3-D QSAR.
Validazione di una nuova metodologia per la costruzione automatica di modelli predittivi.

SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Facoltà di Farmacia e Medicina
Corso di Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche
Tesi Sperimentale in Chimica Farmaceutica
a.a. 2010/2011

Laureanda : Roberta Fazi
Matricola: 1060903

Relatore: prof. Rino Ragno

Scopo del lavoro

- Validazione di un metodo freeware per la costruzione di modelli 3-D QSAR
- Ridefinizione regole allineamento
- Creazione di un database online

- **Q**uantitative **S**tructure-**A**ctivity **R**elationship (QSAR)

$$\log P\ (1/C) = \log D + K\ (\Delta G_h + \Delta G_e + \Delta G_s + etc.) + costante$$

MIF
+
PLS

3-D QSAR

Comparative Molecular Field Analysis

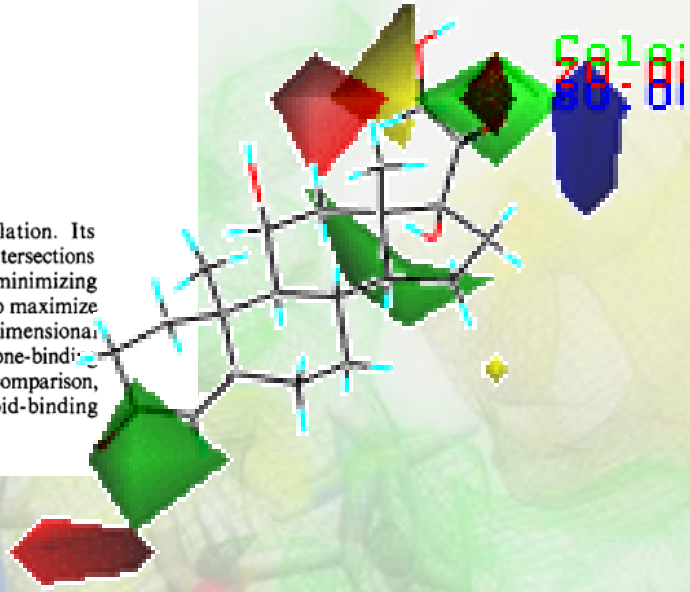
J. Am. Chem. Soc. **1988**, *110*, 5959–5967

Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA). 1. Effect of Shape on Binding of Steroids to Carrier Proteins

Richard D. Cramer, III,* David E. Patterson, and Jeffrey D. Bunce

Contribution from Tripos Associates, 1699 South Hanley Road, St. Louis, Missouri 63144. *Received January 5, 1988*

Abstract: Comparative molecular field analysis (CoMFA) is a promising new approach to structure/activity correlation. Its characteristic features are (1) representation of ligand molecules by their steric and electrostatic fields, sampled at the intersections of a three-dimensional lattice, (2) a new "field fit" technique, allowing optimal mutual alignment within a series, by minimizing the RMS field differences between molecules, (3) data analysis by partial least squares (PLS), using cross-validation to maximize the likelihood that the results have predictive validity, and (4) graphic representation of results, as contoured three-dimensional coefficient plots. CoMFA is exemplified by analyses of the affinities of 21 varied steroids to corticosteroid- and testosterone-binding globulins. Also described are the sensitivities of results to the nature of the field and the definition of the lattice and, for comparison, analyses of the same data using various combinations of other parameters. From these results, a set of ten steroid-binding affinity values unknown to us during the CoMFA analysis were well predicted.



- ✓ **Spaziatura nodi della griglia 2 Å**
- ✓ **Contributi sterici e elettrostatici**
- ✓ **Visualizzazione grafica mediante *CoMFA Steric/Electrostatic contour maps***

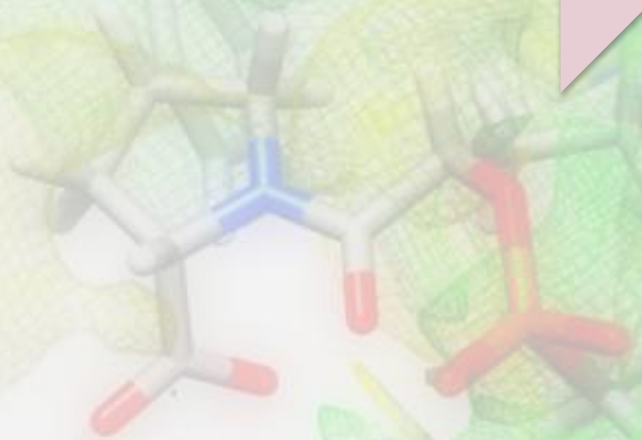
Cramer, R. D.; Patterson, D. E.; Bunce, J. D., Comparative Molecular-Field Analysis (Comfa) .1. Effect of Shape on Binding of Steroids to Carrier Proteins. J Am Chem Soc ***1988,*** *110 (18), 5959-5967.*

Obiettivi 3-D QSAR

- Spiegazione dei dati Biologici su base tridimensionale
- Ottimizzazione molecole esistenti
- Predizione composti non ancora saggiati

Costruzione di un modello

- Scelta del training set
- Allineamento delle molecole
- Calcolo del campi di interazione molecolare (MIF)
- Generazione del modello statistico
- Validazione interna, esterna e y-scrambling



Costruzione di un modello

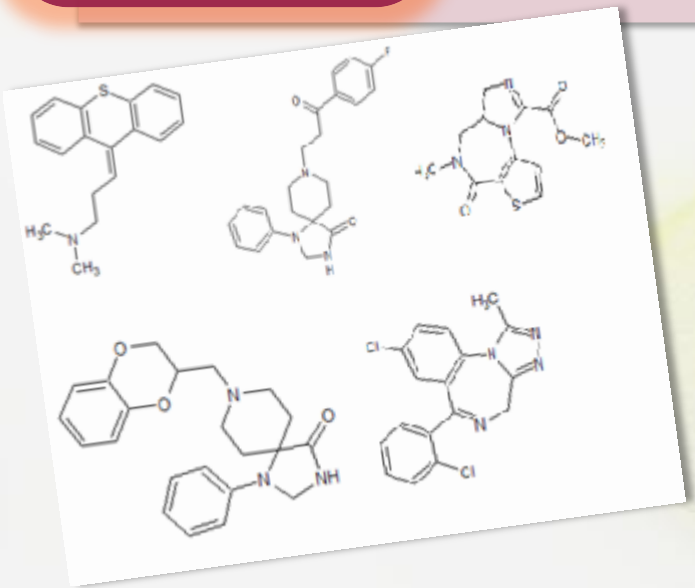
Scelta del training set

Allineamento delle molecole

Calcolo del campi di interazione molecolare (MIF)

Generazione del modello statistico

Validazione interna, esterna e y-scrambling



Costruzione di un modello

Scelta del training set

Allineamento delle molecole

Calcolo del campi di interazione molecolare (MIF)

Generazione del modello statistico

Validazione interna, esterna e y-scrambling

Costruzione di un modello

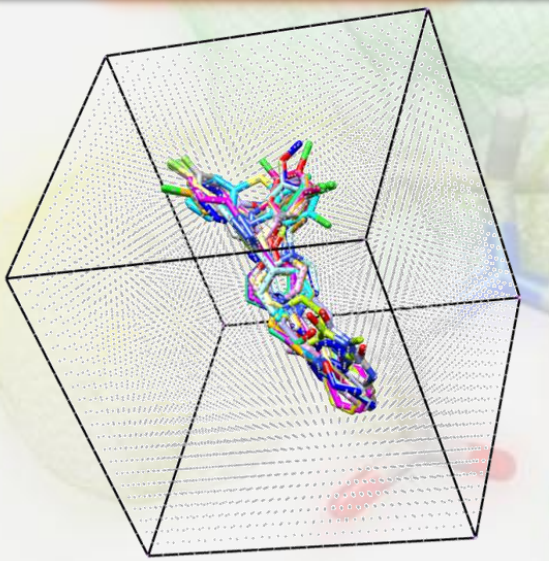
Scelta del training set

Allineamento delle molecole

Calcolo del campi di interazione molecolare (MIF)

Generazione del modello statistico

Validazione interna, esterna e y-scrambling



Costruzione di un modello

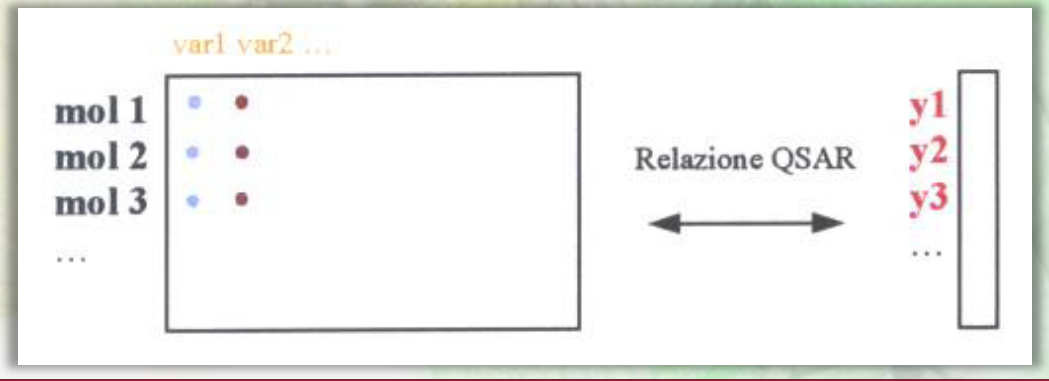
Scelta del training set

Allineamento delle molecole

Calcolo del campi di interazione molecolare (MIF)

Generazione del modello statistico

Validazione interna, esterna e y-scrambling



Costruzione di un modello

Scelta del training set

Allineamento delle molecole

Calcolo del campi di interazione molecolare (MIF)

Generazione del modello statistico

Validazione interna, esterna e y-scrambling

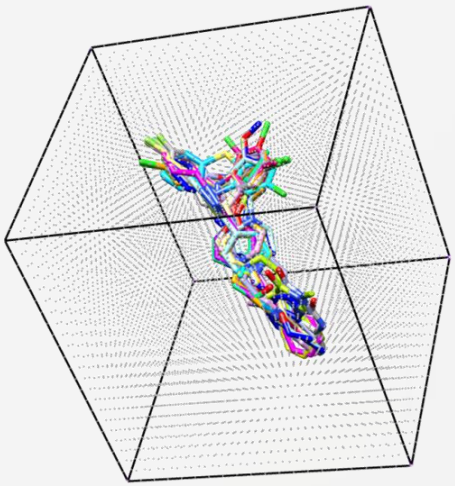
$$SDEP = \sqrt{\sum \left(y_{\exp} - y_{pred}\right)^2 / n-1}$$

$$Q^2 = 1 - \sum \left(y_{\exp} - y_{pred}\right)^2 / \sum \left(y_{\exp} - (y)\right)^2$$

AutoGrid/R

AutoGrid

Calcolo dei Campi di Interazione Molecolare (MIF)

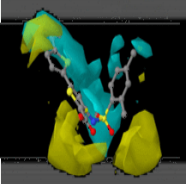


Otto differenti probe considerati
(A, C, HD, N, NA, OA, e, d)

Distanza dei nodi della griglia
definibile dall'utente
(default 1Å)

Analisi di regressione PLS (Partial Least Square)

- ✓ Modello Pretrattato
- ✓ Modello con selezione delle variabili (GA)
- ✓ Cross-Validazione (LOO, K-F5)
- ✓ Generazione contour maps CoMFA-like



Dataset

Nome modello	Training Set	Test Set
ACE	76	38
AchE	74	37
BZR	98	49
GPB	44	22
COX2	188	94
DHFR	237	124
THERM	51	25
THR	59	29
ATA	72	22
ARB	28	//
CCR5	63	12
YOPH	35	4
KOA	31	8
MX	29	//
DAT	36	6

Nome modello	Training Set	Test Set
TP2A	24	//
CBRA	32	//
EDC	121	10
AI	78	//
HIVPR	93	20
GSK3B	34	8
STEROIDS	21	//
RYR	18	//
GHSM	31	//
D2R	32	6
D4R	32	6
PTC	40	//
DIAZEPAM	42	//
TAPAP2	72	16
AC	30	5

30 dataset diversi
2341 molecole suddivise in Training Set e Test Set

Mittal, R. R.; Harris, L.; McKinnon, R. A.; Sorich, M. J., Partial charge calculation method affects CoMFA QSAR prediction accuracy. Journal of chemical information and modeling 2009, 49 (3), 704-9.

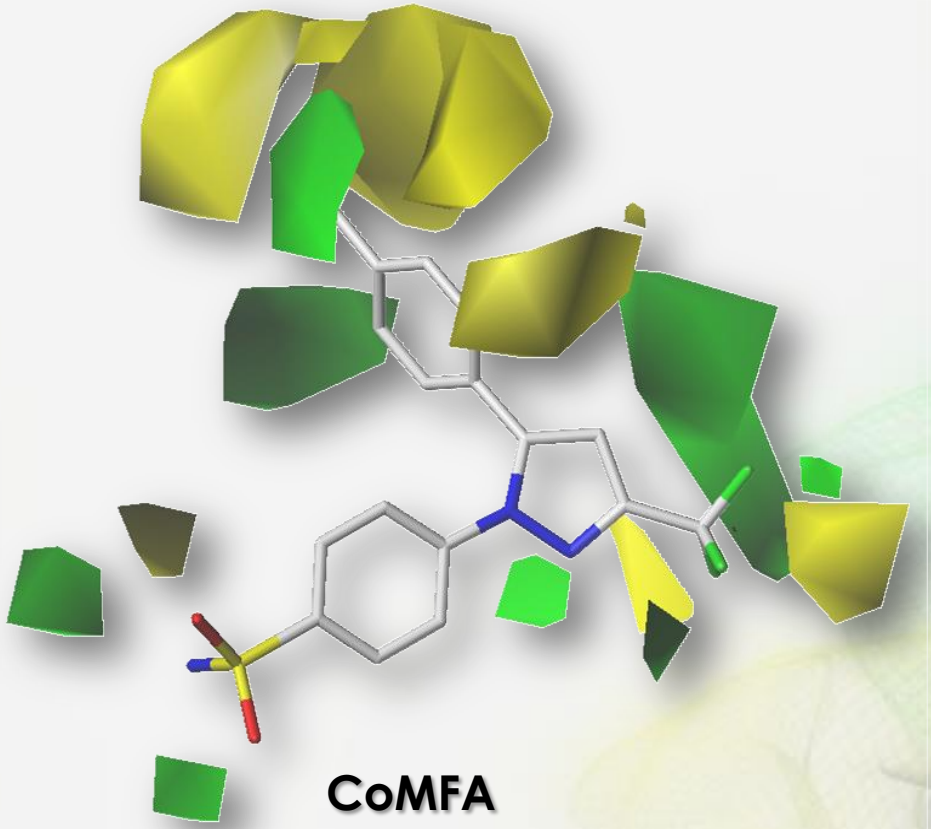
Risultati

Nome modello	CoMFA	Autogrid/R pretrattato		Autogrid/R GA	
	q2	q2	PC	q2	PC
ACE	0,644	0,64	2	0,708	3
AchE	0,544	0,40	3	0,532	3
BZR	0,375	0,34	3	0,441	3
GPB	0,141	0,34	4	0,661	5
COX2	0,358	0,41	5	0,479	3
DHFR	0,682	0,59	5	0,622	3
THERM	0,458	0,47	3	0,549	3
THR	0,595	0,48	3	0,606	3
ATA	0,115	0,16	3	0,403	3
ARB	0,406	0,35	3	0,616	3
CCR5	0.780	0,76	2	0,831	2
YOPH	0,771	0,76	1	0,839	2
KOA	0,695	0,62	4	0,702	3
MX	0,723	0,71	2	0,867	2
DAT	0,773	0,07	3	0,452	3
TP2A	0,644	0,64	2	0,708	3
CBRA	0,544	0,40	3	0,532	3

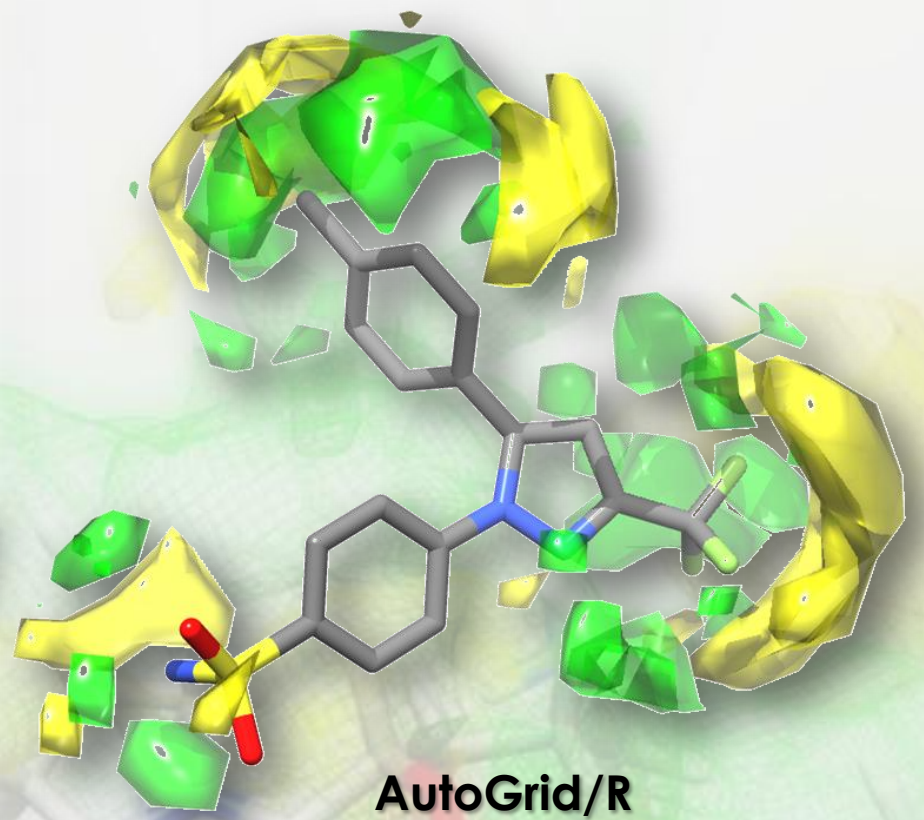
Nome modello	CoMFA	Autogrid/R pretrattato		Autogrid/R GA	
	q2	q2	PC	q2	PC
EDC	0,413	0,35	1	0,506	3
AI	0,610	0,63	3	0,759	3
HIVPR	0,597	0,45	1	0,549	2
GSK3B	0,698	0,69	3	0,811	3
STEROIDS	0,76	0,49	4	0,663	3
RYR	0,466	neg		0,502	2
GHSM	0,306	0,32	1	0,634	4
D2R	0,757	0,62	4	0,732	3
D4R	0.491	0,46	3	0,546	3
PTC	0,768	0.67	3	0,813	4
DIAZEPAM DS/DI	0.79	0,73	3	0,817	3
DIAZEPAM DI	0.70	0.30	3	0,691	5
DIAZEPAM DS	0.73	0,41	3	0,596	4
TAPAP2 thrombin	0.613	0,58	3	0,686	3
TAPAP2 trypsin	0.636	0,56	2	0,692	3
TAPAP2 Xa	0.429	0,41	4	0,555	3
AC		0.35	5	0.412	4

272 modelli generati

Confronto *contour maps*



CoMFA

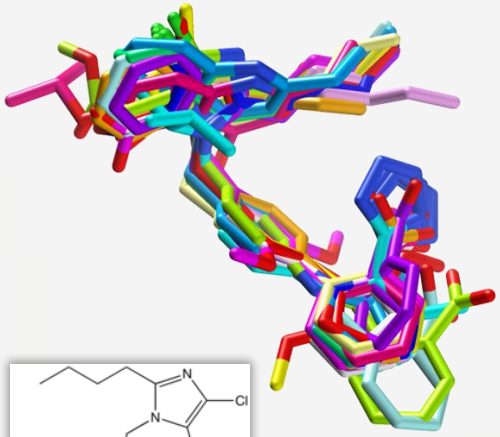


AutoGrid/R

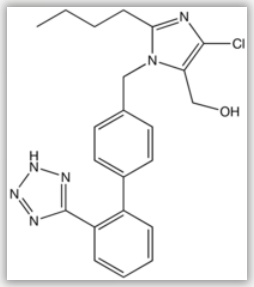
Le mappe realizzate con la procedura Autogrid/R risultano simili e comparabili a quelle ottenute con CoMFA.

Regole allineamento

Allineamento Ligand-Based (*atom by atom*)

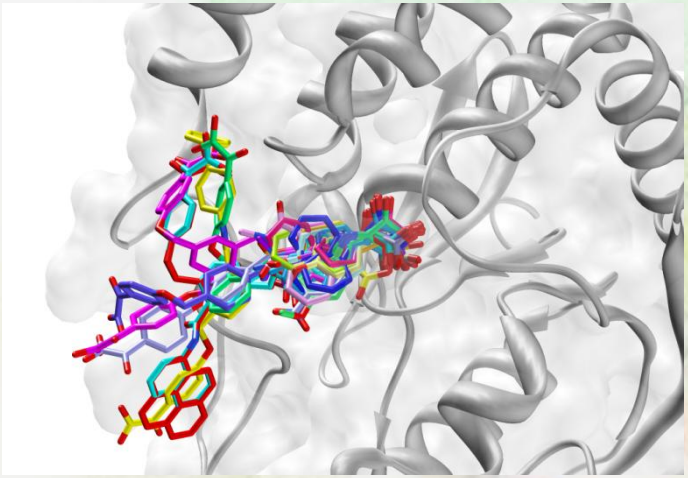


Modello **ARB**



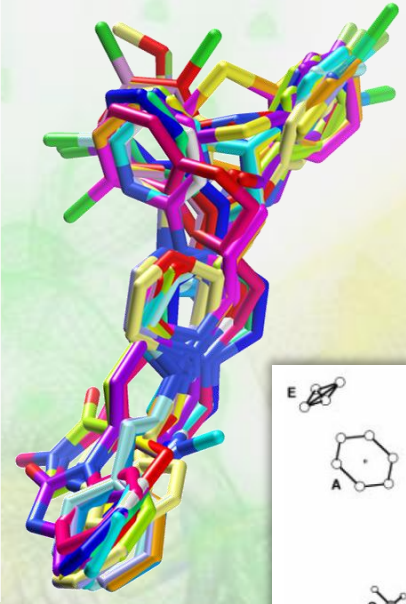
Losartan

Allineamento Structure-Based

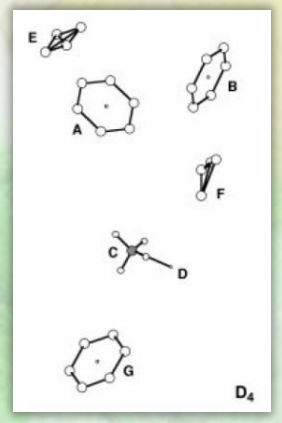


Modello **YOPH**

Allineamento Ligand-Based su farmacoforo



Modello **D2R**



Ridefinizione regole allineamento

Generazione modelli (n-1)

Allineamento molecole ridisegnate

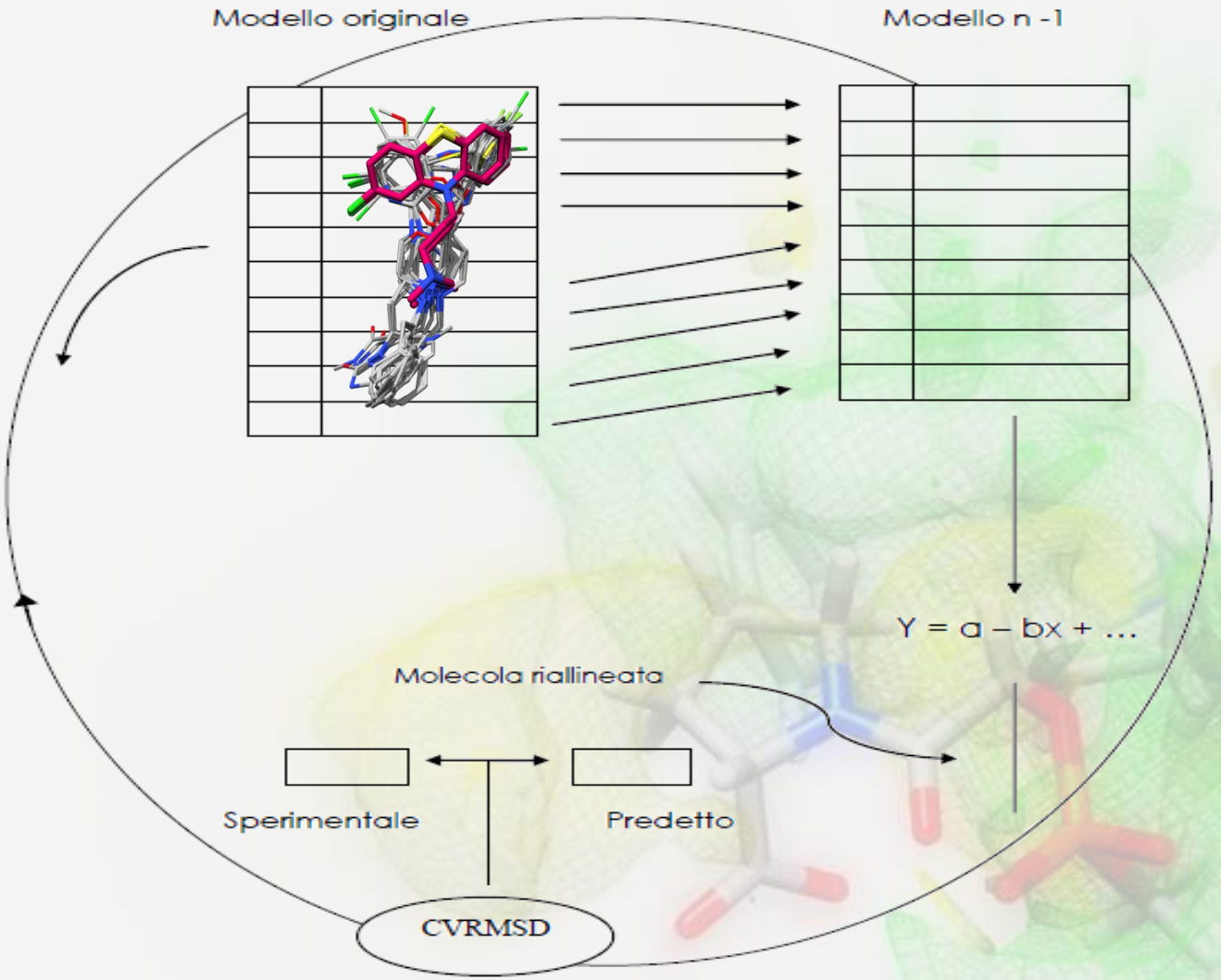
Calcolo dei MIF

Predizione della molecola riallineata

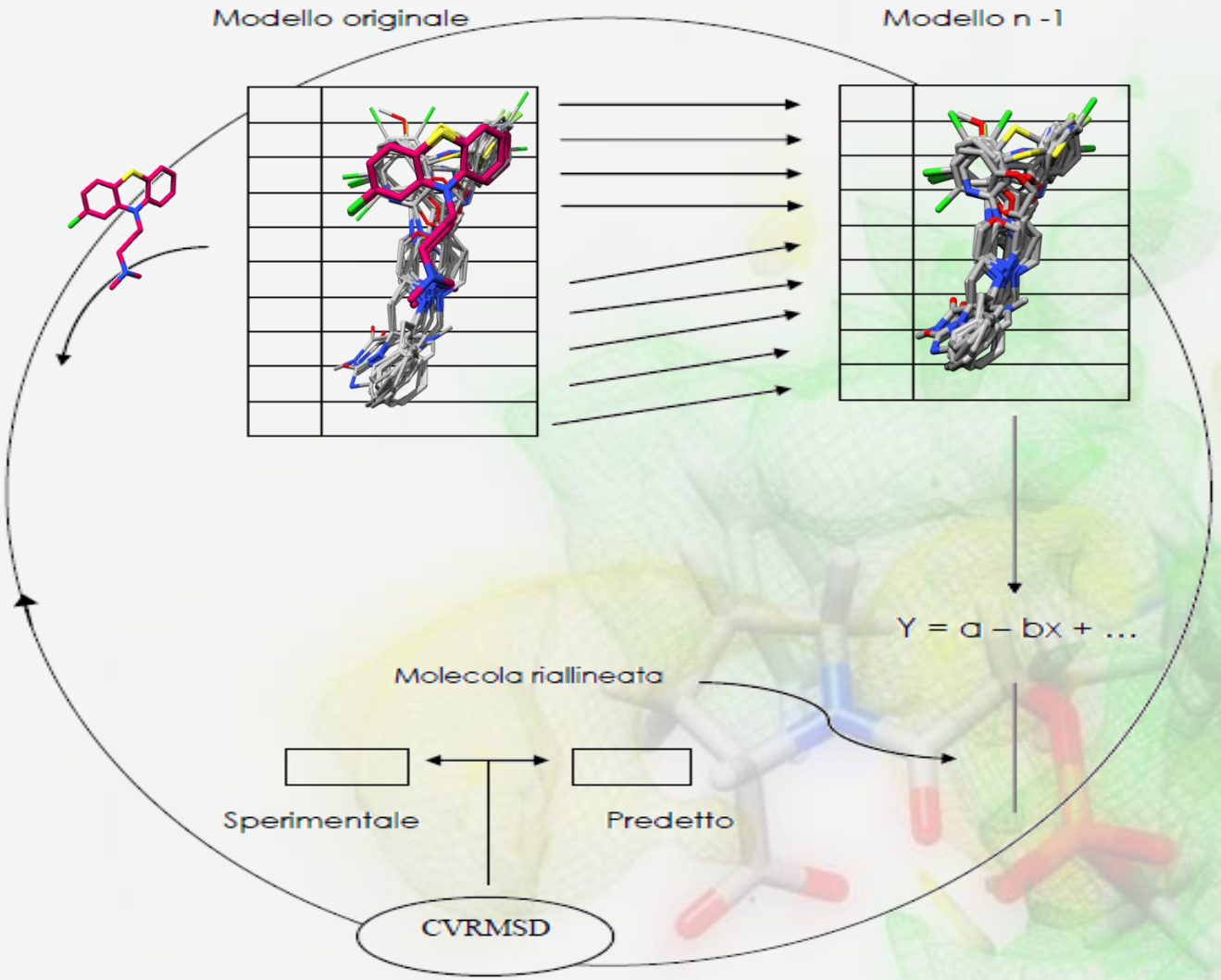
Analisi e confronto dei risultati

Disegno e modellamento 3D delle molecole escluse

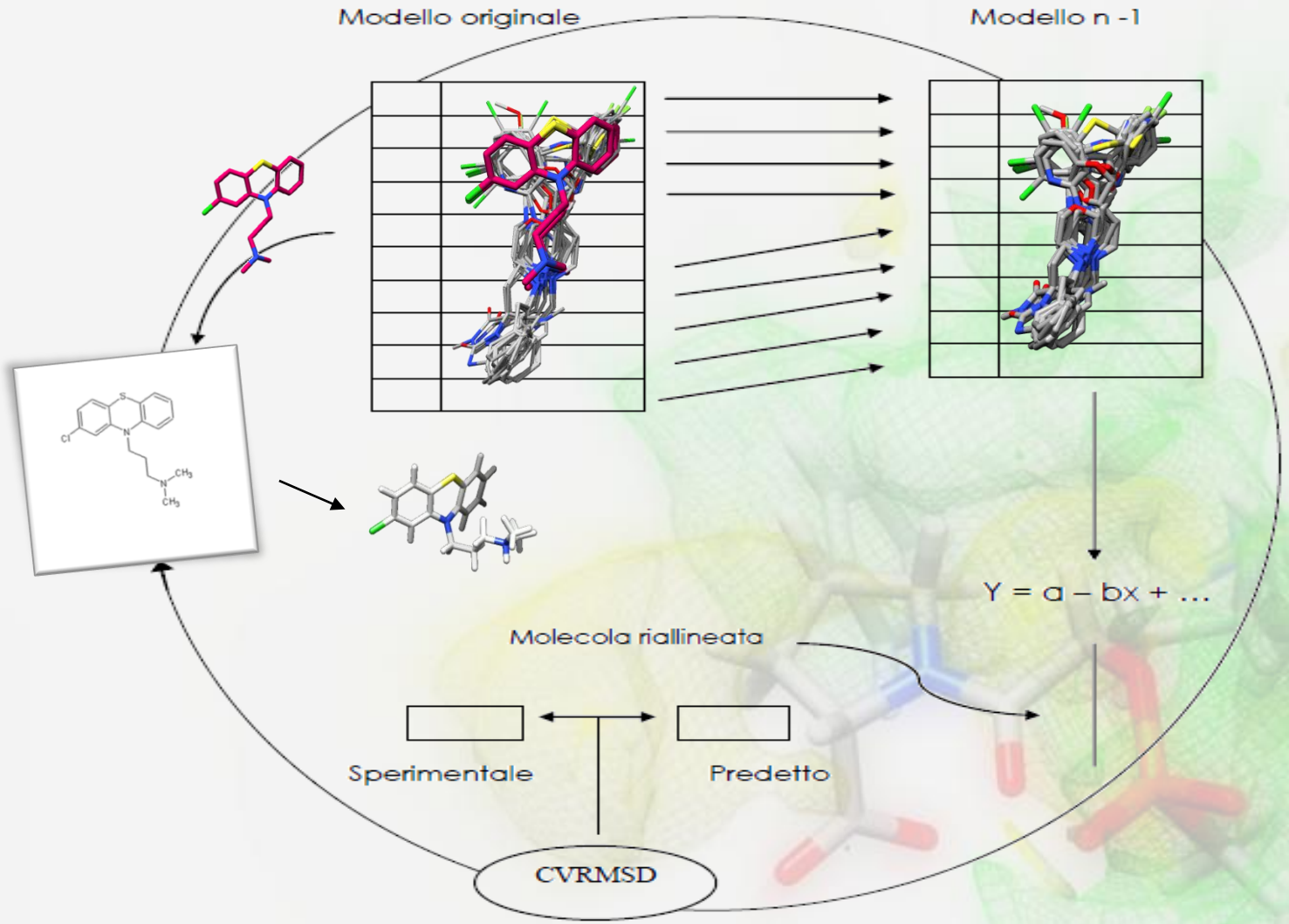
Ridefinizione regole allineamento



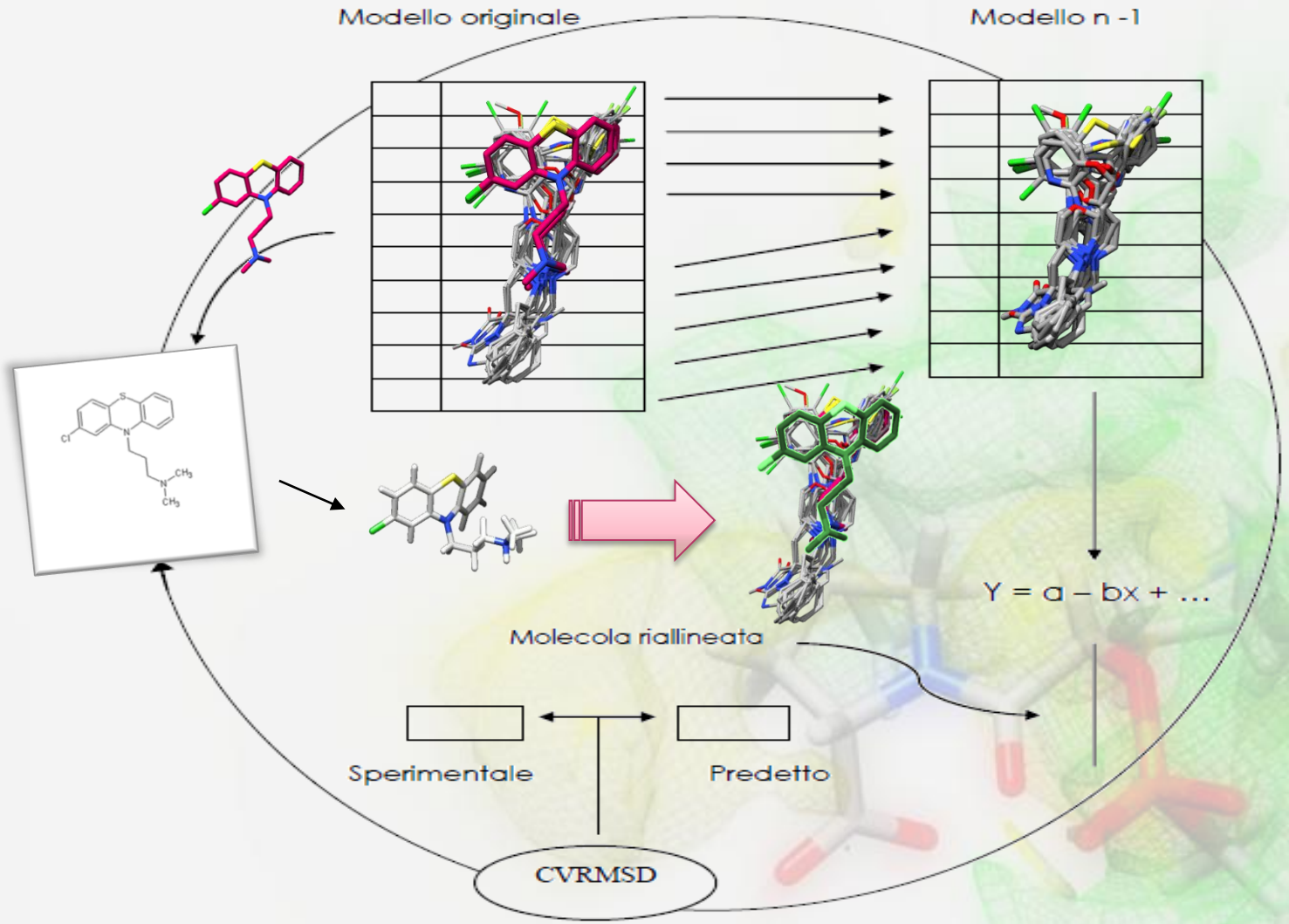
Ridefinizione regole allineamento



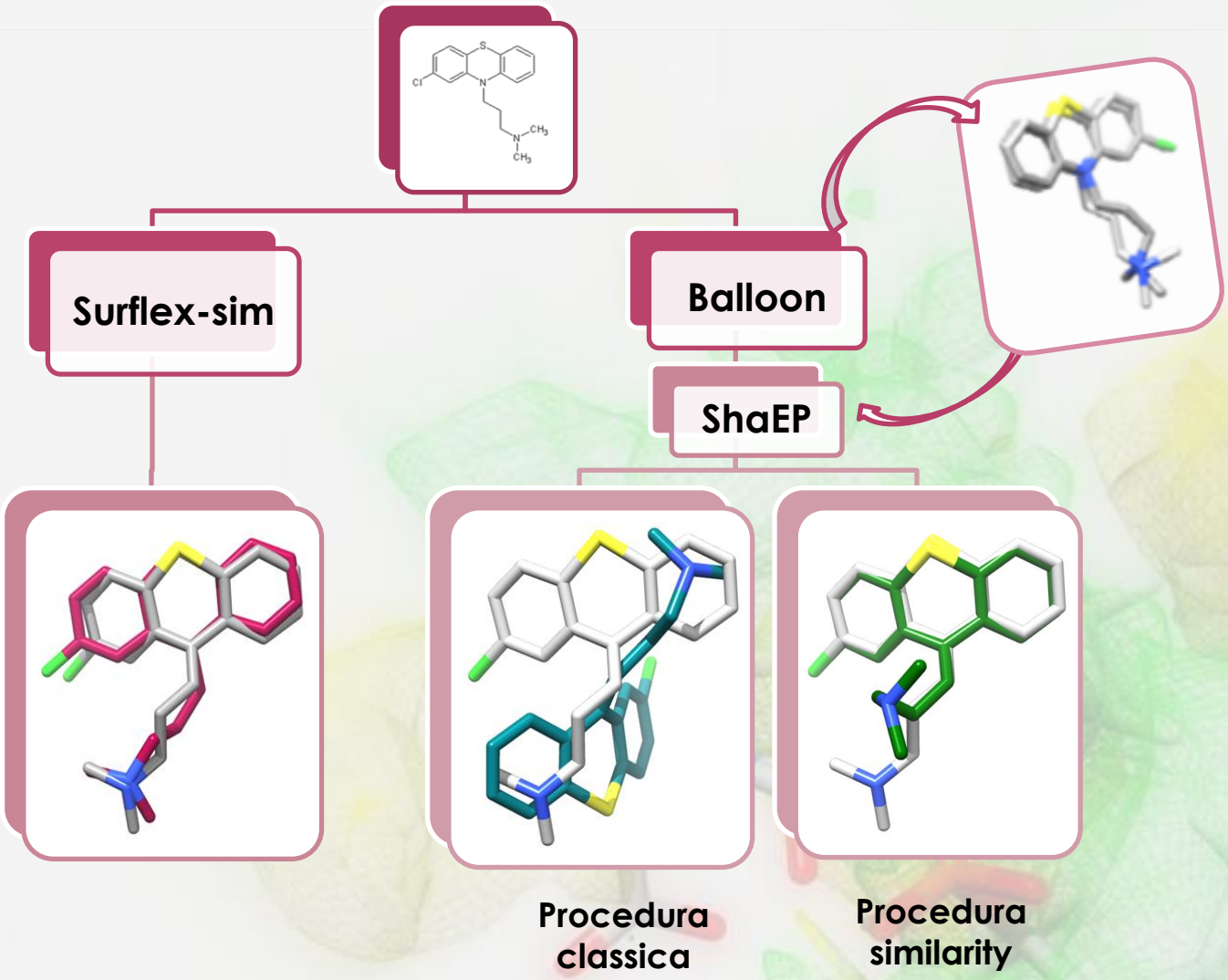
Ridefinizione regole allineamento



Ridefinizione regole allineamento



Ridefinizione regole allineamento



Risultati riallineamento

Modello	LOO		CVRMSD		Tipo di allineamento
	q2	PC	q2	PC	
ACE	0,67	3	0,61	2	Surflex-sim
AchE	0,40	3	0,35	2	Surflex-sim
BZR	0,34	3	0,15	2	Surflex-sim
GPB	0,34	4	0,22	2	Surflex-sim
COX2	0,37	4	0,19	2	Surflex-sim
ATA	0,16	3	0,22	4	Surflex-sim
ARB	0,42	3	0,27	1	Surflex-sim
CCR5	0,77	3	0,51	2	Surflex-sim
YOPH	0,79	2	0,69	2	Surflex-sim
KOA	0,62	4	0,59	2	Surflex-sim
MX	0,76	4	0,83	3	ShaEP-sim
TP2A	0,37	2	0,05	4	Surflex-sim

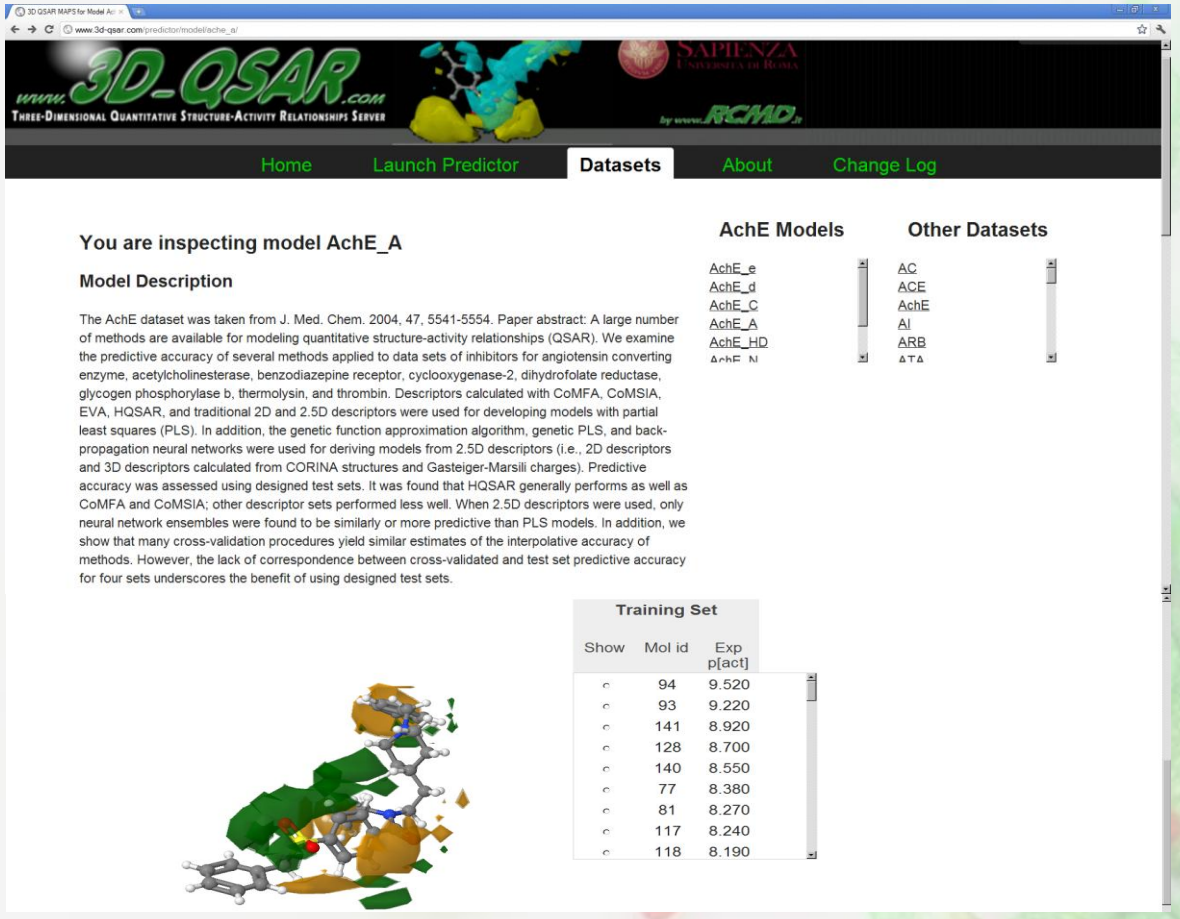
Modello	LOO		CVRMSD		Tipo di allineamento
	q2	PC	q2	PC	
CBRA	0,61	2	0.56	2	Surflex-sim
AI	0,64	3	0.57	3	Surflex-sim
HIVPR	0,47	2	0.37	1	Surflex-sim
GSK3B	0,73	3	0.70	3	Surflex-sim
D2R	0,36	4	0,48	2	Surflex-sim
D4R	0,68	4	0,16	2	Surflex-sim
DIAZEPAM DS/DI	0,51	3	0,58	3	Surflex-sim
DIAZEPAM DI	0,81	3	0.11	1	ShaEP-sim
DIAZEPAM DS	0,42	3	0.39	2	Surflex-sim
TAPAP2_thrombin	0,49	2	//		none
TAPAP2_trypsin	0,58	4	0.23	1	Surflex-sim
TAPAP2_Xa	0,43	3	0.22	2	Surflex-sim

Conclusioni

- Efficacia e robustezza del metodo Autogrid/R
  - Validato su 272 modelli
- Allineamento di molecole esterne
  - Metodo CVRMSD
- Creazione di un database online di modelli 3-D QSAR
  - In grado di predire l'attività biologica di molecole incognite

Conclusioni

www.3d-qsar.com



Alexandros Patsilinakos, Flavio Ballante, Ira Musmuca, Rino Ragno, 3-D QSAR SERVER - A 3-D QSAR Model Database for Virtual Screening. In *14th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry* Thessaloniki, Greece, **2010**

Grazie per l'attenzione

Ringrazio il Prof. Ragno e l'RCMD.