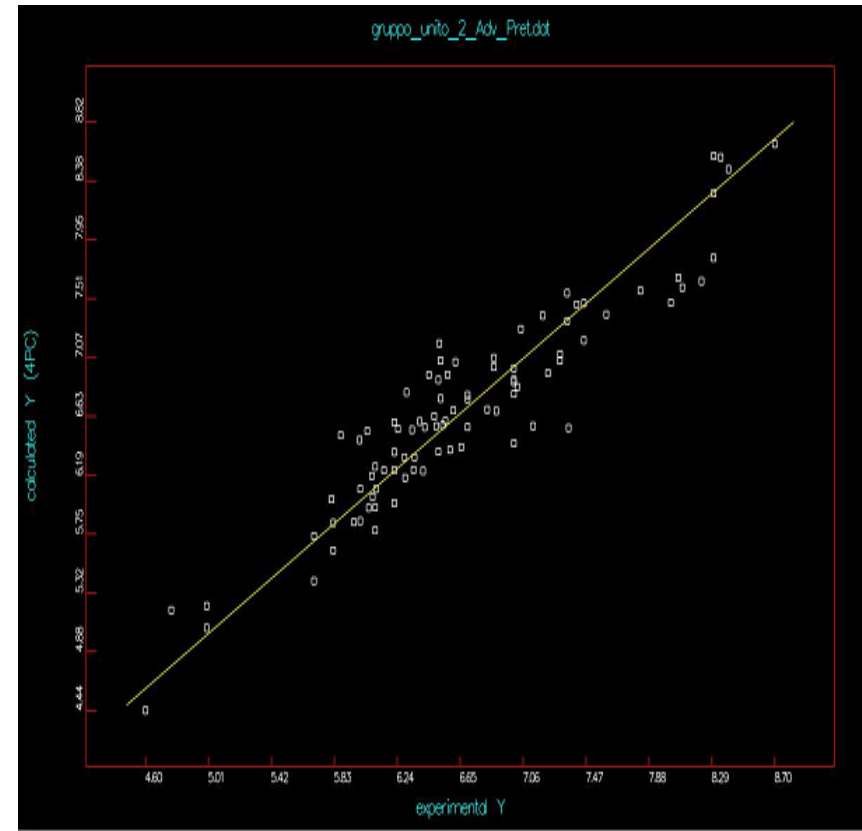
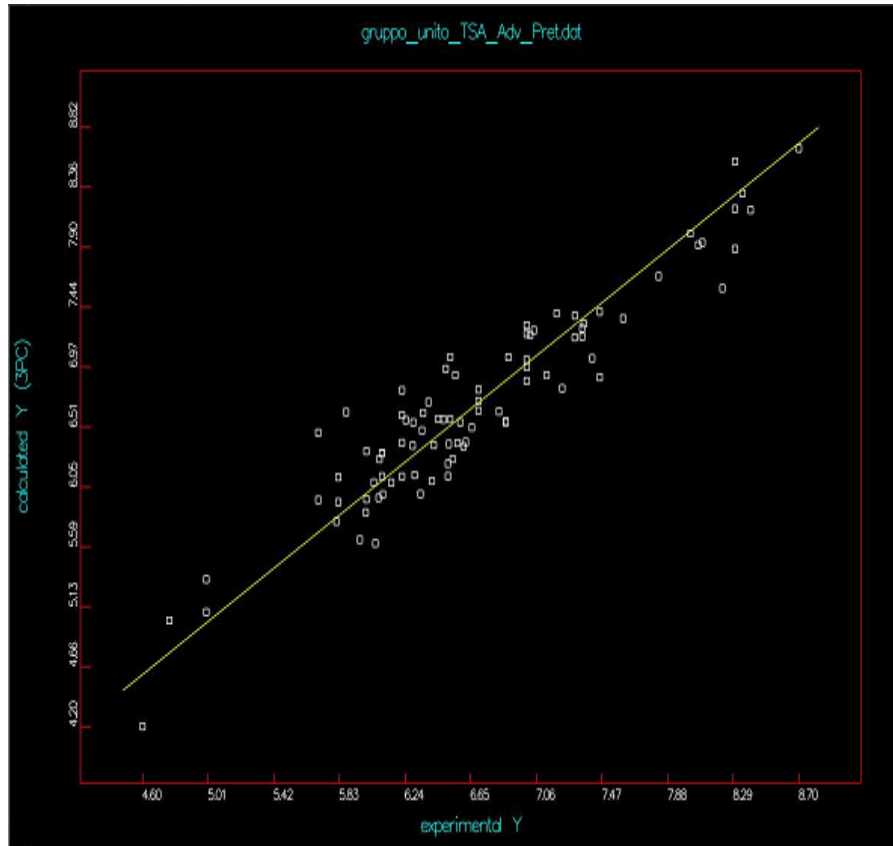
mappa Grid-Golpe
ottenuta dal modello
del gruppo unito con
la molecola del TSA



mappa Grid-Golpe
ottenuta dal
modello del
gruppo unito con
la molecola del
TSA (Magenta) e
del SAHA



GRAFICI PLS



PREDIZIONE ESTERNA

grafico PLS di
predizione del test
set PATENTE DA
SAHA con il
modello del
GRUPPO UNITO
FF TSA

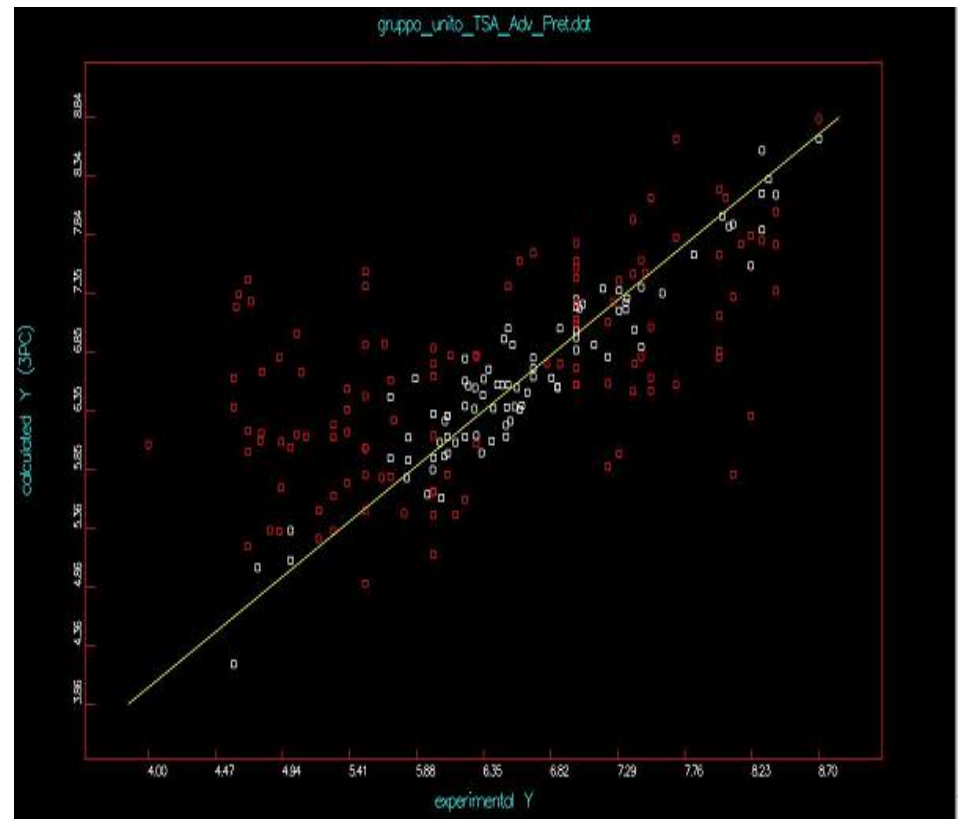


grafico PLS di
predizione del
test set
PATENTE_DA
SAHA con il
modello del
GRUPPO
UNITO FF
SAHA

